



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KEMİK METASTAZI OLAN METASTATİK MEME KANSERİ
HASTALARINDA İNTRAVENÖZ ZOLENDRONİK ASİT KULLANIMININ
MEME DOKUSUNDA MİKROKALSİFİKASYON OLUŞUMU ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Zeynep Berire KURTULUŞ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KEMİK METASTAZI OLAN METASTATİK MEME KANSERİ
HASTALARINDA İNTRAVENÖZ ZOLENDRONİK ASİT KULLANIMININ
MEME DOKUSUNDA MİKROKALSİFİKASYON OLUŞUMU ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Zeynep Berire KURTULUŞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Neyran KERTMEN

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmamda bana rehberlik eden tez danıőmanım ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. Neyran Kertmen başta olmak üzere asistanlık eğitimi sũresince üzerimde emeiği olan tũm değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimimi beraber geçirdiğim, yan yana çalıőtıęım tũm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her dũneminde bana gũvenen, emekleri ve fedakarlıkları ile her koőulda destek olan sevgili ailem, annem Nermin Kurtuluş, babam Hidayet Kurtuluş, kardeőlerim Zehra Sena ve İbrahim Kurtuluş'a,

Tıp fakũltesi yıllarımızdan beri birbirimize destek olmaktan, uzakta olsak da hep yan yana olmaktan asla vazgeçemediğimiz çok değerli dostlarıma en içten teőekkũrlerimi sunuyorum.

Dr. Zeynep Berire Kurtuluş

ANKARA, 2022

ÖZET

Kurtuluş Z. B. Kemik Metastazi Olan Metastatik Meme Kanseri Hastalarında İntravenöz Zolendronik Asit Kullanımının Meme Dokusunda Mikrokalsifikasyon Oluşumu Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2022 Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık tanı konulan kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sıradadır. Hastaların yaklaşık %20'sinde uzak metastaz saptanmakta ve uzak metastatik hastaların yaklaşık %80'inde kemik metastazı tespit edilmektedir. Kemik metastatik hastalıkta bifosfonat kullanımının hastalısız sağ kalıma olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmalar sonrasında bu hastalarda bifosfonat kullanımı yaygınlaşmıştır. Fakat uzun süreli bisfosfonat kullanımının vücutta kalsiyum metabolizmasına olan etkileri ve patolojik kalsiyum depozitlerine neden olabildiği gösterilmiştir. Literatürde uzun süreli bifosfonat kullanımından kaynaklandığı düşünülen distrofik kalsifikasyon vakaları mevcuttur. Ayrıca yapılan çalışmalarda meme dokusunda mikrokalsifikasyonların varlığının artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Biz de bu çalışmamızda bifosfonatların dokuda kalsiyum birikimi üzerine etkileri ve mikrokalsifikasyonların artmış malignite ile ilişkisinden yola çıkarak kemik metastatik meme kanseri hastalarında zolendronik asit kullanımının meme dokusundaki kalsifikasyonlar üzerine etkisini inceledik. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji bölümünde 2016-2021 yılları arasında meme kanseri tanısı ile başvurmuş, kemik metastazı olan ve zolendronik asit tedavisi almış 568 hasta incelenmiş, düzenli takiplerine ulaşılabilen 219 hastanın zolendronik asit tedavisi öncesi ve sonrasındaki mamografi görüntüleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada değerlendirilen hastaların aralıklı olarak ortalama 3.6 yıl, 22.8 doz zolendronat aldığı saptanmıştır. Toplamda 72 hastada takipleri süresince kalsifikasyon izlenmiş, bunların 55'inin zolendronik asit tedavisi öncesinde de var olduğu, 17'sinde ise kalsifikasyonların zolendronik asit tedavisi başladıktan sonra oluştuğu tespit edilmiştir. Zolendronat tedavisi başladıktan sonra kalsifikasyon gelişen 17 hastanın hiç birisinde malignite ile uyumlu olabilecek şüpheli morfolojide kalsifikasyon görülmemiştir. Bu hastalarda zolendronat tedavisi başladıktan sonra kalsifikasyon gelişene kadar ortalama 2,7 yıl geçtiği, hastaların kalsifikasyon gelişene kadar aralıklarla ortalama 19,9 doz

zolendronat aldıkları saptanmıştır. Zolendronat tedavisi başlandıktan üç yıl sonra hastaların dörtte üçünde kalsifikasyon geliştiği görülmüştür. Elde edilen bulgularla meme dokusunda malign kalsifikasyon oluşumunun zolendronik asit kullanımı ile direk etkisi gösterilememiştir. Kemik metastatik meme kanseri hastalarında zolendronik asit tedavisinin yoğun uygulandığı ilk yıllarda meme dokusunda kalsifikasyon gelişiminin daha hızlı olabileceği düşünülmüştür. Fakat kalsifikasyon sürecine etki edebilecek başka etkenlerin de olduğu göz önüne alındığında zolendronat kullanımı ile kalsifikasyon oluşumu arasında kesin ilişki kurulamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Kemik Metastazı, Bifosfonatlar, Zolendronik Asit, Mikrokalsifikasyonlar



ABSTRACT

Kurtulus. Z.B. The Effect of Intravenous Zolendronic Acid Use on Microcalcification in Breast Tissue in Metastatic Breast Cancer Patients with Bone Metastasis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialization Thesis, ANKARA, 2022

Breast cancer is the most common type of cancer diagnosed in women and the second leading cause of cancer-related deaths in the world. Distant metastases are detected in approximately 20% of patients, and bone metastases are detected in approximately 80% of distant metastatic patients. After studies showing the positive effects of bisphosphonate use on disease-free survival in bone metastatic disease, the use of bisphosphonates in these patients has become widespread. However, it has been shown that long-term use of bisphosphonates can cause pathological calcium deposits with its effects on calcium metabolism in the body. There are cases of dystrophic calcification thought to be caused by long-term use of bisphosphonates in the literature. In addition, studies have reported that the presence of microcalcifications in breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. In this study, we examined the effects of zolendronic acid use on calcifications in breast tissue in patients with bone metastatic breast cancer, based on the effects of bisphosphonates on calcium accumulation in the tissue and the relationship of microcalcifications with increased malignancy. 568 patients with the diagnosis of breast cancer who applied to the Medical Oncology Department of Hacettepe University Faculty of Medicine between 2016-2021, who had bone metastases and received zolendronic acid treatment, were examined. Mammography images of 219 patients, whose regular follow-ups could be reached, before and after zolendronic acid treatment were compared. It was determined that the patients evaluated in the study received 22.8 doses of zolendronate intermittently for an average of 3.6 years. A total of 72 patients had calcification during their follow-up. 55 of these were present before zolendronic acid treatment. In 17 patients, it was determined that calcifications occurred after zolendronic acid treatment was started. None of the 17 patients who developed calcification after the initiation of zolendronate therapy had calcifications of suspicious morphology that could be compatible with malignancy. It was found that after the initiation of zolendronate therapy in these patients, an average of 2.7 years passed until calcification developed,

and the patients received an average of 19.9 doses of zoledronate at intervals until calcification developed. Three-quarters of the patients developed calcification three years after starting zoledronate therapy. With these findings, the direct effect of malignant calcification formation in breast tissue with the use of zoledronic acid could not be demonstrated. It was thought that the development of calcification in the breast tissue may be faster in the first years when zoledronic acid treatment was applied intensively in patients with bone metastatic breast cancer. However, considering that there are other factors that may affect the calcification process, a definite relationship could not be established between the use of zoledronate and the formation of calcification.

Keywords: Breast Cancer, Bone Metastasis, Bisphosphonates, Zoledronic Acid, Microcalcifications

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	xii
RESİMLER.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Meme Kanseri.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Risk Faktörleri.....	3
2.1.3. Klinik Özellikler ve Tanı.....	5
2.1.3.1. Belirti ve Bulgular.....	5
2.1.3.2. Görüntüleme Bulguları.....	5
2.1.3.2.1 Meme Dokusunda Görülen Kalsifikasyonlar.....	6
2.1.3.3. Patolojik Bulgular.....	10
2.1.3.3.1. Meme Kanserinin Histolojik Subtipleri.....	10
2.1.3.3.2. Meme Kanserinin Moleküler Subtipleri.....	10
2.1.4. Evreleme.....	11
2.1.5. Tedavi.....	18
2.1.5.1. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi.....	18
2.1.5.2. Lokal İleri Meme Kanserinde Tedavi.....	18

2.1.5.3. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi.....	19
2.2. Kemik Metastazı.....	19
2.3. Bifosfonatlar.....	20
2.3.1. Bifosfonatların Etki Mekanizması.....	21
2.3.2. Bifosfonatların Tedavi İlişkili Kemik Kaybında Kullanımı.....	21
2.3.3. Bifosfonatların Meme Kanserinde Adjuvan Kullanımı.....	22
2.3.4. Bifosfonatların Yan Etkileri.....	22
2.3.4.1. Akut Faz Reaksiyonları.....	23
2.3.4.2. Nefrotoksisite.....	23
2.3.4.3. Hipokalsemi.....	23
2.3.4.4. Bifosfonat İlişkili Çene Osteonekrozu.....	24
2.3.4.5. Bifosfonat İlişkili Diğer Yan Etkiler.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Etik Kurul Onayı.....	26
3.2. Hastaların Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	26
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER.....	50
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	51
EK-2. Veri Toplama Formu.....	52

KISALTMALAR

AI: Aromataz İnhibitörleri

AJCC: Amerika Birleşik Kanser Komitesi

BI-RADS: Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

BMP: Kemik Morfojenik Protein

BRONJ: Bifosfonat İlişkili Çene Osteonekrozu

ER: Östrojen Reseptörü

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2

HR: Hormon Reseptörü

IDC: İnfiltratif Duktal Karsinom

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL-1: İnterlökin 1

IL-6: İnterlökin 6

ILC: İnfiltratif Lobüler Karsinom

MMG: Mamografi

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PDGF: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

PGE2: Prostaglandin E 2

PHRP: Parathormon İlişkili Peptit

PR: Progesteron Reseptörü

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörü

SRE: İskelet İlişkili Olay

TNM: Tümör-Nod-Metastaz

TNF α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TGF β : Tümör Büyüme Faktörü Beta

ZA: Zolendronik Asit



TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 2.1.2.1: Meme Kanseri Risk Faktörleri

Tablo 2.1.4.1: Meme Kanserinde TNM Evrelemesi

Tablo 2.1.4.2: NCCN 2022 Prognostik Evreleme

Tablo 4.1: Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 4.2: Premenopozal ve Postmenopozal Hastalarda Tanıların Karşılaştırılması

Tablo 4.3: Tanılara Göre Kemik Metastazı Durumunun Karşılaştırılması

Tablo 4.4: Menopozal Duruma Göre Kemik Metastazının Tespiti

Tablo 4.5: Menopozal Duruma Göre Zolendronat Doz Sayısı ve Kullanım Süreleri

Tablo 4.6: Patolojik Alt Tiplere Göre Zolendronat Doz Sayısı ve Kullanım Süreleri

Tablo 4.7: Başlangıçta Kemik Metastazı Olmayan Hastalarda Tanılara Göre Kemik Metastazı Gelişme Sürelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.8: Başlangıçta Kemik Metastazı Olmayan Hastalarda Premenopozal ve Postmenopozal Olmalarına Göre Kemik Metastazı Gelişme Sürelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.9: Kalsifikasyon Görülen Hastaların Özellikleri

Şekil 2.1: Meme Dokusunda Görülen Kalsifikasyonların Morfolojisi

Şekil 4.1: Zolendronat tedavisi süresince kalsifikasyon gelişen hasta sayısı

Şekil 4.2: Zolendronat sonrası gelişen kalsifikasyonlarda, kalsifikasyon gelişene kadar geçen tedavi süreleri ve alınan tedavi dozları (ortalama)

Şekil 4.3: Zolendronat sonrası gelişen kalsifikasyonlarda, kalsifikasyon gelişene kadar geçen tedavi süreleri ve alınan tedavi dozları (hasta bazında)

RESİMLER

Resim 4.1: Zolendronat tedavisi sonrasında bir hastada görülen distrofik kalsifikasyonlar

Resim 4.2: 53 yaşında IDC tanısı alan hastanın zolendronat öncesi (A) ve sonrası (B) MMG görüntüleri

Resim 4.3: 47 yaşında IDC tanısı alan hastanın zolendronat öncesi(A) ve sonrası (B) MMG görüntüleri

Resim 4.4: 36 yaşında IDC tanısı alan hastada zolendronat öncesi (A) ve sonrası (B) MMG görüntüleri



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünyada ve ülkemizde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıklıktaki ölüm nedenidir.

Meme kanseri ise kadınlarda en sık tanı konulan kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır(1). Erken tanıya yönelik tarama programları ile erken evrede tanı konma olasılığı artsa da meme kanseri tanısı alan hastalardan %3-10'unda tanı anında uzak metastaz bulunmaktadır. %20-30 hastada senkron ya da metakron metastaz tespit edilir(2). Metastatik hastaların yaklaşık %80'inde kemik metastazı mevcuttur. Kemik metastazı olan meme kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda adjuvan tedaviye zolendronik asit eklenmesinin postmenopozal hastalarda kemik rekürrensi riskini ve meme kanseri kaynaklı ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir(3). Bu çalışmalarla birlikte bifosfonatların meme kanseri adjuvan tedavisinde kullanımı yaygınlaşmıştır.

