



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ADJUVAN AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANAN ERKEN EVRE
MEME KANSERLİ HASTALARDA VÜCUT YAĞ ORANININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Ziya KALKAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR - 2017



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ADJUVAN AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANAN ERKEN EVRE
MEME KANSERLİ HASTALARDA VÜCUT YAĞ ORANININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Ziya KALKAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. M.Ali KAPLAN
TEZ DANIŞMANI**

DİYARBAKIR - 2017

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Yrd. Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Yrd. Doç. Dr. Emre AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Abdullah KARAKUŞ, Uz. Dr. Fatma YILMAZ AYDIN, Uz. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uz. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uz. Dr. Zeynep ORUÇ, Uz. Dr. Halis YERLİKAYA, Uz.Dr. Hikmet SOYLU, Uz. Dr. Ali Veysel KARA, Uz. Dr. Belma Özlem TURAL BALSAK, Uz. Dr. Berat EBİK, Uz.Dr. Nadiye AKDENİZ, Uz. Dr. Mehmet GÜVEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. M. Ali KAPLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin birçok aşamasında yanımda olup yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Reşit YILDIRIM'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında yanımda olup hayatıma renk katan, her zaman ve her koşulda desteğini esigemeyen mutluluk kaynağım, meslektaşım, biricik eşim Tuğba'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ziya KALKAN

Diyarbakır-2017

ÖZET

Giriş ve amaç: Obezite postmenopozal meme kanseri gelişimi için bir risk faktörü ve meme kanseri için bir kötü prognoz göstergesidir. Aromataz inhibitörleri genelde postmenapozal dönemde olmak üzere premenopoz hastalarda LHRH analogu ile birlikte kullanılmaktadırlar. Birçok çalışmada etkinliğine dair veriler açıklanmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar obez hastalarda aromataz inhibitörlerinin daha az etkili olabileceği ve bunun muhtemel periferik yağ dokusunda aromataz enzim aktivitesinde artış ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Obez hastalarda aromataz inhibitörlerine karşı direnç ve daha düşük sağkalım olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın hedefi, vücut yağ oranının; meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörlerine karşı direnci göstermede ve düşük sağkalım üzerine VKİ (vücut kitle indeksi) gibi parametrelere göre daha etkili bir parametre olup olmadığını araştırmak.

Materyal ve metod: Ocak 2001-Mart 2017 yılları arasında meme kanseri tanısı almış erken evre olan ve opere edilen adjuvan aromataz inhibitörü tedavisi almış 18 yaşından büyük, vücut yağ oranı (Tanita cihazı ile) ölçümleri yapılmış 222 hasta ile çalışma yapıldı. Postmenapoz hastalar (n=192) ayrıca analiz edildi. Hastaların demografik özellikleri, vücut yağ oranı, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi hasta dosyalarından değerlendirildi. Hastalar vücut yağ oranı (FAT%), vücut kitle indeksine (VKİ) göre analiz edildi. Tanıdan nüks tarihine kadar geçen süre hastalısız sağkalım (HSK) olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastalarda (n=222); ortalama boy $157 \pm 6,432$ cm, ortalama kilo 78 ± 14 kg, median vücut yüzey alanı $1,78 (1,32-2,16)$ m² ve ortalama VKİ'si $30,9 \pm 5,89$ olarak tespit edildi. Tanita cihazı ile tartılan hastaların vücut yağ oranı yüzdesi (FAT%); ortalama $39,9 \pm 6,94$, hastaların vücut yağsız kitle yüzdesi; ortalama $60,1 \pm 6,89$ tespit edildi. VKİ < 30 ve VKİ ≥ 30 olan hasta grupları analiz edildi (p=0.873). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm hastalarımızı fatmass oranı 45'den küçük ve büyük olarak kategorize edilerek hastalısız sağkalım bilgileri değerlendirildi (p=0.015). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Multivariate analizde yaş, grade ve fatmass değişkenleri hastalısız sağkalımı anlamlı etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu. Fatmass [<45 ve ≥ 45 , OR (odds ratio): 3,511

, %95 CI:1,568-7,865, p=0.002], grade [OR:2,124, %95 CI:1,140-3,955, p=0.018], yaş [<50 ve >50 , OR:0,942, %95 CI=0,912-0,973, $p<0.001$].

Hastalarımızın 192'si (%86,5) postmenopozal olarak tespit edildi. Postmenopozal hastaların tanı anında ortalama yaş 59 (42-91) idi. Çalışmaya alınan postmenopozal hastalarda ortalama boy $157 \pm 6,710$ cm, median kilo $78,6 \pm 13,6$ kg, median vücut yüzey alanı $1,78$ ($1,32-2,16$) m² ve ortalama VKİ'si $30,9 \pm 5,66$ olarak tespit edildi. Tanita cihazı ile tartılan hastaların vücut yağ oranı yüzdesi (FAT%); ortalama $40,1 \pm 6,65$, hastaların vücut yağsız kitle yüzdesi; ortalama $59,9 \pm 6,59$ tespit edildi. Postmenopozal hastalarımızı VKİ (Vücut Kitle İndeksi) <30 ve ≥ 30 olarak ayırıp analiz ettik ($p=0.936$). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Postmenopoz hastalarımız fatmass oranı 45'den küçük ve büyük olarak kategorize edilerek hastalısız sağkalım bilgileri değerlendirildi ($p=0.037$). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Multivariate analizde fatmass değişkeni hastalısız sağkalımı anlamlı etkileyen tek bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Fatmass [<45 ve ≥ 45 , OR (odds ratio): 3,157, %95 CI:1,234-8,078, $p=0.016$].

Tartışma ve sonuç: Literatürde meme kanseri olan hastalarda vücut yağ oranının hastalısız sağkalım ve prognoz üzerine direk etkisini baz alarak yapılan çalışmaya rastlanılmamıştır. Literatürdeki tüm çalışmalar postmenopozal erken evre meme kanseri hastalarındaki aromataz inhibitörlerine karşı direnci vücut kitle indeksi (VKİ) ile açıklamışlardır, aromataz inhibitör direncini vücut yağ oranı (fatmass) ile açıklayan herhangi bir çalışma yoktur. Çalışmamız vücut yağ oranının (fatmass) aromataz inhibitörlerine karşı direnci öngörmeye vücut kitle indeksinden (VKİ) daha başarılı olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Aromataz inhibitörleri, Vücut yağ oranı

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a risk factor for postmenopausal breast cancer development and a poor prognostic factor for breast cancer. Aromatase inhibitors are used with LHRH analogues, predominantly in postmenopausal period as well as in premenopausal patients. The efficacy data are proven in many studies. However, recent studies suggest that aromatase inhibitors may be less effective in obese patients and this may be related to increased aromatase enzyme activity in the peripheral fat tissue. In obese patients, resistance to aromatase inhibitors and lower survival rate has been shown. The aim of this study is to investigate the role of body fat mass ratio in developing resistance to aromatase inhibitors in breast cancer patients and its efficacy comparison with VKI on lower survival rates.

Materials and Methods: We studied 222 patients who had an early stage breast cancer diagnosis between January 2001 and March 2017 and treated with adjuvant aromatase inhibitor treatment with age greater than 18 years. All patients body fat mass ratio were assessed by Tanita. Postmenopausal patients (n=192) were also analyzed. Patients' demographic characteristics, body fat mass ratio, body surface area, body mass index were recorded from patient files. Patients were analysed for body fat mass ratio (FAT%) and body mass index (BMI). The time from diagnosis to relapse was accepted as disease free survival (HSC).

Findings: All patients were found to have an average height of $157 \pm 6,432$ cm, a mean weight of 78 ± 14 kg, a median body surface area of 1.78 (1,32-2,16) and a mean BMI of $30,9 \pm 5,89$. Mean body fat mass ratio of patients, which were assessed by Tanita device (FAT%), was 39.9 ± 6.94 , and mean of body fat-free mass of patients was $60,1 \pm 6,89$. When patients were analyzed in two groups according to BMI <30 and BMI ≥ 30 ($p=0.873$), there was no statistically significant difference between the two groups. The disease-free survival data were evaluated by randomizing the patients according to fat mass ratio lower and higher than (45%). There was a statistically significant difference between the two groups ($p=0.015$). In multivariate analysis, age, grade and fatmass variables were independent predictors of disease-free survival (Fat mass ; <45 and ≥ 45 , OR (odds ratio):

3,511, 95% CI: 1,568-7,865 ; p=0.002, grade [OR: 2,124, 95% CI: 1,140-3,955, age [<50 and > 50, OR: 0.942, 95% CI = 0.912-0.973, p <0.001])

192 of our patients (86.5%) were postmenopausal. The mean age at the time of diagnosis of postmenopausal patients was 59 (42-91) years. In postmenopausal patients, the average height was 157 ±6,71 cm, the median weight was 78,6 ±13,6 kg, the median body surface area was 1.78 (1.32-2.16) and the mean BMI was 30.9 ±5, respectively. According to the parameters assessed by Tanita device (FAT%), mean fat mass ratio was 40.1 ±6.65, and average ratio of body fat-free mass of patients was detected 59.9 ±6.59. We separated and analyzed postmenopausal patients in two groups according to BMI (Body Mass Index) <30 and ≥30 . There was no statistically significant difference between the two groups (p=0.936). Disease-free survival data were evaluated by categorizing our postmenopausal patients as fat mass ratio lower and higher than 45 %. There was a statistically significant difference between the two groups (p=0.037). In multivariate analysis, fat mass variant was found to be the only independent prognostic factor that significantly affected disease-free survival. (fat- mass ; <45 and ≥45, OR (odds ratio): 3,157, 95% CI: 1,234-8,078, p=0.016).

Discussion and conclusion: In the literature, there is no study evaluating the direct effect of body fat mass ratio on disease-free survival and prognosis in patients with breast cancer. All studies in the literature demonstrating resistance to aromatase inhibitors in postmenopausal early stage breast cancer patients were done with body mass index (BMI). Additionally there is no study evaluating the association of body fat mass ratio (fatmass) with aromatase inhibitors resistance. Our study was the first study showing that body fat mass ratio (fatmass) is more successful than body mass index (BMI) in predicting resistance to aromatase inhibitors.

Keywords: Breast cancer, Aromatase inhibitors, Body fat mass ratio

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tarihçe	3
2.2. Meme Anatomisi	3
2.2.1 Memenin Makroskopik Anatomisi	3
2.2.2. Memenin Mikroskopik Anatomisi ve Histolojisi	3
2.2.3. Memenin Arterleri ve Venleri	4
2.2.4. Memenin Lenfatik Drenajı ve Aksilla	5
2.3. Meme Kanseri	6
2.3.1. Tanım, İnsidans ve Epidemiyoloji	6
2.3.2. Mortalite	6
2.3.3. Meme Kanserinde Risk Faktörleri	6
2.3.3.1.Cinsiyet	6
2.3.3.2.Yaş	7
2.3.3.3. Kanser Öyküsü	7
2.3.3.4. Aile Öyküsü	7
2.3.3.5.Genetik Etkenler	7
2.3.3.6. Premalign Lezyonlar	8
2.3.3.7. Irk	8
2.3.3.8. Doğurganlık , Emzirme ve Hormonlar	8
2.3.3.9. Diyet Alışkanlığı	8
2.3.3.10. Obezite	9
2.3.3.11. Alkol	9

2.3.3.12. Sigara	9
2.3.4. Meme Kanserinin Sınıflandırılması	11
2.3.4.1. Tümörün Histopatolojik Sınıflandırılması	11
2.3.4.1.1. Duktal Karsinoma In Situ (DCIS)	11
2.3.4.1.2. Lobuler Karsinoma In Situ (LCIS)	11
2.3.4.1.3. İnvaziv Duktal Karsinom	11
2.3.4.1.4. İnvaziv Lobüler Karsinom	12
2.3.4.1.5. İnflamatuar Karsinom	12
2.3.4.1.6. Paget Karsinomu	12
2.3.4.2. Tümörün Moleküler ve İmmunohistokimyasal Sınıflandırılması	
Östrojen, Progesteron Reseptörleri ve c-erbB2	14
2.3.5. Meme Kanserinde Evreleme	16
2.3.6. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	18
2.3.6.1. Aksiller Nod Tutulumu	18
2.3.6.2. Tümör Boyutu	19
2.3.6.3. Uzak Metastaz Derecesi	19
2.3.6.4. Tümör Evresi	19
2.3.6.5. Tümör Gradı	19
2.3.6.6. Lenfovasküler İnvazyon	19
2.3.6.7. Östrojen ve Progesteron Reseptörleri	20
2.3.6.8. HER-2/neu Durumu	20
2.3.6.9. Tümör Hücre Proliferasyonu	20
2.3.7. Meme Kanserinde Tedavi	21
2.3.7.1. Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi	21
2.3.7.1.1. Radikal Mastektomi	21
2.3.7.1.2. Modifiye Radikal Mastektomi	21
2.3.7.1.3. Meme Koruyucu Cerrahi	22
2.3.7.2. Radyoterapi	22
2.3.7.3. Kemoterapi	23
2.3.7.3.1. Adjuvan Kemoterapi	23
2.3.7.3.2. Metastatik Meme Kanserinde Kemoterapi	26
2.3.7.4. Hormonal Tedavi	26
2.3.7.4.1. Antiöstrojen Tedavi	26

2.3.7.4.1.1.Tamoksifen	27
2.3.7.4.1.2.Fulvestran	27
2.3.7.4.2.Aromataz İnhibitörleri	28
2.3.7.4.3.GnRH Agonistleri	31
2.3.7.4.4. Anti-HER-2/neu Antikor Tedavisi	32
2.4. Obezite ve Kanser	34
2.5.Obezite Değerlendirme	36
2.5.1. Obezite Ölçüm Yöntemleri	36
2.5.1.1.Tanita Cihazı	36
2.5.1.2.Vücut Kitle İndeksi (VKI)	37
3.MATERYAL VE METOD	38
3.1.Etik	38
3.2.Veri ve Spesmen Toplama	38
3.3. Biyokimyasal Ölçümler	38
3.4. İmmünohistokimyasal Boyama ve Mikroskopi	39
3.5. Vücut Kitle İndeksi Hesaplanması	39
3.6. İstatistik Yöntemi	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKLAR	61

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfalar

Şekil 1: Memenin anatomisi ve toraks duvarı ile ilişkisi	4
Şekil 2: Visseral Obezite, Dismetabolizma ve Kanseri ilişkisi	35
Şekil 3: Adinopektin, obezite kanseri ilişkisi	36
Şekil 4: VKİ (30 un altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p:0.873)	42
Şekil 5: Fatmass (35 in altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p:0.890)	43
Şekil 6: Fatmass (40 in altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p:0.566)	44
Şekil 7: Fatmass (45 in altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p:0.015)	45
Şekil 8: VKİ (30 un altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p:0.936)	49
Şekil 9: Fatmass (30 un altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p:0.134)	50
Şekil 10: Fatmass (35 in altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p:0.883)	51
Şekil 11: Fatmass (40 in altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p:0.796)	52
Şekil 12: Fatmass (45 in altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p:0.037)	53

TABLO LİSTESİ

	Sayfalar
Tablo 1: Meme Kanserinin risk faktörleri	10
Tablo 2: Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması	13
Tablo 3: Primer Tümör (T)	16
Tablo 4: Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Klinik Sınıflandırma	17
Tablo 5: Patolojik Sınıflama (pN)	17
Tablo 6: Uzak Metastaz(M)	18
Tablo 7: "The American Joint Committee on Cancer" 2010 yılında aşağıdaki sınıflamayı önermiştir	18
Tablo 8: St Gailen Konsensüsü erken evre meme kanseri risk grupları	24
Tablo 9: Güncel Adjuvan Kemoterapi Seçenekleri	25
Tablo 10: VKI göre obezite sınıflaması	37
Tablo 11: Meme kanserli hastaların klinikopatolojik, demografik ve tedavi özellikleri	41
Tablo 12: Tüm meme kanserli hastalar sağkalıma etkili faktörlerin multivariate analizi	46
Tablo 13: Meme kanserli postmenapoz hastaların klinikopatolojik ve demografik özellikleri	48
Tablo 14: Postmenapoz kanserli hastalar sağkalıma etkili faktörlerin multivariate analizi ..	54

KISALTMALAR

A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D)
AC	: Doksorubisin-Siklofosamid
AI	: Aromataz inhibitörü
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
CIS	: Duktal karsinoma insitu
DC	: Doksetaksel-Siklofosamid
DCIS	: Duktal karsinoma insitu
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
ER (-)	: Östrojen reseptörü negatif
ER (+)	: Östrojen reseptörü pozitif
ER	: Östrojen reseptörü
FAC	: Fluorourasil & adriamisin & siklofosamid
FAT (%)	: Vücut yağ oranı yüzdesi
FATMASS	: Vücut yağ oranı
FEC	: Fluorourasil & epirubisin & siklofosamid
FİSH	: Flöresan in situ hibridizasyon
GSK	: Genel sağkalım
HER-2	: Human Epidermal Büyüme Faktör Reseptör2
HSK	: Hastalıksız sağkalım
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
LCIS	: Lobüler karsinoma insitu
LHRH	: Lüteinleştirici hormon releasing hormon
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
mTOR	: Mammalian Target Of Rapamycin

PI3K	: Fosfatidil inositol3-kinaz
PR (-)	: Progesteron reseptörü negatif
PR (+)	: Progesteron reseptörü pozitif
PR	: Progesteron reseptörü
RT	: Radyoterapi
SM	: Simplemastektomi
TAC	: Doksetaksel & adriamisin & siklofosamid
TNF- α	: Tümör nekroz faktör
TNM	: Tümör Nod Metastaz
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organisation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücut yağ oranı veya vücut yağ yüzdesi, kişinin vücudunda bulunan yağ doku ağırlığının kişinin toplam ağırlığına oranıdır veya yüzdesidir. Sıklıkla kullanılan vücut kitle indeksinin aksine, boy ve kilodan bağımsız olarak vücut kompozisyonu hakkında bilgi veren vücut yağ oranı, kişinin sağlığı ve kondisyonunu belirlemek açısından önemli bir veridir. Meme kanseri ve diğer kanserlerde tedavi rejimleri genelde vücut yüzey alanı hesaplamalarına göre yapılır. Burda esas olan boy ve kilodur. Ancak obez hastalar gibi yağ oranının yüksek olduğu hastalarda ilacın vücuttaki dağılımındaki değişim gibi faktörlerle etkinlik profili değişebilir.

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık malign tümör olup, kadınlarda tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (1). Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında ikinci sırada yer almaktadır (2). Meme kanseri farklı prognostik özellikleri olan, klinik, patolojik ve moleküler açıdan çeşitli spektrumları içeren, farklı biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur (3,4).

Meme kanserine erken evrede tanı konulmasına rağmen hastalarda nüksler görülmektedir. Erken evre meme kanserinde nükslerin engellenmesi amacıyla evre, lenf nodu tutlumu, yaş, performans durumu, tümör boyutu, tümör grade, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, östrojen reseptör (ER) durumu, progesteron reseptör (PR) durumu, human epidermal growth factor reseptör-2 (HER-2) durumu gibi bir takım prognostik ve prediktif faktörler göz önüne alınarak kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapi ve hedef tedaviler kullanılabilir. Aromataz inhibitörleri genelde postmenapozal dönemde olmak üzere premenopoz hastalarda da LHRH analogu ile birlikte kullanılmaktadırlar. Birçok çalışmada bu hasta grubunda etkinliğine dair veriler açıklanmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar obez hastalarda aromataz inhibitörlerinin daha az etkili olabileceği ve bunun muhtemel obez hastalardaki periferik yağ dokusunda aromataz enzim aktivitesinde artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir (5,6).

Hayvan deneylerinde farelerde kilo alımı ile yüksek açlık kan şekeri ve bozulmuş glikoz toleransı gibi obezitenin gelişimi ile ilişkili metabolik anormallikler gözlenmiştir. Bu farelerde ayrıca hiperinsülinemi ve insülin direnci geliştiği tespit edilmiştir. Obez farelerin yağsız farelere kıyasla daha yüksek bir tümör büyüme hızı olduğu ve obez farelerde letrozole yanıtın önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (7).

Obez hastalarda aromataz inhibitörlerine karşı dirence ilişkin ATAC çalışmasının verileri gibi birçok çalışma ve metaanaliz yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda obez hastalarda aromataz inhibitörlerine karşı direnç ve daha düşük sağkalım olduğu gösterilmiştir (8). Bu analizlerde obezite parametresi olarak VKİ (vücut kitle indeksi) kullanılmış olup bu konu ile alakalı literatürde obezite parametresi olarak vücut yağ oranı kullanan çalışma yoktur.

Bizim amacımız vücut yağ oranının erken evre meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörlerine karşı direnci göstermede daha etkili bir parametre olup olmadığını araştırmak.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Meme, muayene ederken göz ve elle ulaşılması en kolay organlardan biri olduğundan bu organda ortaya çıkan patolojik değişiklikler ilk çağlardan beri insanların ve hekimlerin dikkatini çekmiş, dolayısıyla da önemli gözlemlerin yapılmasını sağlamıştır.

İlk kez İskenderiye’li Leonides Milattan Sonra 100. yıllarda birbirini izleyen kesi ve koterizasyon yaparak sağlam meme dokusu ile birlikte tümör dokusunu çıkarmıştır (9). Halsted, 1882’de ilk radikal mastektomiye yapmış, 1894 yılında da meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu ve lenfatik yoluyla aksillaya yayıldığını varsayımına dayanan Halstedian Hipotezi’ni tariflemiştir. 1940’lı yıllarda ise ameliyattan sonra memenin ışınlanmasını gerektiren meme koruyucu ameliyatlara uygulanmaya başlamıştır (10).

2.2. Meme Anatomisi

2.2.1 Memenin Makroskopik Anatomisi

Meme göğüs ön duvarında 2-6. interkostal aralıklarda yer alan, medialde sternum lateral kenarıyla, lateralde ön veya orta aksiller çizgi arasında, aksillaya doğru uzantısı olan, pektoral major kası üzerinde yerleşmiş modifiye apokrin bir bezdir (11).

Pektoral fasyanın memeyi çevreleyen yüzeysel ve derin katları arasında “Cooper” ligamanları bulunur. Bu ligamanlarda meme kanseri, yağ nekrozu ve enfeksiyon gibi fibrozise neden olan olaylar sonucunda kısalma meydana gelir. Kısalan ligaman meme cildini içeri doğru çekerek ve memede içeri doğru çöküntülere neden olur. Bu durum, özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir. Meme erkeklerde görev yapmayan bir bezdir. Meme dokusunun gerçek fonksiyonu, laktasyon yani süt sekresyonudur (12).

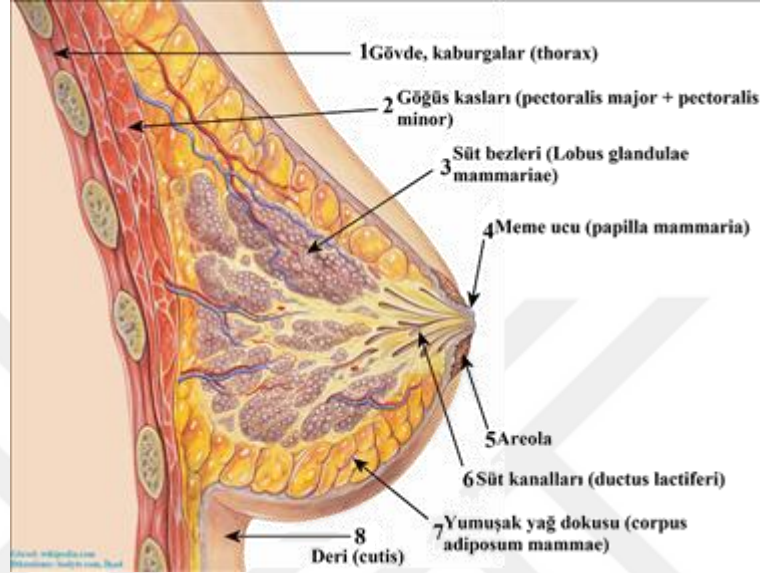
2.2.2. Memenin Mikroskopik Anatomisi ve Histolojisi

Meme temel olarak bez dokusu, bağ dokusu ve yağ dokusundan oluşur.

