

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. Arif ARAS

**MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA ADJUVAN  
HORMONAL TEDAVİNİN YAŞAM KALİTESİNE  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Fatma SERT

TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç. Dr. Zeynep ÖZSARAN

İZMİR -2011

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. Arif ARAS

**MEME KANSERİ TANILI HASTALARDA ADJUVAN  
HORMONAL TEDAVİNİN YAŞAM KALİTESİNE  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Fatma SERT

TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç. Dr. Zeynep ÖZSARAN

İZMİR -2011

## **Önsöz**

**Anladıkça ve çalıştıkça daha çok zevk aldığım radyasyon onkolojisi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve bakış açımın gelişmesinde gerekli desteği ve olanakları sağlayan tüm hocalarıma,**

**Tezimi oluştururken; bilgi ve desteğini benden esirgemeyen, meslek yaşamımda kendisini örnek aldığım hocalarımdan biri olan, tez danışmanım Doç. Dr.Zeynep Özsaran'a,**

**Tezimin her aşamasında bir payı olan ve her sorumu çekinmeden sorabildiğim Uzm.Dr.Senem Demirci'ye ,**

**Anlamakta ve değerlendirmekte zorlandığım yaşam kalitesinin istatistiksel olarak yorumlanması sürecindeki sonsuz sabrı ve desteği için Prof.Dr.Erhan Eser'e,**

**Tezimin oluşturulmasında her açıdan katkılarını hiç unutamayacağım Hem.Oya Bildik ve Hem.Emine Kaya'a,**

**Uzmanlık eğitimim boyunca zevkle birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.**

**Dr.Fatma Sert**

<b>İÇİNDEKİLER</b>	Sayfa No
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1-2
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3-31
2.1. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi	
2.2. Meme Kanseri Epidemiyoloji, Etyolojisi, Risk faktörleri ve Evrelemesi	
2.3. Meme Kanserinde Tedavi Yöntemleri	
2.3.1. Cerrahi	
2.3.2. Kemoterapi	
2.3.3. Radyoterapi	
2.3.4. Hormonal Tedavi	
2.3.4.1. Tarihçesi	
2.3.4.2. İlaçlar, Farmakolojik Özellikleri ve Yan Etkileri	
2.4. Yaşam Kalitesinin Tanımı ve Ölçekleri	
2.5. Yaşam Kalitesinin Hormonal Tedavi İle İlişkisi	
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	32-35
3.1. Hasta Seçimi	
3.2. Kullanılan Yaşam Kalitesi Ölçeği	
3.3. Anketlerin Uygulama Şekli	
3.4. Anketlerin Değerlendirilmesi	
<b>4. BULGULAR</b>	36-61
<b>5. TARTIŞMA</b>	62-72
<b>6. SONUÇ</b>	73-75
<b>7. ÖZET</b>	76-77
<b>8. KAYNAKLAR</b>	78-83
<b>9. EKLER</b>	84-87

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanılan kanser olup; kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci nedenidir (1,2).

Meme kanserinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedavinin düzgün bir prensiple uygulanması hastaların yaşam sürelerini önemli olarak etkiler. Son yıllarda meme kanserinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler, kanserin erken dönemde yakalanmasını ve sağ kalım süresinde uzamayı beraberinde getirmiştir. Bu uzun yaşam beklentisi hastalarda yaşam kalitesi kavramını gündeme getirmektedir (3).

Meme kanserinde hormonal tedavi gerek adjuvan gerekse metastatik aşamada kullanılan temel tedavi yöntemlerinden biri olup; kemoterapiye göre daha az toksik, kolay tolere edilen bir yöntemdir. Hormonal tedavinin seçimi pek çok kritere göre değişmektedir. Yüz yıldan daha uzun süredir kullanılmakta olup; son 20 yıldır kullanım alanı giderek artmaktadır.

Adjuvan hormonal tedavi yaklaşımlarının kanıtlanmış etkinliklerine ve genel olarak kabul edilen tolerabilite profillerine karşın, yaşamı tehdit etmeyen ancak yaşam kalitesini tehdit eden yan etkileri genellikle hafife alınmaktadır. Karşılaşılan bu yan etkiler, hastaların fiziksel, duygusal ve sosyal refahını etkileyebilmekte, yaşam kalitesini değiştirebilmekte ve sonuçta hastanın tedaviye uyumu bozulabilmektedir (4,5). Hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda, adjuvan hormonal tedavi seçenekleri değerlendirilirken farklı tedavi yaklaşımlarının neden oldukları yan etkiler önemle araştırılmalı, bunların hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri belirlenmeli tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Tamoksifenin hem anti-östrojenik hem de bir miktar östrojen agonistik etkisi mevcuttur. Tamoksifen tedavisinin, bu etkilerinin sonuçları olarak ortaya çıkan sıcak basması, vaginal kanama, vaginal akıntı, vaginal kuruluk gibi yan etkilerinin yanı sıra daha genel olarak gastrointestinal hassasiyet, sersemlik ve deri döküntüsü gibi yan etkileri de bulunmaktadır. Ayrıca standart 5 yıllık tamoksifen tedavisinin uzun dönemde karşılaşılan yan etkileri arttırabileceği ve tromboembolik olaylar, oküler toksisite ve endometrial kanser için risk oluşturabileceği bilinmektedir.

İntrensek östrojenik aktivitesi olmayan aromataz inhibitörlerinin ise uzun dönem tamoksifen kullanan hastalarda gözlemlenen östrojene bağlı yan etkileri ortaya çıkarmaları olası değildir. Diğer taraftan, aromataz inhibitörü tedavisi ile güçlü bir şekilde baskılanmış östrojen sentezinin uzun dönemde kemik ve yağ

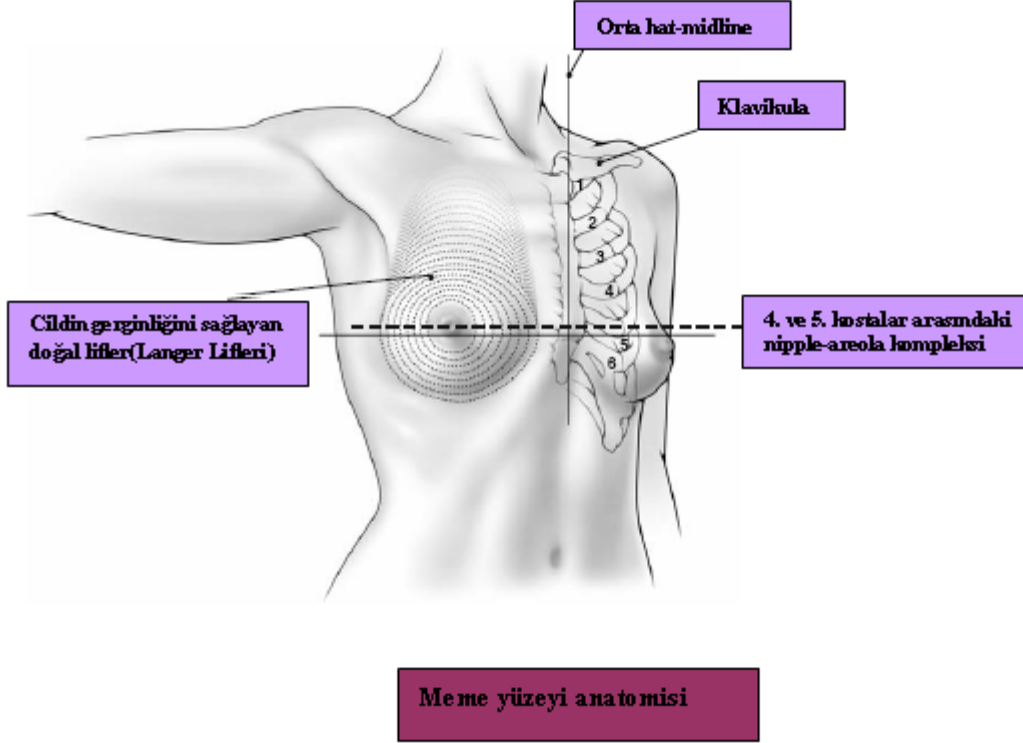
metabolizmaları üzerinde oluşturabileceği etkiler göz ardı edilmemelidir. Çalışmalarda, aromataz inhibitörlerinin sık karşılaşılan yan etkileri arasında; sıcak basması, bulantı, halsizlik ve baş dönmesi gösterilmiştir. Aromataz inhibitörlerinin uzun dönemde toksisite profilleri ve neden olabilecekleri yan etkilerin hastaların yaşam kaliteleri üzerindeki yansımaları ile ilgili bugüne kadar farklı adjuvan tedavi yaklaşımlarında olumlu sayılabilecek sonuçlar elde edilmesine rağmen, güncel yaşam kalitesi anketlerinin uygulandığı ve “ Gerçek Yaşam ” deneyimini yansıtan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın temel amacı; uzun sağ kalım süresi ile yaşam kalitesi kavramının çok önemli bir yere yerleştiği meme kanserli hastalarda; adjuvan radyoterapi sonrasında uygulanan hormonal tedavinin yaşam kalitesine etkisini gerçekçi veriler ışığında ele almaktır. Bunun yanı sıra hastaların karşılaştıkları yan etki profillerinin de değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi

#### 2.1.1 Meme Anatomisi



Meme dokusu, toraksın önünde ve sternumun iki yanında yer alır. Sınırları kadından kadına değişebileceği gibi; aynı kadında gebelik, emzirme, şişmanlama, zayıflama ve yaşlılık nedeniyle farklılık gösterebilir. Genellikle kapladığı alan 2. kosta hizasından 6. kostaya, sternumun yan kenarından ön koltuk altı çizgisine uzanır. Bazı kadınlarda memenin üst dış bölümü pektoralis major kasın alt kenarı boyunca koltukaltına uzanır. Bu bölüm, memenin koltukaltı kuyruğu (Spence's kuyruğu) olarak adlandırılır. Memenin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur (6).

**Meme dokusunun lenf sistemi:** Meme kanserleri, metastazlarını genellikle lenf yolları ile yaptığından; meme lenf sistemi ayrıntılı olarak bilinmelidir (7).

Koltukaltı lenf bezleri, cerrahi uygulama yönünden üç bölgeye ayrılarak incelenir:

**Seviye 1:** Pektoralis minor kasının yan tarafında yer alan gruptur. Aksiller bölgeyi dolduran lenf sistemidir.

**Seviye 2:** Pektoralis minor kasının arkasındadır. Merkezi grubu içerir.

**Seviye 3:** Pektoralis minor kasın medialindedir. Apikal grubu içerir.

### **2.1.2 Meme Fizyolojisi:**

Meme dokusu, uterusu etkileyen iki ana hormonun (östrojen ve progesteron) kontrolü altındadır. Menstrüasyonu takip eden endometrial proliferatif fazda, meme stroması sellüler, yoğun ve ödemlidir. Lobüller yalındır ve salgılama yoktur. Endometrial sekresyon fazında, meme lobüllerinin hem büyüklüğü hem de sayısı artar. Epitelyal mitozlar ve ödem oluşur. Lümen içine salgılama başlar. Bu fazın geç devresinde aktif apokrin salgı olur. Menstruasyonun başlaması ile epitelyum dejenerasyonu ve döküntüsü ortaya çıkar. Mitozlar azalır veya durur, stroma yoğunlaşır. Menarşla başlayan bu değişiklikler aynı biçimde artarak ya da azalarak menopoza kadar devam eder (8).

İlerleyen yaşla beraber meme, glandüler elemanlarını kaybetmeye başlar ve bunların yerini yağ dokusu alır. Menopozla beraber bu kayıp hızla artar ve atrofi, dejenerasyon ve hyalinizasyon sonucu meme bezlerinde büyük kayıplar meydana gelir. Bu kayıpların yerini de yağ dokusu alır.

Gebelikte ise hem östrojen hem de progesteron kanda yükselir. Bu hormonlar asinüslerin ve duktusların epitellerinde artışa yol açar ve meme büyümeye başlar. Kanda ayrıca prolaktin ve plasental laktojen de artmaya başladığından meme büyümesi daha da hızlanır. Süt salgılamasının olması için östrojen ve progesteron seviyesinin düşmesi, plasental laktojen ve prolaktinin yükselmesi gerekir. Ayrıca kortizol, tiroid hormonu, büyüme hormonu ve insülin de süt oluşumunda önemli rol oynar.

## 2.2. Meme Kanseri Epidemiyolojisi, Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Evrelemesi

### 2.2.1 Epidemiyolojisi:

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır (1,2). Dünyada her yıl yaklaşık bir milyon yeni olguya tanı konulmaktadır (1). Yıllık görülme sıklığındaki artış, düşük riskli toplumlarda yüksek riskli toplumlara göre daha belirgin olup yıllar içinde batı ülkelerinde yaşayan kadınlarla, doğu ülkelerinde yaşayan kadınlar arasındaki meme kanseri sıklığı farkının kapanacağı beklenmektedir.

### 2.2.2. Etiyolojisi ve Risk Faktörleri:

Meme kanserinin gelişiminde genetik, hormonal, sosyobiyojik ve psikolojik etkenlerin rol aldığı kabul edilmekle birlikte; meme kanserli kadınların %70–80'inde bu risk faktörleri saptanmamaktadır. Hayvanlarda ise bazı kimyasal maddeler, iyonizan radyasyon ve virüsler kanser oluşumuna neden olurlar. Tüm bu ajanların mutasyonlara neden olabileceği ve kromozomal mutasyonların da insanda kanser ortaya çıkış ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Meme kanserinin risk faktörleri kişiye bağlı ve çevresel faktörler şeklinde gruplandırılabilir.

Kişiye bağlı faktörler; yaş ve cinsiyet, ırk, kullanılan ilaç geçmişi, hormonal durum, yaşam şekli, aile öyküsü, genetik yatkınlık, ailesel sendromlar olarak belirtilir(9).

Yaş ve Cinsiyet: Meme kanserinin sıklığı, yaşın artması ile artmaktadır. Cinsiyet açısından bakıldığında kadın/erkek oranı 100/1 olduğu görülmektedir.

İrk: Batı ülkeleri ile Japonya, Tayland ve Hindistan arasında 5 kat sıklık farklılığı olduğu bilinmektedir.

Hormonal Durum: Erken menarş yaşı, geç menopoz, nulliparite, ilk gebelik yaşının ileri olması (gebeliğin > 30 yaşta olması), obezite ve hormon replasman tedavisi meme kanserini arttıran kişisel faktörlerdendir. Bunların hepsi uzun süreli östrojen hormonuna maruziyet ile ilişkilidir.

Yaşam Şekli: Egzersiz yapmak riski azaltırken; obezite ve hayvansal yağdan zengin diyet riski artırır.

Aile Öyküsü: Birinci derece akrabada bilinen meme kanseri olması riski 2–3 kat arttırmaktadır.

Genetik Yatkınlık: BRCA 1(kromozom 17q21) ve BRCA 2(kromozom 13q12.3) mutasyonları taşıyıcısı olmak genç yaşta meme kanseri için yüksek riskle ilişkilidir.

Ailesel Sendromlar: Meme kanseri riskinin arttığı bu sendromlar arasında; Ataxi Telangiectasia (11q22.3), Li Fraumeni Sendromu, PTEN Hamartom tümör sendromu (10q23.3), Cowden Sendromu, Banaya-Riley-Ruvalcaba Sendromu, Proteus Sendromu sayılabilir.

Çevresel faktörler arasında ise geçmiş radyasyon maruziyeti önemlidir. Artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir ancak latent periyodu 15- 20 yıldır.

### **2.2.3. Evreleme:**

1960'da Uluslararası Kansere Birliği, meme kanseri için adapte edilmiş tümör (T), nod (N) ve metastaz (M) evreleme sistemini yayınlamışlardır. Düzeltmelerle birlikte AJCC 1962'de değiştirilmiş ve en yeni düzenlemesi 2002'de yayınlanmıştır (10, 11).

Yeni düzenlemede oluşmuş anlamlı değişiklikler aşağıdakileri içermektedir:

- Patolojik N evresinin tanımlanmasında pozitif lenf nodu sayısının göz önünde bulundurulması
- İnfraklavikuler lenf nodlarının tutulumunun N1 hastalıktan N3 hastalığa değiştirilmesi
- Supraklavikuler lenf nodlarının tutulumunun M1 hastalıktan N3 hastalığa değiştirilmesi

Bu değişiklikler prognostik olarak önemli özelliklerin dahil edilmesi nedeniyle yapılmıştır. Örneğin; pek çok çalışma 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumlu hastaların(N2), 1, 2 veya 3 lenf nodu tutulumlu hastalardan(N1) daha kötü bir klinikle gittiğini göstermiştir. Başka bir çalışma, sistemik metastazı olmayan supraklavikuler lenf nodu tutulumlu hastaların agresif multidisipliner tedaviler sonrasında %31'lik 10 yıllık sağ kalım oranlarına ulaşabildiğine işaret etmiştir.

Evreleme sistemindeki değişikliğin ilginç bir sonucu; eski sistemle sınıflanmış tek hasta grubunun evre spesifik sağ kalımı ile yeni evreleme sistemine göre karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada görülen evre spesifik sağ kalım değişiklikleridir. Bu çalışmada evre 2 meme kanserli hastaların %45'i (1988'de

yayınlanmış 3. versiyona göre) 2002 evreleme sistemine göre evrenmiş hastaların oranlarına kıyasla çok daha iyi evre spesifik sağ kalım oranları ile sonuçlanmıştır(12).

## **Meme Kanseri Evrelemesi için AJCC(American Joint Committee on Cancer)**

### **Evreleme Sistemi**

#### **Primer Tümör ( T )**

**Tx** primer tümör değerlendirilemiyor

**T0** primer tümör kanıtı mevcut değil

**Tis** karsinoma in situ

**Tis(DCİS)** duktal karsinoma in situ

**Tis(LCİS)** lobüler karsinoma in situ

**Tis(paget's)** tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

**T1** en büyük çapı 2 cm veya daha küçük olan tümör

**Tmic** en büyük çapı 0,1 cm veya daha küçük mikroinvazyon

**T1a** en büyük çapı 0,1 cm'den büyük ancak 0,5 cm'den küçük tümör

**T1b** en büyük çapı 0,5 cm'den büyük ancak 1 cm'den küçük tümör

**T1c** en büyük çapı 1 cm'den büyük ancak 2 cm'den küçük tümör

**T2** en büyük çapı 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük tümör

**T3** en büyük çapı 5 cm'den büyük tümör

**T4** herhangi bir boyutta göğüs duvarı (a) veya sadece cilde (b) direk olarak yayılmış, aşağıda özellikleri belirtilen tümör

**T4a** göğüs duvarına yayılım

**T4b** ödem (peau d'orange dahil) veya meme cildinin ülserasyonu, veya aynı memeye sınırlı satellit cilt nodülleri

**T4c** T4a ve T4b'nin özelliklerini de taşıyan tümör

**T4d** memenin enflamatuvar karsinomu

#### **Bölgesel Lenf Nodları ( N )**

##### **Klinik olarak:**

**Nx** bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

**No** bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil

**N1** ipsilateral, hareketli aksiller lenf nodu/larına metastaz

**N2** ipsilateral, hareketsiz veya birbirine yapışık lenf nodlarına veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı kanıtı olmaksızın klinik olarak görülür internal mammaryan lenf nodu metastazı

- N2a** ipsilateral, birbirlerine veya çevre yapılara yapışık aksiller lenf nodlarında metastaz
- N2b** klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu yokluğunda sadece klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında metastaz
- N3** aksiller lenf nodu tutulumlu/tutulumsuz ipsilateral infraklavikuler lenf nodu/larında veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı varlığıyla klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodu metastazı/ları veya aksiller ya da internal mamaryan lenf nodu tutulumlu/tutulumsuz ipsilateral supraklavikuler lenf nodu/larına metastaz
- N3a** ipsilateral infraklavikuler lenf nodu/larında metastaz
- N3b** ipsilateral internal mamaryan lenf nodu/larında ve aksiller lenf nodu/larında metastaz
- N3c** ipsilateral supraklavikuler lenf nodu/larında metastaz

**Patolojik olarak:**

- pNx** bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
- pN0** histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil
- pN0 (i-)** immünohistokimyasal boyama ile negatif, histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil
- pN0 (i+)** immünohistokimyasal boyama ile pozitif veya histolojik olarak tanımlanmış izole tümör hücreleri, 0,2 mm'den büyük kümelenme mevcut değildir
- pN0 (mol-)** negatif moleküler bulgular, histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil (RT-PCR)
- pN0 (mol+)** pozitif moleküler bulgular, histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil (RT-PCR)
- pN1** 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak görülmeyen sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal mamaryan lenf nodlarında mikroskopik hastalık
- pN1mi** mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den küçük metastaz)
- pN1a** 1-3 aksiller lenf nodlarında metastaz
- pN1b** klinik olarak görülmeyen ancak sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal lenf nodlarında mikroskopik hastalık

- pN1c** 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak görülmeyen ancak sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal lenf nodlarında mikroskopik hastalık
- pN2** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den daha büyük) ve/veya aksiller lenf nodunda metastaz yokluğunda klinik olarak görülür internal mamaryan lenf nodlarında metastaz/lar
- pN2a** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den daha büyük)
- pN2b** aksiller lenf nodunda metastaz yokluğunda klinik olarak görülür internal mamaryan lenf nodlarında metastaz/lar
- pN3** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikuler lenf nodlarında veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında veya internal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik hastalıkla 3'den fazla aksiller lenf nodlarında veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
- pN3a** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den daha büyük) veya infraklavikuler lenf nodlarında metastaz
- pN3b** 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında veya internal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik hastalıkla 3'den fazla aksiller lenf nodlarında metastaz
- pN3c** ipsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

### **Uzak metastaz ( M )**

- Mx** uzak metastaz değerlendirilemiyor
- M0** uzak metastaz mevcut değil
- M1** uzak metastaz mevcut

### **Evre Gruplaması**

<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre 1</b>	T1	N0	M0
<b>Evre 2A</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Evre 2B</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre 3A</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>Evre 3B</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>Evre 3C</b>	T	N3	M0
<b>Evre 4</b>	T	N	M1

### **2.3. Meme kanserinde tedavi yöntemleri**

Meme kanseri günümüzde çok disiplinli yaklaşımı gerektiren bir hastalık olarak kabul edilmekte ve cerrahi, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi kliniklerinin işbirliğiyle çok başarılı tedavi sonuçları elde edilmektedir (1, 13, 14).

#### **2.3.1. Cerrahi Tedavi:**

##### **Erken evre meme kanserinde cerrahi**

Evre 2B'ye kadar evrelendirilen meme kanserleri(evre 2B'den T3 N0 M0 hariç) erken evre meme kanserli olarak kabul edilmektedir (21).

Erken evre meme kanserinde ana tedavi yöntemi cerrahidir. Tümörün çıkarılmasına yönelik olarak; total mastektomi veya meme koruyucu cerrahi uygulanabilir. Meme koruyucu cerrahi(MKC) için uygun hastaların seçiminde kozmetik sonuç göz önünde bulundurularak meme/tümör oranına göre karar vermek gerekir. Güvenli cerrahi sınır olarak > 1-2mm kabul edilmektedir. Cerrahi sınırın daha yakın olduğu durumlarda; eksizyonun tekrarı düşünülmelidir. Yaygın intraduktal komponentin bulunduğu olgularda ise cerrahi sınırın en 10mm olması önerilmektedir.

Birbirinden uzak yerleşimli ve çok odaklı tümörler genel olarak MKC için sorun oluşturmakta ve tercih çoğunlukla mastektomi olmaktadır. Ancak iki farklı tümör odağı aynı insizyonda, tek parça halinde çıkarılabiliyorsa ve MKC amacına uygun, kabul edilebilir bir kozmetik sonuç elde edilebiliyorsa; bu hastalar için de MKC bir seçenek olabilir (14, 15).

Mastektominin endike olduğu veya MKC için görece kontrendikasyon oluşturan durumlar şu şekilde sıralanabilir:

• Meme büyüklüğü (tümör büyüklüğü ile orantısız küçük ya da büyük meme)
• Hastanın tercihi (hastanın radyoterapi almak istememesi, uyumsuz hasta)
• Risk faktörleri (yaş ve aile öyküsü, BRCA 1 ve BRCA 2 genlerini taşıyan hasta)
• Erkek hasta
• Radyoterapinin kontrendike olduğu durumlar (kollajen doku hastalıkları ve genetik bozukluklar) (17, 18)
• Gebelik (radyoterapi doğum sonrasına kadar ertelenmelidir.)(16)
• Büyük intraduktal komponentin varlığı
• Çok odaklı veya çok merkezli tümörler
• Geniş yerel eksizyon sonrasında pozitif cerrahi sınırlar ve re-eksizyonun mümkün veya uygun olmadığı durumlar
• Mamografide şüpheli kalıntı mikrokalsifikasyonlar
• Önceki MKC sonrasında gelişen yineleme tümör
• Ulaşılabilir radyoterapi merkezinin olmaması
• Önceden aynı bölgeye radyoterapi uygulanmış olması

### **Koltukaltına Yaklaşım:**

Erken evre meme kanseri tedavisinde koltukaltına yaklaşım; sentinel lenf nodu biopsisi(SLNB)'nin gündeme girmesi ile birlikte yeni bir boyut kazanmıştır.

