

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİ TANI OPERE MEME KANSERİ HASTALARINDA
BİYOELEKTRİKSEL EMPEDANS ANALİZİ SONUÇLARININ
TÜMÖRÜN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ VE
HASTA KAN GRUPLARIYLA İLİŞKİSİ**

Dr. Hasan ERDAL

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Güngör UTKAN**

ANKARA-2018

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr.Hasan ERDAL	Sınav tarihi: 11 /06 / 2018
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Güngör UTKAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Yeni Tanı Opere Meme Kanseri Hastalarında Bioelektriksel Empedans Analizi Sonuçlarının Tümörün Prognostik Faktörleri Ve Hasta Kan Gruplarıyla İlişkisi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Güngör UTKAN

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN

Jüri Üyesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Bilim Dalı

Doç.Dr.Ülkü YALÇINTAŞ ARSLAN

Jüri Üyesi

Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Araştırma

Hastanesi

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan, uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim. Ayrıca rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Kardiyoloji Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında değerli katkılarıyla beni yönlendiren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Güngör Utkan'a, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakan Akbulut'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalıştığım tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Yardımlarından ötürü İbn-i Sina Hastanesi Beslenme ve Diyet Bölümü ekibine teşekkürü borç bilirim.

Her türlü zorlukta yanımda olmasından güç aldığım, hayat yoldaşım, sevgili eşime, beni her zaman sevgiyle destekleyen ve bugüne gelmemde büyük payı olan değerli aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hasan ERDAL

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser	3
2.1.1. Kanser gelişimi	3
2.1.2. Tümör Fizyolojisi	4
2.2. Tarihçe	5
2.3. Epidemiyoloji	6
2.4. Risk Faktörleri	7
2.5. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi	12
Memenin arteriyel kanlanması sağlayan damarlar ve dalları şunlardır	13
2.6. Meme Kanserinin Histopatolojisi ve Sınıflandırılması	14
2.7. Evrelendirme	20
2.8. Prognostik Faktörler	26
2.9. Tedavi Yöntemleri	30
2.9.1. Cerrahi Yöntem	30
2.9.2. Radyoterapi	30
2.9.3. Hormon Tedavisi	31
2.9.4. Kemoterapi	32
2.10. Obezitenin Meme Kanserindeki Yeri ve Ölçüm Yöntemleri	35
2.11. Meme Kanseri Hastalarında Kemoterapinin Kilo Alımı İle İlişkisi	37
2.12. Kan Grupları ve Hastalıklarla İlişkisi	38
3. HASTALAR ve YÖNTEMLER	40
3.1. Çalışma Protokolü	40
3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	41
3.3. İstatistiksel Yöntem	41
4. BULGULAR	42
4.1. Vücut Yağ Kütlesi Oranının Meme Kanserinin Prognostik Faktörleriyle İlişkisi	42
4.2. Vücut Yağ Kütlesi Oranının Beden Kitle İndeksi İle İlişkisi	45
4.3. Vücut Yağ Kütlesi Oranının Kan Grupları İle İlişkisi	46
4.4. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Meme Kanserinin Prognostik Faktörleri İle İlişkisi	47
4.5. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Beden Kitle İndeksi İle İlişkisi	50
4.6. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Kan Grupları İle İlişkisi	51
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	53
ÖZET	56
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
AND	: Aksiller nod diseksiyonu
BEA	: Bioelektriksel Empedans Analizi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CEA	: Karsinoembriyogenik antijen
DCIS	: Duktal karsinoma in situ
ESPEN	: Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği
FFM	: Fat free mass (yağ dışı kütle)
FISH	: Fluresence in situ hybridization
FM	: Fat mass (yağ kütlesi)
IDC	: İnvaziv duktal karsinom
IHK	: İmmunhistokimyasal
ILC	: İnvaziv lobüler karsinom
LCIS	: Lobüler karsinoma in situ
LVI	: Lenfovasküler invazyon
ÖR	: Östrojen reseptörü
PgR	: Progesteron reseptörü
SD	: Standart sapma
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Başlangıçtan diffüzyonla sınırlı-maksimum boyuta ulaşana kadar kanser gelişimi	4
Şekil 2.2. ABD’de 1975-2013 yılları arasında kadınlar arasında görülen kanser insidans oranları	7
Şekil 2.3. Memenin anatomik yapısı	12
Şekil 2.4. Memenin Lenfatik sistemi	13
Şekil 2.5. Endokrin dirençli ErbB2 pozitif meme kanseri hücrelerinde ÖR ile ErbB1/ErbB2 hücresel sinyalizasyon yolağı arasındaki moleküler çapraz karışma	27



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Meme kanseri tiplerinin major moleküler subtipleri (56)	19
Tablo 2.2. Primer tümör	22
Tablo 2.3. Bölgesel lenf Nodları (N) (Klinik olarak)	23
Tablo 2.4. Patolojik Sınıflama	24
Tablo 2.5. Uzak metastazlar	25
Tablo 2.6. Meme Kanserinde TNM Evrelendirmesi	26
Tablo 4.1. Hastaların Beden Kitle İndeksi Dağılımı	42
Tablo 4.2. Vücut Yağ Kütlesi Oranı ve Yaş İlişkisi	43
Tablo 4.3. Vücut Yağ Kütlesi Oranına Göre Yaş Dağılımları	43
Tablo 4.4. Vücut Yağ Kütlesi Oranının Meme Kanserinin Prognostik Faktörleri İle İlişkisi	44
Tablo 4.5. Östrojen Reseptör Yüzdesi ve Vücut Yağ Kütlesi Oranı İlişkisi	45
Tablo 4.6. Progesteron Reseptör Yüzdesi ve Vücut Yağ Kütlesi Oranı İlişkisi	45
Tablo 4.7. Beden Kitle İndeksi İle Vücut Yağ Kütlesi Oranı Arasındaki İlişki	46
Tablo 4.8. Vücut Yağ Kütlesi Oranının Hasta Kan Grupları İle İlişkisi	46
Tablo 4.9. Vücut Yağ Kütlesi Oranının O ve Diğer Kan Grupları İle İlişkisi	46
Tablo 4.10. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranı İle Yaş İlişkisi	47
Tablo 4.11. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranlarına Göre Yaş Dağılımları	48
Tablo 4.12. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Meme Kanseri Prognostik Faktörleri İle İlişkisi	49
Tablo 4.13. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Östrojen Reseptör Yüzdesi İle İlişkisi	50
Tablo 4.14. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Progesteron Reseptör Yüzdesi İle İlişkisi	50
Tablo 4.15. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Beden Kitle İndeksi İle İlişkisi	51
Tablo 4.16. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Kan Grupları İle İlişkisi	51
Tablo 4.17. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının O ve Diğer Kan Grupları İle İlişkisi	52

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu 2014 Dünya Kanser Raporu'na göre akciğer kanseri en yaygın kanser türüyken; kadınlarda en yaygın kanser türü meme kanseridir. Hayat boyu her 8 kadından birinin kansere yakalanma riski vardır (1). Beklenen yaşam süresinin uzaması, kentleşme ve batılı yaşam tarzının ön plana çıkmasıyla insidansında artış olsa da; teşhis ve tedavide ilerleme kaydedilmiştir. Tüm bunlara karşın meme kanseri halen dünya çapındaki kadınlarda ölüme sebebiyet veren birinci kanser türüdür (2).

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı'nın 2014'te yayınladığı istatistik verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69 yaş arasında olduğu, %40,4 ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Meme kanseri evreleri incelendiğinde veri tabanında yer alan invaziv vakaların %11,1'i uzak evrededir (3).

Meme kanseri genetik, endokrin, diyet gibi faktörlerin hastalığın başlama, gelişme ve yayılmasında kritik rol oynadığı çok basamaklı bir hastalıktır. Obezite veya artan vücut kitle indeksinin meme kanseri ile ilişkisi olduğunu yapılan çalışmalar göstermiştir (4). Türkiye'de 59 yerleşim biriminde 3687 kişi üzerinde yapılan TEKHARF çalışmasında erişkin erkeklerin %9'u, kadınların %28,5'i obez olarak saptanmıştır. 40-59 yaş arası erkeklerin ise %16'sı, kadınların %47'si obez olarak saptanmıştır (5). Yine Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı'nın 2014'te yayınladığı istatistik verilerine göre obeziteye bağlı olarak gelişen kanserlerin sayısı 6.000 civarında tahmin edilmektedir. Obezitenin etken olduğu kanserler daha çok kadınları etkilemektedir. Daha önce "Vücut Kitle İndeksi" ölçümüne dayalı sağ kalım ve nüks çalışmalarının yanı sıra; Biyoelektriksel Empedans Analizinin kişilerin vücut yağ oranı ve kas miktarı, protein miktarı gibi bileşenleri ölçtüğü çalışmalar ön plana çıkmaya başlamıştır. Obezitesi olsun veya olmasın kişinin vücut yağ oranı; yaşa, boya, cinsiyete ve ağırlığa bağlı olarak farklı değerlerde olabilmektedir. Yağ dokusu dışında, vücut ağırlığı; kas, kemik ve su

ağırlığından ibarettir. Olası "Obezite" durumunun saptanmasında ve sınıflandırılmasında bahsedilen vücut bileşenlerinin analizi çok önemli bir yer tutar.

Uzun zamandır kan gruplarının tüm kanserlerle ilişkisi araştırılmaktadır. Çok sayıda çalışmada birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiş olup kan gruplarının kanserlerle olan ilişkisi halen net değildir. Meme kanseri üzerine yapılan kan grubu ilişkili çalışmalarda A kan grubunun artmış risk ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (6).

Bu tez çalışması kapsamında; Opere meme kanseri hastalarında Biyoelektriksel Empedans Analizi sonuçlarının, tümörün prognostik faktörleri ve hasta kan gruplarıyla ilişkisi değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

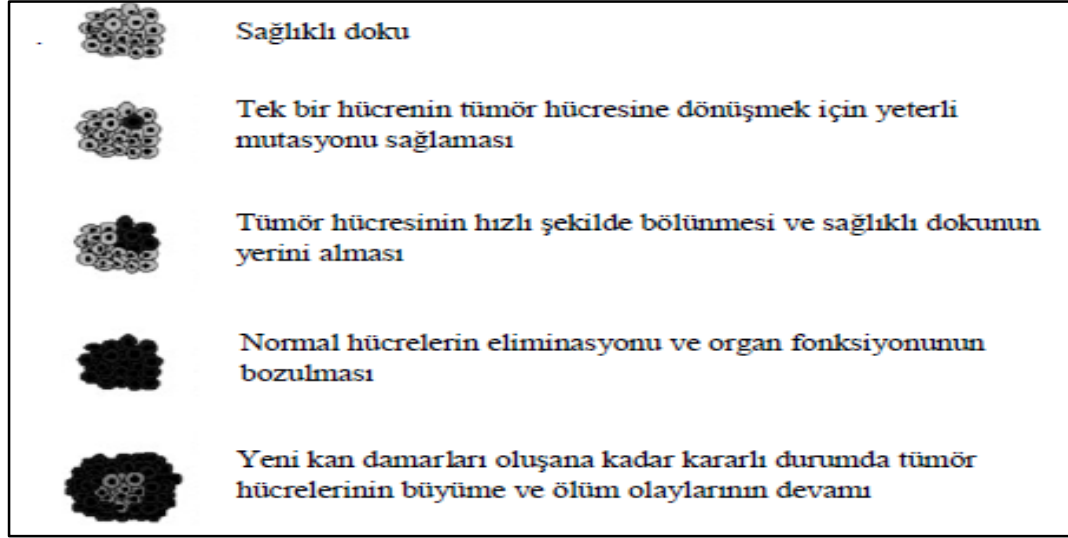
2.1. Kanser

Kanser DNA hasarı sonucu hücrelerin kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalması sonucu komşu dokuları ve takiben uzak doku ve organları işgal etmesi (invazyon ve metastaz) ile oluşan bir hastalıktır. Gen ekspresyonunda görülen çoklu değişiklikler ve moleküler değişiklikler sonucunda hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki denge bozulmakta, böylece kanser meydana gelmektedir. Meme kanseri, memede bulunan süt bezi ve süt kanallarındaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalarak meme ve diğer dokulara yayılması olarak tanımlanır (7).

2.1.1. Kanser gelişimi

Sağlıklı doku ile çevrili bir kanser hücresi besin desteği ve metabolik atık ürünlerinin eliminasyonu amacıyla diğer hücelere nazaran daha yüksek oranda çoğalmaktadır. İlk olarak küçük bir tümör kitlesi oluşur.

Sağlıklı doku kan dolaşımından besin desteğini yeterince sağlayamaması nedeniyle kanser hücreleriyle yarışma yeteneğine sahip değildir. Besin açısından yetersiz bir çevrede bulunan tümör hücreleri programlı hücre ölümü (apoptozis) olayını başlatamazlar; ancak beslenmeleri için oksijen, glikoz, aminoasit gibi hücre fonksiyonu için gerekli yapıtaşlarına ihtiyaç duymaktadırlar. Bu şekilde bazı tümör hücreleri bölünerek çoğalmaya devam ederken; bazıları ise besinlerin miktarının yetersizliği sebebi ile ölmektedir. Tümör hücreleri tarafından dolaşım sistemi ile daha güçlü bir bağlantı sağlanana kadar, proliferasyon ile hücre ölüm hızının birbirine eşit olduğu kararlı bir tümör büyüklüğüne ulaşılmaktadır. Tek bir hücreden başlayarak difüzyonla sınırlı-maksimum boyuta ulaşana kadar olan tümör gelişimi Şekil 2.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Başlangıçtan difüzyonla sınırlı-maksimum boyuta ulaşana kadar kanser gelişimi (8)

Tümörlerin difüzyonla sınırlı maksimum boyuta ulaştıktan sonra gelişimlerini devam ettirebilmeleri için anjiyogenez çok önemlidir. Tümör hücreleri anjiyogenezi uyaran moleküller salgılamak yeteneğindedirler. Oluşan yeni damarlar tümörün gelişimine katkı sağlamaktadır. Bazı tümör çeşitleri ise yeni damarlar oluşturma yeteneğine sahip değildirler ve büyüklükleri difüzyonla sınırlı maksimum boyutta kalmaktadır. Anjiyogenez sırasında yeni kan damarlarının oluşumu, anjiyogenezi inhibe eden moleküllerin üretimi ve salınması ile kendi kendine sınırlandırılmaktadır. Ancak, tümör hücrelerinde yeni kan damarlarının oluşumu sırasında, anjiyogenezin uyarılması ve inhibisyonu arasındaki dengenin bozulduğu düşünülmektedir (9).

2.1.2. Tümör Fizyolojisi

Tümörler normal dokulardan farklı olarak, kendilerine özgü “Artmış Geçirgenlik ve Alıkoyma” etkisine sahiptir. Bu etki tümör dokularında hipervaskülerite, defektif vasküler yapı ve etkisiz lenfatik drenaj sistemi gibi ayırıcı özelliklerin görülmesine neden olur (10).

Tümörlü dokular vasküler, interstisyel ve hücrel olmak üzere 3 alt kompartımana ayrılır.

Tümör damarlanması heterojen bir yapıya sahiptir. Hızlı tümör büyümesi için gerekli besin ve oksijen desteğini sağlayan yoğun, damarlanmış bölgelerin yanında nekrozlu ve kanamalı bölgelerde görülebilmektedir (11). Tümör kan damarları, normal damarlarla karşılaştırıldığında çeşitli anormallikler göstermektedir. Bunlar ; yüksek oranda proliferen olmuş endotelial hücreler, artan tortiozite, perisit hücrelerinde eksiklik ve anormal membran formasyonudur (12). Artan permeabilite ile sonuçlanan tümör vaskülarizasyonu vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), bradikinin, nitrik oksit, prostoglandin gibi çeşitli medyatörler tarafından düzenlenmektedir (13).

İnterstisyel kompartıman ise; kollajen ve elastik fiber ağlardan oluşmaktadır. İnterstisyum, normal dokular hariç, dış konnektif sıvı akışının sebep olduğu interstisyel basınç ve aktif lenfatik ağın eksikliği ile karakterize edilmiştir. Dolayısıyla interstisyumdan antikanser ilaçların transportu, interstisyumun fizyolojik özelliklerinden (basınç vb.) ve molekülün fizikokimyasal özelliklerinden (büyüklük, konfigürasyon, yük, hidrofobisite) etkilenmektedir. Solid tümörlerde, invaziv mikroeletrotlar kullanılarak ölçülen pH değerleri 5,7-7,8 aralığında olmakla birlikte ortalama değer 7,0'dir. Tümör interstisyel sıvısının asiditesi, normal hücrelere oranla kanserli hücrelerde daha yüksek oranda görülen aerobik ve anaerobik glikolizle sağlanmaktadır (14).

2.2. Tarihçe

Meme kanseri tarihler boyunca cerrahların ilgisini çekmiştir. İsa' dan 2500-3000 yıl öncesine ait olduğuna inanılan Smith Cerrahi papirusları meme kanseri ile ilgili bilinen ilk bilgileridir. 1. yüzyılda Celsus De Medicina'da, 2. yüzyılda da Galen temel olarak erken yakalanan meme kanserleri dışında tedavinin olmadığını belirtmişlerdir. Aslında erken tanının önemine 2000 yıl önce, o dönemin bilim adamları ellerindeki kısıtlı imkanlara rağmen değinmişler ve meme kanserinde erken tanının önemini vurgulamışlardır. Tıbbın Galenic sistemi de meme kanserinin aslında siyah safranın birikmesi sonucu oluştuğu ve sistemik olduğu iddia edilmiştir. 18.

