

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TRASTUZUMAB TEDAVİSİ ALAN HER2 POZİTİF METASTATİK
MEME KANSERİ HASTALARINDA BAŞLANGIÇ ANINDAKİ
VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN ORTALAMA YAŞAM SÜRESİ VE
PROGRESYONA KADAR GEÇEN SÜRE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ
VE DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Aydan KÖKEN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güngör UTKAN**

Ankara 2015

KABUL VE ONAY

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değerli hocalarıma, tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Güngör UTKAN' a, istatistiksel değerlendirmelerin yapılması ve yorumlanmasında yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Hakan Akbulut' a ve asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme, dostlarıma ve sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Aydan KÖKEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MEME KANSERİ	3
2.1.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Meme Kanserinde Etiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.2.1. Yaş	4
2.1.2.2. Ailesel Faktörler	5
2.1.2.3. Genetik Faktörler.....	6
2.1.2.4. Hormonal ve Endokrin Faktörler.....	7
2.1.2.5. Diyet ve Çevresel Faktörler.....	8
2.1.2.6. Radyasyon Maruziyeti.....	10
2.1.2.7. Memenin Premalign ve Benign Lezyonları.....	10
2.1.3. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	12
2.1.3.1. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu	12
2.1.3.2. Histolojik Tip ve Grade	12
2.1.3.3. Tümör Çapı.....	13
2.1.3.4. Lenfovasküler İnvazyon	13
2.1.3.5. Hasta Yaşı ve Etnik Köken.....	13
2.1.3.6. Steroid Hormon Reseptör Durumu.....	14
2.1.3.7. Proliferasyon Markerları	14
2.1.3.8. Her2/neu Durumu.....	15
2.1.3.9. Diğer Faktörler	15
2.1.3.10. Genetik Profil ve Multigen Testleri.....	16

2.1.4. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması	16
2.1.4.1. İn Situ Karsinomlar	17
2.1.4.2. İnvaziv Karsinomlar	18
2.1.5. Meme Kanserinde Evreleme.....	21
2.1.5.1. Meme Karsinomunda TNM sınıflaması.....	21
2.1.6. Meme Kanserinde Klinik Özellikler.....	27
2.1.7. Meme Kanserinde Tanı.....	27
2.1.8. Meme Kanserinde Tedavi	29
2.1.8.1. Cerrahi Tedavi	29
2.1.8.2. Radyoterapi (RT).....	30
2.1.8.3. Sistemik Kemoterapi	30
2.1.8.4. Hormonal Tedavi.....	33
2.1.8.5. Hedefe Yönelik Tedaviler	34
2.2. OBEZİTE	35
2.2.1. Obezite Tanımı ve Epidemiyoloji.....	35
2.2.2. Obezite ve meme kanseri	37
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER	41
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	41
3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ	41
3.2.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	41
3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	42
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
ÖZET	53
SUMMARY	55
7. KAYNAKÇA.....	57

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACS	: Amerika Kanser Topluluğu
ADH	: Atipik duktal hiperplazi
ALH	: Atipik lobuler hiperplazi
CK	: Sitokeratin
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ER	: Östrojen reseptörü
GSK	: Genel sağkalım
Her2	: İnsan epidermal büyüme faktörü 2
HR	: Hormon reseptörü
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
IL-6	: İnterlökin 6
LCIS	: Lobuler karsinoma in situ
M	: Metastaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
N	: Bölgesel lenf nodu
OKS	: Oral kontraseptif
PARP	: Poli ADP riboz polimeraz
PR	: Progesteron reseptörü
PSK	: Progresyonsuz sağkalım
RT	: Radyoterapi
SERM	: Selektif östrojen reseptör modülatörü
SHBG	: Seks hormonu bağlayan globulin
T	: Tümör
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Obezite ve meme kanseri ilişkisi	40
Şekil 2. VKİ ile progresyonsuz sağ kalım (PSK) ilişkisi	45
Şekil 3. VKİ ile genel sağkalım (GSK) ilişkisi.....	46
Şekil 4. PSK ve menopoz durumu arasındaki ilişki.....	47

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Meme kanseri risk faktörleri	5
Tablo 2. Epitel meme lezyonları ve invaziv karsinom gelişme riski	11
Tablo 3. Meme kanserinin DSÖ sınıflaması	17
Tablo 4. DCIS alt tipleri	18
Tablo 5. Meme kanserinin evrelere göre sınıflaması (NCNN 2015)	24
Tablo 6. Meme kanserinin moleküler alt tipleri	25
Tablo 7. Metastatik meme kanserinde kullanılan kemoterapi rejimleri (NCNN 2015)	32
Tablo 8. VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırılması (DSÖ)	36
Tablo 9. VKİ' ne göre hastaların özellikleri.....	44
Tablo 10. PSK' ya etki eden faktörlerin cox regresyon analiz yöntemi ile değerlendirilmesi.....	47
Tablo 11. Ortalama yaşam süresine etki eden faktörler	48

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %25-%30' unu oluşturmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı mortalitenin %18' ini oluşturmaktadır (1). Meme kanseri için birçok risk faktörü vardır ve bunlardan bir tanesi de obezitedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi; sağlığı bozacak ölçüde vücutta yağ birikmesi olarak tanımlamıştır. DSÖ tarafından yapılan sınıflamaya göre; vücut kitle indeksi (VKİ) 18.5 kg/m² altında olanlar zayıf, 18.5-24.9 kg/m² arası olanlar normal kilolu, 25-29.9 kg/m² arası olanlar fazla kilolu, 30-39.9 kg/m² arası olanlar obez, 40 kg/m² üzeri olanlar morbid obez olarak tanımlanmıştır. Obezite kadınlarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi arttırmaktadır ve meme kanseri için de bir risk faktörü olarak bilinmektedir (2). Kadınlarda kilo artışı; meme kanseri riski ile doğru orantılıdır. Her 5 kilo artışında risk 1.05, her 15-20 kilo artışında meme kanseri görülme riski 1.5 kat artmaktadır (3). Normal kilolular ile kıyaslandığında obezlerde meme kanseri gelişme riski %31 daha fazladır (4). Ayrıca yapılan çalışmalar; obez meme kanseri hastalarının, hastalısız sağ kalım oranlarının daha düşük olduğunu ve daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir (5). Premenopozal meme kanseri olan 1177 hastanın katıldığı bir çalışma; VKİ yüksek olan hastaların düşük olanlara oranla ilk 5 yılda 2.5 kat daha fazla ölüm riskine sahip olduğunu göstermiştir (6).

Trastuzumab; insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (Her2=cerbB2) nin hücre yüzeyindeki epitopuna karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Her2 insan epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesi üyesidir. Tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörüdür. Normalde hücre büyümesi ve çoğalmasında rol alır. Her2 gen amplifikasyonuna bağlı Her2 aşırı ekspresyonu meydana gelir ve bunun sonucunda hücrelerin proliferasyona eğilimi olur (7). Her2 aşırı ekspresyonu meme kanseri tanımlı hastaların %30' unda görülür ve kötü prognostik faktördür (8).

Trastuzumab ve VKİ arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar son yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalar; obezlerde artmış leptin düzeyinin trastuzumab direnci ile ilişkili olduğunu ve Her2 pozitif obez hastalarda prognoz daha kötü olduğunu

göstermiştir (9). Jennifer A. Crozier ve arkadaşlarının adjuvan kemoterapi alan Her2 pozitif meme kanseri hastalarında yaptığı bir çalışmada; normal kilolu olan hastalarda, fazla kilolu ve obezlere göre hastalıksız sağ kalım oranları daha iyi bulunmuştur ancak trastuzumab tedavisi alan grupta VKİ' den bağımsız olarak sağ kalım oranları daha iyi bulunmuştur (10). VKİ' nin kötü prognostik özelliği Her2 pozitif olan hastalarda da mevcuttur. Ancak trastuzumab tedavisinin bu farkı ortadan kaldırdığı düşünülebilir.

Literatürde; trastuzumab tedavisi alan Her2 pozitif metastatik meme kanseri hastalarında VKİ ve sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen az miktarda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada; trastuzumab tedavisi alan Her2 pozitif metastatik meme kanseri hastalarında, tedaviye başlangıç anındaki VKİ' in ortalama yaşam süresi ve progresyona kadar geçen süre üzerine etkisi ve VKİ' in diğer prognostik faktörlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

2.1.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin %25-30' unu oluşturmaktadır. Kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %18' ini oluşturmaktadır (1). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 1.38 milyon yeni vaka bildirilmekte ve her yıl yaklaşık 460.000 kadın meme kanserinden kaybedilmektedir (11). 2020 yılında yıllık yeni vaka bildiriminin 1.7 milyona ulaşması beklenmektedir (12).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de 2014 yılında; 232.670 yeni invaziv meme kanseri vakası ve 62.570 yeni karsinoma in situ vakası beklenmektedir. İn situ vakaların %83' ünün duktal karsinoma in situ (DCIS), %11' inin lobuler karsinoma in situ (LCIS) olması beklenmektedir (13). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı' nın 2009 kanser istatistik verilerine göre yaptığı açıklamalarda; Türkiye'de kanser sıklığı; dünya ve gelişmekte olan dünya ülkeleriyle benzerlik göstermektedir. Kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanseri, ülkemizde her 4 kadından birinde görülmektedir. Ülkemizde meme kanseri yaş dağılımı incelendiğinde vakaların %42.5' inin 15-49 yaşları arasında olduğu görülmektedir. Türkiye' de meme kanserinin %8.4' ü tanı anında ileri evre kanser vakalarından oluşmaktadır (14).

Mamografi gibi tarama yöntemlerinin artan kullanımına bağlı olarak 1987-1990 yılları arasında in situ karsinomların insidansı artmıştır, bu artış özellikle 50 yaş ve üstü olan kadınlarda görülmüştür. 1999 yılından sonra 50 yaş ve üstü kadınlarda insidans hızı stabil kalırken 50 yaşından genç olan kadınlarda artış devam etmiştir (15). İnvaziv meme kanseri insidansı ise artan tarama programlarının kullanımına bağlı olarak 1987-1990 yılları arasında artış göstermiş olup 1990 ların başında stabil bir hıza ulaşmıştır. 2002-2003 yılları arasında ise yaklaşık %7' lik bir azalma olmuştur (16). Bu azalma o yıllarda postmenopozal hormonal tedavi kullanımının zararına yönelik yapılan çalışmaların yayınlanmasına bağlanmıştır (16). 2004 yılından itibaren invaziv meme kanseri insidans hızı aynı oranda stabil olarak devam etmektedir.

Meme kanseri görülme sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Uluslararası Kanseri Ajansı' nın açıklamalarına göre meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek; meme kanserinden ölüm ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür.

Bu durumun az gelişmiş ülkelerde yaşayan kadınların; meme kanseri teşhis, tarama ve tedavi hizmetlerine ulaşmaktaki sıkıntıdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

ABD' de meme kanseri görülme insidansı İspanya kökenli olmayan beyaz kadınlarda en yüksektir. Yıllık insidans oranları İspanya kökenli olmayan beyazlarda 125.4/100.000, Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda 116.1/100.000, Latin Amerika ve İspanya kökenli Amerikalılarda 91/100.000 olarak bildirilmiştir. 40 yaş altı kadınlarda ise Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda insidans daha fazladır. Ayrıca bu kadınlarda; tanı anında tümör çapı daha büyük (>5 cm), tanı anındaki evre daha ileridir ve her yaşta meme kanserinden ölüm sıklığı daha fazladır (17).

2.1.2. Meme Kanseri Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve gelişiminde genetik, çevresel, hormonal ve fizyolojik faktörler yer almaktadır. Cinsiyet, yaş, aile öyküsü, erken menarş, geç menopoz değiştirilemeyen risk faktörleri iken, obezite, postmenopozal hormonal tedavi, sigara ve alkol kullanımı değiştirilebilen risk faktörleridir (17).

Meme kanseri; hücresel düzeyde bir takım moleküler değişikliklerin meydana gelmesi sonucu oluşur. Bu değişiklikler sonucunda, meme epitelyum hücreleri ölümsüzlük özelliği kazanmakta ve kontrolsüz bir biçimde çoğalarak kitle oluşturmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar meme kanseri için birçok risk faktörü ortaya koymuştur.

2.1.2.1. Yaş

Artan yaş ve kadın cinsiyeti meme kanseri için en önemli risk faktörlerindendir. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. 40 yaşın altında sporadik meme kanseri görülme olasılığı düşük iken, 40 yaşın üstünde bu oran artmaktadır. 50 yaşın altında invaziv

meme kanseri görülme insidansı 44/100.000 iken 50 yaşın üstünde bu oran 345/100.000 olarak bildirilmiştir (18). Yaşam boyunca meme kanseri görülme sıklığı, 50 yaş ve 70 yaş olmak üzere 2 yerde pik yapar. Az diferansiye ve yüksek dereceli kanserler daha erken yaşlarda görülürken, hormon sensitif ve yavaş büyüyen tümörler daha ileri yaşlarda görülür (19).

Tablo 1. Meme kanseri risk faktörleri (20)

RİSK FAKTÖRLERİ	TAHMİNİ GÖRECE RİSK
İleri Yaş	>4
Aile hikâyesi	
• Ailede <50 yaş over kanseri öyküsü	>5
• 1 tane birinci derece akraba	>2
• 2 veya daha fazla akraba (anne, kız kardeş)	>2
Kişisel öykü	
• Pozitif BRCA1/BRCA2 geni	>4
• Atipik hiperplaziler	4-5
• İnsitu kanserler	8-10
Üreme öyküsü	
• Erken ilk adet yaşı (<12yaş)	2
• Geç menopoz	1.5-2
• Geç ilk hamilelik (>30yaş) ve Doğurmamış olmak	2
Hormon tedavisi (Östrojen+progesteron birleşimi)	1.5-2
Doğum kontrol hapı kullanımı	1.25
Yaşam biçimi faktörleri	
• Fazla kilo	1.5-2
• Hareketsiz yaşam tarzı	1.3-1.5
• Alkol tüketimi	1.5

2.1.2.2. Ailesel Faktörler

Ailede özellikle birinci derece akrabalarda meme kanseri varlığı, meme kanseri gelişme riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Anne veya kız kardeşinde meme kanseri öyküsü olanlarda risk 4 kat, iki ya da daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü olanlarda risk 5 kat artmaktadır. Birinci derece akrabaların bir tanesinde erken yaşta (< 50)

meme kanseri hikayesi olan kadınlarda da risk artmıştır (21). Ailede birinci derece akrabasında (özellikle 50 yaşından önce) over kanseri olanlarda, meme kanseri görülme sıklığı 2 kat artmaktadır ve bu kadınların bir kısmında BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu saptanmıştır (17).

- İki ya da daha fazla akrabasında meme ya da over kanseri olanlar
- Ailede 50 yaşından önce meme kanseri öyküsü olanlar
- Ailede hem meme hem over kanseri öyküsü olanlar
- Meme kanseri olan erkek akrabası olanlar
- BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonuna sahip olanlar
- Atalektezi telenjektazi öyküsü olanlarda; meme kanseri riski artmıştır (17).

2.1.2.3. Genetik Faktörler

Meme kanseri olgularının %20-30' unda aile öyküsü olmasına rağmen sadece %5-10' unda genetik yatkınlık saptanmıştır (22). Bu yatkınlığa neden olan mutasyonlar başta BRCA1 ve BRCA2 olmak üzere PTEN, TP53, MLH1, MLH2, CDH1 ve STK11 genlerinde meydana gelen mutasyonlardır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları genel toplumda %1 oranında görülürken, Askenazi Yahudileri gibi bazı etnik gruplarda daha fazla görünür (22).

Ailevi meme kanseri olgularının %15-20' sinde BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu saptanmıştır (23). BRCA1, 17. kromozomun üzerinde yer alırken, BRCA2 geni 13. kromozomun uzun kolu üzerinde yer almaktadır. Her iki gen; DNA integrasyon ve transkripsiyon regulasyonunu sağlayan tümör supresör proteinlerin kodlarını taşır. BRCA1 gen mutasyonu olan bir kadında, 70 yaşında meme kanseri gelişme riski %44-78 arası iken; BRCA2 gen mutasyonu olan bir kadında bu risk %31-56 arası değişmektedir (24, 25). BRCA1 gen mutasyonu olan insanlarda yaşam boyu meme kanseriyle birlikte over, prostat, kolon kanseri görülme sıklığı da artar. BRCA2 gen mutasyonu ise erkek meme kanseri, mesane, prostat, pankreas, fallopan tüp kanserleri, non-Hodgkin lenfoma ve bazal hücreli karsinom için de bir risk faktörüdür. BRCA2 mutasyonu olan kadınlarda meme kanseri;

östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitif ve Her2 negatif ve yüksek gradeli olma eğilimindedir (26, 27).