Koltukaltının durumu son zamanlardaki moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler ve yeni ortaya konan prognostik/prediktif faktörlere rağmen; en önemli prognostik faktör olarak yerini korumaktadır (19- 21).

Meme kanserinin patolojik evrelendirilmesi, prognozun belirlenmesi, tedavinin planlanması ve bölgesel kontrolün sağlanması için koltukaltına metastaz olup olmadığının bilinmesi gereklidir. Koltukaltında tutulumun varlığı ve bunun da ötesinde metastatik lenf düğümü sayısı, adjuvan sistemik ve yerel tedavi (radyoterapi) gereksinimini belirlemektedir. Dünyada birçok merkezde yeterli bir öğrenim süreci ve kazanımı sonrası SLNB standart bir tanı yöntemi olarak uygulamaya girmiştir. SLNB ile az sayıda lenf bezinde, daha ince ve seri kesitlerin yapılması mümkündür. Hastanın yaşam kalitesinin önemi göz önüne alındığında SLNB'nin son derece önemli olduğu görülmekte ve standart tedavinin parçası olması gerektiği ortaya çıkmaktadır (22, 23).

### **Yerel ileri meme kanserinde cerrahi**

Yerel ileri meme kanseri (YİMİK), özel bir meme kanseri grubunu oluşturup gerek yerel gerekse sistemik yineleme açısından riski yüksektir. Bu nedenle tedavi, çok disiplinli yaklaşımla daha tanı anında planlanmalıdır. Evreleme açısından heterojen bir gruptur. Evre 2B içerisinde yer alan T3N0M0, Evre 3A, 3B, 3C YİMİK olarak değerlendirilir.

### **Operabl olgular; Evre 2B ( T3N0M0 ) ve Evre 3A ( T3N1M0 )**

Tedavi planlanmasında öncelikle hastalığın ameliyat edilebilirliği değerlendirilmelidir. Bu evrelerde; eğer meme koruyucu cerrahi istemi yoksa veya koşullar meme koruyucu cerrahiye sağlamıyorsa ilk seçenek yaklaşım cerrahidir. Koşullar meme koruyucu cerrahi açısından uygun ve meme koruyucu cerrahi istemi varsa neoadjuvan tedavi seçilebilir (24).

### **İnoperabl olgular; Evre 3A, 3B, 3C**

İlk seçenek tedavi, neoadjuvan tedavidir. Neoadjuvan tedavi sonrasında elde edilen yanıtla göre yaklaşım belirlenmelidir. Neoadjuvan tedavi için seçenek, sistemik kemoterapidir. Seçilecek rejimler, antrasiklin ve taksan kombinasyonunu içermelidir (25, 26). Hormon duyarlı tümörlerde hormonal tedavinin kullanımı hasta bazında değerlendirilmelidir. İleri yaş, performans durumu düşük, agresif olmayan hormon duyarlı tümörlerde neoadjuvan hormonal tedavi önerilebilir.

YİMİK'nin son 10 yılda değişen tedavisi, hem yerel kontrolün sağlanması, hem de mikrometastazların kontrolünde çok disiplinli yaklaşımı ve radyolojik izlemi gerektirmektedir.

### **2.3.2. Kemoterapi**

#### **Erken Evre Meme Kanserinde Kemoterapi**

Adjuvan sitotoksik kemoterapi uygulanacağı zaman, bir takım kombine kemoterapi rejimlerini düşünmek uygundur. Bu rejimler arasında şunlar yer almaktadır: Fluorourasil, doksorubisin ve siklofosfamid (FAC/CAF) veya siklofosfamid, epirubisin ve fluorourasil (CEF/FEC), doksorubisin veya epirubisin ve siklofosfamid (AC/EC), siklofosfamid, doksorubisin ve dosetaksel (TAC). Ardışık olarak paklitaksel ile birlikte AC, 3 haftada bir veya 2 haftada bir, G-CSF desteği ile uygulanır.

Erken Meme Kanseri Araştırmacıları'nın polikemoterapi değerlendirmesinde; antrasiklin içeren rejimlerin CMF ile karşılaştırılması, antrasiklin içeren rejimlerde yıllık yinleme olasılığında % 12(p=0,006) ve yıllık ölüm olasılığında ek % 11'lik (p=0,02) bir azalma sağlandığını göstermiştir. Bu verileri temel alarak; koltukaltı tutulumlu hastalarda antrasiklin içeren rejimlerin seçilmesi uygundur (27).

#### **Yerel İleri Meme Kanserinde Kemoterapi**

YİMİK tedavisinde kullanılacak en uygun kemoterapi protokolü henüz netlik kazanmış değildir. Son yıllarda ameliyat edilebilen meme kanseri çalışmalarındaki artmış patolojik yanıt nedeni ile taksan ve antrasiklin içeren rejimler daha yoğun olarak kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalar genellikle evre 2 ve 3 hastaları içermektedir ve amaç hastaların meme koruyucu cerrahiye uygun hale gelmesidir.

Diğer taraftan meme kanseri olan hastaların %20'sinin tümörü ' c erb B 2 ' pozitifdir ve bu hastalar genellikle ileri evrelerde tanı almakta ve hastalık kısa sağ kalım ile seyretmektedir. Son yıllarda yapılan adjuvan tedavi çalışmalarında; transtuzumabın antrasiklinler ve taksanlarla birlikte verilmesinin hastalık yinleme riskini %50 oranında düşürdüğünün görülmesi, yerel ileri hastalıkta neoadjuvan kullanımını gündeme getirmektedir (28).

#### **Biyolojik Ajanlar:**

Transtuzumab, Her 2 artmış düzeyi olan erken evre meme kanserinde hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerini uzatmaktadır. Erken evre meme kanserli hastalarda rutin olarak Her 2- neu durumunun değerlendirilmesi önerilir.

Ölçüm için immünohistokimyasal (IHK) yöntem veya floresan in situ hibridizasyon(FISH) kullanılabilir. Transtuzumab uygulaması için IHK 3+ veya FISH + hastalar uygun adaylardır. IHK 2+ hastalar, FISH yöntemi ile değerlendirilmeli, FISH + hastalara transtuzumab uygulanmalıdır.

Transtuzumab alan hastaların kardiyotoksisite açısından izlemi önerilmektedir. Eş zamanlı antrasiklin ve transtuzumab uygulaması kardiyotoksisite riskini arttıracığından önerilmemektedir.

### **2.3.3. Radyoterapi**

Meme kanserinde postoperatif radyoterapi, hem yerel-bölgesel hastalığı kontrol etmek, hem yinelemeleri engellemek, hem de sağ kalımı arttırmak amacı ile uygulanır.

Meme koruyucu cerrahi yapıldı ise; adjuvan radyoterapi standart kabul edilir. MKC sonrası radyoterapi uygulanması ile elde edilen sağ kalım sonuçları total mastektomi ile elde edilen sağ kalım sonuçlarına benzer görünmektedir (29).

MKC'den sonra radyoterapinin katkısı 10 randomize çalışmada araştırılmıştır. Her çalışmada yerel yinelemeler radyoterapi alan grupta belirgin şekilde azalmış, radyoterapi meme-içi yinelemeleri ortalama %70 oranında engelleyebilmiştir.

Meme radyoterapisinin sağ kalımı arttırıcı katkısı, tek tek çalışmalarda anlamlı olarak gösterilemezken; meta-analizde 15 yıllık meme kanserine bağlı ölümler RT yapılmamışlarda % 35,9, yapılmışlarda % 30,5(mutlak fark % 5,4) bulunmuştur(2p= 0,0002). Radyoterapinin hem yerel kontrole hem de sağ kalıma katkısı koltukaltı tutulumu olan hastalarda daha belirgindir (30).

Mastektomiden sonra radyoterapinin katkısı 25 çalışma ve 9933 hastanın dahil edildiği meta-analizde modifiye radikal mastektomi(MRM) sonrası N0 olgularda radyoterapi yapılmadığında(sistemik tedavi almış olabilir) yerel yineleme oranı çok düşük olarak bulunmuştur. Bu olgularda radyoterapinin sağ kalımı arttırıcı bir etkisi de saptanmamıştır. Lenf bezi metastazı olan olgularda(N+) radyoterapi yokken %27,6, radyoterapi uygulanırsa %7,5(mutlak katkı %17,1) yerel yineleme oranları bulunmuştur. On beş yılda meme kanserine bağlı ölümler N0 olgular için radyoterapi uygulanmayanlarda %27,7, radyoterapi yapılmışlarda ise %31,3, buna karşın N+ olgularda radyoterapi uygulanmayanlarda %60,1, radyoterapi yapılırsa %54,7 (mutlak katkı %5,4 ve 2p= 0,0002) olarak bulunmuştur (14).

Gerek mastektomi gerekse MKC sonrası adjuvan kemoterapi verilecekse, radyoterapinin kemoterapi bittikten sonra başlaması önerilir. Adjuvan radyoterapi ve

hormonal tedavi eş zamanlı verilebilmekle birlikte; tamoksifenin radyoterapinin yan etkilerini arttırdığını gösteren yanıtlar olduğundan radyoterapi sonrasına ertelenmesi uygun bulunmaktadır.

YİMİK tedavisinde radyoterapinin katkısı üzerine çalışmalar neticesinde radyoterapi standart olarak önerilmektedir. Neoadjuvan tedaviye tam yanıt alınsa dahi radyoterapi uygulanmaktadır. Yerel yineleme açısından sağ kalım avantajı yanı sıra genel sağ kalıma da katkısı olduğu gösterilmiştir. Bu grup hastalarda genellikle mastektomi sonrası göğüs duvarı ve periferik lenfatikler birlikte ışınlanmalıdır. Mastektomi sonrası radyoterapi, asıl etkisini yerel kontrolü artırarak göstermektedir(31).

YİMİK tedavisinde göğüs duvarı ışınlanması standart yaklaşımdır. Pek çok olguda göğüs duvarına ek olarak periferik lenfatik ışınlama da yapılmaktadır. Ancak tüm aksilla ışınlanması yapılan olgularda aksiller disseksiyon ve radyoterapi sonrası kol ödemi, ciddi bir yan etki olarak karşımıza çıkmakta ve hastanın hayat kalitesini bozabilmektedir. Bu nedenle tüm aksilla radyoterapisi ancak yetersiz disseksiyon varlığında, bazı merkezlerde de kapsül dışı yayılım varlığında önerilmektedir. Kardiyak yan etkiler açısından internal mammarial lenfatiklerin ışınlanması risk oluşturmaktadır (32, 33).

Sonuç olarak; günümüz koşullarında etkin kemoterapi varlığında dahi radyoterapi doğru zamanlama ve doğru teknikle yapıldığında; yerel kontrol, hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım avantajı sağlamaktadır.

#### **2.3.4. Hormonal Tedavi**

##### **2.3.4.1. Hormonal Tedavi Tarihçesi**

İlk kez 1896 yılında Beatson, ileri evre meme kanserinin tedavisinde ooferektominin etkili olduğunu gösterdi (34). O tarihlerde bu tedavinin etki mekanizması ve hormon deyimi bilinmiyordu. Overlerin cerrahi olarak çıkarılması veya radyoterapi ile ablasyonu 1950'li yıllarda hem metastatik hastalığın tedavisinde, hem de adjuvan uygulamalarda standart tedavi olarak kabul gördü. Ooferektomiye cevap veren hastalarda adrenelektomi ve hipofizektomi gibi komplikasyon oranları yüksek ve çeşitli endokrin replasman tedavileri gerektiren cerrahi ablatif tedaviler ise 1970'lere kadar uygulandı.

Sonraki yıllarda cerrahi hormonal ablasyon tedavilerin yerini androjenler, östrojenler ve progestinler gibi yan etkileri fazla farmakolojik tedaviler aldı. Tedavi seçenekleri östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü tespit metodlarının gelişimi

ile daha optimal hale geldi. Meme kanserinin tedavisindeki en önemli gelişme; tamoksifenin 1970'lerde klinik kullanıma girmesidir.

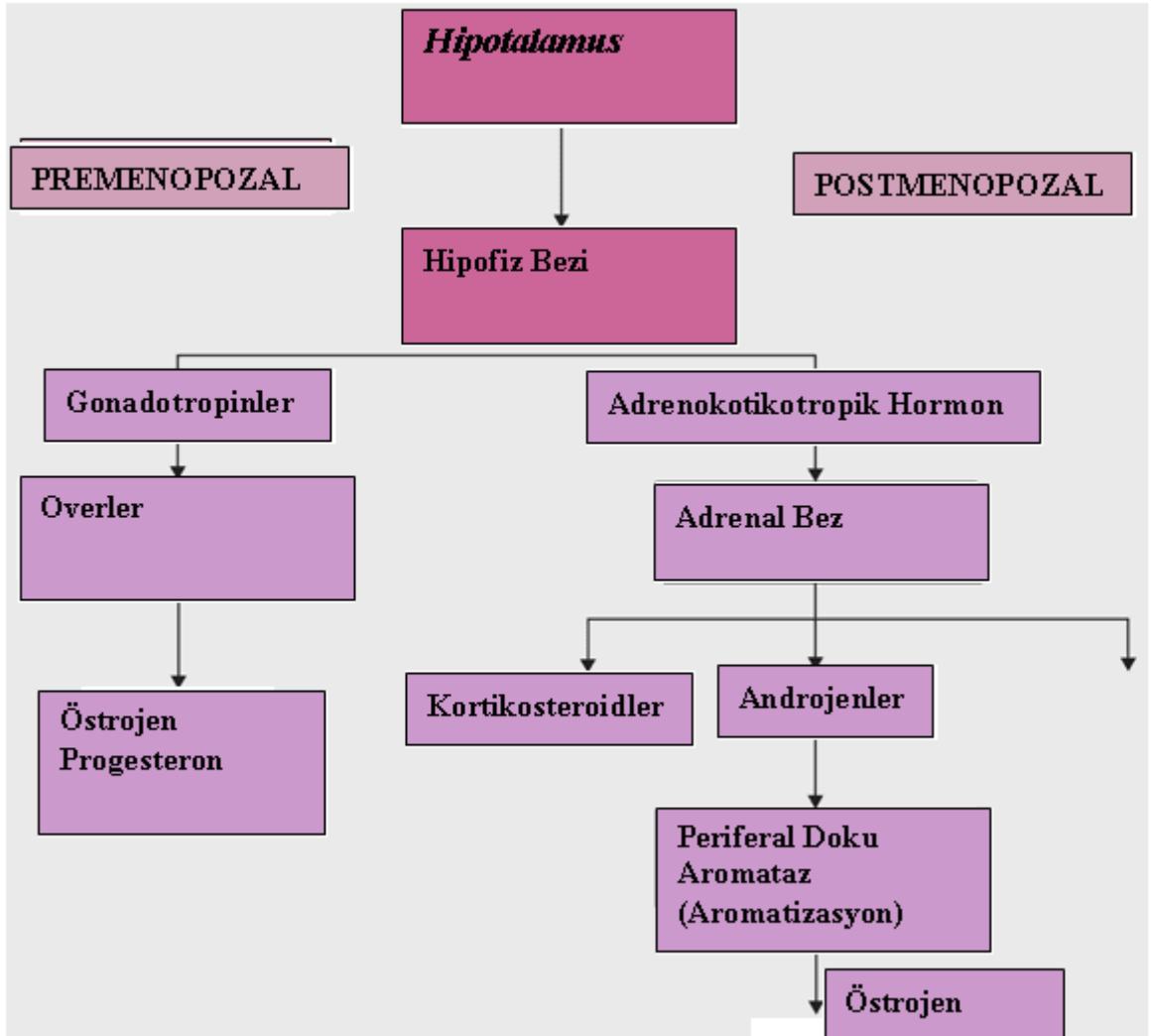
Özellikle son yıllarda, meme kanserinin hormonal tedavisinde önemli gelişmeler oldu. Çeşitli antiöstrojenler, luteinizan hormon salgılatıcı hormon(LHRH) agonistleri, aromataz inhibitörleri gibi yan etkileri az olan yeni farmakolojik tedavilerin etkinliği kanıtlandı. Daha güvenli ve daha etkili ajanların araştırılması ise halen devam etmektedir(Tablo 1).

Tablo 1. Meme kanserinde hormonal tedavilerin tarihçesi

Tarih	Tedavi	Uygulamaya sokan araştırıcı
1896	Ooferektomi	Beatson
1922	Ovarian RT	Cournelles
1939	Androjenler	Ulrich
1944	Sentetik Östrojenler	Haddow
1951	Progestinler	Esher
1952	Hipofizer RT	Douglas
1953	Adrenalektomi	Huggins
1953	Hipofizektomi	Luft
1971	Antiöstrojenler	Cole
1973	Aromataz inhibitörleri ( Aİ )	Griffiths
1982	LHRH analogları	Klijn
1987	Antiprogestinler	Romieu
1988	Yüksek selektif Aİ	Çeşitli araştırmacılar
1993	Saf antiöstrojenler	Howell
1998	Preventif Tamoksifen	Fisher
2002	Adjuvan Anastrozol	ATAC Trialist Group
2003	Adj. 2-3 yıl Tmx sonrası 2-3 yıl Anastrozol	ITA Çalışma Grubu Avusturya Çalışma Grubu
2005	Adj. 5 yıl Tmx sonrası 5 yıl uzamış Adj.Letrozol	MA 17 Çalışma Grubu
2005	Adj. 2 -3 yıl Tmx sonrası 2- 3 yıl Eksemestan	IES
2007	Adj. 2 -3 yıl Tmx sonrası 2 -3 yıl Letrozol	BIG 1 – 98
2007	Adj. 5 yıl Tmx sonrası 3 yıl uzamış Adj. Anastrozol	ABCSG 6a

### 2.3.4.2. İlaçlar, Farmakolojik Özellikleri ve Yan Etkileri

Östrojen, progestin ve androjenler, hormon duyarlı tümörleri birer büyüme faktörü gibi stimüle ederler. Bu gerçekten hareket ederek söz konusu hormonları ortadan kaldırmakla tümör büyümesi durdurulabilmekte, hatta uyaran kaybolduğu için tümör kitlesi küçülmektedir. Hormon tedavisinde temel yaklaşım bu prensiptir (35). Hipotalamus tarafından üretilen releasing faktör LHRH, hipofizi etkileyerek LH ve FSH sekresyonunu sağlar. LH tarafından testiste androjenler, overlerde östrojen ve progesteron üretimi ve sekresyonu gerçekleşir. Seksüel hormonların (östrojen, progesteron, androjenler) küçük bir bölümü böbreküstü bezi tarafından ACTH'nin etkisi ile yapılır. Postmenopozal kadınlarda over kaynaklı östrojen üretimi dururken; böbreküstü bezinde hafif yükselir (36). Kas ve yağ dokusu gibi çevre dokularda aromataz enzimi aracılığı ile androjenden östrojen sentezi gerçekleşir.



*Hormonal tedavi çerçevesinde kullanılan ilaçlar şu başlıklar altında toplanabilir:*

- 1- Antiöstrojenler
- 2- LHRH agonistleri
- 3- Aromataz inhibitörleri
- 4- Östrojenler
- 5- Progestinler
- 6- Antiprogestinler
- 7- Antiandrojenler
- 8- Diğer hormonal tedaviler

*Hormonal tedavide kullanılan ilaçlar ve özellikleri:*

**Tamoksifen**

İlk olarak, 1966'da İngiltere'de Harper ve Walpole tarafından, fertilitiyi önleyen bir ilaç olarak sentezlendi (37). Antiöstrojenik özelliğinden dolayı 1970'de meme kanserinin tedavisinde kullanılmasına yönelik araştırmalar başladı ve 1977'de FDA tarafından postmenopozal ileri evre meme kanseri tedavisinde kullanılması onaylandı(38).

*Etki mekanizması:* Tamoksifen, östrojen reseptörlerine bağlanır ve östrojenin bağlanmasını yarışma yoluyla engeller. Tamoksifen reseptör bileşiği nükleusa taşınarak nükleik asit fonksiyonlarını etkiler. Tümör DNA sentezi yavaşlar, tümör tarafından sekrete edilen çeşitli büyüme faktörleri azalır, hücre proliferasyonu inhibe olur(39, 40).

Tamoksifenin cis ve trans izomerleri mevcuttur. Trans izomeri antiöstrojenik ve cis izomeri östrojenik aktiviteye sahiptir. Tamoksifen zayıf östrojenik aktiviteye sahip bir bileşiktir. Bu östrojenik etki nedeni ile postmenopozal kadınlarda LDL(düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyini düşürerek kardiyovasküler mortaliteyi azaltıcı ve postmenopozal kadınlarda osteoporozu önleyici etkileri mevcuttur (41- 43).

*Tamoksifenin Kullanım Alanı:*

- Premenopozal hastalarda over ablasyonundan sonra (cerrahi veya RT ile) ikinci basamak adjuvan hormonal tedavide
- Premenopozal hastalarda LHRH analogu ile birlikte adjuvan hormonal tedavide
- Premenopozal hastalarda adjuvan hormonal tedavide (tek başına)
- Premalign meme lezyonu olan kadınlarda kanserden korunmada

- Yüksek risk taşıyan kadınlarda kanserden korunmada
- Postmenopozal hastalarda adjuvan hormonal tedavide
- Postmenopozal hastalarda birinci ya da ikinci basamak palyatif hormonal tedavide kullanılması önerilebilir.

Early Breast and Colorectal Trialist Collaborative Group (EBCTCG)'un yaptığı çalışmada 30,081 hasta değerlendirilmiş, adjuvan tamoksifen ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı 42 randomize çalışmanın metaanalizi yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre; tamoksifen, tüm yaş gruplarında yinelemede (%25) ve mortalitede (%17) azalma sağlamıştır. Elli yaş üzeri hastalarda ve ER pozitif vakalarda yarar daha belirgin bulunmuştur. Koltukaltı lenf bezi metastazı olan ve olmayan hastalarda hem hastalısız hem de genel sağ kalım istatistiksel anlamlı olarak uzamıştır. Bu yarar 5 ve 10 yıllık takiplerde de devam etmiştir. Aynı çalışmada, diğer memede kanser riskinin %39 oranında azalmış olduğu görülmüştür. Tamoksifen ile sağlam olan diğer memede kanser olma ihtimalinin azalması, tamoksifeni 2 yıldan az kullananlarda % 26, 2 yıl kullananlarda % 37 ve 2 yıldan uzun süreli kullananlarda % 53 oranında bulunmuştur (14).

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) tarafından önerilen tamoksifen kullanım süresi 5 yıldır(4,16hormonoterapi kitabı). Daha uzun süreli kullanımın ek yarar getirip getirmeyeceği araştırılmaktadır (44). Öte yandan; 5 yıldan uzun süreli tamoksifen kullanımı, endometrium kanser riskini arttırmaktadır (45, 48)

Metastatik meme kanserinde yapılan çalışmalarda ortalama cevap oranı % 32 (%16–52 arası) olarak bulunmuştur. Randomize çalışmalarda tamoksifen, östrojenler, androjenler, progestinler ve aminoglutetimid (AG) ile karşılaştırılmıştır. Tamoksifenin yanıt oranı, genel olarak daha iyi bulunmuş ve yan etkisinin daha az olması nedeni ile metastatik meme kanserinin hormonal tedavisinde tamoksifen tercih edilmiştir. Tamoksifen yumuşak doku metastazlarında AG'den daha fazla, kemik metastazlarında ise daha az etkili bulunmuştur (46- 48). Önceden over ablasyonu geçirmiş, dietilstilbestrol veya progesteron tedavisine cevap vermiş ve yineleme olmuş hastalarda tamoksifen, ikinci basamak hormonal tedavide başarı ile kullanılabilir. Ancak AG tedavisinden sonra yineleme olmuş vakalarda etkisiz bulunmuştur (49).

*Tamoksifenin Kullanım Dozu:* Önerilen günlük kullanım dozu, 20 mg'dır. Bu dozda kesintisiz tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek dozların etkili olmadığı ve

doz arttıkça yan etkinin arttığı görülmüştür. Tamoksifenin yarılanma ömrü uzun olduğundan günlük toplam doz tek seferde alınabilir.

Plazma pik seviyesine (C-max), oral kullanımdan 3 ile 7 saat sonra ulaşır. Tamoksifen ve metabolitlerinin yarı ömrü 7 (4-11) gündür. Sabit kan seviyesine 4 haftada ulaşır. İlacın kesilmesinden sonra tamoksifen metabolitlerinin kandan tam olarak atılması 4 – 8 haftada mümkün olur.

