



**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**Tıp Fakültesi**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**POSTMENOPUZAL MEME KANSERİ HASTALARINDA ADJUVAN**  
**AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE**  
**SAĞKALIMA ETKİSİ**

**Dr. Özlem ŞAFAK**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**2020**



**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**Tıp Fakültesi**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**POSTMENOPUZAL MEME KANSERİ HASTALARINDA ADJUVAN  
AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE  
SAĞKALIMA ETKİSİ**

**Dr. Özlem ŞAFAK**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Doç. Dr. Devrim ÇABUK**

**KOÜ GOKAEK 2018/309**

**2020**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	1
KISALTMALAR DİZİNİ .....	2
TABLOLAR DİZİNİ .....	7
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	8
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	9
2. GENEL BİLGİLER .....	12
2.1. Memenin Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi .....	12
2.1.1. Memenin Anatomisi.....	12
2.1.2. Memenin Histolojisi .....	15
2.1.3. Memenin Fizyolojisi.....	15
2.2. Memenin Muayenesi .....	15
2.3. Meme Hastalıklarında Belirtiler .....	16
2.3.1. Memede Kitle .....	16
2.3.2. Memede Satellit Deri Nodülleri ve Cilt Metastazları.....	17
2.3.3. Memede Retraksiyon .....	17
2.3.4. Eritem ve Deri Ödemi .....	17
2.4. Memenin Görüntülenmesi .....	18
2.5. Meme Kanseri Epidemiyolojisi .....	21
2.6. Meme Kanserinde Risk Faktörleri .....	21
2.7. Meme Kanserinden Korunma ve Tarama.....	26
2.8. Meme Kanserinde Histopatolojik Sınıflama .....	27
2.9. Meme Kanserinde Evreleme .....	31
2.10. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler .....	36
2.11. Meme Kanserinde Tedavi.....	40
2.11.1. Meme Kanserinde Lokal Tedavi .....	40
2.11.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedavi .....	41
2.11.2.1. Kemoterapi.....	42
2.11.2.2. Hedefe Yönelik Tedaviler .....	43
2.11.2.3. Endokrin Tedavi.....	45
2.12. Meme Kanserli Hastalarda İzlem.....	49
2.13. Obezite .....	50
2.13.1. Tanımı.....	50

2.13.2.Etyolojisi .....	50
2.13.3. Obezite ve Meme Kanseri .....	50
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	53
3.1. Çalışma Protokolü .....	53
3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri.....	54
3.3. İstatistiksel Analiz: .....	54
4. BULGULAR .....	55
4.1. Hasta Sayısı.....	55
4.2. Demografik Özellikler .....	55
4.3. Tümör Özellikleri .....	56
4.4. Tedavi Planlanması.....	58
4.5. Nüks Durumu .....	60
4.6. VKİ'nin Prognostik Faktörler ile İlişkisi .....	63
4.7. Hastalısız Sağkalım Süreleri .....	67
4.8. Genel Sağkalım .....	71
4.9. Tedavi Seçimlerine Göre Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım .....	74
4.10. Tedavi Seçimlerinin Vücut Kitle İndeksine Göre Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalıma Etkileri .....	77
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	86
ÖZET .....	87
ABSTRACT .....	89
KAYNAKÇA.....	91

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Anabilim Dalı çatısı altında kendi alanlarında mesleki bilgi ve tecrübelerini teorik ve pratik planda aktararak hekimlik alanında yeterlilik ve özgüven duygularının oluşmasını sağlayan tüm hocalarıma,

Her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, uzmanlık tez çalışmalarımın planlanması ve yürütülmesinde birlikte çalıştığımız ve bu sürecin her aşamasında bana yol gösteren, yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım danışman hocam Doç. Dr. Devrim ÇABUK'a,

Hayat çizgimin belirlenmesinde, fikri hür, vicdanı hür bir hekim olmamda büyük katkısı olan ilkokul öğretmenim Gülşen AKDUMAN'a

Asistanlık sürem acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlara ve diğer hastane çalışanlarına,

Tüm hayatım boyunca her zor ve sıkıntılı süreçte yanımda olan, desteğini ve sevgisini her an hissettiğim annem, babam, kardeşim ve tüm aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Özlem ŞAFAK  
Ocak 2020/ KOCAELİ

## **KISALTMALAR DİZİNİ**

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**ABCŞG**: Analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial

**ACE** : Angiotensin-Converting Enzyme

**ACS** : American Chemical Society

**AJCC** : American Joint Committee on Cancer

**ADH**: Atipik Duktal Hiperplazi

**AI** : Aromataz İnhibitörü

**ALH**: Atipik Lobuler Hiperplazi

**ALN**: Aksiller Lenf Nodu

**ARNO 95** : Arimidex-Nolvadex Trial

**ASCO**: American Society of Clinical Onology

**ATAC** : Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination

**ATLAS**: Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter

**aTTom**: Adjuvant Tamoxifen Treatment offers more

**BIG** : Breast International Group

**BİRADS** : Breast Imaging-Reporting and Data System

**BRCA** : Breast Cancer Gene

**BT** : Bilgisayarlı Tomografi

**CDH-1** : Cadherin-1

**CDK** : Siklin Bağımlı Kinaz

**CEA**: Karsino Embriyonik Antijen

**CI**: Confidence Interval

**CİS**: Karsinoma İn Situ

**DCIS** : Duktal Karsinoma İn Situ

**DFS:** Disease Free Survival

**DNA :** Deoksiribo Nükleik Asit

**EBCTCG :** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

**ECOG :** The Eastern Cooperative Oncology Group

**EGF :** Epidermal Büyüme Faktörü

**EGFR :** Epidermal Growth Faktör Reseptör

**ER :** Östrojen Reseptörü

**ET :** Endokrin Tedavi

**FACE:** The Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation

**FDA :** Amerika Gıda ve İlaç İdaresi

**FDG :** Floro 2 Deoksi Glukoz

**FGF:** Fibroblast Büyüme Faktörü

**FSH :** Foliküler Stimülan Hormon

**GCDFP-15:** Gross Cystic Disease Fluid Protein 15

**GH :** Büyüme Hormonu

**GnRH :** Gonodotropin Salgılatıcı Hormon

**GSK(GS):** Genel Sağkalım

**HDAC :** Histon Deasetilaz

**HER :** Human Epidermal Growth Faktör Reseptörü

**HGF:** Hepatosit Büyüme Faktörü

**HR :** Hormon Reseptörü

**HRT :** Hormon Replasman Tedavisi

**HSK(HS) :** Hastaliksız Sağkalım

**HT:** Hormonoterapi

**IDC :** İnvaziv Duktal Karsinom

**IES** : İntergroup Exemestane Study  
**IGF** : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü  
**IHK**: İmmunohistokimyasal  
**IL-6**: İnterlökin 6  
**ILC** : İnvaziv Lobüler Karsinom  
**ITA**: Italian Tamoxifen Anastrozol Trial  
**İİAB** : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi  
**İMK** : İnflamatuvar Meme Kanseri  
**KETEM**: Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi  
**KMD** : Kemik Mineral Dansite  
**KT** : Kemoterapi  
**LCIS** : Lobuler Karsinoma İn Situ  
**LH** : Luteinizan Hormon  
**LHRH** : Luteinizan Salgılatıcı Hormon  
**LHRHa**: Lüteinizan Hormon Releasing Hormon Analogları  
**LİMK**: Lokal İleri Meme Kanseri  
**LN**: Lenf Nodu  
**MAPK**: Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz  
**MHDF** : Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu  
**MKC** : Meme Koruyucu Cerrahi  
**MMK** : Metastatik Meme Kanseri  
**MMP** : Metalloproteinaz  
**MPH** : Memenin Paget Hastalığı  
**MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**MRM** : Modifiye Radikal Mastektomi