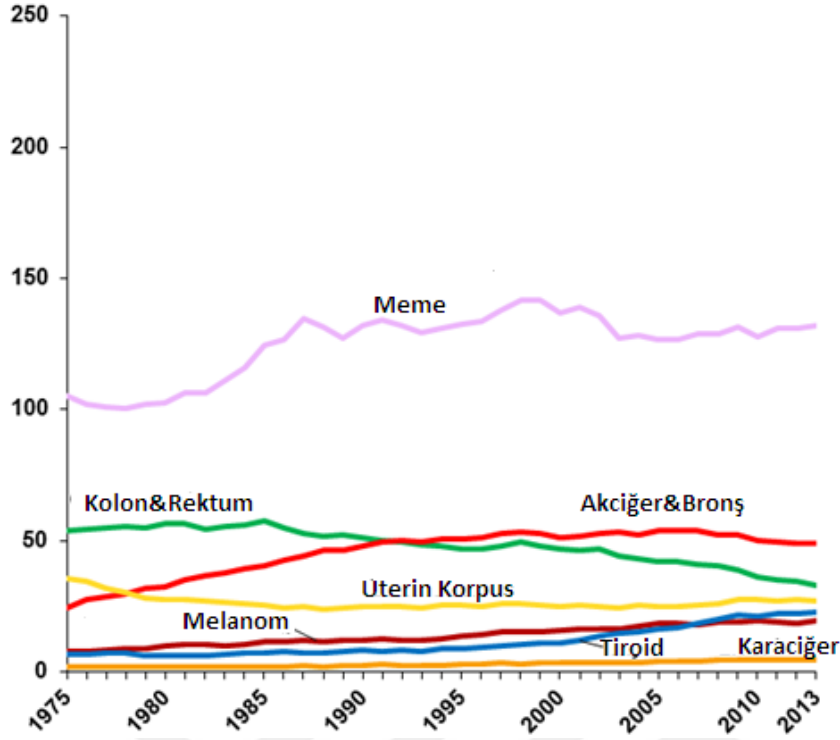
yüzyılda ise aslında meme kanserinin sistemik bir hastalık değil lokal bir hastalık olduğu düşünülerek cerrahi tedavinin ilk örnekleri ortaya çıkmıştır (15).

19. yüzyılda Moore meme kanserinde tüm memenin eksizyonu (çıkarılması)ve ele gelen koltuk altı kitlelerinin çıkarılmasına başlamıştır. 1894 yılında Halsted ve Meyer kendi yaptıkları ilk vakaların sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu sonuçlar sonrası Halstedian dönem başlamıştır. Halsted'e göre meme kanseri sadece bir yerde ortaya çıkan, lokal bir kanserdi. Tüm meme dokuları, komşu kaslar ve koltuk altının tamamen temizlenmesi meme kanserinin tek tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Böylece Radikal Mastektomi tekniği doğdu (16). 1948 yılında Patey ve Dyson radikal mastektomi gibi ağır ve ciddi hasarlar oluşturan bir cerrahi yöntem yerine modifiye radikal mastektomi yöntemini ortaya koymuş; 1970 yılında Fisher'ın radikal mastektominin sağ kalım üzerine etkisinin modifiye radikal mastektomiden daha fazla olmadığını ispat etmesi üzerine 1970 lerden sonra da Modifiye Radikal mastektomi altın standart cerrahi yöntem halini almıştır. Bu çalışma ile birlikte meme kanserinde yeni bir döneme girilmiştir.

1980'lerden sonra Umberto Veronesi meme kanserinde minimal invaziv yaklaşım felsefesini benimsemiştir. Yaptığı çalışmalar da Fisher'in sistemik hastalık teoremini desteklemiştir. Böylece bir zamanlar hemen cerrahi yöntem ile ortadan kaldırılması gereken meme dokusu, korunmaya başlanmış, meme koruyucu teknikler geliştirilmiştir. İsa'nın kanı, Meryem'in gözyaşları kadar değerli olan süt salgılayan bir organın korunması amaçlanmıştır. Gelişen farmakolojik ajanlar, radyoterapi yöntemleri ile beraber artık meme kanserinde meme koruyucu cerrahi dönemi yani minimal invaziv yöntemler ile maksimal kazanımların olduğu döneme girilmiştir.

2.3. Epidemiyoloji

Meme kanseri dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen malign kanser türü olup tüm kanserlerin yaklaşık olarak %30'unu oluşturmaktadır.



Şekil 2.2. ABD’de 1975-2013 yılları arasında kadınlar arasında görülen kanser insidans oranları (17)

Ulusal Kanser Enstitüsü’ne göre ABD’de 2017 yılında yaklaşık 252,710 yeni meme kanseri vakası beklenmekte olup bu oran bütün kanser türlerinin yaklaşık %15’idir. 2017 yılında tahmini 40,610 kadının meme kanserinden ölmesi beklenmekte ve bu oran tüm kansere bağlı ölümlerin %6,8’ini oluşturmaktadır (18).

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı’nın 2014’te yayınladığı istatistik verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1’i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5’i 50-69 yaş arasında olduğu, %40,4 ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Meme kanseri evreleri incelendiğinde veri tabanında yer alan invaziv vakaların %11,1’i uzak evrededir (19).

2.4. Risk Faktörleri

Meme kanserinin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır.

- Cinsiyet: En kuvvetli risk faktörü kadın cinsiyeti olup meme kanseri görülme sıklığı kadınlarda erkeklere nazaran 100 kat fazladır (20).

- Yaş: Yaş arttıkça meme kanseri görülme riski artar. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir (21).

- Coğrafik Etkiler: Teşhiste en yüksek oranlar Batı ve Kuzey Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika'da görülürken; Asya ve Sahra Afrikası'nda daha düşük oranlar görülmektedir (22). Bu bölgesel farklar mamografinin taramada kullanılma sıklığı ile ilişkili olabileceği gibi üreme oranları ve hormonal farklar da etki gösterebilmektedir

- Çevresel Faktörler: Yüksek sosyoekonomik statü ve eğitim düzeyinin yüksek seviyelerde olması risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (23).

- Genetik Geçmiş: Aile hikayesi önemli bir faktördür ve hastaların %27'sinde meme kanseri gelişiminde aileden miras kalan bireysel genetik geçmiş önemli bir rol oynamaktadır (24). Moleküler anomaliler ile ilişkili pek çok ailesel meme kanseri saptanmıştır. Bunların en önemlisi BRCA1 ve BRCA2 meme kanseri yatkınlığı genlerinde germline mutasyonlar ile ilişkili olan meme over kanseri sendromudur. Geniş çalışmalar ile bu genlerin %50-85 oranlarında yaşam boyu meme kanseri gelişimi riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25).

- Meme Kanseri Geçmişi: Daha önce bir memesinde kanser görülen kadının diğer memesinde kanser görülme ihtimali oldukça yüksektir.

- Aile Geçmişi: Bu hastalığı taşıyan ve kan bağı olan akrabalara sahip kadınlarda meme kanseri yüksek oranda görülmektedir. Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı riski 2 kat arttırmaktadır. Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri riski varsa risk 4-6 kat artmıştır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu risk %50'ye ulaşabilmektedir (26).

- Hormonal Faktörler: Erken menarş, geç menapoz, nulliparite, geç ya da az sayıda çocuk doğurmak, infertilite gibi durumların hastalık oluşumuna katkı

sağlayabileceği düşünülürken; emzirmenin de meme kanserini önleyici özeliği olduğu düşünülmüştür. Erken dönemde menstruasyon (12 yaştan önce) veya 55 yaşından sonra ve menopoz döneminde olan kadınlarda meme kanseri görülme riski biraz daha fazladır (27). İlk doğumunu 35 yaşından sonra yapan kadınlarda ise risk genç yaşta doğum yapanlara oranla artmış olup; yapılan her doğumda meme kanseri riskinin biraz daha düşmüş olacağı düşünülmüştür (28).

Oral kontraseptiflerin ve hormon replasman tedavilerinin son dönemlerde sıklıkla kullanılması, bu ilaçların meme kanserindeki etkisini de sıklıkla sorgulatmıştır. Çalışmaların genelinde oral kontraseptif kullanan kadınlarda, meme kanseri gelişme riskinde küçük oranda (1.24 kat) artış olabileceği belirtilmiş olup oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu riskin azaldığı ve 10 yıl sonra ortadan kalktığı düşünülmüştür. Oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili olarak kanser tanısı alan kadınlarda klinik daha az ilerleme eğiliminde olup tedavi şansı daha fazladır (29). Bununla birlikte oral kontraseptif ilaçların içeriği son yıllarda değişmektedir. Yüksek doz östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptif formları ile çok sayıda çalışma ilişki görülse de; daha düşük doz içeren yeni formlar ile meme kanseri arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir (30).

Hormon replasman tedavileri perimenopozal ve postmenopozal dönemde klimakterik semptomların kontrolü için verilmektedir. Sadece östrojen içeren veya östrojenle kombine progesteron içeren formülasyonlar kullanılabilir (31). Tek başına östrojen replasman tedavisinin meme kanseri gelişimi üzerine etkisine bakıldığında uzun dönemli kullanımda (10 yıldan daha uzun süre) meme kanseri gelişme riskinin çok yüksek olmamakla beraber bir miktar arttığı saptanmış olup hormon replasman tedavisi kesildikten 5 yıl sonra ise risk ortadan kalktığı düşünülmüştür (32). Kombine östrojen ve progesteron replasman tedavisinde ise meme kanseri riskinde artış saptanmış ve tek başına östrojen kullanımından 2-4 kat fazla olduğu gösterilmiştir (33, 34). Ayrıca HRT altında meme kanseri gelişen hastalarda metastatik yayılım daha az, iyi prognostik bir belirteç olan östrojen reseptör pozitifliği ise daha fazla olarak saptanmıştır (35).

- Yaşamanın erken döneminde meme radyasyonu: Çocukluk döneminde göğüs bölgesinden radyasyon tedavisi gören kadınlarda meme kanseri görülme riski fazladır (36).

- Egzersiz: Haftada en az 4 saat olmak üzere düzenli yapılan egzersiz premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Fiziksel aktivitenin menarşi geciktireceği ve dolayısı ile kısa süreli östrojen maruziyeti olacağı gözlenmiştir (37). Amerikan Kanser Derneği meme kanseri riskini azaltmak için yetişkinlerin orta şiddette en az 150 dakika ya da şiddetli 75 dakika haftalık egzersiz yapmasını, özellikle de tüm haftaya yayacak şekilde yapmalarını önermektedir (38).

- Diyet: Et kaynaklı yağ ve kafeinin şiddetli atipi ve insitu kanser riskini arttırdığı bildirilmektedir. Diyetin liften zengin olması ile de memede epitelyal proliferasyon arasında ters ilişki olduğu savunulmaktadır. Bunun mekanizması tam bilinmemekle beraber intestinal östrojen metabolizması ya da fitoöstrojenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (39).

- Sigara ve Alkol Kullanımı: Alkolle ilgili yapılan çalışmalarda alkol kullanımının önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Yapılan bir meta analizde günde 12 gr alkol tüketen kadınlarda meme kanseri riski 1.4, günde 24 gr alkol tüketenlerde ise 1.7 olarak bulunmuştur(40). Sigaranın özellikle içeriğindeki kimyasal maddeler dolayısıyla meme kanseri üzerine etkisi olabileceğinin düşündüren çalışmalar mevcuttur (41).

- Çalışma Koşulları, Stres ve Melatonin: Bazı çalışmalar gece çalışan kadınlarda, örneğin gece vardiyasında çalışan hemşireler gibi, meme kanserine yakalanma riskinin arttığını ileri sürmüşlerdir. Bu durum birçok araştırmada incelemektedir. Bazı araştırmacılar ise vücudun ışığa maruz kalmasına bağlı olarak üretimi değişen melatonin hormonunun düzeyindeki değişikliklerin bu duruma neden olabileceğini düşünmektedirler (42). Melatonin öncelikle epifiz bezinde üretilen ve kana salgılanan doğal bir üründür. Melatoninin aynı zamanda monositler ve makrofajlar dahil olmak üzere, çeşitli hücreler tarafından üretilir ve enflamasyona karşı koruma yönünde etkinliği gösterilmiştir (43). Antioksidan, anti-inflamatuar ve

anti-tümör aktivite göstermesi sebebiyle biyolojik etkileri geniş bir yelpazeye sahip olan melatoninin ayrıca, insan kanserlerinde potansiyel kemoterapötik bir etkiye sahiptir. Hücre hayatta kalma, proliferasyon ve apoptoz ile ilişkili çeşitli sinyal transdüksiyon yollarını etkileyecek yeteneğe sahip olacağı gösterilmiştir (44,45). Kanser biyolojik mekanizmaları kısmen açıklansa da stres ve kanser arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Bu ilişkinin açık olmamasının sebepleri arasında stres faktörünün izole edilememesi, stresin endokrin ve immün sistemler başta olmak üzere birçok sistemi etkilemesi, konuyla ilgili ciddi bir araştırma modeli veya standardı olmaması gibi sorunlar sayılabilir. Yapılan araştırmalarda iş kaybı, yakın akrabalarından birinin ciddi sağlık problemi veya vefat etmesi, eşinden ayrılmak, ekonomik krizler gibi sorunlar stres faktörleri olarak belirtilse de bu faktörleri sayısal olarak hesaplamak mümkün değildir (46,47). Bu nedenle stresin meme kanseri etyolojisinde yer alan bir etken mi olduğu yoksa var olan hastalığın ortaya çıkmasını hızlandıran bir neden mi olduğu sorusunun cevabı henüz verilememiştir.

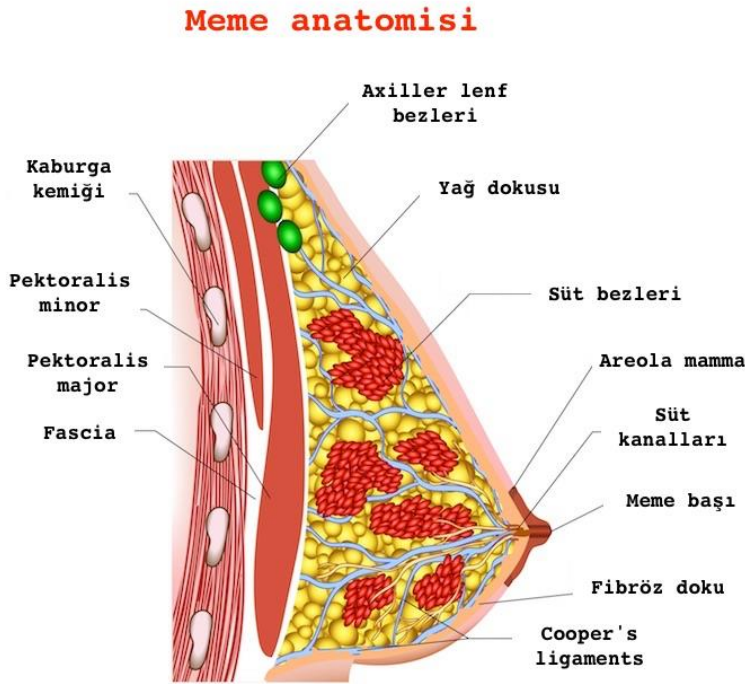
- Benign Meme Hastalıkları: Benign meme hastalıklarının bazı tipleri meme kanseri riski ile ilişkilidir. Bu hastalıklar risk derecelerine göre; nonproliferatif lezyonlar, atipisiz proliferatif lezyonlar ve atipili proliferatif lezyonlar olmak üzere üç genel gruba ayrılırlar. Nonproliferatif lezyonların meme kanseri riski üzerine etkileri minimaldir. Basit kist, hafif hiperplazi bu lezyonlara örnektir. Atipisiz proliferatif lezyonlar ise (atipisiz duktal hiperplazi, fibroadenom) meme kanseri riskinde 1.5-2 kat artışa neden olurlar. Atipili proliferatif lezyonlar da (atipik duktal hiperplazi, atipik lobular hiperplazi) ortalama riske göre 4-5 kat artışa neden olurlar (48,49).

- Irk: Meme kanseri çoğu yaş grubunda, beyaz ırktaki kadınlarda siyah ırktaki kadınlara göre daha sık görülmektedir. Ancak Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda 40 yaş öncesinde meme kanseri insidansı daha yüksektir. Ayrıca siyah ırktaki kadınların her yaşta meme kanserinden ölme oranları da beyaz ırktaki kadınlara göre yüksektir. Ek olarak Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda östrojen reseptörü pozitif meme kanseri oranı daha düşüktür (50).

- İyonize radyasyona ve çeşitli çevresel sentetik kimyasallara maruziyet de majör risk faktörleri olarak gösterilebilir (51).

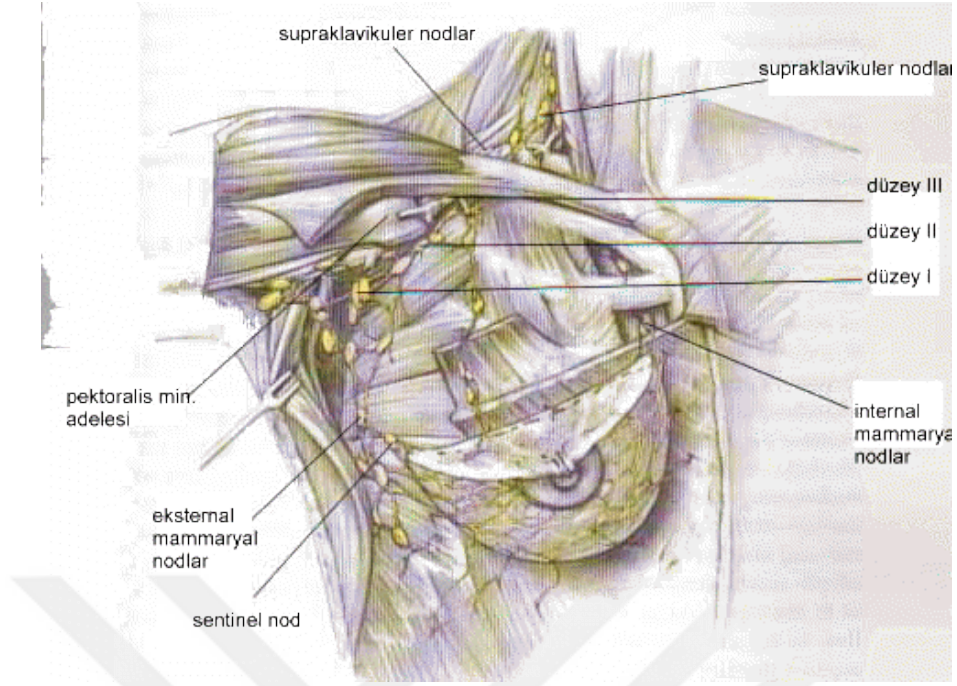
2.5. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi

Meme, kadınlarda süt üretimi için düzenlenmiş ve farklılaşmış bir ter bezi, tübüloalveolar bir bezdir. Memeler toraksın üzerinde ve sternumun iki yanında 2. İle 7. Kaburgalar arasına yerleşmiştir. Meme lobüller(süt bezleri) ve duktuslar (süt kanalları) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Lobüller, lob adı verilen gruplarda toplanırlar ve her memede 15-20 adet lob vardır (52). Meme yapısında kas bulunmaz ancak göğüs duvarının en büyük kaslarından olan pektoral kas üzerine tutunmuşlardır (53).