İlaç alınımı nadiren unutulursa, serum seviyesi fazla etkilenmez.

*Tamoksifenin Yan Etkileri:* Başlıca yan etkisi sıcak basmasıdır (%50). Bu durum plasebo alan kadınlarda da %18-40 oranlarında bildirilmektedir (50). Tamoksifene bağlı sıcak basması, tedavinin ilk 3 ayında artar daha sonra aynı kalır. Daha önce sıcak basması olanlarda ve östrojen replasman tedavisi kullananlarda daha fazla görülür. Nadiren tedaviye ara vermeyi gerektirecek kadar şiddetli olabilir (51).

Geçici trombositopeni ve lökopeni yapabilir fakat ağır sitopenilere neden olmaz. Anemi oldukça nadir bir problemdir. Venöz tromboz meydana gelebilir. İki yılın üzerinde tamoksifen kullanımı, antitrombin III ve protein C düzeylerinde artışa sebep olmaktadır. Bazı çalışmalarda tamoksifen kullanan kadınlarda normal kadınlara göre tromboembolik olaylarda artış bildirilmiştir. Rölatif risk 1,6-3 arasında değişmektedir. Tromboembolik olaylarda artış, özellikle kemoterapi ile birlikte kullanıldığında görülmektedir (50).

Hastaların %10'unda bulantı olabilir. Tedavinin kesilmesine neden olacak kadar şiddetli bulantı ve kusma nadiren görülür. Anoreksi, ishal, konstipasyon, abdominal kramp tarzı ağrı ve besinlere karşı tikslenme hissi nadir yan etkileridir. Karaciğer enzim değişiklikleri görülebilir. Hayvan çalışmalarında karaciğer kanseri görülmesine rağmen; insanlarda böyle bir ilişki bulunamamıştır.

Uzun süreli ve yüksek doz kullanımı geri dönüşümlü retinal yan etkiye nadiren neden olabilir. Prospektif bir çalışmada standart dozlarda retinopati ve keratopati görülme sıklığı %6,3 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bazı hastalarda görme netliğinde azalma, bilateral maküler ödem, paramaküler ve fovea bölgesinde sarı – beyaz lekeler oluşturduğu bildirilmiştir (52).

Postmenopozal kadınlarda (östrojenik etkisi ile) endometrium kalınlığında artışa ve benign değişikliklere neden olur. Premenopozal kadınlarda adet kesilme, atrofik vaginit, vaginal akıntı ve adet düzensizlikleri gibi menopozal semptomlara neden olur (50).

Kilo alma sık görülen bir yan etkisidir ve iştahın artması ile ilişkilidir. Tamoksifen, kemik metastazlı meme kanserli hastalarda kemik ağrısında artışa veya hiperkalsemiye neden olabilir. Bu alevlenme reaksiyonu genellikle tedaviyi kesmeye neden olacak kadar şiddetli olmaz. Tamoksifen tirozin bağlayan globulinin serum düzeyini arttırır. Fakat tiroid fonksiyonlarında fizyolojik olarak önemli değişikliklere neden olmaz.

Kadınlarda tamoksifen kullanımına bağlı olarak endometrial hiperplazi, polipler, endometrial kanser ve çok nadiren de over kanserinin geliştiği bildirilmiştir. Randomize çalışmalarda endometrial kanser riskinin arttığı bildirilmiştir.

Hipersensitivite reaksiyonları oldukça nadirdir. Deri döküntüsü, eritem, hafif saç kaybı meydana gelebilir. Periferik ödem, purpurik vaskülit ve tromboflebit görülebilir. Nadiren depresyon, baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon ve yorgunluk gibi geri dönebilir santral sinir sistemi bozukluklarına neden olabilir.

*Kontrendikasyonlar:* Gebelik ve emzirme mutlak kontrendikasyonlarıdır. Tedavi gerektiren hiperkalsemi, trombositopeni ve nötropeni ise rölatif kontrendikasyonları oluştururlar( 53- 56).

### **Aromataz İnhibitörleri**

Postmenopozal kadınlarda overler fonksiyonel değildir ve dolaşımdaki östrojen düzeyi çok düşüktür. Östrojenler, adrenal bezden salınan androjenlerden kas, yağ dokusu ve meme tümörünün kendisi gibi periferik dokularda üretilir. Yağ dokusu ekstragonadal östrojen sentezinin ana kaynağıdır. Burada androjenlerin östrojenlere dönüşümünden sorumlu enzim aromataz enzimidir. Aromataz, östrojen biyosentezi için gerekli bir enzim olup; sitokrom p- 450 enzim sistemine dahil olan, androjenler, androstenedion ve testosteronu östron ve östradiole çevirir. Kadın memesi aromataz ekspresyonu için önemli bir bölgedir. Sağlıklı postmenopozal bir kadın memesindeki östrojen konsantrasyonu serumdakinin 4-6 katıdır. Aromataz ekspresyonu tümör olan kadranlarda tümör olmayan kadranlara nazaran daha sık görülür. Bu nedenle aromataz inhibisyonu meme kanseri tedavisinde yerini bulmuştur (57- 59).

Aromataz inhibitörleri premenopozal hastalarda over hiperstimülasyonuna neden olduklarından kullanılmazlar (59).

Aromataz inhibitörleri, etki mekanizmalarına göre iki gruba ayrılırlar ( Tablo 2 ). Her iki tip de androjen prekürsörleri ile aromataz enzimi için yarışır. Etki tarzları farklıdır. Klinik gelişim sıralarına göre 1. 2. 3. nesil olarak isimlendirilirler.

Tablo 2. Aromataz İnhibitörlerinin Sınıflaması

	1. Nesil	2. Nesil	3. Nesil
<b>Steroida Aromataz İnhibitörleri</b>	Formestan	Eksemestan	-
<b>Non-Steroida Aromataz İnhibitörleri</b>	Aminoglutetimid	Rogletimid Fadrozol	Vorozol Letrozol Anastrozol

*Non-Steroida Aromataz İnhibitörleri:* Aromataz sitokrom p-450 flavoproteiniyle etkileşerek, kortizol ve aldosteron sentezini az veya çok oranda engeller. İyonik bağlarla geçici bağlanarak inaktive ederler. Bu grupta aminoglutetimid ve analogları, çeşitli imidazol ve triazol yer alırlar (59, 60).

*Steroida Aromataz İnhibitörleri:* Aromataz, sitokrom p-450 enziminin katalitik bölgesine kovalent bağlarla kalıcı olarak bağlanarak aromataz aktivitesinin kaybına neden olur. Bu nedenle; inhibisyonun devamı için ilacın sürekli olarak bulunması gerekmez ve yan etkileri azdır. Formestan ve eksemestan bu grupta yer alır (59, 60).

Yeni selektif aromataz inhibitörlerinin adjuvan tedavide kullanımı konusunda randomize çalışma yapılmış ve postmenopozal kadınlarda hem switch hem de primer adjuvanda aromataz inhibitörleri kullanımı lokal kontrol ve hastaliksız sağ kalım açısından avantajlı olarak bulunmuşlardır. Benzer şekilde neoadjuvan tedavide kullanımı konusunda yapılan çalışmalarda da etkinliği gösterilmiştir.

### **Eksemestan**

*Etki Mekanizması:* Piyasada bulunan tek steroida yapıda aromataz inhibitörüdür. Aminoglutetimidden 60 kez daha etkilidir.

Kullanılabilirliğe geçişinde Intergroup Exemestane Study:IES 031 önemlidir. Postmenopozal meme kanserli kadın hastalar 2- 3 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi sonrası yinelenmesi olmayan vakalar iki kola ayrılarak uluslar arası çift kör randomize bir çalışma yapılmıştır. Bir kolda tamoksifen (n:2380) verilmeye devam edilirken, diğer kola eksemestan (n:2362) tedavisi verilmiştir. Çalışmanın amacı; eksemestanın etkinliği ile güvenilirliğini tamoksifen ile kıyaslamaktır. Çalışmaya 4742 hasta alınmış, 37 ülke ve 20 grup çalışmada yer almıştır. Çalışmanın birincil hedefi; 5. yılda hastaliksız sağ kalımı değerlendirmektedir. Diğer hedefleri ise; 5. yılda karşı meme kanseri insidansını, genel sağ kalımı saptamak, ortaya çıkan endometrium kalınlığını belirlemek, kemik metabolizması ve mineral dansite tayini yapmak ve yaşam kalitesini belirlemektir. Medyan 30,6 aylık takip sonrası yapılan değerlendirmede 2-3

yıl tamoksifen sonrası eksemestan uygulaması sonrası hastaliksız sağ kalım oranı %91,5 iken; tamoksifen ile %86,8;  $p < 0,001$  olarak bulunmuştur. Genel sağ kalım açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır (61).

Eksemestan, iyi tolere edilir; karaciğerde metabolize olur ve az miktarda böbrekten atılır. Geri dönüşümsüz olarak aromataz enzim aktivitesini önler. Faz 2 çalışmalarında elde edilen cevap oranı % 18'dir. Yapılan hayvan çalışmalarında ooferektomi sonrası oluşan kemik dansite kaybını önlediği ve LDL seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (62).

*Endikasyonları:* Postmenopozal ileri evre meme kanserli hastalar, anti-östrojen tedavisinden sonra yinelemelerde, tamoksifen intoleransı sonrası, 2–3 yıl tamoksifen almış kadınlarda 2-3 yıl adjuvan olarak günde tek doz 25 mg, yemeklerde sonra kullanılması önerilmektedir.

### **Letrozol**

*Etki mekanizması:* Non-steroidal 3. nesil (selektif) bir aromataz inhibitörüdür. Serum ve idrarda östron ve östradiol seviyelerini düşürücü etkisi, tedavinin ilk 24 saati içerisinde başlar ve yarılanma ömrü uzundur (59, 60). Adrenal bez ve periferik dokularda androjenlerden köken alan östrojen sentezini selektif olarak önler. Östrojen seviyelerini başlangıç düzeylerinden (postmenopozal) % 80 aşağıya çeker.

Östrojen düzeylerini, çok duyarlı testlerle bile saptanabilen seviyelerin altına düşürür. Serum östradiol seviyesini düşürücü etkisi yönünden fadrozolden 100 kat daha potent olduğu bulunmuştur. Letrozol, östrojen seviyelerini anastrozolden daha fazla düşürür ancak bunun kliniğe yansması halen belirsizliğini korumaktadır (63, 64). Letrozolün metastatik meme kanserinin 1. basamak hormonal tedavisindeki başarısından sonra; meme kanserinin adjuvan tedavisindeki yerini araştıran (BIG 1-98 ve MA-17) ve letrozol-anastrozolü karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Randomize çalışmalarda letrozol ile anastrozol metastatik meme kanserinde karşılaştırılmıştır. Sonuçta iki ajan arasında progresyona kadar geçen süre açısından anlamlı fark ortaya çıkmamıştır. Letrozol kolunda cevap oranı açısından anlamlı üstünlük saptanmıştır. Ancak östrojen reseptörü pozitif tümör cevabında anlamlı fark ortaya konamamış, her iki ilaç arasında klinik yarar ve genel sağ kalım açısından fark bulunamamıştır (65).

*Endikasyonları:* Metastatik meme kanserinde birinci basamakta ( postmenopozal kadınlarda ) kullanılır. 2-3 yıl tamoksifen sonrası 2-3 yıl adjuvan olarak, tamoksifen

direnci gelişmiş olgularda kullanılmaktadır. Bir diğer kullanım alanı ise; 5 yıl tamoksifen kullanımından sonra uzamış adjuvan hormonal tedavinin bir parçası olarak kullanılmasıdır (64).

*Yan etkileri:* Baş ağrısı, baş dönmesi, ateş basması ve ödem görülebilir. Nadiren tromboemboli ve alopesi de bildirilmektedir. Yan etki yönünden anastrozol ve letrozol birbirine benzer olup; kemik mineral yoğunluğunda azalma, kırık ve artralji gibi olaylar tamoksifene göre daha sık görülür. Letrozol uygulamasında (anastrozolda de olduğu gibi) yüksek oranda kemik ile ilişkili olayların görülmesi; profilaktik olarak bifosfanat kullanımını gündeme getirmiştir. Günümüzde kemik dansitesi  $T < - 2,5$  olduğunda bifosfanat ( alendronat, etidronat gibi ) kullanılır. Kemik dansitesi  $T:1-(-2,5)$  arası olduğunda ise kalsiyum ve D-vitamini desteği yapılır ve hasta yakından izlenir (64).

### **Anastrozol**

*Etki mekanizması:* Steroidal olmayan triazol derivesi bir aromataz inhibitörüdür ve oral kullanılır (5). Bir aromataz inhibitörü olarak; çevre dokularda androjenlerden östrojen üretimini engeller. Aminoglutetimidinden 200 kat daha aktiftir (66, 67). Yarılanma ömrü uzun (45-50 saat) olduğundan önerilen günlük dozu 1 mg'dır. Postmenopozal dönemde östrojen seviyesini enzimatik olarak % 80 oranında düşürür. Adrenal kökenli androjenlerin periferik dokularda (yağ, kas dokusu gibi) aromataz enzimi aracılığı ile östrojenlere dönüşümünü engeller.

*Endikasyonları:* Reseptör pozitif postmenopozal metastatik meme kanserli hastalarda progresyona kadar (palyatif endokrin tedavi), reseptör pozitif postmenopozal meme kanserli hastalarda adjuvan olarak (upfront adjuvan) ve reseptör pozitif postmenopozal meme kanserli hastalarda 2-3 yıl tamoksifen kullanımı sonrası 2-3 yıl adjuvan olarak (adjuvan switch) kullanılır (68).

*Yan etkileri:* En sık görülenleri; flushing, sıcak basması, ödem, vaginal kuruluk ve gastrointestinal yakınmalardır. Nadir görülenler ise; tromboemboli, hafif alopesi, kas-iskelet ağrısıdır. Osteoporozda artış, kırık riskinde artış (ATAC çalışmasında tamoksifen ile kıyaslandığında anastrozolda daha fazladır) dikkate alınmalıdır. Kemik mineral dansitesinde azalma, kırık ve artralji tamoksifene göre daha sık görülür (68).

Postmenopozal metastatik meme kanseri 1.basamak hormonal tedavisinde ve postmenopozal meme kanserli hastaların adjuvan tedavisinde anastrozolun tamoksifen ile karşılaştırıldığı faz 3 randomize çalışmanın 120 aylık sonuçlarının değerlendirmelerinde; hastalısız sağ kalım süresi, tedavi başarısızlığına kadar geçen süre, güvenli kullanım açısından adjuvan uygulamada anastrozol tamoksifene

üstün bulunduğundan ABD'lerinde adjuvan kullanımına onay verilmiş ilk yeni selektif aromataz inhibitörüdür. Anastrozol ile tamoksifen arasında genel sağ kalım farkı bulunmamıştır (68).

ATAC çalışmasında olduğu gibi ITA ve ARNO-ABCSG çalışmalarında da adjuvan anastrozol kullanmak için önce tamoksifeni beklemek, yani 5 yıl sonrasını beklemek hastaların sağlığı ve güvenliği için önerilmemektedir. Tamoksifenin 2-3 yıl kullanımından sonra anastrozole geçildiğinde relaps hızı, ölüm hızı, ciddi yan etki hızı azalmaktadır. Türkiye'de 2004 yılında postmenopozal meme kanserlerinin adjuvan tedavisi için ruhsat almıştır.

### **LHRH Analogları:**

Bin dokuz yüz ellili yıllara kadar hipofizektomi, ooferektomi veya over kastrasyonuna yönelik radyoterapi kullanılırken; LHRH analoglarının meme kanserinde kullanıma girmesi bu yöntemlerin yerini almıştır. Diğer yöntemlerden farkı geri dönüşümlü bir kastrasyon oluşturmalarıdır.

LHRH analogları hipofizde gonadotropin salınımını inhibe eder. LH ve FSH, LHRH uygulandığında başlarda stimüle olur. Tedavinin sürmesi ile bu hormonlar tam olarak inhibe edilir. LHRH tedavisi progesteronu ve östradiolü kastrasyon düzeyine indirir (69). Böylece hastalarda medikal geri dönüşümlü kastrasyon meydana getirilmiş olur. LHRH analogları sadece östrojeni değil prolaktini de suprese ederler. Bunun sonucunda hücrel prolaktin reseptör sentezi de azalır. Hücrel gonadotropin reseptörlerine LHRH analoglarının bağlanması ve lokal büyüme faktörlerinin de yardımı ile in vitro şartlarda proliferasyonu engelleyen bir sonuç ortaya çıkar. LHRH hipotalamusta sentezlenir ve hipofiz portal sistemi aracılığı ile bu organa gelerek LH ve FSH 'yı serbestleştirir (70). Bu analoglar ise buradaki reseptörleri bloke ederek LH ve FSH 'nın hipofizden sekresyonunu önler ve gonadlara olan stimülasyonu ortadan kaldırır. Östrojen veya testosteron yapımı bunun sonucu olarak durur. İlk uygulamadan 3 hafta sonra (2-4 hafta) tam blokaj ortaya çıkmaktadır. Tedavinin 8. haftasında hastaların %80'inde östrojen düzeyi postmenopozal seviyelere inmektedir (69).

LHRH analogları ile kalıcı bir medikal ooferektomi mümkün değildir. Tedavi sonlandırıldığında over fonksiyonları geri gelmektedir. Öte yandan LHRH analogları ile tedaviden sonra progresyon gelişen vakalarda cerrahi ooferektomi ile cevap alındığını belirten yayınlar da mevcuttur.

LHRH analogları esas olarak premenopozal hastalarda etkilidir. Premenopozal metastatik meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda cevap oranları %32 ile %50 arasında bulunmuş ve en uzun yanıt süresi 5 yıldan uzun olmuştur. Postmenopozal hastalardaki cevap oranı sadece %10 olarak bildirilmektedir (69).

### **Goserelin**

Endojen LHRH'dan 100 kat daha potent etkinliğe sahiptir. Kullanımının 1. ayında LH ve FSH kastrasyon düzeyine iner (69).

*Etki Mekanizması:* Goserelin uygulaması ile hipofiz aşırı stimüle olur ve fizyolojik GnRH stimülasyonuna cevap vermez. Hipofizer GnRH reseptör sayısı azalır. Bunun sonucu olarak gonadotropinler LH ve FSH hipofizden tamamen boşalır. Başlangıçta bunun sonucu olarak flare fenomeni ve hiperkalsemi ortaya çıkabilir.

Goserelinin hem aksilla pozitif hem de aksilla negatif premenopozal meme kanserli hastada adjuvan tedavi olarak kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir. Goserelinin kemoterapi ile karşılaştırıldığı randomize çalışmalar da devam etmektedir (ECOG alışması, German Group alışması, İngiltere'de devam eden çalışma ve IBCTG alışması).

Subkutan uygulama ile % 100 biyoyararlılık olur.

*Yan Etkileri:* En sık görülenleri; hastaların yaklaşık yarısında görülen ateş basması, libido kaybı, vagende kuruluk gibi postmenopozal semptomlar ve enjeksiyon yerinde ağrıdır. Bulantı, hipotansiyon, uyku bozukluğu, memelerde dolgunluk hissi, kemik ağrıları, kas ağrıları, konjonktivit, ellerde katılık hissi, baş dönmesi ve depresyon gibi yan etkiler vakaların % 10'undan azında gorlmuştur.

### **Buserelin**

Goserelin gibi etki eder. Diğer hipofizer fonksiyonları etkilemez (13). Yan etkileri de benzerdir.

## 2.4. Yaşam Kalitesi Tanımı ve Ölçekleri

Tıbbi olarak yaşam kalitesi, hastalığın evresi, tanısı ve bu hastalığın tedavisine bağlı olarak hasta kişinin fiziksel, duygusal ve sosyal iyilik halinin etkilenmesidir. Genel olarak yaşam kalitesi farklı temellere ve değerlendirmelere bağlı çok boyutlu bir kavram olmasına rağmen en az 3 başlıkta toplanabilir; fiziksel, psikolojik ve sosyal aktivitelerde iyilik.

Yaşam kalitesi tanımlaması, bireyin kendi yaşamını gözden geçirmesine dayanan öznel algı, duygu ve bilinç süreçlerinin bir bütünü şeklinde yapılır ve bireysel iyilik durumunun bir anlatımıdır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1993 yılında ayrıntılı bir şekilde; bireyin kültürel dokusunun, yaşamındaki değer sistemlerinin ve amaçlarının, beklentilerinin, standartlarının, ilgisinin algısı olarak belirtilmiştir. Bu kişinin fiziksel sağlığı, psikolojik durumu, bağımsızlık seviyesi, sosyal ilişkileri ve çevresindeki dış faktörlerle ilişkileri tarafından etkilenen karmaşık bir kavramdır(3).

Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından 2006 yılında, direk olarak hasta tarafından belirtilen, hastanın sağlık durumunun herhangi bir ölçümü şeklinde yeni bir terim olarak tanıtılmıştır. Bu terime hasta bildirimli sonlanım (patient-reported outcomes) denmektedir. Yaşam kalitesi, hasta bildirimli sonlanımlar tarafından ölçülmektedir (3).

Yaşam kalitesi değerlendirmeleri, hasta doktor iletişimini kolaylaştıran, hastaların önemli sorunlar yaşadıkları alanlara dikkati çeken, problemlere dayalı çözüm sunmayı sağlayan, takip gerektiren bir tanısal araç olmaktadır.

Meme kanserinin kadınlar arasında en sık görülen kanser olması ve meme ameliyatı sonrasında meme kaybının hastanın kadınlık kimliğine olan ciddi etkisi nedeni ile meme kanseri hastalarında yaşam kalitesi oldukça fazla araştırılmaktadır. Erken evre meme kanserinde yerel bölgesel kontrol ve sağ kalım oranlarının artması sonucunda tedaviye bağlı yan etkilerin ve bu yan etkilerin yaşam kalitesine olan olumsuz etkilerini azaltmak hedeflenmiştir.

Meme kanserinde pek çok farklı yaşam kalitesi ölçeği kullanılmıştır. Bunlar; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire ve Breast Cancer Supplement (EORTC QLQ – C 30 ve QLQ – BR 23), The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy General Questionnaire and its Breast Cancer Supplement (FACIT-G ve FACIT-B), The Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire (BCQ), The Hospital Anxiety and Depression Scale

(HADS) ve The Medical Outcomes Study Short Form Survey (SF-36) dir. Bunlar arasında en çok kabul gören ve en çok kullanılan yaşam kalitesi ölçeği EORTC QLQ-C 30, QLQ-23 ve FACIT-B 'dir.

## **2.5. Yaşam Kalitesinin Hormonal Tedavi İle İlişkisi**

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında adjuvan hormonal tedavinin hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalıma etkisi gösterilmiştir. Başlangıç adjuvan hormonal tedavinin önerilen süresi 5 yıldır. Bu süre, hastanın menopozal durumuna göre 2–3 yıl tamoksifen kullanımı sonrasında 2–3 yıl aromataz inhibitörü kullanımı şeklinde olabileceği gibi; yine menopozal duruma göre bu ajanlardan sadece bir tanesinin 5 yıl boyunca kullanımı şeklinde de olabilir. Uzatılmış adjuvan hormonal tedavinin bazı hastalar için ek fayda sağlayabildiği de gösterilmiştir (71).

Pek çok yeni hormonal tedavi meme kanserli kadınlarda kullanım için onay almıştır. Bunlar koruyucu ajan olarak, adjuvan tedavide ve ileri evre hastalıkta kullanılmaktadır. Devam etmekte olan çoğu çalışma bunların etkinliklerini arttırmak, yan etkilerini azaltmak, osteoporoz ve kardiyovasküler problemleri önleyerek genel sağlığı ve iyilik halini geliştirmek amacı ile düzenlenmektedir (68). Bugüne kadar subjektif verilerin sistematik olarak toplanmasındaki eksikliklerinden dolayı; hormonal tedavilerin yaşam kalitesi üzerine etkisi hala belirsizdir. Ancak şuana kadar kullanılan ilaçlardan bazılarının düşünülenin aksine daha fazla yan etkileri olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur. Hastalar tarafından tamamlanmış standart materyaller kullanılarak hormonal tedavileri karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur (72, 73). Çoğu yan etki profili doktorlar tarafından toplanmış ve bazı yan etkiler de göz ardı edilmiş veya tanımlanmamıştır. Hastalar tarafından bildirilenler ile doktorlarının belirttikleri arasında farklılıklar görülmektedir. Tedavi yönetiminde doğru tercihler yapabilmek için bu farklı tedavi şekillerin yaşam kalitesi üzerine etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların yaşam kalitesi, menopozal bulguların ortaya çıkması ile ciddi bir şekilde bozulabilir.