Bifosfonatların grip benzeri reaksiyonlar, nefrotoksisite, hipokalsemi, çene osteonekrozu gibi yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Literatürde meme kanseri hastalarında uzun süreli zolendronat kullanımının distrofik kalsifikasyonlara yol açtığına dair vakalar mevcuttur(4). Biz de bu çalışmamızda bifosfonatların kemik döngüsü ve kalsiyum metabolizması üzerine etkilerinden yola çıktık. Kemik metastazı nedeniyle uzun süre zolendronat tedavisi alan meme kanseri tanılı hastalarda zolendronat tedavisinin meme dokusunda malignite öncülü sayılabilen mikrokalsifikasyonların oluşumu üzerine etkisi olup olmadığını araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Dünya genelinde, meme kanseri kadınlarda yılda 2 milyonun üzerinde vaka ile en sık tanı konulan malignite ve kanser ölümlerinin en önde gelen sebebidir(5). Her 8 kadından biri hayatının bir evresinde meme kanserine yakalanır(6).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde oluşan meme kanseri farkındalığı sonucu yapılan tarama programları ile erken tanı oranları artmaktadır. Tanı anında hastalığın yaygınlığının belirlenmesi tedavi planlaması açısından büyük önem taşımaktadır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, düşük ve orta gelirli ülkeler de dahil olmak üzere dünya genelinde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık tanı konulan kanserdir(7). İnsidans hızı Kuzey Amerika, Avusturalya-Yeni Zellanda ile batı ve kuzey Avrupa'da en yüksek iken, Asya ve Sahraaltı Afrika'da en düşüktür(5). Bu ülkeler arası farklılıklar muhtemelen endüstriyellemenin getirdiği sosyal yaşam değişiklikleriyle (örn. yağ alımında değişiklikler, vücut ağırlığı, menarş yaşı, laktasyon, daha az gebelik ya da ilk gebelik yaşının yükselmesi vs.) ilgilidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 260.000 yeni meme kanseri vakası görülmekte ve 40.000'den fazla ölüme sebep olmaktadır. Amerika'da göçmenler üzerinde yapılan bir çalışmada kültürel ve çevresel değişikliklerin önemi belirtilmiş(8). Genel olarak kanser insidansı ikinci jenerasyon göçmenlerde birinci jenerasyona göre artmış ve üçüncü-dördüncü jenerasyonlarda insidans hızı daha da yükselmiştir.

Türkiye'de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Tanı alma ortanca yaşı ise 53 olarak bulunmuştur. Meme kanseri evreleri incelendiğinde vakaların %47,9'u lokalize, %41,2'si lokal ileri, %11'i metastatik evrededir(9).

Meme kanseri mortalitesi 1970'lerden beri düşme eğilimindedir(10). Mortalitedeki bu düşüş meme kanseri tarama stratejilerinin iyileşmesi ve adjuvan tedavilerdeki gelişmeler nedeniyledir(11, 12). Meme kanseri erken tespit edildiğinde tedavi hayat kurtarıcıdır. Düzenli mamografik tarama yapılan 40-69 yaş arası kadınlarda meme kanseri tanısından 10 yıl sonra ölüm riski düzenli tarama yapılmayan popülasyona oranla %60 daha az, tanıdan 20 yıl sonra ölüm riski ise %47 daha az tespit edilmiştir(13).

2.1.2. Risk Faktörleri

Meme kanserinin sebepleri incelendiğinde reproduktif faktörler ya da proliferatif meme hastalıkları gibi bilinen bir risk faktörü ile açıklanabilmektedir. Vakaların %10 kadarı aile öyküsü ve genetik ile ilişkilendirilir. Bunlara ek olarak demografik özellikler, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin etkisiyle riskte değişiklik görülebilir(6).

Kadınlarda meme kanserine yakalanma ihtimalinde artış ile ilişkili birçok risk faktörü bulunmaktadır.

Artan yaş, kadın cinsiyet, beyaz ırk gibi demografik özellikler riski arttıran faktörlerdir(6). Obezite artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir(14). Özellikle perimenopozal kilo artışının postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir(15-17).

Özellikle birinci derece akrabalar arasında pozitif aile hikayesi, BRCA 1-2, p53, PTEN gen mutasyonları gibi ailesel ve genetik faktörler riski arttırmaktadır(18).

Erken menarş, geç menopoz, hiç doğum yapmamış olmak, geç yaşta ilk gebelik, azalan parite gibi reproduktif faktörler artmış risk ile ilişkilidir(19).

Hormon replasman tedavisi almış olmak, alkol ve sigara kullanımı gibi çevresel faktörler(20), atipik hiperplazi, karsinoma in situ ya da daha önce geçirilmiş meme kanseri öyküsü gibi memenin proliferatif hastalıkları, daha önce terapötik iyonizan radyasyona maruziyetin meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir(21).

Dens meme dokusu, uzun boylu olmak, kemik mineral dansitesinin yüksek olması artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir(22-24).

Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri ya da menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda tamoksifen kullanımı gibi medikal önlemler meme kanseri riskini düşürmektedir. Özellikle BRCA mutasyonu olanlar gibi yüksek riskli bireylerde proflaktik mastektominin de meme kanseri riskini oldukça düşürdüğü belirtilmiştir(25).

Emzirmek, fiziksel aktivite, perimenopozal dönemde kilo kaybı, perimenopozal dönemde düşük yağlı diyetle beslenmek meme kanseri riskini azaltmaktadır(26-29).

Tablo 2.1.2.1 : Meme Kanseri Risk Faktörleri(30)

Risk Faktörü	Rölatif Risk
Benign meme hastalıkları	1,5
Postmenopozal hormon replasmanı (östrojen±progesteron)	1,5
Erken menarş (<12 yaş)	1,1-1,9
Geç menopoz (>55 yaş)	1,1-1,9
Alkol alımı (2-3 kadeh/gün)	1,1-1,9
Artmış kemik dansitesi	1,1-1,9
Sedanter yaşam	1,1-1,9
Atipisiz proliferatif meme hastalığı	2
İlk doğumun 30 yaşından sonra olması ve nulliparite	2-4
1.derece akrabada meme kanseri öyküsü	2-4
Postmenopozal obezite	2-4
Yüksek sosyoekonomik düzey	2-4
Endometriyum veya over kanseri hikayesi	2-4
Göğüs duvarına radyasyon öyküsü	2-4
Mammografide artmış meme dansitesi	2-4
İleri yaş	>4
Meme kanseri hikayesi (in situ veya invaziv)	>4
Atipili proliferatif meme hastalığı	>4
1.derece 2 farklı akrabada meme kanseri öyküsü	5
Atipik hiperplazi ve 1. derece akrabada meme kanseri öyküsü	10

2.1.3. Klinik Özellikler ve Tanı

Meme kanseri tanısı için histolojik değerlendirme yapılması gereklidir. Kesin tanı patolojik olarak konulur.

2.1.3.1. Belirti ve Bulgular

İyi kurulmuş bir meme kanseri tarama programı olan ülkelerde hastaların çoğu ilk olarak anormal mamografi sonuçları ile başvurur. Yine de, kadınların %15 kadarı mamografide saptanamamış bir kitle ile tanı alırlar. Hastaların %30'unda ise iki mamografi tetkiki arasındaki interval süreçte oluşmuş bir kitlenin saptanması ile tanı konulur(31).

Mamografik taramaya ulaşımı olmayanlar ya da rutin taramaya alınmayan 40 yaş altındaki kadınlar da memede ya da aksillada kitle ile başvurabilir. Memedeki kitlenin malign karakterde olduğunu destekleyecek klasik karakteristik bulgular kitlenin sert, hareketsiz, düzensiz sınırları olan tek bir dominant kitle şeklinde olmasıdır. Lokal ileri hastalıkta aksiller lenfadenopati, eritem, ciltte kalınlaşma, portakal kabuğu görünümü gibi cilt bulguları eşlik edebilir. Memede ağrı ve meme başı akıntısı da meme kanserinde görülen semptomlardır.

Metastatik hastalığın semptom ve bulguları tutulan organa göre değişiklik gösterebilir. Kemik metastazında bel, sırt veya ekstremitte ağrıları; karaciğer metastazında karın ağrısı, bulantı, sarılık; akciğer metastazında öksürük, nefes darlığı gibi bulgu ve semptomlar görülebilir.

2.1.3.2. Görüntüleme Bulguları

Meme kanserinin klasik mamografi bulguları yumuşak doku kitlesi veya dansite, ve gruplaşmış mikrokalsifikasyonların varlığıdır. En özgün bulgu spiküle, yüksek dansiteli kitle varlığıdır, %90'a yakın oranla invaziv kanseri gösterir. Mikrokalsifikasyonlar ise mamografik olarak tespit edilmiş meme kanserlerinin %60'ında görülür. Histolojik olarak bir tümör hücresi grubunun merkezindeki nekrotik hücreleri gösterirler.

Mamografik bulguları standardize etmek ve lezyonun değerlendirilmesi ile ilgili önerileri (rutin tarama, kısa aralıklı izlem ya da biyopsi yapılması gibi) belirlemek için BI-RADS (*Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi*) sınıflandırılması kullanılır. BI-RADS kategorisi 3-6 arasında olan lezyonların yakın takip ve tanı açısından ileri değerlendirilmesi gereklidir.

Meme ultrasonu sıklıkla benign- malign ayrımında kullanılır. Malignitenin sonografik özellikleri; kalsifikasyonların bulunması, gölge vermesi, uzunluğun genişliğinden fazla olması, lezyonun spiküle kenarlı olmasıdır(32).

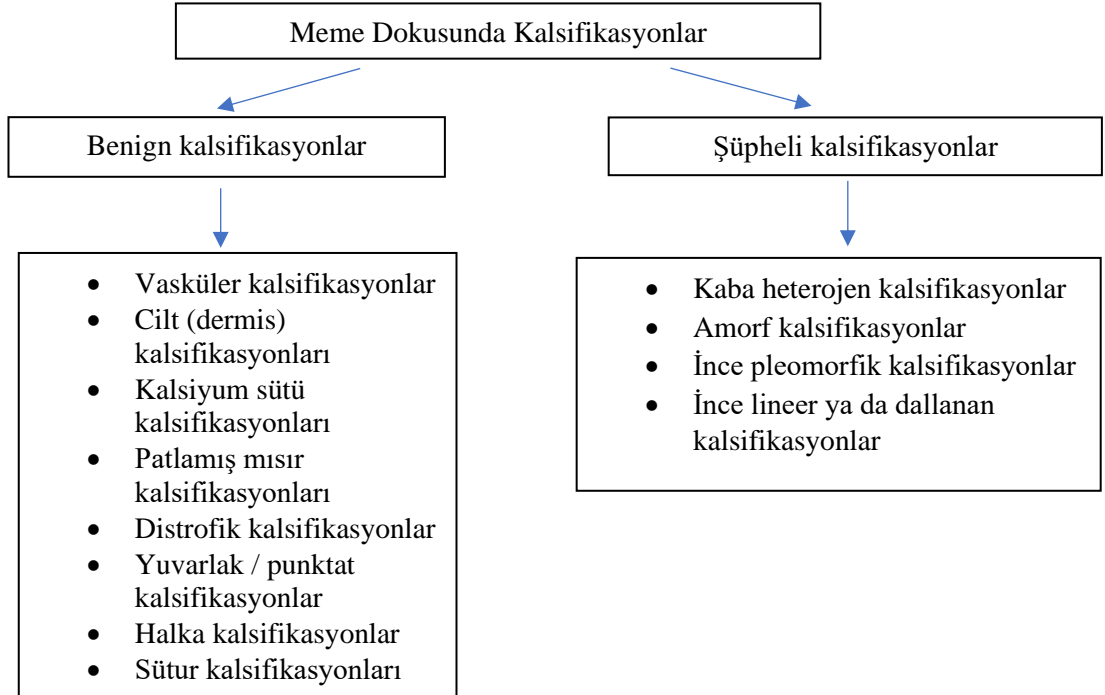
Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) meme kanseri açısından yüksek risk taşıyan kadınların taranmasında kullanılır. Neredeyse bütün invaziv meme kanseri olgularında gadolinyum içerikli kontrastla tutulum vardır, fakat yine de MRI biyopsinin önüne geçecek kadar spesifik değildir. Meme kanserinde MRI özellikleri düzensiz spiküle kitle sınırları, kitle içinde heterojen kontrast tutulumu, kitle içerisinde septa bulunmasını içerir. Kitlesel olmayan kontrast tutulumu da invaziv lezyon şüphesini arttırır(33).

2.1.3.2.1 Meme Dokusunda Görülen Kalsifikasyonlar

Meme dokusunda kalsifikasyonların olması görüntülemelerde yaygın olarak karşımıza çıkar. Elli yaşın üzerindeki kadınların yarısının mamografi görüntülerinde kalsifikasyon vardır. Kalsifikasyonların ileri yaş, daha önceden oluşmuş bir yara, enfeksiyon gibi nedenleri olabilir. Geçirilmiş cerrahi ve radyoterapi de meme dokusunda kalsifikasyon nedeni olabilir. Kalsifikasyonların benign ya da malign şüpheli olması ve biyopsi gerekliliğinin değerlendirilmesi için kalsifikasyonların boyutlarını ve morfolojilerini bilmek önemlidir. Kalsifikasyonlar genel olarak makrokalsifikasyonlar ve mikrokalsifikasyonlar olarak iki kategoriye ayrılabilir. Mamografide makrokalsifikasyonlar büyük ve yuvarlak şekilli görünür, 2 mm'den büyüktürler ve genellikle yağ nekrozu, radyoterapi, plazma hücreli mastit gibi benign süreçlerle ilgilidirler. Mikrokalsifikasyonlar ise 0.5 mm'den küçüktürler, çoğunlukla benign dirler ve yaşla artış gösterirler. Fakat malign patolojilerde de görülebilirler(34).