Meme, asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ile onları destekleyen kas ve fasya elemanları, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinir ve lenfatikleri içerir. Epitelyal parankim, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur. Her lob 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde, toplayıcı bir duktus çevresinde gruplaşmış, sayıları 10

ile 300 arasında değişen asini bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar (12,13,14).

Memenin üst-dış kadranı diğer kadranlara nazaran çok daha fazla glandüler elemanlar içerdii için meme tümörleri bu kadranda daha sık görülür (15,16).



Şekil 1: Memenin anatomisi ve toraks duvarı ile ilişkisi (16).

2.2.3. Memenin Arterleri ve Venleri

Memenin santral ve medial bölümlerini arteria mammaria internanın ramus perforantesleri, üst dış bölümü de a. Thoracica lateralis besler. Meme ayrıca a. Thoracica acromialis'in pectoral dalından, 3.,4. ve 5. interkostal arterlerin lateral dalları ile a. subscapularis ve a.thoracodorsalis'ten kan alır. Memenin süperfisyal subkutanöz venleri, süperfisyal fasyanın hemen altında bulunur. Bunlardan transvers dizilenler sternum kenarında birleşerek vena thoracica internaya, longitudinal dizilenler ise sternal çentiğe doğru birleşip boyun alt bölümündeki süperfisyal venlere dökülür. Memenin derin venleri internal torasik, aksiller vene ve vena cava superiora boşalır. Bu üç venöz yolla karsinom embolileri akciğer metastazlarına neden olabilir. Memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında ilişki bulunması ise meme kanserinde ortaya çıkan vertebra metastazlarının açıklanması açısından önemlidir (11,13,14).

2.2.4. Memenin Lenfatik Drenajı ve Aksilla

Memenin superfisyel lenfatikleri, meme derisinin hemen altında bulunur. Memenin her bölümünde lenfatik akım sentrifungaldır. Meme lenf akımının %75'i aksillaya, %25'i de internal mammaria lenf nodlarına olur. Memenin her bölgesinde hem aksillaya hem de internal mammariaya lenf akımı olabilir.

Aksiller lenf nodu sistemi, çoğu mikroskopik çapta 30-50 adet lenf nodundan oluşan bir bütündür.

Bu lenf nodları 6 grupta incelenir:

1. Mammaria eksterna lenf nodları
2. Skapuler lenf nodları
3. Santral lenf nodları
4. İnterpektoral lenf nodları (Rotter)
5. Aksiller ven lenf nodları
6. Subklavikuler lenf nodları (17).

Metastatik yayılım ve anatomik yapıyı belirlemek için kullanılan başka bir yöntemde lenf nodları 3 grupta incelenir:

1. Düzey 1 lenf nodları: Pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde bulunur.
2. Düzey 2 lenf nodları: Pektoralis minör kasının arkasında bulunur.
3. Düzey 3 lenf nodları: Pektoralis minör kasının medial kenarının medialinde bulunur.

Mammaria interna lenf yolu diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodlarından kaynağını alır (14). Mammaria interna lenf nodları, parasternal bölgede interkostal aralıklarda (ilk 6 kıkırdak kostanın arkasında) ekstraplevral yağ dokusu içinde thoracica interna damarları çevresinde bulunur. Mammaria interna lenfatik zinciri üzerindeki lenf nodları genellikle çok küçük olup nadiren 5-6 mm büyüklüğünde olabilir. Mammaria interna lenfatik trunkusu solda duktus torasikusa, sağda ise her iki yanda boyun derin lenfatiklerine bazen de doğrudan subklavian-juguler ven birleşim yerine açılır (11).

2.3. Meme Kanseri

2.3.1. Tanım, İnsidans ve Epidemiyoloji

Memenin fonksiyonel duktoglandüler kompartmanından ve destek dokularından kaynaklanan kanser, meme kanseri olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünyada kadınlar arasında en yüksek kanser insidansı meme kanserine ait olup, toplam yıllık kanser tanılarının yaklaşık %25 'ini oluşturuyor. Toplamda kansere bağlı ölümlerde dünyada beşinci sıradadır. Kadınlar arasında kansere bağlı mortalitede ise, az gelişmiş ülkelerde %14.3 ile ilk sırada, gelişmiş ülkelerde ise %15.7 ile ikinci sıradadır (19). Ülkemiz 2013 Sağlık bakanlığı verilerine göre kadınlarda ensık görülen meme kanseri olup tüm kanserler arasında %29'nu oluşturmaktadır. Bir yıl içinde toplam 17.531 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (20). Meme kanserindeki artış, tarama yöntemlerinin daha sık ve düzenli kullanılmasına bağlı tanı oranındaki artışa ve toplumların ortalama yaşam sürelerinin uzamasıyla hastalığın ileri yaş grubunda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (21).

Metastazlar sonucunda lenfatik akımda obstrüksiyon olursa lenf akımının yönü değişir. Retromammarian lenfatiklere, substernal, mamma internaya; lateral interkostal lenfatiklere ve mediastene doğru akım olur. Rektus abdominis kası ve kılıfı aracılığıyla subdiyafragmatik ve retroperitoneal pleksuslar yoluyla karaciğer ve retroperitoneal lenf nodlarına direkt metastazlar olur (11,18).

2.3.2. Mortalite

Meme kanseri gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde 2013 yılında 234,580 kadın invaziv meme karsinomu tanısı almış ve 40,030 kadın bu hastalıktan dolayı hayatlarını kaybetmişlerdir (22). Ancak mamografik görüntülemelerdeki gelişmelere bağlı erken tanı konmasının ve adjuvan sistemik kemoterapi uygulamasının bir sonucu olarak son yıllarda hasta sağkalımlarında istikrarlı bir gelişme olmuştur (23).

2.3.3. Meme Kanserinde Risk Faktörleri (Tablo 1)

2.3.3.1. Cinsiyet

En önemli risk faktörüdür. Erkeklerde meme kanseri görülme sıklığı yaklaşık olarak %1'dir (24). Erkek meme kanserinin nadir olması ve kadın cinsiyete göre yaklaşık

1/100 oranında görülmesi, bu hastalığın tedavisinin kadınlar üzerinde odaklanmasına neden olmaktadır (25).

2.3.3.2.Yaş

Meme kanseri sıklığı yaşla belirgin ve sürekli şekilde artmaktadır. Bütün meme kanserli hastaların %75'ine postmenopozal dönemde tanı konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir (26).

2.3.3.3. Kanser Öyküsü

Kendisinde daha önce endometrium ya da over kanseri olan hastalarda meme kanseri riski 2 kat artmıştır. Meme kanserli hastalarda karşı memede meme kanseri gelişme riski yılda (%1–20) arasındadır (27).

2.3.3.4.Aile Öyküsü

Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri varlığı riski 2 kat artırmaktadır. Birinci dereceden akraba iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmıştır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu risk %50'ye ulaşabilmektedir (27). Özellikle BRCA1 (17q21), BRCA2 (13q14) ve TP53 gen mutasyonlarının varlığı ile meme kanseri riski artmaktadır. Ailevi meme kanseri olgularının çoğunda BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları saptanmıştır. TP53 ve PTEN mutasyonları ise ailevi meme kanseri olgularının %1'inden daha az kısmından sorumludur (28).

2.3.3.5.Genetik Etkenler

Tümör baskılayıcı genler hücre çoğalmasını baskılayan genlerdir. Meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'i kalıtsaldır ve bu kanserlerin oluşumuna tümör suppressör genlerdeki mutasyonlar yol açmaktadır. Kalıtsal meme kanserli kadınların ortalama yarısında BRCA1 geninde, 1/3'ünde de BRCA2 geninde mutasyon görülür (29). Ayrıca TP53, PTEN, p16 (MTS1), RB1, DCC, CHEK2, ATM, FOXP1 gibi tümör suppressör genlerdeki mutasyonların da kalıtsal meme kanserine yol açtıkları gösterilmiştir (30).

2.3.3.6. Premalign Lezyonlar

Benign meme lezyonları proliferatif ve non-proliferatif lezyonlar olarak ikiye ayrılır. Non-proliferatif lezyonlar genellikle meme kanseri riskinde artışa sebep olmazlar. Proliferatif lezyonlardan atipi içerenlerde meme kanseri riski 4-5 kat, atipi içermeyenlerde ise bu risk 2 kat artmıştır. Özellikle proliferatif, atipi içeren lezyonu olan ve birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü olan kadınlarda bu risk 11 kat artmıştır (31).

2.3.3.7 Irk

Amerika verilerine göre hispanik olmayan beyaz kadınlar en yüksek riske sahiptir. Önümüzdeki 20 yıl içinde 50 yaşında meme kanseri gelişme riski, bu grup için 1/15 iken Afro Amerikanlar için 1/20, Asya/ Pasifik adaları için 1/26, Hispanikler için 1/27 olarak öngörülmektedir. Bu farklılıklarla, etnik gruplar arasındaki genetik varyasyonun meme kanserinden en azından kısmen sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Bir bilinen örnek de BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonlarının insidansının farklı etnik gruplarda farklı frekanslarda ortaya çıkmasıdır (32).

2.3.3.8. Doğurganlık , Emzirme ve Hormonlar

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2-5 kat fazladır. Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme (>55 yaş) meme kanseri riskini artıran faktörlerdir. Oral kontraseptifler meme kanserin gelişme riskini küçük oranda (1.24 kat) artırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalkmaktadır (33). Menopoz sonrası hormon replasmanı meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu risk östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı ile daha da artmaktadır. Bu risk ilaçların bırakılmasıyla azalmakta ama azda olsa devam etmektedir (34). Emzirme ne kadar uzun süreli olursa risk o ölçüde azalır. Laktasyon ovulasyonu baskılar (32).

2.3.3.9. Diyet Alışkanlığı

Büyük çalışmalar, meme kanser gelişme riski ile herhangi bir besin maddesi korelasyonu arasındaki ilişki bulma konusunda başarısız olmuştur. Batı tipi beslenme; dengeli beslenme, bol sebze, meyve tüketilmesi, düşük yağlı ve yüksek lifli gıdalarla beslenme meme kanseri gelişme riskini azaltmaktadır (35). Kafeinin meme kanser riskini

azalttığı, orta veya ağır derecede alkol tüketiminin ise riski arttırdığı belirtilmiştir. Yüksek östrojen düzeyleri ve daha düşük folat düzeyleri bu ilişkiye sebep olabilir (32).

2.3.3.10. Obezite

Obezite üzerinde en çok çalışılan konudur. Vücut yağ dokusu arttıkça endojen estrogen üretimi artmaktadır. Çünkü bilindiği gibi yağ dokuları androjenleri estrogenlere metabolize eder. Ayrıca obezite steroid hormon bağlayan globulin düzeylerini de azaltır, bu da serbest estrogen düzeylerini artırır (36). Postmenopozal obezite varlığında ise meme kanseri riski %30-50 kadar artmıştır. Öte yandan santral obezite de postmenopozal meme kanseri gelişiminde bağımsız bir prediktör olarak belirlenmiştir (37).

2.3.3.11. Alkol

Alkol tüketimi meme kanseri riskini artırmaktadır. Alkolün meme kanseri üzerine etkisi diyetle düşük folat alımı ile ilişkili olabilir. Diyette bulunan folat alkolün olumsuz etkisini azaltabilir (38).

2.3.3.12. Sigara

Meme kanseri gelişimi ile antiöstrojenik etkisi olan sigara arasında bir ilişki bulunamamıştır (39).

Tablo 1: Meme Kanserinin risk faktörleri (40,41).

4 Kat Rölatif Risk
-İleri yaş
-Kuzey Avrupayada Kuzey Amerika'da doğmuş olma
-Yüksek Premenopozal kan IGF-1düzeyi
-Yüksek Postmenopozal kan östrojen düzeyi
-Anne veya Kızkardeşte meme kanseri öyküsü
2-4 Kat Rölatif Risk
-Yüksek sosyo ekonomik durum
-İlk doğumunun 30 yaşın üzerindeyken olması
-Bir memede kanser öyküsü olması
-Herhangi birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü olması
-Memede benign proliferatif hastalık olması, mamografide displastik değişiklikler görülmesi, ya da toraks ve mediasten bölgesine yüksek doz
1,1-1,9 Kat Rölatif Risk
-Nulliparite
-Erken Menarş (<11yaş)
-Geç Menopoz(>55yaş)
-Postmenopozal Obezite
-Yüksek doymuş yağ diyeti
-Şehirde ve kuzey Amerika'da ikamet etme
-45 yaş üstü beyaz ırk
-45 yaş altı siyah ırk
-Endometriyum/ over kanseri öyküsü
Koruyucu Faktörler
-Fiziksel Aktivite
-Monoansature yağ tüketimi: Özellikle zeytinyağı tüketiminin fazla
-İlk adetini 15 yaşından sonra görme
-Asya İrki
-37 yaşından önce cerrahi kastrasyon
-Erken menopoz

2.3.4. Meme Kanserinin Sınıflandırılması

2.3.4.1. Tümörün Histopatolojik Sınıflandırılması

2.3.4.1.1. Duktal Karsinoma In Situ (DCIS)

Bazal membran invazyonu yapmamış intraduktal karsinomlardır. Daha çok postmenopozal kadınlarda görülürler ve tarama mamografilerin yaygınlaşmasıyla bugün meme malign hastalıklarının %30'unu teşkil etmektedir. Tedavi edilmediklerinde 10 yıllık izlemde DCIS tespit edilen bölgede %30-50 oranında invaziv duktal karsinom gelişir. Aksilla metastaz oranları %1-2 kadardır ve basit mastektomi ile %99 kür sağlansa da güncel yaklaşım, meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi minimal rekürrens riski ve kozmetik sonuç nedeniyle önerilmektedir (42). Değişik morfolojik türleri vardır, en sık görülenler; papiller, solid, kribriform, mikropapiller ve komedokarsinom alt gruplarıdır. İlk dördü nonkomedo olarak toplanır ve böylece iki başlık altında komedo ve nonkomedo olarak ayrılırlar. Komedokarsinom, oldukça büyük boyutlu (5cm'yi aşan) ve ensik görülen tiptir. Malignite potansiyeli diğer türlere göre daha yüksektir. Düşük östrojen reseptör pozitivitesi, artmış Cerb B-2 özellikleriyle daha agresif biyolojik özelliklere sahiptir (43).

2.3.4.1.2. Lobuler Karsinoma In Situ (LCIS)

Genellikle premenopozal kadınlarda başka nedenlerle yapılan biyopsilerde insidental olarak ortaya çıkar. Yaklaşık %30-40 oranında bilateral, %70 oranında mültisentriktir (44). Genelde ER ve PR pozitif, Cerb B-2 negatif bulunur. Sadece biyopsi alınan olgularda 15-20 yıl içerisinde yaklaşık %20-30 oranında karsinom gelişir. Gelişen invaziv karsinomların yaklaşık yarıya yakını karşı memededir, invaziv karsinomlar duktal veya lobuler olabilir (45).

2.3.4.1.3 İnvaziv Duktal Karsinom

En sık görülen meme kanseri formudur. İnvazif karsinomların % 85-90'ı duktus epitelinden kaynaklanır. Tümör bazal membranı aşmıştır. İnvazyon ve metastaz yeteneği vardır (46).

Her yaşta görülebilmekle birlikte 50-60 yaşlar arasında en sık görülür. %15 multifokal, %5 bilateral izlenebilir. Prognozu tümörün boyutuna, derecesine, nodal evresine ve reseptör durumuna bağlıdır. Küçük olanlar klinik olarak gizli olmakla birlikte palpe edilebilenler sert, kötü sınırlı, az hareketli, ağrısız, ciltte ya da meme başında çekintiye neden olan kitle şeklinde ortaya çıkarlar (47). BRCA 1 ilişkili meme kanserleri

genellikle invaziv duktal karsinomdurlar, diferansiasyonları azdır, hormon reseptörleri negatiftir ve çoğu zaman üçlü negatiflik mevcuttur (ER, PR ve HER-2 negatif), over kanseri gibi bazı kanserler ile birliktelikleri fazladır ve bilateral olma oranı sporadik vakalara göre daha yüksektir (48).

2.3.4.1.4. İnvaziv Lobüler Karsinom

İnvaziv lobüler karsinom ikinci en sık invaziv meme kanseridir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturur (49). En sık 40-60 yaşları arasında görülür, multisentrik olma oranı %20'den fazladır. Multifokal görülme oranı ise %10-20 arasındadır (47). Yavaş büyüme paterni ve belirgin mammografik görüntüleme özelliklerin olmaması nedeniyle geç tanı alabilmektedirler ve %90'ın üzerinde östrojen reseptörü pozitifdir (50).

2.3.4.1.5. İnflamatuvar Karsinom

İnflamatuvar meme kanseri tüm meme kanserlerinin %2-5'ini oluşturan nadir görülen bir meme kanseridir (51). Klinik olarak memenin üçte birini ya da daha fazlasını tutan ödem ve eritem görülür. Genelde ele gelen kitle yoktur (52). Ekstraparankimal bulgu olarak kas tutulumunu gösteren pektoral kontrastlanma ve prepektoral yağ planında silinme izlenebilir. Aksiller, subpektoral, supraklaviküler ve internal mamarian lenfadenopatiler görülebilir (53).

2.3.4.1.6. Paget Karsinomu

Meme başının Paget hastalığı meme kanserlerinin %1-3'ünü oluşturur (54). Altta yatan kanser sıktır. Ele gelen kitlesi olan veya şüpheli mamografik bulguları olan hastalarda invaziv kanser ile birliktelik daha olasıdır ve bu hastalarda prognoz daha kötüdür (55). Klinik olarak meme başında ve/veya areolada iyileşmeyen ekzematoid değişiklikler görülür (47).

Tablo 2: Meme Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflaması (56).

		1. İntraduktal papillom		
	A.Benign	2. Meme başı adenomu		
		3.Adenom	a.Tübüler	
			b.Laktasyon	
		1. Noninvaziv	a.İntraduktal (insitu duktal)	
			b.İnsitu lobüler karsinom	
			a. İnvaziv duktalkarsinom	
			b. İntraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom	
I.Epitelyal Tümörler			c. İnvaziv lobüler karsinom	
			d. Müsinöz karsinom	
			e. Medüller karsinom	
		B.Malign	2.İnvaziv	f. Papiller karsinom
				g. Tübüler karsinom
			h. Adenoid kistik karsinom	
			i. Sekretuar (Juvenil) karsinom	
			j. Apokrin karsinom	
			k. Metaplastik karsinom	
			l.Diğerleri	
		3.Meme Başının Paget karsinomu		
II. Mikst Konnektif Doku ve Epitelyal Tümörler	a.Fibroadenom			
	b. Filloides tümör (Sistosarkomafilloides)			
	c.Karsinosarkom			
III.Çeşitli Tümörler	a. Yumuşak doku tümörleri			
	b. Deri tümörleri			
c. Hematopoitik ve lenfoid dokuların tümörleri				
IV. Sınıflandırılmayan tümörler				
V. Meme displazisi/fibrokistik hastalık				
VI. Tümöre benzer Lezyonlar	a. Duktal ektazi			
	b . İnflamatuar psödötümör			
	c.Hamartom			

2.3.4.2. Tümörün Moleküler ve İmmunohistokimyasal Sınıflandırılması Östrojen, Progesteron Reseptörleri ve Cerb B-2

Meme kanseri değişik moleküler özellik gösteren, farklı morfolojilere sahip heterojen ve karmaşık bir hastalığı yansıtmaktadır (57). Son yıllarda tümör biyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar artmış ve hedefe yönelik tedavi ön plana çıkmıştır. Kanserin moleküler yapısını anlamak verilecek tedaviye yanıtı anlamayı ve daha etkin tedavi sağlamayı olağan kılacaktır (58).

Östrojen reseptörü negatif olan tümörler, kötü diferansiye ve yüksek proliferasyon hızına sahiptirler ve hormonal tedaviye cevap vermezler. Yapılan çalışmalarda Östrojen Reseptörü (ER) (+) hastalarda ER (-) olanlara göre daha uzun bir hastaliksız sağkalım süresi olduğu gözlenmiştir. Nod negatif hastalarda progesteron reseptör (PR) durumunun belirleyiciliği net değildir. ER pozitifliği hastaliksız sağkalım için bir belirteç olarak görülmektedir. Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktör (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren c-erbB2, tirozinkinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neoonkojeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğunu göstermiştir. Bu gen 17.kromozomda lokalizedir. Cerb B-2 pozitifliği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak sağkalımda bir azalma ile Cerb B-2 pozitifliği arasında bir ilişki mevcuttur. Cerb B-2'nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (59). Perou, Sorlie ve arkadaşları gen ekspresyon profili ile meme kanseri olgularını 5 farklı moleküler sınıfa ayırmıştır; luminal A, luminal B, basal-like, HER-2'den zengin, normal-like (60,61). Takip eden çalışmalarda claudin-fakir adlı grup da bu sınıflamaya eklenmiştir (62). Bu sınıflamada tümörün östrojen reseptörü ve HER-2 durumuna göre alt gruplar oluşturulmuştur, ancak gruplar bu değişkenlerden bağımsız olarak farklı sağkalım oranları ve tedaviye yanıt oranları göstermektedir (60).

a.Luminal A

Luminal A en yaygın görülen subtip olup, meme kanserlerinin %40-60'ını oluşturmaktadır (57). Bu tümörler baskın olarak ER+/PR+ ve HER-2 negatiftir. Düşük histolojik grade ve Ki67 dahil olmak üzere proliferatif genlerin az seviyede ekspresyonu mevcuttur (61). Bu da luminal A ve B subtiplerinin diğer subtiplere oranla daha uzun sağkalım ve düşük oranda hastalık nüksü ile ilişkili olduğunu açıklamaktadır (63).

b.Luminal B

Luminal B alt grubu meme kanserlerinin %15 kadarını oluşturmaktadır (26). Luminal A ile ortak özelliği yüksek seviyede lüminal sitokeratinler eksprese etmesi ve östrojen reseptörü pozitif olmasıdır ancak luminal A'nın aksine daha agresif ve prognozu daha kötüdür (57). Proliferatif gen ekspresyon seviyeleri (Ki67, siklin B1 vb.) luminal A'dan daha fazladır. Progesteron reseptör düzeyleri ve HER-2 durumu ise değişiklik gösterebilir (30). Sonuç olarak luminal A alt grubunda tedavi merkezinde antiandrojen terapi yer almakta ve kemoterapiye daha az yanıt söz konusudur. Luminal B'de ise antiandrojen tedavi yanıtı ER/+ olmalarına rağmen daha azdır ancak kemoterapiye yanıt daha ön plandadır (61).

c. HER-2 Zengin Grup

HER-2 ve ilişkili genlerin ekspresyonu karakteristik olarak yüksektir. Proliferatif genlerin ekspresyonu ve genomik instabilite de yüksek seviyededir. HER-2 hedefli ilaçların kullanımından önce kemosensitif olmalarına rağmen kötü prognoz ile ilişkili idiler (64). Micro-array ile HER-2 zengin olduğu gösterilmiş olguların %70'inde protein aşırı ekspresyonu mevcuttur, %30 luk grupta HER-2 histolojik olarak pozitif olup klinik olarak negatif olan %30'luk grupta anti-HER-2 tedavinin etkisi net değildir (65).

d. - Basal-like/bazal/bazaloid (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği):

Bazal/miyoeitel hücreler heterojen özellik gösterirler. Cytokeratin (CK)5/6, CK14, CK17, düz kas aktini, S-100 pozitifler. CK5/6 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler, bazal tabaka hücrelerinde saptandığı için bazal sitokeratinler olarak bilinmektedirler (66,67). Bu tümörler, daha genç hastalarda görülmekte ve daha saldırgan seyretmektedir (68). Genç yaşta görülen bazaloid/medüller morfolojik ve immunfenotipik özellik, ailesel yatkınlık olabileceği yönünde uyarıcı olmalıdır (69,70). Bazal hücre benzeri grubun %95'i ER negatiftir ve %91'i yüksek grade'dir (71).

e. Null tip veya sınıflandırılmayanlar

Yapılan çalışmalarda bu grupların prognozunun farklı olduğu gösterilmiştir. Bazaloid ve HER-2 pozitif grubun en kısa hastaliksız ve genel sağkalıma sahip olduğu, luminal özellik taşıyan tümörlerin ise daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (72).