Erken menopozun indüklenmesi, iyi prognoza sahip bazı premenopozal kadınlarda, adjuvan tedavi için pahalı bir bedel olabilir. Bu aynı zamanda kazancın sınırlı olacağı hasta grubu için de söylenebilir. Benzer olarak ileri evre hastalıklı bazı hastalar, bu yan etkilere rağmen küçük bir sağ kalım avantajı bile elde etmeyebilirler.

Uzun adjuvan hormonal tedavi süresi içerisinde geçici olan yan etkiler dışındakiler saptanmalıdır. Doğru kontrol edilmediğinde bu yan etkiler morbiditenin ve

tedaviyi bırakmanın esas sebebi olabilirler. Sıcak basması gibi bazı yan etkiler hormonal tedavi tipleri arasında farklılık göstermemesine rağmen diğer pek çok yan etkinin sıklığı hastanın hormonal tedavi olarak tamoksifen veya aromataz inhibitörü kullanıp kullanmamasına göre değişebilmektedir. Bunlar, hormonal tedavide kullanılan ajanların etki mekanizmalarındaki farklılığı yansıtmaktadır. Örneğin tamoksifen tedavisi vaginal kanama ve vaginal huzursuzluklar, endometrium kanseri, venöz tromboemboli ve serebrovaskuler olayların artan sıklığı ile karşımıza gelirken aromataz inhibitörü tedavisi kas iskelet sistemi şikayetleri ( artralji, kemik kaybı, kırık) ve vaginal kuruluğun artması (disparoni) ile sonuçlanır (71, 74).

Hormonal tedavide kullanılan ilaçların yaşam kalitesi üzerine olan negatif etkilerine ek olarak bu yan etkiler istenen tıbbi tedaviye gerekli uyumu da kötü etkilemektedir. Meme kanseri çalışmalarının odaklandığı yeni başlık, tedaviye uyumsuzluk nedenlerini oluşturmaktadır. Tedaviye uyumsuzluk ilacın istenen terapötik etki çeşitliliğine neden olan esas faktördür (71, 75).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2007 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda meme kanseri tanısı ile adjuvan radyoterapi uygulanan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenler değerlendirilmiştir. Hastaların tümü memedeki kitlesine yönelik uygun cerrahi girişimi yapılmış, gerekli görülen adjuvan kemoterapi var ise tamamlamış ve radyoterapi endikasyonu konulmuş hasta grubu içerisinde seçilmiştir.

#### 3.1. Hasta Seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Aralık 2009 tarihleri arasında radyoterapisini tamamlamış olan 290 hasta çalışmaya dahil etmek amacı ile bilgilendirildi ve ilk yaşam kalitesi anketi uygulandı.

Takibe alınan hastalardan başka merkezde kontrol edilmeyi tercih edenler, çalışmaya devam etmekten vazgeçenler, eksik anket verilerine sahip olanlar değerlendirmeye alınmayarak toplam 122 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tümü anketlerin uygulandığı süreç içerisinde uzak organ metastazına ve bölgesel yinelemeye sahip değillerdi.

#### Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Meme kanseri tanısı konularak cerrahi tedavi uygulanmış
- Uygun sistemik kemoterapisi gerekli ise tamamlamış
- Radyoterapi endikasyonu konulmuş
- Çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve katılmayı kabul etmiş olanlar

#### Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için uygulanacak anketleri değerlendirmesine engel olacak düzeyde psikolojik hastalığı olanlar
- İlk değerlendirme anketini tamamlamasına rağmen kontrol anketlerini tamamlamamış olanlar
- Kendi isteği ile çalışmaya devam etmek istemeyen hastalar

### **3.2. Yaşam Kalitesi Ölçeği**

Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde Kanser Tedavisinin İşlevsel Değerlendirilmesi-General(The Functional Assessment of Cancer Therapy General FACT-G v4) ve Endokrin Alt Ölçeği(The Functional Assessment of Cancer Therapy Endocrine Subscale FACT-ES v4) kullanılmıştır.

FACT-G, kanserli hastalarda çok yönlü yaşam kalitesini (QoL) değerlendirmek için tasarlanmış; hastaların kendi durumlarını değerlendirdikleri 27 maddelik bir ölçektir. Anket, 7 maddenin fiziksel, 7 maddenin sosyal, 6 maddenin duygusal ve 7 maddenin işlevsel durumu değerlendirdiği 4 alt skaladan oluşmaktadır. Endokrin bulguları sorgulayan FACT-ES alt skalası, endokrin sistemle ilişkili şikayetleri ve yan etkileri değerlendiren 19 maddeden oluşmaktadır. Hastalar son 7 gün içerisinde belirli bir ifadenin kendileri için ne kadar geçerli olduğunu 0; hiç, 1; az, 2; biraz, 3; oldukça, 4; çok fazla ölçütlerini içeren 5 puanlık bir skala ile belirler.

FACT-ES sorularına ek olarak; klinik pratiğimizde sık olarak karşımıza çıkan şikayetlere bir cevap alabilmek amacı ile hastalara eklem ağrısı ve saç dökülmesi açısından net yanıtı iki soru daha yöneltilmiştir.

### **3.3. Anketlerin Uygulanma Şekli**

Çalışmaya dahil edilmesine karar verilen hastaların tümü çalışma ve amaçları hakkında bilgilendirildi. Hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesinde FACT-G anketinin Türkçe dilinde valide edilmiş versiyonu ve endokrin semptomları sorgulanan alt skala ile toplamda 46 soruluk anket kullanıldı.

İlk anket uygulaması, hormonal tedavi hariç tüm adjuvan tedavi tamamlandıktan sonra yapıldı. Bu sırada hastaların sosyal ve demografik verileri, finansal durumları, tıbbi öyküsü, eşlik eden hastalıkları, kullanılan tedavi şekli, vital bulguları, kemik mineral dansitometrisi(KMD), vaginal ultrasonografi ile endometrium kalınlığı ölçümü, kan yağlarının ve karaciğer fonksiyon testlerinin biyokimyasal analiz sonuçları kaydedildi.

Takibin başlamasından 6 -12 ay sonrasında rutin poliklinik kontrolünde çalışma hastalarına ikinci anket uygulaması yapıldı. Bu kontrol fizik muayene sonrasında hastaların araya giren hastalıklarının olup olmadığı, yapıldı ise KMD ve yine yapıldı ise endometrium kalınlığı ölçümü ile biyokimyasal analiz sonuçları sorgulanarak elde edilen veriler kaydedildi.

Çalışmada son anket uygulaması tedavi sonrasında 18–24 aylık dönem içerisindeki son poliklinik kontrollerinden elde edildi. Bu anket uygulaması sırasında da hastanın rutin fizik muayenesi yapıldıktan sonra araya giren hastalıklarının olup olmadığı, yapıldı ise KMD ve yine yapıldı ise endometrium kalınlığı ölçümü ile biyokimyasal analiz sonuçları değerlendirildi.

### **3.4 Anketlerin Değerlendirilmesi**

Çalışmadaki hastalardan elde edilen her bir anket için FACT-G ve endokrin alt skalası soruları standart değerlendirmelerine uygun olarak tek tek değerlendirildi.

FACT-G, hastanın genel iyilik halini, kanser tipine özel olmaksızın değerlendiren bir skaladır ve genel yaşam kalitesi hakkında yararlı bir bakış sağlar. Anketin değerlendirilebilir olması için her bir soru alt grubunda soruların % 50'sinin cevaplanmış olması gerekmektedir. Fiziksel, sosyal, duygusal ve fonksiyonel iyilik skorlarını elde etmek için; hastanın verdiği puanlar tek tek toplanır. Soruların en az yarısını tamamlamış ancak eksik sorusu olan hastalarda ise elde edilen toplam skordan aritmetik ortalama hesaplanarak her bir eksik veri için toplam skora eklenir. Fiziksel iyiliği sorgulayan gruptaki sorular hastanın yaşam kalitesi ile ters orantılı bir değerlendirmeyle ilişkili olduğundan, toplam skor elde edilirken öncelikle tersi alınmaktadır ( 4'den çıkarılarak ). Duygusal iyiliği sorgulayan bölümde sadece 2. soru hariç soruların hepsi ters orantılı olarak sorulmuş ve fiziksel iyilik skoru gibi hesaplanmıştır. Fonksiyonel ve sosyal iyilik soruları, doğru orantılı bir ilişki gösterdiğinden direk olarak toplama işlemi ile skor hesaplaması yapılması yeterlidir. FACT-G için toplam skor; fiziksel (PWB), sosyal (SWB), duygusal (EWB) ve fonksiyonel iyilik (FWB) skorlarının toplanması ile elde edilir. Toplamda en iyi yaşam kalitesi sonucunu gösteren, en yüksek skor 108 olabilir. Yüksek skor, tüm yaşam kalitesi çalışmalarında olduğu gibi; iyi yaşam kalitesinin göstergesidir. Anketler arasındaki 5 puanlık bir değişim klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Genel olarak anketlerdeki yanıtı soru oranı % 80'den fazla olduğunda kabul edilebilir bir gösterge olarak belirlenmiştir.

Endokrin alt skalada toplam 19 tane, hormonal tedavi yan etkilerini sorgulayan 0'dan 4'e kadar, hasta tarafından derecelendirilmesi istenen, yaşam kalitesi ile ters orantılı soru yer almaktadır. FACT-ES toplam skoru; FACT-G toplam skoruna, endokrin alt skala skorunun eklenmesi ile elde edilmektedir. Böylece tüm anket sonrasında en iyi yaşam kalitesi skoru maksimum olarak 188 olabilir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların genel özellikleri ile ilgili bulgular

Çalışmaya 2007 yılından itibaren tüm kontrol anketlerini tamamlamış, çalışmaya uygunluk kriterlerini taşımakta olan 122 meme kanseri tanılı hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar anketlerini tamamladıklarında metastazsız ve lokal yinelemesiz olarak takiptedir.

Olguların ortalama tanı yaşı  $51,5 \pm 10,37$ 'dir. KPS 99 olguda %100 iken; 23'ünde %90'dır. Medeni durumları açısından 97'si (%79,5) evli geri kalan 25'i (%20,5) ise dul ya da hiç evlenmemiştir. Hastalardan %70,5'i ev hanımı olup geriye kalan %29,5'i çalışan ve emekli grubu oluşturmaktadır. İlköğretim seviyesinde eğitim almış 86(%70,5) hastaya karşılık lise ve üzerinde eğitime sahip 36(%29,5) hasta çalışma grubunda yer almaktadır. Kırsal kesimden 34, kentsel kesimden de 88 hasta bulunmaktadır. Ekonomik durum açısından sınıflandırmayı asgari ücret ve asgari ücret üzeri gelirle geçinenler şeklinde yaptığımızda; olguların %54,1'inin asgari ücret ile, %45,9'unun asgari ücret üzeri bir gelirle geçindiği görülmüştür. Hastaların sosyodemografik verilerine ilişkin bulgular tablo 3a'da gösterilmiştir.

Tablo 3a. Hastaların sosyodemografik bulguları

	Sayı	%
<b>Tanı yaşı</b>		
<45	26	21,3
45-59	63	51,6
≥60	33	27,0
Ortalama: $51,5 \pm 10,37$		
<b>Vücut kitle indeksi</b>		
≤30	42	48,3
>29	45	51,7
Ortalama: $31,5 \pm 7,16$		
<b>Medeni durum</b>		
Evli	97	79,5
Evil değil	25	20,5
<b>Gebelik sayısı</b>		

≥3	45	36,9
<3	72	59,0
<b>Meslek</b>		
Çalışan	36	29,5
Çalışmayan	86	70,5
<b>Eğitim düzeyi</b>		
≤ilkokul	78	63,9
≥ortaokul	44	36,1
<b>Ekonomik düzey</b>		
≤1000TL	56	45,9
>1000TL	66	54,1
<b>Yaşadığı yer</b>		
Köylü	34	27,9
Kentli	88	72,1

Menopozal durum başlanacak hormonal tedavi açısından çok önemlidir. Bu açıdan 56 hastanın premenopozal, 66'sının postmenopozal dönemde olduğu görülmüştür. Jinekolojik tedavi amaçlı ya da menopozal şikayetleri hafifletmek amacı ile hormonal tedavi öyküsüne 13 hasta sahiptir. Hastalardan 36'sında aile öyküsü mevcutken; 86'sında mevcut değildir.

Eşlik eden sistemik hastalık için bakıldığında 58 hastada en az bir tane eşlik eden hastalık olup; psikiyatrik ilaç öyküsü sorgulanılarak yapılan değerlendirmede 94 olguda psikiyatrik ilaç kullanımı saptanmıştır.

Evrelere göre dağılım; 9 olgu(%7,4) in situ, 38 olgu(%31,1) evre 1, 48 olgu(%48,3) evre 2, 27 olgu(%22,1) evre 3'tür. Hastaların 44'üne total mastektomi, 78'ine parsiyel mastektomi operasyonu, 80'ine aksiller disseksiyon uygulanmıştır.

Olguların 84(%68,9)'üne KT uygulanmış, hormonal tedavi; yalnız tamoksifen 34(%27,9) olgu, tamoksifen ile birlikte LHRH analogu 16(%13,1) olgu ve aromataz inhibitörü 53(%43,5) olgu şeklindedir. Geriye kalan 19(%15,6) olgunun, reseptör özellikleri nedeni ile hormonal tedavisi yoktur. Aromataz inhibitörü alanlar arasındaki dağılıma bakıldığında 35(%28,7)'i letrozol, 18(%14,8)'i anastrozol kullanımı şeklindedir. Hastaların klinik özelliklerine ilişkin bulgular tablo 3b'de gösterilmektedir.

Tablo 3b. Hastaların klinik özelliklerine ilişkin bulgular

	Sayı	%
<b>Hormonal tedavi öyküsü</b>		
Var	13	10,7
Yok	109	89,3
<b>Menopoz durumu</b>		
Premenopozal	56	45,9
Postmenopozal	66	54,1
<b>TAH+BSO öyküsü</b>		
Var	15	12,3
Yok	107	87,7
<b>Ko-morbid hastalık</b>		
Var	58	47,5
Yok	64	52,5
<b>Hemoglobin düzeyi</b>		
<12	49	59,8
≥12	73	40,2
Ortalama: 12,1±1,26		
<b>Psikolojik hastalık</b>		
Var	28	23,0
Yok	94	77,0
<b>Operasyon tipi</b>		
Parsiyel mastektomi	78	63,9
Total mastektomi	44	36,1
<b>Hormon reseptör düzeyi</b>		
Pozitif	102	83,6
Negatif	20	16,4
<b>Aksiller girişim</b>		
Var	80	65,6
Yok	42	34,4
<b>Evre grubu</b>		
Erken evre	95	77,9
Lokal ileri evre	27	22,1
<b>Kemoterapi</b>		
Almış	84	68,9
Almamış	38	31,1
<b>Hormonal tedavi durumu</b>		
Yok	19	15,6
Tamoksifen	34	27,9
Tamoksifen+LHRH analogu	16	13,1
Letrozol	35	28,7
Anastrozol	18	14,8

## 4.2. Yaşam kalitesi anketleri ile ilgili bulgular

### 4.2.1. Olgu özellikleri ile bazal yaşam kalitesi anketleri arasındaki ilişki

Olguların genel özellikleri ile bazal (hormonal tedavi öncesi) anket verilerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi; bize bağımsız değişkenlerimiz ile hastalarımızın ilk anket uygulandığı dönemdeki yaşam kalitesinin ilişkisini göstermektedir. Bağımsız değişkenler tablo 3a ve tablo 3b'de görülmektedir ve hastaların genel özelliklerinden oluşmaktadır. Bunlar toplam yaşam kalitesi skorlarını önemli ölçüde etkileyen faktörlerdir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal yaşam kalitesi skorlarının yaşa göre değişimi tablo 4'de gösterilmektedir. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir. Ancak istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamış olmakla beraber; endokrin alt skala ve FACT-ES boyut skorlarında 60 yaş üzeri grupta daha yüksek yaşam kalitesi skorları varken; diğer boyut skorlarında daha düşük skorlar olduğu izlenmektedir.

Tablo 4. Yaş ile bazal FACT boyut skorlarının karşılaştırılması

FACT Boyutlar	Yaş grupları(ortalama±standart sapma)			P (EB)*
	<45 yaş (n:26)	45-59 yaş arası (n:63)	>60 yaş (n:33)	
Fiziksel İyilik	20,5±5,6	21,5±5,6	21,4±5,7	0,746
Sosyal İyilik	14,1±5,5	14,4±5,7	13,8±6,0	0,900
Duygusal İyilik	19,2±5,2	20,1±4,6	19,3±5,9	0,687
Fonksiyonel İyilik	17,2±4,3	17,1±5,1	15,4±6,6	0,335
FACT-G Skoru**	71,2±13,6	73,1±12,8	69,9±14,8	0,536
Endokrin Alt Skala	53,1±10,5	56,3±11,2	59,3±11,6	0,114
FACT-ES Skoru***	124,3±21,5	128,9±20,3	129,2±23,3	0,616

\*One-way ANOVA, Etki büyüklüğü (EB= (Grup 1 ortalama – Grup 2 ortalama) /Ortak standart sapma))

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Hastaların vücut kitle indeksleri, obezite sınırı olan 30 değeri kullanılarak değerlendirilmiştir. Tablo 5'de görüldüğü gibi, sosyal iyilik skorunda iyileşme ile vücut kitle indeksinin >30 olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p=0,028).

Tablo 5. Vücut kitle indeksi ile bazal FACT boyut skorlarının karşılaştırılması

FACT Boyutlar	Vücut Kitle İndeksi(ortalama±standart sapma)		P (EB)*
	≤29,9 (n=42)	>30 (n=42)	
Fiziksel İyilik	22,38±0,8	21,03±6,3	0,303
Sosyal İyilik	12,87±5,9	15,63±5,4	<b>0,028 (0.48)</b>
Duygusal İyilik	19,68±4,9	19,91±5,3	0,839
Fonksiyonel İyilik	16,87±5,2	16,45±6,2	0,732
FACT-G Skoru**	71,81±13,94	72,67±14,56	0,783
Endokrin Alt Skala	57,06±9,8	56,18±12,9	0,723
FACT-ES Skoru***	128,88±20,23	128,54±25,20	0,947

\*Student's t test , Etki büyüklüğü (EB= (Grup 1 ortalama – Grup 2 ortalama) /Ortak standart sapma))

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Hastaların medeni durumları ile bazal yaşam kalitesi verilerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Hastaların gebelik sayılarının bazal yaşam kalitesi üzerine bir etkisinin olup olmadığı sorusuna yanıt alabilmek için değerlendirmeyi 3'ün altında gebeliğe sahip olanlar ile 3 ve üzerinde gebelik yaşamış olanları karşılaştırarak yaptığımızda; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını görmekteyiz.

Mesleki durumun bazal yaşam kalitesine etkisini sorguladığımızda da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmakla beraber; çalışmayan grubun sosyal iyilik skorunun, çalışan gruptan daha yüksek olma yönünde bir eğilimi olduğu da dikkati çekmektedir(p=0,095).

Bazal yaşam kalitesi boyutlarının, hastanın eğitim düzeyi ile istatistiksel anlamlı seviyede farklılık göstermediği tablo 6'da görülmektedir. Ancak eğitim seviyesi yüksek grupta; FACT-G skorlarının istatistiksel anlamlılığa yakın oranda yüksek olduğu izlenmiştir(p=0,06). Bu değerlendirme en fazla ilkokul mezunu ve en az ortaokul mezunu şeklinde yapılmıştır.

Tablo 6. Eğitim düzeyi ile bazal FACT boyut skorlarının karşılaştırması

FACT Boyutlar	Eğitim Düzeyi(Ortalama ±Standart Sapma)		p*
	≤ilkokul (n=75)	>ilkokul (n=37)	
Fiziksel İyilik	21,02±5,7	23,75±3,3	0,191
Sosyal İyilik	14,39±5,7	17,45±3,8	0,149
Duygusal İyilik	19,48±5,2	20,12±4,4	0,739
Fonksiyonel İyilik	15,93±5,7	18,31±3,9	0,256
FACT-G Skoru**	70,60±13,31	79,63±11,04	0,068
Endokrin Alt Skala	56,25±11,2	60,22±8,4	0,337
FACT-ES Skoru***	126,68±21,43	139±16,97	0,097

\*Student's t test , Etki büyüklüğü (EB= (Grup 1 ortalama – Grup 2 ortalama) /Ortak standart sapma))

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Hastanın yaşadığı yerin bazal yaşam kalitesine etkisi açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Yüksek ekonomik düzeyin yaşam kalitesi açısından anlamlı olup olmadığına yönelik yapılan bazal yaşam kalitesi değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde olmamakla beraber, fonksiyonel iyiliğin yüksek ekonomik düzey ile iyileşme yönünde bir eğilimi olduğu görülmektedir(p=0,073)(tablo 7).

Tablo 7. Ekonomik düzey ile bazal FACT boyut skorlarının karşılaştırılması

FACT Boyutlar	Ekonomik Düzey(Ortalama ±Standart Sapma)		p*
	≤1000 TL (n=64)	>1000TL (n=55)	
Fiziksel İyilik	21,04±5,3	21,69±5,3	0,533
Sosyal İyilik	14,05±5,8	14,40±5,7	0,739
Duygusal İyilik	19,26±5,0	20,33±5,2	0,253
Fonksiyonel İyilik	15,86±5,9	17,64±4,7	0,073
FACT-G Skoru**	70,15±14,07	73,88±12,62	0,134
Endokrin Alt Skala	55,03±11,6	58,16±10,7	0,131
FACT-ES Skoru***	125,20±22,09	131,41±20,14	0,116

\*Student's t test , Etki büyüklüğü (EB= (Grup 1 ortalama – Grup 2 ortalama) /Ortak standart sapma))

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Eşlik eden (ko-morbid) hastalığı olmayan ve en az bir tane ko-morbid hastalığa sahip olanlar şeklinde gruplandırılarak yapılan değerlendirmede; herhangi ko-morbid hastalığı olmayan grubun fonksiyonel iyilik skorlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu tablo 8'de görülmektedir (p=0,018).

Tablo 8. Eşlik eden (Ko-morbid) hastalık durumu ile bazal FACT boyut skorlarının karşılaştırılması

FACT Boyutlar	Eşlik eden (Ko-morbid) Hastalık Durumu (Ortalama ±Standart Sapma)		p*
	Yok (n=63)	En az 1 tane mevcut(n=56)	
Fiziksel İyilik	21,83±5,3	20,80±5,9	0,317
Sosyal İyilik	14,40±5,9	14,01±5,6	0,714
Duygusal İyilik	19,95±5,1	19,54±5,1	0,667
Fonksiyonel İyilik	17,81±5,2	15,46±5,4	<b>0,018</b>
FACT-G Skoru**	73,85±13,76	69,65±12,96	0,090
Endokrin Alt Skala	57,56±9,9	55,25±12,5	0,263
FACT-ES Skoru***	130,97±21,12	124,80±21,34	0,118

\*Student's t test , Etki büyüklüğü (EB= (Grup 1 ortalama – Grup 2 ortalama) /Ortak standart sapma))

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Psikolojik hastalık nedeni ile ilaç kullanan hastalar ile kullanmayanların bazal yaşam kalitesi skorlarına bakıldığında; genel yaşam kalitesi ile ilgili verilerde benzerlik olduğu görülmektedir. Ancak endokrin şikayetlere ilişkin sorularda, psikolojik hastalığa sahip olanların daha kötü bazal yaşam kalitesi verileri olduğu tablo 9'da gösterilmektedir(p=0,05).

Tablo 9. Psikolojik hastalık durumu ile bazal FACT boyut skorlarının karşılaştırılması

FACT Boyutlar	Bildirilen tanı almış Psikiyatrik Hastalık Durumu (Ortalama ±Standart Sapma)		p*(EB)
	Var (n=28)	Yok (n=94)	
Fiziksel İyilik	20,70±5,9	21,53±5,5	0,496
Sosyal İyilik	13,50±5,8	14,43±5,7	0,459
Duygusal İyilik	19,42±5,3	19,85±5,1	0,701
Fonksiyonel İyilik	16,57±5,2	16,72±5,5	0,903
FACT-G Skoru**	70,22±13,53	72,39±13,52	0,459
Endokrin Alt Skala	52,89±13,8	57,53±10,28	<b>0,057(0,33)</b>
FACT-ES Skoru***	123,11±24,84	129,57±20,06	0,163

\*Student's t test , Etki büyüklüğü (EB= (Grup 1 ortalama – Grup 2 ortalama) /Ortak standart sapma))

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

İlk anketlerini tamamladıkları sırada ölçülen hemoglobin düzeyleri ile bazal yaşam kalitesi skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemektedir.