**mTOR** : Mammalian Target of Rapamycin  
**NAKT** : Neoadjuvan Kemoterapi  
**NCCN** : National Comprehensive Cancer Network  
**NRG** : Nörogulin  
**NSAİİ** : Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaç  
**NSABP** : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project  
**NSAS BC-03** : National Surgical Adjuvant Study-Breast Cancer-03  
**OA** : Ovaryan Ablasyon  
**OFS** : Over Fonksiyonlarının Supresyonu  
**OKS**: Oral Kontraseptif Kullanımı  
**OR**: Odds Ratio  
**OS**: Overall Survival  
**PAİ** : Plasminojen Aktivatör İnhibitörü  
**PALB2** : Partner and Localizer of BRCA2  
**PARP** : Poli ADP Riboz Polimeraz  
**PET** : Pozitron Emisyon Tomografisi  
**PI3K** : Fosfatidilinositol 3 Kinaz  
**PLVİ** : Peritümöral Lenfovasküler İnvazyon  
**PPAR-γ** : Peroksisome Proliferated Aktivated Receptor  
**PR** : Progesteron Reseptörü  
**PTEN**: Protein Tirozin Fosfataz ve Tensin Homoloğu  
**RNA** : Ribo Nükleik Asit  
**RT** : Radyoterapi  
**RT-PCR**: Reverse Transcriptasepolymerase Chain Reaction  
**SERM** : Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

**SHBG** : Seks Hormon Bağlayıcı Protein

**SLNB** : Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi

**STK11** : Serin/Treonin Kinaz 11

**SVEF**: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

**TDLU**: Terminal Duktal Lobuler Üniteler

**T-DM1**: Ado-trastuzumab Emtansine

**TEAM** : Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational Trial

**TGF- $\alpha$**  : Transforme Edici Faktör-alfa

**TIMP** : Metalloproteinaz Doku İnhibitörü

**TNF- $\alpha$**  : Tümör Nekroz Faktörü-  $\alpha$

**TP53** : Tümör Protein Geni 53

**UICC**: International Union Against Cancer

**USG**: Ultrasonografi

**VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

**VKİ** : Vücut Kitle İndeksi

**LDL** : Çok düşük Dansiteli Lipoprotein

**WHO** : World Health Organization

## **TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo 2.6.6.</b> Epitel Meme Lezyonları ve İnvaziv Karsinom Gelişme Riski.....	26
<b>Tablo 4.2.1.</b> Değişkenlere Göre Hasta Sayıları-Değişkenlerin Ortalamaları.....	55
<b>Tablo 4.3.1.</b> Evrelerine Göre Hasta Sayıları.....	56
<b>Tablo 4.3.2.</b> Genel Bilgiler.....	58
<b>Tablo 4.4.1.</b> Verilen Adjuvan Hormonoterapiye Göre Hasta Sayıları.....	59
<b>Tablo 4.4.2.</b> Evrelere Göre Tedavi Seçimleri.....	59
<b>Tablo 4.5.1.</b> Meme Kanserinde Prognostik Faktörlerin Nüks Etkisi.....	61
<b>Tablo 4.5.2.</b> Tedavi Seçimlerinin VKİ'ne göre Nüks Etkisi.....	62
<b>Tablo 4.6.1.</b> VKİ ve Prognostik Faktörlerin İlişkisi.....	65
<b>Tablo 4.6.2.</b> VKİ Nüks- Son Durum İlişkisi.....	66

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1. Memenin Tanjensiyel ve Sagital Kesimi.....	12
Şekil 2.1.2. Memenin Arteriyel Beslenmesi .....	13
Şekil 2.1.3. Memenin Lenfatikleri.....	14
Şekil 2.13.3.1. Obezite ve Meme Kanseri İlişkisi.....	52
Şekil 4.2.1.1. Hastaların VKİ'ye Göre Oranı.....	56
Şekil 4.6.1. <60 yaş ve >65 yaş hastalarda VKİ dağılımı.....	63
Şekil 4.6.3. Parite Sayısı ve VKİ İlişkisi.....	64
Şekil 4.6.8. Nüks Durumu ve VKİ İlişkisi.....	66
Şekil 4.7. Tüm Hastalarda HSK.....	67
Şekil 4.7.5. VKİ'ne Göre HSK .....	68
Şekil 4.7.6. Evrelere Göre HSK .....	69
Şekil 4.7.7. Tümör Çapına Göre HSK.....	69
Şekil 4.7.9. Histolojik Derecelere Göre HSK .....	70
Şekil 4.8.1. Tüm Hastalarda GSK .....	71
Şekil 4.8.2. VKİ'lerine Göre GSK .....	72
Şekil 4.8.3. Evrelere Göre GSK .....	72
Şekil 4.8.4. Tümör Çaplarına Göre GSK .....	73
Şekil 4.8.5. Perinöral İnvazyon Durumuna Göre GSK .....	74
Şekil 4.9.1. Adjuvan RT Planlanmasına Göre HSK ve GSK .....	75
Şekil 4.9.2. Adjuvan KT Planlanmasına Göre HSK ve GSK .....	75
Şekil 4.9.3. Adjuvan HT Planlanmasına Göre HSK ve GSK .....	76
Şekil 4.10.1. KT-VKİ <30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalarda HSK ve GSK .....	77
Şekil 4.10.2. Operasyon Tipi-VKİ < 30 kg/m <sup>2</sup> Olan Hastalarda HSK ve GSK.....	78

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu 2014 Dünya Kanser Raporu'na göre akciğer kanseri en yaygın kanser türü iken; kadınlarda en yaygın kanser türü meme kanseridir(1).

1990 yılından bu yana meme kanseri görülme sıklığı artış göstermektedir. Teşhis ve tedavideki ilerlemelere rağmen meme kanseri, halen dünya çapında kadınlarda ölüme neden olan birinci kanser türüdür(2).

Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Daire Başkanlığı'nın 2014 istatistik verilerine göre meme kanseri tüm kanserler arasında % 24,9 oranında görülüp insidansı da yüz binde 43,0'tür. Bu oranı ile Türkiye'de kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında % 14 ile akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Bütün kanser türlerinde olduğu gibi meme kanseri tedavisinde de cerrahi yöntem, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi seçenekleri vardır. Bunlara ek olarak özellikle son yıllarda meme kanseri tedavisinde hormonoterapi tercih edilmektedir. Ancak koruyucu tedaviyi takiben lokal nüks oranı 5 yıllık %4-10 arasında, 10 yıllık %8-20 arasında değişmektedir(3).

Meme kanseri, genetik, endokrin, diyet gibi faktörlerin hastalığın başlama, gelişme ve yayılmasında kritik rol oynadığı bir hastalıktır. Obezite veya artan vücut kitle indeksinin meme kanseri ile bağlantılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda artan vücut kitle indeksi ile ilerlemiş meme kanseri arasında ilişki saptanmıştır. Artan vücut kitle indeksi ile kötü prognoz ve buna bağlı olarak yüksek oranda uzak bölgelere metastaz oranındaki artışın ve yüksek mortalitenin bağlantılı olduğu anlaşılmıştır(4).

Sadece kansere bağlı mortalite üzerine değil meme kanseri görülme sıklığı üzerinde de etkisi vardır. Özellikle obez postmenopozal kadınlarda meme kanseri görülme riski % 50'lere kadar çıkmaktadır. Bu risk artışının periferik yağ dokusundaki androjenin aromatisasyonla östrojene dönüşümüyle ilişkisi olduğu düşünülmektedir(5). Aromataz inhibitörleri androjenlerin östrojenlere periferik dönüşümünden sorumlu enzim olan aromatazi inhibe ederek veya inaktive ederek plazma östrojen seviyelerini azaltır(6).

Adjuvan endokrin tedavi planı sadece vücut kitle indeksi (BMI)'ye göre belirlenmez. Ancak, ağırlıklı olarak postmenopozal kadınları içeren çalışmalarda elde edilen bazı veriler, kemoterapi ve / veya endokrin tedavisine rağmen daha yüksek bir VKİ'nin daha

kötü meme kanseri sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermektedir(7). Bazıları ise ilişkisiz bulunmuştur(8).

Aromataz inhibitörleri adjuvan tedavi olarak benzer etkinliğe sahiptir. Bu nedenle, adjuvan tedavide birbirlerine üstünlükleri yoktur(9).

Gözlemsel veriler, beş yıllık adjuvan endokrin tedavisinden sonra uzak nüks riskinin, en azından sonraki 15 yıl boyunca devam ettiğini göstermektedir. Beş yıllık hormonoterapi sonrası remisyona sağlanan, ER-pozitif meme kanserli 62.923 kadından oluşan 88 çalışmanın bir meta-analizinde nüks riski lenf nodu durumu, tümör boyutu ve grade ile kuvvetle ilişkili bulunmuştur(10).