TP53 gen mutasyonu Li Fraumeni Sendromu ile ilişkili olup bu gen mutasyonu olan bireylerde yaşam boyu meme kanseri gelişme riski oldukça fazladır.

PTEN gen mutasyonu ise Cowden sendromu ile ilişkili olup tiroid kanseri yatkınlığı, intestinal hamartom, kutanöz lezyonlarla ilişkilidir. Bu sendroma sahip kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme oranı % 30 dur (28). Bunlardan daha nadir görülen Lynch ve Peutz-Jeghers sendromu da artmış meme kanseri ile ilişkilidir.

2.1.2.4. Hormonal ve Endokrin Faktörler

Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerden birisi kadının yaşam boyu östrojen gibi üreme hormonlarına fazla miktarda maruz kalmasıdır. Östrojenler, meme dokusunda normal ve neoplastik hücrelerin büyümesini uyarırlar, bununla birlikte replikasyon gösteren hücreler bu uyarıya daha duyarlıdır. Östrojenlerin tümör hücreleri üzerine direkt etkileri de olup, mitojenik büyüme faktörlerinin salgılanmasına neden olurlar (29). Meme kanserli kadınların idrarında östriolün, östron ve östradiole göre azaldığı, plazmalarında ise total ve serbest östradiolün arttığı saptanmıştır (30).

Erken yaşta menarş, geç menopoza, ilk doğumun geç olması ya da hiç doğum yapmama, laktasyon süresinin kısa olması meme kanseri risk faktörlerindendir. 55 yaşında menopoza giren kadınlarda, 45 yaşında menopoza giren kadınlara göre meme kanseri gelişme riski 2 kat daha fazladır. Aynı şekilde ilk doğumunu 30 yaşında yapan kadınlarda, 20 yaşında yapanlara göre meme kanseri gelişme riski 2 kat daha fazladır (31). Yapılan bir meta analizde her 12 ay laktasyon dönemi meme kanseri riskini %4.3 azaltmaktadır (32).

Oral kontraseptif kullanımı (OKS) ve meme kanseri gelişme riskini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Özellikle ailede meme kanseri öyküsü olanlarda OKS kullanımı, meme kanseri riskini arttırmaktadır (33). OKS kullanımına 20 yaşından önce başlayan kadınlarda, daha ileri yaşlarda OKS kullanmaya başlayan kadınlara göre relatif risk daha fazladır. OKS kesilmesi ile risk azalır ve 10 yıl sonra genel popülasyonla aynı seviyelere gelir (34). Bu

hastalarda yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptiflerin meme kanseri riskini arttırdığı bilinmekteyken düşük doz östrojen içeren oral kontraseptiflerde risk artışı kesin değildir. (35)

Postmenopozal dönemde hormon tedavisi kullananlarda meme kanseri riski kullanmayanlara göre artmaktadır. Menopoza girdikten kısa bir süre sonra hormon tedavisi başlayanlarda daha geç başlayanlara göre meme kanseri riski artmıştır (36). Hormon tedavisi kesildikten 5 yıl sonra bu risk azalır (37).

2.1.2.5. Diyet ve Çevresel Faktörler

Meme kanseri insidansının dünya üzerindeki ülkelerde farklılık göstermesi, diyet alışkanlıklarının ve çevresel faktörlerin farklı olmasına bağlanmıştır (38). Danaei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dünya üzerindeki meme kanserinden ölümlerin %21' i alkol kullanımı, obezite, fiziksel inaktiviteye bağlanmıştır (39). Gelişmiş ülkelerde bu oran %27 iken az gelişmiş ülkelerde %18 olarak bildirilmiştir ve bu fark gelişmiş ülkelerde obezite ve fiziksel inaktivitenin daha fazla olmasına bağlanmıştır (38). Yapılan çalışmalarda liften zengin gıdaların barsaktan östrojen reabsorbsiyonunu inhibe ederek meme kanserine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında da liften zengin gıdaların meme tümörü sıklığını azalttığı gösterilmiştir (40). Ancak diyet ile meme kanseri arasında direkt bir ilişki olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur. Son yıllarda 20.000 meme kanseri vakasının incelendiği bir meta analizde hayvansal yağdan beslenme ile meme kanseri arasında bir ilişki bulunmamıştır (41). Meme kanseri ve diyet arasındaki ilişki daha detaylı incelenmesi gereken konular arasındadır.

Obezite; postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini arttırır. Zayıf kadınlarla karşılaştırıldığında, fazla kilolu kadınlarda meme kanseri riski 1.5 kat, obezlerde ise 2 kat daha fazladır (42). Kadınlara kilo artışı meme kanseri riski ile doğru orantılıdır. Her 5 kilo artışında risk 1.08, her 15-20 kilo artışında meme kanseri görülme riski 1. 5 kat artmaktadır (3). Yağ dokusunda östrojen üretiminde artış, obezitenin neden olduğu hiperinsülinemi, insülin benzeri büyüme faktöründe (IGF-1) artış, obezitenin neden olduğu seks hormon bağlayan globulin (SHBG) miktarındaki azalmayla birlikte serbest seks hormonlarının miktarındaki artış ve yağ dokusundan salgılanan leptin- adiponektin, interlökin 6 (IL-6) gibi maddeler obezlerde meme kanserinin artmasına neden olan etkenlerdir (43). Premenopozal

kadınlarda yapılan bazı çalışmalar obezitenin menopo öncesi dönemde meme kanserine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Yapılan bir meta analizde; 40-49 yaş arası kadınlarda meme kanseri gelişme riski, normal kilolu kadınlarla kıyaslandığında fazla kilolu kadınlarda %14, obez kadınlarda ise %26 daha az bulunmuştur (44). Bu durum; menopo öncesi dönemde obezitenin adet düzensizliğine yol açarak ve östrojen salgısının azalmasına neden olarak meme kanseri riskini azaltmasına bağlansa da bu durum sadece hormon pozitif meme kanseri grubunda net olarak gösterilmiştir (45).

Fiziksel inaktivitenin meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Düzenli olarak fiziksel egzersiz yapan kadınlarda meme kanseri gelişme riski %10-20 daha az bulunmuştur (46). 95.000 kadının katıldığı bir çalışmada menopo sonrası düzenli fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini %10 azalttığı bulunmuştur (47). Bu etki fiziksel aktivitenin vücut ağırlığı üzerine etkisine, azalan vücut ağırlığının hormonlar üzerine olan etkisine bağlanmıştır.

Alkol kullanımı da meme kanseri ile ilişkili bulunmuş ve günde 10 gr eř değeri alkol tüketen kadınlarda meme kanseri riski %7-12 daha fazla bulunmuştur. Bu riskin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir (48). Alkolün meme kanseri riskini arttırma mekanizması kanda dolaşan östrojen ve androjen seviyelerini arttırmasına bağlanmıştır. Alkol kullanımının meme kanseri üzerindeki etkisi hormon pozitif meme kanseri hastalarında daha belirgindir (49).

Sigaranın meme kanseri gelişmi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. 2009 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı' nın 150 çalışmayı inceledikten sonra yaptığı açıklama; meme kanseri ile sigara arasında ilişki olmadığı yönündedir (50). Ancak son yıllarda Amerikan Kanser Topluluğu' nun yaptığı bir meta analizde; sigara içen kadınların içmeyenlere göre %12 daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğu gözlenmiştir (51). Pasif içicilik ve meme kanseri arasındaki ilişki incelendiğinde; 2006 yılında Birleşik Devletleri Genel Cerrahları, pasif içicilik ile meme kanseri arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu ancak yeterli kanıt olmadığını bildirmiştir (52). Daha sonra yapılan çalışmalar da meme kanseri ile pasif içicilik arasında direkt bir ilişki bulamamıştır.

2.1.2.6. Radyasyon Maruziyeti

Özellikle 30 yaşından önce, nükleer patlama, medikal tanı ve tedavi amaçlı radyasyon maruziyeti ile meme kanseri riskinde artış görülmektedir. Özellikle Hodgkin Lenfoma nedeni ile, 10-30 yaş arasında göğüs bölgesine radyasyon alan kişilerde meme kanseri gelişme riski yüksektir (53). Bu kişilerde meme kanseri gelişme riski radyasyon maruziyetinden 8 yıl sonra artmaya başlar ve 25 yıl boyunca genel popülasyona göre daha fazla olarak kalır (54).

2.1.2.7. Memenin Premalign ve Benign Lezyonları

Meme kanseri öyküsü olan bir kadında diğer memede kanser gelişme riski 4-5 kat daha fazladır. Bu risk özellikle 40 yaşından önce meme kanseri gelişen kadınlarda belirgindir (55). DCIS ve LCIS olan olgularda meme kanseri gelişme riski genel popülasyona göre 8-10 kat daha fazladır (56). Memenin benign lezyonları 3 kategoride incelenir.

- 1- Nonproliferatif lezyonlar (fibrokistik değişiklikler, basit kistler, hafif hiperplazi gibi)
- 2- Atipi olmayan proliferatif lezyonlar (duktal hiperplazi, fibroadenom gibi)
- 3- Atipili proliferatif lezyonlar (atipik lobuler hiperplazi, atipik duktal hiperplazi gibi)

Nonproliferatif lezyonlarda meme kanseri riskinde belirgin artış olmazken, atipi olmayan proliferatif lezyonlarda risk genel popülasyona göre 1.5-2 kat daha fazla, atipili proliferatif lezyonlarda ise risk 4-5 kat daha fazladır (57).

Ayrıca yüksek meme dokusu yoğunluğu, meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür (17). Yaş, menopozal durum, bazı ilaçlar (menopozal hormon tedavileri gibi), genetik faktörler ve gebelik durumu meme dokusu yoğunluğunu etkileyen faktörlerdir. Meme dokusu yoğunluğu fazla olan kadınlarda meme kanseri riski 4-6 kat daha fazladır (58). Mamografinin meme dokusu yoğunluğu fazla olan kadınlarda yetersiz olması söz konusudur ancak böyle kadınlarda mamografiye ek olarak başka bir görüntüleme yöntemi ile tarama konusunda görüş birliği yoktur ancak meme MR önerilebilir (17).

Tablo 2. Epitel meme lezyonları ve invaziv karsinom gelişme riski (59)

Patolojik Lezyon	Relatif Risk (Yaşam Boyu Risk)
Proliferatif olmayan meme değişiklikleri	1 (%3)
Fibrokistik değişiklikler	
Duktal ektazi	
Kistler	
Apokrin değişiklik	
Hafif hiperplazi	
Adenozis	
Fibroadenoma - kompleks özellikleri olmayan	
Atipisiz Proliferatif Hastalık	1,5 -2 (%5 -7)
Orta derece veya florid hiperplazi	
Sklerozan adenosiz	
Papilloma	
Kompleks sklerozan lezyon (radyal skar)	
Kompleks özellikleri olan fibroadenoma	
Atipili Proliferatif Hastalık	4-5 (%13-17)
Atipik Duktal Hiperplazi (ADH)	
Atipik Lobuler Hiperplazi (ALH)	
Karsinoma in situ	8-10 (%25-30)
Lobuler Karsinoma in Situ (LKİS)	
Duktal Karsinoma in Situ (DKİS)	

2.1.3. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Prognostik faktör; kanser tanısı konduğu anda var olan ve tedaviden bağımsız olarak hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımı etkileyen her türlü parametreyi ifade eder. Prediktif faktör ise; tedaviye yanıt verip vermeme ihtimali hakkında bilgi veren parametrelerdir.

2.1.3.1. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Aksiller lenf nodu tutulumu erken evre meme kanseri hastalarında en önemli prognostik faktördür. Prognozu belirlemede aksiller lenf nodu tutulumu 4 grupta incelenir.

1-Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalar

2-1-3 arası lenf nodu tutulumu olan hastalar

3-4-9 arası lenf nodu tutulumu olan hastalar

4-10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan hastalar.

5 yıllık sağ kalım incelendiğinde, aksiller lenf nodu tutulumu olmayanlarda %82.8, 1-3 arası lenf nodu tutulumu olanlarda %73, 4-9 arası lenf nodu tutulumu olanlarda %45.7 ve 10 ve üzeri lenf nodu tutulumu olanlarda %28.4 olarak bulunmuştur (60). Tutulan lenf nodu sayısı ile sistemik metastaz riski ve klinik seyir arasında ilişki mevcuttur (60).

2.1.3.2. Histolojik Tip ve Grade

Patolojide saptanmış olan hücre tipi prognoz açısından oldukça önemlidir. İnvaziv duktal karsinom en sık görülen meme kanseridir, değişik tipleri vardır; papiller, tubuler, müsinöz ve medüller tipleri prognoz açısından daha iyidir. İnflamatuvar meme kanseri prognozu en kötü olan meme kanseridir (61).

Grade ise tümör hücresinin, normal meme hücresine ne kadar benzediğini belirleyen bir nitelemedir. En sık kullanılan gradeleme sistemi Scarff-Bloom-Richardson' ın gradeleme sistemidir. Bu sınıflamada; mitotik indeks, tubul formasyonu ve nükleer pleomorfizm gibi morfolojik kriterler göz önünde bulundurlarak skorlama yapılır. Skor 3-5 arası (grade1), iyi

diferansiye tümörlerdir, skor 6-7 (grade 2), orta diferansiye; skor 8-9 (grade3) kötü diferansiye tümörlerdir (62). Grade 3 meme kanseri olan hastalar, grade 1 olanlarla karşılaştırıldığında 4.4 kat fazla rekürrens oranına sahiptir (63).

2.1.3.3. Tümör Çapı

Tümör boyutu, hastalığın evresinin belirlenmesinde önemli kriterlerden biridir. Tümör çapının klinik, radyolojik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (64). Özellikle lenf nodu negatif meme kanseri hastalarında en önemli prognostik faktördür. Tümör çapı büyüdükçe ortalama yaşam süresi azalmakta ve rekürrens oranı ve metastaz oranı artmaktadır. Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulum oranları da artmaktadır. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır (64). Tümör çapı >1-2 cm olan aksiller lenf nodu negatif olan meme kanseri hastalarının rekürrens oranı %20 olduğu için adjuvan kemoterapi gerekmektedir (65).

2.1.3.4. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler yapıların tümör hücrelerince tutulumu önemli prognostik faktörlerdendir. Uluslararası Meme Kanseri Çalışma Grubu' nun 1.275 lenf nodu negatif meme kanseri hastası ile yaptığı bir çalışmada lenfovasküler invazyonu olan hastalarda 5 yıl içinde rekürrens riskinin %15 daha fazla olduğu gözlenmiştir (66).

2.1.3.5. Hasta Yaşı ve Etnik Köken

Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda meme kanserinden ölüm riski beyaz kadınlara göre daha yüksektir. Ayrıca Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda meme kanserleri beyaz kadınlara oranla daha büyük (>5 cm) ve agresif olma eğilimindedir (17).

Meme kanseri tanısının konulduğu yaş da hastalığın seyri açısından oldukça önemlidir. Yapılan 2 büyük çalışma, 35 yaş öncesi meme kanseri tanısı alan kadınlarda prognoz daha kötü olduğunu göstermiştir (67, 68). Genç hastalarda meme kanseri daha agresif seyretmekte ve tanı anında ileri evre ve yüksek grade olma eğilimindedir.

2.1.3.6. Steroid Hormon Reseptör Durumu

Östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) pozitifliği; meme kanseri için hem prognostik hem de prediktif faktördür. Hormon reseptörleri kanser hücresinin duvarında bulunan proteinlerdir, kanser hücresinin büyümesi için östrojen veya progesteronla gelen sinyalleri hücre içine iletirler. ER ve PR pozitif tümörler postmenopozal dönemde daha sık görülür ve prognozları negatif olanlara göre daha iyidir. ER (+) hastalarda hastalıksız sağ kalım, ER (-) olanlara göre daha iyidir ve bu avantaj 5 yılda %10 olarak bildirilmiştir (69). ER ve PR pozitifliği durumu aynı zamanda bir prediktif faktördür. Hormon reseptörü pozitif olan hastaların hormon tedavisine (tamoksifen) yanıt verme oranı daha yüksektir. Reseptör pozitif olanlarda rekürrens %47, negatif olanlarda %26 azaldığı görülmüştür (70). Hormon reseptörü pozitif olan meme kanserleri nispeten daha yavaş seyirli ve düşük grade olma eğilimindedir.