Uygulanmış olan operasyon şekli ile bazal yaşam kalitesi skorları arasında yapılan değerlendirmede; meme koruyucu cerrahi uygulanan hasta grubunda bazal yaşam kalitesi verilerinin belirgin olarak daha iyi olduğunu, bunu yanı sıra endokrin alt skalanın bazal skorlarının da yüksek olduğunu tablo 10'da görmekteyiz(p=0,051).

Tablo 10. Operasyon tipi ile bazal FACT boyut skorlarının karşılaştırılması

FACT Boyutlar	Operasyon Tipi(Ortalama ±Standart Sapma)		p*
	Total Mastektomi (n=44)	Parsiyel Mastektomi(n=78)	
Fiziksel İyilik	20,00±6,5	22,08±4,9	<b>0,051</b>
Sosyal İyilik	14,09±5,4	14,28±5,9	0,866
Duygusal İyilik	19,54±5,1	19,88±5,1	0,727
Fonksiyonel İyilik	16,01±5,2	17,07±5,5	0,305
FACT-G Skoru**	69,79±13,84	73,05±13,25	0,206
Endokrin Alt Skala	55,01±11,7	57,28±11,0	0,292
FACT-ES Skoru***	125,05±23,24	129,75±20,16	0,252

\*Student's t test , Etki büyüklüğü (EB= (Grup 1 ortalama – Grup 2 ortalama) /Ortak standart sapma))

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Hastalık evresinin bazal yaşam kalitesine olan etkisi tablo 11'de görülmektedir. Hastalar erken evre ve lokal ileri evre şeklinde gruplandırılmıştır. FACT boyutlarının incelemesinde; fonksiyonel iyilik boyutunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde lokal ileri evreli hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir(p=0,024). Ancak evre grupları ile bazal yaşam kalitesi toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 11. Evre grubu ile bazal FACT boyut skorlarının karşılaştırılması

FACT Boyutlar	Evre Grubu(Ortalama ±Standart Sapma)		p*
	Erken evre (n=95)	Lokal İleri evre (n=27)	
Fiziksel İyilik	21,67±5,3	20,21±6,5	0,238
Sosyal İyilik	13,91±5,8	15,26±5,3	0,282
Duygusal İyilik	19,51±5,0	20,60±5,4	0,333
Fonksiyonel İyilik	14,61±5,1	17,28±5,4	<b>0,024</b>
FACT-G Skoru**	72,22±13,24	70,70±14,53	0,609
Endokrin Alt Skala	56,66±10,75	55,74±13,29	0,712
FACT-ES Skoru***	128,51±19,93	126,44±25,95	0,660

\*Mann Whitney U , Etki büyüklüğü (EB= (Grup 1 ortalama – Grup 2 ortalama) /Ortak standart sapma))

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Hastalara aksiller girişim uygulanmasının, cerrahi sonrası KT almasının, tıbbi nedenle hormonal tedavi kullanmanın bazal yaşam kalitesine olan etkisinin değerlendirilmesinde bazal yaşam kalitesi skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Uygulanan adjuvan hormonal tedavi şekilleri ile bazal yaşam kalitesi anket skorları tablo 12'de gösterilmektedir. Tamoksifen alan grupta bazal anketlerin sonuçlarına göre; genel yaşam kalitesi skorlarının istatistik anlamlılığa yakın oranda yüksek olduğu görülmektedir(p=0,072).

Tablo 12. Hormonal tedavi şekli ile bazal FACT boyut skorlarının karşılaştırılması

FACT Boyutlar	Hormonal tedavi şekli(Ortalama ±Standart Sapma)		p*
	Tamoksifen grubu (n=50)	Aromataz inhibitörü (n=53)	
Fiziksel İyilik	21,83±4,99	20,52±6,19	0,245
Sosyal İyilik	14,43±5,56	13,81±5,52	0,574
Duygusal İyilik	20,22±5,48	19,45±5,05	0,463
Fonksiyonel İyilik	17,80±4,78	15,94±6,24	0,096
FACT-G Skoru**	74,30±13,03	69,35±14,10	<b>0,072</b>
Endokrin Alt Skala	54,72±10,36	57,08±11,74	0,287
FACT-ES Skoru***	128,62±20,19	126,22±23,28	0,586

\*Student's t test , Etki büyüklüğü (EB= (Grup 1 ortalama – Grup 2 ortalama) /Ortak standart sapma))

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

#### 4.2.2 Yaşam kalitesi anket sonuçlarının takip süreçlerinde değişimine ilişkin bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların takip sürecinde yaşam kalitesi boyutlarındaki değişiklikleri değerlendirmeden önce; hormonal tedavi uygulanmayan ve uygulanan hastalar sonuçları etkileyebilecek olan genel özellikleri (bağımsız değişkenler) açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda iki grubun farklılık göstermediği görüldü.

Hormonal tedavi alan hastaların, takip yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırmasında tüm skorlarda istatistiksel anlamlı değişikliklerin olduğu tablo 13a'da gösterilmiştir. Endokrin alt skala boyutunun 1. kontrol anketlerinde belirgin olarak düşük yaşam kalitesi skorları mevcuttur. Hastaların 2. kontrol anketlerinde ise bu düşük skorların yükselmekte olduğu görülmektedir. Fonksiyonel ve fiziksel iyilik boyutuna ait skorların ise; takip sürecinde giderek yükselmekte olduğu dikkati çekmektedir.

Takep sürecindeki değişikliklerin daha iyi değerlendirilmesi amacı ile; anket sonuçlarının belirli bir yönde birbirlerinden çıkarılması ile farkları elde edildi. Bu fark sonuçlarına çıkarılma yönüne göre 'fark 1' ve 'fark 2' isimleri verildi. Fark 1 için, 1.kontrol anket boyut skorlarından bazal anket boyut skorları çıkartıldı, fark 2 için, 2.kontrol anket boyut skorlarından 1.kontrol anket boyut skorları çıkartıldı. Takep sürecinde yaşam kalitesinin ne yönde, ne şekilde değiştiği hakkında fikir elde edildi. Hormonal tedavi uygulanan grubun sonuçlarından elde edilen yaşam kalitesi farklarına ilişkin veriler tablo 13b'de gösterilmektedir. Bu tablo incelendiğinde tüm

boyutlardaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gösterildiği görölmektedir(p=0,000).

Değişikliklerinin yönünü belirlemek için sonuçlar tek tek ele alınmalıdır. Fiziksel iyilik, duygusal iyilik, sosyal iyilik ve endokrin alt skalada zamanla boyut skorlarında iyileşme olduğu (özellikle 2.kontrolde) görölmektedir. Ancak fonksiyonel iyilik skoru ile toplam skorlar alan FACT-G ve FACT-ES'de son kontrol değerlendirmesinde daha düşük yaşam kalitesi skorları elde edilmiştir(p=0,000).

Tablo 13a. Hormonal tedavi uygulanan grubun ölçek boyutlarının takip sürecinde değişimi

FACT Boyutları	Ortalama±Standart Sapma			p†
	Bazal n: 122*	1.Kontrol n:103	2.Kontrol n:103	
Fiziksel İyilik	21,34±5,6	21,39±6,09	22,15±4,88	0,000
Sosyal İyilik	14,21±5,7	12,36±5,56	12,86±5,33	0,000
Duygusal İyilik	19,75±5,1	19,18±5,09	18,97±4,10	0,000
Fonksiyonel İyilik	16,68±5,4	17,53±5,36	18,10±4,84	0,000
FACT-G Skoru	71,9±13,5	70,11±12,4	72,34±11,3	0,000
Endokrin Alt Skala	56,45±11,3	23,64±12,3	54,21±11,1	0,000
FACT-ES	128,1±21,4	93,67±12,4	126,30±18,7	0,000

† Tekrarlayan gruplarda Varyans analizi

\*Hormonal tedavi almamış olan hastalar dahil

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Tablo 13b. Ölçek boyutlarının uygulanan hormonal tedavinin neden olduğu ölçek skorlarındaki farklılığa göre karşılaştırılması

FACT Boyutları	Ortalama±Standart Sapma		Korelasyon	p†
	Fark 1(n:103) (1.kontrol- bazal)	Fark 2(n:103) (2.kontrol-1.kontrol)		
Fiziksel İyilik	0,29±5,5	0,85±5,6	-,539	0,000
Sosyal İyilik	-1,69±6,1	0,28±6,0	-,512	0,000
Duygusal İyilik	-0,67±5,9	-0,28±5,4	-,496	0,000
Fonksiyonel İyilik	0,62±6,0	0,51±5,4	-,508	0,000
FACT-G**	1,58±13,2	-2,04±14,2	-,460	0,000
Endokrin Alt Skala	-32,09±21,3	30,35±21,4	-,864	0,000
FACT-ES***	33,27±24,14	-32,39±22,80	-,546	0,000

† Paried t test

\*Hormonal tedavi almış olan hastalar dahil

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Hormonal tedavi almayan 19 hastanın yaşam kalitesi verilerinin takip sürecinde değişimine ilişkin sonuçlar tablo 14a'da gösterilmektedir. Bu hastaların yaşam kalitesi ölçek boyutlarından yalnızca sosyal iyilik ve endokrin alt ölçeğinin(buna bağlı olarak da FACT-ES sonuçlarının) takip sürecinde istatistiksel anlamlı olarak değiştiği izlenmektedir(sosyal iyilik için  $p=0,029$ , FACT-ES ve Endokrin alt skala için  $p=0,000$ ).

Takip süreci farklılıklarının ayrıntılı değerlendirmesi tablo 14b'de özetlenmiştir. Bu tabloda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik, sosyal iyilik, FACT-ES ve endokrin alt skalada görülmektedir. Endokrin alt skala ve sosyal iyilik boyutunda takip süresinde yaşam kalitesi skorlarında yükselme, FACT-ES'de ise skorlarda düşme izlenmektedir. Sosyal iyilik boyutu için  $p=0,035$ , endokrin alt skala için  $p=0,000$  ve FACT-ES için  $p=0,000$  olarak hesaplanmıştır.

Tablo 14a. Hormonal tedavi uygulanmayan grubun ölçek boyutlarının takip sürecinde değişimi

FACT Boyutları	Ortalama±Standart Sapma			p†
	Bazal n: 19*	1.Kontrol n:19	2.Kontrol n:19	
Fiziksel İyilik	22,3±5,6	23,2±4,0	24,2±4,6	0,325
Sosyal İyilik	14,7±7,0	11,9±4,7	12,7±4,0	<b>0,029</b>
Duygusal İyilik	19,3±4,5	20,3±5,2	18,6±3,6	0,646
Fonksiyonel İyilik	15,7±4,5	17,4±5,8	18,1±3,8	0,492
FACT-G** Skoru	72,1±12,5	72,9±11,2	73,8±10,0	0,959
Endokrin Alt Skala	59,1±12,3	19,6±8,7	62,6±10,2	<b>0,000</b>
FACT-ES***	131±19,5	92,6±13,0	136,5±18,9	<b>0,000</b>

† Friedman Testi (non parametrik tekrarlayan gruplarda Varyans analizi)

\*Sadece hormonal tedavi almayan grup dahil edilmiştir.

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Tablo 14b. Hormonal tedavi uygulanmayan hastaların ölçek puanlarındaki farklılığa göre karşılaştırılması

FACT Boyutları	Ortalama±Standart Sapma		Korelasyon	p†
	Fark 1(n:19) (1.kontrol- bazal)	Fark 2(n:19) (2.kontrol – 1. kontrol)		
Fiziksel İyilik	0,89±4,9	1,00±3,9	-0,131	0,896
Sosyal İyilik	-2,78±7,2	0,83±3,8	-2,112	<b>0,035</b>
Duygusal İyilik	1,02±4,9	-1,69±6,3	-1,139	0,255
Fonksiyonel İyilik	1,66±4,8	0,73±6,0	-0,568	0,570
FACT-G** Skoru	-0,79±13,0	-0,87±13,1	-0,101	0,920
Endokrin Alt Skala	-39,5±17,2	43,0±14,8	-3,823	<b>0,000</b>
FACT-ES***	38,7±21,4	-43,9±21,5	-3,783	<b>0,000</b>

† Wilconson Signed Ranks Test

\*Hormonal tedavi almamış olan hastalar dahil

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

#### 4.2.3 Hormonal tedavi şekillerine göre yaşam kalitesi ölçeklerinin takip sürecinde değişimine ilişkin bulgular

Hormonal tedavi uygulanmış hasta grubu kendi içerisinde, hormonal tedavinin şekline göre; tamoksifen grubu hormonal tedavi alan ve aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alan şeklinde ikiye ayrıldı. Bu iki grubun yaşam kalitesi anket sonuçlarının takip sürecinde farklılık gösterip göstermediğine ilişkin analizleri değerlendirildi.

Adjuvan tamoksifen tedavisi uygulanmış hastaların yaşam kalitesi skorlarının takip sürecinde değişimi tablo 15'de gösterilmektedir. Bu tablo incelendiğinde; tüm yaşam kalitesi boyut ve skorlarında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmektedir ( $p=0,000$ ). Hastaların tamoksifen başlanması sonrasındaki 1. kontrol anketlerinde, fonksiyonel boyut hariç olmak üzere genel olarak düşük yaşam kalitesi skorları olduğu görülmektedir. Ancak bu düşük skorlar, 2. kontrol anketlerinde yükselme göstermekte olup; sadece duygusal iyilik boyutunun skorlarında düşme trendi devam etmektedir.

Tablo 15. Adjuvan tamoksifen uygulanan hasta grubunun yaşam kalitesi skorlarının takip sürecinde değişimi

FACT Boyutları	Ortalama±Standart Sapma			$p†$
	Bazal n: 50*	1.Kontrol n:50	2.Kontrol n:50	
Fiziksel İyilik	21,83±4,9	21,40±6,0	22,77±4,0	<b>0,000</b>
Sosyal İyilik	14,43±5,5	12,03±5,5	12,46±5,2	<b>0,000</b>
Duygusal İyilik	20,22±5,4	19,55±4,8	18,82±4,3	<b>0,000</b>
Fonksiyonel İyilik	17,80±4,7	17,80±4,7	18,67±4,0	<b>0,000</b>
FACT-G** Skoru	74,30±13,0	70,35±9,7	72,74±9,8	<b>0,000</b>
Endokrin Alt Skala	54,72±10,3	27,88±12,1	50,92±10,6	<b>0,000</b>
FACT-ES***	128,6±20,1	98,03±12,0	123,66±16,6	<b>0,000</b>

† Tekrarlayan gruplarda Varyans analizi,

\*Sadece tamoksifen tedavisi alan grup dahil edilmiştir.

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

Adjuvan aromataz inhibitörü uygulanan hasta grubunun yaşam kalitesi skorlarının takip sürecinde değişimine ilişkin sonuçlar tablo 16'da verilmiştir. Fiziksel,

duygusal ve sosyal iyilik boyutlarının skorlarında, 1. kontrol anket sonuçlarına göre düşme izlenmekte olup; bu düşük skorların 2. kontrol anketlerinde yükselmeye başladığı görülmektedir. Fonksiyonel iyilik boyutunda ise genel olarak takip sürecinde artma izlenmiştir. Buna benzer olarak; FACT-G genel yaşam kalitesi skorları takip ile yükselmektedir. Ancak endokrin alt skala ve buna bağlı olarak da FACT-ES skorlarının 1. kontrol sonuçlarına bakıldığında %50'ye yakın bir düşme varlığı görülmüş, bu skorlarda düşmenin 2. kontrol anketlerinde düzeldiği izlenmiştir. Tüm bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tablo 16'da gösterilmektedir. En belirgin yaşam kalitesi skorlarında azalma endokrin alt skala boyutlarında izlenmiştir(p=0,000).

Tablo 16. Adjuvan aromataz inhibitörü uygulanan hasta grubunun yaşam kalitesi skorlarının takip sürecinde değişimi

FACT Boyutları	Ortalama±Standart Sapma			p†
	Bazal n: 53*	1.Kontrol n:53	2.Kontrol n:53	
Fiziksel İyilik	20,52±6,1	21,37±6,2	21,57±5,5	<b>0,000</b>
Sosyal İyilik	13,81±5,5	12,67±5,6	13,24±5,4	<b>0,000</b>
Duygusal İyilik	19,45±5,0	18,82±5,3	19,11±3,8	<b>0,000</b>
Fonksiyonel İyilik	15,94±6,2	17,28±5,8	17,56±5,4	<b>0,000</b>
FACT-G** Skoru	69,35±14,1	69,88±14,6	71,97±12,7	<b>0,000</b>
Endokrin Alt Skala	57,08±11,7	19,95±11,3	57,37±10,7	<b>0,000</b>
FACT-ES***	126,2±23,2	89,58±11,8	128,88±20,4	<b>0,000</b>

† Tekrarlayan gruplarda Varyans analizi,

\*Sadece aromataz inhibitörü tedavisi alan grup dahil edilmiştir.

\*\*FACT-G Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB

\*\*\*FACT-ES Skoru=PWB+SWB+EWB+FWB+ES

#### **4.2.4 Hormonal tedavi gruplarının yaşam kalitesi skorlarının birbirleri ile karşılaştırılmasına ilişkin sonuçlar**

Farklı adjuvan hormonal tedavi alan hasta gruplarının, yaşam kalitesi skorları arasında farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi; hasta gruplarının sayısal ve bağımsız değişkenler açısından benzer olmaları göz önüne alınarak tamoksifen grubu(tamoksifen±LHRH analogu) ve aromataz inhibitörü(letrozol+anastrozol) şeklinde yapıldı. Bu farklılıkları değerlendirmek, takip periyotlarının etkisini incelemek için; her bir takip dönemi için ayrı ayrı inceleme yapıldı.

Hastaların bazal anketlerinin yaşam kalitesi ölçek boyutlarına göre tamoksifen alan grup ile aromataz inhibitörü alan grubun karşılaştırılmasında tablo 17'de görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yalnızca fonksiyonel iyilik boyutunun skoru( $p=0,096$ ) ve daha belirgin olmak üzere FACT-G toplam yaşam kalitesi skorunda( $p=0,072$ ), tamoksifen alan grupta aromataz inhibitörü alan gruba kıyasla istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde daha iyi yaşam kalitesine işaret eden bir eğilim izlenmektedir.

Tablo 17. Hormonal tedavi gruplarının bazal yaşam kalitesi ölçek boyutlarının karşılaştırılması

<b>FACT Boyutlar</b>	<b>Hormonal tedavi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama±standartsapma</b>	<b>p*</b>
<b>Fiziksel iyilik (bazal)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	21,83±4,9	0,245
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	20,52±6,1	
<b>Sosyal iyilik (bazal)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	14,43±5,5	0,574
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	13,81±5,5	
<b>Duygusal iyilik (bazal)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	20,22±5,4	0,563
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	19,45±5,0	
<b>Fonksiyonel iyilik (bazal)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	17,80±4,7	<b>0,096</b>
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	52	15,94±6,2	
<b>Endokrin alt skala (bazal)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	49	54,72±10,36	0,287
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	57,08±11,74	
<b>FACT-G (bazal)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	74,30±13,03	<b>0,072</b>
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	50	69,35±14,10	
<b>FACT-ES (bazal)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	128,62±20,19	0,586
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	126,22±23,28	

\*Student's t test, p≤0,005

Hastaların 1. kontrol anketlerinden elde edilen yaşam kalitesi ölçek boyutlarına ilişkin skorlarının, uygulanan hormonal tedavi şekline göre değişimi tablo 18’de özetlenmiştir. Bulgular incelendiğinde; endokrin alt skala ve FACT-ES yaşam kalitesi skorlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tamoksifen alan grupta daha yüksek olduğu görülmektedir( $p=0,001$ ).

Tablo 18. Hormonal tedavi gruplarının 1. kontroldeki yaşam kalitesi ölçek boyutlarının karşılaştırılması

<b>FACT Boyutlar</b>	<b>Hormonal tedavi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama±standartsapma</b>	<b>p*</b>
<b>Fiziksel iyilik (1.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	21,40±6,0	0,982
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	21,37±6,2	
<b>Sosyal iyilik (1.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	12,03±5,5	0,568
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	12,67±5,6	
<b>Duygusal iyilik (1.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	49	19,55±4,8	0,474
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	52	18,82±5,3	
<b>Fonksiyonel iyilik (1.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	46	17,80±4,7	0,643
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	49	17,28±5,89	
<b>Endokrin alt skala (1.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	27,88±12,17	<b>0,001</b>
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	19,95±11,34	
<b>FACT-G (1.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	46	70,35±9,7	0,859
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	48	69,88±14,6	
<b>FACT-ES (1.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	45	98,03±12,0	<b>0,001</b>
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	48	89,58±11,8	

\*Student's t test, $p\leq 0,005$

Hastaların 1.kontrol anketi sonrasındaki 2.kontrol anketlerindeki yaşam kalitesi ölçek boyutlarına ilişkin skorları ile hormonal tedavi şekilleri arasındaki farklılık tablo 19'da gösterilmektedir. Buna göre; tamoksifen alan grupta, endokrin alt skala skorlarında istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşüklük izlenmektedir( $p=0,003$ ).

Endokrin alt skalanın yaşam kalitesi skorlarının gruplar arasında değişimi incelendiğinde; aromataz inhibitörü alan grupta yaşam kalitesi skorlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. İlk kontrolde aromataz inhibitörü alan grupta elde edilen düşük yaşam kalitesi skorlarının, bu takipte yükselmekte olduğu izlenmektedir.

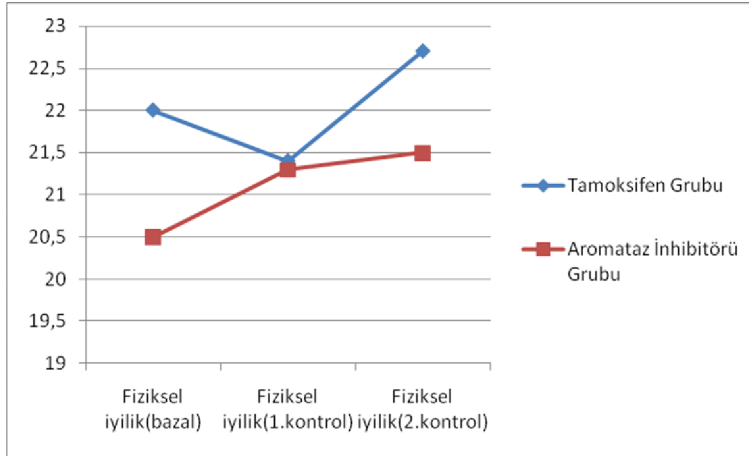
Tablo 19. Hormonal tedavi gruplarının 2. kontroldeki yaşam kalitesi ölçek boyutlarının karşılaştırılması

<b>FACT Boyutlar</b>	<b>Hormonal tedavi</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama±standartsapma</b>	<b>p</b>
<b>Fiziksel iyilik (2.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	22,77±4,0	0,218
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	21,57±5,5	
<b>Sosyal iyilik (2.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	12,46±5,2	0,459
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	13,24±5,4	
<b>Duygusal iyilik (2.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	18,82±4,3	0,726
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	52	19,11±3,8	
<b>Fonksiyonel iyilik (2.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	18,67±4,0	0,244
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	53	17,56±5,4	
<b>Endokrin alt skala (2.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	50,9±10,6	<b>0,003</b>
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	52	57,37±10,7	
<b>FACT-G (2.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	72,74±9,8	0,735
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	52	71,97±12,7	
<b>FACT-ES (2.kontrol)</b>	<i>Tamoksifen grubu</i>	50	123,66±16,65	0,162
	<i>Aromataz inhibitörü</i>	51	128,88±20,40	

\*Student's t test, $p\leq 0,005$

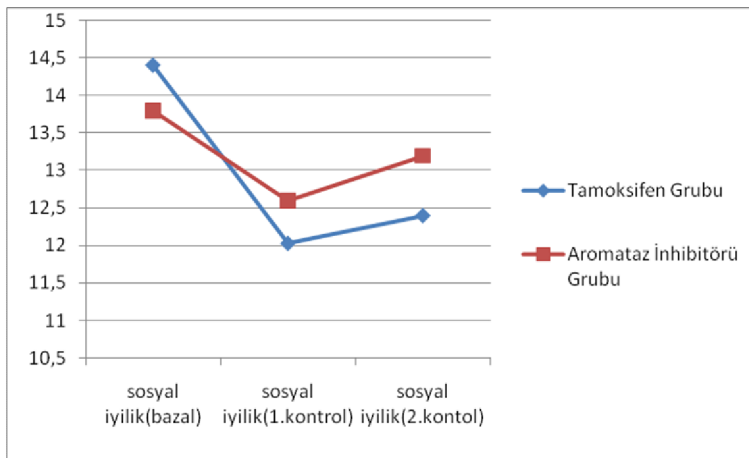
Antiöstrojen alan hastalarla aromataz inhibitörü alan hastaların fiziksel iyilik boyut skorlarının takip anketlerine ilişkin karşılaştırma, *grafik 1*'de gösterilmektedir. Tamoksifen alan grupta daha yüksek skorlar mevcuttur. Ancak tamoksifen alan grubun skorlarında 1.kontrolde düşüklük izlenirken; aromataz inhibitörü grubunda 1.kontroldeki skorlarda yükselme görülmektedir. Bu yükselme daha küçük düzeyde olmakla birlikte 2.kontroldeki sonuçlarda da görülmektedir. Son kontrolde tamoksifen grubunda skorlar daha belirgin yükselmektedir.