Meme dokusunda oluşan mikrokalsifikasyonlar histolojik olarak tip1 ve tip 2 olarak gruplanır. Tip 1 mikrokalsifikasyonlar kalsiyum oksalat kristallerinden oluşur ve benigndirler, tip 2 mikrokalsifikasyonlar ise hidroksiapatit kristallerinden oluşur ve hem benign hem de malign patolojiler ile ilişkili olabilirler. Meme dokusunda kalsiyum birikiminin biyolojik mekanizması tam olarak anlaşılmış olmasa da epitelyal-mezenkimal dönüşümün malign mikrokalsifikasyonların oluşumunu açıklayabileceği belirtilmiştir. Mikrokalsifikasyon oluşumuna yol açan patolojik süreçte meme dokusunda osteoblast benzeri ve osteoklast benzeri mezenkimal dönüşüm gösteren hücrelerin rol aldığı düşünülmektedir(35). Bu dönüşüm normalde bazal membrana birleşik olan epitelyal hücrelerin çeşitli biyokimyasal değişiklikler sonucunda migrasyon kapasitesinde artış, invaze olma ve ekstraselüler matriks üretimi gibi özellikler kazanmasını sağlar. Ve mezenkimal özellik kazanan epitelyal hücreler memede mikrokalsifikasyon oluşturma yeteneği kazanır(36). Kalsifikasyonların morfolojik olarak şüpheli görülmeleri ya da takiplerde görünümlerinin değişmesi durumunda histolojik değerlendirme gereklidir (Şekil 1).

Şekil 2.1: Meme Dokusunda Görülen Kalsifikasyonların Morfolojisi(34)



Benign tipte meme kalsifikasyonları:

Vasküler kalsifikasyonlar: Bu kalsifikasyonlar mamarian arterlerin duvarında oluşan kalsiyum birikimini tarif eder. 50 yaşın üzerinde diyabeti ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yaygındırlar. Hormon replasman tedavilerinin kullanımı ile azalma eğilimindedirler.

Cilt (dermis) kalsifikasyonları: Meme dokusundaki yağ bezleri ile ilişkili küçük kalsifikasyonlardır. Genellikle inflamatuvar süreçlerle ilişkili, sık ve sayıca fazla olurlar. Bu kalsifikasyonlar çokgen şekilli veya radyolusent merkezi olan yuvarlak şekilli morfolojide olabilirler. Aksilla ya da areola çevresinde daha fazla görülürler. Boyutları genellikle 1-2 mm civarındadır.

Kalsiyum sütü kalsifikasyonları: Bu kalsifikasyonlar memede sakküler genişlemelerle uyumlu, kalsiyum oksalat içeren mikroparçacıklar şeklindedirler. Memenin merkezi ve posterior bölgelerinde görülürler.

Patlamış mısır kalsifikasyonları: Zamanla oluşan fibroadenomları gösteren, birleşmeye meyilli kalsifikasyonlardır. Kalın ve yoğun görünümüdürler. İyi sınırlı nodüllerin dış çeperlerinde fark edilebilirler. Bu kalsifikasyonların boyutu 2-3 mm'den büyüktür.

Distrofik kalsifikasyonlar: Bu kalsifikasyonlar meme dokusunda travma sonucu oluşan yağ nekrozunu gösterirler. Genellikle cerrahi ya da radyoterapiden sonra oluşurlar. Bu durumlarda kalsifikasyonlar genellikle cerrahi skar çevresinde, cerrahiden yaklaşık 3-5 yıl sonra oluşurlar.

Yuvarlak / punktat kalsifikasyonlar: İsimlendirmedeki gibi yuvarlak şekillidirler. Faklı boyutlarda olabilirler. Boyutları 0.5 mm'den büyükse yuvarlak şekilde, daha küçüklerse punktat şekildedirler. Genellikle kalsiyum oksalat birikimlerini gösterirler. Bu kalsifikasyonlar çoğunlukla 40 yaş üzerinde görülürler.

Halka kalsifikasyonlar: Bu kalsifikasyonlar yumurta kabuğu şeklinde ve radyolusent merkezlidirler. Yağ içerikli, kapsüllü kistik lezyonları gösterirler.

Sütür kalsifikasyonları: Bu kalsifikasyonlar sütür meteryali üzerinde biriken kalsiyumdan kaynaklanır. Lineer ya da tübüler şekilli olabilirler. Bu kalsifikasyonlar düğümler oluşturabilir. Radyoterapi almış olan hastalarda bu kalsifikasyonların görülme olasılığı daha fazladır. Radyasyon tarafından oluşturulan zarar, süturun geri emilimini durdurur ve kalsiyum birikimi için ortam hazırlar.

Şüpheli tipte meme kalsifikasyonları:

Kaba heterojen kalsifikasyonlar: Bu tip kalsifikasyonlar genellikle düzensiz, heterojen ve birleşmeye meyilli kalsifikasyonlar olarak tanımlanırlar. Meme dokusunda ya da kanallarda bulunabilirler. Genellikle fibroadenomlar, fibrotik veya travmaya maruz kalmış bölgeler gibi benign lezyonlarda bulunurlar. Bazı durumlarda büyümekte olan distrofik kalsifikasyonları işaret ederler. Bu kalsifikasyonlar çok sayıda ve bilateral olduklarında genellikle benign olarak kabul edilirler.

Amorf kalsifikasyonlar: Bu kalsifikasyonlar 'toz şeklinde', 'bulut benzeri' veya 'pamuksu' şeklinde ifade edilirler. Boyutları çok küçüktür, genellikle 0.1 mm'den küçüktürler. Boyutları hesaplanamaz ya da şekilleri tam olarak ifade edilemez, bu nedenle amorf (şekilsiz) olarak belirtilirler. Fibrokistik lezyonlarda görülen türleri gibi, özellikle dağınık yerleşimli ve bilateral görüldüklerinde, çoğunlukla benign dirler. Öte yandan bu kalsifikasyonlar segmental ve grup şeklinde de olabilirler.

İnce pleomorfik kalsifikasyonlar: Bu kalsifikasyonlar 'kırılmış taş' olarak da adlandırılırlar. Çeşitli şekil ve boyutlarda, açılı ve heterojen olabilirler. Bu kalsifikasyonların boyutları 0.5 ile 1 mm arasındadır. Kaba heterojen kalsifikasyonlardan daha küçüktürler.

İnce lineer veya dallanmış kalsifikasyonlar: Bu kalsifikasyonlar küçük boyutludurlar, genellikle 0.5 mm'den küçüktürler. İnce, çizgisel ve genellikle kaba sınırlarla devamsızdırlar. Bu kalsifikasyonlar karsinom tarafından invaze edilen dokularda oluşan nekrotik bölgede oluşurlar(34).

2.1.3.3. Patolojik Bulgular

Meme kanserinin mikroskopik görünüm ve biyolojik davranışta farklılık gösteren değişik histolojik tipleri bulunur.

2.1.3.3.1. Meme Kanserinin Histolojik Subtipleri

İnfiltratif duktal karsinom (IDC): İnvaziv meme kanserinin en sık görülen histolojik tipidir. Bütün invaziv lezyonların %70-80'i infiltratif duktal karsinomdur. Bu lezyonlar kordlar ve hücre kümeleri şeklinde oluşan glandüler formasyonla karakterizedir, sitolojik olarak müphem görünümünden yüksek derecede malign görünümüne kadar formları olabilir.

İnfiltratif lobüler karsinom (ILC): İnvaziv meme kanserlerinin %8 kadarını oluşturur. Mikroskopik olarak meme dokusu ve yağ dokuyu infiltre eden küçük hücre kümeleri ile karakterizedir.

Miks duktal/lobüler karsinom: Ham duktal hem lobüler karakterde histolojik görünümü olan lezyonlardır. İnvaziv meme kanserlerinin %7'sini oluşturular.

Meme kanserinin diğer histolojik tipleri metaplastik, müsinöz, tubuler, meduller ve papiller karsinomlardır. Bu histolojik tipler toplamda invaziv meme kanserlerinin %5'inden azını oluşturur(37).

2.1.3.3.2. Meme Kanserinin Moleküler Subtipleri

Meme kanseri gen ekspresyon özelliklerine göre moleküler subtiplere de ayrılabilir; luminal, HER2 eksprese eden ve bazal subtipleri bulunur.

Luminal subtip: Luminal subtipler luminal A ve luminal B olarak sınıflandırılırlar. Bu tipler meme kanserinin en sık alt tipleridir ve östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluştururlar. “*Luminal*” kelimesi tümör ve memenin luminal epiteli arasındaki gen ekspresyonu benzerliğinden kaynaklanır. Tipik olarak sitokeratin 8 ve 18 eksprese ederler(38, 39).

HER2 eksprese eden subtip: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER 2) eksprese eden bu grup meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturur(39). HER2 ve proliferasyon gen kümelerinin yüksek ekspresyonu ve luminal ve bazal gen kümelerinin azalmış ekspresyonu ile karakterizedir. Bu subtipler genellikle ER ve progesteron reseptörü (PR) açısından negatiftirler.

Bazal subtip: ER, PR ve HER2 açısından negatif olan triple-negatif meme kanserleri bu gruba girer.

2.1.4. Evreleme

Meme kanseri tanısı konulduktan sonra hastalığın yaygınlığını belirlemek, tedavi seçeneklerini değerlendirmek ve prognozu öngörmek için evreleme yapılmaktadır.

Meme kanseri evrelemesinde Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. T, primer tümörün boyutunu; N, bölgesel lenf nodlarını; M, uzak metastazı belirtir.

AJCC tarafından son olarak 2018'de TNM evreleme sisteminin 8. versiyonu yayınlanmıştır. Bu versiyonda anatomik sınıflandırmanın yanında patolojik ve klinik sınıflandırmalar ile tümörün morfolojik özellikleri ve histopatolojik derecelendirmesi de göz önüne alınmıştır(40).

Tümörün histolojik derecesi, morfolojik özelliklerinin (tübül formasyonu, nükleer polimorfizm, mitoz sayısı) her birine 1 (olumlu) ile 3 (olumsuz) arasında puan verilip, her üç özellik için verilen puanların toplamının değerlendirildiği *Scarff-Bloom-Richardson* (SBR) derecelendirme sistemi ile belirlenir.

Tablo 2.1.4.1: Meme Kanserinde TNM Evlemesi

Meme kanserinde T kategorisi:
TX: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümör kanıtı yok
Tis: Karsinoma in situ Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ Tis (LCIS): Lobüler karsinoma in situ Tis (Paget's): İnvaziv karsinoma veya karsinoma in situ ile ilişkili olmayan meme başının Paget Hastalığı
T1: Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1mi: Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm T1b: Tümörün en büyük çapı > 5 mm ve ≤ 10 mm T1c: Tümörün en büyük çapı > 10 mm ve ≤ 20 mm
T2: Tümörün en büyük çapı > 20 mm ve ≤ 50 mm
T3: Tümörün en büyük çapı > 50 mm
T4: Göğüs duvarına ve/veya cilde direkt yayılan tümör T4a: Pektoral kas invazyonu olmadan göğüs duvarı tutulumu T4b: İnflamatuvar meme kanseri kriterlerini karşılamayan cilt tutulumu T4c: T4a ve T4b birlikte T4d: İnflamatuvar karsinoma
Meme kanserinde N kategorisi:
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (örn. daha önceden çıkarılmış ise)
N0: Kanserin yakın lenf nodlarına yayılımı yok.
N1: Mikrometastazlar, veya 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mamarian lenf nodlarında tutulum N1mi: Mikrometastazlar (0.2 mm'den büyük, 2 mm'den küçük) N1a: 1-3 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tanesi 2 mm'den büyük N1b: İpsilateral internal mamarian sentinal noduna metastaz N1c: N1a ve N1b birlikte
N2: 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mamarian lenf nodlarında kanser tutulumu nedeniyle büyüme
N3: 10'dan fazla aksiller lenf nodu tutulumu, veya infraklavikular lenf nodlarına yayılım, veya en az 1 aksiller lenf tutulumu ile beraber internal mamarian lenf nodlarında kanser tutulumu nedeniyle büyüme, veya 4 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu ile birlikte sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mamarian lenf nodlarında tutulum, veya aynı taraflı supraklavikular lenf nodlarında tutulum
Meme kanserinde M kategorisi:
M0: Görüntülemelerde veya fizik muayenede uzak metastaz yok.
M1: Uzak organlara yayılım var (sıklıkla kemikler, akciğer, beyin ve karaciğer).
Meme kanserinde G (histolojik derece) kategorisi:
GX: Derece değerlendirilemedi
G1: Düşük derece, SBR puanı 3-5
G2: Orta derece, SBR puanı 6-7
G3: Yüksek derece, SBR puanı 8-9

Tablo 2.1.4.2 NCCN 2022 prognostik evreleme

TNM	Grade	Her2	ER	PR	Evre
TisN0M0	Herhangi bir				0
T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	
		Negatif		Negatif	
		Pozitif		Pozitif	
			Negatif	Negatif	
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	
			Negatif	Pozitif	
		Negatif		Negatif	
		Pozitif		Pozitif	
			Negatif	Negatif	
G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA	
			Negatif		Negatif
		Negatif	Pozitif		Pozitif
	Pozitif		Pozitif		IB
			Negatif		