Şekil 2.3. Memenin anatomik yapısı

Meme yapısında çok geniş bir kan ve lenf damar ağı mevcuttur. Memenin kanlanması lateral torasik arter, arteria mammaria interna ve arteria interkostalislerden olmaktadır (Şekil 2.2). Memenin lenf damarları çok önemlidir. Meme kanseri hücreleri, Lenf damarlarına girerek lenf nodlarına ulaşır ve burada büyümeye başlayabilirler (54).



Şekil 2.4. Memenin Lenfatik sistemi

Memenin arteriyel kanlanmasını sağlayan damarlar ve dalları şunlardır

- Lateralde
 - A. axillaris
 - A. thoracia superior
 - A. thoracoacromialis
 - A. thoracica lateralis
- A. subscapularis
- Medialde
 - A. thoracica internanın dalları
- Arkada
 - II-IV interkostal arterlerden gelen perforan damarlar

2.6. Meme Kanserinin Histopatolojisi ve Sınıflandırılması

Meme kanserinin Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2012 yılında yapılan histopatolojik sınıflandırması aşağıda belirtildiği gibidir (55).

- Epitelyal Tümörler
 - Mikroinvaziv karsinoma
- İnvaziv Meme Karsinomu
 - Özel tipi olmayan invaziv duktal karsinoma
 - Pleomorfik karsinom
 - Osteoklast benzeri stromal dev hücreli karsinoma
 - Koryokarsinomatöz karsinoma
 - Melanotik karsinoma
 - İnvaziv lobüler karsinoma
 - Klasik lobüler karsinoma
 - Solid lobuler karsinoma
 - Alveolar lobuler karsinoma
 - Pleomorfik lobuler karsinoma
 - Tubulo lobuler karsinoma
 - Mixed lobuler karsinoma
 - Tubuler karsinoma
 - Kribiform karsinoma
 - Müsinöz karsinoma
 - Medüller özellik taşıyan karsinoma
 - Medüller karsinoma
 - Atipik medüller karsinoma
 - İnvaziv medüller özellik gösteren NST tip karsinoma

- Apokrin karsinoma
- Taşlı yüzük hücreli karsinoma
- Invaziv mikropapiller karsinoma
- Metaplastik karsinoma
 - Düşük evre adenoskuamöz karsinoma
 - Fibromatozis benzeri metaplastik karsinoma
 - Skuamöz hücreli karsinoma
 - Spindle hücreli karsinoma
 - Mezenkimal diferansiasyon gösteren metaplastik karsinoma
 - Kondroid diferansiasyon
 - Osseoöz differansiasyon
 - Diğer mezenkimal tipler
 - Mikst metaplastik karsinoma
 - Myoepitelyal karsinoma
- Nadir tipler
 - Nöroendokrin tümörler
 - İyi differansiye nöroendokrin tümörler
 - Kötü differansiye nöroendokrin karsinoma (küçük hücreli karsinoma)
 - Sekretuar karsinoma
 - Invaziv papiller karsinoma
 - Asinik karsinom
 - Mukoepidermoid karsinoma
 - Polimorföz karsinoma
 - Onkositik karsinoma
 - Lipitten zengin karsinom
 - Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom

- Sebase karsinom
- Salgı bezi,adneksiyal cilt karsinoma
- Silindroma
- Berrak hücreli hidroadenoma
- Epitelyal-miyoepitelyal tümörler
 - Pleomorfik adnoma
 - Adenomyoepitelyoma
 - Adenomyoepitelyamatöz karsinoma
 - Adenoid kistik karsinoma
- Prekürsör lezyonlar
 - Duktal karsinoma in situ
 - Lobuler neoplazi
 - Lobuler karsinoma in situ
 - Klasik lobuler karsinoma in situ
 - Pleomorfik lobuler karsinoma in situ
 - Atipik lobüler hiperplazi
- Intraduktal proliferatif lezyonlar
 - Yaygın duktal hiperplazi
 - Epitelyal atipi içeren kolumnar hücre hiperplazisi
 - Atipik duktal hiperplazi
- Papiller lezyonlar
 - Intraduktal papilloma
 - Intraduktal papilloma (atipik hiperplazili)
 - Intraduktal papilloma (duktal karsinoma in situ ile birlikte)
 - Intraduktal papilloma (lobüler karsinoma in situ ile birlikte)
 - Intraduktal papiller karsinoma

- Enkapsüle papiller karsinoma
- Solid papiller karsinoma
 - In situ
 - Invaziv
- Benign epitelyal proliferasyon
 - Sklerozan adenozis
 - Apokrin adenozis
 - Mikroglanduler adenozis
 - Radial Skar sklerozan lezyonlar
 - Adenomalar
 - Tubuler adenoma
 - Laktat adenoma
 - Apokrin adenoma
 - Duktal adenoma
- Mezenkimal tümörler
 - Noduler fasiit
 - Myofibroblastoma
 - Desmoid tip fibromatozis
 - İnflamatuar myofibroblastik tümör
 - Benign vasküler lezyonlar
 - Hemanjioma
 - Anjiomatozis
 - Atipik vasküler lezyonlar
 - Pseudoanyiyomatöz stromal hiperplazi
 - Granuler hücreli tümör
 - Benign periferel sinir kılıfı tümörleri

- Nörofibroma
- Schwannoma
- Lipoma
- Anjiolipoma
- Liposarkoma
- Anjiyosarkoma
- Rhabdomyosarkoma
- Osteosarkoma
- Leiomyoma
- Leiomyosarkoma
- Fibroepitelyal tümörler
 - Fibroadenoma
 - Phyllodes tümör
 - Benign
 - Borderline
 - Malignant
 - Periduktal stromal tümör (düşük evre)
 - Hamartoma
- Meme başı tümörleri
 - Meme başı adenoma
 - Syringomatöz adenoma
 - Meme başının Paget Hastalığı
- Malignant Lenfoma
 - Diffüz büyük B Hücreli Lenfoma
 - Burkitt lenfoma
 - T hücreli lenfoma

- Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif
- Extranodal marginal-zone B hücreli lenfoma (Malt tip)
- Foliküler Lenfoma
- Metastatik tümörler
- Erkek memesinin tümörleri
 - Jinekomasti
 - Karsinoma
 - Invasive karsinoma
 - In situ karsinoma
- Klinik patternler
 - İnflamatuvar karsinoma
 - Bilateral meme karsinoma
- Moleküler ve İmmünohistokimyasal Sınıflama

Tablo 2.1. Meme kanseri tiplerinin major moleküler subtipleri (56)

	Moleküler Suptip			
	Lüminal A	Lüminal B	HER2/neu	Basal benzeri ^a
Gen ekspresyon paterni	Lüminal (düşük moleküler ağırlıklı) sitokeratinlerin ekspresyonu ve hormon reseptörleri ve ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu	Lüminal (düşük moleküler ağırlıklı) sitokeratinlerin ekspresyonu ve hormon reseptörleri ve ilişkili genlerin orta-düşük ekspresyonu	HER2/neu yüksek ekspresyonu, ER ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu	Bazal epitelial genlerin ve bazal sitokeratinlerin yüksek ekspresyonu, ER ve ilişkili genlerin düşük ekspresyonu, HER2/neu düşük ekspresyonu
Klinik ve biyolojik özellikler	İnvaziv meme kanserlerinin ~%50 si, ER/PR pozitif, ER2/neu negatif	İnvaziv meme kanserlerinin ~%20 si, ER/PR pozitif, HER2/neu ekspresyonu değişken (+ya da-) Lüminal A'dan daha yüksek proliferasyon, Lüminal A'dan daha yüksek histolojik dereceli	İnvaziv meme kanserlerinin ~%15'i, ER/PR negatif HER2/neu pozitif, Yüksek Proliferasyon, Yaygın TP53 mutasyonu, Yüksek histolojik derece ve nodal pozitiflik oranı	İnvaziv meme kanserlerinin ~%15'i, çoğu ER/PR ve HER2/neu negative (triple negative) Yüksek proliferasyon, Yaygın TP53 mutasyonu, BRCA1 disfoksiyonu (germline, sporadic)
Histolojik korelasyon	Tübüler karsinom Kribriform karsinom Düşük dereceli invaziv ductal karsinom, NOS Klasik lobüler karsinom ^b	İnvaziv ductal karsinom, NOS Mikropapiller karsinom	Yüksek dereceli invaziv ductal karsinom, NOS	Yüksek dereceli invaziv ductal karsinom, NOS Metaplastik karsinom, Medüller karsinom
Tedaviye cevap ve seyir	Endokrin tedaviye cevap	Endokrin tedaviye cevap (tamoksifen ve aromataz inhibitörleri) Lüminal A kadar iyi olmayabilir	Trastuzumaba (Herceptin) cevap	Endokrin tedaviye ya da trastuzumaba (Herceptin) cevap yok
	Kemoterapiye değişken cevap daha iyi) İyi prognoz	Kemoterapiye cevap değişken (Lüminal A'dan) Prognoz, Lüminal A kadar iyi değil	Antrasiklin grubu kemoterapiye cevap Genellikle kötü prognoz	Platinum grubu kemoterapiye ve PARP inhibitörlerine duyarlı Tümü değil ama genellikle kötü prognoz

2.7. Evrelendirme

Meme kanserinde evreleme yalnızca hastaya hangi tedavinin seçileceği ve prognozun nasıl olacağı konusunda bilgi vermekle kalmaz; aynı zamanda farklı tedavi tiplerinin kıyaslanmasına da imkan sağlar. Hastalığın anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene, çeşitli laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerine göre belirlenen klinik evreleme hastalarda prognoz hakkında her zaman en doğru bilgiyi vermemektedir. Zira klinik evreleme tümörün hormon reseptör durumu, evresi ve büyüme hızı göstergeleri gibi önemli prognoz ölçütlerini içermemektedir. Oysa cerrahi olarak çıkartılan materyalin incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme gerçekte prognoz tayininde daha değerlidir.

Başlangıçta lokalize hastalık, bölgesel lenf düğümü tutulumu veya uzak metastaz şeklinde yapılan evreleme günümüzde bile farklı cerrahi görüşlerde farklı şekillerde algılanmaktadır. Bugünkü kriterlerimize uygun ilk klinik evrelemeyi Steintal 1905'te tanımlamış ve meme kanserini bölgesel anatomik yayılımına göre üç gruba ayırmıştır. Fakat tamamen klinik değerlendirmeye dayalı bu sınıflama invaziv ve non invaziv tümörleri ayıramaması ve erken ere kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini göz ardı ettiği için eleştirilmiştir. Bu nedenle 1960'lardan itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir. Günümüze kadar bazı değişiklikler yapılarak dünyada oldukça yaygın kullanılan TNM sisteminde (T) tümör büyüklüğünü, (N) kanserin lenf nodlarına yayılıp yayılmadığını ve (M)tümörün vücudun herhangi bir yerine yayılıp yayılmadığını göstermektedir (57).

- Tümör Boyutu (T)

Primer tümör değerlendirilmesi fizik muayene, mamografi ve ultrasonografi ile yapılabilir. Fizik muayenede aşikar tümör saptansa da mamografi yapılmalı ve hem aynı hem de karşı memede gizli başka kanser varlığı araştırılmalıdır. Fizik muayenede saptanan tümör çapı ile patolojik incelemede saptanan lezyonun çapının aynı olma oranı %54 iken görüntüleme yöntemleri ile bu oran %59'dur. Bölgesel

lenf düğümü metastazı olasılığı, nüks ve ölüm oranlarının tümör çapı ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Özellikle lenf düğümü tutulumu negatif olan olgularda hayatta kalımda primer tümörün çapı çok önemli bir prognostik belirleyici haline gelmektedir (58).

- Bölgesel Lenf Nodları (N)

Evrelendirme için bölgesel lenf düğümlerinin değerlendirilmesi yalnızca fiziksel muayene ile yapılır. İnvaziv kanserli hastalarda tutulan aksiller lenf düğümü sayısı hayatta kalımdaki en önemli prognostik belirleyicidir. 10 yıllık sağkalım oranı aksiller lenf düğümü tutulumu negatif olgularda %65 iken, 4 ya da daha fazla lenf düğümü tutulumu olan olgularda bu oran %15'tir. Ayrıca Evre 3'te çapı 2 santimden daha büyük metastatik lenf düğümünün olması prognozu daha kötü hale getirmektedir.

- Metastaz (M)

Meme kanseri saptanan hastalarda klinik evrelemenin bir parçası olarak uzak metastaz aranmasının nasıl yapılacağına dair sorulara klinik pratikte farklı yanıtlar verilmektedir. Görüş birliği olan bir nokta, invaziv olmayan tümörlerde uzak metastaz aranmasına gerek olmadığıdır. Meme kanserleri en sık kemik metastazı yapar (59). Ancak erken evre meme kanserlerinde kemik metastazı oranı son derece düşüktür. Ayrıca sintigrafi kemik metastazlarının en erken saptanabileceği oldukça duyarlı ama özgün olmayan yöntemdir. Şayet sintigrafide aktivite farklılığı yaratan kemik lezyonları varsa direkt radyografi, tomografi ya da MR ile değerlendirilir. Meme kanserinin akciğer ve plevra metastazları sıklıkla asemptomatikken, akciğer radyografisinde parankimal dansite artışı veya plevral effüzyon biçiminde saptanırlar. Meme kanserinde karaciğer metastazı, klinikte az görülen ama otopsilerde sık rastlanan bir bulgudur(60).Metastazların saptanmasında enzim düzeyi ölçümlerinin klinik olarak değeri yoktur. Rutin klinik uygulamada invaziv meme kanserlerinde metastaz olasılığı çok yüksek olmasa da akciğer radyografisi, üst abdomen ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi yapılmaktadır. Bunun amacı yalnızca klinik evrelemeyi mutlak bir doğrulukla yapmak değil, aynı zamanda tedavi sonrası ortaya çıkabilecek patolojilerin karşılaştırılabilmesidir. Daha seyrek görülen olası

metastaz alanları ise ancak klinik varsa taranmaktadır. Örneğin nörolojik belirtileri olan hastalarda nörolojive beyin cerrahisi incelemesi ve gerektiğinde ileri tetkiki uygundur.

Tablo 2.2. Primer tümör

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis (Paget)	Meme başının, altta yatan meme dokusunun invaziv karsinomu ve/veya karsinoma in situ (DCIS ve/veya LCIS) tanısıyla ilişkili olmayan Paget hastalığı. Altta yatan parenkimin Paget hastalığı ile ilişkili karsinomları, boyuta göre sınıflandırılmalı ancak Paget hastalığının varlığı işaret edilmelidir.
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
T1mi	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm
T1a	Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm
T1b	Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm
T1c	Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı >20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük çapı >50 mm
T4	Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu vardır(Tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez)
T4a	Yalnızca pektoral kas yapışıklığını/invazyonunu içermeyen göğüs duvarı tutulumu vardır.
T4b	İnflamatuvar karsinom için gerekli olan özellikleri karşılamayan, cilt ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodülleri ve/veya ödemi (peau d'orange dahil) vardır.
T4c	Hem T4a hem de T4b
T4d	İnflamatuvar karsinom (Altta palpabl kitle bulunsun veya bulunmasın deride ortaya çıkan endurasyon ve eritematöz değişiklikler)

Not: Neoadjuvant tedavi öncesinde kanser inflamatuvar olarak belirtilmişse, hastanın inflamatuvar bulgularında tam bir gerileme olsa bile bundan sonra hep inflamatuvar meme kanseri olarak gösterilecektir.

Tedavi sonrası ypT. y patolojik (tedavi sonrası) T patolojik boyut ve yayılım ile saptanırken, klinik (tedavi öncesi) T klinik ve radyolojik bulgularla tanımlanacaktır. ypT, “m” ile multiple odakların varlığı göstermek suretiyle, invaziv

tümörün en geniş tek odağı şeklinde ölçülecektir. En büyük tümör odağının ölçümüne tümör yatağı içindeki fibröz alanları dahil edilmemelidir. Tümör odağının yayılım mesafesi, bulunan tümör odaklarının sayısı veya tümörün görüldüğü slaytların/blokların sayısı gibi patoloji kayıtlarındaki ek bilgilerinde eklenmesi hastalığın yayılımını hesaplamada klinisyene yardımcı olabilir. İlk biyopsi ile tedavi sonrası spesimendeki sellülaritenin kıyaslaması da cevabın değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Tablo 2.3. Bölgesel lenf Nodları (N) (Klinik olarak)

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış, vs.)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral mobil level I, II aksiller lenf nod(lar)a metastaz
N2	İpsilateral, klinik olarak fikse veya yığın yapmış level I, II aksiller lenf nodu metastazı veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp ipsilateral internal mammarian nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz.
N2a	İpsilateral birbirlerine veya diğer yapılara fikse (yığın yapmış) veya yapışık level I,II aksiller lenf nodu metastazı.
N2b	Klinik olarak aksiller lenf nodu metastazına ait kanıt olmayıp sadece ipsilateral internal mammarial nodlarında klinik olarak saptanmış metastaz
N3	Level I, II aksiller lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikular (level III aksiller) lenf nod(lar)a metastaz, veya klinik olarak level I, II aksiller lenf nodu metastazı kanıtı ile birlikte ipsilateral internal mammarial nod(lar)a klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklavikular nod(lar)a metastaz.
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)a metastaz
N3b	İpsilateral internal mammarial nod(lar)a ve aksiller lenf nod(lar)a metastaz
N3c	İpsilateral supraklavikular nod(lar)a metastaz

Not: Klinik olarak saptanmış, “görüntüleme çalışmalarıyla (lenfosintigrafi hariç) veya klinik incelemelerle ve malignite için yüksek şüpheli özelliklerin olmasıyla veya ince iğne aspirasyon biyopsisinin sitolojik incelemesine göre patolojik makrometastaz farz edilmesi ile saptanmış” şeklinde tanımlanmaktadır. Eksizyonel biyopsi olmaksızın ince iğne aspirasyonu ile klinik olarak saptanmış metastatik hastalığın doğrulaması (f) ön eki ile gösterilmektedir [cN3a(f) gibi]. Bir nodun eksizyonel biyopsisi veya bir sentinel nodun biyopsisi, pT ibaresinin yokluğunda klinik N olarak sınıflandırılmaktadır (cN1 gibi). Nodal durumun doğrulaması ile ilgili bilgiler, klinik, ince iğne aspirasyonu, core biyopsi veya sentinel lenf nodu biyopsisi gibi saha spesifik faktörler içinde tanımlanacaktır. Patolojik sınıflandırma (pN) sadece eksizyon veya sentinel lenf nodu biyopsisi için ve patolojik T tayinini ile birlikte kullanılmaktadır.