2.3.5. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanseri evrelemesi hem klinik hem de patolojik bulgulara göre yapılabilir. Günümüzde en sık kullanılan evreleme yöntemi “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) kuruluşunun önerdiği evreleme sistemidir.(Tablo 3-7) Bu sistemde TNM evrelemesi kullanılır (T; Tümör, N; Lenf nodu, M; Metastaz) (73). Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür. Meme kanseri evreleme sistemi son olarak 2010 yılında güncellenmiştir (74).

Tablo 3: Primer Tümör (T) (74).

TX	Primer tümör saptanamamaktadır
T0	Primer tümör yok Tis: Karsinoma insütu Tis: DCIS Tis: LCIS Tis: PageT
T1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az T1mic: En büyük boyutu 1 mm veya daha az olan mikroinvazyon T1a: En büyük boyutu 0.1 cm'den büyük olan ancak 0.5 cm'yi geçmeyen tümör T1b:En büyük boyutu 0.5 cm'den büyük olan ancak 1 cm'yi geçmeyen tümör T1c: En büyük boyutu 1 cm'den büyük olan ancak 2 cm'yi geçmeyen tümör
T2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm'yi geçmeyen tümör
T3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarıyayılımı T4b: Meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri T4c: T4a ve T4b birlikte T4d: İnflamatuar karsinom

Tablo 4: Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Klinik Sınıflandırma (74).

NX	Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır
NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral level I, II aksiller lenf nodlarına metastaz (fikse değil)
N2	Fikse veya gruplaşmış ipsilateral level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz
N3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nodları metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodları metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiler ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Tablo 5: Patolojik Sınıflama (pN) (74).

pNX	Bölgesel lenf nodları saptanamamakta
pN0	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek inceleme yok
pN1	1–3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz
pN2	4–9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığı internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikular lenf nodlarında veya bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz veya internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastaz ile birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

Tablo 6: Uzak Metastaz (M) (74).

MX	Uzak metastaz bulunamıyor
cM0(i+)	Klinik ve radyolojik olarak uzak organ metastazının olmadığı, fakat moleküler veya mikroskopik olarak kan, kemik iliği ve diğer non-rejyonel lenf nodlarında 0,2 mm den büyük olmayan tümör hücrelerinin tespit edilmesi
M1	Klinik ve radyolojik olarak tesbit edilmiş uzak metastaz veya histopatolojik olarak kanıtlanmış 0.2 mm'den büyük metastaz

Tablo 7: "The American Joint Committee on Cancer" 2010 yılında aşağıdaki sınıflamayı önermiştir (75).

Evre 0:	Tis N0 M0
Evre IA:	T1 N0M0
Evre IB:	T0 N1mi M0, T1 N1miM0
Evre IIA :	T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 NO MO
Evre IIB:	T2 N1M0, T3 N0M0
Evre IIIA:	T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0
Evre IIIB:	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2M0
Evre IIIC:	T4 N3M0
Evre IV :	T ve N ne olursa olsun M1 içeren tüm hastalar

2.3.6. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanseri için hastalığın prognozu nüks edinceye kadar geçen süre veya genel sağkalım süresi ile belirlenir. Meme kanserinin tanısı veya cerrahi rezeksiyon sonrası hastalığın nasıl seyredeceği konusunda bilgi veren hastanın veya tümörün ölçülebilir biyolojik özellikleri prognostik faktörler olarak adlandırılır. Bu faktörler arasında uygulanacak tedavilere yanıtı belirleyecek olanlar ise prediktif faktör olarak kabul edilmektedir (76). Prediktif faktörler, tümör tedavisinde yanıtı veya yanıtısızlığı belirleyen faktörlerdir (77).

2.3.6.1. Aksiller Nod Tutulumu

Meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumu en iyi tanımlanmış, metastaz gelişimi ve sağkalım için en güvenilir prognostik faktördür. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım azalır. 0.2 cm'den büyük olan tüm lenf nodu metastazları prognostik

önem taşır. Nod pozitif hastaların hemen hepsi adjuvan tedavi adaydır. Oysa nod negatif hastalarda adjuvan tedavi gerekip gerekmediği başka faktörlere bağlıdır (78,79,80).

2.3.6.2. Tümör Boyutu

Nod negatif hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır (81). Tümör çapı, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli faktördür (82).

2.3.6.3. Uzak Metastaz Derecesi

Uzak metastaz ise klinik ve radyolojik olarak saptanır. M1 metastazlar radyolojik ve klinik olarak saptanır ve patolojik olarak 0,2 cm'den büyük olduğu gösterilmelidir. M0(i+) mikroskopik olarak saptanır ve 0,2 cm'den küçüktür (83).

2.3.6.4. Tümör Evresi

Histolojik derece önemli prognostik değişkenlerden biridir. En önemli sorun subjektif bir parametre olmasıdır. Derecelendirme AJCC evreleme sistemi tarafından Bloom-Scarff- Richardson'un Elston-Ellis modifikasyonu önerilir. İnvaziv duktal karsinom ve diğer tüm invaziv tümörler, tubül/gland formasyonu, nükleer pleomorfizm, mitotik sayıya göre derecelendirilir (9). 1-9 arası skorlama yapılır. Skor 3-5 ise iyi, 6-7 ise orta, 8-9 ise kötü şeklinde adlandırılır. Derece arttıkça prognoz kötüleşir (84).

2.3.6.5. Tümör Gradı

Nükleer grad, tümörün çekirdek özelliklerini ve atipi derecesini yansıtır. Histolojik grad hücresel ve dokuyla ilişkili kriterlere dayanır. Grade I iyi, grade II orta ve grade III kötü derecede diferansiye olmuş tümörleri tanımlar (85).

2.3.6.6. Lenfovasküler İnvazyon

Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesidir ve bu durumda da lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenf nodu metastazı görülmese de lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametredir. İnvaziv karsinom çevresinde vasküler invazyon varlığı erken lokal rekürrens ve uzak metastazı öngören değerli bir bulgudur (86).

2.3.6.7.Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

ER/PR hem prognostik, hem prediktif önem taşır. ER/PR negatif tümörler hormonal tedaviden fayda görmezler, ER/PR pozitif hastalar aynı evreli ER/PR negatif hastalarla karşılaştırıldığında 5 yıllık hastalısız sağ kalım artmıştır. Ancak bu fark 10 yılda daha az belirgindir (84). Östrojen pozitif hastalarda tedaviye yanıt oranı %70 iken, reseptör negatif hastalarda bu oran %5'dir. Her iki reseptörü pozitif olan hastalarda tedaviye yanıt çok daha iyidir (87). ER pozitif, PR negatif meme tümörleri ise genelde grade 2-3, yüksek proliferatif indeksi olan ve rekürrens oranı yüksek olan tümörlerdir (83).

2.3.6.8. HER-2/neu Durumu

HER-2, “epidermal growth factor receptor” (EGFR) ailesinin bir üyesidir ve bu aile HER-1, HER-2, HER-3 ve HER-4'den oluşur. HER-2 geni 17q21'de yerleşiktir ve aktivasyonu ile 185-kD transmembran glikoprotein sentezi olur ve bu glikoprotein intrasellüler kısmını tirozin kinaz oluşturur. Bu glikoprotein aktivasyonu ile tirozin kinaz yolağı aktive olur ve hücre içi sinyal ileti yolları üzerinden hücre proliferasyonuna sebep olur. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20'sinde HER-2 gen amplifikasyonu vardır ve transmembran glikoprotein aşırı ekspresyonuna yol açar. HER-2 amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu, yüksek tümör gradı, ER negatifliği, artmış tümör proliferasyon oranı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (88,89). HER-2 normal meme epitelyal ve miyoepitelyal dokusunda %15–30 oranında eksprese olur. Diğer prognostik faktörlerden bağımsız ve olumsuz bir prognostik faktördür. Tümör proliferasyonu, metastaz yeteneği ve ilaç direnci ile ilişkilidir (90,91).

2.3.6.9. Tümör Hücre Proliferasyonu (Ki-67 proliferasyon indeksi)

Mitoz sayısı tümörün derecelendirilmesinde kullanılan önemli bir parametredir. Tümörün proliferatif kapasitesini göstermede kullanılan yöntemlerden biri immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin Ki-67 ekspresyonunun değerlendirilmesidir (92). Ki-67 proliferasyon indeksi pek çok çalışmada hastalısız ve total sağ kalımla ters ilişkili bulunmuştur. Az diferansiye karsinomlarda ve komedo nekroz içeren invaziv duktal karsinomlarda en yüksek değere ulaşırken, invaziv lobüler ve müsinöz karsinomlarda daha düşük seviyededir. Yapılan çalışmalarda hormon reseptörü negatif olan tümörlerde Ki-67 indeksinin daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür (93).

2.3.7. Meme Kanserinde Tedavi

2.3.7.1. Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

Meme kanseri halen dünyadaki en yaygın kanserlerden biridir ve cerrahi tedavi tedavinin temel taşı oluşturmaktadır. Son 20 yılda erken evre meme kanserinin tedavisinde oldukça büyük değişiklikler olmuştur (94). Modifiye radikal mastektominin yerini meme koruyucu cerrahi almıştır. Yirmi yıldan fazla takip süresi olan çalışmalar sonucunda meme koruyucu cerrahinin mastektomiye eşdeğer sağkalım sağladığı gösterilmiştir (95). Metastatik evrede ise yaklaşım palyatiftir. Ancak, meme kanserinin soliter organ metastazlarında seçilmiş olgularda ilk tedavi yaklaşımının metastazektomi olması yönündeki görüşün günümüzde gittikçe artan sayıda taraftar kazandığı görülmektedir (96,97).

2.3.7.1.1. Radikal Mastektomi

Tarihsel önemi dışında uygulama alanı olan bir tedavi yöntemi değildir. Radikal mastektomi lokal ve bölgesel kontrolde etkili olmasına karşın ciddi biçimde fiziksel bozukluklara sebep olmaktadır. Girişim, tüm meme dokusu, m.pektoralis major, minör ve aksiller dokunun çıkarılması esasına dayanır (98).

2.3.7.1.2. Modifiye Radikal Mastektomi

Tüm meme dokusu, m.pektoralis major'un fasiası, m.pektoralis minor ve aksiller lenf dokusu çıkarılır (98).

Modifiye radikal mastektomi endikasyonları:

- 1- Evre I-II tümörlerde
- 2-Evre III tümörlerde
- 3- Büyük tümör, ancak küçük memeye sahip olanlarda
- 4- Radyoterapiye kontrendike bir durumun olması
- 5-Tümörün yaygın intraduktal komponenti olması
- 6- Hastanın tercihi
- 7- Tümörün 5 cm'den büyük olması
- 8- Memeye daha önceden radyoterapi yapılmış olması
- 9- Ciddi kollajen bir hastalığın varlığı
- 10-Multifokal, multisentrik lezyonların olması ve mamografide diffüz

mikrokalsifikasyonların bulunması hallerinde modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılabilir (99).

2.3.7.1.3. Meme Koruyucu Cerrahi

Meme koruyucu cerrahi (MKC), memenin bütünlüğünün korunması ve tümörlü dokunun çevre sağlam dokuyla birlikte çıkarılmasını amaçlar. Meme koruyucu cerrahi lumpektomi, segmental rezeksiyon, kadranektomi ve tilektomi tekniklerinin hepsine birden verilen ortak addır. MKC yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlaması yapılması standart bir uygulamadır. MKC sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalıma olan katkısı randomize çalışmalarla gösterilmiştir (100). TNM sınıflandırmasına göre invaziv meme kanserlerinin erken evresini evre I-IIIa olgular oluşturmaktadır. Günümüzde erken evre meme kanserinin primer tedavisi MKC'dir (101,95). MKC sonrası hastaların izlem ya da radyoterapi (RT) kollarına randomize edildikleri çok hasta sayılı randomize çalışmanın uzun süreli sonuçları incelendiğinde sistemik tedaviye rağmen radyoterapinin (RT) lokal yinelemeleri %75 oranında azalttığı ortaya konmuştur (102,103).

2.3.7.2. Radyoterapi

Ameliyattan önce tümörün boyutunu küçültmek, ameliyattan sonra memede, göğüs duvarında ya da koltuk altında kalmış olabilecek ya da yeniden üreyebilecek kanser hücrelerini ortadan kaldırmak için uygulanan tedavi yöntemidir (35). Radyoterapide temel amaç; tümöre maksimum doz verip tümörü tamamen ortadan kaldırırken, tümörün çevresindeki normal dokulara zarar vermemek amacıyla bu dokuların alacağı dozu minimuma indirmektir (104). Radyoterapi, erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide önemli yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem genel sağkalımı uzattığı, hem de lokal kontrolü arttırdığı bildirilmektedir (105). Mastektomi sonrası göğüs duvarı ve bölgesel lenf nodlarındaki rekürren hastalığın tedavisinde tek başına veya cerrahi ile kombine kullanılabilir, kemik ve beyin metastazı gibi durumlarda radyoterapi önemli bir palyatif tedavi modalitesidir (106). Metastatik hastalarda bölgesel kemik ağrısının tedavisinde de eksternal radyoterapi etkilidir. Çoğu hasta ağrıda azalma olduğunu rapor etmiştir (107).

Mastektomi Sonrası Radyoterapi Endikasyonları:

- Aksillada ekstrakapsuler yayılım varlığı

- Pektoral fasya invazyonu - Pozitif cerrahi sınır
- 4 ve daha fazla lenf nodu metastazı
- Gross reziduel hastalık
- T3 (>5cm), T4 (cilt-toraks duvarı invazyonu) veya Evre 3 tümör
- Yetersiz aksiller disseksiyon (<6 veya <10 lenf nodu eksizyonu) (108,109).

2.3.7.3. Kemoterapi

2.3.7.3.1. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapide amaç, radyolojik ve klinik olarak saptanamayan mikroskobik hastalığı yok etmektir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalmada adjuvan tedavilerin gelişimine de bağlıdır. Erken evre meme kanserinde %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir. Adjuvan kemoterapiden elde edilen fayda lenf nodu durumundan da etkilenmektedir, lenf nodu pozitif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir. Özellikle hormon reseptör negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir. 50 yaş altı hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yinleme oranında %13, hormon reseptör pozitiflerde ise %8 oranında mutlak azalma bildirilmiştir. 50 yaşın üzerindeki hormon reseptör negatif meme kanserli hastalarda 5 yılda yinleme oranında %10, hormon reseptör pozitiflerde ise %5 oranında mutlak azalma bildirilmiştir. Adjuvan kemoterapi meme kanseri nüksünü ve meme kanserinden ölüm riskini etkin bir biçimde azaltmaktadır, 50 yaşın altındaki kadınlarda daha etkin olmakla birlikte çalışılan tüm yaş gruplarında anlamlı bir yarar gösterilmiştir(110). Günümüzde adjuvan tedavi uygulamalarında iki önemli grubun önerileri rehber olarak kullanılmaktadır. Uluslararası Konsensus Paneli (St Gailen Konsensüsü) tümör ve hasta özelliklerine göre risk gruplarını belirlemiş ve orta-yüksek riskli gruplara adjuvan tedavi önermektedir (111,112).

Tablo 8: St Gailen Konsensüsü erken evre meme kanseri risk grupları (111).

Risk Grupları	Özellikler
Düşük risk	Nod negatif ve aşağıdaki özelliklerin hepsi Patolojik tümör çapı <2 cm Grad 1 Yaygın peritümoral vasküler invazyonun olmaması Östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitifliği HER-2 negatifliği (gen amplifikasyonunun, ekspresyonunun olmaması) Yaş > 35 olması
Orta dereceli risk	Nod negatif ve aşağıdaki özelliklerinden az birinin pozitifliği Patolojik tümör çapı >2 cm veya Grad 2-3 veya Yaygın peritümoral vasküler invazyonun olması veya östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü negatifliği veya HER-2 pozitifliği (gen amplifikasyonunun veya ekspresyonunun olması) veya Yaş <35 olması 1-3 Nod pozitif ve Östrojen reseptörü ve/veya progesteron reseptörü pozitifliği ve HER-2 negatifliği
Yüksek risk	1-3 Nod pozitif ve Östrojen reseptörü ve progesterone reseptörü negatifliği veya HER-2 pozitifliği (gen amplifikasyonunun veya ekspresyonunun olması) veya >4 Nod pozitif

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aksiller lenf nodu tutulumu olan veya HER-2 pozitif ve triple negatif alt grup için 0,6 cm'den büyük tümörü olan ve ER, PR pozitif ve HER-2 negatif alt grup için 0,6 cm'den büyük ve rekürrens skoru yüksek olan her hastaya adjuvan kemoterapi önermektedir. Yine prognozu daha iyi olan tübular ve müsinöz tip meme kanserli hastalara ER, PR pozitif ve aksiller lenf nodu tutulumu yoksa kemoterapi önermemektedir (112). 1970'lerin ortalarından itibaren kullanılmaya başlanan Siklofosamid, Metotreksat ve Fluorourasilden oluşan CMF rejimi, günümüzde antrasiklinli rejimlerin CMF'e üstünlüğünün gösterilmesiyle yerini antrasiklin içeren kombinasyonlara bırakmaya başlamıştır (110).

Taksanların (dosetaksel ve paklitaksel) antrasiklin temelli tedavilere eş zamanlı veya ardışık olarak eklenmesi de 5 yıllık yineleme oranında %4-7 oranlarında mutlak

azalma sağlamıştır (113). HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda IgG1 yapısında HER-2'ye karşı humanize bir monoklonal antikor olan trastuzumabın adjuvan tedaviye girmesiyle ek olarak yinleme oranlarında %4 mutlak azalma sağlanmıştır (114,115). Son yıllarda adjuvan kemoterapiden fayda görecekt hastaları belirlemede kullanılacak gen ekspresyonları üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri Oncotype DX yönteminde 16 meme kanseri ile ilişkili gen araştırılmakta ve hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak belirtilmiş. Bu yöntem kemoterapi seçiminde diğer prognostik faktörlere belirgin ek katkı sağlamaktadır (116).

Tablo 9: Güncel Adjuvan Kemoterapi Seçenekleri (113).

Kemoterapi rejimi	Uygulama dozları	Uygulama sayısı ve süresi
6 kür CMF	Siklofosfamid 500mg/m ² Metotreksat 50mg/m ² 5-Flourourasil 500mg/m ²	21 günlük aralarla 6kür
4 kür AC	Doksorubisin 60 mg/m ² Siklofosfamid 600mg/m ²	21 günlük aralarla 4kür
6 kür FAC	5-Flourourasil 500mg/m ² Doksombisin 50mg/m ² Siklofosfamid 500mg/m ²	21 günlük aralarla 6kür
6 kür FEC	5-Flourourasil 500 mg/m ² Epirubisin 50 mg/m ² ya da 100mg/m ² Siklofosfamid 500mg/m ²	21 günlük aralarla 6kür
6 kür TAC	Dosetaksel 75mg/m ² Doksorubisin 50 mg/m ² Siklofosfamid 500mg/m ²	21 günlük aralarla 6kür
4 kür AC + 4 kür P/D	4 kür AC takiben Paklitaksel 175mg/m ² veya Dosetaksel 100 mg/m ²	21 günlük aralarla 4kür AC sonrasında 4 kür taksan
3 kür FEC + 3 kür D	3 FEC sonrası Dosetaksel 100mg/m ²	21 günlük aralarla 6kür
4 kür FEC + 8 kür P	4 FEC sonrasıPaklitaksel 80mg/m ² /hafta	21 günlük aralarla 4kür sonrasında haftalık8 kür
4 kür AC + 4 kür T + 1 yıl H	4 kür AC + 4 kür T takiben trastuzumab 2mg/kg/hafta veya 6mg/kg/3hafta	4 kür AC sonrasında 4 kür taksan ve 52 hafta süreyle trastuzumab
6 kür TCH	Dosetaksel 100mg/m ² 6 AUC Carboplatin Trastuzumab 6mg/kg	21 günlük aralarla 6 kür ve 52 hafta süreyle trastuzumab

2.3.7.3.2. Metastatik Meme Kanserinde Kemoterapi

Meme kanseri metastazlarının yaklaşık %25'i ilk olarak kemiğe olur ve metastatik meme kanserli hastaların yaklaşık %70'inde kemik metastazı gözlenir. Çoğu hastada mikst metastazlar gözlenirken, hastaların %15-20'sinde osteoblastik metastazlar ön plandadır (117). Kemik metastazları meme kanserinde önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Meme kanserine bağlı kemik metastazında ağrı, hiperkalsemi, kırık ve sinir kompresyonu sık görülmektedir (118). Yeni metastazları önlemek ve devam eden metastazın ilerlemesine engel olmak için terapötik stratejiler geliştirmek, kanser yönetiminin önemli bir amacıdır. Günümüzde hem pre-klinik hem de klinik olarak mevcut olan ilaçlar, tümörlerin yerleşimi, adezyonu ve vaskülitelerine etki etmek üzere tasarlanmıştır (119). Metastatik evrede tedavi palyatif amaçla uygulanır ve kombine kemoterapiler yanında monoterapi protokolleride uygulanır. Kombine kemoterapilere örnek olarak TAC, CAF, kapesitabin+dosetaksel, vinorelbin+trastuzumab, karboplatin + dosetaksel gibi protokoller kullanılabilir veya paklitaksel+trastuzumab, gemsitabin+paklitaksel gibi protokoller verilebilir. Aynı şekilde paklitaksel, dosetaksel, kapesitabin, trastuzumab gibi ajanlar monoterapi şeklinde de uygulanabilir. Çok ajanlı kemoterapi uygulamalar genellikle tek ajan uygulamalarına üstünlükleri gösterilmiş tedavi değildir (120,121).

2.3.7.4. Hormonal Tedavi

Hormon reseptör pozitifliği saptanan metastatik evredeki hastalarda antiöstrojen ajanlarla ya da östrojen sentezinin engellenmesi ile %60–70 yanıt elde edilebilmektedir. Tamoksifen, "Gonadotropin-releasing hormone" analogları, aromataz inhibitörleri en sık kullanılan ajanlardır. Menopoz öncesi dönemde hormon reseptör pozitif hastalarda tamoksifen ve "Gonadotropin-releasing hormone" analoglarının hem adjuvan hem de metastatik hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Menopoz sonrası dönemde aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksamestan) ve tamoksifen kullanılabilir. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta ve hem de adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin görülmektedir (111).

2.3.7.4.1. Antiöstrojen Tedavi

İyi diferansiye lobüler ve duktal invaziv kanserlerin %90'dan fazlasında hormon reseptörleri pozitif saptanır. Tamoksifen en sık kullanılan antiöstrojen ilaçtır. Antiöstrojen etkisini sitozoldeki ER'üne bağlandıktan sonra meme dokusuna östrojen girişini inhibe

eder. Özellikle hormon duyarlı erken evre meme kanserinde cerrahi sonrası adjuvan tedavi ve ileri evre meme kanserinde palyatif amaçlı olarak kullanılmaktadır (122). Tamoksifen kullanımının uzun vadeli ender görülen riski endometrium kanseridir. Bu yüzden tamoksifen tedavisi genellikle 5 yıl uygulanır. Önceden antiöstrojene maruz kalan kadınlarda önerilen ikinci seçenek hormon tedavileri ise, menopoz sonrası kadınlar için aromataz inhibitörleri, menopoz öncesi kadınlar için progesterinler, androjenler veya yüksek dozda östrojen yer alır (123).

2.3.7.4.1.1.Tamoksifen

Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen her evredeki meme kanserinin hormonal tedavisinde kullanılan sentetik nonsteroid yapıda bir antiöstrojen ajandır (124).