Adjuvan kemoterapi alan hastalar için, kemoterapi sırasında aynı zamanda veya kemoterapi tamamlandıktan sonra endokrin tedavinin başlaması yaygın olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte, kemoterapi sonrası endokrin tedavinin zamanlaması sonuçlara etki etmemektedir(11).

Meme kanseri için adjuvan radyoterapi (RT) alan kadınlarda bazı uzmanlar, RT ile eşzamanlı olarak endokrin tedaviyi başlatırken bazıları RT'nin tamamlanmasını takiben endokrin tedaviye başlamaktadırlar. Çoklu çalışmalar, RT ile ilişkili endokrin tedavinin zamanlamasının sağkalımı etkilemediğini göstermektedir(12).

Tez çalışmamıza örnek ATAC ve BIG 1-98 çalışmalarıdır. ATAC çalışmasında BMI > 35 kg / m<sup>2</sup> olan kadınlarla başlangıçta BMI <23 kg / m<sup>2</sup> olan kadınlar karşılaştırıldığında BMI yüksek olanlarda nüks açısından anlamlı oranda risk artışı saptanmıştır. Anastrozol, tamoksifen ile kıyaslandığında, tüm BMI aralıklarında nükslerin daha düşük olduğu görülmüştür. Nükslerin toplam insidansı sırasıyla yüzde 19'a karşı yüzde 15'dir(13).

BIG 1-98 çalışmasında 4700'den fazla postmenopozal kadında obezitenin (BMI ≥30 kg / m<sup>2</sup> olarak tanımlandı) sonuçlar üzerine etkisi tamoksifen veya letrozol ile değerlendirildi. Yaklaşık dokuz yıllık takip süresi sonrası obezite olan kadınlarda VKİ <25 kg / m<sup>2</sup> olan kadınlara kıyasla rekürrens riskinde artış , tüm nedenlerden dolayı ölüm riskinde artış saptandı ve obez kadınlar arasında endokrin tedaviye bakılmaksızın artmış mortalite riski benzerdi(14).

Bu veriler, obezitenin genel prognozu ve optimal endokrin tedavisini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu veriler klinik kararlar için kullanılmadan önce prospektif çalışmalar gereklidir. Ayrıca, meme kanseri olan kadınlarda diyet ve yaşam tarzı

değişikliklerinin sağkalım sonuçları üzerine bir etkisi olup olmadığının anlaşılması daha fazla çalışma gerektirir.

Bu tez çalışması kapsamında; meme kanseri olan postmenopozal hastalarda adjuvan hormonoterapide tercih edilen aromataz inhibitörlerinin nüks-metastaz paterni ve sağkalım ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirildi ve aromataz inhibitörlerinden letrozol ve anastrozolün vücut kitle indeksine göre sağkalıma etkisi karşılaştırıldı.

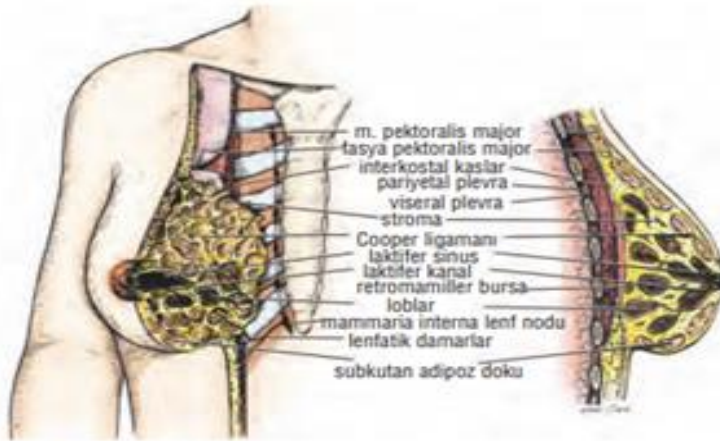


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Memenin Anatomisi, Histolojisi ve Fiziolojisi

#### 2.1.1. Memenin Anatomisi

Meme dokusu hem erkeklerde hem kadınlarda bulunmasına rağmen meme bezleri sadece gebelik sonrası evrede fonksiyonel olmakta ve süt bezlerinden yenidoğanı beslemek için süt salgılanmaktadır. İnsanlarda meme dokusu meme bezlerinin dışında yağ (büyüklüğü oluşturan asıl komponent) ve bağ dokusundan meydana gelmektedir. Meme bezleri subkutan olarak anterior ve lateral torasik duvarda lokalizedir. Her meme, herbirinde birçok lobül bulunan 15-20 lobtan oluşmaktadır (Şekil 2.1.1.). Memenin apeksindeki meme başını çevreleyen pigmentli alana “areola” denmektedir. Meme pektoral fasyanın önünde lokalizedir ve normalde submammaryan bir alanla pektoral fasyadan ayrılmaktadır (Şekil 2.1.1.). Bu alanın varlığı, pektoral fasyanın altında bulunan pektoralis major, serratus anterior ve eksternal oblik kas gruplarıyla ilişkili olarak memenin rahat mobilitesini sağlamaktadır. Meme laterale doğru sternumun lateral kenarından orta koltuk altı çizgisine kadar ve yukarıdan aşağıya doğru 2. kottan 6. kota kadar uzanmaktadır. “Spence’in kuyruğu” adı verilen meme kuyruk bölümü koltuk altına dek uzanmaktadır (15).



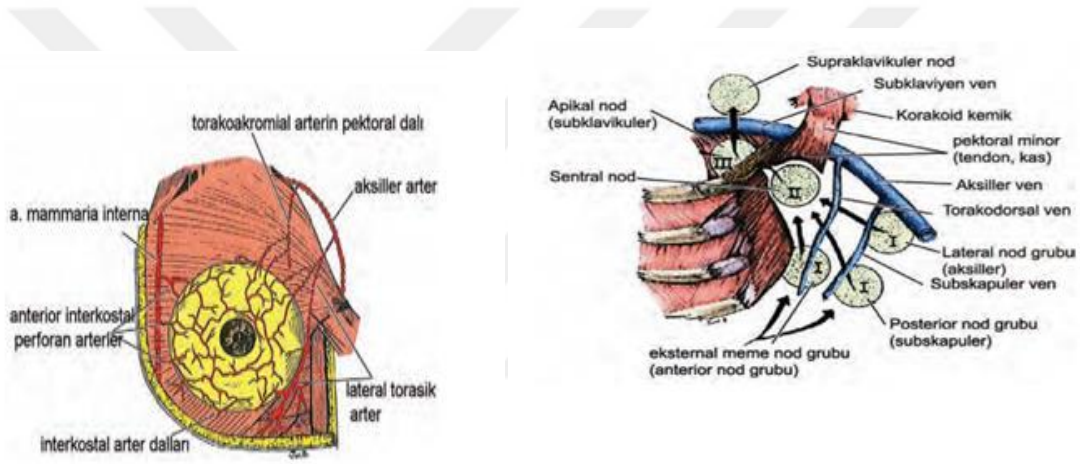
Şekil 2.1.1. Memenin Tanjensiyel ve Sagital Kesimi

“Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites”; LJ Romrell, KI Bland; The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Vol. I, 4th edition, eds: KI Bland ve EM Copeland; Saunders Elsevier 2009’dan modifiye edilmiştir.



## Memenin Damarları

Memenin arteriyel kanlanmasını aksiller arterin dalları, internal torasik arter (anterior interkostal dalları aracılığıyla) ve bazı posterior interkostal arterler sağlar. Anterior interkostal arterlerden genellikle ikincisi en büyüktür ve üçten beşe kadar üst meme, meme başı ve areolayı besler. Memeyi besleyen aksiller arterin dalları üst torasik arter, lateral torasik ve subskapuler arterler ve torakoakromial trunkusun pektoral dallarıdır (16). Memenin venöz drenajı areola çevresindeki pleksustan başlar ve bu bölgeden ve parankimal dokudan devam ederek yukarıda bahsi geçen arterlere eşlik eder; ancak ek yüzeysel venöz bir pleksus da vardır (17). Memede yapısal olarak yoğun interlobüler dokuda lobüllere oranla daha yoğun vaskülarizasyon görülmektedir (18).