Tablo 2.4. Patolojik Sınıflama

pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir (örneğin önceden çıkarılmıştır veya patolojik çalışma için çıkarılmamıştır)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak tanımlanmamıştır.
pN0 (i-) Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, IHC negatif.	
pN0(i+)	Bölgesel lenf nod(lar)da 0.2 mm daha büyük olmayan malign hücreler (H&E veya IHC ile saptanan, ITH dahil)
pN0 (mol-)	Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yoktur, Moleküler bulgular (RTPCR) negatiftir.
pN0 (mol+)	Moleküler bulgular (RT-PCR) pozitifdir ancak bölgesel lenf nodu metastazı histoloji veya IHC ile saptanmamıştır.
pN1	Mikrometastazlar veya 1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanmış ancak klinik olarak saptanmamış internal mammarian lenf nodu metastazı vardır.
pN1mic	Mikrometastazları vardır (0.2 mm'den büyük ve/veya hiçbir 2.0 mm'den daha büyük olmayan 200'den fazla hücre)
pN1a	1-3 adet aksiller lenf nodu metastazı, 2.0 mm'den daha büyük olan en az bir adet metastazı vardır.
pN1b	İnternal mammarian nodlarında mikrometastazları veya sentinel lenf nod biyopsisinde saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.
pN1c	1-3 adet aksiller lenf nodu ve internal mammarial lenf nodu mikrometastazları veya sentinel lenf nod biyopsisinde saptanan fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.
pN2	4-9 adet aksiller lenf nodu veya aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarial lenf nodu metastazı vardır.
pN2a	4-9 adet aksiller lenf nodu metastazı (2.0 mm'den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) vardır.
pN2b	Aksiller lenf nodu yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammarial lenf nodu metastazı vardır.
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu veya infraklavikular (level III aksiller) lenf nodu veya bir veya daha fazla pozitif level I, II aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammarian lenf nodu veya 3'ten daha fazla aksiller lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır.
pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu (2.0 mm'den daha büyük olan en az bir adet tümör depoziti) veya infraklavikular (level III aksiller) lenf nodu metastazı vardır.
pN3b	Bir veya daha fazla aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak saptanmış**** ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu ve internal mammarial lenf nodu mikrometastazı veya sentinel lenf nodu ile saptanmış fakat klinik olarak saptanmamış makrometastazları vardır.
pN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazları vardır.

Tedavi Sonrası ypN

•Tedavi sonrası yp “N” yukardaki klinik (tedavi öncesi) “N” yönteminde olduğu gibi değerlendirilmelidir.“sn” ibaresi yalnızca tedavi sonrası sentinel lenf

nodu değerlendirmesi yapılmış ise kullanılmaktadır. İşaret eklenmemişse aksiller nod değerlendirilmesi aksiller nod disseksiyonla(AND) yapılmıştır.

- yp tedavi sonrası SN veya AND uygulanmamışsa X sınıflandırması (ypNX) kullanılacaktır.

- N sınıflandırmaları pN için kullanılanla aynıdır.

M0 Uzak metastazın klinik veya radyografik kanıtı yok
cM0(i+) Klinik veya radyografik uzak metastaz kanıtı yoktur fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kan dolaşımında, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri vardır.
M1 Klasik klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0.2 mm'den büyük saptanabilir uzak metastazlar vardır.

Tablo 2.5. Uzak metastazlar

Tedavi sonrası yp M sınıflaması

Neoadjuvan tedavi alan hastalar için M sınıflaması, neoadjuvan tedavinin başlangıcından önce klinik evrelemede tayin edilen sınıflamadır. Tedavi başlangıcından sonra uzak metastazın tanımlanması, tedavi öncesi değerlendirmede metastaz olmadığı gösterilen yerde hastalık ilerlemiş olarak kabul edilir. Hastada kemoterapi öncesi uzak metastaz gösterilmişse

(M1) hasta bundan sonra M1 olarak gösterilecektir.

Tablo 2.6. Meme Kanserinde TNM Evrelendirmesi

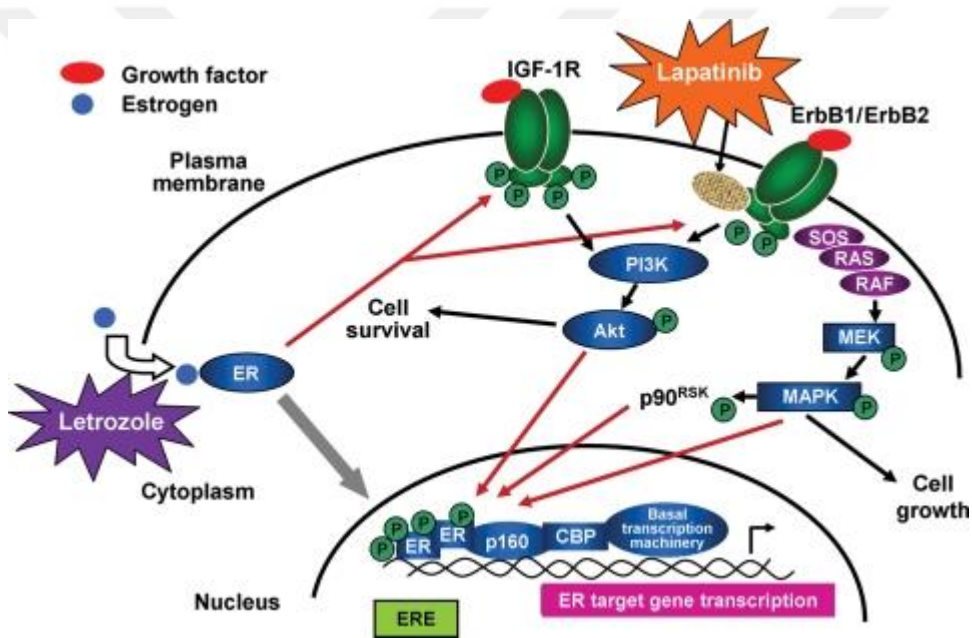
Evre 0	Tis N0 M0	Evre IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Evre IA	Tmic N0 M0 T1 N0 M0		
Evre IB	T0 Nmic M0 Tmic Nmic M0 T1 Nmic M0	Evre IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Evre IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	Evre IIIC	T1-4, N3 M0
Evre IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0	Evre IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

2.8. Prognostik Faktörler

Meme kanserinde tanıdan sonraki doğal seyir hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan ve takip edilen hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkmakta iken diğerleri sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Bundan dolayı meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır. Bunlar;

- Tümör çapı
- Aksiller lenf nodu tutulumu
- Histolojik tümör tipi, histolojik grade
- Hormon reseptörleri (Östrojen ve Progesteron reseptörleri)
- Tümör proliferasyon hızı (mitoz sayısı, Timidin işaretleme indeksi, S-faz fraksiyonu, immun histokimyasal işaretleyiciler)
- Moleküler prognostik faktörler (enzimler, cerb-B2, onkosüpresör genler)

C-erbB2 onkoproteini: Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörüne (EGFR) benzerlik gösteren protein ürünü, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neu-onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğunu göstermiştir (61). Bu gen 17. Kromozomda lokalizedir. C-erb-B2 pozitifliği, yüksek histolojik grade, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır (62). Genel olarak sağkalımda bir azalma ile c-erbB2 pozitifliği arasında bir ilişki olduğu düşünülebilir. Bu ilişkiyi daha spesifik hasta gruplarında çalışıp saptayamamış çalışmalar da olmasına rağmen c-erbB2 amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görülmüştür (63).



Şekil 2.5. Endokrin dirençli ErbB2 pozitif meme kanseri hücrelerinde ÖR ile ErbB1/ErbB2 hücresel sinyalizasyon yolağı arasındaki moleküler çapraz karışma(64)

Konservatif tedaviden sonra gelişen lokal nüks ile c-erbB2 ilişkisi araştırılmış, lokal nüks oranının c-erbB2 pozitif tümörlerde negatiflere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (65). C-erbB2 değişikliklerini gösterebilmek için moleküler ve immunhistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Ancak bu metodlar tam olarak standardize edilememiş ve hangilerinin daha üstün olduğu konusunda henüz tam olarak bir fikir birliğine varılamamıştır. FISH (fluresence in situ

hybridization), prob ile hastaya ait DNA 'nın kendi ortamında, kromozom yapısı bozulmadan hibridizasyonu temeline dayanan moleküler sitogenetik bir yöntemdir (66). IHK(immünhistokimyasal) yöntemde; IHK olarak parafin bloklardan hazırlanan preparatlar, c-erbB2 spesifik antikor ile muamele edildikten sonra özel kitler kullanılarak tayin edilmektedir. Bu sistem ile c-erbB2 ekspresyonu 0'dan 3'e kadar

(0=ekspresyon yok, 1=az ekspresyon, 2=orta ekspresyon, 3=yüksek ekspresyon) belirlenmektedir. FISH tekniği IHK tekniğine nazaran daha kantitatif sonuçlar sağlamakta, laboratuvarlar arası farklılığı ve sübjektifliği ortadan kaldırmakta, ancak oldukça pahalı ve her laboratuvarında yapılamamaktadır. Bu yöntemler %80 aynı sonuçları vermektedir (67).

CA 15-3 ve CEA: CA 15-3 MUC-1 olarak bilinen, insan süt yağı globül membranında bulunan ve meme kanserinde en sık kullanılan serum belirleyicisidir. MUC1 büyük bir transmembran glikoproteini olup kanserde aşırı miktarda salgılanır. Fizyolojik olarak, MUC1 hücre adhezyonunda rol oynar ve kanserde yüksek seviyelerde olması metastaza sebep olabilmektedir. CA 15-3'ün ana kullanımı preklinik olarak nüks meme kanserinin teşhisi ve ileri meme kanseri olan hastaların takibinde kullanılmaktadır (68).

Avrupa Tümör Belirteçleri Grubu (European Group on Tumor Markers) uzak metastazların erken tanısında CA 15-3'e ilaveten karsinoembriyogenik antijen (CEA)'in de kullanılmasını önermektedir. CEA bir adhezyon molekülü olarak metastaz yapmış meme kanserinde serum seviyesi yükselmektedir(69).

Aksiller lenf gangliyonu tutulumu: Klinik olarak tespit edilebilen meme kanserli hastaların %50'sinde aksiller nod tutulumu saptanır. Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum, primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Birçok klinik çalışmada hastalar nod (-), 1-3 nod(+) ve >4 nod (+) olarak gruplanmakla birlikte, tutulan nod sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu bildirilmiştir.5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında nod negatif hastalarda %78-82; 1-3 nod pozitif hastalarda %47-50; 4'ten fazla lenf nodu tutulumunda %21-31 oranları görülmüştür (70).

Tümör Büyüklüğü: Nod negatif hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör çapı, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli bir prognostik faktördür(71).

Tümör Grade'i: Nükleer grade, tümörün çekirdek özelliklerini ve atipi derecesini yansıtır. Histolojik grade hücrel ve dokuyla ilişkili kriterlere dayanır. Grade I 'iyi', grade II 'orta' ve grade III 'kötü derecede diferansiye' olmuş tümörleri tanımlar (72).

Lenfovasküler ve perinöral invazyon: Primer meme tümörünün etrafında lenfatiklerin kan damarlarının ve perinöral dokunun invazyonunun prognostik önemi konusunda da çalışmalar mevcuttur. Meme tümörlerinin üçte birinde lenfatik invazyon mevcuttur. Lenfatik invazyon kötü bir prognostik faktördür. Birçok çalışmada lenfatik invazyon, lenf nodu pozitifliğini artırıcı bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Kan damarı invazyonu, 4 veya daha fazla lenf nodu tutulanlarda veya lenfatik invazyon olanlarda daha sık görülür. Perinöral invazyon da çoğunlukla lenfatik invazyonla birlikte bulunur (73).

Östrojen ve progesteron reseptörleri: Steroid reseptör durumu meme kanserinde tedavi kararlarını vermede kullanılmaktadır. Büyük çalışmalarda Östrojen reseptörü (ÖR) pozitif hastalarda hastalıksız sağkalımın, ÖR negatif hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup, San Antonio ve "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project" verilerine göre hastalıksız sağkalım avantajı 5 yılda %10'dur (74). Progesteron reseptörü (PgR) teorik olarak östrojen uyarılması ile oluştuğu için PgR, ÖR işleme yolunun sağlam olduğunun bir göstergesidir. Çok değişkenli analizlerde ÖR veya PgR klinik seyirle ilişkili bulunmaktadır. Hem ÖR, hem de PgR düzeyleri proliferasyon ölçümleri ile ters ilişkilidir. ÖR düzeyleri yaş ile doğrusal olarak artar; PgR düzeyleri ise daha çok menopoz durumu ile ilişkilidir (75).

Proliferasyon ölçümleri: Meme kanserinin gelişiminde büyüme fraksiyonu ya da yüksek proliferasyon yeteneği gösteren mitotik indeks, timidin işaretleme indeksi ve Kİ67 yüksek oranları olumsuz prognostik faktörlerdir. Ek olarak diploid tümörler,

anploid DNA dağılımına sahip tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler (76). HER-2 normal meme epitelyal ve miyoepitelyal dokusunda %15-30 oranında eksprese olur. Diğer prognostik faktörlerden bağımsız ve olumsuz bir prognostik faktördür. Tümör proliferasyonu, metastaz yeteneği ve ilaç direnci ile ilişkilidir (77).

2.9. Tedavi Yöntemleri

2.9.1. Cerrahi Yöntem

Mastektomi: Meme kanserinin erken evrelerinde küratif tedavi şekli olarak en sık kullanılan yöntemdir. Bütün meme dokusu, bazı durumlarda ise çevre dokular bu yöntemle çıkarılır (63).

Meme Koruyucu Cerrahi: ‘Lumpektomi’ olarak da bilinen ve son yıllarda gittikçe önem kazanan bu cerrahi teknikte memenin bir kısmı çıkarılır. Yaşam süreleri bakımından mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme karsinomlu olgular arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (78).

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi: Özellikle erken evre invaziv meme karsinomunda SLNB önem kazanmaktadır. SLNB, bölgesel lenf nodüllerine metastaz olup olmadığını değerlendirmek için sıklıkla yapılmaktadır. Aksillası klinik olarak negatif ve invaziv meme kanseri olan hastalarda söz konusu olmalıdır. SLNB, solid organdaki tümörün lenf drenajının sentinel lenf nodülü olarak adlandırılan primer nodüler olacağı kavramından yola çıkarak uygulanmaktadır. Başka bir deyişle sentinel lenf nodülü, tümörün lenfatik akımını alan ilk lenf nodülüdür. Teknik olarak mavi boya tekniği, radyokolloid tekniği gibi birkaç çeşit vardır (79).

2.9.2. Radyoterapi

Radyoterapi, meme kanserinde adjuvan tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı

bildirilmektedir (80). Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlaması yapılması standart bir uygulamadır. Ek olarak, cerrahi uygulanamayan erken evre meme kanserli hastalarda cerrahinin alternatifi olarak radikal radyoterapi uygulanabilmektedir (81). Metastatik meme kanserli hastalarda beyin ve kemik metastazlarının tedavisinin ana parçasını oluşturmaktadır.

2.9.3. Hormon Tedavisi

Hormon tedavisinin amacı, hormon reseptörü içeren kanser tiplerindeki hormonun etkisini elimine ederek kanser gelişimini önlemektir. Bu amaçla dört farklı tedavi yöntemi kullanılır.

1) *Aromataz inhibitörleri*: Bu yöntem en sık kullanılan hormonal terapi yöntemidir. Aromataz enzimi 18 karbonlu östrojenin 19 karbonlu androjene çevrilmesi boyunca hidroksilasyon adımını katalizleyen enzimdir. Aromataz inhibitörleri, aromatazı inhibe ederek östrojen sentezini inhibe eder (82).

2) *Seçici östrojen reseptör modülatörleri*: Bu ilaçlar meme ve diğer dokulardaki östrojen reseptörlerine lokalize olarak reseptörlerin östrojenle tanışmasını engeller. Bu amaçla, tamoksifen klinikte sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Tamoksifen meme kanserindeki östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojeni bloke eder (83,84). Premenapozal östrojen reseptör pozitif hastaların adjuvan tedavisinde tamoksifen standart endokrin tedavi olarak kullanılmaktadır. Adjuvan tedavide 5 yıl kullanımı ile relaps ve ölüm oranlarını % 50 oranla önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (85). Ancak ÖR(+)/PgR(+) tümörlerin % 25'inde, ÖR(+)/PgR(-) tümörlerin 2/3'ünde, ÖR(-)/PgR(+) tümörlerin yarısında tamoksifene yanıt vermez ya da erken dönemde direnç gelişir (86). Meme kanserinde tamoksifen direncine neden olan bazı faktörler vardır:

- ÖR alfa ve beta izoformlarının farklı olmaları,
- Koaktivatörleri ve korepresörleri bağlamada müdahale,
- ÖR mRNA varyantlarının alternatif uçlarda birleşimi,

- ÖR ekspresyonunun modulatörleri (HER olarak adlandırılan, EGFR'nin 1 ve 2 reseptörleri,

- Genetik geçişli ilaç metabolizmasında rolü olan CYP2D6 genotipleri

Son yıllarda gerçekleştirilen global transkriptom analizleri, RNA'ya çevrilen genomik DNA bilgisinin çoğunun proteinlere dönüştürülmediğini göstermiştir. Proteinlere dönüştürülemeyen ve dolayısıyla kodlanamayan RNA'lar (ncRNA) olarak isimlendirilen bu RNA moleküllerinin, dizi-spesifik koromozom modifikasyonları, gen susturma ve protein sinyal yollarının düzenlenmesi gibi birçok hücresel süreçlerde yer aldıkları belirtilmiştir (87,88).