Tamoksifenin meme kanserinin yıllık yinleme riskini % 26, yıllık ölüm riskini % 14 oranında azalttığı ileri sürülmektedir (125). Tamoksifen 1977 yılında FDA onayı almıştır. 1998'de tamoksifenin premenopozal ve postmenopozal lenf nodu pozitif yüksek riskli kadınlarda meme kanseri nüksünü önlediği kabul edilmiş olup yapılan randomize çalışmalarda tamoksifenin meme kanserli hastalarda kontralateral memede kanser gelişme riskini üçte bir oranında azalttığı tespit edilmiştir (126). Şu anki tedavi protokolünde tamoksifen, ER(+) ve ER(-) olan postmenapozal hastalarda nodal duruma bakılmaksızın verilebilir. Aynı şekilde nod negatif veya nod pozitif premenapozal hastalar eğer ER(+) ise tamoksifen adaydırlar. Günümüz tedavi şemasında sadece ER (-) premenapozal hastalara tamoksifen verilmemektedir (95). Son zamanlarda ER(-) olup PR (+) hastalara da tamoksifen tedavisi uygulanmaktadır. Tamoksifene karşı gelişen direnç, tedavide problem yaratmaktadır ve sebebi henüz netleştirilememiştir. Östrojen reseptör pozitifliğine rağmen tamoksifen direnci gelişen hastalarda, özellikle nükleer p21 aktive kinaz 1 (PAK1) ve Siklin D1 ekspresyonunun tespiti, bu markerlerin prediktif amaçlı kullanılabileceği görüşünü oluşturmuştur (127,128).

2.3.7.4.1.2.Fulvestran

ER down regulasyonu yapan ve hiç agonist etkisi olamayan (saf antiöstrojen) yeni bir ER antagonistidir. Daha önce tedavi edilmeyen ilerlemiş yada metastatik postmenopozal meme kanserli kadınlarda yapılan geniş randomize, çok merkezli bir çalışmada yanıt oranları ve progresyona geçen süre kıyaslandığında fulvestrant ile

tamoksifen arasında anlamlı fark saptanmamıştır (129). Tamoksifene dirençli metastatik meme kanserli kadınlarda yapılan iki faz III çalışmada da fulvestrant ve anastrozolden benzer klinik yarar sağlanmıştır (130).

2.3.7.4.2.Aromataz İnhibitörleri

Aromataz, androjenlerin (androstenedion ya da T) östrojenlere (östrone ya da östradiol) aromatisasyonunu katalize etmektedir. Aromataz mRNA düzeyleri meme karsinomlarında non-malign dokulara göre anlamlı olarak artmıştır (131). Aromataz enzimi; androjen, androstenedion ve testosteronu östrojene çeviren bir enzimdir. Bu nedenle aromataz inhibitörleri meme kanseri tedavisinde kullanılır (132). Bu yöntem en sık kullanılan hormonal terapi yöntemidir. Aromataz enzimi 18 karbonlu östrojenin 19 karbonlu androjene çevrilmesi boyunca hidroksilasyon adımını katalizleyen enzimdir. Aromataz inhibitörleri, aromatazı inhibe ederek östrojen sentezini inhibe eder (133). Premenopozal kadınlarda over hiperstümlasyonuna neden olduklarından kullanılmazlar. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta ve hem de tamoksifenden daha etkin gözükmektedir (134). Meme kanseri tedavisinde kullanılan ilk aromataz inhibitörü aminoglutetimid daha önceleri bir antiepileptik olarak kullanılmaktaydı. Adrenal steroid sentezini bloke ettiği anlaşılması üzerine meme kanseri tedavisinde kullanılması düşünülmüştür. Seçiciliği düşük olması nedeniyle glukokortikoid sentezini engeller ve beraberinde tedaviye hidrokortizon eklenmesi gerekmektedir. Daha sonra ise ikinci kuşak aromataz inhibitörleri, fadrozol ve formestan geliştirilmiş olup aminoglutetimidden daha potanttir ve seçiciliği yüksektir. Son olarak üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri olan letrozol, anastrazol ve eksemestan geliştirilmiştir. Bu ilaç grubunun potansi daha yüksek ve yarı ömürleri daha uzun olmakla birlikte intratümöral aromatazı da inhibe ettikleri düşünülmektedir (135). Letrozol 0.1mg/gün dozunda 2 haftada dolaşımdaki östrojen düzeyini %95 azaltırken kortizol ve aldosteron sentezinde değişiklik oluşturmaz. Yine anastrozolün 1 ve 10 mg'lık dozları %96.7 ve %98.1 oranında aromataz enzim inhibisyonu sağlayarak dolaşımdaki östrojen düzeyini ölçülemeyecek seviyeye getirir (136). Eksemestan, letrozol ve anastrazol etkin dozları eksemestan için günlük 25 mg, anastrozol için 1 mg, letrozol için ise 2,5 mg'dır. Günde tek doz oral yoldan alınır. Eksemestan ile ortalama 7 günde maksimum östrojen supresyonu sağlanırken anastrazol ve letrozol ile 2-4 günde maksimum östrojen süpresyonu sağlanır. Eksemestanın yarı ömrü 27 saat, anastrozolün 41 saat letrozolün yarı ömrü ise 4 gündür.

Letrozolün anastrazole göre plazma ve doku östrojen düzeylerini daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (137). Hem peritümoral hücrelerin hem de meme kanseri hücrelerinin aromataz aktivitesine sahip olduğu bilinmekle birlikte üç ilacın da tümör dokusunda aromataz inhibisyonu yaptığı bilinmektedir (138).

Aromataz İnhibitörlerinin Sınıflaması

a.Steroid aromataz inhibitörleri

1.jenerasyon (formestan)

2.jenerasyon (Eksemestan)

b.Nonsteroid aromataz inhibitörleri

1.jenerasyon (Aminoglutetimid)

2.jenerasyon (Rogletimid, Fadrozol)

3.jenerasyon (Vorozol, Letrozol, Anastrozol)

3. Jenerasyon Aİ' lerinin avantajları şunlardır (anastrazol , letrozol, vorozol) :

- Aromataz enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederler.
- Diğer steroidogenez enzimlerinde belirgin inhibisyon yapmadan aromataz enzimi üzerinde spesifik inhibitör etkileri vardır.
- Oral kullanılırlar. Oral kullanım sonrası biyoyararlanımları %100'dür.
- Vücuttan hızlı bir şekilde atılırlar (yarı ömürleri yaklaşık 45 saat), ilaç ve metabolitleri vücutta birikmez. Belirgin aktif bir metabolitleri yoktur.
- Günlük kullanımı yıllarca tolere edilebilir, az sayıda orta dereceli yan etkilere ilaveten yüksek toleransı vardır.
- Aİ kullanımına bağlı önemli bir kontrendikasyon yoktur, güvenlidir, diğerlerine oranla ucuzdur (139).

Aminoglutetimid

İleri evre meme kanserinde yaygın olarak kullanılmış ilk aromataz inhibitörüdür (140). Aminoglutetimid non-selektif aromataz inhibitörüdür ve sitokrom P-450 aracılığı ile 20,22 desmolaz enzimini inhibe eder, kolesterolden pregnenolana dönüşümü önleyerek adrenal steroid sentezini bloke eder (141). Bu nedenle diğer steroid hormon (östrojen, kortikosteroid ve mineralokortikoid) sentezleri de inhibe olur. Yan etkilerinin fazla olması nedeniyle ve daha az toksik aromataz inhibitörlerinin klinik kullanıma girmesi nedeniyle

günümüzde kullanımı çok azalmıştır. İlaç, metastatik meme kanserli 1500'den fazla hastada kullanılmıştır. Cevap oranı %25 ile %50 (ortalama %32) arasında değişmektedir (142).

Anastrozol

Prelinik çalışmalar anastrozolün yüksek seçiciliği olan potent bir aromataz inhibitörü olduğunu göstermiştir. Yine yapılan klinik çalışmalarda anastrozolün megestrol asetata göre üstün olduğu gösterilmiştir. Adjuvan tedavide ATAC çalışmasının sonucunda ER (Östrojen reseptörü) pozitif postmenopozal meme kanserli kadınlarda anastrozol tamoksifene göre üstün bulunmuştur. Ve bu çalışmada hormon reseptörü pozitif postmenopozal meme kanseri hastalarında anastrozolün cerrahi sonrası ilk 5 yılda başlangıç adjuvan tedavisi olarak kullanılabilmesi önerilmektedir. Adjuvan olarak tamoksifen almaya devam eden meme kanseri vakalarıyla 2-3 yıldan sonra tamoksifenin anastrozol ile değiştirilerek karşılaştırıldığı vakalarda anastrozol ile tedaviye devam edilmesinin daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Etkinliğin daha yüksek olduğu ve anastrozolün tamoksifene göre daha iyi tolere edilebildiği rapor edilmiştir (143). Postmenopozal ileri evre meme kanserli kadınlarda birinci basamak hormonal tedavi olarak günde bir kez 1 mg anastrozol ile günde 20 mg tamoksifenin karşılaştırıldığı iki çalışmada anastrozolün tamoksifene eşdeğer etkinlikte olması ve tolerans profilinin daha iyi olması nedeniyle metastatik hastalıkta alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (144,145). Her iki çalışmada da anastrozol grubunda progresyona kadar geçen süre daha uzun bulunmuştur (146). Tromboembolik olaylar ve vajinal kanama tamoksifen kolunda daha fazla görülmüştür. Vasomotor ve gastrointestinal yan etkiler ise her iki ilaçta aynıdır (147).

Letrozol

İleri evre meme kanserinde tamoksifene alternatif olarak birinci seçim tedavide kullanılır. Klinik çalışmalarda elde edilen cevap oranları %9 ile %13 arasında değişmektedir (148,149). Letrozolün 0.5 mg ve 2.5 mg/gün dozuyla aminoglutetimidin 500 mg/gün dozunun karşılaştırılması randomize çalışma sonucunda letrozolün 2.5 mg/gün dozu klinik etkinlik açısından en üstün bulunmuştur (150). Ciddi yan etkiler aminoglutetimid grubunda daha fazladır. Yaşam süresi letrozol grubunda aminoglutetimid grubundan yaklaşık bir yıl daha uzundur. Letrozolün iki farklı dozuyla (0.5 mg ve 2.5 gün

/gün) megestrol asetat 160 mg /gün dozunun karşılaştırıldığı çift-kör randomize çalışma sonucunda da en iyi sonuçlar letrozol 2.5 mg/gün grubunda elde edilmiştir (151). Ciddi yan etkiler megestrol asetat grubunda daha fazla görülmüştür. Postmenopozal ileri evre meme kanserli hastalarda birinci basamak tedavi olarak letrozol ve tamoksifenin karşılaştırıldığı bir çalışmada letrozol klinik fayda, objektif cevap oranı ve progresyona kadar geçen süre yönünden tamoksifenden daha üstün bulunmuştur (152). Bu sonuçlara dayanılarak metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde tercih edilebileceği belirtilmiştir (153). Erb-1 ve Erb-2 pozitif olan tümörler letrozolden (%88), tamoksifene (%21) kıyasla daha fazla yarar sağlamışlardır (154). Hayvan ve insan çalışmalarında hiçbir sistemik ve hedef organ toksisitesi görülmemiştir. Baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlar başlıca yan etkileridir. Hafif ve orta derecede bulantı, baş ağrısı, sıcak basması, yorgunluk, kilo artışı ve periferik ödem yapabilir (155).

Ekzemestan

İleri meme kanserinin ikinci seçim tedavisinde kullanılır. Faz II çalışmalarda elde edilen cevap oranı %18'dir (156). İkinci jenerasyon bir aromataz inhibitörü olan ekzemestanın 25mg/gün'lük dozu ile megestrol asetatın 160 mg'lık dozunun karşılaştırıldığı çalışmada ekzemestanın anlamlı sağkalım yanısıra düşük oranda görülen yan etkileri nedeniyle ileri evre meme kanserinin ikinci basamak tedavisinde iyi bir alternatif olduğu sonucuna varılmıştır (157). Günlük 25 mg ekzemestan vücut aromatazasyonunu %98 oranında azaltır. Oral biyoyararlanımı iyidir, hızla emilir. Genellikle kilo alımına neden olmaz (142,158).

Aromataz İnhibitörleri ve Metastatik Hastalık Tedavisi

Postmenopozal dönemdeki metastatik meme kanseri vakalarında aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır. Metastatik meme kanserinde üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin tamoksifenle karşılaştırıldığı çalışmalarda progresyonsuz sağkalımı aromataz inhibitörlerinin, tamoksifene göre daha fazla uzattığı gösterilmiştir (159).

2.3.7.4.3. GnRH Agonistleri

Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) agonistleri luteinize edici hormone salgılayıcı hormonun peptid analoglarıdır ve pituiter desensitizasyon ve reseptör 'down' regulasyonu ile etki gösterip sonuçta gonadotropin salınımını baskırlar. GNRH

agonistleri sadece premenopozal kadınlarda etkilidir (160). Meme kanserli premenopozal kadınlarda GnRH agonistlerinin etkinliği tamoksifen veya cerrahi ooferektomi ile benzerdir. Tamoksifen GnRH agonistleri ile beraber veya değil, hormon reseptörü pozitif metastatik meme kanserli hastalarda ilk tercih edilen endokrin tedavi seçeneğidir (161).

2.3.7.4.4. Anti-HER-2/neu Antikor Tedavisi

Her-2/neu eksprese eden tümörü olan hastalarda kanser diğer hastalara göre daha agresif seyretmektedir, ayrıca hastalısız sağkalım da kısadır (72). İlk FDA onayı almış ilaç olan Trastuzumab, Her-2/neu proteinine karşı geliştirilen bir murin-insan kimerik monoklonal antikordur (162).

Trastuzumab: Trastuzumab (Molekül ağırlığı: 145531gr) DNA rekombinant teknolojiyle oluşturulmuş humanize bir monoklonal antikordur. Meme kanserli hastaların yaklaşık %20-25'sinde yüksek oranda eksprese edilen p185 Her- 2/neu transmembran reseptörünün ekstra-sitoplazmik kısmına bağlanarak reseptör tirozin kinaz aktivasyonunu bloke eder (163). HER-2 (+) metastatik meme kanseri (MMK) tedavisi için ilk FDA onayı almış ilaç olan Trastuzumab, HER-2/neu proteinine karşı geliştirilen bir murin-insan monoklonal antikordur. 2005 yılında adjuvan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Dört büyük çalışma (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – NSABP B-31/The North Central Cancer Treatment Group –NCCTG–N9831), (Herceptin® Adjuvant Trial–HERA), (The Breast Cancer International Research Group – BCIRG 006) ve (Fin Her Study) ile trastuzumabın adjuvan kullanımının nükslerde %50'ye varan azalttığı ve yaşam süresinde uzama sağladığı kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda trastuzumab kullanım süresi ve kemoterapiyle mi yoksa sonra mı verilmesi gerektiği konuları tam olarak aydınlatılamamıştır (164).

Trastuzumab HER2/neu reseptörüne bağlanarak tümör hücrelerinin büyümesini engeller (165). Trastuzumab anti-tümör etkisini HER-2/neu reseptörünün hücre içine alınıp yıkılmasıyla hücre döngüsünün G1 fazında tutulmasını sağlayıp proliferasyonu azaltarak, apoptozisi artırarak ve vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu azaltıp anjiogenezi baskılayarak yapar (166). Kemoterapiden farklı olarak trastuzumabın kendine özgü toksisitesi mevcut olup, konjestif kalp yetmezliği şeklinde izlenen kardiyotoksitesite en önemli toksitesidir. Tek ajan olarak kullanıldığında kardiyotoksitesite insidansı %1.4 dolayında iken (164,167,168), özellikle antrasiklinlerle birlikte kullanıldığında bu oran anlamlı oranda artmaktadır (169,170). Bu nedenle

trastuzumab sıklıkla kardiyotoksite insidansının fazla artmadığı taksanlarla birlikte kombine olarak kullanılmaktadır (169,121). Trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksitinin uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmemekle birlikte ilacın kesilmesinden sonra giderek düzeldiği belirtilmektedir (115).

Trastuzumabın tedaviye girişi HER-2 (+) meme kanseri hastalarının doğal seyrini değiştirmiştir. Metastatik meme kanseri (MMK) hastalarda yapılan bir retrospektif analizde, HER-2 (+) olup trastuzumab tedavisi alan hastaların prognozu HER-2(-) olanlardan daha iyi saptanmıştır (171,172). Trastuzumab tek başına veya taksanlar (121,173), kapesitabin (174), vinorelbin (175), platinyum bileşikleri(176) ile kullanıldığında iyi yanıtlar alınmıştır (177).Dirençli ileri evre meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda tek başına trastuzumabın %11-15 civarında yanıt oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kemoterapi ile beraber kullanılmasıyla elde edilen sağkalım sonuçlarının tek başına kemoterapi alan hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (178,172).

Pertuzumab: HER-2 proteininin ekstrasellüler domainine karşı geliştirilmiş başka bir monoklonal antikordur. Pertuzumabın HER-2 ile EGFR ve HER-2 ile HER-3 arasında oluşan heterodimer formasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (179). HER-2 ilişkili sinyal yollarında HER-2/HER-3 heterodimerinin oldukça önemli olduğu varsayılrsa da heregulin-bağımlı HER-2/HER-3 heterodimerin trastuzumab ile inhibe edilemediği halde pertuzumab ile inhibe edilemediği bildirilmiştir (180). Pertuzumab ve trastuzumab kombinasyonu ile yapılan faz II bir çalışmada %24 yanıt oranı ve %50 hastalık kontrol oranı elde edilmiştir (181).

Trastuzumab-DM1: Trastuzumab-DM1, trastuzumab, maytansinden elde edilen tubulin polimerizasyon inhibitörü olan DM1 ve trastuzumab ve DM1'i konjuge eden stabil bir MCC bağlayıcısından oluşur. Bu bileşik, DM1'i HER-2 pozitif kanser hücrelerine etkili bir şekilde gönderebilmek amacı ile dizayn edilmiştir. Preklinik çalışmalar, HER-2 pozitif ve trastuzumab dirençli hücrelerde trastuzumab-DM1'in büyümeyi inhibe edici etkisi olduğunu göstermiştir (182). Faz II bir klinik çalışmada, trastuzumab bazlı tedaviye rağmen hastalık progresyonu gösteren HER-2 pozitif metastatik meme kanseri olan hastalarda (n = 112), trastuzumab-DM1 ile %26.7 yanıt oranı ve 4.6 ay progresyonsuz sağkalım elde edildi. Daha da önemlisi, daha önce lapatinib ve trastuzumab ile tedavi edilmiş 66 hastada trastuzumab, benzer antitümöral etkinlik göstermiş ve % 24 yanıt oranı sağlanmıştır (183).

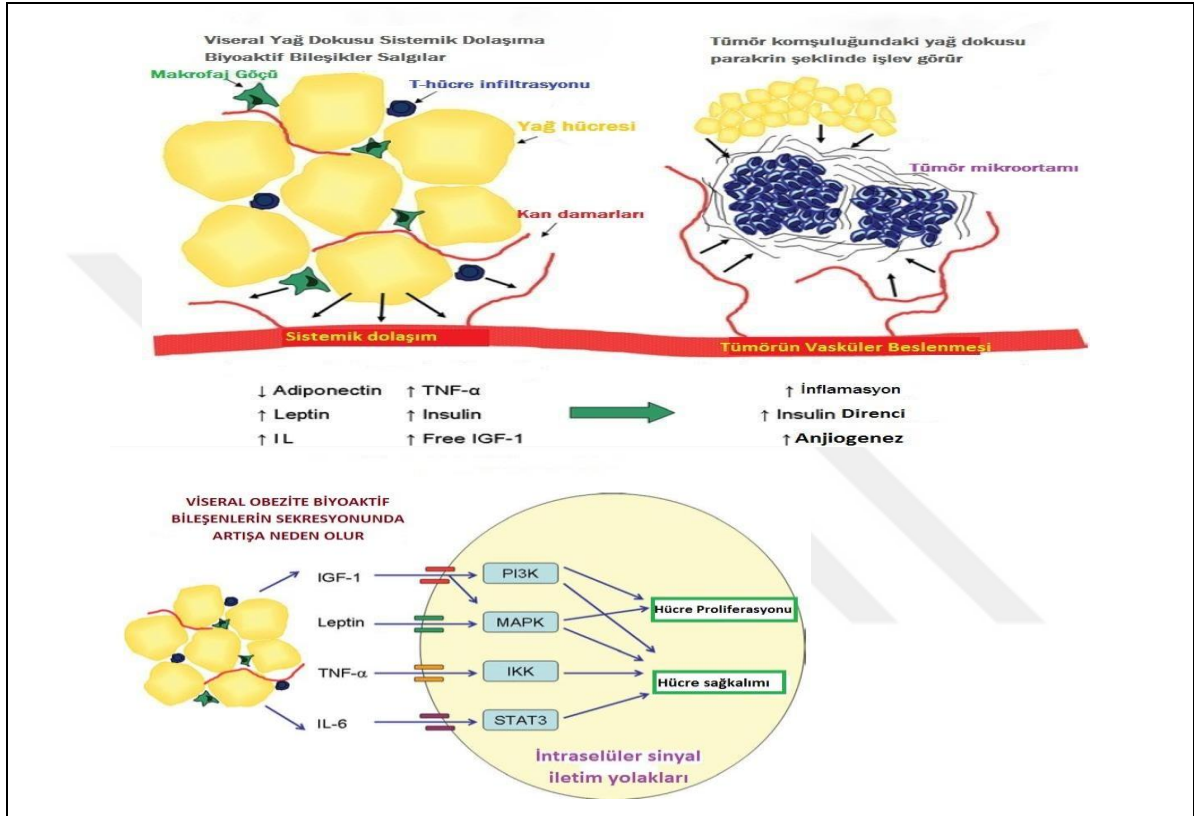
Lapatinib: Lapatinib EGFR/HER-2'nin dual bir inhibitörüdür. Diğer pek çok TKD'lerinin aksine EGFR ve HER-2 için oldukça selektif olduğu bilinmektedir (184). Trastuzumab direncinin prelinik modellerinde lapatinib in-vitro trastuzumaba direnci nedeni ile seçilmiş HER-2 pozitif meme kanseri hücre dizilerinde HER-2'nun fosforilasyonunu ve genel hücre büyümesini inhibe eder (185). Lapatinib ve trastuzumab kombine verildiğinde ise her iki ajanı tek tek verilmesine göre daha fazla derecede survivini down regüle ederler (186). Nüks metastatik meme kanseri olan 399 hastada yapılan faz 3 randomize bir çalışmada kapesitabin ile kapesitabin lapatinib kıyaslanmıştır. Tüm hastalar öncesinde antrasiklin, taksan ve trastuzumab tedavileri almıştı. Lapatinibli kolda medyan progresyona kadar geçen zaman (27 vs 18.6 hafta; $p < 0.001$) daha uzun ve genel yanıt oranı daha yüksek (%23.7 vs %13.9; $p = 0.017$) bulundu. Genel sağkalım da yine kombinasyon kolunda monoterapi koluna göre daha uzun bulundu (187).