*Grafik 1.* Fiziksel iyilik skorlarının hormonal tedavi şekillerine göre takiple değişimi



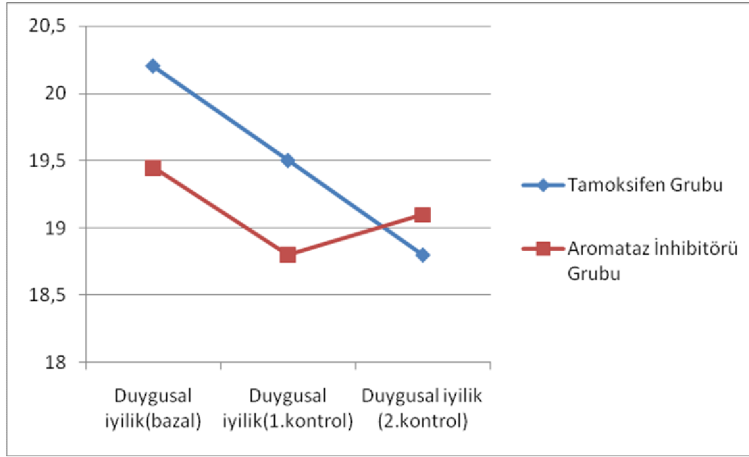
Sosyal iyilik boyut skorlarında, antiöstrojen alan grup ile aromataz inhibitörü alan grupta takip ile görülen değişiklik *grafik 2*'de izlenmektedir. Her iki hormonal tedavi kolundaki değişim birbirine benzer olmakla birlikte son kontrol anketlerinin sosyal iyilik boyut skoru sonuçları aromataz inhibitörü alan grupta daha yüksektir.

*Grafik 2.* Sosyal iyilik skorlarının hormonal tedavi şekillerine göre takiple değişimi



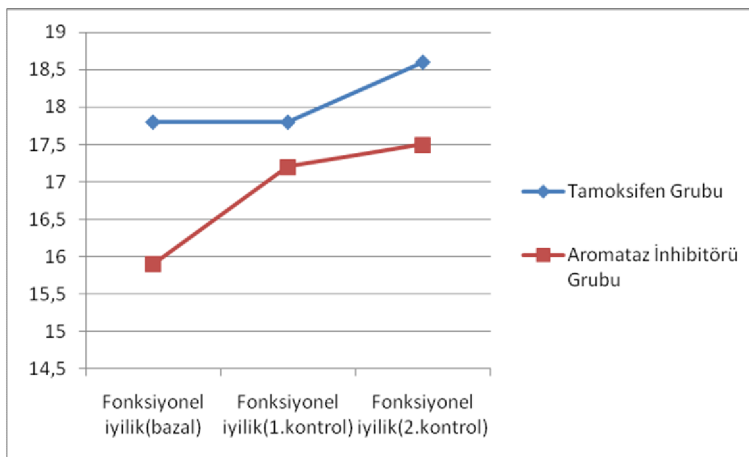
Duygusal iyilik boyut skorlarında, kullanım süresinin etkisi ile ortaya çıkan değişiklik diğer grafiklerden farklılık göstermektedir. Bu farklılık *grafik 3*'de gösterilmiştir. Yaşam kalitesinin diğer boyutlarında 2. kontrol anket skorları artış göstermekte iken duygusal iyilik boyutunda, tamoksifen alan grupta skorlar düşmeye devam etmektedir.

*Grafik 3.* Duygusal iyilik skorlarının hormonal tedavi şekillerine göre takiple değişimi



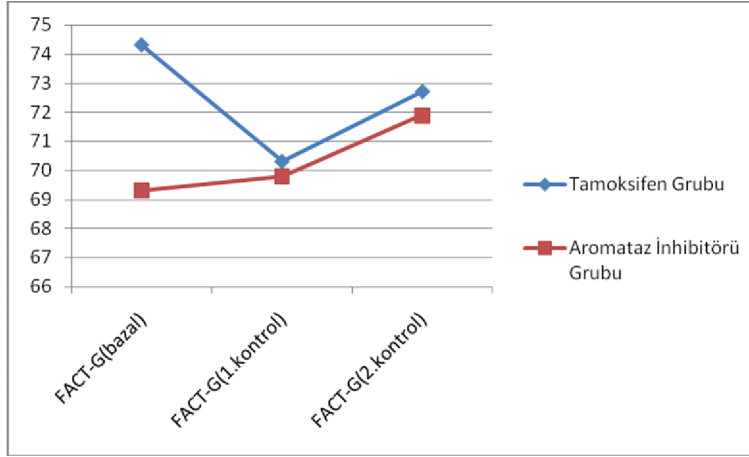
Fonksiyonel iyilik boyut skorlarında, 1.kontrol anketlerinde tedavi şekilleri arasında farklılık olduğu görülmüştür. Bazal değerlendirmede olduğu gibi tüm kontrollerde; fonksiyonel iyilik skorları tamoksifen kullanan hastalarda daha yüksek olduğu *grafik 4*'de görülmektedir.

*Grafik 4.* Fonksiyonel iyilik skorlarının hormonal tedavi şekillerine göre takiple değişimi



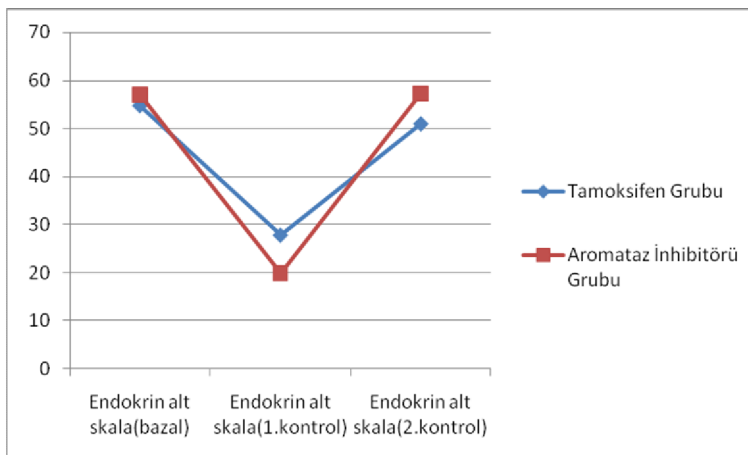
Hormonal tedavi şeklindeki farklılığın, FACT-G skorlarında zamanla ortaya çıkan değişiklik *grafik 5*'de görülmektedir. Bu grafikte; tamoksifen kullanan hastaların ilk kontrol anketlerinde FACT-G skorlarının çok belirgin bir şekilde azalmakta olduğu, sonrasında her iki hormonal tedavi kolunda skorların yükseldiği izlenmektedir.

*Grafik 5.* FACT-G skorlarının hormonal tedavi şekillerine göre takiple değişimi



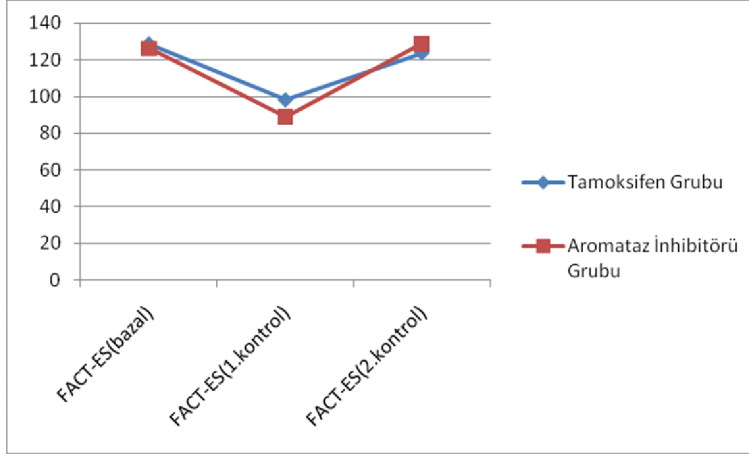
Hormonal tedavi farklılığına göre değişikliğin en belirgin olduğu boyut, endokrin alt skala boyutudur. Bu boyut sonuçlarının takip sürecinde değişimi *grafik 6*'da özetlenmiştir. Buna göre her iki tedavi şeklinde de bazal anket sonuçlarına göre, 1. kontrol anketlerinin sonuçlarının belirgin düşük olduğu görülmektedir. Buna karşın 2. kontrol anketlerinde bu skorlar her iki grupta da yükselmektedir.

*Grafik 6.* Endokrin alt skala skorlarının hormonal tedavi şekillerine göre takiple değişimi



FACT-ES boyut skorlarının, hormonal tedavi şekillerinde takip periyodunda değişimi *grafik 7*'de gösterilmektedir. Bu grafikte de bazal sonuçlarla kıyaslandığında; skorlar, 1. kontrol anketlerinde düşmekte olup, 2. kontrol anketlerinde bazalde elde edilen sonuçları tekrar yakalamaktadır.

*Grafik 7.* FACT-ES skorlarının hormonal tedavi şekillerine göre takiple değişimi



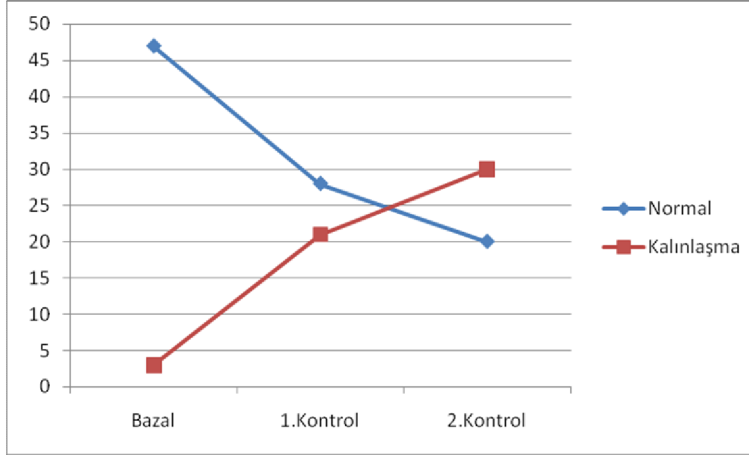
### 4.3 Hormonal tedavi şekillerine göre özel yan etkilerin değerlendirilmesine ilişkin bulgular

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara FACT-G ve endokrin alt skala yaşam kalitesi boyutlarının sorularının yöneltildiği her kontrol süreci içerisinde, ellerinde bulunan kemik dansitometrisi, kan lipit profili, karaciğer fonksiyon testleri ve kadın hastalıkları konsültasyon sonuçları değerlendirildi. Kullanılan hormonal tedaviye özel yan etkiler kaydedildi.

#### 4.3.1 Endometrium kalınlığının değerlendirilmesi

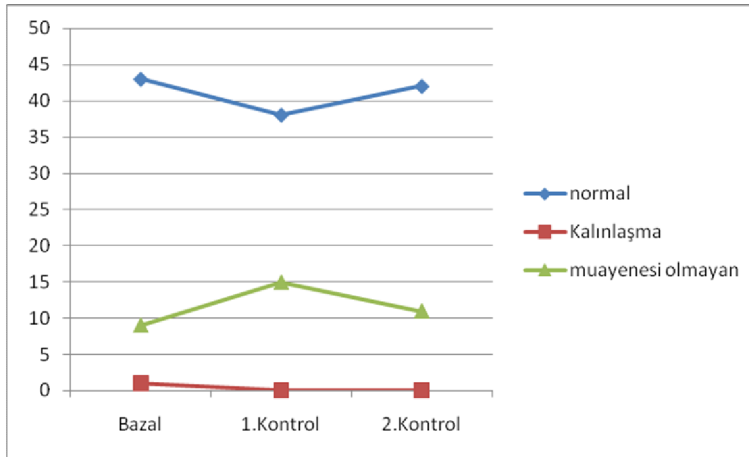
Tamoksifen grubu adjuvan hormonal tedavi uygulanan 50 hastanın kontrolleri sırasında mevcut kadın hastalıkları doğum kliniğinde yapılmış transvaginal USG verileri ile saptanan endometrial kalınlaşmanın takip sürecinde değişimi *grafik 8*'de görülmektedir. Tamoksifen tedavisine başlamadan önce sadece 3 hastada endometrium kalınlığı mevcutken; 2.kontrol anketi sırasında bu sayı 30'a yükselmiştir( $p=0,000$ ).

**Grafik 8.** Tamoksifen grubu hormonal tedavi alanlarda endometrium kalınlığı



Adjuvan hormonal tedavi olarak aromataz inhibitörü kullanan grupta, endometrium kalınlaşmasının görülmediği *grafik 9*'da gösterilmiştir ( $p=0,000$ ).

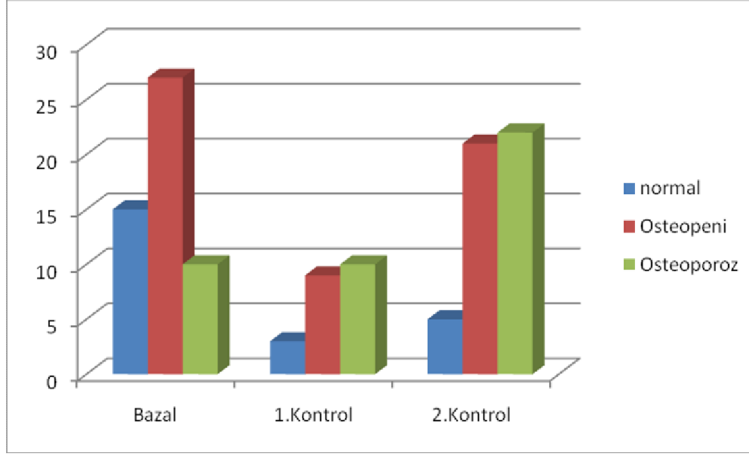
**Grafik 9.** Aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alanlarda endometrium kalınlığı



#### **4.3.2 Kemik mineral dansitometri sonuçlarının değerlendirilmesi**

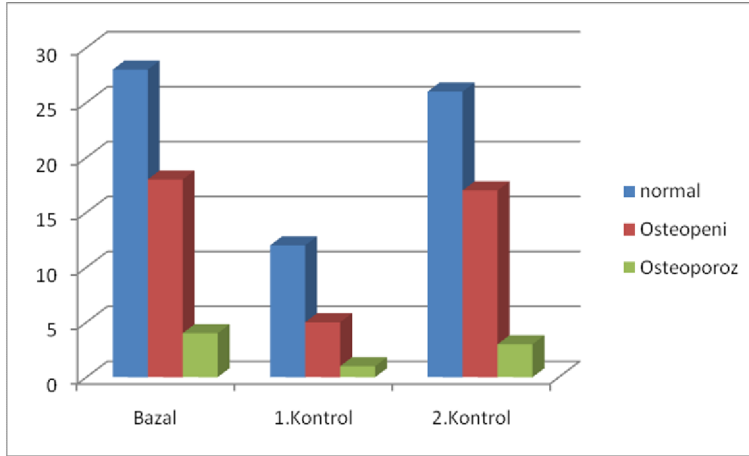
Aromataz inhibitörü grubu adjuvan hormonal tedavi uygulanan hastaların elde edilen kemik mineral dansitometrisi sonuçlarının değerlendirmesi *grafik 10*'da görülmektedir. Hormonal tedavi başlamadan önceki değerlendirme ile kıyaslandığında; osteoporozu sahip hastaların sayısı giderek artmaktadır. Osteopeniye sahip hasta sayısında ise azalma olduğu görülmüştür.

**Grafik 10.** Aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alanlarda kemik mineral dansitometrileri sonuçlarının değerlendirilmesi



Tamoksifen grubu hormonal tedavi alanlardaki kemik mineral dansitometri verileri ise *grafik 11*'de gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

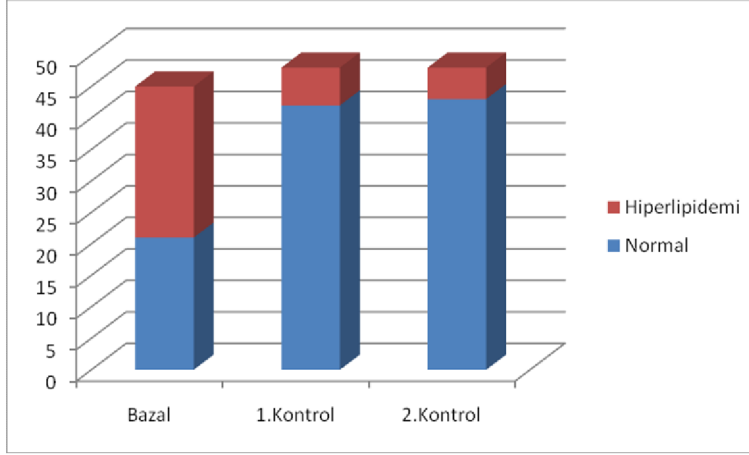
**Grafik 11.** Tamoksifen grubu hormonal tedavi alanlarda kemik mineral dansitometrileri sonuçlarının değerlendirilmesi



#### 4.3.3 Kan lipit profillerinin değerlendirilmesi

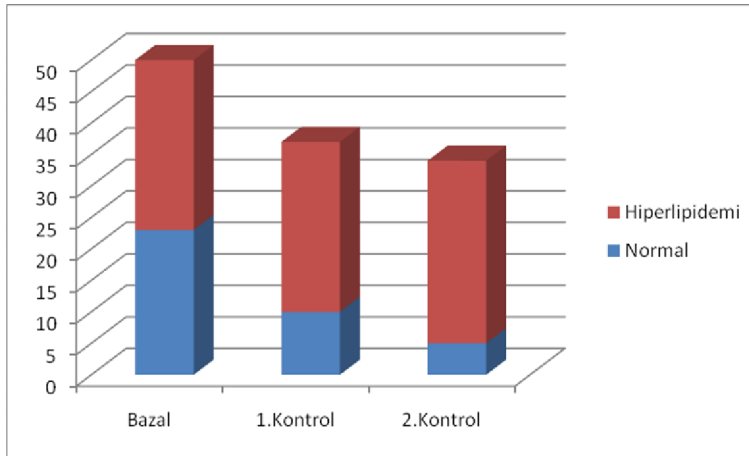
Tamoksifen grubu adjuvan hormonal tedavi alan hastalardaki kan lipit profilinin takip anketlerinde değişimine ilişkin veriler *grafik 12*'de gösterilmektedir. Buna göre; tamoksifen alan hastalardan, normal lipit profiline sahip olanların sayısı 2.kontrole doğru giderek artmaktadır( $p=0,000$ ).

**Grafik 12.** Tamoksifen grubu hormonal tedavi alanlarda kan lipit profili sonuçlarının değerlendirilmesi



Aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alan hastalarda kan lipit profili değerlendirmesi *grafik 13*'de izlenmektedir. Buna göre; hiperlipidemik olan hasta sayısının takip sürecinde giderek artmakta olduğu görülmektedir( $p=0,006$ ).

**Grafik 13.** Aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alanlarda kan lipit profili sonuçlarının değerlendirilmesi



#### 4.3.4 Saç dökülmesi şikayetinin değerlendirilmesi

Her iki hormonal tedavi grubu arasında, saç dökülmesi açısından istatistiksel analizde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (aromataz inhibitörü grubu için  $p=0,337$ , antiöstrojen tedavi için  $p=0,129$ ).

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanılan kanser olup kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci nedenidir. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedavinin düzgün bir prensiple uygulanması hastaların yaşam sürelerini önemli olarak etkiler. Son yıllarda meme kanserinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler, erken tanı ve sağ kalım süresinde uzamayı beraberinde getirmiştir. Bu uzun yaşam beklentisi hastalarda yaşam kalitesi kavramını gündeme getirmektedir.

Yaşam kalitesi; *'yaşamın subjektif bir bütün olarak değerlendirilmesi'* ya da *'hastaların olası veya ideal olarak algıladıklarına oranla o anki fonksiyon düzeylerini değerlendirmeleri ve bundan memnun olup olmadıklarını ifade eden bir yaklaşım'* olarak tanımlanabilir. Yaşam kalitesini araştırmak; hastaların hastalığa ve tedavilerine verdikleri cevapların belirlenmesi, belirli bir tedavinin yaşam kalitesi üzerine yaptığı etki hakkında bilgi verilmesi ve hasta için uzun dönem olabilecek tedavi alternatiflerini ön plana çıkarması bakımından yararlı olabilmektedir.

### 5.1. Yaşam kalitesi boyutlarının verileri ile olguların genel özelliklerinin değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi skorlarını etkilemesi beklenen faktörlerden biri hastanın yaşıdır. Direk olarak yaşın yaşam kalitesine etkisini araştıran çalışma literatürde bulunmamaktadır. Yapılan çalışmaların alt grup analizlerinin ve yapılan tedavilerin toksisitelerinin değerlendirilmeleri aşamasında hastanın yaşına ilişkin veriler elde edilmektedir. Fentiman ve ark'ları, EORTC 10850 randomize çalışmasına katılan 70 yaş ve üzeri meme kanserli hastanın yaşam kalitesi verilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya katılan hastalara 9 farklı boyutu değerlendiren 36 soruluk bir anket uygulanmıştır. Yaşam kalitesi alt grup analizine katılan hastalar arasında sağ kalım farkı olmadığı, ayrıca yaşam kalitesi açısından çalışmanın temelini oluşturan meme koruyucu yaklaşım(n=71) ve total mastektomi(n=65) kolları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (76). Crivellari ve ark'larının kemoterapinin yaşam kalitesine olan etkisinin araştırıldığı International Breast Cancer Study Group Trial VII'den elde edilen veriler, yaşın yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için yeniden analiz edilip yayınlanmıştır. Bu çalışmanın alt grup analizinin değerlendirmesinde; daha yaşlı grupta kemoterapinin yan etkilerinin daha belirgin gözleendiği ancak yaşam kalitesi ile ilgili fiziksel iyilik ve duygu-durumunun genel boyut skorları arasında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Araştırmacılar, çalışmanın alt grup analizinin yorumunu; yaşlı hasta grubunun şikayetlerini daha az

ifade etmeye eğilimli olmaları şeklinde yapmışlardır (77). Araştırmamıza katılan 122 hastanın yaşa bağlı bazal yaşam kalitesi boyut skorları arasındaki değerlendirilmede; literatür ile uyumlu olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmakla beraber endokrin alt skala ve FACT-ES boyut skorlarında 60 yaş üzeri grupta daha yüksek yaşam kalitesi skorları varken; diğer boyutlarda daha düşük skorlar olduğu görülmüştür( Tablo 4). Çalışmamızdaki ileri yaş grubu hastaların endokrin alt skala ve bununla ilişkili olarak FACT-ES boyut skorlarındaki yükseklik, bu skala sorularının hormonal tedavinin yan etkilerinden olan menopozal şikayetleri sorgular nitelikte olması ve beklenen bir şekilde menopoza henüz girmekte olanlarda yaşam kalitesini belirgin oranda etkiliyor olması ile ilişkili olarak yorumlanmıştır.

Finlandiya'daki meme kanserli kadınlarda adjuvan tedavinin tamamlanmasından sonraki yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için Penttinen ve ark'ları 537 meme kanseri tanısı almış adjuvan tedavisini tamamlamış hastalara EORTC QLQ-C30, FACIT-F, Beck'in 13 maddelik depresyon skalasının ve WHQ (vazomotor semptomlar için) anket sorularını yöneltmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %51,6'sına mastektomi operasyonu, %25'ine sentinel lenf nodu biopsisi uygulanmış olup; hastaların % 91,7'sini erken evre meme kanserli hastalar oluşturmaktadır. Hastaların %91,9'una kemoterapi, %78,4'üne radyoterapi ve %82,9'una hormonal tedavi verilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde EORTC QLQ-C30'un yaşam kalitesi boyut skorları ile hastaların sosyodemografik verilerinden; vücut kitle oranı(VKO), ko-morbid hastalığının olup olmaması, bir akrabası ile yaşaması ve tanısı hasta tarafından bildirilen psikolojik hastalığının olması etkilemektedir. Bu faktörlerin korelasyonları incelendiğinde; VKO'nin artması( $p<0.001$ ), ko-morbid hastalığa sahip olmak( $p<0.001$ ), hasta tarafından bildirilen tanı almış depresyonun olması( $p<0.001$ ) yaşam kalitesinde bozulmaya neden olurken; bir akraba ile birlikte yaşamının( $p=0.045$ ) yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı görülmektedir (78). Bizim çalışmamızda da en az bir tane eşlik eden hastalığa sahip olmak ve tanı almış psikolojik hastalığa sahip olmanın yaşam kalitesinde bozulmaya neden olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamıza katılan hastalarda VKO  $>30$  olanlarda literatürden farklı olarak sosyal iyilik boyut skorlarında iyileşme olduğu tablo 5'de gösterilmiştir.