2.1.3.7. Proliferasyon Markerları

Tümörlerin prognozunu belirlemekte kullanılan tümör proliferasyon hızları geliştirilmiş farklı yöntemlerle ölçülebilmektedir. Yüksek proliferasyon oranları tedavi edilmemiş hastalarda kötü prognostik seyirle ilişkilidir. Proliferatif oran, mitotik indeks, timidin işaretleme indeksi, flowsitometri ile S faz fraksiyon ölçümü, Ki-67, proliferasyon hücre nükleer antijeni gibi antijenlere karşı monoklonal antikorlar kullanılarak proliferasyon hücrelerinin bulunması gibi yöntemler kullanılarak saptanır (65).

2.1.3.8. Her2/neu Durumu

Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) ailesinden olan ve meme kanseri prognozunda önemli bir yere sahip olan Her2/neu, 17. kromozomun uzun koluna lokalize edilmiştir (71). Her2/neu gen amplifikasyonuna bağlı olarak hücre membranında aşırı eksprese edilirse kendiliğinden dimerize olup trozin kinaz aktivasyonu sağlayarak nükleusdaki transkripsiyon faktörlerine ulaşan sinyal ileti yolunu uyarırlar (72). Her2 meme kanserlerinin %30' unda ekspresyon gösterir (73). Her2/neu overekspresyonu olan aksiller nodu pozitif hastalarda tümör; daha agresif, rekürrens oranı yüksek ve daha mortal seyretmekteyken, aksiler lenf nodu negatif hastalarda bu durum değişkendir (74). Her2/neu pozitifliği; lenf nodu pozitifliği, yüksek proliferasyon oranı, yüksek histolojik grade, ER ve PR negatifliği, az diferansiye olma eğilimi ve tedavi sonrası nüks ile ilişkilidir (65). Ancak Her2/neu overekspresyonu görülen meme kanserli hastalar Her2' yi hedef alan tedavilerden oldukça fayda görürler. Bu tedaviler; Her2' ye karşı geliştirilen monoklonal antikor olan trastuzumab ve pertuzumab ile trozin kinaz inhibitörü olan lapatinibdir. Her2/neu pozitif meme kanseri hastalar, antrasiklin ve taksan grubu tedavilere Her2/neu negatif olanlara göre daha duyarlıdır (65).

2.1.3.9. Diğer Faktörler

Siklin E yüksek seviyelerde hücrelerin S fazına girmesini stimüle eder, p21 ve p27 ise siklin/siklin bağımlı kinaz kompleksinin inhibitörleridir. Yüksek siklin E ve düşük p27 kötü prognostik faktör özelliği gösterir (65).

P53 bir tümör supresör gendir ve meme kanserlerinin yaklaşık %20-50' sinde görülür. Li Fraumeni sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda karşımıza çıkar ve genel sağ kalımı kötü etkilediği düşünülmektedir (65).

Katepsin D dokuların yeniden yapılandırılmasında rol oynar ve yüksek katepsin D seviyesinin kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (65).

Ürokinaz plazminojen aktivatör sistem kanser invazyonu ve metastazında önemli rol oynar. Aksiller lenf nodu negatif meme kanseri hastalarındaki yüksek seviyeler meme kanseri rekürrensi ile ilişkilidir (65).

2.1.3.10. Genetik Profil ve Multigen Testleri

Microarray testler sonucunda elde edilen gen over ekspresyonlarının prediktif ve prognostik değeri olabilir. BRCA1-2, Oncotype Dx ve Mammaprint kullanılan genetik testlerden birkaçıdır (75). Bu testler doku içinde birçok gene bakarak tümörün yayılıp yayılmayacağı ve tekrarlayıp tekrarlamayacağı konusunda öngörüye sahip olmamızı sağlarlar. Oncotype Dx testi; lenf nodu negatif, ER pozitif herhangi bir yaştaki evre 1 veya 2 meme kanserli hastalarda meme kanseri nüksünü tahmin etmede ve adjuvan kemoterapi kararını vermede kullanılır.

2.1.4. Meme Kanserin Histopatolojik Sınıflandırılması

Tümörün histopatolojik tipinin belirlenmesi tedavi planlanması açısından çok önemlidir. Meme kanserlerinin çoğu duktal ya da lobuler kaynaklı glanduler epitelyum tümörleridir, diğer nadir görülen tümörler ise sarkom, lenfoma, skuamöz hücreli karsinom, phylloides tümördür. Mikroskopik görünüm ve biyolojik davranışa göre başlıca iki gruba ayrılırlar (76).

1-İn situ karsinomlar: Tümör hücreleri duktus ya da lobüle sınırlıdır ve stromal invazyon görülmez.

2-İnvaziv karsinomlar: Bu grupta ise tümör hücreleri bazal membranı aşp stromal invazyon gösterirler. Bu nedenle lenfovasküler invazyon ve uzak organ metastazı yapabilirler.

Tablo 3. Meme kanserinin DSÖ sınıflaması (77)

İN SİTU KARSİNOMLAR
İn situ duktal karsinom (DCIS)
İn situ lobuler karsinom (LCIS)
İNVAZİV KARSİNOMLAR
İnvaziv duktal karsinom
✓ Pleomorfik karsinom
✓ Osteoklastik dev hücreli karsinom
✓ Koryokarsinomatöz özellik taşıyan karsinom
✓ Melanositik özellikleri olan karsinomlar
İnvaziv lobuler karsinom
İnvaziv lobuler karsinom
Tubuler karsinom:
İnvaziv kribriform karsinom
Medülller karsinom
Müsinöz (kolloid) karsinom
✓ Müsinöz karsinom,
✓ Müsinöz kist adenokarsinom
✓ Taşlı yüzük hücreli karsinom
İnvaziv papiller karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom
Apokrin karsinom
Sekretuar (juvenil) karsinom
Adenoid kistik karsinom
Metaplastik karsinom
✓ Saf epitelyal
✓ Mixt epitelyal-mezanşimal
Nöroendokrin karsinom
İnflamatuvar karsinom

2.1.4.1. İn Situ Karsinomlar

2.1.4.1.1. İn situ duktal karsinom (DCIS)

Mamografinin artan kullanımına bağlı olarak DCIS tanısında bir artış söz konusudur. ABD’ de her yıl yaklaşık 64.000 yeni tanı DCIS saptanır. Bunların %90’ ı mamografide mikrokalsifikasyonlar şeklinde bulgu verir. DCIS; komedo ve non- komedo tip olmak üzere iki gruba ayrılır ve prognoz ve lokal rekürrens oranları iki grup arasında farklılık gösterir (78).

Tablo 4. DCIS alt tipleri

DCIS tipi	Komodo	Non-komodo
Nüklear grade	Yüksek	Düşük
Östrojen reseptör durumu	Daha sık negatif	Pozitif
Dağılım	Kesintisiz,devamlı	Multifokal
Nekroz	Var	Yok
Lokal rekürrens	Yüksek	Düşük
Prognoz	Kötü	İyi

2.1.4.1.2. İn situ lobuler karsinom (LCIS)

LCIS; memenin terminal duktal aparatından meydana gelir ve tüm meme boyunca difüz olarak yayılır. Bu nedenle çoğunlukla ele gelen bir kitle oluşturmaz, tanı genellikle 40-50 yaş arası kadınlarda başka nedenlerle yapılan biyopsiler sonucu tesadüfen konur (79).

2.1.4.2. İnvaziv Karsinomlar

2.1.4.2.1. İnvaziv duktal karsinom

En sık görülen meme kanseri tipidir ve tüm meme kanserlerinin %75' ini oluşturur. Lenfatik invazyon sık görülür ve çoğu zaman DCIS komponenti içerir. İnvaziv duktal karsinomun bazı özelleşmiş alt tipleri mevcuttur (80).

- Pleomorfik karsinom
- Osteoklastik dev hücreli karsinom
- Koryokarsinamatöz özellik taşıyan karsinom
- Melanositik özellikleri olan karsinomlar

2.1.4.2.2. İnvaziv lobuler karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının % 15-20' sini oluşturur. Kalsifikasyon invaziv duktal karsinoma göre daha nadirdir. Difüz büyüme eğilimi ve multifokal olması nedeni ile memede ele gelen kitle olmayabilir ve mamografide saptanması güçtür (81).

2.1.4.2.3. Medüller karsinom

Tüm meme kanserlerinin %5' ini oluşturur ve daha çok genç kadınlarda görülür. Hastaların çoğu büyük ele gelen bir kitle ve aksiller lenfadenopati ile başvurur. Genelde yüksek grade olma eğilimindedir ve ER, PR, Her2 negatif olarak görülür. Hastaların çoğunda TP53 mutasyonu görülür.

2.1.4.2.4. Müsinöz karsinom

Müsin üretimi ile karakterizedir ve meme kanserlerinin % 5' ini oluşturan nadir bir formdur. Genelde 7. dekatta ele gelen kitle olarak ortaya çıkar. Müsinöz karsinom, müsinöz kist adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom olmak üzere 3 çeşidi vardır. Hastaların çoğu ER ve PR pozitifdir ancak Her2 pozitifliği nadirdir.

2.1.4.2.5. Tubuler karsinom

Tüm meme kanserlerinin %2' sini oluşturan nadir görülen bir tümördür. Oldukça iyi prognoza sahiptir, nükleer pleomorfizm az ve mitotik aktivite düşüktür ve aksiller lenf nodu metastaz oranı düşüktür. Bu nedenle hastalarda meme koruyucu cerrahi ve lokal radyoterapi (RT) yeterli olmaktadır.

2.1.4.2.6. Papiller karsinom

Tüm meme kanserlerinin %2' sini oluşturlar ve genelde 60 yaş üzeri kadınlarda görülürler. Kistik ve mikropapiller duktal karsinom olmak üzere iki tipi vardır. Memenin santralinde yerleştikleri için çoğu zaman kanlı meme başı akıntısı ile semptom verirler ve çoğu ER ve PR pozitif karsinomlardır.

2.1.4.2.7. İnvaziv kribriform karsinom

Tüm meme kanserlerinin %0.8-3.5' ini oluşturur ve oldukça iyi prognoza sahiptir. 10 yıllık yaşam süresi %90-100 civarındadır ve 53-58 yaşları arasında daha sık görülür.

2.1.4.2.8. Metaplastik karsinom

Tüm meme kanserlerinin %1 kadarını oluşturur ve genelde 60 yaş civarında görülür. Siyahi ırkta görülme oranı yüksektir. Saf epitelyal ve epitelyal-mezenşimal karışık olmak üzere 2 alt tipi vardır.

2.1.4.2.9. Nöroendokrin karsinom

Tüm meme kanserlerinin %2-5' ini oluşturlar ve genelde 60-70 yaş civarında ortaya çıkar. Gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlerle aynı morfolojik özelliklere sahiptir.

2.1.4.2.10. İnflamatuvar meme karsinomu

İnflamatuvar meme kanseri meme derisinin tutulumu ile kendini gösteren en agresif meme kanseri tipidir ve tüm meme kanserlerinin %1-6' sını oluşturmaktadır. Noninflamatuvar meme kanserlerine göre daha erken yaşta görülür. Cilt tutulumu, hızlı progresyon, kötü prognoz, dermal lenfatiklerin tümör hücreleri ile invazyonu en önemli özelliklerindendir. Ortalama yaşam süresi 2. 9 yıldır (82).

2.1.4.2.11. Diğer nadir görülen tipler

İnvaziv mikropapiller karsinom, apokrin karsinom, sekretuar karsinom, adenoid kistik karsinom; meme kanserinin daha nadir görülen histolojik alt tipleridir.

2.1.5. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinin evrelendirilmesi, primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastazların (M) değerlendirilmesi temeline dayanır. Yaklaşık 60 yıldır TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (83).

2.1.5.1. Meme Karsinomunda TNM sınıflaması

Meme kanserinde aşağıdaki TNM sınıflaması kullanılmaktadır (84)

T-Primer tümör

Tx - saptanamayan tümör

T0 - primer tümöre ait bulgu yok

Tis - karsinoma in situ

Tis (DCIS) - duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS) - lobuler karsinoma in situ

Tis (Paget) - tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

T1 - tümör en büyük boyutunda 2 cm veya daha az

T1mi - mikroinvazyon en büyük boyutunda 0.1 cm veya daha az

T1a - tümör en büyük boyutunda 0.1 cm den büyük, 0.5 cm den küçük

T1b - tümör en büyük boyutunda 0.5 cm den büyük, 1 cm den küçük

T1c - tümör en büyük boyutunda 1 cm den büyük, 2 cm den küçük

T2 - tümör en büyük boyutunda 2 cm den büyük, 5 cm den küçük

T3 - tümör en büyük boyutunda 5 cm den büyük

T4 - tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya deriye direkt yayılım olması

T4a - göğüs duvarına yayılım (pektoral kası içermeyecek şekilde)

T4b - ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri

T4c - *T4a* ve *T4b* nin birlikte görülmesi

T4d - inflamatuvar karsinom

N-Bölgesel Lenf Nodları

Nx - bölgesel lenf nodları daha önce çıkarıldığı için elde edilemiyor

N0 - bölgesel lenf nodlarına metastaz yok

N1- ipsilateral fikse olmayan lenf nodu metastazı

N2- ipsilateral fikse aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarına metastaz

N2a - birbirlerine veya diğer yapılara fikse olan aksiller lenf nodu metastazı

N2b - aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz olması

N3 - aksiller lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikuler ya da supraklavikuler lenf nodu metastazı olması, veya aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak gösterilmiş ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı olması

N3a - ipsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı olması

N3b - ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammaryal lenf nodu metastazı

N3c - ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

pN-Bölgesel lenf nodları

pNx - bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (daha önce çıkartılmış veya çıkartılmamış)

pN0 - bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1mi - mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0. 2 mm, < 2mm

pN1 - ipsilateral 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak tespit edilmeyen, ancak sentinel lenf nodu araştırmasında internal mammaryal lenf nodlarında mikrometastaz

pN1a - 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz-en az biri 2 mm den büyük

pN1b - klinik olarak görülemeyen ancak sentinal lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodunda mikrometastaz

pN1c - *pN1a* ve *pN1b* nin birlikte olma durumu

pN2 - ipsilateral 4-9 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryal lenf nodlarında tutulum

pN2a - 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz-en az biri 2 mm den büyük

pN2b - aksiller lenf nodu tutulumu olmaksızın klinik olarak tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodunda tutulum

pN3 - ipsilateral aksiller lenf nodlarında 10 veya daha üzeri lenf nodu tutulumu veya infraklavikuler lenf nodu tutulumu veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodu tutulumu ve en az 1 aksiller lenf nodu tutulumu veya sentinal biyopsi ile tespit edilen ipsilateral internal mammaryal lenf nodu tutulumu ve en az 3 aksiller lenf nodu tutulumu

pN3a - 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı en az biri 2 mm den büyük veya infraklavikuler lenf nodu metastazı

pN3b - klinik olarak tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodu metastazı ve beraberinde en az 1 tane aksiler lenf nodu metastazı, veya sentinal lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mammaryal lenf nodu metastazı ve beraberinde en az 3 tane aksiler lenf nodu metastazı

pN3c - supraklavikuler lenf nodu metastazı

M-Uzak Metastaz

Mx - değerlendirilemeyen uzak metastazlar

M0 - uzak metastaz yok

M1 - uzak metastaz var

Tablo 5. Meme kanserinin evrelere göre sınıflaması (NCNN 2015)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Erken evre meme kanserleri: Tümör çapının 5 cm den küçük olduğu ve aksiller lenf nodu tutulumunun 4 den az olmak şartıyla olabileceği, uzak metastaz olmayan meme kanseri grubudur. Evre I ve IIA bu gruptadır.

Lokal ileri evre meme kanserleri: Tümör çapının 5 cm den büyük olduğu cilde ve/veya göğüs duvarına invaze ve/veya lenf nodu tutulumu olan meme kanserleridir. Evre IIB, IIIA, IIIB, IIIC bu gruptadır. Evre IIIA’ nın T3N2M0 grubu hariç diğerleri ve evre IIB operable; evre IIIA’ nın T3N2M0 grubu, evre IIIB ve IIIC inoperabildir. Bu evrede neoadjuvan kemoterapi rejimleriyle cerrahi mümkün olmaktadır.

Metastatik/inflamatuvar meme kanserleri: Vücudun herhangi bir yerine metastaz yapan meme kanseri grubudur. Evre IV bu grubu oluşturur.