Tablo 2.1.4.2 (devamı) NCCN 2022 prognostik evreleme

TNM	Grade	Her2	ER	PR	Evre
T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	
		Negatif		IIA	
		Negatif	Pozitif		Pozitif
				Negatif	IIA
	Negatif		Pozitif	IIA	
		Negatif	IIA		
	G2	Pozitif		Pozitif	Pozitif
			Negatif		IIA
			Negatif	Pozitif	
		Negatif		IIA	
		Negatif	Pozitif		Pozitif
				Negatif	IIA
	Negatif		Pozitif	IIB	
		Negatif	IIB		
	G3	Pozitif		Pozitif	Pozitif
			Negatif		IIA
Negatif			Pozitif	IIA	
		Negatif	IIA		
Negatif		Pozitif		Pozitif	IIB
			Negatif	IIB	
	Negatif	Pozitif	IIB		
Negatif		IIB			

Tablo 2.1.4.2 (devamı) NCCN 2022 prognostik evreleme

TNM	Grade	Her2	ER	PR	Evre	
T2N1M0 T3N0M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB	
				Negatif	IIA	
			Negatif	Pozitif	IIB	
				Negatif	IIB	
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA	
				Negatif	IIB	
			Negatif	Pozitif	IIB	
				Negatif	IIB	
		G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
					Negatif	IIA
				Negatif	Pozitif	IIB
					Negatif	IIB
	Negatif		Pozitif	Pozitif	IIA	
				Negatif	IIB	
			Negatif	Pozitif	IIB	
				Negatif	IIIB	
	G3		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
					Negatif	IIB
				Negatif	Pozitif	
					Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA	
				Negatif		IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIB	
				Negatif	IIIB	

Tablo 2.1.4.2 (devamı) NCCN 2022 prognostik evreleme

TNM	Grade	Her2	ER	PR	Evre	
T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA	
				Negatif	IIIA	
			Negatif	Pozitif		IIIA
				Negatif	IIIB	
		G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
					Negatif	IIIA
	Negatif			Pozitif	IIIA	
				Negatif		IIIB
	G3		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIB
					Negatif	IIIA
		Negatif		Pozitif	IIIB	
				Negatif		IIIC
		G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
					Negatif	IIIA
	Negatif			Pozitif	IIIA	
				Negatif		IIIB
	G2		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
					Negatif	IIIA
Negatif		Pozitif		IIIA		
		Negatif			IIIB	
G3		Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIB	
				Negatif	IIIA	
	Negatif		Pozitif	IIIB		
			Negatif		IIIC	

Tablo 2.1.4.2 (devamı) NCCN 2022 prognostik evreleme

TNM	Grade	Her2	ER	PR	Evre	
T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 Herhangi bir T ve N3 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA	
			Negatif	Negatif	IIIB	
				Pozitif		
		Negatif	Pozitif	Negatif		
			Negatif	Pozitif		IIIC
				Negatif		
	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif		IIIA
			Negatif	Negatif	IIIB	
				Pozitif		
		Negatif	Pozitif	Negatif		
			Negatif	Pozitif		IIIC
				Negatif		
G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB		
		Negatif	Negatif		IIIC	
			Pozitif			
	Negatif	Pozitif	Negatif			
		Negatif	Pozitif		IIIC	
			Negatif			
Herhangi bir T ve N M1	Herhangi bir				IV	

2.1.5. Tedavi

Meme kanserinin tedavisinde cerrahi, radyasyon onkolojisi ve medikal onkolojinin beraber hareket ettiği multidisipliner yaklaşım meme kanseri mortalitesini düşürür(41).

Düzenli mamografik taramaların yapıldığı gelişmiş ülkelerde yeni tanı alan meme kanseri vakalarının büyük çoğunluğunda metastatik hastalık bulgusu yoktur. Bu hastalarda tedavi yaklaşımına hastalığın tanı anındaki evresine göre karar verilir. Evrelemede TNM sınıflandırma sistemi kullanılır.

Metastatik olmayan meme kanseri iki kategoride ele alınır; erken evre (I, IIA ve IIB'nin T2N1 alt grubu) ve lokal ileri hastalık evresi (IIB'nin T3N0 alt grubu ve IIIA, IIIB, IIIC)

2.1.5.1. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi

Erken evre hastalıkta genellikle ilk olarak primer cerrahi (lumpektomi veya mastektomi) yapılır. Lokal tedaviden sonra tümörün özelliklerine göre (boyutu, histolojik sınıfı, invaze olmuş lenf nodu sayısı, ER ve PR durumu ve HER2 ekspresyonu) adjuvan sistemik tedavi planlanır. Sistemik tedavide hormonoterapi, kemoterapi veya hedefe yönelik biyolojik ajanlar kullanılır. Takiben lokal nüks riski yüksek (derin doku infiltrasyonu veya aksiller lenf nodu tutulumu olan) hastalarda meme dokusu ve bölgesel lenf nodlarına radyoterapi verilir.

2.1.5.2. Lokal İleri Meme Kanserinde Tedavi

Lokal ileri meme kanseri tedavisinde çoğunlukla cerrahi öncesi tümör yanıtını arttırmak ve meme koruyucu cerrahi uygunluğunu sağlamak için neoadjuvan sistemik tedavi verilir. Neoadjuvan tedavi sonrasında klinik ve/veya radyolojik cevap alınmış olsa bile bütün hastalarda cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahi seçeneklerin değerlendirilmesinde meme koruyucu cerrahi ya da mastektomi seçimi yapılırken tedavi yanıtı ve hasta karakteristiği de göz önüne alınır. Cerrahi sonrasında hastanın klinik durumu ve tümör özelliklerine göre belirlenen adjuvan sistemik tedavi verilir.

2.1.5.3. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi

Metastatik meme kanserinde kür mümkün olmasa da yeni sistemik tedavilerin tanımlanmasıyla sağ kalımda anlamlı gelişmeler sağlanmıştır(42). Günümüzde metastatik meme kanserli hastalarda sağ kalım birkaç ay ile yıllar arasında değişmekle birlikte ortalama olarak 3 yılın üzerindedir(43).

Tedavi stratejisinin seçimi tümör biyolojisine ve klinik faktörlere bağlı olarak değişmekte, hasta ve tümör karakteristiğine göre en uygun tedavinin düzenlenmesi amaçlanmaktadır. Oligometastatik hastalığı olan bir grup hastada metastazlara yönelik dikkatli planlanan lokal yaklaşımlarla fayda sağlansa da metastatik meme kanseri hastalarının çoğunda kemoterapi, endokrin tedavi, hedefe yönelik ve/veya biyolojik tedavi ve destekleyici tedaviler gibi sistemik tedavi gerekmektedir(44, 45).

Metastatik meme kanseri hastalarında birincil hedefler sağ kalımın uzatılması, semptomların giderilmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, bunların yanında tedaviye bağlı toksisiteyi de mümkün olan en düşük düzeyde tutmaktır(46). Metastatik meme kanserinde sağ kalım genel olarak tümör tipine, metastatik tutulum yerine, hastalığın metastaz yüküne bağlıdır(42, 47).

Meme kanseri daha çok karaciğer, akciğer, kemikler ve beyine metastaz yapar. Karaciğer metastazlarında halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı; akciğer metastazlarında nefes darlığı, öksürük ve kemik metastazlarında kemik ağrılarına yol açabilir. Baş ağrısı, baş dönmesi, denge ve görme bozuklukları gibi nörolojik semptomların varlığı beyin metastazı bulgusu olabilir.

2.2. Kemik Metastazı

Kemik metastazları akciğer ve prostat kanseri gibi birçok başka solid tümörde olduğu gibi meme kanserinde de uzak tutulumun yaygın ortaya çıkış şekillerindedir(48). Kemikler akciğer ve karaciğerden sonra uzak metastazlardan en sık etkilenen üçüncü organdır. İleri evre meme kanserlerinin yaklaşık olarak %80'inde kemik metastazı saptanır. Kemik mikroçevresi inaktif büyüme faktörleri açısından zengin bir kaynaktır. Bu büyüme faktörleri osteolizis sırasında açığa çıkar ve aktive olurlar. Sirkülasyondaki meme kanseri hücreleri kemik dokudaki

mikroçevreyi kullanabilmek için kemik rezorpsiyon alanlarına tutunurlar, osteoklastlar ve osteoblastlar arasındaki dengeyi osteoklastlar lehine bozacak sitokinler (PHRP, IL-1, IL-6, PGE2, TNF α) üreterek kemik rezorpsiyonunda artışa neden olurlar. Rezorbe olan kemik dokudan da kanser hücrelerinin hayatta kalımını arttıracak sitokinler (IGF, FGF, PDGF, TGF β , BMP) salınır. Böylelikle kemik metastazı bir kısır döngü oluşturur(49-51).

Kemik metastazları osteolitik ya da osteoblastik olarak karakterize edilir. Hastalarda osteolitik ya da osteoblastik lezyonlar görülebileceği gibi iki lezyonun da özelliklerini içeren miks lezyonlar da görülebilir. Meme kanseri hastalarında çoğunlukla osteolitik kemik metastazı görülürken %15-20 kadarında osteoblastik lezyonlar saptanır(51).

Kemik metastazları hastalık seyrinde morbiditenin önemli sebeplerindendir(52). Kemik metastazı nedeniyle meydana gelen iskelet ilişkili olaylar (SREs), ağrı, patolojik kırıklar, hiperkalsemi ve spinal kord basısını içerebilir. Kemigi invaze eden tümörlerde iskelet ilişkili olayların sıklığı bifosfonatlar ve denosumab gibi osteoklast inhibitörlerinin kullanımı ile azaltılabilir(53).

2.3. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde kullanılan kemik koruyucu ajanlardır. Onkolojide de kanser ilişkili morbiditenin azaltılması için kullanımları yaygınlaşmaktadır.

Kemik metastazı bulunan metastatik meme kanseri hastalarında tedavi ilişkili kemik kaybını ve iskelet ilişkili olayları ertelemek ve azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Bifosfonatlar ile yapılan pre-klinik çalışmalarda ilacın anti-tümör etkileri gösterilmiştir (54-56). Bu çalışmaların ışığında yapılan klinik çalışmalarla bifosfonatların meme kanserinde adjuvan kullanımının prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.(57-59)

2.3.1. Bifosfonatların Etki Mekanizması

Bifosfonatlar kemik ekstraselüler matriksinde hidrokisapetit kristallerine yüksek afinite ile bağlanan pirofosfat analoglarıdır(60). Uygulandıktan sonra hızla hidraokisapetite bağlanırlar ve bağlı olarak uzun süre kalabilirler. Yarı ömürleri 10 yıla kadar uzayabilir(61).

Kemiklerde osteoklast aktivitesinin yoğun olduğu bölgelerde, lokal pH değişikliği bifosfonatların hidrokisapetit moleküllerinden serbestleşmesini sağlar. Serbest bifosfonatlar osteoklastlar tarafından hücre içine alınır. Osteoklastlar içine giren bifosfonatlar hücrenin apoptozu ile sonuçlanan hücresel birtakım değişiklikleri tetikler.

Bifosfonatlar içeriğinde azot bulunup bulunmamasına göre iki gruba ayrılırlar; azot içermeyen bifosfonatlar (klodronat ve etidronat) ve azot içerikli aminobifosfonatlar (alendronat, risendronat, pamidronat ve zolendronat)(62).

Metastatik meme kanseri tedavisinde en sık kullanılan bifosfonat çeşidi azot içerikli bir aminobifosfonat olan zolendronik asittir.

Aminobifosfonatlar kolesterol sentezinde *farnezil pirofosfat sentaz* enzimi üzerinden mevalonat yolağını inhibe ederek sinyal proteinlerinin inhibisyonuna ve osteoklastların apoptoza uğramasına neden olurlar(63-65). Ayrıca zolendronik asit ile yapılan pre-klinik çalışmalarda tümör hücreleri üzerine direk etki ederek apoptozu indüklediği; hücre göçünü, invazyonu ve metastazı inhibe ettiği gösterilmiştir(66-68).

2.3.2. Bifosfonatların Tedavi İlişkili Kemik Kaybında Kullanımı

Hormon reseptörü (HR) pozitif olan meme kanseri hastalarında tedavinin en önemli kısmı östrojen üretimini baskılamaktır. Bu amaçla tamoksifen gibi selektif östrojen reseptör düzenleyici (SERM) ilaçlar veya letrazol, anastrozol, eksemestan gibi aromataz inhibitörleri (AI) kullanılmaktadır. Östrojenin baskılanması sonucunda hastalarda kemik mineral dansitesinde azalma gözlenmektedir.

Bifosfonatların tedavi ilişkili kemik kaybını engellediği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir(69-79).

2.3.3. Bifosfonatların Meme Kanserinde Adjuvan Kullanımı

Erken evre meme kanserinde bifosfonatların kullanımı ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda adjuvan bifosfonat kullanımının postmenopozal hastalarda kemik rekürrensi riskini ve meme kanseri kaynaklı ölüm oranlarını azalttığı, fakat premenopozal ya da perimenopozal olarak tanımlanan genç hastalarda faydası olmadığı görülmüştür(3).

Premenopozal meme kanseri hastalarında endokrin tedaviye zolendronik asit (ZA) eklenmesinin etkisinin araştırıldığı 2009'da yapılan ABCSG-12 çalışmasında tedaviye zolendronik asit eklenmesinin yalnızca endokrin tedaviye göre hastalıksız sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir(59).

2011 yılında yayımlanan AZURE çalışmasında 3-4 haftada bir 6 doz verildikten sonra 3-6 ay arayla zolendronik asit tedavisinin 5 yıla tamamlandığı hasta popülasyonunda özellikle postmenopozal hastalarda invaziv hastalıksız hayatta kalımda belirgin iyileşme görülmüştür(58). Bu hastalarda toplam sağ kalım süresinin de kontrol gruptan daha uzun olduğu belirtilmiştir.