“Meme, aksilla ve göğüs duvarlarının arteriyel beslenmesi. Meme beslenmesi, 3 major arterden olur: 1) Mediali, internal torasik arterden çıkan anterior perforan interkostal dallarıyla; 2) laterali, torakoakromiyal trunkusun pektoral dalı veya lateral torasik arter dalları (torakoakromiyal trunkus ve lateral torasik arter aksiller arterin dallarıdır.); 3) interkostal arterin lateral kutanöz dalları. Aralıklı çizgiyle gösterilen arterler göğüs duvarı kaslarının derinliğinde ve aksillada olup kasları geçerek memeyi beslerler.”

“Meme, aksilla ve göğüs duvarlarının arteriyel beslenmesi. Meme beslenmesi, 3 major arterden olur: 1) Mediali, internal torasik arterden çıkan anterior perforan interkostal dallarıyla; 2) laterali, torakoakromiyal trunkusun pektoral dalı veya lateral torasik arter dalları (torakoakromiyal trunkus ve lateral torasik arter aksiller arterin dallarıdır.); 3) interkostal arterin lateral kutanöz dalları. Aralıklı çizgiyle gösterilen arterler göğüs duvarı kaslarının derinliğinde ve aksillada olup kasları geçerek memeyi beslerler.”

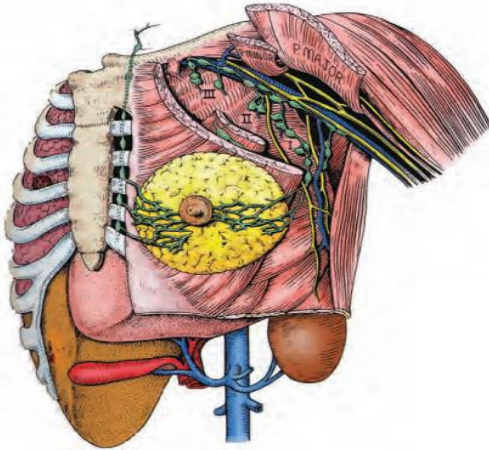
**Şekil 2.1.2.** “Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites”; LJ Romrell, KI Bland; The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Vol. I, 4th edition, eds: KI Bland ve EM Copeland; Saunders Elsevier 2009’dan modifiye edilmiştir.

## Memenin Lenfatik Drenajı

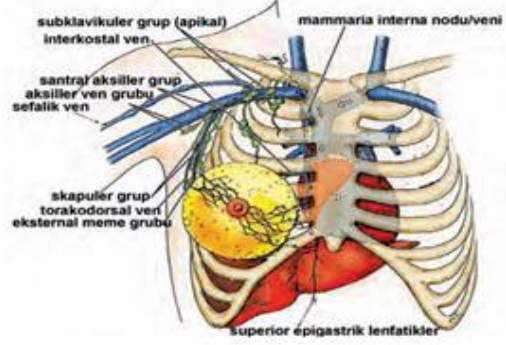
Memenin lenfatik akımı başlıca aksiller lenf nodlarından; ancak bunun yanısıra nonaksiller lenf nodları olan mamma interna arteri ve veni boyunca lokalize mamma interna lenf nodlarına da bazı kimselerde akım mevcuttur (Şekil 2.1.3.). Yapılan çalışmalarda sadece aksillaya drenaj %80-97, hem aksillaya hem mamma interna lenf nodlarına drenaj %20-25 oranda ve sadece mamma internaya lenfatik akım ise %3-6 oranda gerçekleşmektedir (19).

Aksiller bölgede pektoral minör kasıyla komşuluğuna göre gruplandırılan 20-40 aksiller lenf nodu vardır. Aşağıdan yukarı doğru:

- Alt grup lenf nodları (Level I), pektoral minör kasının laterali ve aşağısında;
- Orta grup lenf nodları (Level II), pektoral minör kasının arkasında;
- Üst grup lenf nodları (Level III), pektoral minör kasının üst kenarının yukarısındaki lenf nodlarını kapsamaktadır (Şekil 2.1.1).



Memenin lenfatik drenajı



“Memenin lenfatik drenajıyla ilişkili başlıca lenf nodu nodu grupları pektoral minör kasıyla komşuluklarına göre belirtilmiştir: Level 1 (I) pektoral minor kasının lateralindeki lenf nodlarını; level 2 (II) pektoral minörün arkasındaki lenf nodlarını; level III ise kasın medialindeki lenf nodlarını kapsamaktadır.”

**Şekil 2.1.3.** “Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites”; LJ Romrell, KI Bland; The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Vol. I, 4th edition, eds: KI

### 2.1.2. Memenin Histolojisi

Erişkin kadında her meme dokusu deri ve deri altındaki “lob” adı verilen (Şekil 2.1.1) 15-20 grup geniş sekretuar bezlerden meydana gelir. Meme morfolojisi üzerindeki en önemli etkenlerden biri ise hem her memenin kendi içinde hem de aynı kadının iki memesi arasındaki heterojenitedir (20).

Meme dokusu, dallı tubuloalveoler yapıdan oluşmuş olduğu kabul edilse de, aslında gerçek alveoler yapı gebelik sırasında meydana gelmektedir. Memenin lobülleri gevşek bir bağ dokusu yapısında ve hücreden zengin olan bir stroma içinde bulunmakta ve bazı hormonlarla uyarılmaktadır (21). Terminal duktal lobuler üniteler (TDLU) meme bezlerinin fonksiyonel üniteleridir. Her TDLU intralobüler duktustan ve buna bağlı meme bezi kesecikleri olan sakküllerden (veya “duktül”) meydana gelmektedirler. Bu sakküller gebelik ve laktasyon esnasında salgılanan hormonların sayesinde “asini” veya “alveoli” adı verilen sekretuar ünitelere farklılaşmaktadır (22).

### 2.1.3. Memenin Fizyolojisi

Tüm kadınların hayatı süresince menstrüel dönem, gebelik, laktasyon ve menopoza dönemleri ile bağlantılı olarak meme dokusunda fizyolojik değişiklikler olur. Memedeki bu değişiklikler intrauterin hayatta da etkili olan progesteron, büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), östrojen, prolaktin, adrenal kortikoidler ve triiodotironin gibi hormonlar ile kontrol edilmektedir.

Memenin üç gelişimsel evresi vardır. Birinci evre doğum ile puberte arasındaki zaman içerisinde olur. Diğerleri menstrüel siklus ve menopoza fazıdır.

## 2.2. Memenin Muayenesi

Muayene *inspeksiyon* ile başlar. Genelde bilateral memenin boyutu ve biçimi eşittir, simetriktir. Fakat asimetri, boyut ve biçim farklılıkları her daim malignite işareti değildir. Yakın zamanlarda ortaya çıkan bir asimetri benign ve malign patolojilerde de olabileceği için ileri tetkik gerekebilir.

Yüzeysel yerleşimli tümörler meme cildinde retraksiyon veya meme dış hatlarında gözle görülen biçim değişikliklerine sebep olabilir. Cilt retraksiyonları, tümörün cilde direkt invazyonu haricinde, tümörün karakterini belirleyen bir özellik değildir. Ciltteki bu retraksiyonlar genellikle malign patolojileri düşündürse de bazen benign patolojilerde de görülebilirler.

Meme cildinin yaygın ödemi malign patolojilerin belirtisi olabilir, radyoterapi tedavisi almış memelerde de görülebilir.

Meme derisindeki eritem, selülit veya apseye sekonder olabileceği gibi, deri lenfatiklerinin tutulduğu inflamatuvar meme kanserinin belirtisi olabilir. İnflamatuvar meme kanserinde meme derisi ödeminde ısı artışı ve hassasiyet olmayabilir. Meme başındaki ülser ve pullanmalar Paget hastalığına ait bulgulardır (23).

Meme muayenesinin ikinci aşaması *palpasyondur*. Muayeneye hasta oturur pozisyonda aksiller ve supraklavikuler lenf bezlerinin incelemesiyle başlanır. Ele gelen lenf bezlerinin boyutu ve karakteri (yumuşak-sert, hareketli-sabit, ağrılı-ağrısız), tek veya çok sayıda olduğu veya birbirine yapışık olup olmadığı araştırılmalıdır (23).

Supraklaviküler lenf bezlerinin ele gelmesi daha ileri tetkik gerektirir.