2.1.5.2. Meme Kanserinde Yeni Sınıflama

Meme kanserinin biyolojisini TNM evrelemesi ile açıklamak zordur. Tümörün histolojik tipi, grade derecesi, ER/PR durumu ve Her2 varlığının hastalığın klinik seyri ve tedaviye yanıtı üzerindeki etkileri bilindiği için meme kanserinde yeni sınıflamalar gündeme gelmiştir. Bununla ilgili en kapsamlı ve ciddi çalışma 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından yapılmış ve genomik profillemeye dayanarak meme kanseri 4 gruba ayrılmıştır (22).

Tablo 6. Meme kanserinin moleküler alt tipleri

Luminal Hücre Benzeri
Luminal A
Luminal B
Bazal hücre benzeri
Her2 pozitif grup
Normal epitelyum benzer
Null tip/sınıflandırılmayan grup

2.1.5.2.1. Luminal Hücre Benzeri

Bu gruptaki meme kanserlerinin yaklaşık %35' i grade 1 veya 2 dir. Bu grubun hepsi ER (+) dir.

Luminal A grubu: En sık görülen tiptir. ER ve/veya PR pozitif, Her2 negatiftir. En iyi prognoza sahip olan tiptir (85). Genelde ileri yaşta görülür. Düşük gradeli, daha az agresif olma eğilimindedir ve hormonal tedaviye yanıt iyidir, rekürrens oranı azdır (86). ki67 indeksi düşüktür; St Gallen konsensusunda meme kanserinin *Luminal A* kabul edilmesi için ki67 oranının %14' den az olması gerekmektedir.

Luminal B grubu: ER ve/veya PR pozitif olan luminal özellikler gösteren, Her2 pozitif veya negatif olan, ki67 değeri yüksek olan tümörlerdir (87). Luminal A ya göre daha genç yaştaki kadınlarda görülür. Eğer Her2 negatif ise ki67 oranının %14' ün üzerinde olması ile *Luminal A* dan ayrılır (88). Luminal A ya göre; prognozu daha kötüdür, daha büyük tümör çapı ve daha yüksek gradeli olma eğilimindedir ve p53 gen mutasyonu ve lenf nodu pozitifliği daha sık görülür (89). Luminal A ve B arasındaki temel histolojik ayrım yüksek proliferasyon açısından dır.

2.1.5.2.2. Her2 Pozitif Grup

Meme kanserlerinin % 10-15' ini oluşturlar ve Luminal gruba göre daha agresif seyreder. ER ve PR negatif, Her2 pozitifdir. Bu tümörlerin %75' inde p53 gen mutasyonu gözlenir. 40 yaşından önceki kadınlarda ve Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda görülme sıklığı artmıştır. Nadir görülür, daha agresif, yüksek gradeli olma eğiliminde ve daha sık lenf nodu metastazı yapma eğilimindedir (87).

2.1.5.2.3. Normal Epitelyum Benzer

Meme kanserlerinin %6-10' unu oluşturlar ve daha küçük olma eğiliminde ve daha iyi prognoza sahip olma eğilimindedir (87).

2.1.5.2.4. Bazal Hücre Benzeri

ER, PR ve Her2 negatif olarak görülür ve triple negatif meme kanseri olarak da bilinirler. Tüm meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturlar. Bazal sitokeratin (CK) ler özellikle CK5/6 pozitif, EGFR ve c-KIT pozitifdir. Premenopozal kadınlarda, 40 yaş altı kadınlarda ve Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda görülme oranı yüksektir. Yüksek mitotik indeks ve yüksek histolojik grade özelliğinde olup kötü prognoza sahiptir (87). BRCA1 mutasyonuna sahip meme kanserlerinin çoğu triple negatif olma özelliğindedir. Akciğer ve beyin metastazı, kemik ve karaciğer metastazına göre daha sık görülür (90).

2.1.6. Meme Kanserinde Klinik Özellikler

Erken evre meme kanserlerinin çoğu asemptomatiktir ve rutin meme tarama programları ile tanı alır. Daha büyük tümörler ağrısız kitle ile kendini gösterir. Meme kanserli kadınlarda en sık bulgu memede kitle görülmesidir. Kitlelerin büyük bir kısmı (%45) üst-dış kadrantadır. Kitle genellikle ağrısızdır, hastaların sadece % 5' inde memede ağrılı kitle görülür. Hasta ile yapılan görüşmede risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile menarş ve menopoz yaşı, doğum yaşı ve kaç doğum yaptığı, kullanmakta olduğu ya da daha önce kullandığı hormonal tedaviler, ailede meme veya over kanseri öyküsü, daha önceden bilinen meme hastalığı varlığı kaydedilmelidir.

Meme kanserinin erken tanı ve tedavisinde meme muayenesi oldukça önemlidir. Gerek hastanın her ay kendi kendine yaptığı muayene gerekse yılda bir kez klinisyen tarafından yapılan muayene ucuz ve non- invaziv bir yöntem olup rutin olarak önerilmektedir. Memede ele gelen kitle varlığı, meme çapında veya şeklinde değişiklik olması, meme derisinde ülser, kızarıklık, ödem, portakal kabuğu görünümü, meme başının içe çekilmesi, meme başından kanlı akıntı gelmesi, koltuk altında ele gelen kitle olması, kolda şişlik ve ödem olması dikkat edilmesi gereken fizik muayene bulgularıdır.

Fizik muayenede palpe edilen kitlenin karakteri önemlidir. Hareketsiz, ağrısız, sınırları net belirlenemeyen, komşu dokulara fikse, tek taraflı ve zor palpe edilen kitleler genellikle maligniteyi işaret eder.

Meme muayenesinde kesinlikle aksilla, infra ve supraklavikuler bölgeler de kontrol edilmelidir ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Ayrıca klinisyen; metastatik hastalıklarda oluşabilecek; nefes darlığı, kemik ağrısı, sarılık, baş ağrısı, hiperkalsemi bulguları ve fokal nörolojik defisit gibi bulguları da değerlendirerek göz önünde bulundurmalıdır.

2.1.7. Meme Kanserinde Tanı

Mamografi: Meme kanserini önlemede ve erken evre meme kanserlerinin saptanmasında çok önemli bir görüntüleme yöntemidir. Hem tarama hem de semptomatik hastalarda tanı amaçlı kullanılır. Mamografi memedeki kitlelerin hastaların kendi kendini muayenesinden 1-2 yıl önce ve klinik muayenede ele gelmeden önce saptanmasını sağlar.

Mamografinin kullanıma başlamasıyla, 50-74 yaş arası kadınlarda meme kanserinden ölüm riski %30, 40-49 yaş arası kadınlarda %17 azalmıştır (91).

Tarama Mamografisi: Mamografinin yaklaşık 30 yıldan beri tarama amaçlı kullanılmasına rağmen kadınların %20-30' u hala daha bu tarama programı dışında kalmaktadır. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük, geri kalmış ülkelerde, bu oran daha fazla olmakta ve hastalara ileri evrede tanı konulmaktadır. Amerika Kanser Topluluğu (ACS); 40 yaşından itibaren yılda bir defa rutin tarama mamografisini önermektedir. Aynı zamanda ACS; 20 yaşından itibaren tüm kadınlara aylık kendi kendine muayene önermektedir. 20 ve 30 lu yaşlardaki kadınlara 3 yılda bir, 40 yaşından itibaren ise yılda bir klinisyen tarafından meme muayenesi önerilmektedir (92).

Diagnostik Mamografi: Tanısal amaçlı mamografi; tarama amaçlı mamografiye göre daha pahalı bir tetkiktir. Amaç memedeki kitlenin boyutlarını ve lokalizasyonunu tam olarak belirleyebilmek, tümörün multisentrik ya da multifokal olup olmadığını saptayabilmek ve kitle dışı semptomu olan kadınlarda palpable olmayan lezyonları saptayabilmektir.

Meme Ultrasonografisi (USG): Klinikte mamografi ile beraber kullanılan en sık görüntüleme yöntemidir. Mamografi ya da klinik muayene ile saptanmış şüpheli kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılır. Mikrokalsifikasyonları göstermedeki yetersizliği ve spesifitesinin düşük (% 34) olması en önemli dezavantajlarıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Yüksek risk grubunda ve genç kadınlarda mamografi ve USG' nin sınırlamalarını gidermek amacı ile başvuru bir yöntemdir. Ancak diğer iki yöntemle göre 10 kat daha pahalı olduğu için kullanımında sınırlamalar getirilmiştir. ACS; yaşam boyu meme kanseri görülme riski yüksek (%20-25) olan kadınlara mamografiye ek olarak yıllık MRG çekilmesini önermektedir (93). Bu kadınlar:

- BRCA1 veya 2 gen mutasyonuna sahip olanlar
- Birinci derece akrabalarında BRCA gen mutasyonu olanlar
- 10-30 yaşları arası göğüs duvarına radyasyon alanlar
- Yaşam boyu meme kanseri görülme riski %20-25 olanlar

-Kendisi ya da birinci derece akrabalarında Li-Fraumeni, Cowden, Bannayan –Riley-Ruvalcaba sendromu olanlardır.

Yaşam boyu meme kanseri görülme riski %15' in altında olan kadınlara yıllık MRG önerilmezken, risk %15-20 olan kadınlara yıllık MRG çekilmesi açısından kesin görüş birliği yoktur. Bu kadınlar:

- Yaşam boyu meme kanseri görülme riski %15-20 olanlar
- LCIS, DCIS, atipik duktal ya da lobuler hiperplazisi olanlar
- Mamografide yoğun meme dokusuna sahip olan kadınlardır.

2.1.8. Meme Kanseri Tedavi

2.1.8.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanserlerinde primer tedavi seçeneği cerrahidir. Erken evre birçok hastada sadece cerrahi ile kür sağlanır. Meme kanser cerrahisinde ana hedef; lokal rekürrens riskini önlemek amacıyla primer tümörün negatif sınırlarla komplet rezeksiyonudur. Birçok cerrahi prosedür vardır.

Meme koruyucu cerrahi/ parsiyel mastektomi / lumpektomi: Primer tümörün 1 cm lik çevre sağlam dokuyu içeren negatif sınırlı tam rezeksiyonudur. Eğer cerrahi sınır pozitif olarak gelirse kalan tümöral dokuyu temizlemek için ikinci bir cerrahi gerekmektedir. Bu operasyon sonrası lokal subklinik rezidüel hastalığı yok etmek için RT uygulanır. Evre 1 ve 2 meme kanseri hastalarında meme koruyucu cerrahi ve RT mastektomi kadar etkilidir.

Mastektomi: Yukarıda klavikula, medialde sternum, aşağıda inframammarian katlantı, lateralde anterior aksiller hatla sınırlı tüm meme dokusunun çıkarılmasıdır. Tek başına yapıldığında aksiller lenf nodu diseksiyonunu içermez.

Modifiye Radikal Mastektomi: Mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonunun birlikte yapılmasıdır.

Radikal Mastektomi: Mastektomi, aksiller lenf nodu diseksiyonu ve pectoralis major kasının birlikte rezeksiyonudur ve son yıllarda nadir kullanılan bir cerrahi türüdür.

Meme Başını / Cildi Koruyucu Mastektomi: Rekonstruksiyon amacı ile meme cilt ve meme başının korunduğu cerrahi tipidir. Cilde ve meme başına yakın tümörler, inflamatuvar ve lokal ileri evre meme kanserleri için uygun değildir.

Aksiller / sentinal lenf nodu diseksiyonu: Meme kanseri olan hastalarda aksiller lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerden bir tanesidir ve tümörün diğer organlara metastaz yapıp yapmayacağı ile ilgili fikir verir. Klasik olarak yapılan aksiller lenf nodu diseksiyonunda; aksilla lenf nodlarının büyük bir oranı çıkartılır. Ancak hastaların çoğunda lenfödem tablosu oluşabileceği için sentinal lenf nodu biyopsisi günümüzde sık kullanılır hale gelmiştir. Sentinal lenf nodu biyopsisi ile tümör hücrelerinin bulunması en muhtemel lenf bezlerinin çıkarılması sağlanmaktadır. Bu sistem ile ameliyattan bir gün önce radyofarmositik enjekte edilerek ya da ameliyat esnasında mavi boya yöntemi kullanılarak tutulan lenf nodları çıkarılarak patologa gönderilmekte ve eğer pozitif ise klasik aksiller diseksiyon yapılmakta eğer negatif ise ek diseksiyon yapılmayarak aksiller diseksiyondan oluşabilecek komplikasyonlar önlenmeye çalışılmaktadır.

2.1.8.2. Radyoterapi (RT)

Radyoterapi; yüksek enerjili X-ışınları, elektron demetleri ve radyoaktif izotoplar yoluyla kanser hücrelerine zarar vererek onları ortadan kaldırmayı hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Meme koruyucu cerrahi sonrası lokal subklinik rezidüel hastalığı yok etmek amacıyla uygulanır, böylece lokal rekürrenslerin % 50 ve meme kanserinden ölümlerin %20 azaldığı gösterilmiştir (94). Aynı zamanda mastektomi uygulanan lenf nodu tutulumunun 4 ve üzeri olduğu hastalarda ve tümör çapı 5 cm den büyük, aksilla tutulumu 1-4 arası olan seçilmiş vakalarda RT uygulanması gündeme gelmektedir.

2.1.8.3. Sistemik Kemoterapi

Kemoterapi; tek başına ya da birkaç ilacın birden kanser hücrelerini yok etmek amacıyla hastaya verilmesidir. Kemoterapi eğer cerrahi sonrası veriliyorsa *adjuvan kemoterapi* olarak isimlendirilir. Adjuvan kemoterapi; aşık bir metastazı saptanmamış ancak memeyi aşarak lenf nodu tutulumu yapmış ya da mikrometastatik meme kanserlerinde

gelecekteki rekürrens riskini azaltmak amacıyla verilir. Kemoterapi eğer cerrahi öncesi veriliyorsa *neoadjuvan kemoterapi* olarak isimlendirilir. Neoadjuvan kemoterapi; tümörü cerrahi açıdan daha kolay çıkarılabilir hale getirmek için uygulanan bir yöntemdir. Hastalık başka organlara yayılmış ve metastaz yapmış ise tümörden kaynaklanan semptomları azaltmak amacı ile de kemoterapi verilir ve *palyatif kemoterapi* olarak isimlendirilir. Kemoterapinin yararı; tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve sayısı, ER/PR durumu, Her2 pozitifliği gibi birçok faktörden etkilenir. Meme kanserinde kullanılan adjuvan kemoterapiler:

- CMF: (Siklofosfamid/metotreksat/5 FU) 28 günde
- CAF: (Siklofosfamid/doksorubicin/5-FU) 21 günde bir
- AC: (Adriamisin/siklofosfamid) 21 günde bir
- AC-Taxol: 21 günde bir 4 kür Adriamisin/siklofosfamid sonrası 3 haftada bir 4 kür ya da haftada bir 12 hafta paklitaksel
- TAC: (Taksotere/adriamisin/siklofosfamid) 21 günde bir
- FEC: (5-FU/epirubicin/siklofosfamid) 21 günde bir
- FECD: (5-FU/epirubicin/siklofosfamid/dosataksel) 3 haftada bir 3 kür FEC sonrası 3 haftada bir 3 kür dosataksel
- TC: (Taksotere/siklofosfamid) 21 günde bir

Kemoterapiye ek olarak; Her2 pozitif hastalarda rekürrens riskini azaltmak için 1 yıl boyunca haftalık ya da 3 haftada bir trastuzumab tedaviye eklenir.

Adjuvan kemoterapi ile nüks ve meme kanserinden ölüm riski belirgin azalmıştır. Meme kanserlerinin % 25-30' unda rekürrens ya da metastaz görülmektedir (95). Metastatik hastalık daima sistemik tedavi gerektirmektedir. Tedavi de tek doz ajanlar kullanılsa da günümüzde kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir. Metastatik ya da ileri evre meme kanseri hastalarında kullanılan kemoterapi ajanları; dosataksel, paklitaksel, sisplatin, karboplatin, gemsitabin, vinorelbin, kapesitabin, mitoksantron, etoposid, iksabepilone, vinblastin, doxorubicin ve 5-FU dur. Tablo 8. de metastatik meme kanserinde kullanılan kemoterapi rejimleri gösterilmiştir.