2012'de yayımlanan ZO-FAST çalışmasında uzak metastazı olmayan meme kanseri hastalarında letrozol tedavisine erken dönemde zolendronik asit eklenmesinin lokal ve uzak hastalık nüksünde azalma ile ilişkili olduğu, bu ilişkinin 60 yaş ve üzeri hastalar ile 5 yıldan uzun süredir menopozda olan hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir(80).

2.3.4. Bifosfonatların Yan Etkileri

Bifosfonatlar genel olarak iyi tolere edilirler. En sık görülen yan etkileri akut faz reaksiyonları, nefrotoksisite, hipokalsemi ve bifosfonat ilişkili çene osteonekrozudur (BRONJ).

2.3.4.1. Akut Faz Reaksiyonları

Akut faz reaksiyonları grip benzeri semptomlar ile tanımlanır. Subfebril ateş, lökositoz, üşüme, titreme, flushing, halsizlik, kas-kemik ve eklem ağrıları görülebilir(81). Genellikle bifosfonat kullanımını izleyen ilk 3 gün içerisinde görülür, hızlı bir şekilde geriler ve genellikle tedavi gerektirmez. Tedaviden sonraki ilk 3 günde akut faz reaksiyonları zolendronik asit tedavisi alan meme kanseri hastalarının %30'unda görülür(82). Hayati tehlike teşkil etmese de hastanın konforunu bozduğu için nadiren tedavinin kesilmesine sebep olabilir. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve antipiretikler ile semptomatik rahatlama sağlanabilir.

2.3.4.2. Nefrotoksisite

Terapötik uygulama sonrasında bifosfonatlar büyük oranda kemiklerde depolanır, kalan metabolize edilmemiş kısmı böbrek yoluyla atılır. Böbreklerde bifosfonatlar pasif difüzyonla tübüler hücreler içerisine girer. Tübüler hücreler içerisinde bifosfonat birikimi apoptozun indüklenmesine ve tübüler nekroz nedeniyle akut böbrek hasarı oluşmasına neden olabilir. Kullanılan bifosfonatlar arasında nefrotoksisite yan etkisi en sık görülen zolendronik asittir(83).

Nefrotoksisitenin önlenmesi için her doz uygulaması öncesinde böbrek fonksiyon testlerinin kontrol edilmesi, yeterli hidrasyonun sağlanması, beraberinde başka nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınılması ve tedavi uygulanırken infüzyonun en az 30 dakikalık sürede yapılması önemlidir(84).

2.3.4.3. Hipokalsemi

Hipokalsemi bifosfonat kullanımı ile ilişkili en yaygın elektrolit bozukluğudur. Zolendronik asit ile tedavi edilen hastaların yaklaşık olarak %5'inde görülür(85). Klinik olarak hipokalsemik hastalar letarjik ve düşkün görümlü ya da tetanik izlenebilirler. Bifosfonat ile tedavi edilen veya tedavisi planlanan hastaların kalsiyum ve D vitamini düzeylerini takip etmek ve gerektiği durumlarda replase etmek hayati öneme sahiptir. Önceden bilinen tiroid ya da paratiroid disfonksiyonu nedeniyle hipokalsemi öyküsü olan hastalarda, renal yetmezliği olan hastalarda, yaygın osteoblastik metastazı ve hipomagnezemi olan hastalarda bifosfonat

kullanımına bağlı hipokalsemi riski daha yüksektir(86). Hipokalsemi tedavi süresince herhangi bir dönemde görülebilmekle birlikte sıklıkla ilk 6 ay içerisinde görülür.

Bifosfonat tedavisi başlanan hastalarda hipokalsemi gelişmesini önlemek için ilk infüzyondan önce ve takip eden tedavi sürecinde serum vitamin D3, kalsiyum ve iyonize kalsiyum seviyeleri izlenmelidir(87).

2.3.4.4. Bifosfonat İlişkili ene Osteonekrozu

Bifosfonat kullanımında ortaya çıkabilecek önemli yan etkilerden biri çene osteonekrozudur. Bifosfonat kullanan hastalarda BRONJ insidansı %1 civarında tespit edilmiştir(88). Ağız hijyeninin kötü olması ve geçirilmiş diş cerrahilerinin BRONJ gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca sigara, diyabet, anemi, renal yetmezlik, glukokortikoid kullanımı, kemoterapi ve anti-anjiogenik ajanların kullanımı gibi sistemik faktörler de çene osteonekrozu riskini arttırır. Antirezortif ilaçların kullanım sürelerinin uzaması ve artan doz miktarı da osteonekroz gelişimi ile ilişkilidir(89).

BRONJ gelişimini önlemek için tedavi başlanmadan önce oral kavite muayenesi titizlikle yapılmalı, gerekli önleyici dental müdahalelerin tedavi başlanmadan tamamlanması sağlanmalıdır. Tedavi süresince hastaların ağız hijyenine dikkat etmesi önemlidir ve mümkünse invaziv dental prosedürlerden kaçınılmalıdır. İnvaziv diş tedavisi gerektiği durumlarda bifosfonat tedavisi kesilmeli, yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra tedaviye devam edilmelidir. BRONJ gelişmesi durumunda osteonekrozun evresine göre ağrı kontrolü, lokal antimikrobiyal tedavi, sistemik antibiyotiklerle tedavi edilir. İleri evre BRONJ gelişmesi durumunda kemik debridmanı ya da rezeksiyonu gerekebilmektedir.

2.3.4.5. Bifosfonat İlişkili Diğer Yan Etkiler

Uzun süreli bifosfonat kullanımının nadir yan etkilerinden birisi atipik patolojik kemik kırıklarıdır. Uzamış tedavi kemik döngüsünü baskılayarak iskelet kırılğanlığında artışa neden olur(90). Hayvan deneylerinde kemiklerde yüksek doz bifosfonat depolanmasının mikroskobik zarara neden olduğu gösterilmiştir(91). Aynı bulgular uzun dönem bifosfonat kullanımı üzerine yapılan klinik çalışmalarda

gösterilmemiş olsa da, ciddi derecede baskılanmış kemik döngüsü ve atipik kırıkların (özellikle subtorakanterik kırıklar ve diafiz kırıkları) bildirildiği vakalar mevcuttur(92, 93).

Bifosfonatların atrial aritmilerle ilişkisi kesin olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte osteoporoz tedavisinde yılda bir zolendronik asit kullanılan postmenopozal hastalarla yapılan HORIZON çalışmasında zolendronik asit kullanan hasta popülasyonunda kullanmayanlara oranla daha sık atrial fibrilasyon görüldüğü bildirilmiştir(94). Fakat aynı çalışmanın genişletilmiş devamında atrial fibrilasyon belirtilmemiştir(95). Hipokalsemi ve akut faz reaksiyonlarının atrial fibrillasyon ile ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür(96).

Bifosfonat tedavisini takiben bildirilen gözde ağrı, bulanık görme, sklerit, üveit, konjunktivit gibi nadir oküler komplikasyonlar mevcuttur (97, 98).

Literatürde kemik metastazı olan meme kanserli bir hastada uzun süreli bifosfonat (5 yıl zolendronat ve 2 yıl klodronat) kullanımından sonra mastektomi skarı üzerinde oluşan distrofik kutanöz kalsifikasyon ve metaplastik kemik oluşumu bildirilmiştir(4). Bifosfonatların kalsiyum metabolizması ve kemik döngüsüne olan etkilerinin bu patolojilerin oluşmasında rol alabileceği belirtilmiş fakat bifosfonat kullanımının distrofik kalsifikasyonlarla direk ilişkisi ispatlanamamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022/08-37 karar numarası ile onay alınmıştır (EK-1).

3.2. Hastaların Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya 2016-2021 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvurmuş, kemik metastazı olan ve zolendronik asit tedavisi verilmiş olan kadın meme kanseri hastaları dahil edilmiştir. Hastaların bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane elektronik kayıt sistemi Nucleus'tan ulaşılmıştır.

Hastaların yaşları, tanı aldıkları yaş, tanı anındaki menopozal durumları (premenopozal-postmenopozal), patolojik tanıları (IDC, ILC, mikst infiltratif), tanıda kemik metastazlarının olup olmadığı, sonradan kemik metastazı saptanan hastalarda primer tanıdan sonra geçen süre, hastalara verilen zolendronik asit tedavisinin süresi ve toplam kaç doz zolendronik asit tedavisi aldıkları, takiplerinde yapılan mamografi tetkiklerinde mikrokalsifikasyon ya da makrokalsifikasyon tanımlanıp tanımlanmadığı, hastalarda zolendronata bağlı majör yan etki (BRONJ, distrofik kalsifikasyon) gelişip gelişmediği kaydedilmiştir (EK-2).

Çalışmanın başlangıcında 568 hastaya ait kayıtlar incelenmiştir. 2019-2022 COVID pandemisi sürecinde veya öncesinde takiplerini aksatan veya takipten çıkan, düzenli tetkikleri elde olunamayan, zolendronik asit tedavisine dair rapor ve ilaç uygulama bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakılarak toplam 219 hastaya ait verilerle çalışma tamamlanmıştır.

Hastalar meme kanseri tedavisine yönelik sistemik tedavi protokollerinden herhangi birini (hormonoterapi, sistemik kemoterapi, hedefe yönelik tedavi) almış veya almaya devam etmekte, kemik metastazlarına yönelik IV zolendronik asit tedavisi almış ve tedavi başlangıcından itibaren en az 2 sene geçmiştir.

Hastalarda kemik metastazına yönelik 4 mg IV zolendronik asit tedavisi başlangıçtaki metastaz yüklerine göre değerlendirme yapılarak 4 haftada bir ya da 12 haftada bir olarak uygulanmış. Tedavinin devam süresine ve hangi sıklıkta devam edeceğine hastanın klinik durumu ve kemik metastazlarının stabilize olup olmadığına göre karar verilmiştir.

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-max) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi, basıklık-çarpıklık (skewness- kurtosis) ve grafiksel yöntemler (histogram, Q-Q Plot, Stem and Leaf, Boxplot) ile değerlendirildi. Araştırmada, normal dağılım gösteren niceliksel verilerin değerlendirilmesinde; Independent Samples t testi (bağımsız gruplarda t testi), kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak kabul edildi.

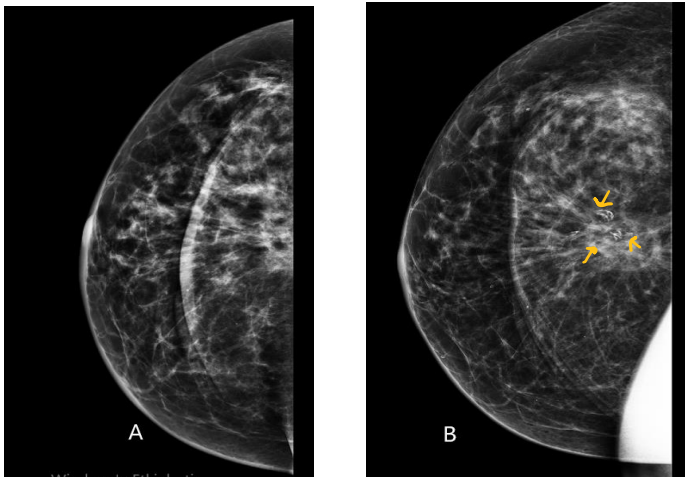
4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 56.9 ($\pm 12,0$) olarak bulunmuştur. En genç hasta 29, en yaşlı hasta 88 yaşındadır. Hastaların tanı aldıkları yaş ortalaması 47.6 ($\pm 11,3$) olup, en erken tanı yaşı 21, en geç tanı yaşı 76 olarak kaydedilmiştir. Hastaları %48,4'ü (n:106) premenopozal dönemde, %51,6'sı (n:113) postmenopozal dönemde tanı almıştır.

Doku tanıları dikkate alınarak inceleme yapıldığında %81,7 (n:179) infiltratif duktal karsinom, %6,4 (n:14) infiltratif lobuler karsinom, %11,4 (n:25) mikst infiltratif meme kanseri tanısı olduğu, bir hastanın doku tanısının adenoskuamöz meme kanseri olduğu görülmüştür.

Hastaların %44,3'ünde (n:97) tanı anında kemik metastazı varken %51,6'sında (n:122) kemik metastazı tanı aldıktan sonra takipleri sırasında gelişmiştir. Sonradan kemik metastazı görülen hastalarda ortalama 3,8 ($\pm 5,0$) yılda kemik metastazı tespit edilmiştir.

Hastalar aralıklarla ortalama 3.6 ($\pm 1,9$) yıl boyunca, ortalama 22.8 ($\pm 13,7$) doz zolendronik asit tedavisi almışlardır. Dört hastada zolendronik asit kullanımına bağlı yan etki görülmüştür. Yan etki görülen hastaların üçünde BRONJ, birinde ise 4 yıl zolendronat kullanımı sonrasında distrofik kalsifikasyon görülmüştür (Resim 4.1).