3) *Östrojen Reseptör Restriktörleri*: Östrojen reseptör restriktörleri, östrojen reseptörleri üzerinde zararlıdır. Bu hücre reseptörlerinin yokluğunda östrojen hücreye giremez.

4) *Ovaryum fonksiyonunun durdurulması*: Terapi menapoz öncesi kadınlarda ovaryumda östrojen üretimini durdurmayı temel alır. Ovaryumda östrojen üretimi enjeksiyon veya düşük doz radyasyon ile ilaçların verilmesi için overler alınarak (ooferektomi) durdurulur. Buna ilave olarak ilerlemiş meme kanserinde yüksek doz östrojen verilmesi ve ovaryum ablasyonu günümüzde nadir de olsa halen bir tedavi seçeneği olarak klinikte yer almaktadır (89).

2.9.4. Kemoterapi

Kemoterapi, kanser hücrelerini öldüren ajanların kullanılması ile yapılan bir tedavi yöntemidir. Kemoterapinin etkinliği ilaçlar, hastanın durumu, dozaj formu ve dozaj rejimi gibi birçok faktöre bağlıdır. Tümörü yok etmek, hastanın durumunu düzeltmek, tümörün yayılımını önlemek veya tümörün regresyonundan kaynaklı semptomları elimine etmek için kemoterapi uygulanır. Kemoterapi tek başına ya da diğer tedavilere ek olarak verilebilir. Bu şekilde diğer tedavilerin daha kullanışlı olunmasına yardımcı olabilir. Planlanmış uygulama durumuna göre çok çeşitli kemoterapiler vardır(90). Meme kanserinde kemoterapi ilk defa metastatik hastalıkta monoterapi ile başlamış daha sonra kombinasyon tedavileri ve metastatik hastalıktan

adjuvan tedaviye geçiş olmuştur. Metastatik meme kanserinde kür tam olarak mümkün olmasa da, yeni sistemik tedavilerle sağ kalımda iyi yönde bir gelişme mevcuttur (91).

Adjuvan Tedavi: Bu tedavi, cerrahiden veya radyasyon terapisinden sonra kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmek için kullanılır. Tercihen operasyon sonrası ilk 6 haftada verilmesi düşünülmektedir. Adjuvan kemoterapide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmektir (92). Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalma da, adjuvan tedavilerin gelişimine de bağlıdır. Erken evre meme kanserinde %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir. Hormon reseptör negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla yarar gördüğü düşünülmektedir. 50 yaş altı hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yinleme oranında %13, hormon reseptör pozitiflerde ise %5 oranında mutlak azalma olduğu belirtilmiştir. 50 yaşın üzerindeki hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yinleme oranında %10, hormon reseptör pozitiflerde ise %5 oranında mutlak azalma bildirilmiştir Adjuvan kemoterapiden elde edilen fayda lenf nodu durumundan da etkilenmektedir. Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir (93).

HER-2 durumu da kemoterapi etkinliğinde rol oynamaktadır. Triple negatif (ÖR-, PgR-, HER-2 - negatif) meme karsinomlu hastalarda tümör çapının > 0,5 cm olması veya patolojik lenf nodu invazyonu (boyuta bakılmaksızın) adjuvan kemoterapiyi gerektirmektedir. Bu hastalar endokrin ve anti –HER-2 tedavilerini alamazlar. Mikroinvazif veya çok küçük tümörler genellikle kemoterapi gerektirmez (94).ÖR-pozitif, HER-2 negatif meme karsinomlu hastalarda <1 cm tümörler sadece endokrin ilaç tedavisi ile iyi prognoz göstermekte ve tipik olarak kemoterapi gerektirmemektedir. Ancak Evre III meme karsinomlu hastalarda rekürrens riski ve fayda düşüncesi nedeni ile adjuvan kemoterapi önerilmektedir (95). HER-2 pozitif hastalarda antrasiklin temelli adjuvan tedaviler daha etkili iken HER-2 negatiflerde belirgin üstün etkinliğin görülmediği çalışmalar mevcuttur (96). Taksanların antrasiklin temelli tedavilere eş zamanlı veya ardışık olarak eklenmesi de 5 yıllık yinleme oranında %4-7 oranlarında mutlak azalma sağladığı görülmüştür (97).

HER-2 pozitif meme kanseri görülen hastalarda IgG1 yapısında HER-2'ye karşı humanize bir monoklonal antikor olan trastuzumabın adjuvan tedaviye girmesiyle ek olarak yineleme oranlarında %4 mutlak azalma sağlanmıştır (98).Trastuzumabın kemoterapi ile kombinasyonu sonrasında hastalıksız sağ kalımda iyileşme ve 10 yıllık toplam sağ kalım oranında artış görülmüştür (99). Finher klinik çalışmasına göre HER-2 pozitif meme kanseri görülen hastalarda vinorelbin ile dosetaksel adjuvan tedavisi hastalıksız sağ kalımı düzeltirken, dosetaksel ile trastuzumabın birlikte verilmesi güvenli ve etkili bulunmuştur(100). Yapılan bir Herceptin Adjuvant (HERA) klinik çalışmasında, erken evre HER-2 pozitif meme kanseri görülen hastalarda 2 yıllık adjuvan trastuzumab tedavisinin 1 yıllık tedaviden daha etkili olmadığı ve 1 yıllık tedavinin standart tedaviye kıyasla önemli oranda hastalıksız ve tüm sağ kalım üzerinde yarar sağladığı bulunmuştur(101).

Hormonal tedavi ÖR pozitif tüm hastalara aldığı kemoterapi veya hedef tedaviye bakılmaksızın verilmelidir(102). Hastanın menopozal durumuna göre verilecek ajan seçilir. Premenopozal hastalarda 5-10 yıl kadar 20 mg/g tamoksifen standart tedavidir. 5 yıllık tamoksifen tedavisinde menopoza giren hastalarda Aromataz İnhibitörü (Aİ) olan letrozole geçilebilir (103). Postmenopozal hastalarda Aİ (hem steroidal,hem non-steroidal) ve tamoksifen yerinde seçeneklerdir.

Neoadjuvan tedavi: Bu kemoterapi operasyon öncesi tümör dokusunun büyüklüğünü azaltmak için kullanılır. Aynı zamanda kemoduyarlılığın test edilmesi için de değerlidir. Neoadjuvant kemoterapi ile tam yanıt gelişebilir ki buna patolojik tam yanıt denilir. Bu hasta grubunda prognoz daha iyidir. Neoadjuvan tedavide Dosetaksel, Paklitaksel, Platinum ajanları (sisplatin, karboplatin),Vinorelbin, kapesitabin, Liposomal doxorubisin ,Gemsitabin , Mitoksantron, İksabepilon ,Albumin-bağlı paklitaksel (nab-paclitaxel),Eribulin seçenekleri mevcuttur.

Metastatik tedavi: Metastatik meme karsinomunda sistemik tedavide öncelikli hedef sağ kalım süresini uzatmak, semptomları baskılamak, yaşam kalitesini arttırmaktır. Ancak yine de tedavi ilişkili toksisiteye dikkat edilmelidir (104,105). Tümörün tipine, metastatik invazyonun olduğu bölgelere ve tümör yüküne göre

değişken olabilse de metastatik meme kansinomlu hastalarda ortalama sağ kalım 18-24 ay arasında değişmektedir(106). Prospektif randomize çalışmalarda kullanılan kemoterapötik ilaçlardan herhangi birisinin en iyi yöntem olduğu ispatlanamasa da; taksanlar, aromataz inhibitörleri ve trastuzumab gibi kemoterapötiklerin etkisi ile sağ kalım sürelerinde iyileşmeler görülmüştür(107).

2.10. Obezitenin Meme Kanserindeki Yeri ve Ölçüm Yöntemleri

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Obezite vücuttaki adipoz hücrelerde trigliseritlerin (TG) aşırı miktarda depolanmaları sonucunda oluşan adipoz doku fazlalığı ve bunun sonucunda vücut ağırlığının artmasıdır. Komplikasyonları nedeniyle pek çok sağlık sorununun ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Erişkin erkeklerde vücudun %10'u, kadınlarda ise %15 'i yağ dokusudur. Enerji alımının tüketiminden fazla olduğu koşullarda, fazla kalorinin adipoz dokuda depolanmasının artışı obezite ile sonuçlanmaktadır. Adipoz dokuda depolanmış olan yağ asitleri, dolaşımdaki TG'den zengin lipoproteinlerden gelmektedir (Şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)). Erkeklerde yağın gövdede (androidobezite), kadınlarda ekstremit ve gluteal bölgelerde birikme eğilimi vardır (gynoidobezite). Obezite, kadınlarda erkeklere göre daha sık gözlenmektedir. Bunun sebepleri gebelik esnasında alınan kiloların doğumdan sonra verilememesi, östrojenin yağ dokusunu arttırıcı etkisi ve ev hanımlarının bedensel hareketlerinin kısıtlı olmasıdır. Türkiye'de 59 yerleşim biriminde 3687 kişi üzerinde yapılan TEKHARF çalışmasında erişkin erkeklerin %9'u, kadınların %28,5'i obez olarak saptanmıştır. 40-59 yaş arası erkeklerin ise %16 'sı, kadınların %47'si obez olarak saptanmıştır.

Obezite pek çok ciddi sağlık problemiyle yakından ilişkili bir hastalıktır. Kardiovasküler sistemi etkileyerek hipertansiyon, hiperkolesterol, lipid bozukluğu; endokrin sistemi etkileyerek, Tip II diabetes mellitus, menstrual düzensizlikler, solunum sistemini etkileyerek astım, obstrüktif uyku apnesi gibi solunum problemlerine ve mental sağlığı etkileyerek depresyon, kendine güvensizlik gibi psikolojik sorunlara neden olur (108,109).

Tüm bunlara ek olarak obezitenin ciddi kanserlerle ilişkisi araştırılmış, başta postmenopozal meme kanseri olmak üzere çok sayıda kanserle ilişkisi olduğu düşünülmüştür (110,111). Bu çalışmalarda vücut ağırlığı arttıkça postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (112). Obezite premenopozal kadınlarda irregüler ve anovulatuvarsiklusa neden olarak koruyucu rol oynar. Post menopozal kadınlarda ise obezitenin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Bir çalışmada VKİ 31.1 kg/m² ve üzeri olan kadınlarda meme kanseri riskinin VKİ 22.6 ve daha düşük olan kadınlara göre 2.5 kat arttığı gösterilmiştir (113). Postmenopozal kadınlarda vücut ağırlığı ile meme kanseri arasındaki pozitif ilişkinin en olası açıklamasının hormon düzeyleri olduğu düşünülmektedir. Menapozla birlikte kadınlarda overlerden salınan östrojen düzeyi düşer. Adrenal bezlerden salınan androjenler yağ dokusunda östrojene dönüşür (114). Menapoz sonrası kadınlarda yağ dokusu östrojenin ana kaynağı olarak işlev görmektedir. Obezite, östrojeni ve dolayısıyla östrojenin neoplazmi uyarıcı etkisini arttırmaktadır. Ayrıca yağ dokusu, bazı toksinleri, ilaçları vitaminleri depolayarak bazı kanserojenlere de sürekli kaynak oluşturmaktadır (115). Meme kanserli obez hastalarda 10 yıl sonrası %46 uzak metastaz ve %38 artmış mortalite riski düşünülmüştür (116). Meme kanserli hastalarda beden kitle indeksi arttıkça klinik gidişatın daha kötü olduğu belirtilmiştir (117).

Obezite Ölçüm Yöntemleri:

- Beden Kitle İndeksi (kg/m²)
- Cilt Kalınlığı Ölçümü
- Bilgisayarlı Tomografi
- Magnetik Rezonans Grafi
- Biyoelektriksel Empedans Analizi (TANITA)
- Su altı Tartılma

Yukarıda yazılı yöntemler arasında en sık kullanılanı Beden Kitle Endeksi'dir. Daha önce Beden Kitle İndeksi ölçümüne dayalı sağ kalım ve nüks çalışmalarının yanı sıra; Biyoelektriksel Empedans analizinin kişilerin vücut yağ oranı ve kas miktarı, protein miktarı gibi bileşenleri ölçtüğü çalışmalar ön plana çıkmaya

başlamıştır. Obezitesi olsun veya olmasın kişinin vücut yağ oranı; yaşa, boya, cinsiyete ve ağırlığa bağlı olarak farklı değerlerde olabilmektedir. Yağ dokusu dışında, vücut ağırlığı; kas, kemik ve su ağırlığından ibarettir. Olası "Obezite" durumunun saptanmasında ve sınıflandırılmasında bahsedilen vücut bileşenlerinin analizi çok önemli bir yer tutar.

Dokuların elektriksel yönleri 19. yüzyılın ortalarından beri çalışılmakta olup ilk yıllarda subkutan yerleştirilen iğneler yoluyla elektriksel impedans ölçümleri ile total vücut suyunun belirlenmesi amaçlanmıştır. 1990'lı yıllarda ise çoklu frekanslı Biyoelektriksel Empedans Analizi analizörleri geliştirilmiştir (118). Biyoelektriksel Empedans Analizi'ndeki, impedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir ve iletkenlikle ters orantılıdır. Dokudan geçirilen düşük voltajlı elektrik akımı ile dokulardaki sıvı kütlesi ile ters orantılı olan impedans ölçülür. Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve visseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir Bu olay BEA kullanımının temelinde yatan prensiptir (119,120). Çok sayıda çalışmada farklı kanser türlerinde BEA yöntemi kullanılarak vücut bileşenlerindeki değişimlerin ilgili kanser türünün tedavisinde ve takibindeki yeri araştırılmıştır (121). Farklı etnik gruplarda meme kanseri için risk faktörleri araştırılırken bu yöntem sıkça kullanılmıştır(122).

2.11. Meme Kanseri Hastalarında Kemoterapinin Kilo Alımı İle İlişkisi

Meme kanseri olan hastalarda adjuvan kemoterapi sırasında kilo alımı gözlemlenebilir. Kilo artışı verilen ilaç dozlarının planlanandan daha düşük olmasına ve uzun dönemde hastaların sağkalımının azalmasına neden olabilir. Meme kanseri hastalarında tanı anında vücut kitle indeksinin yüksek olması olumsuz bir prognostik faktör olarak bilinmektedir (123). Kemoterapi alan hastalarda tedavi sırasındaki kilo alımının prognoz üzerine etkisi farklı çalışmalarda farklı yorumlanmıştır. Bunun nedeni çalışmaların retrospektif olması, antrasiklin içermeyen kemoterapi protokollerinin uygulanması, hastaların kemoterapiyi planlanan dozda alıp almadığının bilinmemesi, kilo değişiminin farklı zaman aralıklarında takip edilmesi

ve hastaların takip süresinin kısa olması gibi nedenlere bağlı olabilir. Meme kanseri tanısı öncesi kilo alımı veya obezitenin sağkalıma etkilerini değerlendiren çalışmalar mevcutken sadece kemoterapi sırasındaki süreci değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. 43 çalışmayı içeren bir meta-analizde obez kadınların, obez olmayanlara göre genel ve meme kanserine özgü mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (124). Tanı öncesi kilo alımı postmenopozal hastalarda meme kanseri riskini artırırken tanı sonrasında hem premenopozal hem de postmenopozal hastalar kilo almaktadır. Meme kanserinde kilo alımı ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda hastaların dörtte bir oranında kilo aldığı gözlemlenmiştir ve alınan kilo miktarı da 10 kg'dan daha fazla olmuştur (125). Hastalar adjuvan kemoterapi sırasında kilo kaybetme korkusuyla yüksek oranda karbonhidrat içeren beslenme rejimlerini uygulamaktadır. Ayrıca, hastalar yağdan fakir ve sebze-meyveden zengin besinleri tüketmektedirler. Meme kanserinde adjuvan tedavi veya takip sırasında ortaya çıkan kilo kaybı hastanın beslenmemesi nedeniyle değil agresif tümör biyolojisi ve hızlanmış metabolizma nedeniyle olabilir. Erken evre meme kanserinde bu durum oluşmayacağından hastanın normalden fazla beslenmemesi gerekmektedir. Meme kanserli hastalarda uygulanması gereken beslenme stratejisi aşırı kilonun azaltılması ve bu yapılırken karbonhidratların kısıtlanarak yağ ve protein alımının artırılmasıdır (126). Meme kanseri olan hastalarda kilo kontrolü ile ilgili uygulamalar aynı adjuvan tedavilerde olduğu gibi kişiye özel olmalıdır. Hastanın tanı öncesi vücut kitle indeksi, kas-yag oranı ve yandaş hastalıklarına göre egzersiz ve diyet önerilerinde bulunulmalıdır. Yapılan çalışmalar kemoterapi sırasında başlanan egzersiz ve diyet programlarına hastaların uyumunun yüksek olduğunu göstermiştir (127).

2.12. Kan Grupları ve Hastalıklarla İlişkisi

ABO kan grubu sistemi sıklıkla O, A, B ve AB olmak üzere 4 grup altında toplanır. Bu gruplar kırmızı kan hücrelerinin etrafında bulunan spesifik karbonhidrat şekerlerine göre tanımlanır. N-asetilgalaktozamin A antijeni ve D-galaktoz B antijenidir. Bu şekerler H antijeni üzerine inşa edilirler. Eğer H antijeni modifiye edilmemişse kan grubu O olarak adlandırılmaktadır. A kan grubuna sahip bireyler

Anti-B antikorunu taşıyan, B kan grubuna sahip kişiler Anti-A antikorunu taşırlar. Bununla birlikte O kan grubu iki antikorunu da taşımaktadır. Kan grubu tayinleri ve kan replasmanı öncesi yapılan testler bu serolojik değerler (ayrıca Rh) üzerinden ilerler ve tam uyumlu olmayan replasmanlar ölümcül seyredebilir (128).