Tablo 7. Metastatik meme kanserinde kullanılan kemoterapi rejimleri (NCNN 2015)

Tek kullanılan ajanlar	Doksurubisin Lipozomal doksorubisin Paklitaksel Dosataksel Kapesitabin Gemsitabin Vinorelbin Eribulin Siklofosfamid Karboplatin Sisplatin Epirubucin İksabepilone
Kemoterapi kombinasyonları	CAF/FAC (siklofosfamid,doksurubisin,5-FU) FEC (5-FU,epirubusin,siklofosfamid) AC (doksurubisin,siklofosfamid) EC (epirubusin,siklofosfamid) CMF (siklofosfamid, metotreksat, 5-FU) Dosataksel/ Kapesitabin GT (gemsitabin, paklitaksel) Gemsitabin/ Karboplatin Paklitaksel/ Bevasizumab
Her2 poz hastalarda kullanılan ajanlar	Pertuzumab/trastuzumab/dosataksel Pertuzumab/trastuzumab/paklitaksel Trastuzumab tek başına Trastuzumab/dosataksel Trastuzumab/paklitaksel±karboplatin Trastuzumab/vinorelbin Trastuzumab/kapesitabin Ado trastuzumab emtansine Lapatinib/kapesitabin Trastuzumab/lapatinib

2.1.8.4. Hormonal Tedavi

Hormonal tedavi; ER /PR pozitif olan hastalarda, östrojenin uyuyan kanser hücrelerini harekete geçirmesini ve mikrometastazları stimüle etmesini önler.

Tamoksifen: Selektif Östrojen Reseptör Modulatorü (SERM) olup memede antiöstrojen; kemik ve endometriumda ise östrojen benzeri etki gösterir. Hormon reseptörü pozitif olan hastalarda tamoksifen uygulanması; nüks ve ölüm riskini ve karşı memede kanser gelişme ihtimalini azaltmaktadır. Uygulanma süresi genellikle 5 yıl olup; yapılan bir çalışmada 10 yıllık kullanımının 5 yıla göre rekürrensi ve mortaliteyi daha fazla azalttığı saptanmıştır. En önemli iki yan etkisi endometrium kanser ve uterus sarkom riskini arttırması ve tromboemboliye eğilimdir.

Toremifen: Tamoksifene benzer etki gösterir. Hormon reseptörü pozitif postmenopozal metastatik meme kanseri hastalarında kullanılır (96).

Fulvestrant: Östrojen reseptörlerini bloke eden saf antiöstrojenik bir ilaçtır. Postmenopozal metastatik meme kanseri olan kadınlarda tamoksifen ve toremifene yanıt olmadığında kullanılır (96).

Aromataz inhibitörleri: Aromataz enzimi; yağ dokuda ve diğer dokularda bulunan steroidlerin östrojene dönüşmesini sağlayan bir enzimdir. Postmenopozal kadınlarda östrojenin asıl kaynağı olan yağ dokusundan östrojen üretimini engellerler. Overlerden östrojen üretimini engellemediği için premenopozal kadınlarda etkili değildir. Yapılan çalışmalar; postmenopozal kadınlarda tek başına 5 yıl tamoksifen kullanımı ile 5 yıl aromataz inhibitör kullanım ile 2-3 yıl tamoksifen sonrası 5 yıla tamamlanacak şekilde aromataz inhibitörü kullanımını kıyaslamışlar ve tek başına tamoksifen kullanımına üstün bulmuşlardır (97). Anastrozol, letrozol, eksemestan aromataz inhibitörü olarak kullanılan ilaçlardır.

Over ablasyonu: Premenopozal hormon reseptörü pozitif olan kadınlarda östrojenin ana kaynağı olan overlerin çalışmasını durdurmayı amaçlayan tedavi yöntemidir. Cerrahi olarak overlerin çıkartılması, radyoterapi uygulanarak çalışmasının baskılanması ya da medikal olarak LHRH analogu olan goserelin ya da leuprolid gibi ilaçların kullanılmasıyla yapılır.

2.1.8.5. Hedefe Yönelik Tedaviler

Son dönemde meme kanseri gelişiminde genetik ve moleküler gelişmeler hedefe yönelik tedavilerin gündeme gelmesine neden olmuştur.

Her2/neu proteinini hedef alan tedaviler: Her2 /neu meme kanserlerinin %30' unda görülür ve Her2 pozitif tümörler daha hızlı büyüme ve daha fazla tekrarlama eğilimindedir (8).

Trastuzumab; Her2 proteininin hücre yüzeyindeki epitopuna karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Hem erken evre hem de ileri evre meme kanserinde kullanılabilir. Erken evre meme kanserlerinde standart kemoterapiye trastuzumab eklenmesi tek başına kemoterapi ile kıyaslandığında rekürrensi %52 ve mortaliteyi %33 azaltmıştır (98). Metastatik meme kanserlerinde taksanlarla kombine olarak ya da tek başına kullanılabilir. Antrasiklinlerle birlikte kullanıldığında kardiyotoksisite riski artmaktadır.

Pertuzumab; trastuzumab benzeri monoklonal antikordur ancak Her2 proteinine farklı bir bölgeden bağlanır. Metastatik Her2 pozitif meme kanseri hastalarında en çok araştırılmış ajandır. Dosataksel ve trastuzumab ile birlikte kullanıldığında tek başına dosataksel ve trastuzumab kullanımına göre tümör büyümesini geciktirdiği gözlenmiştir (99).

Lapatinib; Her2 ve epidermal büyüme faktöründe trozin kinaz inhibitörü yapan oral kullanılan bir ajandır. Daha önce trastuzumab tedavisine yanıt vermemiş metastatik Her2 pozitif meme kanserlerinde kapestiabin ile birlikte ya da tek başına kullanılır (100).

Ado-trastuzumab emtansine; trastuzumab ile sitotoksik bir ajan olan mertansine' in kombine edilmesi ile oluşturulmuştur. Trastuzumab meme kanseri hücrelerin çoğalmasını engellerken, sitotoksik ajan tümör hücrelerine girerek hücrelerin tubuline bağlanmasını engelleyerek harap eder (101). Daha önce taxan ve trastuzumab tedavisi almış metastatik meme kanseri hastalarında endikedir.

Everolimus; hücre büyümesi ve bölünmesinde önemli bir protein olan mTOR inhibitörüdür. mTOR, aktivitesi birçok kanserde artan serin treonin kinazdır. Eveorolimus; hormon reseptörü pozitif, Her2 negatif postmenopozal ileri evre meme kanseri hastaları için onay almıştır. Aynı zamanda letrozole ve anastrozole tedavisi altında progres olan hastalarda

eksemestane ile birlikte kullanılır. Diğer hormonal tedaviler ile kombinasyon çalışmaları devam etmektedir (102, 103).

Bevasizumab; vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)' ne karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. VEGF' yi bloke ederek tümör hücrelerinin damarlanmasını engeller. Yapılan randomize çalışmalar; metastatik meme kanseri hastalarında birinci ya da ikinci basamak tedaviye bevasizumab eklenmesinin progresyona kadar geçen süreyi uzattığını ancak ortalama yaşam süresi üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Progresyona kadar geçen süre açısından en iyi yanıt; haftalık paklitaksel ile kombine edildiğinde ortaya çıkar. 2008 yılında FDA tarafından Her2 negatif metastatik meme kanserleri için onay almıştır ancak 2011 de yararının sınırlı olduğu açıklanarak onay geri alınmıştır (17).

PARP-inhibitörleri: tek sarmal DNA kırıklarını onaran poli-ADP riboz polimeraz 1 (PARP) molekülünü inhibe ederek özellikle BRCA mutant ve triple negatif meme kanserlerinde tek başına ya da platin ile kombine edildiğinde tümör büyümesini durdurduğuna yönelik veriler vardır ancak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. (104)

EGFR inhibitörleri: triple negatif meme kanserlerinde güçlü EGFR ekspresyonu görülür. Bu molekül hedefe yönelik tedavilerin araştırılmasına neden olmuştur. Gefitinib kombinasyonlarının faydalı olabileceği gösterilmişken, erlotinib ve cetuksimab ile yeterli fayda sağlanmadığı görülmüştür.

2.2. OBEZİTE

2.2.1. Obezite Tanımı ve Epidemiyoloji

Obezite; tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunudur. DSÖ tarafından yapılan tanımlamaya göre obezite; sağlığı bozacak ölçüde vücutta yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır. Obezitenin tanımında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksi (VKİ) dir. Yapılan sınıflamaya göre; VKİ; 18.5 kg/m² altında olanlar zayıf, 18.5-24.9 kg/m² arası olanlar normal kilolu, 25- 29.9 kg/m² arası olanlar fazla kilolu, 30- 39.9 kg/m² arası olanlar obez, 40.5 kg/m² üzeri olanlar morbid obez olarak tanımlanmıştır.

Tablo 8. VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırılması (DSÖ)

VKİ (kg/m ²)	DSÖ sınıflaması
<18. 5	Zayıf
18. 5- 24. 9	Normal
25- 29. 9	Fazla kilolu
30- 39. 9	Obez
40 ve üstü	Morbid obez

Prevelans tüm dünyada artmaktadır. ABD’ de; 20 yaşı üzerinde olan 78 milyon kişinin obez olduğu ve 2009-2010 yılları arasında kadın ve erkeklerde obezite prevalansının %36 olduğu bulunmuştur (105). Avrupa’ da yapılan bir çalışmada ise erkeklerin %15’ i ile kadınların % 22’ sinin obez olduğu bulunmuştur (106, 107). DSÖ açıklamalarına göre; 1980 yılından bu yana obezite prevalansının iki katından fazla arttığı bulunmuştur. 2008 yılında dünya genelinde 1. 4 milyar insanın fazla kilolu olduğu ve 200 milyon erkek ve 300 milyon kadının obez olduğu bildirilmiştir. Bu rakamlar prevalans olarak ifade edildiğinde; fazla kiloluluk prevalansı %35 ve obezite prevalansı %11 olarak bildirilmiştir. Dünya genelinde her yıl 2. 8 milyon insanın obezite ve obezitenin neden olduğu hastalıklar yüzünden öldüğü saptanmıştır (108).

Obezite sıklığı; gelişmiş ülkelerde daha sık görülürken hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelere giderek artmaktadır. Türkiye’ de obezite prevalansı gelişmiş batı ülkelerinden aşağı kalmamakta, hatta son yapılan çalışmalarda Ortadoğu rakamlarına yaklaştığı anlaşılmaktadır. Türk erişkin toplumunda obezite prevalansı, özellikle kadınlarda %30 gibi kritik yüksek oranlara ulaşmıştır. 1997-1998 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin incelendiği TURDEP-I çalışması, kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22. 3 düzeylerinde obezite prevalansı olduğunu bildirmiştir (109). TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde 26500 erişkinin katılımı ile yapılan TURDEP-II çalışmasında, kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise % 35 bulunmuştur (110).

Obezitenin hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Son zamanlarda obezite ile kanser türleri arasında da ilişki bulunmuştur. Obezite ile erkeklerde kolon, rektum, pankreas, mide, böbrek, safra kesesi,

prostat kanseri riski artar. Kadınlarda ise; mide, kolon, böbrek, safra kesesi, meme, endometrium, over ve serviks kanseri riski artmaktadır (111).

2.2.2. Obezite ve meme kanseri

Obezite kadınlarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi arttırmaktadır ve yapılan epidemiyolojik çalışmalar; obezitenin meme kanseri için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Kadınlara kilo artışı meme kanseri riski ile doğru orantılıdır. Her 5 kilo artışında risk 1.08, her 15- 20 kilo artışında meme kanseri görülme riski 1.5 kat artmaktadır (3). Normal kilolular ile kıyaslandığında obezlerde meme kanseri gelişme riski %31 daha fazladır (4). Yapılan çalışmalarda; obez meme kanseri hastalarında hastalıksız sağ kalımın daha düşük olduğu ve daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Normal kilolular ile kıyaslandığında obezlerdeki meme kanserlerinin daha ileri yaşta ortaya çıktığı, daha büyük olma eğiliminde olduğu ve aksiller lenf nodu tutulumunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (5). Kilo kaybı ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiye bakıldığında; yapılan bir çalışmada, postmenopozal dönemde 11 kilo veren kadınların, kilosunda değişiklik olmayanlarla kıyaslandığında meme kanseri gelişme riskinin %20 daha az olduğu bulunmuştur (112). Premenopozal dönemde kilo verme ve meme kanseri gelişme arasındaki ilişki net değildir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar; obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin; menopoz durumuna göre farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Obezite postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini arttırır. Postmenopozal dönemde zayıf kadınlarla karşılaştırıldığında, fazla kilolu kadınlarda meme kanseri riski 1.5 kat, obezlerde ise 2 kat daha fazladır (42). Yapılan bir meta analizde; obez ya da fazla kilolu olan postmenopozal kadınlarda zayıf olanlara göre %70 daha fazla hormon reseptörü pozitif meme kanseri görülme riskinin olduğu gözlenmiş ancak hormon reseptörü negatif meme kanseri riskinde bir artış gözlenmemiştir (113). Premenopozal kadınlarda yapılan bazı çalışmalar obezitenin menopoz öncesi dönemde meme kanserine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Yapılan bir meta analizde; 40-49 yaş arası kadınlarda meme kanseri gelişme riski, normal kilolu kadınlarla kıyaslandığında fazla kilolu kadınlarda %14, obez kadınlarda ise %26 daha az bulunmuştur (44). Bu durum menopoz öncesi dönemde; obezitenin adet düzensizliğine yol açarak ve östrojen salgısının azalmasına neden olarak meme kanseri riskini azaltmasına

bağlansa da bu durum sadece hormon pozitif meme kanseri grubunda net olarak gösterilmiştir.

Obezite ve meme kanseri gelişme riski arasındaki ilişki aşağıda anlatılan birçok mekanizma ile açıklanılmaya çalışılmıştır:

1- *Adiposit doku ve dağılımı:* Adiposit doku; önceleri sadece bir enerji deposu ve mekanik bariyer olarak bilinmekteyken son zamanlarda fonksiyonu ve salgıladığı sitokinler açısından önemli bir yer edinmiştir. Vücuttaki adipoz doku ya üst abdomen çevresinde ya da kalça ve uyluk etrafında birikir ve bu oran bel-kalça oranı adı verilen bir ölçümle değerlendirilir. Yapılan çalışmalar postmenopozal kadınlarda bel-kalça oranı arttıkça meme kanser riskinin arttığını göstermiştir (114). Visseral yağ doku; subkutanöz yağ dokuya göre metabolik olarak daha aktiftir ve bir takım sitokin ve adipokinler salgılar. Obezite ile birlikte memenin kendi yağ dokusunun da artması; meme dokusunda inflamatuvar anormallikler oluşturur ve TNF alfa gibi sitokinlerin salınarak NF-KB yolağının aktive olmasına neden olarak meme kanseri gelişiminde rol oynar (115).

2- *Extraglanduler artmış östrojen üretimi:* Menopoz sonrası dönemde kadınlarda östrojen üretiminin asıl kaynağı; aromataz enzimi ile yağ dokusu stromal hücrelerinden salgılanan östrojendir. Obezite ile beraber vücuttaki yağ oranı arttıkça; kadınlardaki östrojen seviyeleri de artar (116). Obez kadınlar obez olmayanlarla kıyaslandığında %35 daha fazla östrojen ve %130 daha fazla östradiola sahiptirler (117). Aromataz enzimine ek olarak; menopoz döneminde baskın östrojen formu olan östronun östradiola çevrilmesini sağlayan 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi de yağ dokuda bulunmaktadır. Aynı zamanda obezite ile birlikte SHBG miktarının azalması vücutta serbest halde dolaşan östrojen miktarının artmasına neden olarak östrojenin meme dokusunda normal ve neoplastik hücreleri uyarmasına neden olurlar (116). Obeziteyle birlikte artan aromataz enzim aktivitesi; adiposit dokudan salgılanan TNF alfa, IL-6 ve leptin ile sinerjik etki göstererek hücre büyümesi ve çoğalmasında rol alarak meme kanseri riskini arttırmaktadır.