Resim 4.1: Zolendronat tedavisi sonrasında bir hastada görülen distrofik kalsifikasyonlar

Hastaların takiplerinde çekilen mamografi görüntülemelerindeki kalsifikasyon durumları incelendiğinde 4 (%1,8) hastada mikrokalsifikasyonlar, 72 (%32,9) hastada makrokalsifikasyonlar izlendi. Mikrokalsifikasyonların hepsi tanıdan itibaren mevcuttu ve bu hastalarda tanıdan itibaren makrokalsifikasyonlar da vardı. Hastaların 55'inde (%76,3) tanıdan itibaren makrokalsifikasyonlar mevcut iken 17'sinde (%23,7) zolendronat tedavisi başlandıktan sonra oluştuğu görüldü. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların Klinik Özellikleri

		Ort. ± SS	Medyan (Min - Max)
Yaş (yıl)		56,9 ± 12,0	57,0 (29,0 – 88,0)
Tanı Yaşı (yıl)		47,6 ± 11,3	47,0 (21,0 – 76,0)
Pat Tanı*	IDC	179	81,7
	ILC	14	6,4
	IDL-ILC	25	11,4
	Adenoskuamoz	1	0,5
Tanıda Menopoz*	Premenopozal	106	48,4
	Postmenopozal	113	51,6
Kemik Met*	Tanıda	97	44,3
	Tanı Sonrası	122	55,7
Zolendronat Süre (Yıl)		3,6 ± 1,9	3,0 (1,0 – 12,0)
Zolendronat Doz		22,8 ± 13,7	20,0 (3,0 – 75,0)
Mikrokalsifikasyon*	Yok	215	98,2
	Var	4	1,8
Makrokalsifikasyon*	Yok	147	67,1
	Var	72	32,9
Zolendronat Sonrası Kalsifikasyon *	Yok	202	92,2
	Var	17	7,8
Zolendronat Yan Etki*	Yok	215	98,2
	Var	4	1,8

*: n / %,

Hastaların tanı anındaki menopozal durumlarına göre yapılan değerlendirmede premenopozal hastalarla postmenopozal hastaların patolojik tanı oranlarının istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığı tespit edildi. Premenopozal tanı alan hastaların %85,8'i (n:91) IDC, %3,8'i (n:4) ILC, %10,4'ü (n:11) mikst infiltratif tümör tanısı almıştı. Postmenopozal tanı alan hastaların ise %78,6'sı (n:88) IDC, %8,9'u (n:10) ILC, %12,5'i (n:14) mikst infiltratif tümör tanısı almıştı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Premenopozal-Postmenopozal Hastalarda Tanıların Karşılaştırılması

		Premenopozal (n=106)	Postmenopozal (n=113)	P*
Pat Tanı	IDC	91 (%85,8)	88 (%78,6)	0,244
	ILC	4 (%3,8)	10 (%8,9)	
	IDL-ILC	11 (%10,4)	14 (%12,5)	

*: Chi-Square Test (n (%)),

Patolojik tanılarına göre yapılan karşılaştırmada tanı anında kemik metastazı yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Patolojik tanısı IDC olan hastaların %44,7'si (n:80) tanı anında kemik metastazı saptanırken, %55,3'ü (n:99) tanı sonrasında kemik metastazı gelişti. ILC tanılı hastaların %35'inde (n:5) tanıda kemik metastazı varken %64,3'ünde (n:9) kemik metastazı takipleri sırasında gelişmişti. Mikst infiltratif tümör tanılı hastalarda tanıda kemik metastazı oranı %48 (n:12) iken tanı aldıktan sonra kemik metastazı geliştirenler %52'si (n:13) olarak tespit edildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Tanılara Göre Kemik Metastazı Durumunun Karşılaştırılması

		IDC (n=179)	ILC (n=14)	IDL-ILC (n=25)	P*
Kemik Metastazı	Tanıda	80 (%44,7)	5 (%35,7)	12 (%48,0)	0,754
	Tanı Sonrası	99 (%55,3)	9 (%64,3)	13 (%52,0)	

*: Chi-Square Test (n (%)),

Hastaların tanıdaki menopozal durumlarına göre yapılan karşılaştırmalarda; tanı anında kemik metastazı durumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p < 0,05$), postmenopozal hastaların tanı anında, premenopozal hastaların tanı sonrasında kemik metastazı olma oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Premenopozal tanı alan hastaların %36,8'i (n:39) tanıda kemik metastatik, %63,2'sinde (n:67) tanı sonrası kemik metastazı gelişmiş iken, postmenopozal hastaların %51,3'ünde (n:58) tanıda kemik metastazı saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Menopozal Duruma Göre Kemik Metastazının Tespiti

	Premenopozal (n=106)	Postmenopozal (n=113)	P*
Kemik Metastazı Tanıda	39 (%36,8)	58 (%51,3)	0,030
Tanı Sonrası	67 (%63,2)	55 (%48,7)	

*: Chi-Square Test (n (%)),

Hastaların tanı anındaki menopoz durumlarının ve patolojik alt tiplerinin zolendronik asit kullanım süresi ve ortalama doz sayısına istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı ($p > 0,05$) bulunmuştur (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4). Hastaların tümünde Zolendronik asit tedavi süresi 3,6 yıl (premenopozal hastalarda $\pm 1,7$ yıl; postmenopozal hastalarda $\pm 2,1$ yıl) olarak hesaplandı. Ortalama alınan zolendronat doz sayısı da premenopozal tanı alan hastalarda 23,7, postmenopozal tanı alan hastalarda 22 doz olmak üzere istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Menopozal Duruma Göre Zolendronat Doz Sayısı ve Kullanım Süreleri

	Tanıda Menopoz		P*
	Premenopozal (n=106)	Postmenopozal (n=113)	
Zolendronat Süre (Yıl)	3,6 \pm 1,7	3,6 \pm 2,1	0,889
Zolendronat Doz	23,7 \pm 13,2	22,0 \pm 14,2	0,358

*: Independent Samples t Test (Mean \pm SD),

Patolojik alt tiplere göre yapılan değerlendirmede IDC, ILC ve mikst infiltratif tümör tanılarının zolendronat kullanım süreleri (sırasıyla 3,7 yıl, 2,9 yıl ve 3,1 yıl) ile ortalama zolendronat tedavisi doz sayısı (sırasıyla 23.4, 20 ve 20.6 doz) arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Patolojik Alt Tiplere Göre Zolendronat Doz Sayısı ve Kullanım Süreleri

	IDC (n=179)	ILC (n=14)	IDL-ILC (n=25)	P*
Zolendronat Doz	23,4 ± 13,7	20,0 ± 15,7	20,6 ± 13,2	0,516
Zolendronat Süre (Yıl)	3,7 ± 2,0	2,9 ± 1,4	3,1 ± 1,7	0,319

*: Independent Samples t Test (Mean ± SD),

Başlangıçta kemik metastazı olmayan hastalarda kemik metastazı gelişme süreleri yönünden patolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı (p>0,05) bulunmuştur. IDC tanılı hastalarda ortalama 7 yıl sonra kemik metastazı saptanırken, ILC tanılı hastalarda bu süre 7,2 yıl olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmada değerlendirilen mikst infiltratif tümör tanılı hastalarda kemik metastazı tespit edilme süresinin ortalama 5,2 yıl ile diğer patolojik tanılardan biraz daha kısa olduğu görülmüştür (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Başlangıçta Kemik Metastazı Olmayan Hastalarda Tanılara Göre Kemik Metastazı Gelişme Sürelerinin Karşılaştırılması

	IDC (n=99)	ILC (n=9)	IDL-ILC (n=13)	P*
Kemik Met Süre (yıl)	7,0 ± 5,1	7,2 ± 4,0	5,2 ± 3,6	0,467

*: Independent Samples t Test (Mean ± SD),

Tanıdaki menopozal durumlara göre yapılan karşılaştırmalarda; başlangıçta kemik metastazı olmayan hastalarda kemik metastazı gelişme süreleri yönünden premenopozal-postmenopozal olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Başlangıçta Kemik Metastazı Olmayan Hastalarda Premenopozal-Postmenopozal Olmalarına Göre Kemik Metastazı Gelişme Sürelerinin Karşılaştırılması

	Tanıda Menopoz		P*
	Premenopozal (n=67)	Postmenopozal (n=55)	
Kemik Met Süre (yıl)	6,8 ± 5,2	6,9 ± 4,5	0,930

*: Independent Samples t Test (Mean ± SD).

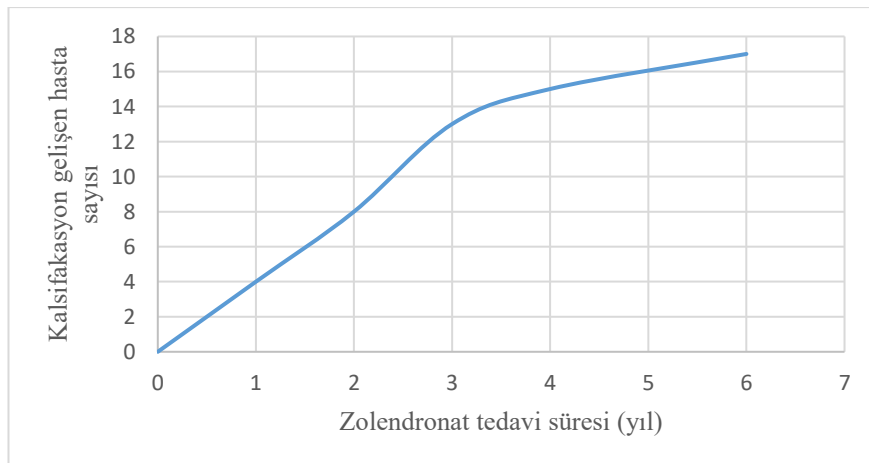
Çalışmada değerlendirilen hastaların 55 tanesinde tanı anında meme dokusunda kalsifikasyon mevcuttu. Bu hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 51,8 olarak hesaplandı. Bunların 39'u (%71) postmenopozal, 16'sı (%29) premenopozal dönemde meme kanseri tanısı almışlardı. 46 hastanın (%83,6) doku tanısı IDC, 6'sının (%10,9) ILC, 3'ünün (%5,5) mikst infiltratif tümördü.

Kemik metastatik meme kanseri tanısıyla zolendronat kullanan hastaların 17 tanesinde zolendronik asit kullanımı sonrasında gelişen kalsifikasyon tespit edildi. Bu hastaların meme kanseri tanısı aldıkları ortalama tanı yaşı 47,4 olarak hesaplandı. Bu hastaların 9'u (%52,9) premenopozal, 8'i (%47,1) postmenopozal dönemde tanı almıştı. 13 hastanın (%76,5) doku tanısı IDC, birinin (%5,9) ILC, üçünün (%17,6) tanısı mikst infiltratif tümördü. Bu hastalar ortalama 5 yıl, ortalama 31.8 doz zolendronik asit tedavisi almışlardı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Kalsifikasyon Görülen Hastaların Özellikleri

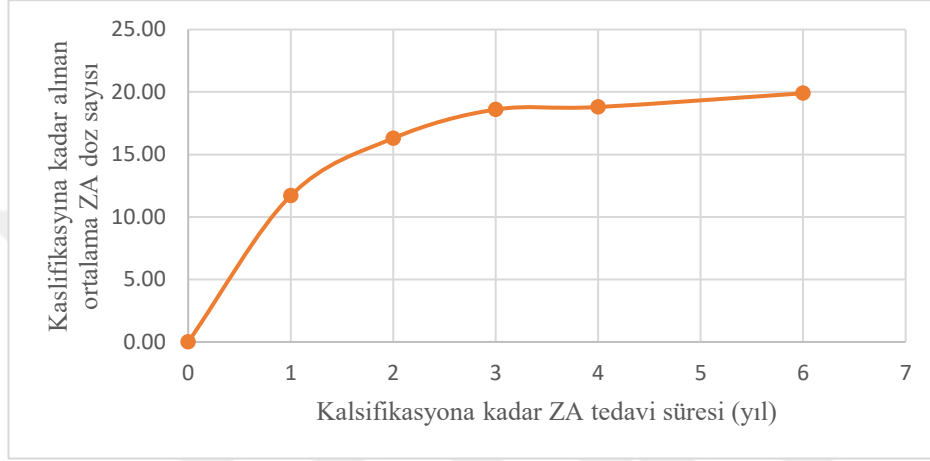
	Tanıda kalsifikasyon (n=55)	ZA sonrası kalsifikasyon (n=17)
Ort. tanı yaşı	51.8	47.4
Menopozal durum		
Premenopozal	16 (%29)	9 (%52,9)
Postmenopozal	39 (%71)	8 (%47,1)
Doku tanısı		
IDC	46 (%83,6)	13 (%76,5)
ILC	6 (%10,9)	1 (%5,9)
IDC-ILC	3 (%5,5)	3 (%17,6)
Ortalama ZA kullanımı		
Süre (yıl)	3,7	5
Doz sayısı	21.7	31.8

Zolendronik asit kullanımı sonrasında kalsifikasyon gelişen 17 hastada ortalama 2,7 yılda, ortalama 19,9 doz zolendronat kullandıktan sonra kalsifikasyonlar tespit edilmişti. Bu hastalardan 8 tanesinde (%47) zolendronat tedavisi başlandıktan sonra ilk 2 yılı içerisinde kalsifikasyon görülmüştü. Üç yıl sonrasında ise hastaların toplam 13'ünde (%76) meme dokusunda kalsifikasyon oluşmuştu (Şekil 4.1).