Yaklaşık 80 civarında ABO alleli raporlanmış olup bunlar sıklıkla A1,A2, B1, O1, O1v ve O2 grupları olarak isimlendirilmiştir (129). A ve B allelleri spesifik glikozil transferaz enzimleri kodlayabilirken; O kan grubu kodlayamaz. Dolayısıyla A ve B antijeni üretemez. Farklı etnik gruplarda kan grupları farklı oranlara sahiptir. Amerika 'da yapılan bir çalışmada Caucasians O, A, B, ve AB kan grupları oranı %45, %40, %11, ve %4 iken; Hispaniklerde %57, %31, %10, ve %3; siyahilerde %50, %26, %20, ve %4 gibi bir oran görülmektedir (130).

Kan gruplarına göre hastalık tayinleri ise uzun zamandır çok sayıda araştırmaya temel olmuştur. Örneğin bazı çalışmalar O kan grubuna sahip hastalarda pankreatik kanser ve tromboembolik olay sıklığında artış olabileceği belirtirken (131,132); bazı çalışmalar bu grubun Afrika popülasyonunda hayatı tehdit edici malaryadan koruyabileceğini belirtmiştir (133). Meme kanserine ilişkin yapılan çok sayıda çalışmada farklı ırklarda ve topluluklarda kan grupları ile meme kanseri arasındaki ilişki araştırılmış; birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir (134,135). Solak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada A grubuna sahip hastalarda risk artarken; AB kan grubuna sahip hastalarda riskin düşük olduğu görülmüştür (136). Saxena ve arkadaşları da benzer sonuçlar elde etmiştir (137). Cihan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kemoterapi ve radyoterapi alan meme kanseri hastalarından A ve O kan grubuna sahip hastaların prognozunun daha iyi olduğu belirtilmiştir (138). Çok sayıda çalışmada kan grupları ve meme kanseri arasında net bir ilişki kurulamamıştır. Bu çalışmaların bir kısmında Rh faktörünün de etkisi araştırılmış ve yine ortaya birbirinden farklı sonuçlar çıkmıştır (139,140). Kan grupları ve bunların kanserlerle olan ilişkisi halen tam olarak açıklanamamıştır.

3. HASTALAR ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Protokolü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran yeni tanı opere meme kanseri hastalarının başvurusu sırasında Biyoelektriksel Empedans Analizleri sonuçlarından vücut yağ kütlesi oranı ve yağ dışı kütle oranı (kas ve diğer bileşenlerin oranı) belirlenerek bu sonuçların meme kanserinin prognostik faktörleri ve kan grupları ile karşılaştırılması planlanmıştır. Tanımlayıcı-koralesyonel bir araştırmadır. Etik kurul izni alındıktan sonra çalışmaya Ocak 2014-Nisan 2018 arasında polikliniğimize başvuran ve onayı alınan 220 yeni tanı opere meme kanseri hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastane elektronik veri tabanı vasıtası ile hastaların kan grupları, tanı anındaki yaşları, tümör patolojisi, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, tümör derecesi, hormon reseptör durumu, cerbB-2 overekspresyonu olup olmaması durumu, tanı anındaki hastalık TNM evresi ki-67 seviyesi, CEA ve CA 15-3 seviyesi verileri kaydedilmiştir. Bu bilgiler kullanılarak Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün yayınladığı evreleme sistemine göre her hasta evrelendirilmiştir.

Kliniğe başvurusu sırasında Biyoelektriksel Empedans Analiz ölçümü ile vücut yağ kütlesi ve vücut yağ dışı kütlesi verileri kaydedilmiştir. Ölçüm sonuçlarından vücut yağ kütlesi oranı ve vücut yağ dışı kütlesi oranı hesaplanarak veri tabanı vasıtası ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Ölçüm değerlerinin hata oranının en aza indirgenmesi için hastalar en az 4 saatlik açlık sonrasında ölçüme alınmıştır. Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN)'nin kriterlerine göre vücut yağ kütlesi oranı düşük ($<27\%$), normal ($27\%-34\%$), yüksek ($>34\%$); vücut yağ dışı kütlesi oranı düşük ($<64\%$), normal ($64\%-72\%$), yüksek ($>72\%$) olarak belirlenmiştir.

3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

-18 yaşından büyük ve kadın olmak

-Meme kanseri tanısıyla opere edilmiş olmak ve meme ameliyatının üzerinden en çok 1 ay geçmiş olup herhangi bir adjuvan tedavi veya hormonal tedavi almamış olmak

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

-Biyoelektriksel Empedans Analizi işlemi için bedensel engel olması, çalışmayı kabul etmemesi

-Öngörülen sürede gelmemiş olmak

-HormonalTedavi , Neo-Adjuvan veya Adjuvan Kemoterapi almış olmak

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows ver. 15.0 (standart versiyon) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal veriler, ortalama±standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

Sayısal olmayan veriler için uygun olması durumunda, 2x2 olasılık tabloları için Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi kullanılmıştır. Sayısal parametreler arasındaki korelasyonların analizi Spearman'in ro (rho) korelasyon testi ile yapılmıştır. Dağılımda anormallik olması halinde ikiden fazla grupların içindeki karşılaştırmada (veya ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında) Kruskal Wallis-H varyans analizi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Toplam 220 adet, yeni tanı almış opere meme kanseri hastası çalışma dahilinde incelenmiştir. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması 53 ± 12 olarak bulunurken en genç hasta 24, en yaşlı hasta 91 yaşında görülmüştür. Kan grupları içinde en sık saptanan kan grubu %43,2 ile A Rh+ olurken bunu sırayla %40,5 ile 0 Rh+, %5 ile B Rh+, %3,2 ile 0 Rh-, %2,7 ile A Rh- ve B Rh- ve en son olarak da %0,9 ile AB Rh- takip etmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların boy ortalaması $159,1 \pm 6,5$ cm, kilo ortalaması $72,5 \pm 18,3$ kg olarak hesaplanmıştır. Hastanın vücut ağırlığının, boyunun karesine bölünmesiyle hesaplanan (kg/m^2) Beden Kitle İndeksi Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre kategorize edilmiştir. Hastaların beden kitle endeksi Tablo 4.1'de belirtilmiştir. Obezite grubunda ($\text{BKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 78 hasta (%35,5) görülürken; obez olmayan hasta grubunda ($\text{BKİ} \leq 30 \text{ kg/m}^2$) 142 hasta (%64,5) görülmüştür.

Tablo 4.1. Hastaların Beden Kitle İndeksi Dağılımı

Beden Kitle İndeksi (kg/m^2)	Hasta Sayısı (%)
<18,5	8 (%3,6)
18,5-24,9	49 (%22,3)
25-29,9	85 (%38,6)
>30	78 (%35,5)

4.1. Vücut Yağ Kütlesi Oranının Meme Kanserinin Prognostik Faktörleriyle İlişkisi

Vücut yağ kütlesi oranının meme kanserinin prognostik faktörleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Vücut yağ kütlesi oranı hastaların kan grupları, tanı anındaki yaşları, tümör patolojisi, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, tümör derecesi, hormon reseptör durumu, cerbB-2 overekspresyonu olup olmaması durumu, tanı anındaki hastalık evresi, ki-67 seviyeleri, CEA ve CA 15-3 seviyesi ile karşılaştırılmıştır. Vücut yağ kütlesi oranlarına bakıldığında 220 hastanın 32 tanesi

düşük(<%27), 61 tanesi normal (%27-%34) ve 127 tanesi yüksek (>%34) olarak görülmüştür.

Kruskal Wallis-H varyans analizine göre vücut yağ kütlesi oranı ile hasta yaşları karşılaştırıldığında vücut yağ kütlesi oranı düşük olan hastaların, normal ve yüksek gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha genç yaşta olduğu görülmüş ve Tablo 4.2. ile Tablo 4.3.'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Vücut Yağ Kütlesi Oranı ve Yaş İlişkisi

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
<27-27-34	-41,044	13,887	-2,956	,003	,009
<27->34	-49,199	12,584	-3,910	,000	,000
27-34->34	-8,155	9,911	-,823	,411	1,000

Tablo 4.3. Vücut Yağ Kütlesi Oranına Göre Yaş Dağılımları

FM_yuzde	N	Ortalama	Std. sapma	Median	Minimum	Maximum
<27	32	44,5937	11,39003	45,5000	24,00	65,00
27-34	61	53,5246	12,80443	51,0000	32,00	91,00
>34	127	54,2047	10,61620	54,0000	31,00	82,00
Total	220	52,6182	11,79930	53,0000	24,00	91,00

Tablo 4.4. Vücut Yağ Kütlesi Oranının Meme Kanserinin Prognostik Faktörleri İle İlişkisi

	Vücut Yağ Kütlesi Oranı (%)						p
	<27		27-34		>34		
	N	%	N	%	N	%	
Patoloji							0,802
DKIS	5	15,6	5	8,2	13	10,5	
LKIS	1	3,1	1	1,6	1	1,4	
IDC	23	71,9	51	83,6	96	77,3	
ILC	2	6,2	2	3,3	9	5,9	
Mix	0	0	1	1,6	5	2,7	
Diğer	1	3,1	1	1,6	3	2,4	
Grade							0,994
1	3	9,4	7	11,5	12	9,4	
2	20	62,5	36	59	79	62,2	
3	9	28,1	18	29,5	36	28,3	
Tümör Çapı							0,085
Tis	4	12,5	4	6,6	11	8,7	
T1	15	46,9	28	45,9	34	26,8	
T2	10	31,2	24	39,3	62	48,8	
T3	3	9,4	5	8,2	20	15,7	
Lenf Nodu							0,072
Nod (-)	15	46,9	39	63,9	60	47,2	
1-3 nod+	9	28,1	17	27,9	39	30,7	
4 -10 nod +	7	21,9	3	4,9	14	11	
10 ve üzeri +	1	3,1	2	3,3	14	11	
LVİ							0,288
Negatif	16	50	30	49,2	49	38,6	
Pozitif	16	50	31	50,8	78	64,4	
Cerrahi sınır							0,493
Negatif	30	93,8	52	85,2	110	86,6	
Pozitif	2	6,2	9	14,8	17	13,4	
HER-2							0,809
Negatif	25	78,1	44	72,1	92	72,4	
Pozitif	7	21,9	17	27,9	35	27,6	
Ki 67							0,77
Düşük ≤ % 15	6	18,8	15	24,6	22	17,3	
Orta: % 16-30	11	34,4	13	21,3	41	32,3	
Yüksek: > % 30	9	28,1	20	32,8	38	29,9	
Bilinmiyor	6	18,8	13	21,3	26	20,5	
Evre							0,096
0	4	12,5	3	4,9	10	7,9	
1	8	25	18	29,5	23	18,1	
2	10	31,2	31	50,8	53	41,7	
3	9	28,1	8	13,1	39	30,7	
4	1	3,1	1	1,6	2	1,6	
CEA							0,584
<3,5ng/ml	31	96,9	56	91,8	121	95,3	
>3,5 ng/ml	1	3,1	5	8,2	6	4,7	
Ca 15-3							0,21
<30 U/ml	29	90,6	60	98,4	119	93,7	
> 30 U/ml	3	9,4	1	1,6	8	6,3	

Vücut yağ kütlesi oranı tümör patolojisi, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, tümör derecesi, cerbB-2 overekspresyonu olup olmaması

durumu, tanı anındaki hastalık evresi, ki-67 seviyesi, CEA ve CA 15-3 seviyeleri ile ilişkisi araştırılmış ve bu gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.(Tablo 4.4.)

Tablo 4.5. Östrojen Reseptör Yüzdesi ve Vücut Yağ Kütlesi Oranı İlişkisi

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of ER_yuzde is the same across categories of FM_yuzde.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,499	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Tablo 4.6. Progesteron Reseptör Yüzdesi ve Vücut Yağ Kütlesi Oranı İlişkisi

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of PR_yuzde is the same across categories of FM_yuzde.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,862	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Kruskal Wallis-H varyans analizine göre vücut yağ kütlesi oranı ile östrojen ve progesteron reseptör yüzde pozitiflik oranları ile karşılaştırılmıştır. Tablo 4.5. ve Tablo 4.6.'da belirtildiği üzere anlamlı fark saptanamamıştır.

4.2. Vücut Yağ Kütlesi Oranının Beden Kitle İndeksi İle İlişkisi

Beden Kitle İndeksi ile vücut yağ kütlesi oranı arasındaki ilişki araştırılmış olup anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$). Beden kitle indeksi 18,5 altında olan tüm hastaların vücut yağ kütlesi oranı düşük görülmüş olup, beden kitle indeksi 30 üzerinde olan hiçbir hastada düşük vücut yağ kütlesi oranı görülmemiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Beden Kitle İndeksi İle Vücut Yağ Kütlesi Oranı Arasındaki İlişki

	Vücut Yağ Kütlesi Oranı (%)						p
	<27		27-34		>34		
	N	%	N	%	N	%	
BKİ							
<18,5	8	25	0	0	0	0	<0,01*
18,5-24,9	22	68,8	22	36,1	5	3,9	
25-29,9	2	6,2	35	57,4	48	37,8	
>30	0	0	4	6,6	74	58,3	

4.3. Vücut Yağ Kütlesi Oranının Kan Grupları İle İlişkisi

Vücut yağ kütlesi oranının hasta kan grupları ile ilişkisi araştırılmış olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,572$) (Tablo 4.8). Hasta kan grupları O ve diğer olarak değerlendirildiğinde de anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Vücut Yağ Kütlesi Oranının Hasta Kan Grupları İle İlişkisi

	Vücut Yağ Kütlesi Oranı (%)						p
	<27		27-34		>34		
	N	%	N	%	N	%	
Kan Grubu							0,572
0 Rh+	13	40,6	29	47,5	47	37	
0 Rh-	2	6,2	1	1,6	4	3,1	
A Rh+	14	43,8	23	37,7	58	45,7	
A Rh-	1	3,1	4	6,6	1	0,8	
B Rh+	1	3,1	3	4,9	7	5,5	
B Rh -	0	0	0	0	4	3,1	
AB Rh+	1	3,1	1	1,6	4	3,1	
AB Rh-	0	0	0	0	2	1,6	

Tablo 4.9. Vücut Yağ Kütlesi Oranının O ve Diğer Kan Grupları İle İlişkisi

	Vücut Yağ Kütlesi Oranı (%)						p
	<27		27-34		>34		
	N	%	N	%	N	%	
Kan Grubu							
O kan grubu	15	46,9	30	49,2	51	40,2	0,476
Diğer	17	53,1	31	50,8	76	59,8	

4.4. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Meme Kanserinin Prognostik Faktörleri İle İlişkisi

Vücut yağ dışı kütle oranının meme kanserinin prognostik faktörleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Vücut yağ kütlesi oranı hastaların kan grupları, tanı anındaki yaşları, tümör patolojisi, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, tümör derecesi, hormon reseptör durumu, cerbB-2 overekspresyonu olup olmaması durumu, tanı anındaki hastalık evresi, ki-67 seviyesi, CEA ve CA 15-3 seviyeleri ile karşılaştırılmıştır. Vücut yağ dışı kütle oranlarına bakıldığında 220 hastanın 103 tanesi düşük (<64), 76 tanesi normal ($64-72$), 41 tanesi yüksek (>72) olarak görülmüştür.

Kruskal Wallis-H varyans analizine göre vücut yağ dışı kütle oranı ile hasta yaşları karşılaştırıldığında vücut yağ dış kütle oranı yüksek olan grupta hastalar anlamlı olarak daha genç görülmüştür (Tablo 4.10 ve tablo 4.11).

Tablo 4.10. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranı İle Yaş İlişkisi

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
>72-64-72	38,608	12,328	3,132	,002	,005
>72-<64	39,784	11,748	3,386	,001	,002
64-72-<64	1,176	9,621	,122	,903	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Tablo 4.11. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranlarına Göre Yaş Dağılımları

FFM_yuzde	N	Ortalama	Std. sapma	Median	Minimum	Maximum
<64	103	53,9612	10,22197	53,0000	31,00	76,00
64-72	76	53,8816	11,76318	54,0000	31,00	85,00
>72	41	46,9024	13,97105	46,0000	24,00	91,00
Total	220	52,6182	11,79930	53,0000	24,00	91,00

Vücut yağ dışı kütle oranı tümör patolojisi, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, tümör derecesi, cerbB-2 overekspresyonu olup olmaması durumu, tanı anındaki hastalık evresi, ki-67 seviyesi, CEA ve CA 15-3 seviyeleri ile ilişkisi araştırılmış ve bu gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Meme Kanseri Prognostik Faktörleri İle İlişkisi

	Vücut Yağ Dışı Kütle Oranı (%)						p
	<64		64-72		>72		
	N	%	N	%	N	%	
Patoloji							0,25
DKIS	11	10,7	4	5,3	8	19,5	
LKIS	0	0	2	2,6	1	2,4	
IDC	78	75,7	63	82,9	29	70,7	
ILC	8	7,8	3	3,9	2	4,9	
Mix	3	2,9	3	3,9	0	0	
Diğer	3	2,9	1	1,3	1	2,4	
Grade							0,836
1	11	10,7	6	7,9	5	12,2	
2	64	62,1	45	59,2	26	63,4	
3	28	27,2	25	32,9	10	24,4	
Tümör Çapı							0,179
Tis	9	8,7	4	5,3	6	14,6	
T1	29	28,2	30	39,5	18	43,9	
T2	48	46,6	34	44,7	14	34,1	
T3	17	16,5	8	10,5	3	7,3	
Lenf Nodu							0,279
Nod (-)	50	48,5	41	53,9	23	56,1	
1-3 nod+	32	31,1	24	31,6	9	22	
4 -10 nod +	11	10,7	5	6,6	8	19,5	
10 ve üzeri	10	9,7	6	7,9	1	2,4	
LVİ							0,178
Negatif	42	40,8	30	39,5	23	56,1	
Pozitif	61	59,2	46	60,5	18	43,9	
Cerrahi sınır							0,317
Negatif	86	83,5	69	90,8	37	90,2	
Pozitif	17	16,5	7	9,2	4	9,8	
HER-2							0,471
Negatif	77	74,8	52	68,4	32	78	
Pozitif	26	26,2	24	31,6	9	22	
Ki 67							0,131
Düşük ≤ % 15	16	15,5	21	27,6	6	14,6	
Orta: % 16-30	34	33	15	19,7	16	39	
Yüksek: > % 30	29	28,2	27	35,5	11	26,8	
Bilinmiyor	24	23,3	13	17,1	8	19,5	
Evre							0,494
0	8	7,8	4	5,3	5	12,2	
1	19	18,4	19	25	11	26,8	
2	44	42,7	36	47,4	14	34,1	
3	31	30,1	15	19,7	10	24,4	
4	1	1	2	2,6	1	2,4	
CEA							0,258
<3,5ng/ml	99	96,1	69	90,8	40	97,6	
>3,5 ng/ml	4	3,9	7	9,2	1	2,4	
Ca 15-3							0,857
<30 U/ml	98	95,1	72	94,7	38	92,7	
> 30 U/ml	5	4,9	4	5,3	3	7,3	

Tablo 4.13. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Östrojen Reseptör Yüzdesi İle İlişkisi

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of ER_yuzde is the same across categories of FFM_yuzde.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,150	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Tablo 4.14. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Progesteron Reseptör Yüzdesi İle İlişkisi

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of PR_yuzde is the same across categories of FFM_yuzde.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,592	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Kruskal Wallis-H varyans analizine göre vücut yağ dışı kütle oranı ile östrojen ve progesteron reseptör yüzde pozitiflik oranları ile karşılaştırılmıştır. Tablo 4.13 ve Tablo 4.14'te belirtildiği üzere anlamlı fark saptanamamıştır.