2.4. Obezite ve Kanser

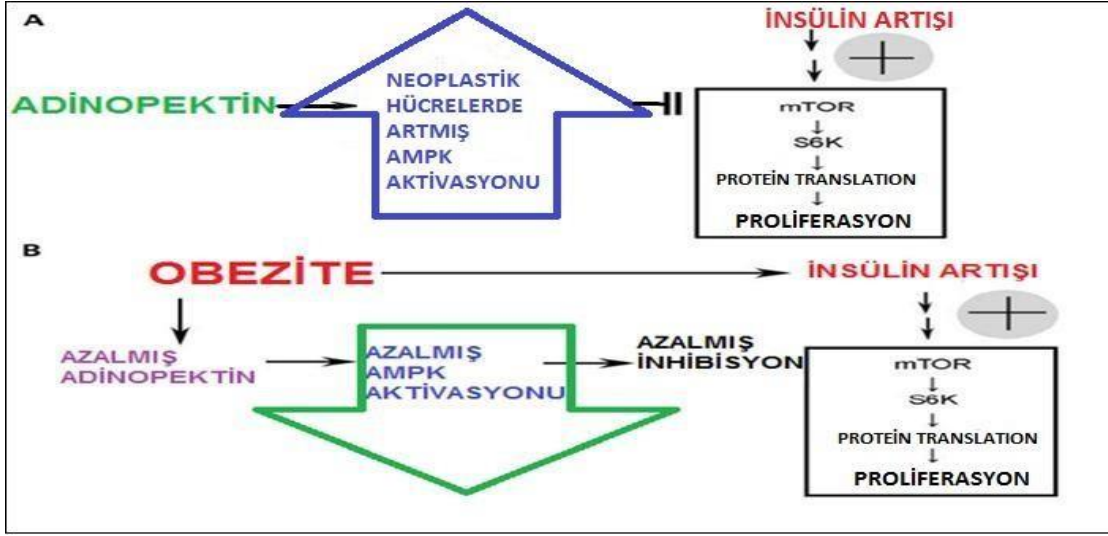
Yağ dokusu; hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren çok sayıda biyoaktif maddeleri salgılayan aktif ve kompleks bir endokrin organdır. Yağ dokusundan adipositokinler olarak adlandırılan TNF- α , IL-6, leptin, adinopektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküller salgılanır (188). Obezite, dünyada ve ülkemizde hızla artan bir halk sağlığı problemi olup, bazı proinflatuar sinyal yollarının aktivasyonu ve anormal adipositokin üretimi ile karakterize, kronik bir inflamatuvar cevap ile ilişkilidir. Yapılan birçok çalışmada, metabolik olarak aktif olan intraabdominal yağ dokusunun artmasının (visseral obezite), tüm bu inflamatuvar durum ve insülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Buna karşın kilo verilmesi ile tüm bu biyolojik parametrelerde düzelme olduğu, diyabet insidansının azaldığı ve öglisemiye yeniden sağladığı, gestasyonel diyabeti azalttığı gösterilmiştir (189,190). Kilo kaybı sonrasında kanser riski arasındaki ilişki daha az nettir. Nurses Health Study tarafından yapılan bir çalışmada postmenopozal meme kanserli hastalarda kilo veren grupta yaşam beklentisinin kilo vermeyen gruba göre 2 kat daha fazla olduğu ortalama 4 yıl uzadığı bulunmuştur. Kilo kaybı ve kanser ilişkisine yönelik daha çok gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır (191). Bugüne kadar yayımlanan çalışmalarda, bariatrik cerrahi yöntemiyle ameliyat olan 3 obez kadının opere olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında daha düşük kanser riskine sahip olduğu bulunmuştur (rölatif risk 0,58-0,62). Bariatrik cerrahi obez kadınlarda meme ve endometriyum kanserini önlemede etkili

olduğu bulunmuşken erkekler üzerinde yapılan 2 çalışmada bu etkinin olmadığı, erkeklerde bariatrik cerrahi ile kanser ilişkisi bulunamamıştır (192).

Aşırı kilolu veya obez bireylerde pek çok kanser türünün normal VKİ değerine sahip bireylere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (193). Son kanıtlar özellikle meme kanseri riskinin kilo artışı ile arttığını düşündürmektedir (194).



Şekil 2: Visseral Obezite, Dismetabolizma ve Kanser ilişkisi (194).



Şekil 3: Adinopektin, obezite kanser ilişkisi (194)

2.5. Obezite Değerlendirme

2.5.1. Obezite Ölçüm Yöntemleri

Obezitenin ölçümü için birçok yöntem olmakla beraber en sık kullanılanı beden kitle indeksidir (195).

- Beden Kitle İndeksi (kg/m²)
- Cilt Kalınlığı Ölçümü
- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)
- Biyoelektriksel Empedans (TANİTA)
- Su Altı Tartılma

Obezite, metabolik sendromun bir komponenti olabileceğinden, gelişen hiperinsulineminin tümör hücreleri üzerinde mitojenik etkisi olabilmektedir. Bir diğer nokta, obezite ile hiperkolesteroleminin sık birlikteliğidir. Bilindiği gibi kolesterol, tüm steroid hormonların prekürsörü olup estrogen de kolesterolden sentezlenmektedir. Meme kanseri de estrogen bağımlı bir kanserdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, obez meme kanseri vakalarında mortalitenin daha yüksek olduğuna dair veriler mevcuttur (196,197).

2.5.1.1. Tanita Cihazı

Tanita 1923 yılında Japonya merkezli kurulmuş bir tartı firmasıdır. 1990 yılında Tokyo'da insan vücut ağırlığı ve sağlığı arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile 'Best Weight Araştırma Merkezi' kurulmuştur, böylece sadece beslenme alanında değil, fiziksel

aktivite, psikolojik stress ve sosyolojik faktörleri de içine alan konuyu geniş çaplı olarak incelemektedir. İlk yağ analizi yapan ürün 1992’de tanıtılmıştır. Tanita Bady Fat Monitor BIA tekniği ile çalışır (Bioelectrical İmpedance Analysis). Bu metod vücudun bileşimini analiz eder. Hissedilmeyen çok zayıf ve vücut için güvenli bir elektrik akımı kasların içindeki sıvıda dolaşır. Akım yağ tabakasına rastladığında dirençle karşılaşır, direnç gösteren katmanlar tanita tarafından değerlendirilip kilo ve boy ile karşılaştırılıp yağ oranı olarak dijital ekranda gösterilir (198).

2.5.1.2.Vücut Kitle İndeksi (VKI)

Vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10: VKI göre obezite sınıflaması

VKI(kg/m ²)	WHO Sınıflandırması
<18.5	Düşük kilolu
18.5-24.9	Normal
25.0-29.9	Pre-obez
30.0-34.9	Obez (hafif)
35.0-39.9	Obez (orta)
>40	Obez (ağır)

Postmenopozal dönemde kilo artışı ve obezite meme kanseri için en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca obezite meme kanseri olan hastalarda kötü prognozla ilişkilidir (199). Obezite ve fiziksel aktivite azlığı insülin direncine neden olur. Artmış insülin seviyeleri overyan ve adrenal seks steroidlerinin sentezine ve dolaşımdaki östrojen seviyesinin artmasına neden olur. Doymuş yağ asitleri ve özellikle de kırmızı etle beslenme riski artırırken yüksek meyve ve sebze tüketimi koruyucu etkiye sahiptir. Sigara antiöstrojen etkisi nedeniyle koruyucu etkiye sahipken alkol tüketimi riski hafif artırır. Fiziksel aktivite menopozal durumdan bağımsız olarak riski %20-40 oranında azaltır (92).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Etik

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışmamız için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17 Nisan 2017 tarihli ve 106 no'lu karar ile onay alındı.

3.2.Veri ve Spesmen Toplama

Çalışmamıza Ocak 2001-Mart 2017 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalına başvuran meme kanseri tanısı almış erken evre olan ve opere edilen adjuvan aromataz inhibitörü tedavisi almış 18 yaşından büyük vücut yağ oranı (Tanita cihazı ile) verileri kayıt altına alınmış 222 hasta dahil edildi.

Hastaların polikliniğe başvuruları sırasında; cinsiyeti, yaşı ve teleskopik boy ölçme çubuğu ile ölçülen boyu, Tanita Body Composition Analyzer (TBF 300) cihazına veri olarak girilip, mümkün olduğu kadar giysileri çıkarıldıktan sonra çıplak ayak ile ölçümleri yapılmıştır. VKİ, vücut yağ oranı yüzdesi (%), vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, yağsız vücut yüzdesi (%) tanita cihazından veri olarak alınmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, menopoz durumları, beden kitle indeksi, tanı tarihi, adjuvan kemoterapi alıp almadığı, aldığı kemoterapi tipi belirlendi. Hastalığın yineleme durumu, yineleme tarihi tesbit edildi. Hastaların hastalıksız sağkalımları hesaplandı. Hastaların aldığı hormonal tedavi türü ve tedavi süresi, hastaların son durumu ve son kontrol tarihleri belirlendi. Hasta dosyası ve hastane kayıtlarından; tümörün histolojik tipi, çapı, lokalizasyonu, lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, sentinel lenf nodu tutulumu, aksiller lenf nodu tutulumu, gradı (Scharf-Bloom-Richardson gradına göre) patoloji raporlarından belirlendi.

Hastaların evrelendirmesi The American Joint Committee on Cancer 2010 (T:primer tümör, N:bölgesel lenf bezleri, M: uzak metastaz) TNM evreleme sistemi esas alınarak yapıldı. Hastaların TNM evreleme sistemine göre; T evre, N evre, M evresi kayıt edildi.

3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Onkoloji kliniğimizde meme kanserli hastaların düzenli kontrol periyotlarıyla

takip ve tedavisi yapılmaktadır. Bu kontrollerde hastalardan rutin olarak, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve hastalıkla ilgili diğer biyokimyasal belirteçler, radyolojik tetkikler istenmektedir.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama ve Mikroskopi

Dicle Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında Ocak 2001- Mart 2017 yılları arasında meme kanseri tanısı almış ve immünohistokimyasal olarak ER (östrojen reseptörü), PR (progesterone reseptörü), HER-2 (human epidermal growth factor 2) ekspresyonu değerlendirilmiş olguların patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi. 4µ 'luk kesitlerden ventana benchmark xt cihazı ile çalışılan ER, PR, HER-2 immünohistokimyasal markerlar 10X büyütme alanında ER, PR, nükleer boyanma, HER-2 membranöz boyanma olarak değerlendirildi.

Hastalar immünohistokimyasal sonuçlarına göre gruplara ayrıldı ve sonuçlara göre analizler yapıldı.

3.5. Vücut Kitle İndeksi Hesaplanması

Hastaların kilosu mümkün olduğunca az kıyafet ile ölçüldü. Boy ölçümleri ayakkabı ve çorap olmadığı halde yapılarak en yakın santimetreye yuvarlandı. Boy ve kilo kullanılarak VKİ (vücut kitle indeksi) hesaplandı. $\text{Kilogram} \left[\frac{\text{vücut ağırlığı}}{\text{m}^2 (\text{boy})} \right]$ Vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un altında olanlar, 30 ve üstü olan yani obez grubunda olanlar diye hastalar iki gruba ayrılarak ona göre meme kanseri ile olan ilişkisinde analizler yapıldı.

3.6. İstatistik Yöntemi

Tümörün ilk patolojik tanı tarihi ile hastalığın ilk yineleme tarihi (lokal/bölgesel, uzak) arasında geçen süre hastalısız sağkalım (HSK), ilk tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre genel sağkalım (GSK) süresi olarak hesaplandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 18.0 bilgisayar programı kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm SD ve yüzde (%) olarak verildi. Gruplar karşılaştırılırken student t testi ve Mann whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım analizi Long-rank testi kullanılarak Kaplan Meier yöntemi ile analiz edildi. Sağkalım süreleri %95 CI (Confidence Interval) aralığında belirlenmiştir. Multivariate analizi için Cox regresyon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

222 meme kanseri hastası çalışmaya alındı. Hastaların tanı anında ortalama yaş 57 (33-91) ve tamamı kadınlardan (%100) oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda ortalama boy 157 ±6,432 cm, ortalama kilo 78 ±14 kg, median vücut yüzey alanı 1,78 (1,32-2,16) m^2 ve ortalama VKİ'si 30,9 ±5,89 olarak tespit edildi. Tanıtma cihazı ile tartılan hastaların vücut yağ oranı yüzdesi (FAT%); ortalama 39,9 ±6,94, hastaların vücut yağsız kitle yüzdesi; ortalama 60,1 ±6,89 tespit edildi. Hastaların 30'u (%13,5) premenopozal olup 192'si (%86,5) postmenopozal tespit edildi. Hastalarımızı tümör lokalizasyonuna göre sınıflandırdık. Hastalarımızın tanı anında 111'i (%50) tümör sağ memede lokalize iken yine 111'i (%50) sol memede lokalize idi. Hastalarımız yapılan cerrahi yöntemine göre sınıflandırıldı. Hastalarımızın 167'sinde (%75,2) MRM (Modifiye Radikal Mastektomi) uygulanırken, 55'inde (%24,8) MKC (Meme Koruyucu Cerrahi) uygulanmıştı.

Hastalarımızın 174'ü (%78,4) duktal karsinom histolojik patern, 19'u (%8,6) lobuler karsinom histolojik patern ve 29 (% 13) hastamızda diğer histolojik patern olarak tespit edildi. Hastalarımızın 209'unda (%94,1) ER, 182'sine (%82) PR ve 57'sinde (% 25,7) C-ERB B2 3+ tespit edildi. Hastalarımızdaki tümör boyutunu değerlendirdik. Hastalarımızın 33'ünde (%14,9) tümör boyutu 2 cm in altında, 147'sinde (%66,2) tümör boyutu 2– 5cm arasında, 42'sinde (%18,9) tümör boyutu 5 cm in üzerindeydi. Hastalarımız tümör derecelendirilmesi açısından sınıflandırıldı. 9 (%4,1) hastamız Grade I, 119 (%53,6) hastamız Grade II, 94 (%42,3) hastamız Grade III olarak tespit edildi. Hastalarımızın 50'sinde (%22,5) perinöral invazyon mevcuttu. Hastalarımızın 91'inde (%41) lenfatik invazyon mevcuttu.

Hastalarımıza yapılan cerrahi sonrası cerrahi sınır pozitif olan 10 (%4,5) kişi idi. Hastalarımıza aksiller disseksiyon uygulanıp uygulanmadığına bakıldı. Hastalarımızın 23'üne (%10,4) aksiller disseksiyon yapılmamıştı, 199'una (%89,6) aksiller disseksiyon yapılmıştı. Aksiller disseksiyon uygulanan hastalarımızın 144'ünde (%64,9) patolojik lenf nodu tutulumu mevcuttu. Hastalarımızın 41'ine (%18,5) sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmıştı, 181'ine (%81,5) sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmamıştı. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarımızın 26'sında (%11,7) tutulum mevcuttu. Hastalarımız TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi. Hastalarımızın 8'i (%3,6) Evre I, 148'i (%66,7)

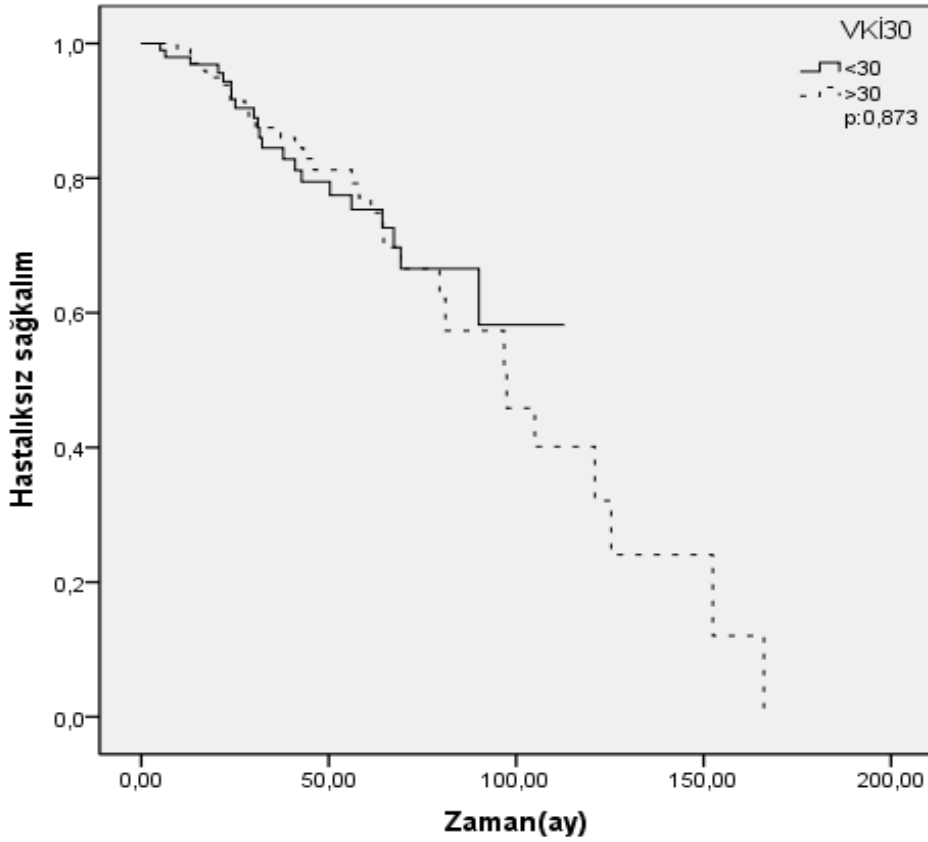
Evre II, 66'sı (%29,7) Evre III, olarak değerlendirildi. Hastalarımızın tamamı (%100) adjuvan kemoterapi aldı. Adjuvan kemoterapi alan hastalarımızın 61'i (%27,5) antrasiklinli kemoterapi rejimi aldı, 161'i (%72,5) antrasiklin+taxanli kemoterapi rejimi aldı. Hastalarımızın 110'u (%49,5) herceptin tedavisi aldı. Çalışmamıza aldığımız meme kanserli 222 hastamızın tamamı (%100) aromataz inhibitörleri kullanmıştı. Hastalarımızın 14'ü (%6,4) eksemestan, 100'ü (%45) anastrozol, 108'i (%48,6) letrozol kullanmıştı. Hastalarımızın 210'u (%94,6) adjuvan radyoterapi aldı (Tablo 11).

Tablo 11: Meme kanserli hastaların klinikopatolojik, demografik ve tedavi özellikleri

Hastaya ait özellikler	Ortalama \pm SD	Hasta sayısı (n=222)	Yüzde (%)
Fatmass ortalama	39,9 \pm 6,94		
VKİ ortalama	30,9 \pm 5,89		
M ² ortalama	1,78 (1,32-2,16)		
Ortanca yaş	57 (33-91)		
Premenopozal		30	13,5
Postmenopozal		192	86,5
Tümör lokalizasyonu			
Sağ meme		111	50
Sol meme		111	50
Cerrahi yöntem			
MRM uygulanan		167	75,2
MKC uygulanan		55	24,8
Histolojik tip			
Duktal karsinom		174	78,4
Lobuler karsinom		19	8,6
Diğer		29	13
Tümör Derecesi			
Grade I		9	4,1
Grade II		119	53,6
Grade III		94	42,3
Tümör evrelemesi			
Evre I		8	3,6
Evre II		148	66,7
Evre III		66	29,7
Nüks durumu			
Nüks yok		171	77
Nüks var		51	23
Son durum			
Yaşıyor		219	98,6
Exitus		3	1,4

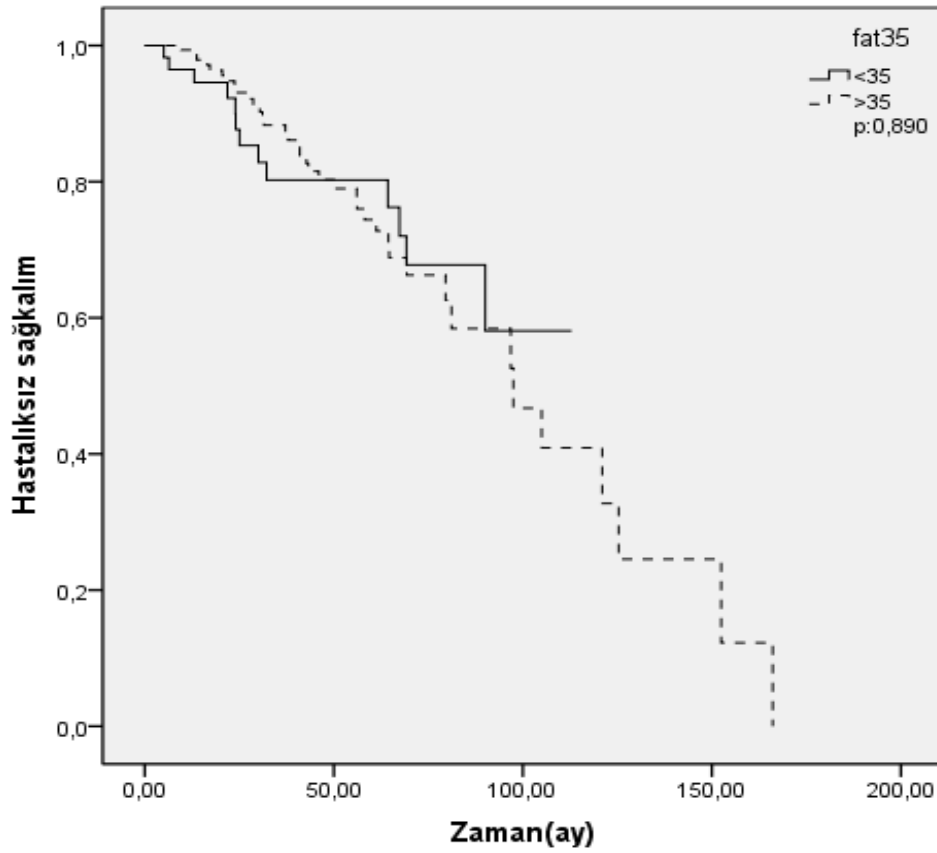
Çalışmaya Alınan Tüm Hastalarda Hastalısız Sağkalım Analizi

Tüm hastalarımızı VKİ (Vücut Kitle İndeksi) <30 ve ≥ 30 olarak ayırıp analiz ettik. VKİ < 30 olan hasta sayısı 101 (%45,5) idi, bu hastalarımızın 21'inde (%20,8) nüks mevcuttu. VKİ ≥ 30 olan hasta sayısı 121 (%54,5) idi, bu hastalarımızın 30'unda (%24,8) nüks mevcuttu. VKİ < 30 olan hastalar ortanca sağkalıma ulaşmazken VKİ ≥ 30 olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 97,4 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.873$). (Şekil 4)



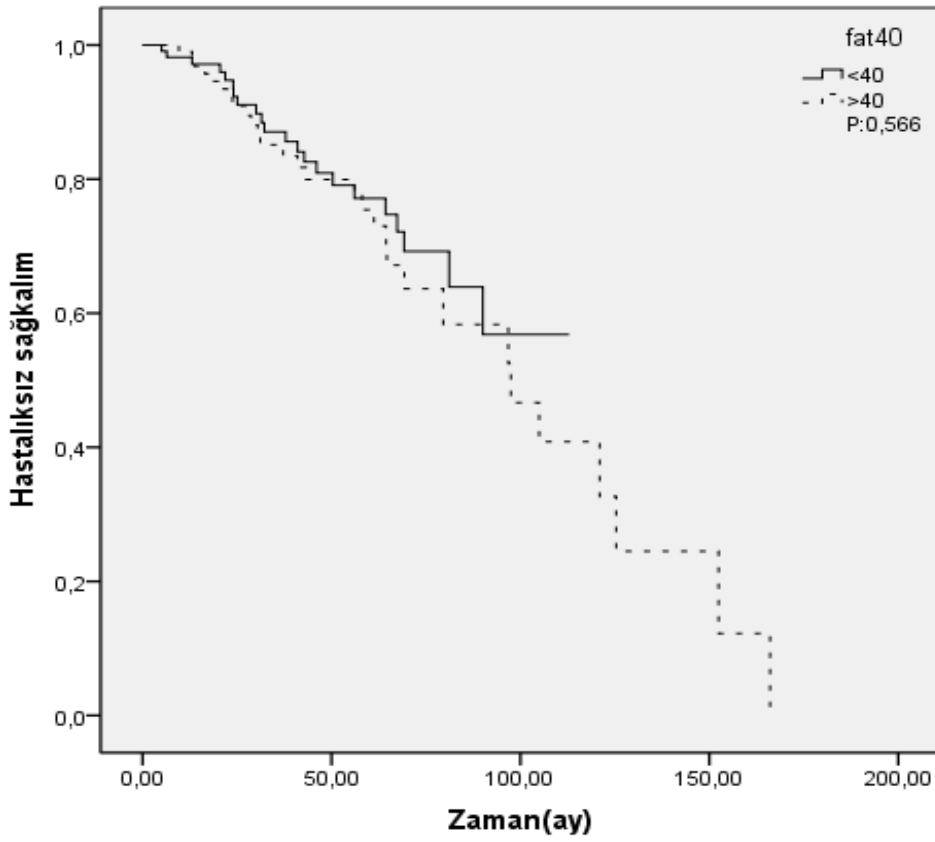
Şekil 4: VKİ (30'un altı ve üstü) değeri ile hastalısız sağkalım ilişkisi ($p=0.873$)