Resim 2.2.1.

Sol koltuk altı muayenesi.

Premenopozde kadınlarda görülebilen düzensiz nodüler meme yapısı palpasyonda karışıklıklara yol açabilirken, patolojik değildir. Memelerin en iyi muayene zamanı menstruasyondan sonraki haftadır. Bir kitle palpe edilirken büyüklüğü, biçimi (yuvarlak, uzun, lobüler vs), mobilitesi, kıvamı (sert, yumuşak, orta sertlikte), yüzeyi (düzgün, nodüler) değerlendirilmelidir (23).

## 2.3. Meme Hastalıklarında Belirtiler

### 2.3.1. Memede Kitle

40 yaş üstü kadında fizik muayenede saptanan bir kitle aksi ispatlanıncaya kadar olası karsinom olarak kabul edilir. Meme kanserlerinin yaklaşık %30'unun 50 yaş ve altında görülebildiği unutulmamalıdır (24).

Kitleler en sık üst dış kadranda palpe edilir. Aksilla mamografi kapsamına alınamıyorsa yapılan muayene ile tespit edilen kuyruk bölgesindeki kitleler ek ultrason istemi ile değerlendirilmelidir (25).

Memedeki malign kitleler ağrısız, sert, düzensiz sınırlı, cilt ve fasyalara yapışık olma gibi özelliklere sahiptir.

Medüller meme kanserleri muayenede düzgün sınırlı ve mobil olmaları ile fibroepitelyal tümörler, fibroadenomlar ile karıştırılabilir. Klasik medüller karsinomda tümörün büyük boyutlara ulaşması sistosarkom veya dev bir fibroadenom ile benzerlik gösterebilir. Papiller meme kanserleri yavaş seyir gösterirler ve hasta anamnezinde uzun zamandan beri memesinde ağrısız, hastaya şikayet yaratmadan duran kitleden söz eder. Hastanın anamnezi size benign bir hastalık düşündürse bile patolojik tanı şarttır.

Memedeki kitlelerin tek veya çift taraflı, tek memede multifokal veya multisentrik özelliklere sahip olup olmadıkları değerlendirilmesi gereken hususlardır (26, 27, 28, 29, 30).

### **2.3.2. Memede Satelit Deri Nodülleri ve Cilt Metastazları**

Memedeki indeks tümörü merkez olarak kabul edersek bunun çevresinde lezyonlara satelit deri nodülleri denir. İleri evre meme kanserinin klinik bir bulgusudur.

Meme kanseri cilde en sık metastaz yapan kanserdir. Cilt tutulumu sıklıkla göğüs ön duvarına direk infiltrasyon ve/veya lokal invazyon ile karşımıza çıkmaktadır. Toraks anterior duvarına direk invazyon yoluyla metastaz daha sık gözlenmektedir. Yayılım lokal, lenfatik ve hematolojik yollarla olabileceği gibi uzak cilt metastazları daha çok hematojen yolla olmaktadır (31,32). Meme kanserinde %10 oranında cilt metastazı saptanmaktadır (33, 34, 35).

### **2.3.3. Memede Retraksiyon**

Memede özellikle de nipple areola kompleksi arkasına lokalize olan kitleler fibrozis nedeniyle klinik semptom olarak deri ve meme başında çekilmeler ile kendini gösterebilir. Meme kanseri fibrozis ile birlikte giden malignite olduğundan kanserin bu fibrotik komponenti oranında tümörün hemen üzerindeki deride ya da yakındaki deride yapılan muayeneler sırasında retraksiyon görülür duruma gelir (36).

### **2.3.4. Eritem ve Deri Ödemi**

Meme kanserine bağlı eritem iki şekilde kendini gösterir. Birincisi ve en sık görüleni tümörün hemen üzerindeki deriye yaklaştıkça venöz değişikliklere neden olarak üzerindeki

deride eritem yapmasıdır. Diğer inflamasyon şekli özel tipteki inflamatuvar tip meme kanserine (İMK) özgü klinik belirtisidir. Memede cilt ödemi cildin lenfatik drenajının obstrüksiyonu sonucu meydana gelmektedir. Meme lenfatığı lateralde aksillaya medialde mammaria interna lenf gruplarına drene olmaktadır. Bu lenf gruplarından birinde obstrüksiyon o lenf nodlarına drene olan bölgede deri ödeme neden olabilir.

İnflamatuvar meme kanserleri (İMK) meme kanserlerinin en az görülenidir. Genellikle kitle olmaksızın memede ödem, eritem, hassasiyet geliştirir ve memenin hızla büyümesi önemli bir klinik bulgusudur. İMK'nin klinik görünümüne dermal lenfatik damarlardaki tümör embolileri sebep olmaktadır (37, 38, 39, 40, 41).

## **2.4. Memenin Görüntülenmesi**

### **Tarama Mamografisi**

Yapılan çalışmalar erken evre nonpalpabl lezyonların saptanmasında mamografinin diğer noninvaziv tekniklerden daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir görüntüleme metodu olduğunu göstermiştir. Bir cm ve altındaki küçük çaplı tümörleri, insitu duktal karsinom evresindeki lezyonları saptama olanağı vardır. Bu sebeple asemptomatik vakalarda küçük boyutlarda saptayabilmek için kullanılan en önemli tanı yöntemi (42).

Taramalara, meme kanser prevalansının artmaya başladığı 40 yaşından sonra başlanması tavsiye edilmektedir. Tarama programları uygulanan ülkelerin ulusal rehberlerinde, önerilerde 40-50 yaş arasındaki uygulamalarda fikir uzlaşması yoktur, 50 yaş üzerinde ise tüm kadınlara tarama yapılması tavsiye edilmektedir (43).

Tarama periyodları farklı rehberlerde 1-2 yıl arası sürelerde güncellenmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi tarafından, toplum kökenli tarama 50 yaş üzerinde kadınlara iki yılda bir önerilmektedir (44).

### **Tanısal Mamografi**

Mamografi, lezyonları uzanım ve boyutuna göre değerlendirmesinin yanında multifokal-multisentrik özelliklerini ve diğer memede olabilecek gizli odakları göstermede etkin tanısal bir yöntemdir.

### **Meme parankim yapısı**

Mamografik değerlendirmede meme parankim yapısının tanımlanması mamografinin lezyon saptamadaki duyarlılığını ortaya koyar.

*BİRADS sistemine göre 4 tip meme yapısı tanımlanmaktadır (45):*

**Tip 1:** Yağ dokusundan zengin parankim yapısı (%25 altında glandüler).

**Tip 2:** Yağ ve dağınık fibroglandüler doku elemanları içeren parankim yapısı (%25-50 glandüler).

**Tip 3:** Heterojen dens meme yapısı (%50-75 glandüler).

**Tip 4:** Çok dens meme yapısı (%75 üzerinde glandüler).

Mamografinin sensitivitesi tip 1 ve tip 2 memelerde yüksektir, tip 3 ve tip 4 yapısındaki memelerde ise duyarlılık daha sınırlıdır.

## **BİRADS Sistemine Göre Lezyon Sınıflaması (45)**

### **Kategori 0 :**

Tamamlanmamış değerlendirmeyi tanımlar. Ek pozisyon ve US gibi ek incelemeler ya da önceki tetkiklere gereksinim vardır.

### **Kategori 1: Negatif**

Memelerde mamografik olarak lezyon ya da kuşkulu bulgu saptanmamıştır.

### **Kategori 2: Benign Bulgular**

Malignite kuşkusu taşıyan bir bulgu yoktur. Kalsifik fibroadenom, yağ içerikli lezyonlar (lipom, galaktosel, yağ kisti, hamartom gibi), sekretuar kalsifikasyonlar gibi karakteristik görünümleri olan benign lezyonların saptanması durumunda bu kategori kullanılır.

### **Kategori 3: Yüksek Olasılıkla Benign bulgular**

Malignite olasılığı çok düşük olan (%2'den az) lezyonları tanımlar. Kalsifiye olmamış keskin sınırlı solid kitle, fokal asimetri ve küme yapmış yuvarlak kalsifikasyonlar bu grupta yer almaktadır. Bu kategoride değerlendirilen lezyonlara 6 aylık kısa aralıklı takip önerilir. Lezyon 2-3 yıllık takipte stabil ise kategori 2 lezyon kabul edilir ve rutin takibe geçilir. Takip sırasında lezyonun boyut ya da yaygınlığında değişiklik olursa biyopsi önerilir.