4.5. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Beden Kitle İndeksi İle İlişkisi

Beden Kitle Endeksi ile vücut yağ dışı kütle oranı arasındaki ilişki araştırılmış olup anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$). Beden kitle indeksi 18,5 altında olan tüm hastaların vücut yağ dışı kütle oranı yüksek görülmüş olup, beden kitle indeksi 30 üzerinde olan hiçbir hastada yüksek vücut yağ dışı kütle oranı görülmemiştir (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Beden Kitle İndeksi İle İlişkisi

	Vücut Yağ Dışı Kütle Oranı (%)						p
	<64		64-72		>72		
	N	%	N	%	N	%	
BKİ	0	0	0	0	8		<0,01*
<18,5	2	1,9	21		19,5		
18,5-24,9	32		27,6		26		
25-29,9	31,1		46		63,4		
>30	69	67	60,5		7		
			9		17,1		
			11,8		0	0	

4.6. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Kan Grupları İle İlişkisi

Vücut yağ dışı kütle oranının hasta kan grupları ile ilişkisi araştırılmış olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,5$) (Tablo 4.16). O ve diğer kan grupları olarak bakıldığında da anlamlı fark saptanamamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.16. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının Kan Grupları İle İlişkisi

	Vücut Yağ Dışı Kütle Oranı (%)						p
	<64		64-72		>72		
	N	%	N	%	N	%	
Kan Grubu							0,5
0 Rh+	42	40,8	28	36,8	19	46,3	
0 Rh-	3	2,9	2	2,6	2	4,9	
A Rh+	45	43,7	33		17		
A Rh-	1	1	43,4		41,5		
B Rh+	3	2,9	4	5,3	1	2,4	
B Rh -	4	3,9	7	9,2	1	2,4	
AB Rh+	3	2,9	0	0	0	0	
AB Rh-	2	1,9	2	2,6	1	2,4	
			0	0	0	0	

Tablo 4.17. Vücut Yağ Dışı Kütle Oranının O ve Diğer Kan Grupları İle İlişkisi

	Vücut Yağ Dışı Kütle Oranı (%)						p
	<64		64-72		>72		
	N	%	N	%	N	%	
Kan Grubu							
O kan grubu	45	43,7	30	39,5	21	51,2	0,477
Diğer	58	56,3	46	60,5	20	48,8	

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada meme kanserinin prognostik faktörleri ile vücut yağ kütlesi oranı ve vücut yağ dışı kütle oranı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada vücut yağ kütlesi oranı ile hasta yaşları karşılaştırıldığında vücut yağ kütlesi oranı düşük olan hastaların, normal ve yüksek gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha genç yaşta olduğu; vücut yağ dışı kütle oranı ile hasta yaşları karşılaştırıldığında vücut yağ dışı kütle oranı yüksek olan hastaların anlamlı olarak daha genç yaşta olduğu görülmüştür.

Vücut yağ kütlesi oranı ve vücut yağ dışı kütle oranı tümör patolojisi, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, tümör derecesi, hormon reseptör durumu, cerbB-2 overekspresyonu olup olmaması durumu, tanı anındaki hastalık evresi ki-67 seviyesi, CEA ve CA 15-3 seviyeleri ile ilişkisi araştırılmış ve bu gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmada vücut yağ kütlesi oranı ve yağ dışı kütle oranının hasta kan grupları ile ilişkisi araştırılmış olup gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Biyoelektriksel Empedans Analizi yöntemi bugüne kadar yapılan çalışmalarda farklı hastalık tiplerinde başta kanserler olacak şekilde kullanılmıştır. Finlandiya’da baş boyun kanseri hastalarının Biyoelektriksel Empedans Analizi sonuçları ve Beden Kitle İndeksi değerlerine bakılarak yüksek risk potansiyeli açısından hasta değerlendirmeleri yapılmış, çalışmaya katılan kadın hastalarda vücut yağ dışı kütle indeksinin düşük olduğu görülmüştür (141). Yöntem 2004 yılında Ingram ve arkadaşları tarafından erken evre meme kanserli premenopozal hastaların analiz sonuçlarının tedavi sonrası kilo değişiminin tahmininde önceden kullanılıp kullanılamayacağı değerlendirilmeye çalışılmıştır (142). Bering ve arkadaşlarının 2014 yılında meme kanseri tanısı konulan hastaların nutrisyonel ve metabolik durumlarının belirlenmesi planlanmış, çalışmaya katılan 78 kadının 68 ‘inin (%80,8) yüksek yağ kütlesine sahip olduğu görülmüştür (143).

2014 yılında Gonzalez ve arkadaşları 175 kanser hastasına kemoterapi öncesi ulaşmış olup yağ kütlesi yüksek olan hastaların büyük kısmının obezite grubunda

olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada vücut yağ dışı kütle oranı düşük olan obez hastaların takiplerinde daha kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiş ve sarkopenik obezitenin daha kısa sağ kalıma neden olduğu düşünülmüştür (144).

Vücut yağ dışı kütledeki düşüklük kanser hastalarında malnutrisyon, yaşlılık veya kaşeksi gibi risk faktörlerini belirlemede önemli olduğu düşünülen çalışmalar (145) ile birlikte düşük kas kitlesinin kanser hastalarında ilaç konsantrasyonuna da bağlı olarak kemoterapi toksisitesi yaratabileceğini düşündüren çalışmalar da mevcuttur (146,147). Kronik hastalıklarda da düşük kas kitlesinin önemi bildirilmiştir. Sirotik hastalarda düşük kas kitlesinin hastalık üzerine etkili diğer tüm faktörlerin kontrol altına alınmasına rağmen, mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (148,149). Yine hemodiyaliz hastalarında kas kitlesi kaybı ile giden serum kreatin konsantrasyonundaki düşüşün yüksek mortalite riski ile doğru orantılı olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur (150). Prado ve arkadaşları respiratuar ve gastrointestinal sistemin solid tümörlerinden herhangi birine sahip olan hastalarda sarkopenik obezitenin sağ kalımın bağımsız risk faktörlerinden biri olduğunu düşünmüştür (151).

Biyoelektriksel Empedans Analizi'nin farklı çalışmalarda vücut kompozisyonunu ölçen diğer yöntemlerle karşılaştırıldığı görülmüştür. Ræder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nonmetastatik kolorektal kanseri olan hastalarda Biyoelektriksel Empedans Analizi sonuçları DXA(Dual enerji x - ray absorpsiyometri) sonuçları karşılaştırılmış ve sonuçların birbirine benzer olduğu düşünülmüştür (152). Biyoelektriksel Empedans Analizi yönteminin en az DXA yöntemi kadar etkin sonuçlara sahip olduğunu düşündüren çalışmalar da görülmüştür (153,154).

Macİnnis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postmenopozal meme kanserli hastalarda vücut kompozisyonunun değerlendirilmiş olup ideal vücut kilosu ve kompozisyonun menopoz sonrası öneminden bahsedilmiştir. Östrojen ve progesteron reseptörleri durumları, grade ve hastalık evresi, hastaların boy, kilo, yağ kütlesi, yağ dışı kütlesi, beden kitle indeksi ve bel-kalça ölçümü gibi antropometrik verilerle karşılaştırılmış olup postmenopozal 15. yıldan sonra ideal vücut ağırlığı ve kompozisyonun meme kanseri riskinde azalma yapabileceği düşünülmüştür (155).

Çalışmamızda beden kitle indeksi ile vücut yağ kütlesi oranı arasındaki ilişki araştırılmış olup anlamlı fark saptanmıştır. Beden kitle indeksi $18,5 \text{ kg/m}^2$ altında olan tüm hastaların vücut yağ kütlesi oranı düşük görülmüş olup, beden kitle indeksi 30 kg/m^2 üzerinde olan hiçbir hastada düşük vücut yağ kütlesi oranı görülmemiştir. Beden kitle indeksi ile vücut yağ dışı kütle oranı arasındaki ilişki araştırılmış olup anlamlı fark saptanmıştır. Beden kitle indeksi $18,5 \text{ kg/m}^2$ altında olan tüm hastaların vücut yağ dışı kütle oranı yüksek görülmüş olup, beden kitle indeksi 30 kg/m^2 üzerinde olan hiçbir hastada yüksek vücut yağ dışı kütle oranı görülmemiştir. Obezite, meme kanserinde iyi bilinen bir risk faktörü olmasına karşın, obezite ile kanserin evresi arasındaki ilişki net olarak açıklanamamıştır. Obez kadınlardaki artan meme büyüklüğünün meme kanserinin keşfinde gecikmeye sebep olduğuna dair hipotezler de mevcuttur. Cui ve arkadaşlarının kanser evresi ile vücut kitle indeksi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdığı çalışmanın sonucunda yüksek beden kitle indeksi ile ilerlemiş meme kanseri arasında bağlantı olduğu bulunmuştur. Palpasyon zorluğu ve meme kanserinin en sık görülen semptomu olan kitleye erişim zorluğu nedeniyle teşhis gecikmekte bu nedenle beden kitle indeksi yüksek olan hastaların kanser evresinin daha ilerlemiş olduğu düşünülmüştür (156).

Çalışmamızda hasta sayısının az olması kısıtlayıcı bir faktör olmuştur. Kliniğimize başvuran hastalara ait eksiksiz veri içeren dosyaların sınırlı olması, bazı hastaların teste olumlu yanasmaması dolayısıyla hasta sayısı sınırlı olmuştur. Biyoelektriksel Empedans Analizi ölçüm yönteminin yaygınlaşarak daha geniş hasta gruplarında kullanılması, konu hakkındaki bilgilerimizin artmasını ve ilerde yeni yaklaşımların geliştirilebilmesini sağlayacağı görüşündeyiz.

İdeal vücut ağırlığı ve ideal vücut kompozisyonunun kanser tanısı aldıktan önce de sonra da tüm kanser hastalarında önemsenmesinin uygun olacağı görüşünde olduğumuzu bildiririz.

ÖZET

ERDAL H., Opere meme kanseri hastalarında Biyoelektriksel Empedans Analizi sonuçlarının , tümörün prognostik faktörleri ve hasta kan gruplarıyla ilişkisi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018

Giriş: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre meme kanseri dünya çapında kadınlarda en öldürücü kanser türü olmaya devam etmektedir. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı'nın 2014'te yayınladığı istatistik verilerine göre tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Meme kanseri genetik, endokrin, diyet gibi faktörlerin hastalığın başlama, gelişme ve yayılmasında kritik rol oynadığı çok basamaklı bir hastalıktır. İdeal vücut kompozisyonunun kanser hastalarında önemini belirten çalışmalar mevcuttur. Bu tez çalışmasının amacı opere meme kanseri hastalarında Biyoelektriksel Empedans Analizi sonuçlarının, tümörün prognostik faktörleri ve hasta kan gruplarıyla ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2014-Nisan 2018 arasında başvuran yeni tanı opere meme kanseri hastalarının başvurusu sırasında Biyoelektriksel Empedans Analizleri sonuçlarından vücut yağ kütlesi oranı ve yağ dışı kütle oranı (kas ve diğer bileşenlerin oranı) belirlendi. Bu sonuçlar meme kanserinin prognostik faktörleri (tanı anındaki yaşları, tümör patolojisi, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, tümör derecesi, hormon reseptör durumu, cerbB-2 overekspresyonu olup olmaması durumu, tanı anındaki hastalık evresi, ki-67 seviyesi, CEA ve CA 15-3 seviyesi) ve kan grupları ile karşılaştırıldı. Karşılaştırmalar için Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi ile dağılımda anormallik olması durumunda Kruskal Wallis-H varyans analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Toplam 220 adet, yeni tanı almış opere meme kanseri hastası çalışma dahilinde incelenmiştir. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması 53 ± 12 olarak saptandı. En sık görülen kan grubu %43,2 ile A Rh+ bulunmuştur. Vücut yağ kütlesi oranlarına bakıldığında 220 hastanın 32(%14,5) tanesi düşük(<%27), 61(%27,7) tanesi normal (%27-%34) ve 127(%57,7) tanesi yüksek (>%34) olarak görülmüştür. Vücut yağ dışı kütle oranlarına bakıldığında 220 hastanın 103(%46,8) tanesi düşük (<%64), 76(%34,5) tanesi normal (%64-%72), 41(%18,6) tanesi yüksek (>%72) olarak görülmüştür. Çalışmada vücut yağ kütlesi oranı düşük; yağ dışı kütle oranı yüksek olan hastalar anlamlı olarak daha genç görülmüştür. Çalışmada BKİ <18,5 kg/m² olan hastaların tümü düşük vücut yağ kütlesi oranı ile yüksek yağ dışı kütle oranına sahip olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vücut yağ kütlesi oranı ve vücut yağ dışı kütle oranının meme kanserinin prognostik faktörleri ve hasta kan grupları ile ilişkisi araştırılmış ve bu gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada Biyoelektriksel Empedans Analizi sonuçlarının meme kanseri prognostik faktörleri ve kan grupları arasındaki ilişki araştırılmış olup yaş

dışında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Farklı türde kanser tiplerinde farklı sonuçlar elde edilse de ideal vücut kompozisyonunun öneminin belirlenmesi için daha fazla katılımcı sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, biyoelektriksel empedans analizi, meme kanserinin prognostik faktörleri



SUMMARY

ERDAL H., The relationship between bioelectrical impedance analysis , prognostic factors of the tumor and blood groups in patients who newly operated for breast cancer, Ankara University Faculty of Medicine, Master Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2018

Objective: According to WHO, breast cancer continues to remain the most lethal malignancy in women across the World. According to Ministry of Health, one of four female cancer is breast cancer. Breast cancer is a multi-step disease which factors such as genetic, endocrine, diet play a critical role in the development and spread. There are some studies about the importance of ideal body composition. The purpose of this study is evaluate relationship between bioelectrical impedance analysis , prognostic factors of the tumor and blood groups in patients who newly operated for breast cancer.

Patients and Methods: We analysed 220 patients who newly operated for breast cancer between the dates January 2014 and April 2018 at Ankara University Faculty of Medicine Medical Oncology department. Fat mass percentage and fat-free mass percentage compared with age, body mass index, tumor pathology, tumor size, axillary lymph node involvement and number, tumor degree, hormone receptor situation, cerbB-2 overexpression, tumor grade , ki-67 score, stage, CEA and CA 15-3 degree and blood groups. We used Chi-Squared Test with Yates Continuity Correction, Fisher's exact test and Kruskal Wallis-H variance analyze for comparison.

Results: We analyzed 220 breast cancer patient's data in our study. The mean age was found 53 ± 12 . A Rh+ was found 43,2% of patients. Fat mass percentage of 220 patients was found 32(14,5%) for low group(<27%), 61(27,7%) for normal group (27%-34%) and 127 (57,7%) for high group (>34%). Fat-free mass percentage of 220 patients was found 103(46,8%) for low group(<64%), 76(34,5%) for normal group (64%-72%), 41(18,6%) for high group (>72%). It was found that patients with low fat mass percentage and high fat-free mass percentage was younger in the group. In these patients body mass index was found $<18,5 \text{ kg/m}^2$. There was no significant difference statistically between body composition results and prognostic factors of breast cancer and blood groups.

Conclusion: In this study, no significant difference statistically between body composition results and prognostic factors of breast cancer. It was found that patients with low fat mass percentage and high fat-free mass percentage was younger in the group. Although some studies have different results; the future studies with more patients are needed to demonstrate importance of ideal body composition for cancer patients.