Tüm hastalarımızın fatmass oranı 35'den küçük ve büyük olarak kategorize edilerek hastaliksız sağkalım bilgileri değerlendirildi. Fatmass <35 olan 58 (%26,1) hastamız vardı, bu hastalarımızın 13'ünde (%22,4) nüks mevcuttu. Fatmass \geq 35 olan 164 (%73,9) hastamız vardı, bu hastalarımızın 38'inde (%23,2) nüks mevcuttu. Fatmass <35 olan hastalar ortanca sağkalıma ulaşmadı. Fatmass \geq 35 olan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 97,4 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.890).(Şekil 5)



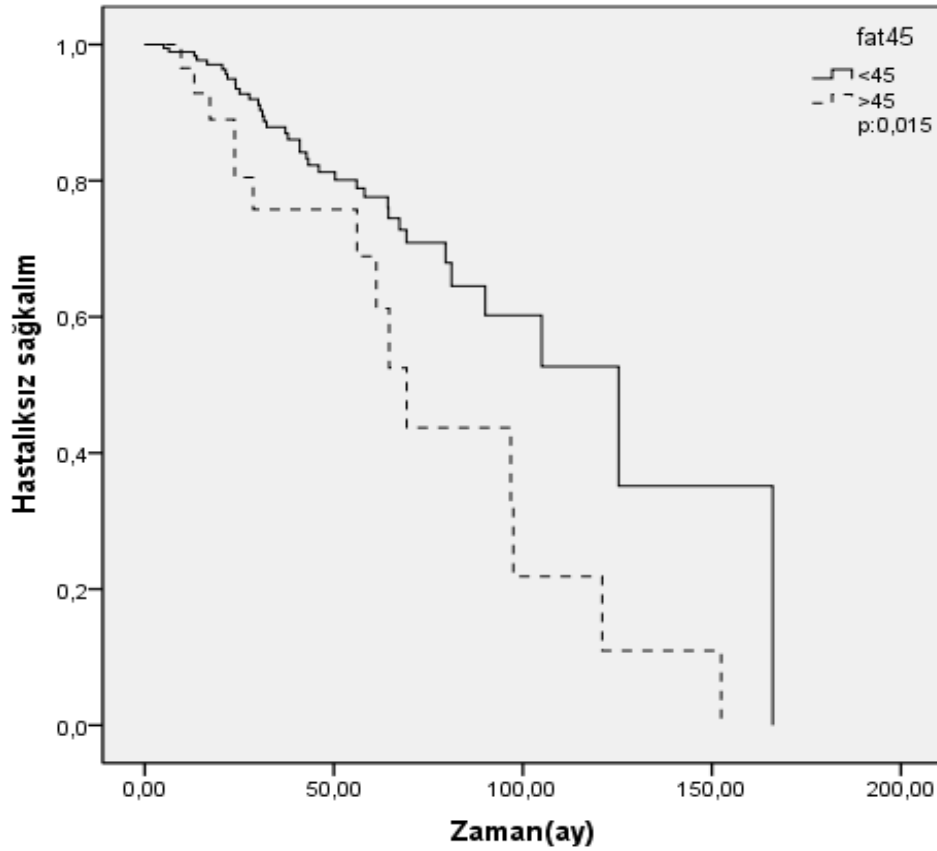
Şekil 5:Fatmass (35'in altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi(p=0.890)

Tüm hastalarımızın fatmass oranı 40'dan küçük ve büyük olarak kategorize edilerek hastalısız sağkalım bilgileri değerlendirildi. Fatmass <40 olan 113 (%50,9) hastamız vardı, bu hastalarımızın 22'sinde (%19,5) nüks mevcuttu. Fatmass \geq 40 olan 109(%49,1) hastamız vardı, bu hastalarımızın 29'unda (%26,6) nüks mevcuttu. Fatmass <40 olan hastalar ortanca sağkalıma ulaşmadı. Fatmass \geq 40 olan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 97,4 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.566).(Şekil 6)



Şekil 6: Fatmass (40'ın altı ve üstü) değeri ile hastalısız sağkalım ilişkisi (p=0.566)

Tüm hastalarımızın fatmass oranı 45'den küçük ve büyük olarak kategorize edilerek hastaliksız sağkalım bilgileri değerlendirildi. Fatmass <45 olan 191 (%86) hastamız vardı, bu hastalarımızın 37'sinde (%19,4) nüks mevcuttu. Fatmass \geq 45 olan 31 (%14) hastamız vardı, bu hastalarımızın 14'ünde (%45,2) nüks mevcuttu. Fatmass <45 olan hastalar ortanca sağkalım süresi 125,3 aydı. Fatmass \geq 45 olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 69,2 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.015).(Şekil 7)



Şekil 7: Fatmass (45'in altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p=0.015)

Tüm hastalarda geleneksel prognostik faktörlerin hastalısız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. Hastalarımızda fatmass, vücut kitle indeksi (VKİ), patolojik lenf nodu (pN), evre, grade, lenfatik invazyon, ER, yaş, Cerb B-2 pozitifliği ile multivariate analiz yapıldı. Yapılan analiz sonucunda; fatmass [<45 ve ≥45, OR (odds ratio): 3,511, %95 CI:1,568-7,865, p=0.002], VKİ [<30 ve ≥30, OR:0,952, %95 CI=0,464-1,952, p=0.892], patolojik lenf nodu [OR:1,578 ,%95 CI=0,765-3,253, p=0.217], evre [OR:0,600, %95 CI:0,283-1,271, p=0.182], grade [OR:2,124, %95 CI:1,140-3,955, p=0.018], lenfatik invazyon [OR:0,584, %95 CI:0,307-1,112, p=0.102], ER [OR:2,749, %95 CI:0,777-9,721, p=0.117], yaş [<50 ve >50 , OR:0,942 , %95 CI=0,912-0,973, p<0.001] ve Cerb B-2 pozitifliği [OR:0,666, %95 CI=0,355-1,250, p=0.206] değerlendirildi. (Tablo 12)

Yaş, grade ve fatmass değişkenleri sağkalımı anlamlı etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu. Vücut kitle indeksi (VKİ) , patolojik lenf nodu tutulumu, evre, lenfatik invazyon, ER pozitifliği, Cerb B-2 pozitifliği değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 12: Tüm meme kanserli hastalarda sağkalıma etkili faktörlerin multivariate analizi

PARAMETRE	Odds Oranı (OR)	P değeri	%95 CI (Confidence Interval)	
			Alt sınır	Üst sınır
Fatmass (45)	3,511	0.002	1,568	7,865
VKİ-30	0,952	0.892	0,464	1,952
Patolojik lenf nodu	1,578	0.217	0,765	3,253
Evre (1-2)	0,600	0.182	0,283	1,271
Grade (1-2)	2,124	0.018	1,140	3,955
Lenfatik invazyon	0,584	0.102	0,307	1,112
ER	2,749	0.117	0,777	9,721
Yaş	0,912	<0.001	0,912	0,973
Herceptin	0,666	0.206	0,355	1,250

Toplam 222 hastamızdan 192'si (%86,5) postmenopozal olarak tespit edildi. Postmenopozal hastaların tanı anında ortalama yaş 59 (42-91) ve tamamı kadınlardan (%100) oluşmaktadır.

Çalışmaya alınan postmenopozal hastalarda ortalama boy 157 ±6,710 cm, ortalama kilo 78,6 ±13,6 kg, median vücut yüzey alanı 1,78 (1,32-2,16) m² ve ortalama VKİ'si 30,9 ±5,66 olarak tespit edildi. Tanita cihazı ile tartılan hastaların vücut yağ oranı yüzdesi (FAT%); ortalama 40,1 ±6,65, hastaların vücut yağsız kitle yüzdesi; ortalama 59,9 ±6,59 tespit edildi. Hastalarımızın tanı anında 95'inde (%49,5) tümör sağ memede lokalize iken yine 97 'sinde (%50,5) sol memede lokalize idi. Hastalarımız yapılan cerrahi yöntemine göre sınıflandırıldı. Hastalarımızın 145'sinde (%75,6) MRM (Modifiye Radikal Mastektomi) uygulanırken, 47'inde (%24,4) MKC (Meme Koruyucu Cerrahi) uygulanmıştı.

Hastalarımızın 153'ü (%79,7) duktal karsinom histolojik patern, 15'i (%7,8) lobuler karsinom histolojik patern ve 24 (% 12,5) hastamızda diğer histolojik patern olarak tespit edildi. Hastalarımızın 182'sinde (%94,8) ER, 158'sinde (%82,3) PR ve 53'ünde (%27,6) C-ERB B2 3+ tespit edildi. Hastalarımızdaki tümör boyutunu değerlendirdik. Hastalarımızın 28'inde (%14,6) tümör boyutu 2 cm in altında, 129'unda (%67,2) tümör boyutu 2 - 5cm arasında, 35'inde (%18,2) tümör boyutu 5 cm in üzerindedir. Hastalarımız tümör derecelendirilmesi açısından sınıflandırıldı. 7 (%3,6) hastamız Grade I, 100 (%52,1) hastamız Grade II, 85 (%44,3) hastamız Grade III olarak tespit edildi. Hastalarımızın 44'ünde (%22,9) perinöral invazyon mevcuttu. Hastalarımızın 79'unda (%41,6) lenfatik invazyon mevcuttu.

Hastalarımıza yapılan cerrahi sonrası cerrahi sınır pozitif olan 10 (%5,2) kişi idi. Hastalarımızın aksiller disseksiyon uygulanıp uygulanmadığına bakıldı. Hastalarımızın 21'ine (%10,9) aksiller disseksiyon yapılmamıştı, 171'ine (%89,1) aksiller disseksiyon yapılmıştı. Aksiller disseksiyon uygulanan hastalarımızın 119'unda (%62) patolojik lenf nodu tutulumu mevcuttu. Hastalarımızın 36'sına (%18,7) sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmıştı, 156'sına (%81,3) sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmamıştı. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarımızın 23'ünde (%22) tutulum mevcuttu. Hastalarımız TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi. Hastalarımızın 8'i (%4,2) Evre I, 123'ü (% 64) Evre II, 61'i (%31,8) Evre III, olarak değerlendirildi. Hastalarımızın tamamı (%100) adjuvan kemoterapi aldı. Adjuvan kemoterapi alan hastalarımızın 52'si (%27,1)

antrasiklinli kemoterapi rejimi aldı, 140'ı (%72,9) antrasiklin+taxanli kemoterapi rejimi aldı. Hastalarımızın 97'si (%50,5) herceptin tedavisi aldı.

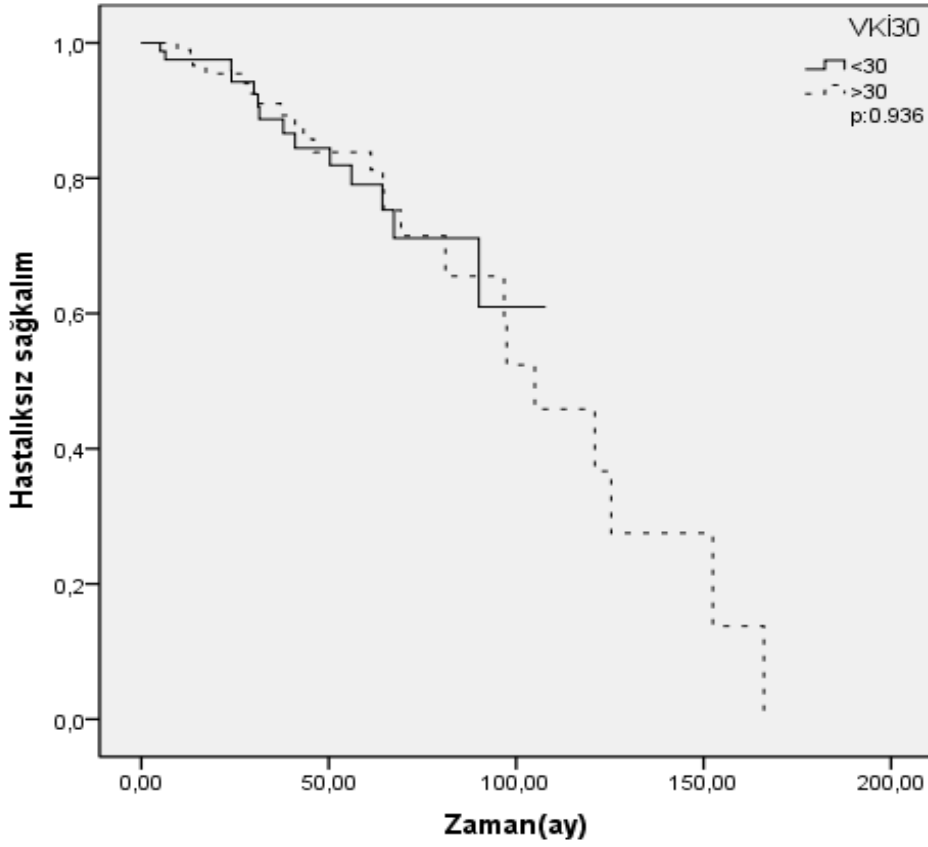
Çalışmamıza aldığımız meme kanserli 192 hastamızın tamamı (%100) aromataz inhibitörleri kullanmıştı. Hastalarımızın 9'u (%4,6) eksemestan, 89'u (%46,4) anastrozol, 94'ü (%49) letrozol kullanmıştı. Hastalarımızın 182'si (%94,8) adjuvan radyoterapi almıştı. (Tablo 13)

Tablo 13: Meme kanserli postmenapozal hastaların klinikopatolojik ve demografik özellikleri

Hastaya ait özellikler	Ortalama \pm SD	Hasta sayısı (n=192)	Yüzde (%)
Fatmass ortalama	40,1 \pm 6,65		
VKİ ortalama	30,9 \pm 5,66		
M ² ortalama	1,78 (1,32-2,16)		
Ortanca yaş	59 (42-91)		
Tümör lokalizasyonu			
Sağ meme		95	49,5
Sol meme		97	50,5
Cerrahi yöntem			
MRM uygulanan		145	75,6
MKC uygulanan		47	24,4
Histolojik tip			
Duktal karsinom		153	79,7
Lobuler karsinom		15	7,8
Diğer		24	12,5
Tümör Derecesi			
Grade I		7	3,6
Grade II		100	52,1
Grade III		85	44,3
Tümör evrelemesi			
Evre I		8	4,2
Evre II		123	64
Evre III		61	31,8
Nüks durumu			
Nüks yok		155	80,7
Nüks var		37	19,3
Son durum			
Yaşıyor		189	98,4
Exitus		3	1,6

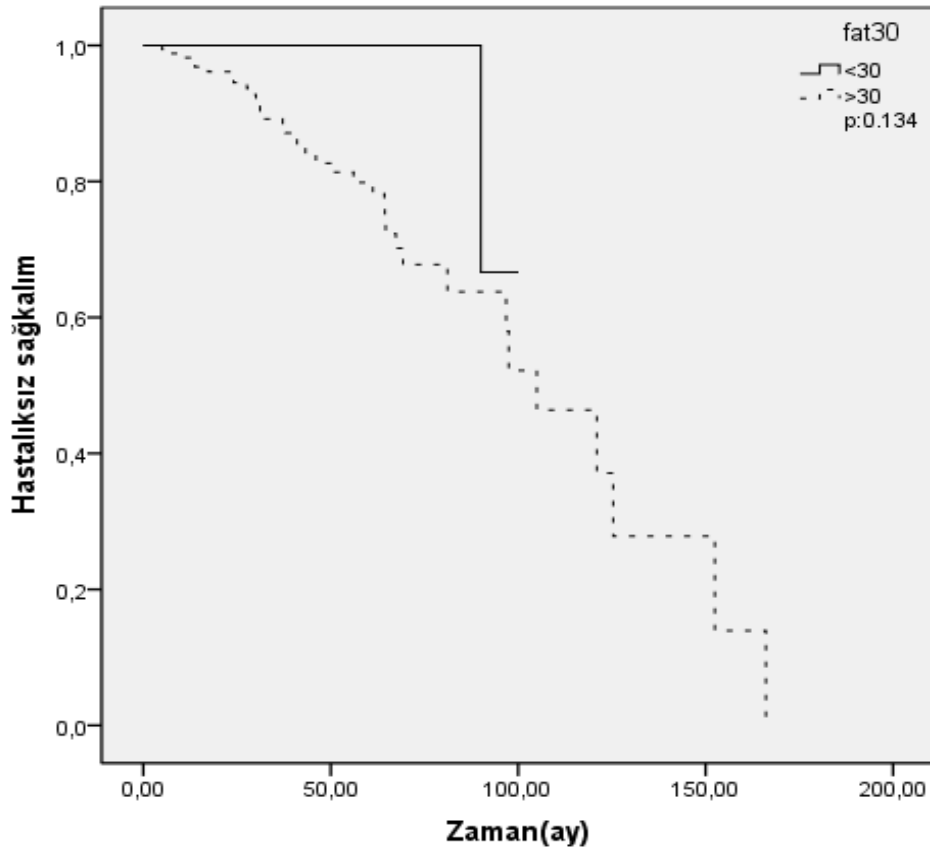
Çalışmaya Alınan Postmenopozal Hastalarda Hastaliksız Sağkalım Analizi

Postmenopozal hastalarımızı VKİ (Vücut Kitle İndeksi) <30 ve ≥ 30 olarak ayırıp analiz ettik. VKİ < 30 olan hasta sayısı 84 (%43,8) idi, bu hastalarımız 14'ünde (%16,7) nüks mevcuttu. VKİ ≥ 30 olan hasta sayısı 108 (%56,2) idi, bu hastalarımız 23'ünde (%21,3) nüks mevcuttu. VKİ < 30 olan hastalar ortanca sağkalıma ulaşmadı. VKİ ≥ 30 olan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 104,9 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.936$). (Şekil 8)



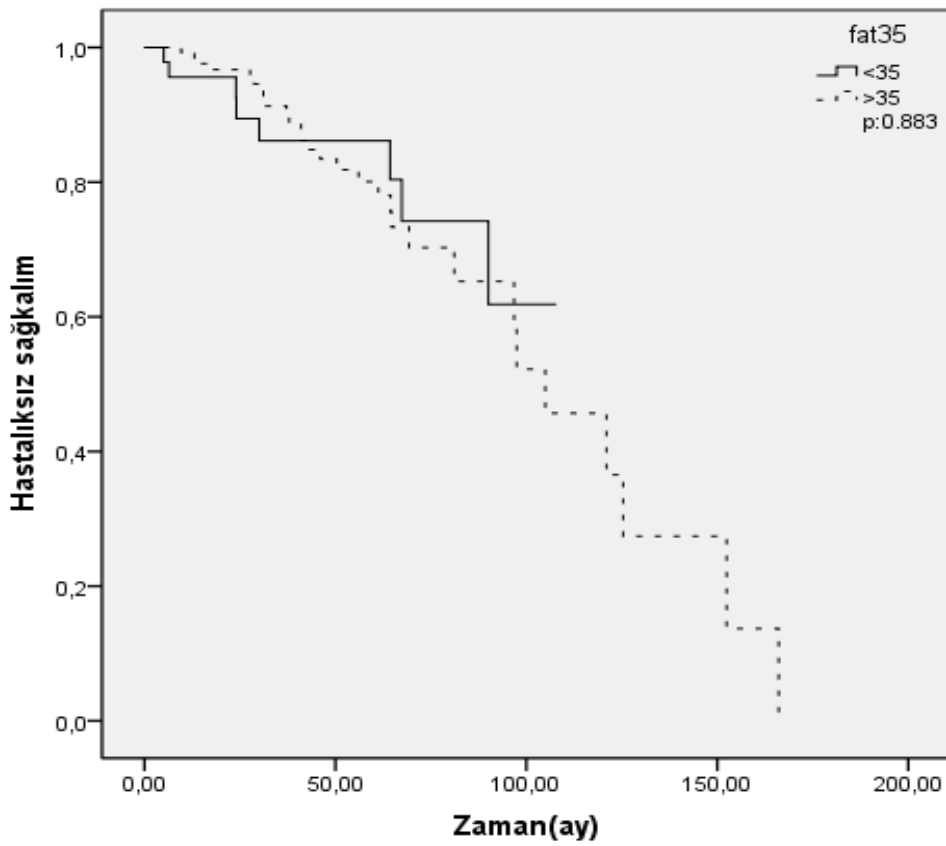
Şekil 8: VKİ (30'un altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi ($p=0.936$)

Postmenopoz hastalarımız fatmass oranı 30'dan küçük ve büyük olarak kategorize edilerek hastaliksız sağkalım bilgileri analiz edildi. Fatmass <30 olan 16 (%8,3) hastamız vardı, bu hastalarımızın 1'inde (%6,2) nüks mevcuttu. Fatmass \geq 30 olan 176 (%91,7) hastamız vardı, bu hastalarımızın 36 sında (%20,5) nüks mevcuttu. Fatmass <30 olan hastalar ortanca sağkalıma ulaşmadı. Fatmass \geq 30 olan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 104,9 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.134). (Şekil 9)



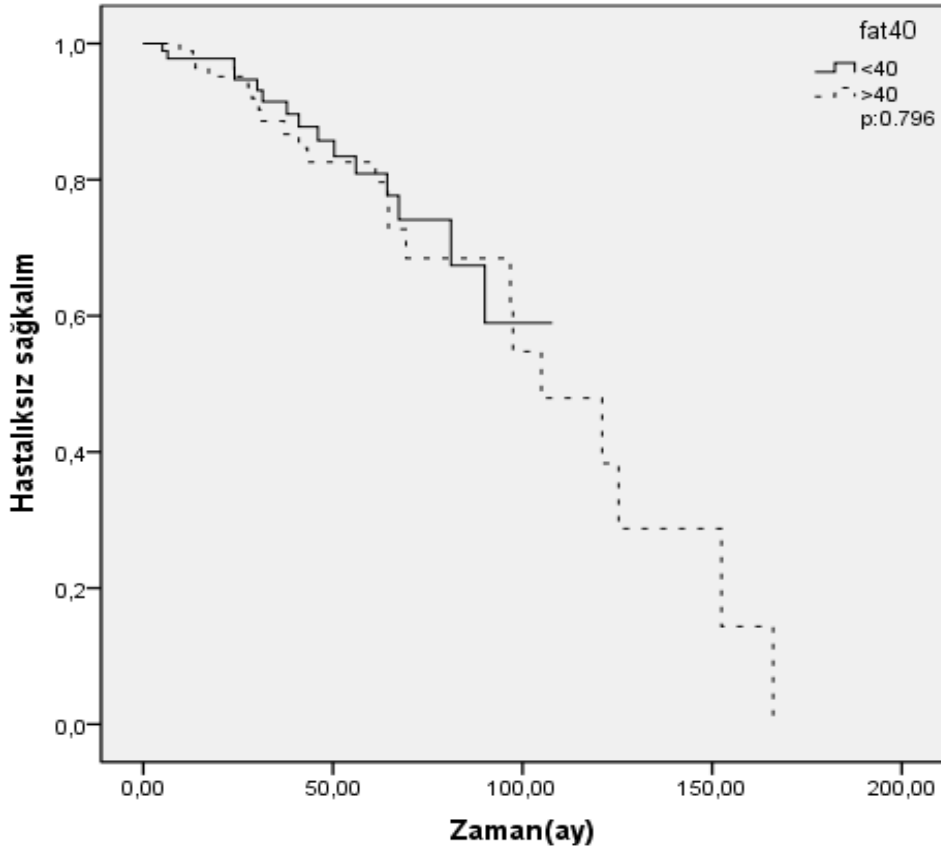
Şekil 9: Fatmass (30'un altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p=0.134)