3. *İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü ilişkili mekanizma:* Obezite çoğu zaman artmış insülin seviyeleri ve insülin direnci ile birlikte gelir. Artmış insülin seviyeleri

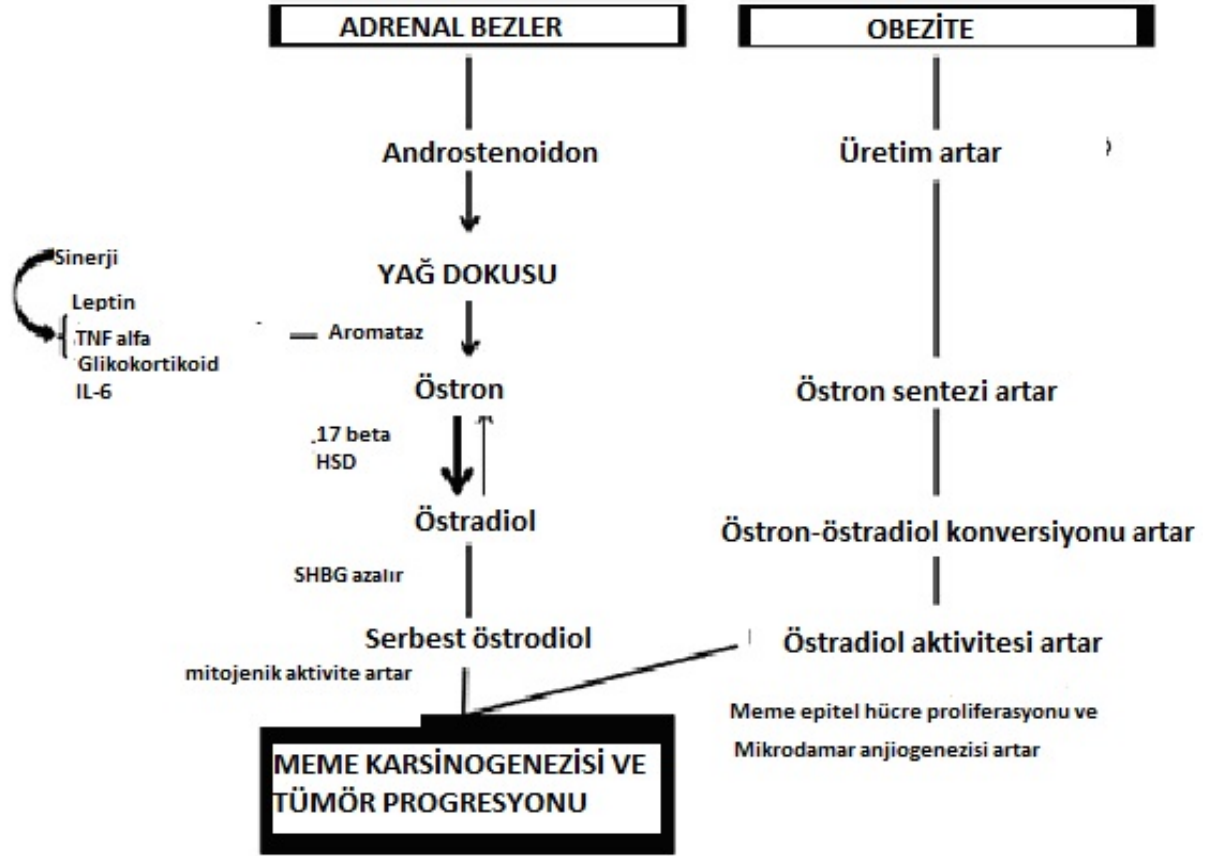
ile birlikte insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) seviyesi de artış gösterir. İnsülin ve IGF-1; P13K veya MAPK/akt sinyal yolağını aktive ederek kanser hücrelerinin büyümesine, çoğalmasına ve invazyon yeteneğinin artmasına neden olurlar (114). İnsülin, adiposit dokudan leptin salgılanmasını uyararak meme kanseri hücreleri üzerine sinerjik etki sağlar (114)

4- *Adipositokinler*: Yağ dokudan salgılanan ve biyolojik olarak birçok fonksiyonları olan proteinlerdir. Bunlar TNF alfa, IL-6, leptin, adiponektin ve resistindir.

Leptin; yağ dokudan salgılanan bir ön hormondur. Leptin konsantrasyonu toplam adipoz doku ile doğru orantılıdır. Leptin; normal ve kanser hücrelerinin büyümesi, çoğalmasını sağlayan anti-apoptatik ve TNF alfa gibi sitokinlerin salgılanmasını uyaran pro-inflamatuar bir proteindir (118). Leptin; etkisini MAP kinaz yolu aktivasyonu ile gösterir ve bir takım transkripsiyon faktörlerinin salınmasına neden olarak tümör hücresinin büyümesinde, tümör migrasyonunda, invazyon ve anjiogenezde önemli bir rol alır (114). Yapılan çalışmalarda obez kadınlarda leptin seviyelerinin daha fazla olduğu bulunmuştur (119).

Adiponektin; Leptinin aksine adipoz doku arttıkça adiponektin seviyeleri azalır ve obezite ve VKİ ile arasında ters bir ilişki mevcuttur. Adiponektin faydalı bir adipositokin olarak kabul edilir ve TNF alfa, IL-6 gibi sitokinlerin salınımını azaltarak ve NF-KB yolunu inhibe ederek anti inflammatuar bir etki gösterir aynı zamanda vasküloprotektif ve anti-diabetik etkileri vardır (120). Postmenopozal kadınlarda azalmış adiponektin seviyeleri meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Adiponektin seviyesi düşük olan kadınlardaki meme kanserleri; daha büyük, agresif, yüksek grade ve lenf nodu tutulumu pozitif olma eğilimindedir (121).

Obezite ve meme kanseri ilişkisi Şekil 1. de gösterilmiştir (114).



Şekil 1. Obezite ve meme kanseri ilişkisi

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Bu çalışma; 2005-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü' ne başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak yapıldı. Çalışmaya tanı anında metastatik olan ya da adjuvan kemoterapi sonrası ilk bir yıl içinde metastaz gelişen 18 yaşından büyük, ikinci bir malignitesi bulunmayan, Her2/neu pozitif olan ve trastuzumab tedavisi almış olan toplam 79 hasta dahil edildi. Hastaların bilgilerine hasta dosyaları ve Avicenna veri tabanı taranarak ulaşıldı.

Hastaların tanı anındaki boy ve kiloları kaydedilerek, vücut ağırlığının kilogram cinsinden değerinin boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle VKİ hesaplandı. Hastalar VKİ' ne göre; VKİ 25' in altında olan (yani zayıf ve normal kilolu) ve VKİ 25' in üstünde olan (fazla kilolu ve obez) olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi. Grupların tanı anındaki VKİ' e göre; progresyona kadar geçen süre ve ortalama yaşam süresi açısından aralarında fark olup olmadığına bakıldı, çalışmanın primer sonlanım noktası olarak bu kriter alındı.

Aynı zamanda hastaların tanı anındaki menopoz durumu, ER ve PR pozitifliği, metastaz yerleri de kaydedilerek VKİ ile diğer prognostik faktörler arasında ilişki olup olmadığına bakıldı ve bu çalışmanın ikinci sonlanım noktası olarak belirlendi.

3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

3.2.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- Her2/neu pozitif olmak
- Trastuzumab tedavisi almış olmak
- Tanı anında metastatik ya da adjuvan tedaviden sonra ilk 1 yıl içinde metastatik olmak

3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Her2/neu negatif olmak
- Trastuzumab tedavisi almamış olmak
- ikinci primer bir maligniteye sahip olmak
- tanı anında metastatik olmayan ve adjuvan kemoterapi alan hastalar

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programı kullanılarak yapıldı. Tamamlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (en küçük-en büyük), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve % olarak gösterildi. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney testi ile değerlendirildi. Yaşam süresi ve progresyona kadar geçen süre üzerine etki eden faktörleri incelemek için cox regresyon analizi kullanıldı. Yaşam olasılıkları Kaplan Meier yöntemine göre değerlendirildi. Sonuçlar değerlendirildiğinde $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 79 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anındaki boy ve kilolarına göre vücut kitle indeksleri hesaplandı ve hastalar $VKİ \leq 25$ olanlar ve $VKİ > 25$ olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. $VKİ \leq 25$ olan 31 hasta (% 39.2) ve $VKİ > 25$ olan 48 hasta (% 60.8) çalışmada yer aldı.

Hastalar tanı anındaki menopoz durumuna göre premenopozal ve postmenopozal olmak üzere iki gruba ayrıldı. 79 hastanın 40 tanesinin (%50.6) tanı anında premenopozal, 39 tanesinin (% 49.4) postmenopozal olduğu görüldü. $VKİ$ ’ ne göre bakıldığında; $VKİ \leq 25$ olan grupta 31 hastanın 20 sinin premenopozal (% 64.5), 11 tanesinin postmenopozal (% 35.5) olduğu, $VKİ > 25$ olan grupta ise 48 hastanın 20 tanesinin (% 41.7) premenopozal, 28 tanesinin (%58.3) postmenopozal olduğu görüldü. Her iki grup arasında menopoz durumu açısından incelendiğinde obez olan grubun daha fazla oranda postmenopozal dönemde olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p=0.047$)

Hastalar metastaz bölgelerine göre üç gruba ayrıldı. İç organ metastazı olanlar visseral ($n=21$, % 26.6), yumuşak doku ve kemik metastazı olanlar visseral olmayan ($n=19$, %24.1), hem iç organ hem yumuşak doku metastazı olanlar ise visseral+visseral olmayan ($n=39$, % 49.4) metastaza sahip hastalar olmak üzere üç grupta incelendi. Hastalar hormon reseptör düzeylerine göre incelendiğinde hormon reseptörlerinden herhangi bir tanesi pozitif olan hastalar hormon reseptörü pozitif olarak isimlendirildi. 54 hastanın (%68.4) hormon reseptörü pozitif, 25 hastanın ise (% 31.6) hormon reseptörü negatif olduğu görüldü.

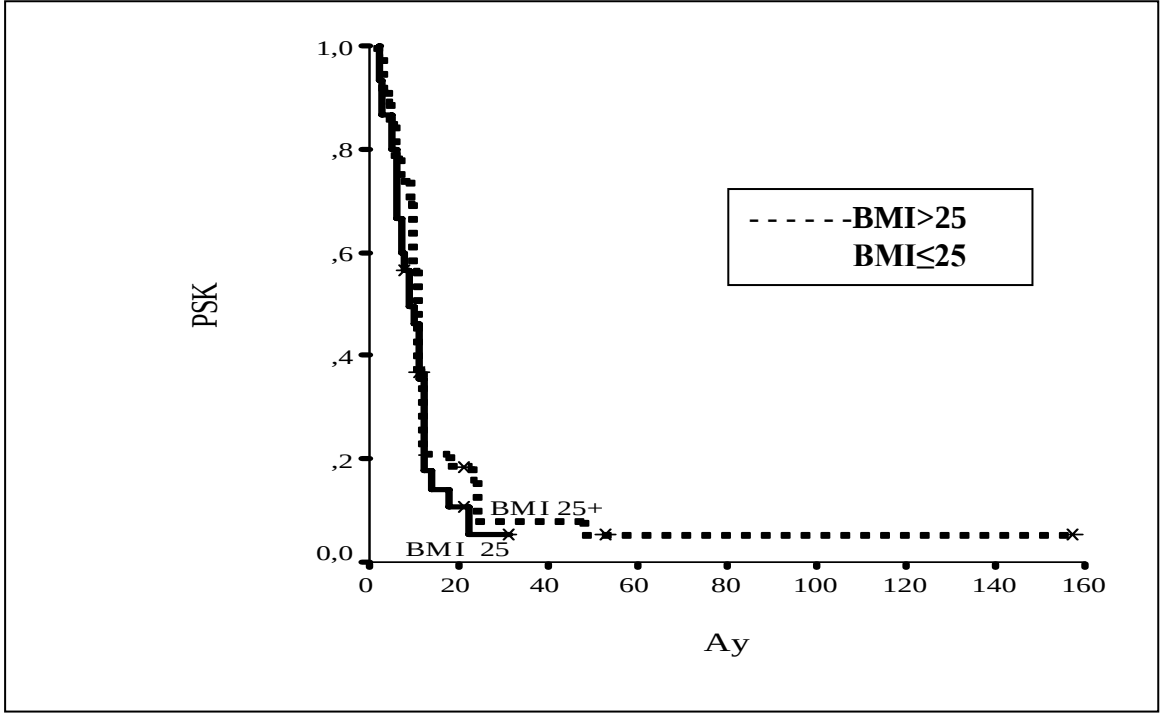
$VKİ$ ’ ne göre iki grup arasında ER, PR durumu, hormon reseptör pozitifliği ve metastaz bölgeleri açısından fark olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların özellikleri Tablo 10. da özetlenmiştir.

Tablo 9. VKİ' ne göre hastaların özellikleri

Hasta ve tümör özellikleri	VKİ ≤ 25		VKİ > 25		p değeri
	n	%	n	%	
<i>Menopoz durumu</i>					0.047
Premenopozal	20	64.5	20	41.7	
Postmenopozal	11	35.5	28	58.3	
<i>ER durumu</i>					0.686
Pozitif	16	51.6	27	56.3	
Negatif	15	48.4	21	43.8	
<i>PR durumu</i>					0.290
Pozitif	17	54.8	32	66.7	
Negatif	14	45.2	16	33.3	
<i>Metastaz yerleri</i>					0.957
Visseral	8	25.8	13	27.1	
Visseral olmayan	8	25.8	11	22.9	
Visseral+visseral olmayan	15	48.4	24	50.0	
<i>Hormon reseptör durumu</i>					0.551
Pozitif	20	64.5	34	70.8	
Negatif	11	35.5	14	29.2	

Çalışmanın primer sonlanım noktası olan progresyona kadar geçen süre, hastaların metastatik süreçte ilk aldıkları kemoterapi tarihinden progresyona kadar geçen süre alınarak hesaplanmıştır. Hastaların başlangıç anındaki kemoterapileri incelendiğinde 79 hastanın 48 tanesinin başlangıç anında antrasiklin bazlı kemoterapi aldığı, 29 tanesinin taksan bazlı kemoterapi aldığı, 2 tanesinin ise trastuzumab ile birlikte bifosfanat aldığı gözlenmiştir. Ancak hastaların almış oldukları tedavi, metastaz bölgesine göre ve hastanın progresyonuna göre farklılık gösterdiği için çalışmamızda VKİ ile tedavi arasındaki ilişki incelenmemiştir.

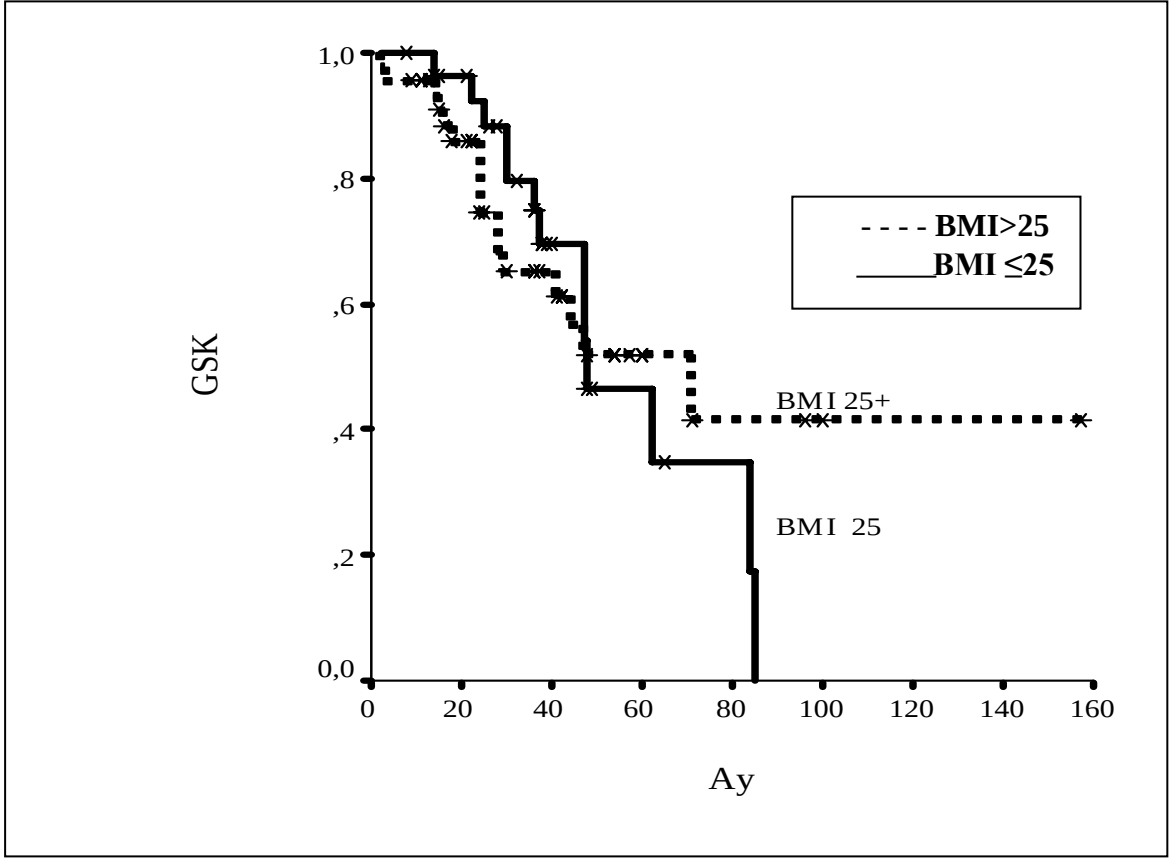
İki grup arasında progresyonsuz sağ kalım süresine bakıldığında VKİ≤25 olan grupta 9±1.3 ay (%95 CI 6.4-11.5) bulunurken VKİ>25 olan grupta 11±0.4 ay (%95 CI 10.3-11.7) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0.284) olmasa da VKİ fazla olan grupta progresyonsuz sağ kalımın daha uzun olduğu görüldü.