### **Kategori 4: Kuşkulu Bulgular**

Bu kategorideki lezyonlarda malignite olma olasılığı kategori 3'ten fazladır ve biyopsi endikasyonu vardır.

### **Kategori 5: Yüksek Olasılıkla Malign Bulgular**

Bu grup lezyonların malign olma olasılıkları çok yüksektir (%95'in üzerinde). Biyopsi ve uygun tedavi yaklaşımı gereklidir.

## **Kategori 6: Bilinen Malignite**

Bu kategori biyopsi ile malignite tanısı konmuş ve kesin tedavi öncesi inceleme yapılan hastalar için kullanılır.

### **Meme Hastalıklarının Tanısında Ultrasonografi**

Karsinomlar in situ veya invaziv özellikte olabilirler fakat karsinomun in situ olması; in situ yayılım çok geniş olabileceğinden veya multisentrik-multifokal bir başlangıç gösterebileceğinden küçük boyutlu olacağı anlamına gelmez. İn situ kanserlerden lobüler karsinoma in situ (LKIS) genellikle patoloji raporunda yer alan bir patolojik tanı olup klinik, mamografik veya sonografik olarak tipik bir özelliği yoktur. Duktal karsinoma in situ (DKIS) ise geniş bir biyolojik davranış spektrumu gösterdiğinden görüntüleme bulguları lezyondan lezyona değişiklik gösterebilir (46).

DKIS'nin tanısı mikrokalsifikasyonların saptanmasıyla mümkün olduğundan mamografi bu alanda daha önceliklidir fakat ultrasonografinin de tercih edilebileceği durumlar vardır (47).

### **Meme Radyolojisi-MRG**

Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi; invaziv meme kanseri tanısında kullanılan tüm meme görüntüleme yöntemleri arasında duyarlılığı en yüksek olanıdır. Yapılan çalışmalarda MR sensitivitesi %93-100 arasında gösterilmiştir. Ancak MR incelemenin spesifitesi sensitivitesi kadar yüksek olmayıp %33-97'dir (48).

#### **Endikasyonları;**

1. Tümörün saptanması ve tümör boyutlarının değerlendirilmesi,
2. Multisentrik ya da multifokal ek odakların gösterilmesi,
3. Pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonunun belirlenmesi
4. Kontralateral meme glandında tümör olup olmadığının belirlenmesi
5. Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası
  - Pozitif cerrahi sınır varlığında rezidü tümörün değerlendirilmesi,
  - Lokal nükslerin değerlendirilmesinde uygulanabilir.
6. Primeri bilinmeyen aksilla metastazı olan olgular
7. Neoadjuvan kemoterapiye cevabın değerlendirilmesi

### **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**

İşaretili metabolitlerin kullanılarak (örn: florlanmış glikoz (18 FDG) metabolik aktivite, vaskülarizasyon, oksijen tüketimi ve tümör reseptörü durumundaki değişiklikleri



saptayabilen bir görüntüleme methodudur. Lokal ileri ve inflamatuvar meme kanserinde neoadjuvan tedavi öncesi ve yüksek riskli hastalarda lokal veya uzak yayılımların saptanması ve evreleme için kullanılmaktadır.

## **2.5. Meme Kanseri Epidemiyolojisi**

Meme kanseri kadınlar arasında % 30 görülme oranıyla en fazla tanı konulan kanser türüdür. Kadınlar arasında kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır (48). Meme kanseri insidansı Kuzey Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kuzey ve Batı Avrupa'da daha yüksek iken Asya ve Avrupa'da daha düşüktür (48). Ülkeler arasındaki bu değişkenliğin sebebi beslenme alışkanlığı, vücut ağırlığı, menarş yaşı, emzirme, gebelik sayısı ve geç yaşta ilk doğumunu yapmak gibi etkenlerdir (48).

## **2.6. Meme Kanserinde Risk Faktörleri**

*Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür (49):*

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menopoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma, kürtaj)
3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)
5. Diğer faktörler (meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi [BMI])

### **2.6.1. Yaş**

Meme kanseri için en önemli risk faktörleri artan yaş ve kadın cinsiyetidir. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. 40 yaşın altında sporadik meme kanseri görülme olasılığı düşük iken, 40 yaşın üstünde bu oran artmaktadır (50). Meme kanseri görülme sıklığı, 50 yaş ve 70 yaş olmak üzere 2 yerde pik yapar. Az diferansiye ve yüksek dereceli kanserler daha erken yaşlarda görülürken, hormon sensitif ve yavaş büyüyen tümörler daha ileri yaşlarda görülmektedir (51).

### **2.6.2. Ailesel Faktörler**

Ailede özellikle birinci derece akrabalarda meme kanseri varlığı, meme kanseri gelişme riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Anne veya kız kardeşinde meme kanseri öyküsü

olanlarda risk 4 kat, iki ya da daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü olanlarda risk 5 kat artmaktadır (52).

*Meme kanseri riskinin arttığı durumlar (53):*

- İki ya da daha fazla akrabasında meme ya da over kanseri olanlar
- Ailede 50 yaşından önce meme kanseri öyküsü olanlar
- Ailede hem meme hem over kanseri öyküsü olanlar
- Meme kanseri olan erkek akrabası olanlar
- BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonuna sahip olanlar
- Atelektazi telenjiyektazi öyküsü olanlar

### **2.6.3. Genetik Faktörler**

Meme kanseri olgularının %20-30'unda aile öyküsü mevcut olup %5-10'unda ise genetik yatkınlık görülmüştür (54). Bu yatkınlığa neden olan mutasyonlar başta BRCA1 ve BRCA2 olmak üzere PTEN, TP53, MLH1, MLH2, CDH1 ve STK11 genlerinde meydana gelen mutasyonlardır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları genel toplumda %1 oranında görülürken, Askenazi Yahudileri gibi bazı etnik gruplarda daha fazla görülmektedir (54).

Ailevi meme kanseri olgularının %15-20'sinde BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu saptanmıştır (55). BRCA1, 17. kromozomun üzerinde bulunurken, BRCA2 geni 13. kromozomun uzun kolu üzerinde bulunmaktadır. Her iki gen; DNA integrasyon ve transkripsiyon regulasyonunu sağlayan tümör supresör proteinlerin kodlarını taşımaktadır.

BRCA2 mutasyonu olan kadınlarda meme kanseri; östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitif ve Her2 negatif ve yüksek gradlı olma eğilimindedir (56, 57).

*Aşağıdaki maddelerden birisinin varlığı BRCA1/ BRCA2 testi için endikasyon oluşturur(58):*

1. Ailede BRCA1/BRCA2 mutasyonu olan birey varlığı
2. Meme kanseri olan hastada aşağıdakilerden bir ya da fazlasının varlığı
  - a. 45 yaş ve altında tanı almış olmak
  - b. 50 yaş altında tanı almış olmak ve ailede en az bir yakın akrabasının 50 yaş altında meme kanseri ve/veya over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser olması
  - c. Kişide biri 50 yaş ve altında olmak üzere iki primer meme kanseri varlığı
  - d. Herhangi bir yaşta tanı almış olmak ve ailede en az iki yakın akrabasının herhangi bir yaşta meme kanseri ve/veya over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser olması

- e. Ailede meme kanseri olan 1., 2. ve 3. derece erkek akraba öyküsü
- f. Kendisinde over/fallop tüpü/primer peritoneal kanseri varlığı

3. Erkek meme kanseri olgusu

4. Over/fallop tüpü/primer peritoneal kanseri olgusu

5. Yukarıdaki koşulları taşıyan bir 1., 2. ve 3. derece akraba varlığı

#### **2.6.4. Hormonal ve Endokrin Faktörler**

Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerden birisi östrojen gibi üreme hormonlarına fazla miktarda maruz kalınmasıdır. Östrojenler, meme dokusunda normal ve neoplastik hücrelerin büyümesini indüklerler ve replikasyon gösteren hücreler bu uyarıya daha duyarlıdır. Östrojenlerin tümör hücreleri üzerine direkt etkileri de vardır ve mitojenik büyüme faktörlerinin salgılanmasına sebep olurlar (59).