Postmenopoz hastalarımız fatmass oranı 35'den küçük ve büyük olarak kategorize edilerek hastaliksız sağkalım bilgileri değerlendirildi. Fatmass <35 olan 47 (%24,5) hastamız vardı, bu hastalarımızın 8'inde (%17) nüks mevcuttu. Fatmass \geq 35 olan 145 (%75,5) hastamız vardı, bu hastalarımızın 29'unda (%20) nüks mevcuttu. Fatmass <35 olan hastalar ortanca sağkalıma ulaşmadı. Fatmass \geq 35 olan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 104,9 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.883). (Şekil 10)



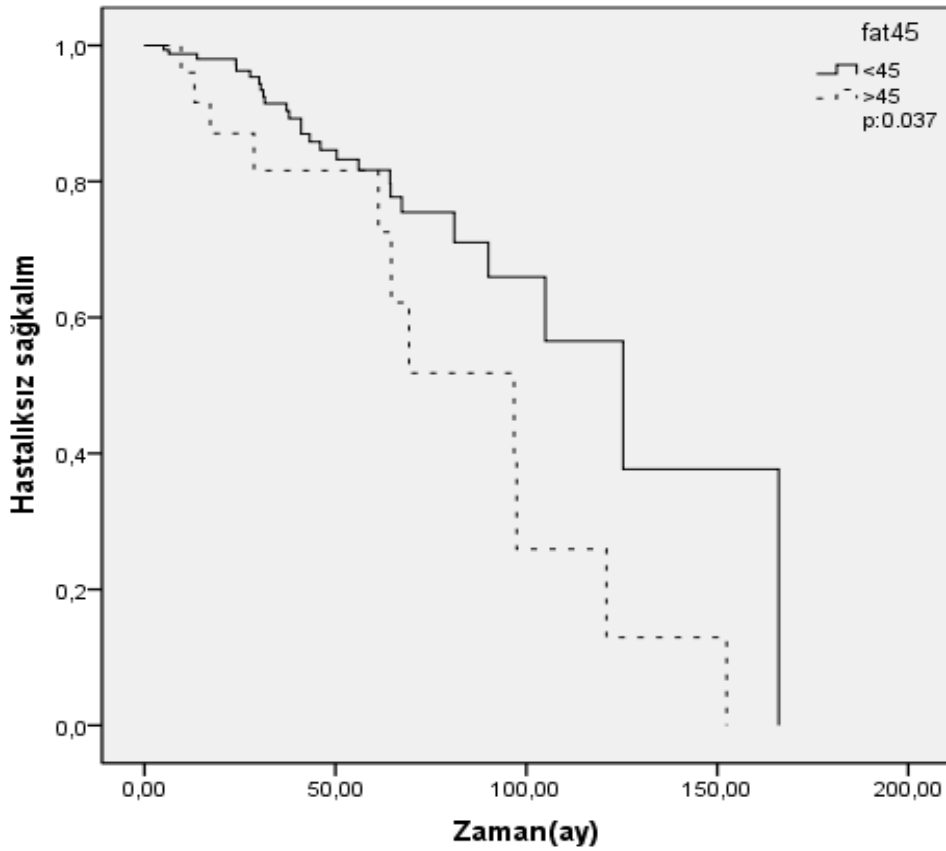
Şekil 10: Fatmass (35'in altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p=0.883)

Postmenopozal hastalarımız fatmass oranı 40'dan küçük ve büyük olarak kategorize edilerek hastaliksız sağkalım bilgileri değerlendirildi. Fatmass <40 olan 95 (%49,5) hastamız vardı, bu hastalarımızın 15'inde (%15,8) nüks mevcuttu. Fatmass \geq 40 olan 97 (%50,5) hastamız vardı, bu hastalarımızın 22'sinde (%22,7) nüks mevcuttu. Fatmass <40 olan hastalar ortanca sağkalıma ulaşmadı. Fatmass \geq 40 olan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 104,9 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.796). (Şekil 11)



Şekil 11: Fatmass (40'ın altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p=0.796)

Postmenapozal hastalarımız fatmass oranı 45'den küçük ve büyük olarak kategorize edilerek hastaliksız sağkalım bilgileri değerlendirildi. Fatmass <45 olan 166 (%86,5) hastamız vardı, bu hastalarımızın 26'sında (%15,7) nüks mevcuttu. Fatmass \geq 45 olan 26 (%13,5) hastamız vardı, bu hastalarımızın 11'inde (%52,3) nüks mevcuttu. Fatmass <45 olan hastalar ortalama sağkalım 125,3 ay bulundu. Fatmass \geq 45 olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 96,7 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.037). (Şekil 12)



Şekil 12: Fatmass (45in altı ve üstü) değeri ile hastaliksız sağkalım ilişkisi (p=0.037)

Postmenopozal hastalarda prognostik faktörlerin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. Hastalarımızda ayrıca fatmass, vücut kitle indeksi (VKİ), patolojik lenf nodu (pN), evre, grade, lenfatik invazyon, ER, yaş, Cerb B-2 pozitifliği ile multivariate analiz yapıldı. Yapılan analiz sonucunda; fatmass [<45 ve ≥ 45 , OR (odds ratio): 3,157, %95 CI:1,234-8,078 , $p=0.016$], VKİ [<30 ve ≥ 30 , OR (odds ratio): 0,656, %95 CI:0,278-1,549, $p=0.336$], patolojik lenf nodu [OR:2,074, %95 CI=0,840-5,123, $p=0.114$], evre [OR:0,588 , %95 CI:0,254-1,363, $p=0.216$], grade [OR:1,592, %95 CI:0,781-3,247, $p=0.201$], lenfatik invazyon [OR:0,914 , %95 CI:0,422-1,977, $p=0.819$], ER [OR:1,418, %95 CI:0,373-5,395, $p=0.608$] , yaş [<50 ve >50 , OR:0,989 %95 CI=0,947-1,034, $p=0.637$] ve Cerb B-2 pozitifliği [OR:1,029, %95 CI=0,485-2,180, $p=0.941$] değerlendirildi. (Tablo 14)

Fatmass değişkeni hastalıksız sağkalımı anlamlı etkileyen tek bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Yaş, grade, vücut kitle indeksi (VKİ), patolojik lenf nodu tutulumu, evre, lenfatik invazyon, ER pozitifliği, Cerb B-2 pozitifliği değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 14: Postmenopozal kanserli hastalar sağkalıma etkili faktörlerin multivariate analizi

PARAMETRE	Odds Oranı (OR)	P değeri	%95 CI (Confidence Interval)	
			Alt sınır	Üst sınır
Fatmass (45)	3,157	0.016	1,234	8,078
VKİ-30	0,656	0.336	0,278	1,549
Patolojik lenf nodu	2,074	0.114	0,840	5,123
Evre (1-2)	0,588	0.216	0,254	1,363
Grade (1-2)	1,592	0.201	0,781	3,247
Lenfatik invazyon	0,914	0.819	0,422	1,977
ER	1,418	0.608	0,373	5,395
Yaş	0,989	0.637	0,947	1,034
Herceptin	1,029	0.941	0,485	2,180

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri ülkemizde ve dünyada kadınlar için ana sağlık problemidir. Ülkemizde kadınlarda en sık gözlenen kanserdir (200). Meme kanseri kadınlarda en sık ölüme neden olan ikinci kanser olup her sekiz kadından birinde yaşamı boyunca invaziv meme kanseri gelişmektedir (201). 40 yaşından itibaren meme kanseri gelişme riski artmakta olup genetik ve çevresel birçok faktör tarafından bu risk belirlenmektedir (202). Meme kanserinde mortalite lokal nüks ve uzak metastaz ile ilişkilidir. Artan tarama ve tanı yöntemleriyle hastaların çoğu erken evrede karşımıza çıkmaktadır. Adjuvan kemoterapi ve hormonal tedavi meme kanserinde nüks ve ölüm oranlarını azaltmaktadır (200).

Obezite meme kanserinde hem kanser gelişiminde yüksek riskle ilişkili (203) hem de meme kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (204,205). Meme kanseri hastalarında düşük fizik aktivite ve yüksek VKİ düzeylerinin meme kanserine bağlı mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (206,207). Obezitenin meme kanserinde negatif prognostik faktör olmasına katkı sunan nedenler; postmenopozal obez kadınlarda dolaşan yüksek östrojen seviyeleri ve artmış yağ dokusu kaynaklı yüksek aromataz aktivitesi olarak sayılabilir (208).

Östrojen fazlalığında, artmış hücre proliferasyonu ve apoptozis inhibisyonu saptanmıştır. Hayvan çalışmalarında, östrojen hâkimiyetinde meme tümör gelişimi oranlarında artış gösterilmiştir. Yüksek plazma testosteron, androstenedion, östron, östradiol ve düşük seks hormon bağlayıcı globülin seviyeleri gözlenen postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski yüksektir (209). Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki seks steroidleri (androjenler, östrojenler, progesteronlar) meme tümörü gelişiminde önemli role sahiptir. Östrojen hormonu, östrojen reseptörlerine bağlanarak p53, p21, c-myc gibi hücre siklus düzenleyici genleri ve Her-2/neu, siklin D1 gibi proliferatif genleri stimüle etmekte ve tümör gelişimine neden olmaktadır (210). Menopoz öncesi dönemde hormon reseptör pozitif hastalarda tamoksifen ve “Gonadotropin- releasing hormone” analoglarının hem adjuvan hem de metastatik hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Menopoz sonrası dönemde aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksamestan) ve tamoksifen kullanılabilir. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörlerinin hem metastatik hastalıkta hem de adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin olduğu gösterilmiştir (111). Menopoz ile beraber östrojenin overlerde üretiminin azalmasının ardından başlıca karaciğer, kas, deri ve yağ dokusu dahil birçok dokuda aromataz enzimi tarafından

androjenler metabolize edilerek östrojen üretilir (211). Aromataz inhibitörleri (Aİ), bu süreci bloke ederek postmenopozal kadınlarda östrojen üretimini düşürür ve böylece hormon reseptörü pozitif meme kanserinde östrojen aracılı büyüme uyarısını azaltır (212). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar obez hastalarda aromataz inhibitörlerinin daha az etkili olabileceği ve bunun muhtemelen periferik yağ dokusundaki aromataz enzim aktivitesinde artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5,213). Bu nedenle obez hastalarda daha yüksek dozda aromataz inhibitörü verilerek östrojen supresyonunun etkin olarak sağlanabilmesi önerilmektedir (214).

Schech ve arkadaşlarının yaptığı fare deneyi çalışmasında obezitenin hormona bağlı meme kanseri tümörü üzerindeki etkisini anlamak için, ovariektomize atimik farelerde %45 kcal yağ ve %17 kcal sükroz [yüksek yağ sakaroz diyeti (HFSD)], %10 kcal yağ [düşük yağ diyeti (LFD)] veya standart bir diyet ile beslenme uygulanmış. HFSD'yi besleyen fareler kilo alımı, yüksek açlık kan şekeri ve bozulmuş glikoz toleransı gibi obezitenin gelişimi ile ilişkili metabolik anormallikler gözlenmiş. Bu farelerde ayrıca hiperinsülinemi ve insülin direnci geliştiği tespit edilmiş. Obez farelerin yağsız farelere kıyasla daha yüksek bir tümör büyüme hızı olduğu ve obez farelerde, letrozole yanıtın önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Obezitenin bu azalmış cevapta rolünü anlamak için östrojen veya letrozole yanıt olarak insülinin MCF-7Ca (İnsan plasental aromataz geni ile stabil şekilde transfekte edilmiş insan meme kanseri hücreleri) hücrelerinin büyümesine etkisine bakıldığında, insülinin varlığının MCF-7Ca hücrelerini östrojen ve letrozole daha az duyarlı hale getirdiği tespit edildi. Bu bulgular, diyetle indüklenen obezitenin, hiperinsülinemi gelişimi nedeniyle tümörlerin letrozole yanıt verme oranının düşmesine neden olabileceğini düşündürmektedir (7).

Obezite postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde artışa neden olduğu gibi rekürrens riskinde artış ve sağkalım süresinde azalmayla da ilişkilidir. Sestak ve arkadaşlarının yaptığı Arimidex, Tamoksifen Alone or in Combination (ATAC) çalışmasında, VKİ (vücut kitle indeksi) ve meme kanseri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Boy ve kilo ölçümleri yapılan postmenopozal hormon reseptörü pozitif 4939 hasta ortalama 100 ay süreyle takip edilmiş. Tamoksifen kolunda ortalama VKİ 27,7 kg/m² iken anastrozol kolunda 27,4 kg/m² bulunmuştur. Ortalama 100 aylık takip sonunda 878 kadında rekürrens gelişmiştir. Yüksek VKİ (VKİ>35 kg/m²)'ye sahip hastalar düşük VKİ (VKİ<23 kg/m²)'ye sahip hastalarla karşılaştırıldığında yüksek VKİ'ye sahip hastalarda meme kanseri rekürrensünün belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine uzak rekürrens

VKİ yüksek olan hastalarda daha fazla olduğu ve rekürrens sonrası ölümün bu vakalarda daha çok görüldüğü gösterilmiştir. Tüm VKİ düzeylerinde, anastrazol kullanan hastalarda tamoksifen kullanan gruba göre %27 daha az rekürrens görülmüştür. Zayıf kadınlarda anastrazolün yararının daha fazla olduğu, VKİ 30 kg/m² den daha fazla olan kadınlarda etkinliğin, VKİ 28 kg/m² den düşük olanlara göre daha az olduğu tespit edilmiştir (8).

Gnant ve arkadaşlarının 634 postmenapozal meme kanseri tanısı olan hasta ile yaptıkları ABCSG-6a çalışmasında hastalar VKİ ye göre üç ayrı gruba ayrılmıştır (177 hasta VKİ:18,5-24,9, 307 hasta, VKİ:25-29,9, 150 hasta VKİ≥30). Tüm hastaların anastrazol tedavisi 3 yıl uzatılmış ve hastalıksız sağkalım, ölüm oranı, uzak organ metastazı gelişme riski karşılaştırılmıştır. Normal VKİ olan hastalarda HSK (p=0.02), ölüm oranı (p=0.06) ve uzak organ metastaz riski (p=0.05) daha düşük bulunmuştur. Ek olarak aşırı kilolu ve obez olan gruplarda anastrazol tedavisinin 3 yıl daha uzatılmasının HSK(p=0.68), ölüm oranı(p=0.68) ve uzak organ metastazı(p=0.78) üzerine etkinliği olmadığı gözlenmiştir (215).

Ewertz ve arkadaşları erken evre postmenopozal 4760 meme kanser tanılı tamoksifen(n=2378) veya letrozol(n=2382) monoterapisinden en az birini kullanan hasta ile yaptıkları BİG (Breast International Group) 1-98 çalışmasında hastalar VKİ ne göre sınıflandırılmıştır. Hastaların 1097'si obez (VKİ≥30), 1734'ü aşırı kilolu (VKİ:25-30) olup vücut kitle indeksi ile hastalıksız sağkalım (HSK), genel sağkalım (GSK) arasındaki ilişki araştırılmış. 8,7 yıllık takip süreleri sonunda hastaların 829 tanesinde ölüm gerçekleşmiştir. Ölen hastaların alt grup analizi yapılmış, %15 i normal kilolu, %17 si aşırı kilolu ve %21 i obez olarak saptanmıştır (p=0.003). Ek olarak obez grupta kemik ve visseral organ metastazı daha çok saptanmıştır (p=0.003). Çalışmanın sonucunda hastaların %17 si ölmüştür. Letrozol ve tamoksifen monoterapilerinin etkinliği VKİ alt gruplarına göre değerlendirildiğinde letrozol ve tamoksifen kullanan grupların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır(p=0.92). Ancak letrozol ve tamoksifen kullanan hastalar karşılaştırıldığında tüm VKİ gruplarında HSK ve GSK açısından letrozol (HR:1,21 %95 CI:0,88-1,66), tamoksifene (HR:1,11 %95 CI:0,82-1,50) göre daha etkin bulunmuştur (216).

Sahin ve arkadaşlarının erken evre postmenapozal meme kanserli adjuvan anastrazol veya letrozol kullanan 335 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalar VKİ < 30 ve VKİ ≥ 30 olarak gruplandırılmıştır. Anastrazol ile letrozol arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamış olmakla beraber anastrazol kolunda anlamlılık

eğilimi mevcuttur. (sırasıyla $p=0.08$ ve $p=0.94$). Bununla birlikte letrozol tedavisi alan hasta grubunda $VKİ \geq 30$ ve $VKİ < 30$ olan hastalar karşılaştırıldığında hastaliksız sağkalım oranında istatistiksel olarak anlamlı bir farka yakın veriler bulunmuştu ($p < 0.1$). Ayrıca ER, PR ve HER-2 durumunun genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerinde önemli bir etkisi bulunmamıştır. 29 aylık bir ortalama takipte letrozol ve anastrozol kullanan hasta gruplarında genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları benzer çıkmıştır. Bununla birlikte, $VKİ \geq 30$ olan hastalarda letrozol ile hastaliksız sağkalım avantajı sağlanabileceği gösterilmiştir. Seçilmiş obez hastalarda letrozolün bu konuda uygun bir seçim olabileceği sonucu çıkmıştır (217). Yine Sendur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya toplam 501 postmenopozal hormon reseptörü pozitif meme kanserli hasta dahil edilmiştir. $VKİ$ 'si 18.5 ila 24.9 kg / m² arasında olan hastalar normal kilolu hastalar ($n=102$) olarak kabul edilmiş, $VKİ \geq 25$ kg / m² olan hastalar kilolu ve obez hastalar olarak gruplandırılmıştır ($n=399$). Hastaliksız sağkalım, $VKİ < 25$ olanlarda 96 ay iken $VKİ \geq 25$ olanlarda 118 ay olarak saptanmıştır ($p=0.08$). Alt grup analizinde anastrozol, letrozol ile karşılaştırıldığında, hastaliksız sağkalım ve genel sağ kalım açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.49$) (218). Bu her iki çalışmada anlamlı fark çıkmamasının sebebi hasta sayılarının az olması, retrospektif yapılması ve hastaların takip sürelerinin kısa olması olabilir.

Wolters ve arkadaşlarının 4636 hastalık derlemesinde $VKİ$ ile hastaliksız sağkalım ve endokrin terapi arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Hormon reseptörü pozitif olan 3896 hasta içerisinde obezitesi olanlarda ($VKİ \geq 30$) HSK istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0.002$ HR:1,45 %95 CI:1,15-1,83). Ancak hormon reseptör negatif hastalarda $VKİ$ nin hastaliksız sağkalım (HSK) üzerine etkinliği saptanmamıştır ($p=0.380$ HR:1, 20 %95 CI:0,80-1,81). Hastaların menopozal durumu göz önüne alındığında postmenopozal obez hastalarda obez olmayanlara göre hastaliksız sağkalım (HSK) istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$ HR:1,61 %95 CI:1,24-2,09). Hormon reseptör pozitif obez olmayan postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörleri ile tamoksifen arasında HSK açısından istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir ($p=0.486$ HR:1,29 %95 CI:0,63-2,62). Ancak postmenopozal obez hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber tamoksifenin HSK üzerine pozitif etkisi olabileceği görülmektedir ($p=0.289$) (219).

Obezite ve meme kanserinde kemoterapi toksisitesi arasında ciddi bir ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kaplan M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez meme kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı toksisite normal kilolu

hastalara göre daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar vücut yağ oranına (fatmass) göre kategorize edilmiş, toksisite oranlarının obez hastalarda arttığı tespit edilmiştir.

Biz çalışmamızda ise tüm hastalarımızı (premenopozal+postmenopozal) VKİ (Vücut Kitle İndeksi) <30 ve ≥ 30 olacak şekilde ayırıp analiz ettik. VKİ < 30 olan hastalar ortanca sağkalıma ulaşamamışken VKİ ≥ 30 olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 97,4 ay bulundu ($p=0.873$). Ayrıca postmenopozal hastalarımızı da VKİ (Vücut Kitle İndeksi) <30 ve ≥ 30 olarak ayırıp analiz ettik. VKİ <30 olan hastalar ortanca sağkalıma ulaşmadı. VKİ ≥ 30 olan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 104,9 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p=0.936$).

Bizim çalışmamızda tüm hastalarımız (premenopozal+postmenopozal) vücut yağ oranı (fatmass) oranı 45'den küçük ve büyük olarak kategorize edilip hastalısız sağkalım bilgileri değerlendirildi. Fatmass <45 olan hastalar ortanca sağkalım süresi 125,3 ay olup Fatmass ≥ 45 olan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 69,2 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p=0.015$). Ayrıca postmenopozal hastalarımızı da fatmass oranı 45'den küçük ve büyük olarak kategorize ederek hastalısız sağkalım bilgilerini değerlendirdik. Fatmass <45 olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 125,3 ay bulundu. Fatmass ≥ 45 olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 96,7 ay bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.037$).

Bu çalışmadaki amacımız vücut yağ oranının (fatmass) erken evre adjuvan aromataz inhibitörü kullanan meme kanserli hastalarda daha iyi bir prognostik faktör olup olmadığını göstermekti.

Çalışmamızda hem tüm hastalarımızı (premenopozal+postmenopozal) hem de sadece postmenopozal meme kanserli hastalarımızı analiz ettiğimizde vücut yağ oranı (fatmass) değişkeninin hastalısız sağkalımı anlamlı etkileyen bağımsız prognostik faktör olduğunu saptadık.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde obezite ölçütü olarak vücut kitle indeksinin (VKİ) kullanıldığı görülmektedir. Literatürde postmenopozal meme kanseri ve obezite arasındaki ilişkiyi vücut yağ oranı (fatmass) ile ele alan bir çalışma yoktur. Literatürdeki tüm çalışmalar postmenopozal erken evre meme kanseri hastalarındaki aromataz inhibitörlerine karşı direnci vücut kitle indeksi (VKİ) ile açıklamışlardır, aromataz inhibitör direncini vücut yağ oranı (fatmass) ile açıklayan herhangi bir çalışma yoktur. Ayrıca literatür tarandığında; meme kanseri olan hastalarda vücut yağ oranının sağkalım ve prognoz üzerine direk etkisini baz alarak yapılan çalışmaya rastlanılmamıştır. Tüm bu

analizler sonucunda mevcut çalışmamız daha önce yapılmamış olup bu konudaki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda vücut yağ oranının (fatmass) aromataz inhibitörlerine karşı direnci öngörmeye vücut kitle indeksinden (VKİ) daha başarılı olabileceği gözlenmiştir. Bu sonuç ileride yapılacak çalışmalarla desteklenmek kaydı ile özellikle obez aromataz inhibitörü kullanan hastalarda prognozu belirlemede vücut kitle indeksi (VKİ) yerine vücut yağ oranı (fatmass) bazlı hesaplamaların kullanılmasına öncülük edebilir.



KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
2. Silvenberg E, Lubera J: Cancer statistics 1987. *C.A. Cancer J Clin* 1987;37:19.
3. Ravdin P, Cronin K, Howlander N, Chlebowski R, Berry D, Anderson M, editor. Proceedings from the 2006 annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, TX, USA; A sharp decrease in breast cancer incidence in the United States in 2003. [http:// www.abstracts2view.com/sabcs06/view.php?nu=SABCS06L_766](http://www.abstracts2view.com/sabcs06/view.php?nu=SABCS06L_766) December 14, 2006; Abstract 5.
4. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res.* 2007;9(3):R28.
5. Morris PG, Hudis CA, Giri D et al (2011) Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res* 4(7):1021–1029.
6. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P et al (2011) Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prev Res* 4(3):329–346.
7. Schech A, Yu S, Goloubeva O, McLenithan J, Sabnis G. A nude mouse model of obesity to study the mechanisms of resistance to aromatase inhibitors. 2015 Society for Endocrinology Printed in Great Britain.22:4.
8. Sestak I, Distler W, Forbes F. J, Dowsett M, Howell A, Cuzick J.2010. Effect of Body Mass Index on Recurrences in Tamoxifen and Anastrozole Treated Women: An Exploratory Analysis From the ATAC Trial. *American Society of Clinical Oncology.*
9. Robinson, J.D. (1986) Treatment of breast cancer through the ages. *Am J Surg.* , 151 (3), 317-333.
10. Halsted, W.S. (1898) A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast. *Ann Surg* 28, 557.
11. Onat D. *Meme Anatomisi ve Fizyolojisi*, Editörler : Sayek İ, Özmen M. *Temel Cerrahi El Kitabı Güneş Tıp Kitabevleri* 2009, bölüm 53 s:281.
12. Ross MH, Romrell LJ. *Histology. A text and atlas.* Baltimore: Williams and Wilkins,1989.