Şekil 2. VKİ ile progresyonsuz sağ kalım (PSK) ilişkisi

İki grup arasında ortalama yaşam süresine bakıldığında ise $VKİ \leq 25$ olan grupta 48 ± 9.1 ay (%95 Cl 30.1-65.9) bulunurken $VKİ > 25$ olan grupta ise 71 ± 21.3 ay (%95 Cl 29.2-112.8) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.86$) olmasa da

$VKİ > 25$ olanların sağkalımları daha iyi bulundu. Hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranlarına bakıldığında $VKİ \leq 25$ olan grupta %46.4 iken $VKİ > 25$ olan grupta %51.9 olarak görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.05$).

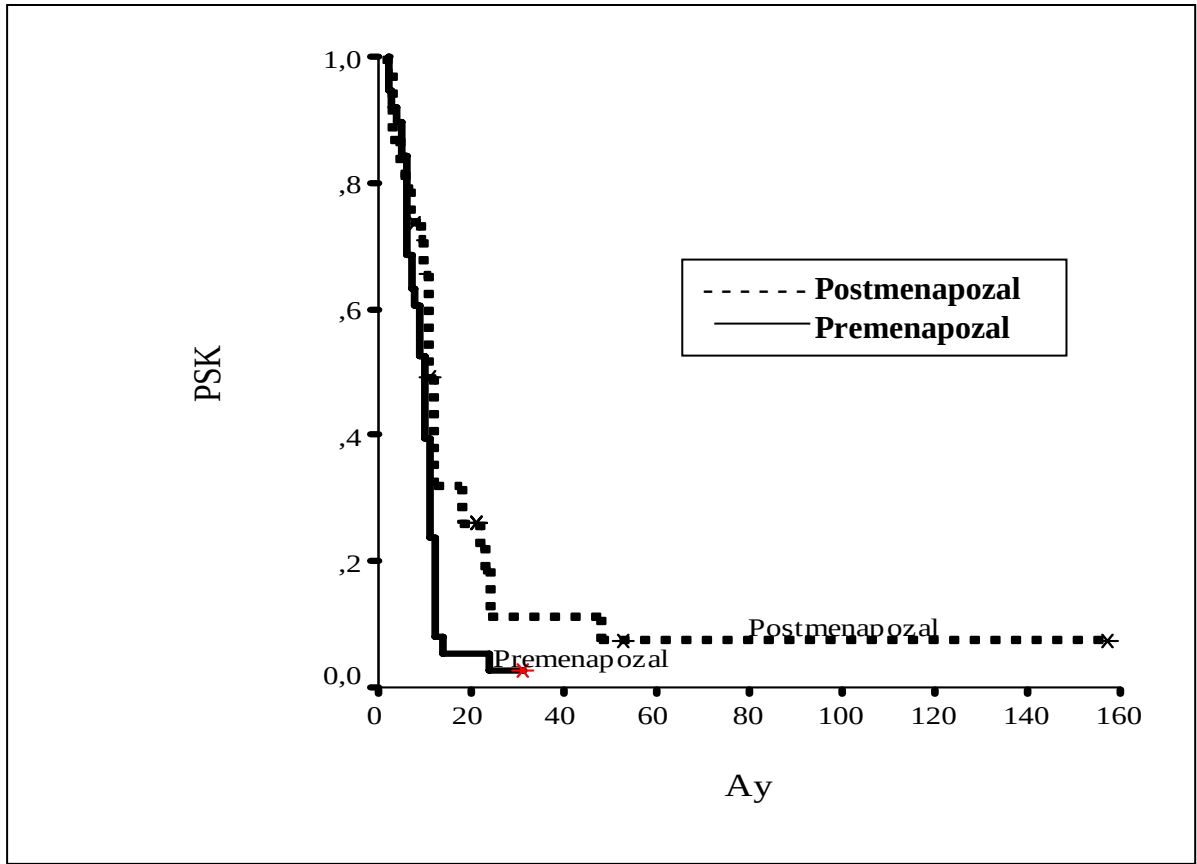


Şekil 3. VKİ ile genel sağkalım (GSK) ilişkisi

Progresyonsuz sağ kalıma etki eden faktörler incelendiğinde sadece menopoz durumunun progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi olduğu; VKİ, metastaz yeri, ER ve PR durumu ile PSK arasında ilişki olmadığı görüldü. Hastaların menopoz durumuna göre PSK sürelerine bakıldığında postmenopozal grupta 11 ± 0.5 ay (%95 CI 10-11.9), premenopozal grupta ise 10 ± 0.7 ay (% 95 CI 8.5-11.5) olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.0116$). Postmenopozal hastalarda metastatik de olsa sağkalım literatüre benzer şekilde daha iyi sonuçlandı. HR ve metastaz bölgesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

Tablo 10. PSK' ya etki eden faktörlerin cox regresyon analiz yöntemi ile değerlendirilmesi

	HR	%95 CI	p
Menopoz durumu	0.594	0.36-0.978	0.041
Metastaz bölgesi	0.865	0.628-1.192	0.376
VKİ	0.840	0.508-1.389	0.497
HR durumu	0.952	0.552-1.644	0.861



Şekil 4. PSK ve menopoz durumu arasındaki ilişki

Ortalama yaşam süresine etki eden faktörlere bakıldığında; menopoz durumu, VKİ, metastaz yeri ve ER, PR durumu ile ortalama yaşam süresi arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmadı.

Tablo 11. Ortalama yaşam süresine etki eden faktörler

	HR	%95 CI	p değeri
Menopoz durumu	1.534	0.714-3.294	0.273
Metastaz bölgesi	1.255	0.733-2.147	0.408
VKİ	0.910	0.427-1.938	0.806
HR durumu	0.692	0.261-1.833	0.459

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %25-%30' unu oluşturmakta ve kadınlarda kansere bağlı mortalitenin %18' ini oluşturmaktadır (1). Meme kanseri için birçok risk faktörü vardır ve bunlardan bir tanesi de obezitedir. Obezite kadınlarda tüm nedenlere bağlı mortalityi arttırmaktadır ve meme kanseri için de bir risk faktörü olarak bilinmektedir (2). Yağ dokusunda östrojen üretiminde artış, obezitenin neden olduğu hiperinsülinemi, IGF-1 de artış, obezitenin neden olduğu SHBG miktarındaki azalmayla birlikte serbest seks hormonlarının miktarındaki artış ve yağ dokusundan salgılanan leptin-adiponektin, IL-6 gibi maddeler obezlerde meme kanserinin artmasına neden olan etkenlerdir (43).

Obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır ancak yapılan çalışmalar çoğunlukla adjuvan kemoterapi alan hastalarda yapılmıştır. Aynı şekilde Her 2 pozitif meme kanseri hastalarında VKİ ile meme kanseri prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma; trastuzumab tedavisi alan Her 2 pozitif metastatik meme kanseri hastalarında VKİ' nin progresyona ve yaşam süresine etkisini incelemesi açısından önem taşımaktadır.

Obezite ve meme kanserini inceleyen çalışmalara bakıldığında; Protani ve arkadaşlarının yaptığı obezitenin meme kanseri üzerindeki etkilerinin inceleyen bir meta analizde; normal kilolular ile kıyaslandığında obezlerdeki meme kanserlerinin daha ileri yaşta ortaya çıktığı, daha büyük olma eğiliminde olduğu ve aksiller lenf nodu tutulumunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. (5) Jennifer A. Crozier ve arkadaşlarının adjuvan kemoterapi alan 3017 Her2 pozitif meme kanseri hastasında yaptığı bir çalışmada da; aynı şekilde obez hastaların daha yaşlı, tümör çapının daha büyük, lenf nodu tutulumunun daha fazla olduğu ve obez hastaların daha çok postmenopozal dönemde olduğu gösterilmiştir (10). Bizim yapmış olduğumuz çalışma metastatik hastaları içerdiğinden dolayı tümör çapı ve lenf nodu tutulumuna bakılmadı, ancak menopoza ile VKİ arasındaki ilişkiye bakıldığında obez hastaların daha çok postmenopozal dönemde olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.047$). Bu bulgu adjuvan tedavi alan hastalarda yapılan daha önceki çalışmaları destekler nitelikteydi.

Jennifer A. Crozier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obezlerle normal kilolular arasında ER-PR durumu, tümör histolojik tipi ve tümör grade i açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (10). Bizim çalışmamız da bu bulguyu destekler nitelikte olup, obezler ve normal kilolular arasında ER, PR, hormon reseptör durumu açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ancak literatür incelendiğinde bunun tersi çalışmaların da olduğu görülmektedir.

Obezitenin meme kanseri prognozu üzerine olan etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların en büyüklerinden bir tanesi olan Bahl M. ve arkadaşlarının 53.816 hastada yaptığı bir çalışmada; obez hastalarda daha sık uzak metastaz saptandığı ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (122). Berclaz ve arkadaşlarının yaptığı 6.972 hastanın yer aldığı başka bir çalışma da; normal kilolu hastaların daha uzun hastalıksız sağ kalım ve ortalama yaşam süresine sahip olduklarını göstermiştir (123). Ancak bunun tam tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Marret ve arkadaşlarının yapmış olduğu 605 hasta içeren bir çalışmada düşük vücut kitle indeksine sahip hastaların hastalıksız sağ kalım ve ortalama yaşam sürelerinin daha kısa olduğu bulunmuştur (124). Bu çalışmayı destekler nitelikte Umut Mousa ve arkadaşları da vücut kitle indeksi 18.5 kg/m² altında olan hastalarda ortalama yaşam süresi ve hastalıksız sağ kalım oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir (125). Bu çalışmada Her 2 pozitif olanların VKİ lerinin daha düşük olduğu da bulunmuştur.

Her2 pozitif meme kanseri hastalarında, meme kanseri ve VKİ arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar son yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalar; obezlerde artmış leptin düzeyinin trastuzumab direnci ile ilişkili olduğunu ve Her2 pozitif obez hastalarda prognozun daha kötü olduğunu göstermiştir. (9) V. Parolin ve arkadaşları; 2003-2008 yılları arasında adjuvan ya da metastatik olarak trastuzumab tedavisi alan 155 Her 2 pozitif meme kanseri hastasında obezitenin; progresyona kadar geçen süre ve ortalama yaşam süresi üzerindeki etkisini incelemişler. 155 hastadan 103 tanesi adjuvan 52 tanesi metastatik hastalık nedeni ile trastuzumab tedavisi almış ve hem adjuvan, hem metastatik olarak trastuzumab tedavisi alan grupta obezite ve artmış VKİ ile birlikte ortalama yaşam süresi ve progresyona kadar geçen sürenin azaldığı gösterilmiş. (126) Ancak bunun tersini iddia eden çalışmalar da mevcut. Jennifer A. Crozier ve arkadaşlarının 3.017 Her 2 pozitif erken evre meme kanseri hastasında yaptıkları çalışmada obezlerde hastalıksız sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu saptanmış. Ancak tedavi gruplarına göre hastalar incelendiğinde, tedaviye

trastuzumab eklenmesinin VKİ' den bağımsız olarak hastalıksız sağ kalım oranlarını düzelttiği gösterilmiş. Trastuzumab tedavisi alan grupta obezler ve normal kilolular arasında hastalıksız sağ kalım açısından fark saptanmazken, trastuzumab almayan grupta obezlerde hastalıksız sağ kalım oranları daha düşük bulunmuş (10). 54 hasta ile yapılan küçük bir çalışmada; Trastuzumab tedavisi alan Her2 pozitif metastatik meme kanseri olan hastalar VKİ lerine göre gruplandırılmış (30 obez, 24 normal kilolu) ve obezler ile normal kilolular arasında hastalıksız sağ kalım (sırasıyla 14.8 ay ve 19.6 ay) açısından fark saptanmasa da obezlerin aleyhine sonuçlar elde edilmiştir.

Benzer şekilde bizim yapmış olduğumuz çalışma da bu iki çalışmayı destekler niteliktedir. Trastuzumab tedavisi alan Her2 pozitif 79 metastatik meme kanseri ile yaptığımız çalışmada hastalar VKİ' ne göre obez ve normal kilolular olarak ayrıldı, hastalarımızın 31 tanesinin (% 39.2) normal kilolu, 48 tanesinin (%60.8) obez olduğunu saptandı. Hastaların VKİ'ne göre hastalıksız sağ kalım ve ortalama yaşam süreleri arasında fark olup olmadığına bakıldı ve her 2 grup arasında bu açılardan istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. 5 yıllık genel sağ kalıma bakıldığında ise obezlerin uzun vadede ortalama yaşam sürelerinin daha uzun olduğunu ve 5 yıllık genel sağ kalım oranlarının daha fazla olduğunu bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Böylece obezitenin meme kanseri prognozunda yarattığı kötü etkinin trastuzumab tedavisi ile ortadan kalkabileceğini hatta trastuzumab tedavisi alan obez hastaların 5 yıllık sağ kalımlarının daha fazla olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yanları mevcuttur: 1. Takip süresi boyunca her hastanın aldığı kilo değişkenlik gösterebileceği için tanı anındaki kilo değerleri baz alınmış, meme kanseri prognozu ve obezite ile ilişkili daha önce yapılan birçok çalışmada olduğu gibi takip süresindeki kilo değişiklikleri kaydedilmemiştir. Bilindiği üzere kilo değişikliklerinde progn5oz üzerinde olumsuz etkileri vardır. Hastaların tanı sırasında olan kilo değişikliklerinin etkisini minimize etmek için ilk tanı sırasındaki kiloları ele alınarak incelenmiştir. 2. Bir diğer kısıtlama hastaların ortalama yaşam süreleri ve mortalitelerine etki edebilecek komorbid durumların göz ardı edilmiş olmasıdır. 3. Diğer bir kısıtlama ise hastaların almış oldukları tedaviler açısından eşit olmamasıdır. Hastaların almış oldukları tedaviler heterojen olmakla beraber progresyona kadar geçen sürenin ilk tedavi baz alınarak hesaplanması, hastaların hepsinin yeni tanı olması ve meme kanserinde kullanılan tedavilerin temelde standart olması nedeni ile tedavi alt grupları oluşturulmamıştır.