Key words: breast cancer, bioelectrical impedance analysis, breast cancer prognostic factors



KAYNAKLAR

1. Ağ Sitesi: <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/49-meme-kanseri.html>
2. Anderson BO et al. (2008). Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*, 113, 2221–43.
3. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2014 Türkiye Kanser İstatistik Raporu Ağ Sitesi : http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf
4. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: The increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiological Reviews* 2015; 95(3):727-748.
5. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Özcan R: TEKHARF taraması: 1. Yöntemin tarifi. *Türk Kardiyol D!rn Arş* 19:9, 1991
6. Anderson DE, Haas C, et al (1984). Blood type A and familial breast cancer. *Cancer*, 54, 1845-9.
7. Ruddon, R.W., *Cancer Biology*, Oxford University Press, New York, Fourth Edition, 2007
8. *Brannon-Peppas L, Blanchette JO*. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004 Sep 22;56(11):1649-59.
9. *Brannon-Peppas L, Blanchette JO*. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012 ,206-212.
10. Baban DF, Seymour LW. Control of tumour vascular permeability. *Adv Drug Deliv Rev*. 1998 Oct 5;34(1):109-119.
11. Jain RK, Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Nov;7(11):653-64.
12. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *EXS*. 1997;79:233-69.
13. Lee H, Shields AF, Siegel BA, Miller KD, Krop I, Ma CX, LoRusso PM, Munster PN, Campbell K, Gaddy DF, Leonard SC, Geretti E, Blocker SJ, Kirpotin DB, Moyo V, Wickham TJ, Hendriks BS.64-Cu-MM-302 Positron Emission Tomography Quantifies Variability of Enhanced Permeability and Retention of Nanoparticles in Relation to Treatment Response in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1;23(15):4190-4202.
14. Yang S, Gao H.Nanoparticles for modulating tumor microenvironment to improve drug delivery and tumor therapy.*Pharmacol Res*. 2017 May 10. pii: S1043-6618(17)30163-9
15. Robinson JO. Treatment of breast cancer through the ages.*Am J Surg*. 1986 Mar;151(3):317-33.
16. Akram M, Siddiqui SA.Breast cancer management: past, present and evolving. *Indian J Cancer*. 2012 Jul-Sep;49(3):277-82.
17. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute, 2016
18. Ağ sitesi: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

19. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2014 Türkiye Kanseri İstatistik Raporu Ağ Sitesi: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2017 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda,
21. Joslyn SA, Foote ML, Nasser K, et al. Racial and ethnic disparities in breast cancer rates by age: NAACCR Breast Cancer Project Breast Cancer Res Treat 2005;92(2):97-105
22. Krieger N. Social class and the black/white crossover in the age-specific incidence of breast cancer: a study linking census-derived data to population-based registry records Am J Epidemiol 1990;131(5):804-814
23. Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, Zachariae S, Rhiem K, Meindl A, Rahner N, Dikow N, Plendl H, Debatin I, Grimm T, Gadzicki D, Flöttmann R, Horvath J, Schröck E, Stock F, Schäfer D, Schwaab I, Kartsonaki C, Mavaddat N, Schlegelberger B, Antoniou AC, Schmutzler R. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. J Med Genet. 2013;50:360-367. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101415.
24. Kast K, Schmutzler RK, Rhiem K, Kiechle M, Fischer C, Niederacher D, Arnold N, Grimm T, Speiser D, Schlegelberger B, Varga D, Horvath J, Beer M, Briest S, Meindl A, Engel C: Validation of the Manchester scoring system for predicting BRCA1/2 mutations in 9,390 families suspected of having hereditary breast and ovarian cancer. Int J Cancer. 2014
25. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Stat Med. 2004;23:1111-1130.
26. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. J Natl Cancer Inst. 2010;102:680-691
27. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvale G. Breast cancer incidence before age 55 in relation to parity and age at first and last births: a prospective study of one million Norwegian women. Epidemiology. 1994; 5(6): 604-11.
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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.
29. Casey PM, Cerhan JR, Pruthi S. Oral Contraceptive Use and the Risk of Breast Cancer. Mayo Clin Proc 2008;83(1):86-91.
30. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2002;288:321-33.
31. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350:1047-59.

32. Ross RK, Paganini Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:328-32.
33. Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Burin JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:847-54.
34. Salman MC, Gültekin M, Taşkıran Ç, Ayhan A. Hormon ve meme. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2005;8:37-53.
35. De Stavola BL, dos Santos SI, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth ME. Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2004;159:671–682.
36. Thune, I. and A. S. Furberg (2001). "Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific." *Med Sci Sports Exerc* 33(6 Suppl): S530-550; discussion S609-510.
37. Ağ sitesi- American Cancer Society. Breast Cancer Early Detection. <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer>
38. Hislop, T. G., P. R. Band, M. Deschamps, V. Ng, A. J. Coldman, A. J. Worth, et al. (1990). "Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer." *Am J Epidemiol* 131(2): 263-270.
39. Knekt, P.A. Aromaa, J. Maatela, G. Alfthan, R. K. Aaran, M. Hakama, et al. (1990). "Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women." *J Natl Cancer Inst* 82(10): 864-868.
40. Manjer, J., G. Berglund, L. Bondesson, J. P. Garne, L. Janzon and J. Malina (2000). "Breast cancer incidence in relation to smoking cessation." *Breast Cancer Res Treat* 61(2): 121-129.
41. Ağ sitesi- American Cancer Society. Breast Cancer Early Detection. <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer>
42. Grant SG, Melan MA, Latimer JJ, Witt-Enderby PA. Melatonin and breast cancer: cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives. February 2009; Vol.11; e5.
43. Um HJ, Kwon TK. Protective effect of melatonin on oxaliplatin-induced apoptosis through sustained Mcl-1 expression and anti-oxidant action in renal carcinoma Caki cells. *J Pineal Res*. 2010;49:283–290.
44. Hill SM, Blask DE. Effects of the pineal hormone melatonin on the proliferation and morphological characteristics of human breast cancer cells (MCF-7) in culture. *Cancer Research*. 1988;48:6121–6126.
45. Arıkan MK. Stres ve kanser. 15 Nisan 2011. www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/47/4720.pdf.
46. Santos MC, Horta BL, Amaral JJ, et al. Association between stress and breast cancer in women: a meta-analysis. *Cad Saude Publica* 2009; 25: 453-463.
47. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229-37.
48. Kabat GC, Jones JG, Olson N, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21(6):821-8.
49. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014, American Cancer Society, Inc, Atlanta.

50. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:186–194
51. National Cancer Institute What You Need To Know About™ Breast Cancer
52. Krag, D, Weaver, D, Ashikana, T et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998
53. Veronesi, U, Paganelli, G, Galimberti, V et al. Sentinel node biopsy can avoid axillary dissection in breast cancer patients with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997; 349: 1864–1867
54. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. 4th. Lyon: IARC Press; 2012. WHO Classification of Tumours of the Breast.
55. Staaf J, Ringnér M, Vallon-Christersson J, Jönsson G, Bendahl PO, Holm K, Arason A, Gunnarsson H, Hegardt C, Agnarsson BA, Luts L, Grabau D, Fernö M, Malmström PO, Johannsson OT, Loman N, Barkardottir RB, Borg A. Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *J Clin Oncol* 2010; 28:1813-1820.
56. AJCC Cancer Staging System, 8th Edition: UPDATE
57. Orucevic A., Chen J., McLoughlin J., Heidel R., Panella T., Bell J. Is the TNM staging system for breast cancer still relevant in the era of biomarkers and emerging personalized medicine for breast cancer—An institution’s 10 year experience. *Breast J.* 2015;21:147–154.
58. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;8:71–96.
59. Choi BS, Robins HI. Primary disease resection in metastatic breast cancer improves survival. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):603–604.
60. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margolese R, et al Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1983 Nov 1;52(9):1551-7.
61. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC..Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer.* 1995 Jan 1;75(1):65-71
62. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, Wood ER, Alligood KJ, Rhodes N, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2001;1:85–94.
63. Vogel C., Chan A., Gril B, Sung-Bae Kim, Junichi Kurebayashi, Li Liu, Yen-Shen Lu, Hanlim Moon Management of ErbB2-positive Breast Cancer: Insights from Preclinical and Clinical Studies with Lapatinib . *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Nov; 40(11): 999–1013.
64. Bruce G. Haffty, Felix Brown, Darryl Carter, Stuart Flynn . Evaluation of HER-2 neu oncoprotein expression as a prognostic indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: A case-control study
65. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene.* 2007;26(45):6469–6487.

66. Press MF(1), Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens.
67. Duffy, M.J., Evoy, D., and McDermott, E.W. CA 15-3: uses and limitation as a biomarker for breast cancer. *Clin Chim Acta*. 2010; 411: 1869–1874
68. Benichou, S., Fuks, A., Jothy, S., Beauchemin, N., Shirota, K., and Stanners, C.P. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell*. 1989; 57: 327–334
69. Galper S, Recht A, Silver B, et al: Factors associated with regional nodal failure in patients with early stage breast cancer with 0-3 positive axillary nodes following tangential irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45::1157,1999-1166
70. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer*. 1995 Jan 1;75(1):65-71
71. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*. 1997;79:1918–22
72. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer*. 1994 Jul 1;74(1 Suppl):381-400.
73. Clark GM(1), McGuire WL. *Steroid receptors and other prognostic factors* in primary breast cancer.. *Semin Oncol*. 1988 Apr;15(2 Suppl 1):20-5.
74. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol*. 1984 Oct;2(10):1102-9.
75. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Oncologist. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. 2004;9(6):606-16.
76. Mustacchi G, Biganzoli L, Pronzato P, et al (2015). HER2-positive metastatic breast cancer: a changing scenario. *Crit Rev Oncol Hematol*, 95, 78-87
77. Feigelson HS, James TA, Single RM, et al. Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 2013; 216:966.
78. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233.
79. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391.
80. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087.
81. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:266.

82. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 2016; 34:1689.
83. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28:509.
84. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
85. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):78.
86. Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*. 2010;329:689–693.
87. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Molecular cell*. 2011;43:904–914.
88. Bese NS, Iribas A, Dirican A, Oksuz D, Atkovar G, Ober A. Ovarian ablation by radiation therapy: is it still an option for the ablation of ovarian function in endocrine responsive premenopausal breast cancer patients?. *Breast*. 2009 Oct;18(5):304-8
89. Işık G., Meme kanseri tedavisinde paklitaksel yüklü polikasyonik ve anyonik siklodekstrin nanoküre formülasyonu ve in vitro değerlendirilmesi, Hacettepe University, Ankara
90. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110:973.
91. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432.
92. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
93. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:199.

94. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3726.
95. Pritchard Ki, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramvvel VH, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of Breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;354(20):2103-11.
96. De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a metaanalysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44-53.
97. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al: Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-
98. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positivebreast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283.
99. Heikki Joensuu, Petri Bono, Vesa Kataja, Tuomo Alanko, Riitta Kokko, Raija Asola, Tapio Utriainen, Taina Turpeenniemi-Hujanen, Sirkku Jyrkkio", Kari Mo"ykkynen, Leena Helle, Seija Ingalsuo, Marjo Pajunen, Mauri Huusko, Tapio Salminen, Pa"ivi Auvinen, Hannu Leinonen, Mika Leinonen, Jorma Isola, and Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen. Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide With Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial
100. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1021–1028.
101. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
102. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–1802.
103. Stockler M, Wilcken NR, Gherzi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:151.
104. Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2395.
105. Kiely BE, Soon YY, Tattersall MH, Stockler MR. How long have I got? Estimating typical, best-case, and worst-case scenarios for patients starting first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review of recent randomized trials. *J Clin Oncol* 2011; 29:456.

106. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004; 100:44.
107. Kiess W, Galler A, Reich A, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obes Rev.* 2001;2:29-36.
108. Krebs NF, Jacobson MS. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics.* 2003;112: 424-30.
109. Dieterich M, Stubert J, Reimer T, Erickson N, Berling A. Influence of lifestyle factors on breast cancer risk. *Breast Care (Basel)* 2014;9:407–414
110. Howe, H. L., X. Wu, L. A. Ries, V. Cokkinides, F. Ahmed, A. Jemal, et al. (2006). "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations." *Cancer* 107(8): 1711-1742.
111. Morimoto, L. M., E. White, Z. Chen, R. T. Chlebowski, J. Hays, L. Kuller, et al. (2002). "Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States)." *Cancer Causes Control* 13(8): 741-751.
112. Rinaldi S, Key TJ, Peeters PH, et al. Anthropometric measures, endogenous sex steroids and breast cancer risk in postmenopausal women: a study within the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2006; 118:2832-9.
113. Berkarde B. Meme Kanseri. İstanbul: İ.Ü Basımevi ve Film Merkezi, 2000.
114. Davis, A. A. and V. G. Kaklamani (2012). "Metabolic syndrome and triple-negative breast cancer: a new paradigm." *Int J Breast Cancer* 2012: 809291.
115. Ademuyiwa, F. O., A. Groman, T. O'Connor, C. Ambrosone, N. Watroba and S. B. Edge (2011). "Impact of body mass index on clinical outcomes in triple-negative breast cancer." *Cancer* 117(18): 4132-4140.
116. Iskander K, Farhour R, Ficek M, Ray A. Obesity-related complications: few biochemical phenomena with reference to tumorigenesis. *Malays J Pathol.* 2013;35:1–15.
117. Utter AC, Lambeth PG. Evaluation of multifrequency bioelectrical impedance analysis in assessing body composition of wrestlers. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42:361-367.
118. Martelletti P, Andreoli A, Bernoni RM, et al. Bioelectrical impedance assay (BIA) of total body composition in alcohol-induced migraine patients. Preliminary report. *Headache.* 1991;31:41-
119. Mialich MS, Sicchieri FJM, Jordao JAA. Analysis of body composition: A critical review of the use of bioelectrical impedance analysis. *Int J Clin Nutr* 2014;2:1-10.
120. Berlit S, Brade J, Tuschy B, Foldi E, Walz-Eschenlohr U, Leweling H and Sutterlin M: Whole-body versus Segmental Bioelectrical Impedance Analysis in Patients with Edema of the Upper Limb After Breast Cancer Treatment. *Anticancer research* 33: 3403-3406, 2013.
121. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3302-3316.
122. Demark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1418–1429.
123. Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, Therneau TM, Krook JE, Veeder MH. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1327-1334.

124. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009; 44: 297-309.
125. Champ CE, Volek JS, Siglin J, Jin L, Simone NL. Weight gain, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: Are dietary recommendations supported by the data? *Int J Breast Cancer* 2012; 506868.
126. Djuric Z, Ellsworth JS, Weldon AL, Ren J, Richardson CR, Resnicow K, et al. A diet and exercise intervention during chemotherapy for breast cancer. *Open Obes J* 2011; 3: 87-97.
127. Food and Drug Administration. Rockville (MD) Transfusion/Donation Fatalities: Notification Process for Transfusion Related Fatalities and Donation Related Deaths. [cited 2012 Sep 26]. Available from: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/reportaproblem/transfusiondonationfatalities/default.html>.
128. Seltsam A., Hallensleben M., Kollmann A., Blasczyk R. The nature of diversity and diversification at the ABO locus. *Blood*. 2003;102(8):3035–42.
129. Garratty G., Glynn S.A., McEntire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion*. 2004;44(5):703–6.
130. Amundadottir L., Kraft P., Stolzenberg-Solomon R.Z., Fuchs C.S., et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nature genetics*. 2009;41(9):986–90.
131. Tregouet D.A., Heath S., Saut N., Biron-Andreani C., et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood*. 2009;113(21):5298–303.
132. Fry A.E., Griffiths M.J., Auburn S., Diakite M., et al. Common variation in the ABO glycosyltransferase is associated with susceptibility to severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Human molecular genetics*. 2008;17(4):567–76.
133. Aird I, Bentall HH, Mehigan JA, Roberts JA. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus; an association between the ABO groups and peptic ulceration. *Br Med J* 1954; 2: 315–21.
134. Solak M., Turkoz F.P., Petekkaya I., Arslan C., Kertmen N., Keskin O., Dogan E., Ozisik Y.Y., Altundag M.K. Association between blood groups and breast cancer subtype. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(15 (suppl.)):e11041. ASCO Annual Meeting Abstracts Part 1. 2011.
135. Saxena S, Chawla V.K., Gupta K.K., Gaur K.L. Association of ABO blood group and breast cancer in Jodhpur. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2015;59:63–68.
136. Cihan Y.B. Significance of ABO-Rh blood groups in response and prognosis in breast cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014;15:4055–4060.
137. Stamatakis M, Kontzoglou K, Safioleas P, Safioleas C, Manti C, Safioleas M. Breast cancer incidence in Greek women in relation to ABO blood groups and Rh factor. *Int Semin Surg Oncol* 2009; 6: 14.

138. Flavarjani A.H., Hedayatpour B., Bashardoost N., Nourian S.M. Study of the association between blood types and breast cancer among Isfahanian women with breast cancer. *Adv. Biomed. Res.* 2014;3:43.
139. Alvaro L. Ronco, Mario Stoll, MD, Eduardo De Stéfani, MD, Juan E. Maisonneuve, MD, Beatriz A. Mendoza, MD, Hugo Deneo-Pellegrini, MD. Rh factor, family history and risk of breast cancer: A case-control study in Uruguay 2009 Volume 32, Issue 4, Pages 277–285
140. Lundberg M, Nikander P, Tuomainen K, Orell-Kotikangas H, et al. *Bioelectrical impedance* analysis of head and neck cancer patients at presentation. *Acta Otolaryngol* 2017 Jan 12:1-7
141. Ingram C , Brown JK .Patterns of weight and body composition change in premenopausal women with early stage breast cancer: has weight gain been overestimated?, *Cancer Nurs.* 2004 Nov-Dec;27(6):483-90.
142. Bering T, Maurício SF, Silva JB, Correia MI. Nutritional and metabolic status of breast cancer women. *Nutr Hosp.* 2014 Sep 28;31(2):751-8.
143. Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr.* 2014 May;99(5):999-1005.
144. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr* 2010;29: 151–3.
145. Massicotte MH, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, Baudin E, Paci A, Deroussent A, Schlumberger M, Antoun S. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2401.
146. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008;9:629–35.
147. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, Sawyer MB. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166–73, 173 e1.
148. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, Prado CM, Bain VG, Beaumont C, Esfandiari N, Lieffers JR, Sawyer MB. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:861–70.
149. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, Greenland S. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012; 175:793–803.
150. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008;9:629–35.

151. Ræder H, Kværner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bøhn SK, Paur I, Smeland S, Blomhoff R .Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. . Clin Nutr. 2018 Feb;37(1):292-300.
152. Steiner, M.C., Barton, R.L., Singh, S.J., and Morgan, M.D. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. Eur Respir J. 2002; 19: 626–63
153. Segal, K.R., Van Loan, M., Fitzgerald, P.I., Hodgdon, J.A., and Van Itallie, T.B. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. Am J Clin Nutr. 1988; 47: 7–14
154. Macinnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and risk of postmenopausal breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Dec;13(12):2117-25
155. Cui, Y., Whiteman, M.K., Flaws, J.A., Langenberg, P., Tkaczuk, K.H., Bush, T.L. (2002) Body mass and stage of breast cancer at diagnosis. Int J Cancer, 98 (2), 279-283.