Türkiye'deki meme kanserli kadınlarda yaşam kalitesini değerlendiren Koç ve ark'ları, yaşam kalitesi ölçeği olarak Özyılkan ve ark'larının geliştirdikleri yaşam kalitesi skalası ile Visual Analogue Scale(VAS)'i kullanmışlardır. Veriler 2 üniversite

hastanesinin radyasyon onkolojisi kliniğinden Mayıs 2002 ile Temmuz 2002 tarihleri arasında elde edilmiştir. Metastazi, ciddi ağrısı olmayan, okuma-yazma bilen 72 meme kanserli kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi sonrası tümüne kemoterapi ve %52,8'ine radyoterapi uygulanmıştır. Hastaların %72,3'ü erken evre meme kanseri tanılıdır. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde; hastaların eğitim seviyesi arttığında( $p=0.000$ ) ve çalışan kadınlarda( $p=0.002$ ) yaşam kalitesi boyut skorlarının yükseldiği saptanmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamış olmakla beraber; aylık geliri yüksek olan olgularda, düşük olanlara kıyasla daha iyi yaşam kalitesi sonuçları elde edilmiştir( $p=0.08$ ). Buna karşın; ileri yaş, Türkiye'nin doğusunda veya batısında yaşamak ve medeni durum ile yaşam kalitesi skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterilememiştir (79). Bizim çalışmamızda da medeni durum ve ekonomik seviye ile yaşam kalitesi skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ekonomik seviye arttıkça yaşam kalitesinde iyileşme yönünde eğilim olduğu görülmüştür.

Uygulanan cerrahi tipinin yaşam kalitesine etkisi; meme koruyucu yaklaşımların mastektomi uygulanan hastalarla aynı lokal kontrol ve genel sağ kalım oranlarına sahip olduğunun gösterilmesi ile hız kazanmıştır. Dorval ve ark'ları, 1998 yılında ortalama 8,8 yıllık postoperatif takip sonrasında sağ kalan 124 meme kanserli hastada cerrahi tipinin yaşam kalitesine etkisini araştırmışlardır. Araştırmaya dahil edilen 47 parsiyel mastektomili, 77 total mastektomili olguya, psikiyatrik strese odaklanılmış bir anket olan Psychiatric Symptom Index soruları uygulanmıştır. Uygulan cerrahi tipi ile yaşam kalitesi skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (80). Janni ve ark'ları EORTC QLQ-C30 anketini; 76 hastaya, meme koruyucu yaklaşım ve total mastektominin yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için cerrahi sonrası ortalama 46 ayda uygulamışlardır. Uygulanan cerrahiyi sorgulamak amacı ile hastalara EORTC QLQ-C30 sorularına ek olarak 7 soru daha yöneltilmiştir. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; EORTC QLQ-C30 anketinin boyut skorları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ek olarak yönlendirilen sorularda; mastektominin daha kötü kozmetik sonuçlandığı( $p<0.0001$ ), duygusal olarak daha büyük strese neden olduğu( $p<0,0001$ ) ve görünümünde temel bir değişikliğe neden olduğu( $p<0.0001$ ) saptanmıştır. Çalışmaya katılan kadınlardan mastektomi olanlar, eğer operasyonun sonucunu biliyor olsalardı; farklı bir tercih yapabileceklerini belirtmişlerdir( $p=0.025$ ) (81).

Schrenk ve ark'ları 2000'de yayınlanan çalışmalarında 35 aksiller lenf nodu biopsisi uygulanan olgularla, 35 sentinel lenf nodu biopsili hastanın yaşam kalitesi verilerini değerlendirmişlerdir. Omuz hareketleri, subjektif lenfödem şikayeti ve ağrı konularında iki grup arasında farklılık saptanırken( $p=0.0001$ ), günlük yaşam aktiviteleri arasında iki grup arasında fark bulunmamıştır (82). Swenson ve ark'ları meme kanserli hastalarda aksiller girişim tipinin etkisini kendilerinin geliştirdikleri skalayı (Measure of Arm Symptom Survey) kullanarak değerlendirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 78'ine aksiller lenf nodu disseksiyonu, 169'una yalnız sentinel lenf nodu biopsisi uygulanmıştır. Operasyon sonrası 1, 6 ve 12. aylarda hastalardan bu soruları cevaplaması istenmiştir. Çalışmanın sonuçları sentinel lenf nodu biopsisi uygulanan grupta daha az ağrı, daha az seroma ve daha az hareket kısıtlılığı olduğu görülmüş ancak günlük yaşam aktiviteleri soruları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (83).

Aksillaya yaklaşım konusunda ilk randomize kontrollü çalışma Veronesi ve ark'ları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada her iki tedavi kolunda 100'er hasta bulunmaktadır. Hastalara cerrahi sonrası 6. ve 24. aylarda, ağrı yoğunluğu, parestezinin var olup olmadığı, omuz hareketlerinin genişliği ve aksiller skarın görünümü sorgulanmıştır. İstatistiksel test sonuçları ile gösterilemese de hasta bazında değerlendirildiğinde; yalnız sentinel nod biopsisi uygulanan grupta daha yüksek skorlar mevcuttur (84). Kenny ve ark'ları erken evre meme kanserli kadınlarda mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ile radyoterapi uygulanmasının yaşam kalitesine etkisi ve maliyetini araştırmışlardır. Çalışmaya 397 uygun hasta grubu dahil edilmiştir. Bunlardan %73'ünden yaşam kalitesi verileri, %81'inden de maliyete ilişkin veriler elde edilmiştir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacı ile EORTC QLQ-C30 ve Hospital Anxiety and Depression Scale(HADS) anketlerini kullanmışlardır. Anketler, tedavinin tamamlanmasından 1 yıl sonra uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında; mastektomili olguların meme koruyucu tedavi almışlardan daha kötü vücut imajı olduğu( $p=0,0001$ ), buna karşın; daha iyi fiziksel fonksiyon skorları olduğu görülmektedir. Çalışmanın sosyodemografik açıdan yaşam kalitesi sonuçlarına bakıldığında; yaş, eğitim seviyesi ve medeni durum yaşam kalitesine etkisi olan faktörler olarak bulunmuştur (85).

Literatürdeki meme kanserli hastalara uygulanan cerrahi tipinin yaşam kalitesine etkisini gözden geçiren çalışmanın yazarları, randomize kontrollü çalışmaların sayısının yetersiz olması, değerlendirmek için kullanılan ölçek tiplerinin

çeşitlilik göstermesi nedeni ile cerrahinin etkisine yönelik daha standart, güncel çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadırlar (86). Bizim çalışmamızda uygulanan cerrahi tipi ile sadece FACT-G fiziksel boyut skorlarında parsiyel cerrahi uygulanmış olanlarda istatistiksel anlamlı seviyede yükseklik olduğu saptanmıştır( $p=0,051$ ). Buna ek olarak; ölçeğin tüm boyut skorları, parsiyel cerrahi uygulanan grupta, total mastektomi uygulanan gruba göre daha yüksektir.

## **5.2. Yaşam kalitesi verilerinin farklı hormonal tedavi şekillerine göre ve takiple değişiminin değerlendirilmesi**

Hormonal tedavide kullanılan ajanların, tolere edilebilir yan etki profillerine karşın uzun dönem kullanımda yaşam kalitesine etkileri olabilmektedir. Etkinlik ve güvenilirliklerinin değerlendirildiği randomize çalışmaların alt grup analizleri bu ilaçların yaşam kalitesine etkisini belirlemek amacı ile yeniden değerlendirilmiştir.

ATAC çalışmasının alt grup analizinde anastrozol ile tamoksifenin yaşam kalitesine olan etkisi araştırılmıştır. Bu değerlendirmede FACT-B+ES yaşam kalitesi ölçeği kullanılmıştır. Çalışmadaki hastaların 357'sine anastrozol hormonal tedavisi, 371'ine tamoksifen hormonal tedavisi uygulanmış olup; yapılan değerlendirmede, hem anastrozol hem de tamoksifenin bazal yaşam kalitesi verilerinde iyileşme sağladığı görülmüştür. Farklı yan etki profillerine karşın iki grup arasında yaşam kalitesi boyutları açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Endokrin semptom skorları, her iki grup için 3 aylık kullanım sonrasında bozulmakla beraber daha sonrasında bazal anketteki seviyelere ulaşmamış ancak yükselme gözlenmiştir. Seksüel verilerin değerlendirilmesinde; aromataz inhibitörü grubunda istatistiksel olarak anlamlı seviyede kötü vaginal kuruluk/disparoni( $p=0,02$ ) ve libido kaybı( $p=0,001$ ) görülmüştür (87- 89).

Eksemestan'ın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği IES(Intergroup Exemestane Study) çalışmasında FACT-B kullanılarak yaşam kalitesi değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 582 hastanın 289'u 2-3 yıl tamoksifen tedavisi sonrasında eksemestan, 293'ü yalnızca tamoksifen hormonal tedavisi kollarına randomize edilmiştir. Tamoksifen ve eksemestan uygulamasından önce ve 24 ay sonrasında aynı anket uygulaması tekrarlanmıştır. İki anket ile iki ilaç arasında yaşam kalitesine etki farklılığı değerlendirilmeye çalışılmıştır. Yirmidört aylık hormonal tedavi sürecinde ne tamoksifen kolunda ne de eksemestan kolunda bazal

yaşam kalitesi skorları ile 24 ay sonraki yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşın; ortalama endokrin alt skala skorlarının her iki hormonal tedavi kolunda da zamanla iyileşme gösterdiği görülmüştür. Seksüel şikayetler açısından yapılan değerlendirmede ise iki hormonal tedavi kolu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (90).

Postmenopozal kadınlarda 5 yıl tamoksifen sonrasında letrozol tedavisinin randomize plasebo kontrollü değerlendirilmesi olan MA.17 çalışması, letrozol hormonal tedavisi alan hastalardaki(n=1813) yaşam kalitesi verilerini, plasebo grubu(n=1799) ile karşılaştırmaktadır. Yaşam kalitesini değerlendirme ölçeği olarak SF-36(the Short Form 36-Item Health Survey) ve MENQOL(the Menopause Specific Quality of Life) kullanılmıştır. Bir veya 2 yıllık tedavi sürecinde plasebo ile kıyaslandığında letrozol grubunda, fiziksel fonksiyon, bedensel ağrı, dayanma gücü ve seksüel fonksiyon boyutlarında ufak fakat istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme görülmüştür. Ancak genel yaşam kalitesi skorları açısından, iki grup arasında farklılık bulunmamıştır (91).

Cella ve ark'ları meme kanseri için hormonal tedavi alan kadınlarda, yaşam kalitesini belirlemek ve FACT-B'nin endokrin semptom alt skalasının güvenilirlik ve geçerliliğini araştırmayı amaçlamışlardır. Bu çalışmaya, ileri evre fakat stabil hastalıklı 98 kadın(36'sı tamoksifen, 34'ü anastrozol ve 28'i megestrol asetat kullanan) ve primer hastalıklı 54'ü adjuvan tamoksifen, 32'si tek başına veya kombine olarak tamoksifen/anastrozol, 40'ı adjuvan kemoterapi ve 41'i de herhangi bir hormonal tedavi almayan hasta dahil edilmiştir. ATAC çalışmasına dahil edilmiş primer hastalık nedeni ile tedavi edilen 32 hastaya ilaç başlanmadan önce(bazal) ve ilaç başladıktan 4, 8 ve 12 hafta sonra aynı anketler uygulanmıştır. Ayrıca meme kanserli olmayan menopozal semptomlar nedeni ile hormon yerine koyma tedavisi alan 41 kadına da diğerleri ile aynı dönemde fakat sadece endokrin alt skala anketi uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; metastatik olmayan grupta, anastrozol hormonal tedavisi alan kadınlar ile tamoksifen alanlar arasında yaşam kalitesi ölçeğinin boyutları arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak herhangi bir hormonal tedavi almayan grubun, ölçeğin tüm boyut skorları tamoksifen ve anastrozol grubundan daha yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan tüm kadınların endokrin alt skala skorlarının zamanla değişimine bakıldığında; bazal değerlendirme ile 4 haftalık hormonal tedavi sonrasında endokrin alt skalada farklılık saptanmamıştır. Ancak hormonal tedavi kullanımının devam edilmesi ile 8 ve 12

hafta sonraki endokrin alt skala boyutunun skorları düşmektedir. Hastaların yaşam kalitesinde bazal anket sonuçları ile karşılaştırıldığında en belirgin bozulma hormonal tedavinin 12 hafta kullanımından sonra olduğu görülmektedir. Bu yaşam kalitesindeki değişiklik istatistiksel olarak da anlamlı olarak bulunmuştur( $p=0,002$ ) (92).

Bizim çalışmamızda hormonal tedavi uygulanan 103 hastanın yaşam kalitesi skorlarının hormonal tedaviye başlanmadan(bazal) yapılan değerlendirmeleri ile 1.kontrol ve 2.kontrol değerlendirmeleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmektedir( $p=0,000$ ). Ölçek boyutlarının ayrı ayrı değişimlerine bakıldığında; fiziksel iyilik ve fonksiyonel iyilik boyut skorlarının takip anketlerinde zamanla artış görülmüş; sosyal iyilik, duygusal iyilik, FACT-G, endokrin alt skala ve FACT-ES boyut skorların 1.kontrol anketlerinde belirgin düşüklük gözlenmekle birlikte; bu düşüklüğün 2.kontrol anketlerinde düzelmekte olduğu saptanmıştır. Hormonal tedavi uygulanan hastalardaki 1.kontrol değerlendirmelerinde düşüklüğün 2.kontrolde düzelmesi, hastaların hormonal tedavi ajanının yan etkilerinde alışmaları, kontrole geldiklerinde doktor ile görüşmelerinde beklenen belirtiler olduğunu öğrenmeleri ve şikayetlerine yönelik semptomatik tedavi almalarına bağlanabilir. Sonuçlar literatürdeki bulgular ile uyumlu olup; son kontroldeki değerlerin bazal değerlendirme seviyesine yükselmemiş olması ATAC çalışmasının alt grup analizinde de belirtilmektedir.

Çalışmamızdaki kontrol grubunu oluşturan 19 hormonal tedavi almayan hastanın yaşam kalitesi değerlendirmelerine bakıldığında; bu grupta da sosyal iyilik boyutu yanı sıra endokrin alt skalasında(buna bağılı olarak FACT-ES) takip süresinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Sosyal iyilik boyutundaki skorların 1.kontrol anketinde belirgin düşüklüğü bu istatistiksel anlamlılığa neden olmaktadır( $p=0,029$ ). Bu da meme kanseri tanısının, hastaların sosyal yaşamını hormonal tedaviden bağımsız olarak belirgin etkilediğı şeklinde yorumlanabilir. Endokrin şikayetlere bağılı olarak yaşam kalitesi alt skala ölçek boyutlarındaki düşüklük ise bu gruptaki hastaların tümünün meme kanseri kemoterapisi almaları ve buna bağılı olarak menopozal şikayetlerinin olmasına bağlanmıştır. Daha ileri takipte bu şikayetlerin giderek azalması sonrası 2.kontrol anketlerinde gördüğümüz gibi düzelmeye devam etmesi ve bazal seviyelere yükselmesi beklenmektedir. Tüm bu veriler Cella ve ark'larının hormonal tedavi almayan koldaki hastaların yapılan değerlendirmesi ile uyumlu bulunmuştur (92).

Çalışmamızdaki hormonal tedavi kollarının tamoksifen grubu ile aromataz inhibitörü grubunun birbirleri ile yapılan karşılaştırmasında; hastaların hormonal tedavinin başlanması sonrasında 1.kontrollerinde istatistiksel anlamlı değişikliklerin endokrin alt skala ile FACT-ES boyutunda olduğu görülmüştür( $p=0,0001$ ). Tamoksifen grubu hormonal tedavi alan kadınlarda yaşam kalitesi endokrin alt skala ile FACT-ES skorları, aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alanlardan daha yüksektir. Ancak bu yüksek skorlar 2.kontrol anketlerinde değişiklik göstermektedir. Endokrin alt skala boyutunun skorlarında tamoksifen grubunda azalma izlenirken aromataz inhibitörü kullanan kadınların endokrin alt skala skorları yükselmektedir( $p=0,003$ ). Tamoksifen grubu hormonal tedavi kullanımı ile endokrin sisteme bağlı şikayetlerin giderek belirginleşmekte olduğu düşünülmüştür. Aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alan kadınların zaten postmenopozal durumda olmaları nedeni ile endokrin şikayetlerin yaşam kalitesine etkisi daha az olmaktadır.

### **5.3. Hormonal tedavi şekillerine göre özel yan etki bulgularının değerlendirilmesi**

#### **5.3.1 Endometrium kalınlaşması**

Vajinal kanama, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve endometrium kalınlaşması ile ilişkili olan bir şikayettir. Dikkatli değerlendirilmesi sonrasında sadece hiperplazi olabileceği gibi endometrial malignitelerle de ilişkili olabilir.

ATAC ve BIG 1-98 çalışmalarında letrozol ve anastrozolun, tamoksifene kıyasla düşük oranda vaginal kanama ve endometrial kalınlaşma ile ilişkili bulunmuştur. Anastrozol kullananlarda %5,4, tamoksifen kullananlarda %10,2 endometrial kalınlaşma nedeni ile vaginal kanama saptanmıştır( $p<0,0001$ ). Letrozol kullanan kadınlarda BIG 1-98 verilerine göre bu oran %3,3, tamoksifen kolunda ise %6,6 olup; istatistiksel olarak anlamlıdır( $p<0,001$ ) (68, 93). Buna karşın ABCSG8(the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) ile ARNO95(Arimidex-Nolvadex) çalışmalarının ortak analizinde vaginal kanama ve endometrium kalınlaşması açısından, tamoksifen ve anastrozol kolları arasında farklılık bulunmamıştır (94). IES çalışmasında, tamoksifen grubu hormonal tedavi alan kadınlarda eksemestan alanlardan daha fazla endometrial kalınlaşma ve kanama rapor edilmiştir( $p=0,05$ ) (95).

MA.17 çalışmasında plasebo kolundaki kadınlarda letrozol kullananlarla yapılan karşılaştırmada; daha fazla endometrial kanama ve kalınlaşma saptanmıştır(%8'e karşı %6, p=0,005). Bu da aromataz inhibitörlerince endometrial proliferasyonun baskılanıyor olduğu görüşünü ileri sürmektedir (96).

Çalışmamızdaki tamoksifen grubu hormonal tedavi alan hastaların bazal TVUSG'lerinin değerlendirmesinde yalnızca 3 hastada endometrial kalınlaşma saptanmıştır, yapılan endometrial küretajları normal endometrium dokusu olarak gelmiştir. Tamoksifen tedavisi başladıktan sonraki 2.kontrolde 30 hastada TVUSG ile endometrial kalınlaşma rapor edilmiştir. Bu değişim literatür ile uyumlu bulunmuştur(p=0,000). Aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alan grubun ise yapılan bazal değerlendirmesi ve kontrollerinde endometrial kalınlaşma hiç saptanmamıştır.

### **5.3.2 Kemik mineral dansitometri sonuçlarından elde edilen bulguların değerlendirilmesi**

Postmenopozal kemik mineral dansite kaybı aromataz inhibitörü kullanımı ile daha da artmaktadır. Bu aromataz inhibitörlerinin kemik rezorpsiyonunda artışa neden olması ile açıklanabilir. Osteoporozu değerlendirmek için kemik mineral dansitometrisi(KMD) iyi bir belirteçtir. Tipik olarak aromataz inhibitörleri, KMD'de yıllık %2-3 düşmeye neden olurlar (97).

ATAC çalışmasının osteoporozu değerlendirdikleri alt grup analizinde; KMD verilerini araştırılmış, anastrozol hormonal tedavisinde tamoksifen tedavisine kıyasla %3,3 fazla olarak osteoporoz görüldüğü saptanmıştır. Anastrozol kullananlarda %11 olan osteoporoz oranı, tamoksifen kullananlarda %7,7'dir(p<0,0001) (98).

ARNO 95/ABCSG 8 kombine çalışmasında tamoksifen kullanan kadınlarla, 2-3 yıl tamoksifen sonrasında anastrozole geçilen kadınlar arasında 5 yıllık takip sonrasında KMD verileri ve kemik ağrısı değerlendirilmiştir. Anastrozole geçilen grupta(%2) tamoksifen kullananlardan(%1) fazla, istatistiksel olarak anlamlı seviyede osteoporoz görülmüştür(p=0,015). Kemik ağrısı şikayetine yönelik yapılan değerlendirmede yine anastrozol kullanan kadınlarda daha fazla kemik ağrısı mevcuttur(%19'a karşı %16 p=0,05) (94).

BIG 1-98 çalışması da letrozol kolunda tamoksifen kolundan daha fazla kemik kırıkları görüldüğünü göstermiştir(p<0,001) (93).

Çalışmamızda aromataz inhibitörü tedavisi kullanan hastaların, hormonal tedavi başlanmadan önceki KMD sonuçları ile takiplerinden elde edilen KMD

sonuçlarına göre osteoporoz değerlendirilmiştir. Bazal değerlendirme ile 1.kontroldeki KMD sonuçları arasında belirgin bir farklılık gözlenmezken; 2.kontrol anketlerinde yapılan değerlendirmede osteoporozun artmış olduğu görülmektedir(p=0,000). Buna karşın tamoksifen hormonal tedavisi alan gruptaki hastaların KMD'lerinin kontrolünde istatistiksel anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

### **5.3.3 Kan lipit profili sonuçlarının değerlendirilmesi**

ARNO 95/ABCSG 8 çalışmasının sonuçlarında anastrozol kullanan kolda hiperkolesterolemide anlamlı değişiklik rapor edilmezken (94); İtalyan Tamoksifen Anastrozol(ITA) çalışmasında 5 yıl tamoksifen kullanımı sonrasında anastrozole geçilen gruba, sadece tamoksifen kullanan grubun yapılan karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede kan lipit profili değişiklikleri saptanmıştır(%9,3'e karşı %4,0 p=0,03) (99).

Krag ve ark'larının 147 hastalık randomize kontrollü çalışmasında eksemestanın kan lipit profili üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Eksemestan kullanan grubun sonuçları plasebo kolu ile karşılaştırılmıştır. Hastaların lipit profillerinin değerlendirilmesinde; HDL-K değerleri açısından eksemestan kolunda %6-9 düşme mevcut iken plasebo kolunda %1-2 artış mevcuttur(p<0,001). Ayrıca apolipoprotein A1 seviyeleri iki grup için değerlendirilmiştir. Eksemestan kolundaki %5-6 düşmeye karşılık olarak plasebo kolunda %0-2'lik düşme izlenmiştir(p=0,004) (100).

MA.17 çalışmasının 36 aylık takibi sonrasında yapılan kan lipit profillerinin letrozol ve plasebo kolları arasındaki değerlendirmesinde; total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigiserit veya Lipoprotein A seviyeleri arasında her iki kol arasında farklılık saptanmamıştır (96, 101).

ATENA(the Adjuvant Post-Tamoxifen Exemestane versus Nothing Applied) çalışmasına, 340 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada 5 yıl eksemestan kullanan hasta grubu ile 5-7 yıl tamoksifen sonrası herhangi bir aromataz inhibitörü tedavisi verilmeyenler değerlendirilmiştir. Çalışmanın alt grup analizinde her iki grup arasında 12 aylık eksemestan kullanımı ile total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigiserit seviyeleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür (102).

Çalışmamızdaki 53 aromataz inhibitörü hormonal tedavisi alan hastaların kan lipit seviyelerinin kontrollerinde takip periyodu içerisinde hiperkolesteroleminin artmakta olması, ARNO 95/ABCSG 8 çalışması, Krag ve ark'larının çalışmaları ile uyumlu olarak bulunmuştur(p=0,006).