13. Romrell LI, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, Eds. The breast-Comprehensive management of benign and malignant diseases. 2nd Ed. London: Saunders Co, 1998:19-37.
14. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. Diseases of the breast. 3th Ed., London: Saunders Co, 1986:1-46.
15. Canda T, Gökden N, Saydam S. Meme Kanserlerinin Klinik-Patolojik Özellikleri (221 Olgu) Türk Patoloji Dergisi 11-2, 1995, 164-7.
16. Chevallier B, Heintzmann F, Mosseri T. Prognostic Value of Estrogen and Progesterone Receptors in Operable Breast Cancer Results of a Univariate and Multivariate Analysis, Cancer 62:2517-2524, 1988.
17. Bartels P. Das Lymphgefäßsystem. In: Von Bardeleben K. Handbuch der Anatomie des Menschen. Jena. Fischer G 1909;3:4.
18. Handley WS. Cancer of the breast. London: John Murray, 1906.
19. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2015. 65(2): p. 87-108.
20. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/1793-2013y%C4%B1%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri.html>.
21. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007;356:1670-4.
22. Hoferlin AL, Chalfant CE, Park MA. Challenges in the treatment of triple negative and HER2-overexpressing breast cancer. Journal of surgery and science, 2013; 1.1: 3.
23. Safarpour D, Tavassoli FA. A Targetable Androgen Receptor-Positive Breast Cancer Subtype Hidden Among the Triple-Negative Cancers. Arch Pathol Lab Med, 2014; 139: 612-617.
24. Kuzey., G.M., Temel Patoloji 2007: p.:705-744.
25. Bast, R.C., et al., Cancer Medicine E.5. 2000: Decker.
26. Box BA, Russel CA. Breast cancer. In: Casciato DA (ed). Manual of clinical oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. 233-53.
27. Garber J. Risk factors. In: Silva EO, Zumda S (eds). Breast cancer. 3rd edition. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. 26-53.

28. Fackenthal J, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet.* 2001;38:159-64.
29. Wooster R, Weber BL: Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003, 348(23):2339-2347.
30. Iau PT, Macmillan RD, Blamey RW: Germ line mutations associated with breast cancer susceptibility. *Eur J Cancer* 2001, 37(3):300-321.
31. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer.* 1996;78:258-66.
32. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Robbins and Cotran Lester S.C., *The Breast. Pathologic Basis of Disease*, 2010. VIII. Baskı: p. 280-286, 10731095.
33. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with Breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
34. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
35. Karakuş F. Malatya Ğl Merkezinde Bulunan Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Ebe ve Hemşirelerin Meme Kanseri Erken Tanı Uygulamaları Konusunda Bilgi, Tutum ve Davranışları (tez). Malatya: Ğnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2008.
36. Harman Ö. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne Başvuran Meme Kanseri Hastalarda Risk Faktörlerinin Dağılımı (tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2007.
37. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene.* 2004;23(38):6365-78.
38. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:923-9.
39. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British journal of cancer.* 2002;87(11):1234-45.

40. Tavassoli FA. Normal development and anomalies. In: Tavassoli FA ed. Pathology of the Breast 1st ed. Appleton&Lange. 1992; 1-24.
41. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2003;9-113.
42. Meijnen P, Oldeburg HS, Peterse JL, et al. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2008;15.
43. Tuzlali S, Cabioğlu N, Memenin in situ duktal karsinomlarında c-erbB-2 ve angienez özellikleri. *Türk Patol Der* .1999; 15: 38-43.
44. Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology vol:2 eighth edition, St. Louis, Mosby. 1996.
45. Tavassoli FA: Pathology of the Breast, second ed, Stamford, Connecticut, Appleton and Lange, 1999; 12: 36-41.
46. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J*. 2007; 13(2): 172-9.
47. Fischer U. Practical MR Mammography High-Resolution MRI of the Breast. 2nd ed 2012.
48. Schwartz's Principles of Surgery. F. Charles, D.K. Andersen, T.R. Billiar David, L. Dunn, J.G. Hunter (10. Edition) 2015:515.
49. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology*. 1991;178(1):149-54.
50. Hormone receptor status, tumor characteristics and prognosis : a prospective cohort of breast cancer patients. Dunwald, LK, Rossing, MA ve Li, CI. 9, *Breast Cancer Res.*, 2007, Cilt R6.
51. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(13):966-75.
52. Yamauchi H, Woodward WA, Valero V, Alvarez RH, Lucci A, Buchholz TA, et al. Inflammatory breast cancer: what we know and what we need to learn. *The oncologist*. 2012;17(7):891-9.

53. Girardi V, Carbognin G, Camera L, Bonetti F, Manfrin E, Pollini G, et al. Inflammatory breast carcinoma and locally advanced breast carcinoma: characterisation with MR imaging. *La Radiologia medica*. 2011;116(1):71-83.
54. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE, 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;187(2):171-7.
55. Zakaria S, Pantvaitya G, Ghosh K, Degnim AC. Paget's disease of the breast: accuracy of preoperative assessment. *Breast cancer research and treatment*. 2007;102(2):137-42.
56. Azzopardi JG, Chepik OF, Hastmann WH, et al: The World Health Organization histological typing of breast tumors. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;78: 806- 16.
57. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Sorlie, T, ve diğerleri. 100, U.S.A : *Proc Natl Acad Sci*, 2003, Cilt 14.
58. Advances in Molecular and Clinical Subtyping of Breast Cancer and Theri Implications for Therapy. Cadoo, Karen A, Traina, Tiffany A ve King, Tari A. 22, New York : *Surg Clin N Am*, 2013.
59. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889 -95.
60. Molecular portraits of human breast tumours. Perou, CM, ve diğerleri. 6797: *Nature*, 2000, Cilt 406.
61. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. Eroles, P, ve diğerleri. 6: *Cancer Treat Rev*, 2012, Cilt 38.
62. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors . Ji, Herschkowitz, K, Simin ve VJ, Weigman. 5, *Genome Biol*, 2007, Cilt 8.
63. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. Kenecke, H, ve diğerleri. 20: *J Clin Oncol*, 2010, Cilt 28.
64. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperatifve chemotherapy. Rouzier, R, ve diğerleri. 16: *Clin Cancer Res*, 2005, Cilt 11.
65. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. Perou, CM. 1: *Oncologist*, 2011, Cilt 16.

66. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31):11-24.
67. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation* 1983;23:256-69.
68. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007;9:4.
69. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:5175.
70. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1482-5.
71. Sotiriou C, Neo SY, Mc Shane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10393–8.
72. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235-44.
73. AJCC Cancer Staging Manual. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
74. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. New York:Springer; 2010.
75. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869-74.
76. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer*, 1994; 74:381-400.
77. William C. Wood, Hyman B. Muss, Lawrence J. Solin, Olufunmilayo I. Olopade. *Cancer of the Breast:Section 2: DeVita V T. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 7th. Edition, Philadelphia USA:Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1399-1487.*
78. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989; 63(1):181-7.

79. Henderson, I.C.,Patek, A.J. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 52: 261288.
80. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011: 1392-1446.
81. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grad for 22616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991;68:2142-9.
82. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75:65-71.
83. Hicks DG, Lester SC. *Diagnostic Pathology Breast 2012*, Amysys.
84. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2012; 5 (2).
85. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;15:1918-22.
86. Nime F, Rosen PP, Thaler H. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 1: 25-30.
87. Bocker W, Moll R, Poremba C. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest* 2002; 82: 737-46.
88. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235:177-82.
89. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:2334-56.
90. Winstanley J, Cooke T, Murray GD, et al. The long- term prognostic significance of c-HER-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991;63:447-50.
91. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node positive breast cancer: The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994;73:2359-65.

92. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijyer MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast (IARC WHO Classification of Tumours). Lyon, France: IARC pres, 2012: 8-108.
93. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP. Rosen's Breast Pathology, 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: 2014.
94. Luini A, Gatti G, Galimberti V, et al. Conservative treatment of breast cancer: its evolution. Breast Cancer Research and Treatment 2005;94:195-198.
95. McCreedy D, Holloway C, Shelley W, Down N, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. Can J Surg 2005;48(3):185-194.
96. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995;333:1456-61.
97. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. N Eng J Med 1998;339:974-84.
98. Rippon B.M. Invasive Breast Cancer Staging and Treatment. A practical Approach to Breast Disease. Grady F.L.: Little Brown and Company, Boston, 1995.
99. Harris JR, Morrow M. Treatment of Early Stage Breast Cancer in Harris JR et al(Ed): Diseases of The Breast. Philadelphia, Lippincott, 1996;pp.487-578.
100. Alexanian A , Sucorpiglione N, Apollone G. Breast cancer surgery in 30 Italian General Hospitals, Euro. J. Surg 1993; 19:123-9. , Fowble M. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer, In: Fowble B, Goodman RL, Glick JH (Eds.). Breast Cancer Treatment-A Comprehensive Guide to Management, St Louis, Mosby Yearbook, 1991.
101. Treatment of Early-Stage Breast Cancer. NIH Consensus Statement 1990 Jun 18;13(6):1-19.
102. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer trials Breast Group. Lancet 1996;348:708-713.
103. Holli K, Saaristo R, Isola J, Joensuu H, et al. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized trial. Br. J Cancer 2001;84:164-169.

104. Erođlu C. Radyoterapinin Biyolojik Temelleri. Garipađaođlu M. etingöz R, editörler. Temel ve klinik radyoterapi, birinci baskı, Hürriyet matbaa, TROD yayınları, 2013, bölüm 2.
105. Cuzick J. , Stewart H., Rutqvist L., Houghton J., Edwards R., Redmond C. ve diğerleri. (1994) Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol*, 12 (3), 447453.
106. National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines for the treatment of breast cancer. *Oncology* 1999;13,41-66.
107. Hartsell, W.F. et al. (2005) Randomized trial of short- versus longcourse radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 97, 798-804.
108. Lee MC, Jagsi R. Postmastectomy radiation therapy: indications and controversies. *Surg Clin North Am.* 2007;87(2):511–26.
109. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn H-J. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1319–29.
110. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
111. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gailen International Expert Conference. *Ann Oncol*2007;18:63-5.
112. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version1.2012.
113. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a metaanalysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44-53.
114. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
115. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684,2005.

116. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor- positive breast cancer. *J Clin Oncol*2006;24:3726-34.
117. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55(1):61-69.
118. Theresa A. Guise, Division of Endocrinology , Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antoni, Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases, American Cancer Society 2000. Second North American Symposium on Skeletal Complications of Malignancy , October 15-16, Quebec, Canada, 1999.2892-2898.
119. Clezardin P, Teti A: Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Clin Exp Metastasis* 2007, 24:599-608.
120. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic /recurrent breast cancer:National cancer Institute of Canada clinical trial groups study MA8. *J Clin Oncol* 2000;18:2385-2394.
121. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized Phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-74.
122. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer *J. Clin Oncol* 2003;21(17):3357-65.
123. Campos SM, Winer EP : Hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer .*Oncology*. 2003; 64:289-30.
124. Jordan VC. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. *Breast Cancer Res Treat*1988;11:197-209.
125. American Cancer Society. Breast Facts and Figures. 2005-2006. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/caff2005brfacpdf2005pdf.pdf> (Eriçim Tarihi:29.01.2013).

126. Schrag D, Kuntz KM, Garber JG, Weeks JE. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *Jama*2000;283(5):617-24.
127. Holm C, Rayala S, Jirstrom K, et al. Landberg, association between Pak1 expression and subcellular localization and tamoxifen resistance in breast cancer patients. *J of National Cancer Institute*2006;98(10):671-80.
128. Rayala SK, Molli PR, Kumar R, et al. Nuclear pak 1 in breast cancer packs of tamoxifen sensitivity.*Cancer Res*2006;66(12):5985-8.
129. Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1605 -13 64.
130. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98: 229 -38.
131. Suzuki T, Miki Y, Takagi K, Hirakawa H, Moriya T, Ohuchi N et al. Androgens in human breast carcinoma. *Med Mol Morphol*, 2010; 43 :75–81.
132. Gose PE, Yow O. An overview of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Current Oncology*.2001; 8(2):1-9.
133. Smith, I.E.,Dowsett, M. (2003) Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*, 348 (24), 2431-2442.
134. Cinieri S, Orlando L, Fedele, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new prospectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gailen International Expert Consensus Conference.
135. Smith E. I, Dowsett M. 2003. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 348: 2431- 42.
136. Geisler J, King N, Dowsett M, Ottestad L, Lundgren S, Walton P, et al. 1996 Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer*; 74, 1286–91.
137. Geisler J, Helle H, Ekse D, Duong NK, Evans DB, Nordbo Y, et al. 2008 Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. *Clin Cancer Res*; 14, 6330–5.

138. Njar VC, Brodie AM. 1999 Comprehensive pharmacology and clinical efficacy of aromatase inhibitors. *Drugs*; 58. 2355.
139. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin in Reprod Med* 2004;22:61-78.
140. Harvey HA: Aromatase Inhibitors in clinical practise: current status and a look to the future. *Semin Oncol*, (Suppl. 9), 1996, 23:33-38.
141. Buzdar AU Plourde PV, Hortobagyi GN: Aromatase Inhibitors in metastatic breast cancer. *Semin Oncol*, 1996, (4 suppl. 9), 23:28-32.
142. Kardinal CG: Endocrine therapy of breast cancer. In: Donegan WL, Spratt JS (eds). *Cancer of the Breast* 4th ed. Philadelphia, W.P. Saunders Company,1995, pp 534-580.
143. Furr B.J.A, 2008, Aromatase inhibitors, 2end ed, 50- 121.
144. Naboltz A.Buzdar A, Pollak M et al.: Anastrozole is superior to tamoxifene as first line therapy for advanced breast cancer in postmenapausal woman: results of a North American multicenter randomised trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*,2000, 18: 3758-3767.
145. Bonnetterre K Thiirlimann B, Robertson JF et al.: Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 688 postmenapausal womemresults of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol*,2000, 18:3748-3757.
146. Buzdar A, Nabholtz JM, Robertson JF et al. Anastrozole versus tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenapausal women:combined analyses from two identically designed multicenter trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19.
147. Geisler J, King N, Dowsett M, et al: Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer*, 1996, 74:1286-1291.
148. Ivason A, Smith IE, Ahern J, et al: Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Res*, 1993, 53: 266-270.

149. Demers LM: Effect of fadrozole (CGS 16949 A) and letrozole (CGS 20267) on the inhibition of aromatase activity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 1994, 30: 95-102.
150. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, et al: Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: Randomized trial comparing 2.5 mg daily, 0,5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol*, 1998, 9: 639-645.
151. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al: Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 453-461.
152. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (10): 2596-2606.
153. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Int Med*, 1994, 154 : 2585 - 2588.
154. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al.: Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for erbB1 and /or erbB2 positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial *J Clin Oncol*, 2001, 19(18): 3808-3816.
155. Dowsett M, Pfister C, Johnston SRD et al.: Impact of tamoxifen on the pharmacokinetic and endocrine effects of aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer *Clin Cancer Res*, 1999, 5: 2338- 2343.
156. Zilembo N, Noberasco C, Bajetta E, et al: Endocrinological and clinical evaluation of exemestane, a new steroidal aromatase inhibitor. *Br J Cancer*, 1995 ,72: 1007-1012.
157. KaufmannM, Bajetta E, Dirix LY, et al: Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double blind trial. *J Clin Oncol*, 2000, 18:1399-1411.

158. Goss PE, Yow O. An overview of aromatase Inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Current Oncology*, 2001, S(2):1-9.
159. Goss PE, Strasser K. 2001 Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol*; 19. 881–94.
160. Saphner T, Troxel AB, Tormey DC, et al. Phase II study of goserelin for patients with postmenopausal metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1529 -35.
161. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer . V.2. 2008 . Available from: www.nccn.org.
162. Volpi A, Nanni O, Depaola E, et al: HER -2 expression and cell proliferation: Prognostic markers in patients with node –negative breast cancer *J Clin Oncol*. 2003; 21:2708-12.
163. Giuliano AE. Breast disorders. “Current Medical Diagnosis & Treatment” (Ed. McPhee SJ, Papadakis MA) ,da. 48th ed. McGraw-Hill Companies, Inc. USA. 2009;17:630-54.
164. Erken Evre Meme Kanserinin Adjuvan Tedavisinde Trastuzumab İlhanÖZTOPUHOD Sayı / Number:3 Cilt / Volume: 17 Yıl / Year: 2007184-192.
165. Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNAreactive drugs.*Oncogene* 1998 Oct 29; 17 (17):2235-49.
166. Nahta R, Esteva FJ. Herceptin: mechanisms of action and resistance. *CancerLett* 2006 Feb 8;232 (2):123-38.
167. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20:719- 726,2002.
168. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, et al. Phase II study of efficacy, safety, andpharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 23:2162-2171,2005.
169. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Concurrent administration of anti-HER2 monoclonal antibody and first-line chemotherapy for HER2- overexpressing metastatic breast cancer. A phase III, multinational, randomized controlled trial. *N EnglJ Med* 344:783-792,2001.

170. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy phase III, multinational, randomized controlled trial. *N Engl J Med* 344:783-792,2001.
171. Dawood SS, Kristine B, Hortobagyi GN, et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional based review. *ASCO Meeting Abstracts. J Clin Oncol* 2008; 26:1018.
172. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17: 2639-48.
173. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 36-40.
174. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3246-50.
175. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter Phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2889-95.
176. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. Results of two open-label, multicenter Phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759-69.
177. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
178. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p 185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 737-744,1996.
179. Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI, Lofgren JA, Tindell C, Evans DP, Maiese K, Scher HI, Sliwkowski MX. Targeting ligand-

- activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell*.2002;2(2):127-37.
- 180.** Junttila TT, Akita RW, Parsons K, Fields C, Lewis Phillips GD, Friedman LS, Sampath D, Sliwkowski MX. Ligand-independent HER2/HER3/PG3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PG3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell*. 2009;15(5):429-40.
 - 181.** Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Bianchi G, Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*.2010;28(7):1138-44. trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*.2010;28(7):1138-44.
 - 182.** Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, Blättler WA, Lambert JM, Chari RV, Lutz RJ, Wong WL, Jacobson FS, Koeppe H, Schwall RH, Kenkare-Mitra SR, Spencer SD, Sliwkowski MX. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*. 2008;68(22):9280-90.
 - 183.** Vogel CL, Burris HA, Limentani S, Borson R, O'Shaughnessy J, Vukelja S, Agresta S, Klencke B, Birkner M, Rugo H. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a HER2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC): Final results. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr1017).
 - 184.** Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, Chan KW, Ciceri P, Davis MI, Edeen PT, Faraoni R, Floyd M, Hunt JP, Lockhart DJ, Milanov ZV, Morrison MJ, Pallares G, Patel HK, Pritchard S, Wodicka LM, Zarrinkar PP. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*.2008;26(1):127-32.
 - 185.** Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M, Untch M, Rusnak DW, Spehar G, Mullin RJ, Keith BR, Gilmer TM, Berger M, Podratz KC, Slamon DJ. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res*.2006;66(3):1630-9.
 - 186.** Xia W, Gerard CM, Liu L, Baudson NM, Ory TL, Spector NL. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases,

- with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene*.2005;24(41):6213-21.
- 187.** Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, Chan S, Jagiello-Gruszfeld A, Kaufman B, Crown J, Chan A, Campone M, Viens P, Davidson N, Gorbounova V, Raats JI, Skarlos D, Newstat B, Roychowdhury D, Paoletti P, Oliva C, Rubin S, Stein S, Geyer CE. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(3):533-43.
 - 188.** Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2007;375(1-2):20-35.
 - 189.** Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. 2006;17(1):4-12.
 - 190.** Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie-Rosett J. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102-17.
 - 191.** Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006;296:193-201.
 - 192.** Renehan AG. Bariatric surgery, weight reduction, and cancer prevention. *Lancet Oncol*. 2009;10:640-41.
 - 193.** World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective [article online]. London: World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research; 2007. Available at:<http://www.dietandcancerreport.org/>. Accessed April 1,2010.
 - 194.** Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
 - 195.** Bray, G.A. (2004) Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (6), 2583-2589.

196. Van den Brandt, P.A., Spiegelman, D., Yaun, S.S., Adami, H.O., Beeson, L., Folsom, A.R. ve diğeri. (2000) Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 152 (6), 514-527.
197. Xue, F., Michels, K.B. (2007) Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr*, 86 (3), s823-835.
198. Houtkopper LB, Lohman TG, Going SB, et al. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. NIH Technology Assessment Conference. *Am J Clin Nutr* 1996;64:436-448.
199. Maccio A, Madeddu C, Mantovani G. Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: New therapeutic perspectives. *Obes Rev*, 2009;10: 660-70.
200. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-942.
201. What are the key statistics about breast cancer? <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-key-statistics>: American Cancer Society; 2015 [updated June 10, 2015].
202. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(2):390-9.
203. Van Den Brandt, P. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Adami, H. O., Beeson, L., Folsom, A. R., ... & Marshall, J. R. (2000). Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology*, 152(6), 514-527.
204. Bastarrachea, J., Hortobagyi, G. N., Smith, T. L., Kau, S. W. C., & Buzdar, A. U. (1994). Obesity as an adverse prognostic factor for patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Annals of internal medicine*, 120(1), 18-25.
205. Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., & Thun, M. J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine*, 348(17), 1625-1638.
206. Nelson, S. H., Marinac, C. R., Patterson, R. E., Nechuta, S. J., Flatt, S. W., Caan, B. J., & Pierce, J. P. (2016). Impact of very low physical activity, BMI, and comorbidities on mortality among breast cancer survivors. *Breast cancer research and treatment*, 155(3), 551-557.

207. Zhou Y, Zhao H, Peng C (2015) Association of sedentary behavior with the risk of breast cancer in women: update metaanalysis of observational studies. *Ann Epidemiol*. doi:10.1016/j.annepidem.2015.05.007.
208. Madarnas Y, Sawka CA, Franssen E, Bjarnason GA. Are medical oncologists biased in their treatment of the large woman with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:123–33.
209. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestogens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29-43.
210. Lazennec G, Bresson D, Lucas A, Chauveau C, Vignon F. ER β inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Endocrinology* 2001; 142: 4120-4130.
211. Sanford M, Plosker GL (2008) Anastrozole. *Drugs* 68(9):1319–1340. doi:10.2165/00003495-200868090-00007.
212. Smith IE, Dowsett M (2003) Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 348(24):2431–2442.
213. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P et al (2011) Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prev Res* 4(3):329–346.
214. Goodwin PJ, Pritchard KI (2010) Obesity and hormone therapy in breast cancer: an unfinished puzzle. *J Clin Oncol* 28(21):3405–3407.
215. Gnant M, Pfeiler G, Stoger H et al (2013) The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adjuvant endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomised ABCSG-6a trial. *Br J Cancer* 109(3):589–596.
216. Ewertz M, Gray KP, Regan MM et al (2012) Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial. *J Clin Oncol* 30(32):3967–3975.
217. Sahin U, Petekkaya I, Arslan C et al (2012) Impact of obesity in postmenopausal early breast cancer patients receiving frontline adjuvant aromatase inhibitors. *J Clin Oncol* 30(suppl):e11020.
218. Sendur MAN, Aksoy S, Zengin N et al (2012) Efficacy of adjuvant aromatase inhibitor in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer patients according to the body mass index. *Br J Cancer* 107(11):1815–1819.

- 219.** Wolters R, Schwentner L, Regierer A et al (2012) Endocrine therapy in obese patients with primary breast cancer: another piece of evidence in an unfinished puzzle. *Breast Cancer Res Treat* 131(3):925–931.