Meme kanseri risk faktörleri; erken yaşta menarş, geç menopoza, ilk doğumun geç olması ya da hiç doğum yapmama, laktasyon süresinin kısa olmasıdır (60).

Nulliparite, meme kanseri rölatif riskinde 1,2-1,7 artışa neden olur (61). Multiparitenin meme kanserinden koruyucu etkisi ise tartışmalıdır (62, 63).

Oral kontraseptif kullanımı (OKS) ve meme kanseri gelişme riskini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Özellikle ailede meme kanseri öyküsü olanlarda OKS kullanımı, meme kanseri riskini arttırmaktadır (64). OKS kesilmesi ile risk azalır ve 10 yıl sonra genel popülasyonla aynı seviyelere gelir (65).

#### **2.6.5. Diyet ve Çevresel Faktörler**

Danaei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dünya üzerindeki meme kanserinden ölümlerin %21'i alkol kullanımı, obezite, fiziksel inaktiviteyle ilişkili bulunmuştur (66). Ancak diyet ile meme kanseri arasında direkt bir ilişki olmadığını savunan çalışmalar da bilinmektedir.

*Obezite*; postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini arttıran bir faktördür. Zayıf kadınlarla mukayese edildiğinde, fazla kilolu kadınlarda meme kanseri riski 1.5 kat, obezlerde ise 2 kat daha fazla saptanmıştır (67). Kadınlarda kilo artışının meme kanseri riski ile doğru orantılı olduğu düşünülmektedir. Her 5 kilo artışında risk 1.08, her 15-20 kilo artışında meme kanseri görülme riski 1.5 kat artmaktadır (68).

Premenopozal dönemde obezitenin menstruasyon düzensizliğine yol açıp, östrojen maruziyetini azaltmasına bağlı olarak meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir; ancak sadece hormon pozitif meme kanseri grubunda net olarak gösterilebilmiştir (69).

*Fiziksel inaktivitenin* meme kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir. Düzenli olarak fiziksel egzersiz yapan kadınlarda meme kanseri gelişme riski %10-20 daha az tespit edilmiştir (70).

*Alkol* kullanımı da meme kanseri ile ilişkili bulunmuş ve günde 10gr eş değeri alkol tüketen kadınlarda meme kanseri riski %7-12 daha fazla saptanmıştır. Bu riskin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir (71).

*Sigaranın* meme kanseri gelişimi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. 2009 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı' nın 150 çalışmayı inceledikten sonra yaptığı açıklama; meme kanseri ile sigara arasında ilişki olmadığı yönündedir (72). Ancak son yıllarda Amerikan Kanser Topluluğu'nun yaptığı bir meta analizde; sigara içen kadınların içmeyenlere göre %12 daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğu gözlenmiştir (73).

*Hormon replasman tedavisi (HRT) ve oral kontraseptif kullanımı*; HRT alan kadınlarda, tedavi yöntemi ve tipinden bağımsız olarak meme kanserine yakalanma riski artmıştır. Yapılan çalışmalar oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki saptayamamıştır.

*Radyasyon maruziyeti*; özellikle 10-14 yaş arasında, memenin geliştiği dönemde, meme kanseri riskini arttırmaktadır. Hayatın ilk 3 dekatında göğüs bölgesine yapılan terapötik radyoterapi işlemi de aynı şekilde meme kanseri riskini arttırmaktadır. Kırkbeş yaşından sonra radyasyona maruz kalmanın veya radyoterapinin meme kanseri riskini etkilemediği düşünülmektedir (74).

Obezite, fiziksel inaktivite, kötü beslenme ve metabolik sendrom, kanserli bireylerde azalmış genel sağkalım ve azalmış kansere özgü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (75).

Tanı anında *obezite*, meme kanseri tanısı sonrası daha kötü prognozla ilişkili bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, tanı sonrası kilo alımının etkisini gözlemlemek için daha fazla çalışma gerekmektedir (75).

*Obezite ile ilgili diğer çalışmalar:*

- 70 farklı adjuvan çalışmada 80.000 kadını içeren EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) tarafından sunulan bir meta-analiz, hormon reseptör-pozitif olan obezlerde, hormon reseptörü pozitif olan normal kilolu premenopozal kadınlara göre mortalitede %5'lik mutlak bir artış saptamıştır.

- ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) çalışmasında, vücut kitle indeksi (VKİ) > 35 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda VKİ < 25 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlara göre %60 oranında daha yüksek nüks riski saptanmıştır. ABCSG-12 (Analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial-12) çalışmasında overyan supresyon ve anastrozol ile tedavi edilen obez premenopozal kadınlarda benzer bir sonuç elde edilmiştir.
- ECOG E1199 (The Eastern Cooperative Oncology Group) çalışmasında kemoterapi (doksorubisin, siklofosfamid ve bir taksan) ile tedavi edilen hormon reseptör-pozitif tümörleri olan obez kadınlar, obez olmayan kadınlara kıyasla yüzde 20 daha yüksek nüks riskine sahipti.
- Breast International Group (BIG) 02-98 çalışmasının verilerine göre de hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından obezitenin bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir.

Gözlemsel çalışmalar ayrıca, meme kanseri tanısı anındaki *obez* hastalarda daha yüksek oranda meme kanseri rekürrensi, daha yüksek oranda kansere bağlı mortalite ve genel mortalite oranı bildirmiştir (74). Elde edilen verileri içeren bir meta-analizde, tanı anında obez olan kadınlarda %35 daha yüksek meme kanseri mortalite oranı ve %41'lik daha yüksek genel mortalite oranı saptanmıştır. Mortalitedeki bu artış hem postmenopozal kadınlarda hem de premenopozal kadınlarda görülmüştür (75).

### **2.6.6. Memenin Premalign ve Benign Lezyonları**

DCIS ve LCIS olan olgularda meme kanseri gelişme riski genel popülasyona göre 8-10 kat daha fazladır (76).

Memenin benign lezyonları 3 kategoride incelenir.

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

Nonproliferatif lezyonlarda meme kanseri riskinde belirgin artış olmazken, atipi olmayan proliferatif lezyonlarda risk genel popülasyona göre 1.5-2 kat daha fazla, atipili proliferatif lezyonlarda ise risk 4-5 kat daha fazladır (77). Ayrıca yüksek meme dokusu yoğunluğu, meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür (78).

**Tablo 2.6.6.** Epitel meme lezyonları ve invaziv karsinom gelişme riski (79)

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

## 2.7. Meme Kanserinden Korunma ve Tarama

### Yüksek riskli hastalarda risk azaltıcı tedaviler (23):

*Bu amaca yönelik olarak tanımlanmış olan yaklaşımlar:*

1. Yakın izlem (Tarama)
2. İlaçla önleme (Kemoprevansiyon)
3. Cerrahi
  - a. Risk azaltıcı mastektomi
  - b. Risk azaltıcı ooferektomi

Meme kanseri taramaları için en fazla kabul edilen öneriler ACS (American Cancer Society) önerileridir.

*Ekim 2015'te güncellenen öneriler normal riske sahip kadınlar için şu şekildedir:*

- 40-44 yaş arası isteğe bağlı yıllık mamografi çekilmesi,
- 45-54 yaşları arasında kesinlikle yıllık mamografi çekilmesi,
- 55 yaş ve üzeri kadınlarda ise 2 yılda bir mamografi takibi veya hastanın isteğine bağlı yıllık mamografi çekimine devam edilmesi,
- Tetkikin hastanın sağlıklı olduğu ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olduğu sürece yapılması öneriliyor (80).

Ancak;

- Kişide BRCA 1 veya BRCA 2 gen mutasyonu olması,
- Kişinin 1. derece akrabalarında (anne-baba, kardeş veya çocuk) BRCA 1 veya BRCA2 gen mutasyonu olması ve kişinin kendisinin mutasyon analizi yaptırmamış olması,
- 10-30 yaşları arasında göğüse radyoterapi verilmiş olması,
- Li-fraumeni, Cowden veya Bannayan-riley-ruvalcaba sendromundan birinin olması veya 1. derece yakınlarında bu sendromlardan herhangi birinin olması,

durumunda ise meme kanseri riski %20-25 oranında artmaktadır. Bu kadınlarda taramaya 30 yaşından itibaren başlanması ve taramada yıllık mamografi görüntülemeye ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi önerilmektedir (81).