Sonuç olarak obezite, meme kanserinin bilinen önemli risk faktörlerinden bir tanesidir. Ancak obezitenin özellikle Her 2 pozitif ve trastuzumab tedavisi alan hastalardaki ortalama yaşam süresi ve hastalıksız sağ kalım üzerine etkileri değişmektedir. Bu çalışma trastuzumab etkinliğinin obezite ile değişmediğini ve normalde obezitenin prognoz üzerine yapmış olduğu negatif etkiyi trastuzumab tedavisinin nötralize ettiğini göstermesi açısından önemlidir. Metastatik Her 2 pozitif meme kanseri hastalarında obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi incelemek için daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

TRASTUZUMAB TEDAVİSİ ALAN HER2 POZİTİF METASTATİK MEME KANSERİ HASTALARINDA BAŞLANGIÇ ANINDAKİ BMI İN ORTALAMA YAŞAM SÜRESİ VE PROGRESYONA KADAR GEÇEN SÜRE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ VE DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve obezite meme kanseri için bilinen bir risk faktörüdür. Yapılan bir çok çalışma obezitenin meme kanseri prognozunu kötü etkilediğini göstermiştir ancak Her 2 pozitif metastatik meme kanseri hastalarında bu ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, trastuzumab tedavisi alan Her 2 pozitif metastatik meme kanseri hastalarında tanı anındaki VKİ' nin progresyon ve ortalama yaşam süresi üzerine etkisini incelemek ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisini göstermektir.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma 2005-2014 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü' ne başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak yapıldı. Tanı anında metastatik ya da adjuvan kemoterapi sonrası ilk 1 yıl içinde metastaz gelişen, Her 2 pozitif ve trastuzumab tedavisi alan 79 hasta dahil edildi. Hastalar tanı anındaki VKİ' ne göre obez ve normal kilolu olarak iki grupta incelendi. Grupların tanı anındaki VKİ' e göre; hastalıksız sağ kalım ve ortalama yaşam süresi açısından aralarında fark olup olmadığına bakıldı, çalışmanın primer sonlanım noktası olarak bu kriter alındı. Aynı zamanda hastaların menopoz durumu, ER ve PR pozitifliği, metastaz yerleri kaydedilerek VKİ ile diğer prognostik faktörler arasında ilişki olup olmadığına bakıldı ve bu çalışmanın ikinci sonlanım noktası olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 79 hasta dahil edildi. Hastalar tanı anındaki boy ve kiloları hesaplanarak VKİ' ne göre obez ve normal kilolu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 79 hastanın 31 tanesinin (% 39.2) normal kilolu, 48 tanesinin (%60.8) obez olduğu görüldü. İki grup arasında progresyona kadar geçen süre ve ortalama yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak 5 yıllık genel sağkalıma bakıldığında obezlerde daha iyi olduğu görüldü. Obezitenin diğer prognostik faktörlerle ilişkisine bakıldığında iki grup arasında; ER, PR, hormon reseptörü, metastaz yeri açısından fark saptanmazken, obez hastaların daha fazla postmenopozal olduğu saptandı. (p=0.047)

Sonuç: Trastuzumab tedavisi alan Her2 pozitif metastatik meme kanseri hastalarında obezitenin prognoz ve ortalama yaşam süresini kötü etkilemediğı saptanmıştır. Çalışmamız trastuzumab etkinliğinin obeziteden bağımsız olduğunu destekler niteliktedir. Bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik meme kanseri, obezite, trastuzumab, Her2, progresyona kadar geçen süre ve ortalama yaşam süresi

SUMMARY

EFFECT OF BMI ON OVERALL SURVIVE AND TIME TO PROGRESSION AND ASSOCIATION OF OTHER PROGNOSTIC FACTORS: IN HER2 POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS WHO ARE TREATED WITH TRASTUZUMAB

Introduction: Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women and obesity is a well established risk factor for breast cancer. Recent studies showed that obesity is linked to a worse prognosis for women diagnosed with breast cancer but there is not so much study in Her2 positive metastatic breast cancer patients to evaluate the effect of obesity. The aim of this study is to evaluate the effect of BMI on overall survive and time to progression and association of other prognostic factors in Her2 positive metastatic breast cancer patients who are treated with trastuzumab.

Patients and Methods: This retrospective study is carried out on the patients applied to the department of medical oncology in Ankara University Faculty of medicine, in the period 2005-2014. We analyzed 79 patients who are Her 2 positive and metastatic at the time of the diagnosis or whom metastasis is occurred at the first year of adjuvan chemotherapy and treated with trastuzumab. Patients were grouped according to baseline BMI as follows: normal ($BMI \leq 25$) or obese ($BMI > 25$). The primary endpoint of this study is to evaluate the differences of overall survive and time to progression about two groups according to baseline BMI. Menopausal status, ER-PR status, metastasis area were taken into account. The secondary endpoint of this study is to evaluate the differences of these prognostic factors about two groups according to baseline BMI.

Results: 79 patients were enrolled into the study. The patients were grouped according to baseline BMI as follows: normal ($BMI \leq 25$) and obese ($BMI > 25$). Within the analysis cohort, 31 women (% 39.2) were classified with a normal BMI, and 48 women (% 60.8) were classified as obese. There was no significantly differences between two groups according to overall survive and time to progression. But when the five year overall survive is calculated; it is found that obese patients have longer 5 year overall survive ($p < 0.05$). There was no association between obesity and other prognostic factors like ER-PR status, metastasis area in

two groups except menopausal status. It is found that obese patients were more likely to be postmenopausal ($p=0.047$)

Conclusion: In Her2 positive metastatic breast cancer patients who are treated with trastuzumab; obesity is not associated with overall survive and time to progression. Our study support that trastuzumab effectiveness not affected by obesity. Much larger scale multicentre studies is needed to evaluate the effect of obesity on breast cancer prognosis in metastatic Her2 positive patients.

Keywords: metastatic breast cancer, obesity, trastuzumab, Her2, time to progression and overall survive.

7. KAYNAKÇA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International journal of cancer*. 2001;94 (2):153-6.
2. Hu FB. Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *Journal of Women's Health*. 2003;12 (2):163-72.
3. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmö Diet and Cancer Study. *International Journal of Cancer*. 2003;103 (2):246-52.
4. Riboli E, Hunt K, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public health nutrition*. 2002;5 (6b):1113-24.
5. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2010;123 (3):627-35.
6. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92 (4):720-9.
7. Slamon DJ, Clark GM. In Reply: Amplification c-erbB-2 and Aggressive Human Breast Tumors? *Science*. 1988;240 (4860):1796-8.
8. Thor AD, Schwartz LH, Koerner FC, Edgerton SM, Skates SJ, Yin S, et al. Analysis of c-erbB-2 expression in breast carcinomas with clinical follow-up. *Cancer research*. 1989;49 (24 Part 1):7147-52.
9. Griner SE, Wang KJ, Joshi JP, Nahta R. Mechanisms of Adipocytokine-Mediated Trastuzumab Resistance in HER2-Positive Breast Cancer Cell Lines. *Current pharmacogenomics and personalized medicine*. 2013;11 (1):31.

10. Crozier JA, Moreno - Aspitia A, Ballman KV, Dueck AC, Pockaj BA, Perez EA. Effect of body mass index on tumor characteristics and disease - free survival in patients from the HER2 - positive adjuvant trastuzumab trial N9831. *Cancer*. 2013;119 (13):2447-54.
11. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127 (12):2893-917.
12. Agarwal G, Ramakant P, Forgach ERS, Rendón JC, Chaparro JM, Basurto CS, et al. Breast cancer care in developing countries. *World journal of surgery*. 2009;33 (10):2069-76.
13. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64 (1):9-29.
14. GÜLTEKİN M, BOZTAŞ G. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ. 2014.
15. Breen N, Gentleman JF, Schiller JS. Update on mammography trends. *Cancer*. 2011;117 (10):2209-18.
16. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2007;356 (16):1670-4.
17. Society AC. Breast cancer facts and figures 2011–2012. American Cancer Society Atlanta, GA; 2011.
18. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist*. 2007;12 (1):20-37.
19. Jatoi I, Anderson WF, Rosenberg PS. Qualitative age-interactions in breast cancer: a tale of two diseases? *American journal of clinical oncology*. 2008;31 (5):504-6.

20. McPherson K, Steel C, Dixon J. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321 (7261):624-8.
21. Cancer CGoHFiB. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358 (9291):1389.
22. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406 (6797):747-52.
23. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9:321-45.
24. Antoniou A, Pharoah P, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper J, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;72 (5):1117-30.
25. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25 (11):1329-33.
26. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. *BRCA1* mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1997;336 (20):1409-15.
27. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene *BRCA1* based on family history. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89 (3):227-37.
28. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the *PTEN* gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature genetics*. 1997;16 (1):64-7.

29. Miller W. Oestrogens and breast cancer: biological considerations. *British medical bulletin*. 1991;47 (2):470-83.
30. Moore J, Clark G, Bulbrook R, Hayward J, Murai J, Hammond G, et al. Serum concentrations of total and non - protein - bound oestradiol in patients with breast cancer and in normal controls. *International Journal of Cancer*. 1982;29 (1):17-21.
31. McPherson K, Steel C, Dixon J. ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ: British Medical Journal*. 2000;321 (7261):624.
32. Möller T, Olsson H, Ranstam J, Cancer CGoHFiB. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360 (9328):187-95.
33. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Jama*. 2000;284 (14):1791-8.
34. Calle E, Heath C, MiracleMcMahill H, Coates R, Van Den Brandt P. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347 (9017):1713-27.
35. Cancer CGoHFiB. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*. 1996;347 (9017):1713-27.
36. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011.

37. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *Jama*. 2010;304 (15):1684-92.
38. Henderson BE, Bernstein L. The international variation in breast cancer rates: an epidemiological assessment. *Breast cancer research and treatment*. 1991;18 (1):S11-S7.
39. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet*. 2005;366 (9499):1784-93.
40. Cohen L, Kendall M, Zang E, Meschter C, Rose D. Modulation of N-nitrosomethylurea-induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83 (7):496-501.
41. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KA. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. *Nutrition research reviews*. 2010;23 (01):169-79.
42. La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *The oncologist*. 2011;16 (6):726-9.
43. Carmichael A. Review article: Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113 (10):1160-6.
44. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk Factors for Breast Cancer for Women Aged 40 to 49 YearsA Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012;156 (9):635-48.
45. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*. 2010;66 (1):33-8.

46. Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1999;15 (6):523.
47. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. Archives of internal medicine. 2010;170 (19):1758-64.
48. Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101 (5):296-305.
49. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—A meta - analysis of epidemiological studies. International Journal of Cancer. 2008;122 (8):1832-41.
50. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. The lancet oncology. 2009;10 (11):1033-4.
51. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2013:djt023.
52. Health UDo, Services H. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2006;709.
53. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. Cancer treatment reviews. 2000;26 (4):291-302.

54. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Jama*. 2003;290 (4):465-75.
55. Kollias J, Ellis I, Elston C, Blamey R. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1999;25 (6):584-9.
56. Ashbeck EL, Rosenberg RD, Stauber PM, Key CR. Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2007;16 (3):467-72.
57. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *Journal of clinical oncology*. 2007;25 (19):2671-7.
58. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;356 (3):227-36.
59. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;71 (4):1258-65.
60. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52 (9):1551-7.
61. Cariati M, Bennett-Britton T, Pinder S, Purushotham A. "Inflammatory" breast cancer. *Surgical oncology*. 2005;14 (3):133-43.
62. Bloom H, Richardson W. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *British journal of cancer*. 1957;11 (3):359.

63. Le Doussal V, Tubiana - Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff - Bloom - Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*. 1989;64 (9):1914-21.
64. Crowe JP, Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Primary tumor size: relevance to breast cancer survival. *Archives of Surgery*. 1992;127 (8):910-6.
65. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The Oncologist*. 2004;9 (6):606-16.
66. Neville A, Bettelheim R, Gelber R, S  ve-S  derbergh J, Davis B, Reed R, et al. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in node-negative breast cancer. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology*. 1992;10 (5):696-705.
67. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12 (5):888-94.
68. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 1993 (16):35-42.
69. Mauri FA, Maisonneuve P, Caffo O, Veronese S, Aldovini D, Ferrero S, et al. Prognostic value of estrogen receptor status can be improved by combined evaluation of p53, Bcl2 and PgR expression: an immunohistochemical study on breast carcinoma with long-term follow-up. *International journal of oncology*. 1999;15 (6):1137-84.
70. Abe O, Abe R, Enomoto Kt, Kikuchi K, Koyama H, Nomura Y, et al. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351 (9114):1451-67.

71. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. 1984.
72. Brennan PJ, Kumagai T, Berezov A, Murali R, Greene MI. HER2/neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. *Oncogene*. 2000;19 (53):6093.
73. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235 (4785):177-82.
74. Borg Å, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer research*. 1990;50 (14):4332-7.
75. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al., editors. Multi-gene RT-PCR assay for predicting recurrence in node negative breast cancer patients-NSABP studies B-20 and B-14. *Breast Cancer Research and Treatment*; 2003: KLUWER ACADEMIC PUBL VAN GODEWIJCKSTRAAT 30, 3311 GZ DORDRECHT, NETHERLANDS.
76. Organization WH. The World Health Organization histological typing of breast tumors. *Am J Clin Pathol*. 1982;78 (6):806-16.
77. İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi. 2006 (54):65-71.
78. Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT, Cardiff RD, Brewster AM, Symmans WF, et al. Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27 (2):279-88.
79. Page DL, Kidd Jr TE, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Human pathology*. 1991;22 (12):1232-9.

80. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors. *Breast Care*. 2013;8 (2):149-54.
81. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004;6 (3):R149-R56.
82. KESKİN S, SAİP P. İnflamatuvar meme kanseri. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*. 2011;26 (2).
83. Böcker W. [WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics]. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*. 2001;86:116-9.
84. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2011;22 (suppl 6):vi12-vi24.
85. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355 (6):560-9.
86. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28 (10):1684-91.
87. Haydaroglu A. MEME KANSERİNDE YEREL KONTROLE ETKİ EDEN PREDİKTİF MOLEKÜLER VE GENETİK FAKTÖRLER. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*. 2012;8 (4).
88. Goldhirsch A, Wood W, Coates A, Gelber R, Thürlimann B, Senn H-J. 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:mdr304.

89. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clinical Cancer Research*. 2008;14 (5):1368-76.
90. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Jones C, Gillett CE, Hanby A, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Research*. 2007;9 (1):R4.
91. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2002;137 (5_Part_1):347-60.
92. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans W, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2003;53 (3):141-69.
93. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007;57 (2):75-89.
94. Group EBCTC. Effect of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery on 10-Year Recurrence and 15-Year Breast Cancer Death: Meta-Analysis of Individual Patient Data for 10,801 Women in 17 Randomized Trials. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2012;67 (2):92-4.
95. Stewart BW, Kleihues P, Cancer IAfRo. World cancer report: IARC press Lyon; 2003.
96. Carlson RW, Hudis CA, Pritchard KI. Adjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer: evolution of NCCN, ASCO, and St Gallen recommendations. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2006;4 (10):971-9.

97. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28 (3):509-18.
98. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353 (16):1673-84.
99. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366 (2):109-19.
100. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2–positive advanced breast cancer: Final survival analysis of a phase III randomized trial. *The oncologist*. 2010;15 (9):924-34.
101. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;367 (19):1783-91.
102. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero J-M, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30 (22):2718-24.
103. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor–positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27 (16):2630-7.
104. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2

BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. The Lancet. 2010;376 (9737):235-44.

105. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. Jama. 2012;307 (5):491-7.
106. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. Journal of clinical epidemiology. 1999;52 (12):1213-24.
107. Molarius A, Seidell J, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity. 1999;23 (2):116-25.
108. Kaya A, Gedik VT, Bayram F, Bahçeci M, Sabuncu T, Tuzcu A, et al. HİPERTANSİYON, OBEZİTE ve LİPİD METABOLİZMASI HEKİM İÇİN TANI ve TEDAVİ REHBERİ. 2009.
109. Yumuk V. Prevalence of obesity in Turkey. Obesity reviews. 2005;6 (1):9-10.
110. Satman I, Grubu T-İÇ. TURDEP-II Sonuçları. Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği [homepage on the internet] Available from: http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf Last access: 16th May. 2011.
111. ARSLAN E, ÖZÇELİK F, DEMİRBAŞ Ş. Obezite ile ilişkili kanser türleri. AJCI. 2013;7 (3):176-84.
112. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. Jama. 2006;296 (2):193-201.

113. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—A meta - analysis. *International Journal of Cancer*. 2009;124 (3):698-712.
114. Rose DP, Vona - Davis L. Biochemical and molecular mechanisms for the association between obesity, chronic Inflammation, and breast cancer. *Biofactors*. 2014;40 (1):1-12.
115. Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer prevention research*. 2011;4 (7):1021-9.
116. Baglietto L, English DR, Hopper JL, MacInnis RJ, Morris HA, Tilley WD, et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast cancer research and treatment*. 2009;115 (1):171-9.
117. McTiernan A, Rajan KB, Tworoger SS, Irwin M, Bernstein L, Baumgartner R, et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21 (10):1961-6.
118. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *The Journal of Immunology*. 2005;174 (6):3137-42.
119. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The discovery of leptin and its impact in the understanding of obesity. *European journal of endocrinology*. 1996;135 (6):649-50.
120. KOSOVA F, ARI Z. Adipositokinler ve Meme Kanseri. *FÜ Sağ Bil Derg*. 2008;22:377-84.
121. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clinical Cancer Research*. 2003;9 (15):5699-704.

122. Bahl M, Ennis M, Tannock IF, Hux JE, Pritchard KI, Koo J, et al. Serum lipids and outcome of early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *Breast cancer research and treatment*. 2005;94 (2):135-44.
123. Berclaz G, Li S, Price K, Coates A, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam C-M, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Annals of Oncology*. 2004;15 (6):875-84.
124. Marret H, Perrotin F, Bournoux P, Descamps P, Hubert B, Lefranc T, et al. Low body mass index is an independent predictive factor of local recurrence after conservative treatment for breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2001;66 (1):17-23.
125. Mousa U, Onur H, Utkan G. Is obesity always a risk factor for all breast cancer patients? c-erbB2 expression is significantly lower in obese patients with early stage breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2012;14 (12):923-30.
126. Parolin V, Fiorio E, Mercanti A, Riolfi M, Cetto G, Surmacz E, et al., editors. Impact of BMI on clinical outcome of HER2-positive breast cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2010.