## 6. SONUÇLAR

Meme kanseri tanısı ile 2007 -2009 tarihleri arasında kliniğimizde adjuvan radyoterapisini tamamlamış, klinik durumuna göre adjuvan hormonal tedavi başlanmış olgular değerlendirilmiştir. Hormonal tedavinin yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yapılan değerlendirmede aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Altmış yaş üzeri hasta grubunda FACT-ES ve endokrin alt skala skorları genç hastalardan daha yüksek iken; yaşam kalitesinin diğer boyutlarının tümünün genç hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır,
2. Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olanlarda yaşam kalitesi sosyal iyilik skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür,
3. Herhangi bir işte çalışmayan grubun sosyal iyilik skorları, çalışan gruptaki kadınlardan daha yüksek olma eğilimindedir,
4. İlkokul ve üzeri eğitim almış kadınların FACT-G yaşam kalitesi skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür,
5. Fonksiyonel iyilik boyut skorları, aylık geliri 1000 TL üzerinde olan grupta daha yüksektir,
6. Eşlik eden(ko-morbid) hastalığa sahip olmak yaşam kalitesi skorlarını olumsuz yönde etkilemektedir. En az 1 tane ko-morbid hastalığı olanlarda fonksiyonel iyilik boyut skorları daha kötü bulunmuştur,
7. Hasta tarafından bildirilen tanı almış psikolojik hastalığa sahip olmak, yaşam kalitesi skorları üzerine olumsuz etkiye sahiptir. Endokrin şikayetlere ilişkin sorularda bu grup hastalarda daha düşük yaşam kalitesi skorları elde edilmiştir,
8. Uygulanmış operasyon şekli yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur. Yaşam kalitesi boyutlarından fiziksel iyilik boyutunda parsiyel mastektomi uygulanmış grupta daha yüksek skorlar elde edilmiştir,
9. Hastalık evresi, yaşam kalitesini etkileyen diğer bir değişken olup; lokal ileri evre hastalığa sahip olanlarda fonksiyonel iyilik skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak yaşam kalitesinin diğer tüm boyutları erken evre hastalığa sahip grupta daha yüksek olarak bulunmuştur,
10. Medeni durum, gebelik sayısı, köy veya kentte yaşama, hemoglobin seviyesi, uygulanan aksiller girişim şekli, kemoterapi almış olmak,

herhangi bir tıbbi nedenle hormon tedavisi öyküsüne sahip olmanın yaşam kalitesine etkisi gösterilememiştir,

11. Hormonal tedavi alan hastaların 1.kontrollerinde endokrin alt skala skorlarında belirgin bir düşüklük olduğu görülmüştür. Bu düşüklük 2.kontrolde yükselmiş ancak bazal değerlendirmedeki skorlara ulaşmamıştır,
12. Herhangi bir hormon tedavisi almayan grubun takip sürecindeki yaşam kalitelerinin değerlendirmelerinde sosyal iyilik skorlarında ve endokrin alt skala ile ilişkili skorlarda değişiklik olduğu görülmüştür. Bu boyutlara ait skorlarda takiple düşme izlenmiştir,
13. Hormonal tedavi şekillerinin birbirleri ile yapılan karşılaştırmasında; tamoksifen tedavisi uygulananlar ile aromataz inhibitörü uygulananlar arasında özellikle endokrin alt skala ve FACT-ES boyut skorları arasında belirgin değişiklik olduğu saptanmıştır. Tamoksifen tedavisi alanlarda daha yüksek yaşam kalitesi skorları mevcuttur. Yaşam kalitesinin diğer boyutları arasında 1.kontrol anketlerinde belirgin bir farklılık izlenmemiştir,
14. Farklı hormonal tedavi grupları arasında, yaşam kalitesinin takip sürecinde değişimi değerlendirilmiştir. İki grup arasında fiziksel, sosyal, duygusal, fonksiyonel, FACT-G ve FACT-ES skorları açısından herhangi bir farklılık izlenmemesine karşın; aromataz inhibitörü uygulanan hastaların endokrin alt skala skorlarının tamoksifen grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür,
15. Tamoksifen grubu hormonal tedavi alanlarda; 1.kontrol değerlendirmesinde FACT yaşam kalitesi anketinin tüm boyut skorlarında düşmenin izlendiği, 2.kontrol değerlendirmesinde ise; fiziksel iyilik, sosyal iyilik, fonksiyonel iyilik, endokrin alt skala, FACT-G ve FACT-ES skorlarında artmanın olduğu görülmüştür. Ancak duygusal iyilik boyut skorlarında 1.kontrolde başlayan düşmenin, 2.kontrol değerlendirmelerinde artarak devam ettiği saptanmıştır,
16. Aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alanlarda; 1.kontrol değerlendirmesinde FACT yaşam kalitesi anket boyutlarından sosyal iyilik, duygusal iyilik, FACT-G, endokrin alt skala ve FACT-ES boyutlarının skorlarında düşme izlenirken fiziksel iyilik ve fonksiyonel

iyilik boyutlarının skorlarında yükselme olduğu görülmüştür. Buna karşın 2.kontrol değerlendirmelerinde tüm boyut skorlarında artış olduğu saptanmıştır,

17. Yaşam kalitesi anketlerinin sonuç verilerinin iki hormonal tedavi kolunda değişimine bakıldığında; fiziksel iyilik, fonksiyonel iyilik ve FACT-G boyutlarının skorları tamoksifen grubunda daha yüksek, sosyal iyilik, duygusal iyilik ve endokrin alt skala boyutlarının skorları aromataz inhibitörü grubunda daha yüksek bulunmuştur. Endokrin bulguların bir sonucunu yansıtan FACT-ES skorları ise her iki grupta benzerdir,
18. Tamoksifen grubu hormonal tedavi kullanmanın endometrium kalınlaşmasına anlamlı olarak daha fazla neden olduğu görülmüştür,
19. Aromataz inhibitörü kullanan grupta daha fazla osteoporotik eğilim olduğu saptanmıştır,
20. Tamoksifen grubu hormonal tedavi alanlarda lipit profillerinde takip periyodunda iyileşme izlenirken; aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alanlarda hiperlipidemide artış olduğu görülmüştür,
21. Saç dökülmesi açısından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır.

Meme kanseri tedavisinin ayrılmaz bir parçasını oluşturan hormonal tedavi farklı yan etki profilleri dikkate alınarak güvenle kullanılabilir. Yaşam kalitesinin hastalığın prognozuna, hastanın tedaviye uyumu ve inancına etkisinin değerlendirilmesi amacı ile daha geniş örneklem grubuna sahip, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sonucunda daha ayrıntılı ve net bilgiler elde edilmesi mümkün olacaktır.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Uzun sağ kalım süresi ile yaşam kalitesi kavramının çok önemli bir yere yerleştiği meme kanserli hastalarda; adjuvan radyoterapi sonrasında uygulanan hormonal tedavinin yaşam kalitesine etkisini gerçekçi veriler ışığında ele almaktır. Bunun yanı sıra hastaların karşılaştıkları yan etki profillerinin de değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Araştırmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Aralık 2009 tarihleri arasında cerrahi, adjuvan kemoterapi ve radyoterapisini tamamlamış, 122 hasta dahil edildi. Hastaların tümü araştırma sırasında lokal nüksüz ve uzak organ metastazsız olarak takipteydi. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacı ile FACT(Functional Assessment of Cancer Treatment)-G ve FACT-Endokrin alt sklası kullanıldı. Hastaların tümüne hormonal tedavi başlamadan önce(bazal), 6-12 ay sonra(1.kontrol) ve 18-24 ay sonra(2.kontrol) aynı anketler uygulandı. Anketlerin tümü standart değerlendirme kriterlerine göre değerlendirilerek istatistiksel analizi yapıldı. Yan etki değerlendirmeleri için mevcut transvaginal ultrasonografi(TVUSG), kemik mineral dansitometri(KMD) ve biyokimyasal analiz sonuçları kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların bazal anketleri ile bağımsız değişkenler arasında yapılan istatistiksel analizde; vücut kitle indeksi  $>30$  olmasının( $p=0,028$ ), bir işte çalışmanın( $p=0,095$ ), yüksek eğitim seviyesinin( $p=0,06$ ), eşlik eden hastalığa( $p=0,018$ ) ve psikolojik hastalığa sahip olmamanın( $p=0,05$ ) yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği saptandı. Buna karşın; medeni durum, gebelik sayısı, köy veya kentte yaşama, hemoglobin seviyesi, uygulanan aksiller girişim şekli, kemoterapi almış olmanın, herhangi bir tıbbi nedenle hormon tedavisi öyküsüne sahip olmanın yaşam kalitesine etkisi gösterilemedi. İstatistiksel anlamlılık saptanmamış olmakla beraber; erken evre hastalığa sahip olmanın, meme koruyucu cerrahi uygulanmış olmasının, yüksek ekonomik seviye ve genç yaş grubunda olmanın yaşam kalitesi boyutlarını olumlu şekilde etkilediği belirlendi.

Tamoksifen hormonal tedavisi alan grubun 1.kontrol anketlerinde, aromataz inhibitörü hormonal tedavisi alanlara göre daha düşük yaşam kalitesi skorları mevcutken; 2.kontrol değerlendirmesinde her iki grubun yaşam kalitesi verilerinde iyileşme saptandı. Ayrıca tamoksifen hormonal tedavisinin daha fazla endokrin şikayetlere neden olduğu saptandı. Tamoksifen grubunda endometrial kalınlaşma( $p=0,000$ ), aromataz inhibitörü grubunda ise osteoporoz eğilimi( $p=0,000$ )

ve hiperlipidemi( $p=0,006$ ) anlamlı olarak fazla saptanan yan etkiler olarak bulundu. Saç dökülmesi şikayetinde ise gruplar arasında farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda hormonal tedavi şekillerinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisi objektif veriler kullanılarak gösterilmiştir. Yaşam kalitesi boyutlarına olan farklı etkilerinin, hastaların hormonal tedaviye uyumunu ve hastalığın prognozunu etkileyebileceği düşünülmektedir.

## 8. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2007-2008. Atlanta:American Cancer Society, 2008;2-8.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130
3. Julie L, Pamela J, Louise J, Sophie L, Valérie T et al. Quality-of-Life Measurement in Randomized Clinical Trials in Breast Cancer: An Updated Systemic Review(2001-2009). *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1-54
4. Sloan JA, Cella D, Frost MH, Guyatt GH, Sprangers MAG: Assessing clinical significance in measuring oncology patient quality of life: Introduction to the symposium, content overview, and definition of terms. *Mayo Clin Proc* 2002;77:367-370
5. Steeg AFW van der, De Vries J, Roukema JA: Quality of life and health status in breast carcinoma. *Eur J Sur Oncol* 2004;30:1051-1057
6. Topuz E, Aydinler A, Dinçer M: Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitapevi 2003;1
7. Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders Company;1998:19-37
8. Ross MH, Romrell LJ et al. Histology. A text and atlas. Baltimore: Williams and Wilkins 1989
9. Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Neider C. Decision Making in Radiation Oncology 1st edition:Springer; 2010:208-209
10. Grene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual,6th ed. New York:Springer;2002:223-240
11. Sinletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual:CA Cancer J Clin;2006;56:37-47
12. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003;21:3244-3248
13. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:376-387
14. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group(EBCTCG). Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106
15. Barteling H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standart radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-1387
16. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No.36. *Med Phys* 1995;22:63-82
17. Morris MM, Powell SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: acute and late complications. *J Clin Oncol* 1997;15:2728-2735
18. Chen AM, Obedian E, Haffty BG. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J* 2001;7:480-491
19. McCready D, Holloway C, Shelley W, et al. Surgical management of early stage invazive breast cancer:a practice guideline. *Can J Surg* 2005;48(3):185-94
20. Shwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Consensus Conference on Breast Concervation. *J Am Coll Surg* 2006-10-04;203(2):198-207
21. Suzuki T, Toi M, Saji S, et al. Early breast cancer. *Inst J Clin Oncol* 2006;11:108-119
22. Veronesi U, Orecchia R, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Gatti G, D'Aiuto G, et al(Italian Oncological SeNology Group). Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:383-388
23. Tominaga T, Takashima S, DanNo M, Modified Radical Mastectomy Study Group.

Randomized clinical trial comparing level II and level III axillary node dissection in addition to mastectomy for breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:38-43

24. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary(preoperative) systemic treatment of operable breast cancer:Review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003;21:2600-2003

25. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with doxorubicin. *J Clin Oncol* 2002;20:1456-1466

26. Bucholtz TA, Tucker SL, Masullo L, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002;20:17-23

27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-942

28. Burstein HJ, Haris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER 2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21(1):46-53

29. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. 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;333:1456-1461

30. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:15-29

31. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy.20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126

32. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:949-955

33. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-253

34. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma:suggestion for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:104-107

35. Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, et al. Management of mamma carcinomas 3th ed. Berlin, Springer 2006;216-231

36. Hoffmann J, Sommer A, Schneider MR, et al. Hormonal Therapy of malignant tumors. *Onkologie IV* 5th ed. Lansberg Ecomed 2004:1-74

37. Harper MJK and Walpole M. Tamoxifen effect. *Nature* 1966;21:87-90

38. Kiang DT, Kennedy BJ. Tamoxifen therapy in advanced breast cancer. *Ann Intern Med* 1977;87:687-690

39. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995;13:513-529

40. Tonetti DA, Jordan VC, et al. Possible mechanism in the emergence of tamoxifen-resistant breast cancer. *Anticancer Drugs* 1995;6:498-502

41. Dewar JA, Horobin JM, Preece PE, et al. Long term effects of tamoxifen on blood lipid values in breast cancer. *BMJ* 1992;305:225-230

42. Love RR, Weibe DA, Newcomb PA, et al. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal woman. *Ann Intern Med* 1991;115:860-865

43. Love RR, Mazess RB, Tormey DC, et al. Bone mineral density in women with breast cancer treated with adjuvant tamoxifen for at least two years. *Breast Cancer Res Treat* 1988;12:87-90

44. Fisher B, Redmond CK, Wolmark N, Study-Group. Long term results from NSABP trials of adjuvant therapy for breast cancer. *Grune and Stratton* 1987;283-295

45. Cohen CJ. Tamoxifen and endometrial cancer:tamoxifen effects on the human female genital tract. *Semin Oncol* 1996;24:55-64

46. Goldhirsch A, Gelber ED. Endocrine therapies of breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:494-505
47. Fisher B, Osborne CK, Margolese RG, Bloomer WD, Holland JF, Bast RC, Morton DL, et al. Neoplasm of the breast. *Cancer Medicine* 4th ed. Baltimore, Williams&Wilkins 1997;2349-2429
48. Haris JR, Morrow M, Norton L, DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al. Malignant tumor of breast. *Cancer*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997;1557-1616
49. Honig SM. Treatment of metastatic disease. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997;669-693
50. Lien EA, Lonning PE. Selective oestrogen receptor modifiers(SERMs) and breast cancer therapy. *Cancer Treat Reviews* 2000;26:205-227
51. Kiang DT, Kennedy BJ. Tamoxifen therapy in advanced breast cancer. *Ann Intern Med* 1977;87:687-690
52. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:315-320
53. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DJ, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1380
54. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995;13:513-529
55. Swedish Breast Cancer Cooperative Group Randomised trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1513-1529
56. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-1542
57. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PK, Mac Donald PC. Plasma precursors of estrogen:Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:476-479
58. Symezak J, MileWicz A, Thijssen JH, et al. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids* 1998;63:319-321
59. Goss PE, Yow O. An overview of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Current Oncology* 2001;8(2):1-9
60. Buzdar AU, Plourde PV, Hortobagyi GN. Aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:28-32
61. Coombes RC, Hall E, Lorna D, et al. Intergroup Exemestane Study:A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-1092
62. Dixon JM. Exemestane and aromatase inhibitors in the management of advanced breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):307-316
63. Geisler J, Haynes B, Anker G, et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002;20:751-757
64. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer:status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23(3):619-629
65. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. Letrozole(Femara) vs anastrozole(Arimidex):second-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;131:21-34
66. Smith G, Henderson C. New treatments for breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:506-528
67. Gertsch MC. New aromatase inhibitors:More selectivity, less toxicity, unfortunately the same activity. *European J Cancer* 1996;32A:393-395

68. Howell A, Cuzick J, Bam M, et al. Results of the ATAC(Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62
69. Brambilla C, Escobedo A, Artioli R, et al. Medical castration with goserelin:A conservative approach to premenopausal breast cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1990;9A:107-110
70. Neri C, Blangy D, Schatz B, et al. Direct inhibiting effects of(D-TRP 6) gonadotropin releasing hormone on the estrogen sensitive progression of polyoma virus-induced mammary tumors in athymic mice. *Cancer Res* 1990;50:5892-5897
71. Cella D, Fallowfield LJ. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant andocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:167-180
72. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer:preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-5147
73. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer:updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-1271
74. Whelan TJ, Pritchard KI. Managing patients on endocrine therapy:focus on quality-of-life issues. *Clin Cancer Res* 2006;12:1056-1060
75. Partridge AH. Non-adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:183-184
76. De Haes JC, Curan D, Aaronson NK, Fentiman IS. Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2003;39:945-951
77. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thurlimann B, Price KN, Coates AS, Hurry C, Bernshard J, Lindtner J, Collins J, Senn HJ, Cavalli F, Forbes J, Gudgeon A, Simoncini E, Cortes-Funes H, Veronesi A, Fey M, Goldhirsch A. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the IBCSG Trial VII. *J Clin Oncol* 2000;18:1412-1422
78. Penttinen HM, Saarto T, Kellokumpu-Lehtinen P, Blomqvist C, Huovinen R, Kautiainen H, Järvenpää S, Nikarder R, Idman I, Luoto R, Sievänen H, Utriainen M, Vehmanen L, Jääskeläinen AS, Elme A, Ruohola J, Luoma M, Hakamies-Blomqvist L. Quality of life and physical performance and activity of breast cancer patients after adjuvant treatments. *Psycho-Oncology* 2010;18(4):415-428
79. Uzun Ö, Aslan F, Selimen D, Koç M. Quality of life in women with breast cancer in Turkey. *J Nurs Scholarship* 2004;36(3):207-213
80. Dorval M, Maunsell E, Deschênes L, Brisson J. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer* 1998;83:2130-2138
81. Janni W, Rjosk D, Dimpfl TH, Haertl K, Strobl B, Hepp F, Hanke A, Bergauer F, Sommer H. Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III breast cancer- Long-term follow-up of a matched-pair analysis. *Ann Surg Oncol* 2001;8:542-548
82. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-614
83. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:745-753
84. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomised comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553

85. Kenny P, King MT, Sheill A, Seymour J, Hall J, Langlands A, Boyages J. Early stage breast cancer costs and quality of life one year after treatment by mastectomy or conservative surgery and radiation therapy. *Breast* 2000;9:37-44
86. Ohsumi S, Shimozuma K, Kuroi K, Ono M, Imai H. Quality of life of breast cancer patients and types of surgery for breast cancer-Current status and unsolved issues-. *Breast Cancer* 2007;14:66-73
87. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination(ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4261-4271
88. Cella D, Fallowfield L, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Five-year quality of life(QOL) follow-up of adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women in the arimidex(A), tamoxifen(T), alone or combination(ATAC) trial. *J Clin Oncol* 2005;23:577(abstract)
89. Cella D, Fallowfield L, Barker P, et al. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC("Arimidex", Tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:273-284
90. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, et al. Quality of life in the intergroup exemestane study:a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:910-917
91. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA.17:a randomised, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-6940
92. Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer:validation of an endocrine symptom subscale for FACT-B. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55:189-199
93. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757
94. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al, on behalf of the ABCSG and the GABG. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen:combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-462
95. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al, for the Intergroup Exemestane Study:A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-1092
96. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-1271
97. Venturini M, Del Mastro L. Safety of adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Cancer Treat Rev* 2006;32:548-556
98. Coleman RE, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the 'Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination(ATAC) trial. *J Clin Oncol* 2006;24:18(abstract)
99. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer:preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-5147
100. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5126-5137
101. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen(NCIC CTG MA.17L). *Ann Oncol* 2005;7:707-715
102. Markopoulos C, Chrissochou M, Michailidou A, et al. Effects of exemestane on the lipidemic profile of post-menopausal operable breast cancer patients following 5-7 years

of adjuvant tamoxifen: preliminary results of the ATENA substudy. *Anticancer Drugs* 2005;16:879-883

## 9. EKLER

Aşağıdaki listede sizinle aynı hastalığı olan diğer insanların önemli olduğunu söylediği bazı ifadeler verilmiştir. **Son 7 gün içerisindeki durumunuzu en iyi şekilde yansıtan ifadeyi her satırda tek bir (1) numarayı daire içine alarak belirtiniz.**

<b><u>FİZİKSEL İYİLİK</u></b>		<b>Hiç</b>	<b>Çok az</b>	<b>Biraz</b>	<b>Ol-dukça</b>	<b>Çok fazl</b>
GP1	Enerjim düşük	0	1	2	3	4
GP2	Bulantım var	0	1	2	3	4
GP3	Bedensel durumum yüzünden ailemin ihtiyaçlarını karşılamakta güçlük çekiyorum	0	1	2	3	4
GP4	Ağrım var	0	1	2	3	4
GP5	Tedavinin yan etkileri beni rahatsız ediyor	0	1	2	3	4
GP6	Kendimi hasta hissediyorum	0	1	2	3	4
GP7	Yatakta yatmaya mecbur kalıyorum	0	1	2	3	4

<b><u>SOSYAL İYİLİK</u></b>		<b>Hiç</b>	<b>Çok az</b>	<b>Biraz</b>	<b>Ol-dukça</b>	<b>Çok fazl</b>
GS1	Kendimi arkadaşlarıma yakın hissediyorum	0	1	2	3	4
GS2	Ailemden manevi destek görüyorum	0	1	2	3	4
GS3	Arkadaşlarımdan destek görüyorum	0	1	2	3	4
GS4	Ailem hastalığımı kabullendi	0	1	2	3	4
GS5	Ailemle hastalığım konusundaki iletişimden memnunum	0	1	2	3	4
GS6	Kendimi hayat arkadaşşıma (veya başlıca desteğim olan kimseye) yakın hissediyorum	0	1	2	3	4
Q1	<i>Aşağıdaki soruyu lütfen şu anki cinsel ilişki durumunuzu göz önüne almadan yanıtlayınız. Eğer bu soruya cevap vermemeyi tercih ederseniz, lütfen yandaki kutuyu <input type="checkbox"/> işaretleyip bir sonraki bölüme geçiniz.</i>					
GS7	Cinsel hayatım tatmin edici	0	1	2	3	4

**Son 7 gün içerisindeki durumunuzu en iyi şekilde yansıtan ifadeyi her satırda tek bir (1) numarayı daire içine alarak belirtiniz.**

<b><u>DUYGUSAL İYİLİK</u></b>		<b>Hiç</b>	<b>Çok az</b>	<b>Biraz</b>	<b>Ol-dukça</b>	<b>Çok fazla</b>
GE1	Kendimi üzgün hissediyorum	0	1	2	3	4
GE2	Hastalığımla başa çıkma yöntemimden memnunum	0	1	2	3	4
GE3	Hastalığımla olan mücadelede ümidimi kaybediyorum	0	1	2	3	4
GE4	Kendimi sinirli hissediyorum	0	1	2	3	4
GE5	Ölmekten korkuyorum	0	1	2	3	4
GE6	Durumumun daha kötüye gitmesinden endişeleniyorum	0	1	2	3	4

<b><u>FONKSİYONEL İYİLİK</u></b>		<b>Hiç</b>	<b>Çok az</b>	<b>Biraz</b>	<b>Ol-dukça</b>	<b>Çok fazla</b>
GF1	Çalışabiliyorum (ev işi dahil)	0	1	2	3	4
GF2	İşim (ev işi dahil) beni tatmin ediyor	0	1	2	3	4
GF3	Hayattan zevk alabiliyorum	0	1	2	3	4
GF4	Hastalığımı kabullendim	0	1	2	3	4
GF5	İyi uyuyorum	0	1	2	3	4
GF6	Eğlenmek için yaptığım şeylerden zevk alıyorum	0	1	2	3	4
GF7	Şu anda hayatımın kalitesinden memnunum	0	1	2	3	4

**Son 7 gün içerisindeki durumunuzu en iyi şekilde yansıtan ifadeyi her satırda tek bir (1) numarayı daire içine alarak belirtiniz.**

<b>ENDOKRİN ALT SKALA</b>		<b>Hiç</b>	<b>Çok az</b>	<b>Biraz</b>	<b>Ol-dukça</b>	<b>Çok fazla</b>
<input type="checkbox"/>	Sıcak basmalarım var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Soğuk terlemelerim var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Gece terlemelerim var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Vaginal akıntım var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Vaginal kaşıntım var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Vaginal kanamam var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Vaginal kuruluğum var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	İlişkide ağrım var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Cinselliğe karşı ilgimi kaybettim	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Kilo aldım	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Serssem hissediyorum	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Bulantılarım var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	İshalim var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Baş ağrılarım var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Şişkinlik hissediyorum	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Meme duyarlılığım var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Duygu değişimlerim var	0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>	Herşeyden rahatsız oluyorum	0	1	2	3	4

Eklemlerim ağrıyor

0

1

2

3

4