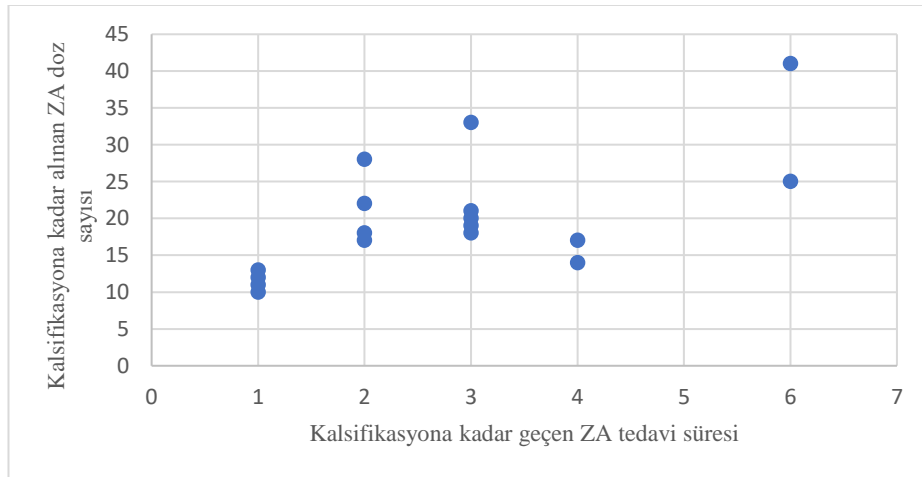


Şekil 4.1: Zolendronat tedavisi süresince kalsifikasyon gelişen hasta sayısı

Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’de zolendronik asit kullanımı sonrasında meme dokusunda kalsifikasyon görülen hastalarda, zolendronat tedavisi başlanmasından kalsifikasyon gelişene kadar geçen süre ve hastaların kalsifikasyon gelişene kadar aldıkları zolendronat dozları özetlenmiştir. Şekil 4.2’de 17 hastanın tümünün ortalama tedavi süreleri ve dozları, Şekil 4.3’de hasta bazında tedavi süreleri ve dozları gösterilmiştir.

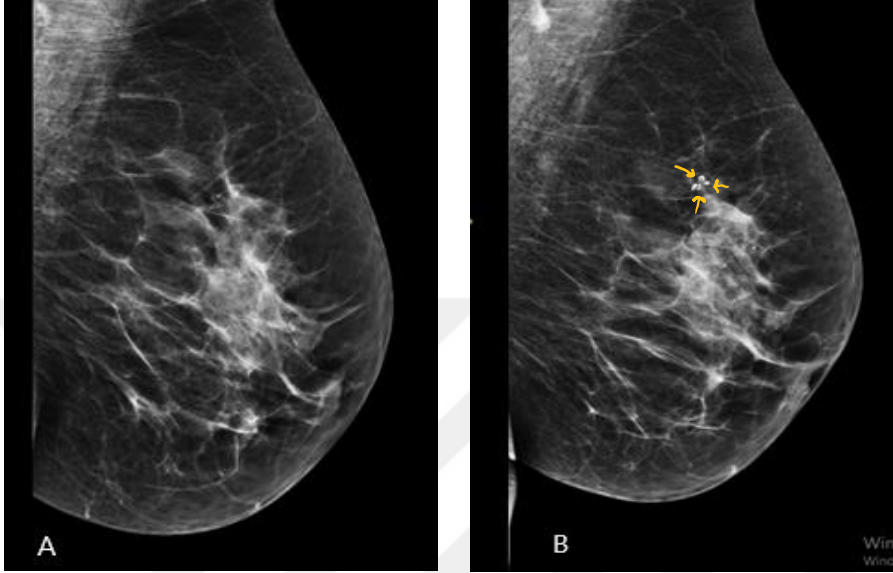


Şekil 4.2: Zolendronat sonrası gelişen kalsifikasyonlarda, kalsifikasyon gelişene kadar geçen tedavi süreleri ve alınan tedavi dozları (ortalama)

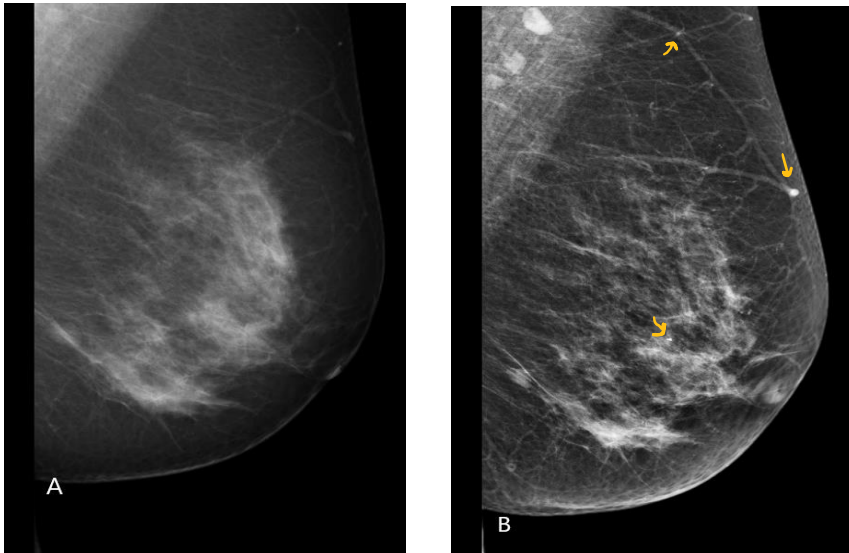


Şekil 4.3: Zolendronat sonrası gelişen kalsifikasyonlarda, kalsifikasyon gelişene kadar geçen tedavi süreleri ve alınan tedavi dozları (hasta bazında)

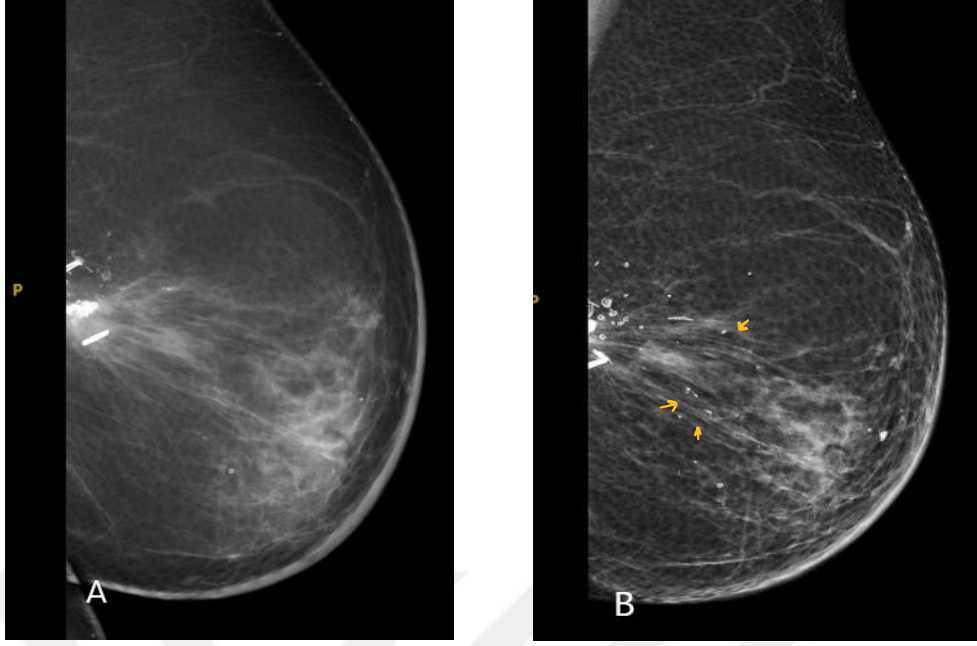
Resim 4.2-4.3 ve 4.4’de zolendronat kullanımı sonrası meme dokusunda yeni gelişen kalsifikasyon örnekleri, zolendronat kullanımı öncesinde çekilmiş MMG görüntüleri ile karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.



Resim 4.2: 53 yaşında IDC tanısı alan hastanın zolendronat öncesi (A) ve sonrası (B) MMG görüntüleri



Resim 4.3: 47 yaşında IDC tanısı alan hastanın zolendronat öncesi (A) ve sonrası (B) MMG görüntüleri



Resim 4.4: 36 yaşında IDC tanısı alan hastada zoledronat öncesi (A) ve sonrası (B) MMG görüntüleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü'nde 2016-2021 yılları arasında meme kanseri tanısıyla başvurmuş, kemik metastazı nedeniyle zolendronat tedavisi almış hastaların meme takip görüntülemelerindeki kalsifikasyonların değişimi araştırılmıştır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların geçmişe yönelik görüntülemeleri ve ilaç kullanım şemaları incelendi. Takipleri aksayan hastalar, ilaç raporları mevcut olsa da düzenli ilaç kullanımları olmayan hastalar ve takip görüntülerinin tümüne ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle incelemeye aldığımız 568 hastadan 219'una ait veriler kullanıldı.

Çalışmamızda hastaların tanı yaşı ortalaması 47.6 idi. 125 hasta (%57) 49 yaşından önce, 63 hasta (%28,8) 50-59 yaş arasında, 27 hasta (%12,3) 60-69 yaş arasında, 4 hasta (%1,9) ise 70 yaş ve sonrasında tanı almıştı. Hastaların %81,7'si IDC, %6,4'ü ILC, %11,4'ü mikst infiltratif tümör, 1 hasta (%0,5) memenin adenoskuamöz hücreli tümörü tanısı almıştı.

İleri evre meme kanserlerinin %80'inde hastalık sürecinde kemik metastazına rastlanır. Metastatik meme kanserlerinin %60-75'inin tanısı kemik metastazı ile konulmaktadır (99, 100). Bizim çalışmamızda hastaların %44,3'ünde tanıda kemik metastazı mevcuttu, %55,7'sinde ise takiplerinde kemik metastazı saptandı.

Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda; postmenopozal hastalarda tanı anında kemik metastatik olma oranlarının daha yüksek olduğu, premenopozal hastaların ise daha yüksek oranda tanı aldıktan sonraki süreçte kemik metastazı geliştiği görülmüştür. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı. Premenopozal tanı alan hastaların %36,8'i (n: 39) tanıda kemik metastatik, %63,2'si (n: 67) tanı sonrası kemik metastazı yapmış iken postmenopozal hastaların %51,3'ünde (n: 58) tanıda kemik metastazı mevcuttu.

2010 yılı ve sonrasında yapılan ABCGS-12, AZURE ve ZO-FAST gibi çalışmalarda standart tedaviye zolendronik asit eklenmesinin hastaliksız sağ kalımı uzattığının ve uzak ve bölgesel rekürrensi azalttığının gösterilmesiyle kemik

metastazı olan meme kanseri hastalarında bifosfonat tedavileri uzun süre boyunca ve sık aralıklarla kullanılmaya başlanmıştır (50, 58, 74, 77).

Zolendronik asitin meme kanserinin tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda tedavi protokolü 3-4 haftada bir 4 mg IV olarak 12 aylık tedavi süresinde uygulanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda 12 haftada bir 4 mg IV zolendronat tedavisi ile 4 haftada bir verilen aynı dozda tedavinin SRE gelişimi üzerine etkinlik açısından farkı olmadığı, fakat 4 haftada bir verilen tedavide yan etki sıklığında artış olduğu görülmüştür(59, 74). Bizim çalışmamızda da hastaların tedavi süreleri ve doz bilgileri değerlendirilirken tedavi sıklığının hastanın metastaz yükü ve klinik durumuna göre değiştiği görülmüştür. Çalışmadaki hastalar ortalama 3,6 yıl, ortalama 22,8 doz zolendronik asit tedavisi almışlardır.

Bifosfonatlar başta kemik dokuda osteoklastlar üzerindeki inhibitör etkileri olmak üzere vücutta kalsiyum metabolizmasında önemli değişikliklere neden olurlar. Kemik matrikste hidroksiapatit kristallerine bağlanarak uzun yıllar dokuda kalabilirler. (50)

2013’de yayımlanan bir vakada kemik metastatik meme kanseri nedeniyle 5 sene zolendronat ve 2 sene klodronat olmak üzere toplam 7 sene bifosfonat tedavisi almış olan 61 yaşında bir kadın hasta mastektomiden 14 sene sonra operasyon skarı çevresinde oluşan kızarıklık, döküntü ve akıntılı lezyon sebebi ile değerlendirilmiştir. Hastada mevcut lezyondan yapılan biyopsilerde distrofik kalsifikasyon ve metaplastik kemik oluşumu gözlenmiş. Oluşan kalsifikasyonların hastanın aldığı bifosfonat tedavisine bağlı oluşu düşünülerek bifosfonat tedavisi kesilmiştir(4).

Bifosfonatların uzun süreli kullanımının yumuşak dokuda anormal kalsiyum organizasyonuna neden olabileceğine dair bu ve benzeri birkaç vakayı göz önüne aldığımız çalışmamızda, zolendronik asit kullanımının meme dokusundaki kalsifikasyonlara etkisini inceledik. Bifosfonatların meme dokusunda malign patolojilerle ilişkili kalsifikasyonlarda bulunan hidroksiapatite bağlı kalarak bu dokularda kalsifikasyonları arttırıp arttırmadığını araştırdık.

Meme dokusunda kalsifikasyon oluşumuna çeşitli sebepler yol açabilmektedir. Memenin fibroadenomlar, kistler gibi benign hastalıklarında; geçirilmiş mastit ve enfeksiyonlar sonrasında; geçirilmiş cerrahi ve daha önce her hangi bir nedenle bölgeye uygulanmış radyoterapi nedeniyle meme dokusunda kalsifikasyon görülebilmektedir. Mamografide görüntülenen kalsifikasyonlar boyut ve morfolojilerine göre makrokalsifikasyonlar ve mikrokalsifikasyonlar olarak iki ana gruba ayrılmaktadırlar. Makrokalsifikasyonlar 2 mm'den büyük olup benign süreçler sonucu oluşmaktadır. Mikrokalsifikasyonlar ise 0.5 mm'den küçüktürler. Çoğunlukla benign süreçlerde görülmekle birlikte, malign kitlelerin nekroze alanlarında görülen ince linner veya dallanmış mikrokalsifikasyonlar gibi meme kanseri göstergesi de olabilirler(34).

Meme kanseri taramasında, özellikle palpe edilemeyen kanserlerin tespitinde mikrokalsifikasyonlar önemli bir role sahiptir. Tarama mamografilerinde tespit edilen malign lezyonların üçte birinde mikrokalsifikasyonlar mevcuttur(101). 2021'de yayımlanan bir çalışmada meme görüntülemelerinde tespit edilen her mikrokalsifikasyon kümesinin kadınlarda meme kanseri gelişme riskinde %20 artışla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Mamografide 3 veya daha fazla mikrokalsifikasyon kümesi tespit edilen kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin hiç mikrokalsifikasyon tespit edilmemiş olanların 2 katı olduğu saptanmıştır(102).

Çalışmamızda metastatik meme kanseri nedeniyle zolendronik asit alan hastaların takiplerinde zolendronat tedavisi başlanmadan önce ve tedavi sonrasında çekilen mamografi görüntüleri karşılaştırıldığında, zolendronik asit tedavisinin malign kalsifikasyon oluşturmadığı görülmüştür. 55 hastada meme kanseri tanısında ya da izlemi süresince, zolendronik asit tedavisi başlanmadan önce kalsifikasyon mevcuttu. 17 hastada ise zolendronik asit tedavisi başlandıktan sonraki izlemlerinde, mamografide yeni kalsifikasyonlar saptandı.

Kemik metastazı endikasyonu ile zolendronik asit tedavisi başlanan hastalarda ilk yıllarda verilen tedavi daha yoğun olmakta, genellikle ilk yıl zolendronat dozları 3-4 haftada bir verilip takip eden yıllarda hastanın metastaz yüküne göre 3 ayda bir ve devamında 6 ayda bir şeklinde tedavi yoğunluğu azaltılmaktadır. Çalışmamızda zolendronik asit kullanımı sonrasında meme

dokusunda kalsifikasyon görülen 17 hastanın yaklaşık olarak yarısında kalsifikasyonların ilk 2 sene içerisinde oluştuğu, tedavi başladıktan 3 yıl sonrasında ise hastaların dörtte üçünde meme dokusunda kalsifikasyon gelişmiş olduğu görüldü. Bu bulgular çalışma popülasyonunda zolendronik asit tedavisinin yoğun uygulandığı ilk yıllarda meme dokusunda kalsifikasyon oluşumunun belirgin olarak arttığını göstermektedir. Elde ettiğimiz veriler daha uzun süreli ve fazla dozda zolendronik asit tedavisinin meme dokusunda yeni kalsifikasyonların oluşumunda etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Fakat meme dokusunda kalsifikasyon oluşumuna etki edebilecek başka birçok faktörün de var olduğu düşünüldüğünde kalsifikasyon oluşumu ile zolendronat kullanımı arasında kesin ilişki kurulamamıştır.

Çalışmada, zolendronat tedavisi sonrası oluşan kalsifikasyonlar arasında biyopsi ile malign olduğu tespit edilen veya malignite ile ilişkisi olabilecek şüpheli morfolojik görünümde kalsifikasyon yoktu. Bu bulgu çalışma popülasyonunda zolendronat kullanımının malign kalsifikasyon oluşumuna etkisi olmadığını göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Kemik metastatik meme kanseri hastalarında zolendronat kullanımının meme dokusundaki kalsifikasyonlara etkisini araştırdığımız çalışmamızda;

1. Zolendronat tedavisinin meme dokusunda malign kalsifikasyon oluşumu ile direk ilişkisinin olmadığı sonucuna ulaştık.

2. Çalışmamızda zolendronik asit tedavisi alan hastalarda yeni kalsifikasyon oluşumunun %76'sı tedavinin daha yoğun olarak uygulandığı ilk 3 sene içerisinde tespit edilmişti.

3. Zolendronat tedavisi sonrasında kalsifikasyon gelişmiş hastalarda ortalama tedavi süresi ve dozları incelendiğinde, bu hastalarda tanıda kalsifikasyonu olan hastalardan daha fazla zolendronat maruziyeti olduğu görüldü.

4. Fakat meme dokusunda kalsifikasyon oluşumuna neden olabilecek başka birçok etken bulunmaktadır. Çalışmada değerlendirdiğimiz hasta popülasyonunda geçirilmiş cerrahi, radyoterapi, travma gibi kalsifikasyon oluşumuna neden olabilecek başka faktörlerin de bulunduğu göz önüne alındığında zolendronik asitin meme dokusunda kalsifikasyon oluşumu ile direk ilişkisi gösterilememiştir.

5. Zolendronik asitin meme dokusunda kalsifikasyon oluşumuna etkisini daha net inceleyebilmek için zolendronat tedavisi almamış kontrol grubu ile zolendronat tedavisi alan hastaların uzun süreli takiplerin karşılaştırılacağı, daha çok sayıda hastada, kalsifikasyon oluşumuna neden olabilecek diğer parametrelerin de değerlendirildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist*. 2007;12(1):20-37.
2. Demicheli R, Hrushesky WJ, Retsky MW, Bonadonna G, Valagussa P. Comment to "Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and intact primary tumor" by G V Babiera, R Rao, L Feng, F Meric-Bernstam, H M Kuerer, S E Singletary, K K Hunt, M I Ross, K M Gwyn, B W Feig, F C Ames, G N Hortobagyi. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-782. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1519-20.
3. Coleman R, Gnani M, Paterson A, Powles T, von Minckwitz G, Pritchard K, et al. Abstract S4-07: Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Cancer Research*. 2013;73(24_Supplement):S4-07-S4-.
4. Tatlı AM, Gunduz S, Göksu SS, Arslan D, Uysal M, Başsorgun C, et al. Dystrophic Cutaneous Calcification and Metaplastic Bone Formation due to Long Term Bisphosphonate Use in Breast Cancer. *Case Rep Oncol Med*. 2013;2013:871917.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33.
7. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 2008;113(8 Suppl):2221-43.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
9. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2021.
10. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv048.
11. de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *Int J Cancer*. 2015;137(1):165-72.
12. Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT, Lee SJ, Schechter CB, Alagoz O, et al. Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(11).
13. Tabár L, Dean PB, Chen TH, Yen AM, Chen SL, Fann JC, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*. 2019;125(4):515-23.
14. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7 Suppl):s176-85.

15. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004;111(5):762-71.
16. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *Jama*. 2006;296(2):193-201.
17. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(8):741-51.
18. Reiner AS, Sisti J, John EM, Lynch CF, Brooks JD, Mellekjær L, et al. Breast Cancer Family History and Contralateral Breast Cancer Risk in Young Women: An Update From the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(15):1513-20.
19. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-51.
20. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. *Am J Epidemiol*. 2015;182(11):917-25.
21. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med*. 2010;152(7):444-55; w144-54.
22. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(3):227-36.
23. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):785-94.
24. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Cupples LA, Ellison RC, Dorgan JF, et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997;336(9):611-7.
25. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*. 2010;304(9):967-75.
26. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
27. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016;52:138-54.
28. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Esllick GD. Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(4):e601-e12.
29. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, Simon MS, Manson JE, Neuhouser ML, et al. Association of Low-Fat Dietary Pattern With Breast Cancer Overall Survival: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):e181212.
30. HB M. Breast Cancer and Differential Diagnosis of Benign Lesions. In: Goldman L AD, editor. *Cecil Medicine*. USA2008. p. 1501-10.
31. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):725-34.

32. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995;196(1):123-34.
33. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics*. 2006;26(6):1719-34; quiz
34. Chaudhury S, Rakhra M, Memon N, Sau K, Ayana MT. Breast Cancer Calcifications: Identification Using a Novel Segmentation Approach. *Comput Math Methods Med*. 2021;2021:9905808.
35. Sharma T, Radosevich JA, Pachori G, Mandal CC. A Molecular View of Pathological Microcalcification in Breast Cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2016;21(1-2):25-40.
36. Scimeca M, Giannini E, Antonacci C, Pistolesse CA, Spagnoli LG, Bonanno E. Microcalcifications in breast cancer: an active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. *BMC Cancer*. 2014;14:286.
37. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(9):1046-52.
38. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(6):560-9.
39. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist*. 2015;20(5):474-82.
40. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1783-5.
41. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *Bmj*. 2012;344:e2718.
42. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, 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(5):973-9.
43. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pky062.
44. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(11):1771-85.
45. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):456-63.
46. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2000;26(3):151-68.
47. 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(4):456-63.
48. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(8):584-93.
49. Brown JE, Cook RJ, Major PP, Lipton A, Saad F, Smith MR, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97 1:59-69.

50. Chlebowski RT, Col N. Bisphosphonates and breast cancer incidence and recurrence. *Breast Dis.* 2011;33(2):93-101.
51. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350(16):1655-64.
52. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s.
53. Poon M, Zeng L, Zhang L, Lam H, Emmenegger U, Wong E, et al. Incidence of skeletal-related events over time from solid tumour bone metastases reported in randomised trials using bone-modifying agents. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(7):435-44.
54. van der Pluijm G, Vloedgraven H, van Beek E, van der Wee-Pals L, Löwik C, Papapoulos S. Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *J Clin Invest.* 1996;98(3):698-705.
55. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(3):1055-61.
56. Holen I, Coleman RE. Anti-tumour activity of bisphosphonates in preclinical models of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):214.
57. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, Powles TJ, Clézardin P, Aapro M, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol.* 2016;27(3):379-90.
58. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1396-405.
59. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(7):679-91.
60. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone.* 1999;25(1):97-106.
61. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone.* 1996;18(2):75-85.
62. Tabane K, Vorobiof DA. Bone targeted therapies in early breast cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2011;12(4):412-23.
63. Dunford JE, Rogers MJ, Ebetino FH, Phipps RJ, Coxon FP. Inhibition of Protein Prenylation by Bisphosphonates Causes Sustained Activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2006;21.
64. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res.* 1998;13(4):581-9.
65. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist.* 2004;9 Suppl 4:3-13.
66. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, Ebetino FH, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res.* 2000;60(11):2949-54.
67. Jagdev SP, Coleman RE, Shipman CM, Rostami HA, Croucher PI. The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer.* 2001;84(8):1126-34.
68. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1(2):232-41.
69. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to

chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(3):955-62.

70. Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M, Mäkelä P, Sarna S, Elomaa I. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1341-7.

71. Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M, Mäkelä P, Sarna S, Elomaa I. Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antioestrogens. *British Journal of Cancer*. 1997;75:602 - 5.

72. Greenspan SL, Brufsky AM, Lembersky BC, Bhattacharya RK, Vujevich KT, Perera S, et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26 16:2644-52.

73. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gutcher SA, Ellis SP, Thorpe R, et al. OC5. Prevention of anastrozole induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant breast cancer therapy: Two year results from the ARIBON study. *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34:51-2.

74. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):631-41.

75. Hines SL, Mincey BA, Dentchev T, Sloan JA, Perez EA, Johnson DB, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009;117:603-9.

76. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, Apffelstaedt JP, Clack G, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):967-75.

77. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C, Seidler C, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer*. 2012;118(5):1192-201.

78. Llombart A, Frassoldati A, Pajja O, Sleeboom HP, Jerusalem G, Mebis J, et al. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer*. 2012;12(1):40-8.

79. Coleman R, de Boer RH, Eidtmann H, Llombart A, Davidson NGP, Neven P, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24 2:398-405.

80. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol*. 2013;24(2):398-405.

81. Thiebaud DL, Sauty A, Burckhardt P, Leuenberger P, Sitzler L, Green JR, et al. An In Vitro and In Vivo Study of Cytokines in the Acute-Phase Response Associated with Bisphosphonates. *Calcified Tissue International*. 1997;61:386-92.

82. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5132-9.

83. Edwards B, Usmani S, Raisch DW, Mckoy JM, Samaras AT, Belknap SM, et al. Acute kidney injury and bisphosphonate use in cancer: a report from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Journal of oncology practice*. 2013;9 2:101-6.
84. Van Poznak CH, Somerfield MR, Moy B. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update Summary. *Journal of oncology practice*. 2017;13 12:822-4.
85. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RGG. Overview of bisphosphonates. *Cancer*. 1997;80.
86. Bergner R, Diel I, Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M. Differences in Nephrotoxicity of Intravenous Bisphosphonates for the Treatment of Malignancy- Related Bone Disease. *Oncology Research and Treatment*. 2006;29:534 - 40.
87. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol*. 2006;17(6):897-907.
88. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341-7.
89. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol*. 2014;10(2):257-75.
90. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294-301.
91. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res*. 2000;15(4):613-20.
92. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2013;28(8):1729-37.
93. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):373-90.
94. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
95. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):243-54.
96. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):2-10.
97. Moore MM, Beith JM. Acute unilateral anterior uveitis and scleritis following a single infusion of zoledronate for metastatic breast cancer. *Med J Aust*. 2008;188(6):370-1.
98. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1275-9.
99. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(11):2169-74.

100. Yang Y, Ma Y, Sheng J, Huang Y, Zhao Y, Fang W, et al. A multicenter, retrospective epidemiologic survey of the clinical features and management of bone metastatic disease in China. *Chin J Cancer*. 2016;35:40.
101. Henrot P, Leroux A, Barlier C, Génin P. Breast microcalcifications: the lesions in anatomical pathology. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(2):141-52.
102. Azam S, Eriksson M, Sjölander A, Gabrielson M, Hellgren R, Czene K, et al. Mammographic microcalcifications and risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;125(5):759-65.