## **2.8. Meme Kanserinde Histopatolojik Sınıflama**

Histolojik olarak meme karsinomları in situ ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İn situ karsinomlarda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı kalırken, invaziv karsinomda malign hücreler bazal membranı aşmış stromaya invazyon gösterir. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve vasküler yapıları invaze ederek, bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilmektedirler.

### **Meme kanseri aşağıdaki gibi sınıflandırılır:**

- |                                   |                            |
|-----------------------------------|----------------------------|
| -Duktal karsinoma in situ (DCIS)  | -Filloides tümör           |
| -Lobüler karsinoma in situ (LCIS) | -Memenin Paget hastalığı   |
| -İnvaziv duktal karsinom          | -İnflamatuvar meme kanseri |
| -İnvaziv lobüler karsinom         | -Metaplastik karsinom      |
| -Mikroinvaziv karsinom            |                            |
| -Tübüler karsinom                 |                            |
| -Müsinöz (kolloid) karsinom       |                            |
| -İnvaziv kribriform karsinom      |                            |
| -Papiller karsinom                |                            |
| -Medüller karsinom                |                            |

## **Meme kanserleri hormon reseptör durumları ve c-erbB-2 onkoprotein over ekspresyon durumuna göre;**

-Luminal A (ER +, PR+ ve HER-2 -),

-Luminal B (ER+ ve/veya PR+ ve HER-2 +/-),

-HER-2 pozitif (ER ve PR -, HER-2 +) ,

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

-Null tip veya sınıflandırılmayanlar (tüm belirteçler negatif) olarak gruplandırılır.

Yapılan çalışmalar bu grupların prognozunun farklı olduğunu göstermiştir. Luminal özellik taşıyan tümörler daha iyi gidişat gösterirken, bazaloid ve HER-2 pozitif grup en kısa hastalısız ve genel sağkalıma sahiptir (82).

### **Duktal Karsinoma In Situ**

Duktal karsinoma in situ, malign değişim gösteren memenin duktal epitel hücrelerinin bazal membranı aşmadığı ve dolayısıyla stromaya, kan ve lenf dolaşımına geçemediği malignitelerdir. Bu kanserlerin invazyon yeteneğinin olmaması ve metastaz yapmaması, invaziv kanserlerden farklı olan özellikleridir. İntraduktal karsinom veya noninvaziv karsinom olarak da isimlendirilebilir. DKİS histolojik olarak metastaz potansiyeli olmamakla birlikte yaklaşık %1-2'sinde hem gizli invazyondan dolayı, hem de beklenmeyen rezidüel hastalığın invaziv meme kanserine dönüşümünden dolayı sonradan metastaz gelişmektedir (23).

### **Lobüler Karsinoma In Situ**

Malignite olarak kabul edilmeyen lobüler karsinoma in situ, duktusların sonundaki lobülden köken alır ve memede diffüz olarak dağıldığından çoğunlukla palpe edilemeyen bir kitle olarak karşımıza çıkar. Kırk elli yaşlarındaki kadınlarda görülür (83).

LKİS tanısı, farklı bir sebeple biyopsi yapılan hastada insidental konmaktadır. DKİS'nin aksine kitle meydana getirmez, meme başı akıntısına sebep olmaz ve nadiren mammografik bulgular (kalsifikasyonlar) gösterir. Daha sonra kanser gelişme riski yılda yaklaşık %1 olup, bu risk her iki meme için de benzerdir (23).



## **İnvaziv Duktal Karsinom (IDC)**

Meme karsinomlarının en sık görülen tipidir. İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %47-75'ini oluşturur (84). Genellikle 50 yaş civarında görülür. Bu tümörler ortalama 2 cm çapındadırlar. Bazen 4-5 cm hatta daha fazla çapa ulaşan, oldukça sert kıvamlı, sınırları kolayca seçilebilen tümörlerdir. Malignite odağı gerçekte çoğu kez iyi sınırlı değildir ve çevre dokulara doğru invazyon gösterirler (85, 86). Meme areolasında retraksiyon, peau d'orange görünümü, Paget hastalığı ya da masif kitleler şeklinde görülebilirler. Toraks duvarına invaze olurlar meme derisine infiltrasyon gösterirler ve meme areolasında retraksiyonlara sebep olurlar.

**Mikroinvazyon;** nadir görülen meme lezyonları olup, meme karsinomlarının %0,5'ini meydana getirirler. Duktal karsinoma in situ'ların %13,5'inde mikroinvazyon tespit edilmiştir. Mikroinvazyon için mutlak bir standardizasyon yoktur. Günümüzde kabul gören 1 mm'den küçük birden fazla odak ya da 2 mm'den küçük tek odaktaki invazyon mikroinvazyon olarak adlandırılmaktadır (23).

## **İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC)**

Tüm invaziv meme kanserlerinin %0,7-14'ünü oluşturur. Küçük hücrelerin lineer büyüme paterni ile karakterizedir (87). ILC ortalama yaşı 45-57 olup 26-86 yaşları arasında görülmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda palpabl bir kitle saptanır. Daha geniş tümörler üzerindeki deriye infiltre olabilir veya meme başı retrakte olabilir. Tümör hücrelerinin diffüz büyüme paterni göstermesi düzgün sınırlı bir kitle oluşturması sebebiyle bazı lobüler karsinomların teşhisi zordur. Lezyonlar klinik olarak dansite gösteren bir alan olarak palpe edilebilir, mamografik olarak saptanamayabilir. Kalsifikasyonun yokluğu, hudutlarının net olmayışı ve multifokalite sebebi ile mamografik olarak görüntülenemeyebilir. Lezyonların %6-28'i bilateraldir (88).

## **Tübüler Karsinom**

Oldukça diferansiye bir invaziv meme karsinomudur. Tümörün iyi prognozlu oluşu sebebiyle diğer invaziv karsinomlardan ayrı olarak tanımlanmaktadır. Genellikle tümör çevre dokuya ışınal şekilde infiltrasyon yapan küçük nodüller şeklindedir. Tümörü elonge, oval ya da angular görünümde tubul yapıları oluşturur ve bu yapıları tek sıralı, pleomorfizm göstermeyen duktal hücreler döşer. Arada reaktif fibroblastik, yoğun kollajenöz, elastotik ve hiyalinize bir stroma bulunmaktadır( 89, 90). Sklerozan adenozezin infiltratif tipi ile ayırıcı tanısı zordur (91).

## **Müsinöz ya da Kolloid Karsinom**

Meme kanserlerinin %2-4'ünü meydana getirir. Çoğunlukla ileri yaşlarda görülmektedir ve yavaşça progrese olmaktadır. Böylece büyük jelatinöz kitlelerin oluşmasına sebep olmaktadır. Pür müsinöz karsinomların prognozu çok iyidir ve genellikle aksiller lenf nodu metastazı yapmazlar.

## **Papiller Karsinom**

Bu tümörler meme kanserlerinin %1,5-2,5'ini oluşturur. Hastaların ortalama %40'ında meme başından kanlı ya da seröz bir sekresyon gelir. Klinik olarak tümörün sınırlı veya lobüle bir görünümü vardır. Bu tümörler diğer meme tümörlerine oranla daha santral bir lokalizasyon gösterirler (92).

## **Medüller Karsinom - Atipik Medüller Karsinom**

Tüm meme kanserlerinin %5-7'sini oluşturan medüller karsinomlar 5-10 cm boyutuna ulaşan yumuşak, ete benzer tümörlerdir. Medüller karsinomlu hastalarda aksiler lenf nodu metastazı %43 iken 5 yıllık yaşam %82, invaziv duktal karsinomlu hastalarda aksiler lenf nodu metastazı %60 iken 5 yıllık yaşam %50' dir (93, 94, 95).

## **İnflamatuvar Meme Karsinomu**

Meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur (96). Hastaların çoğunluğu 50 yaş üzerinde postmenopozal dönemdeki kadınlardır. Cilt lenfatiklerinin tümör hücreleri tarafından tutulması nedeni ile oluşan lenfatik tıkanıklık sonucu, lenfatik drenajın sağlanamamasına bağlı yaygın cilt ödemi gelişir. Bu klinik görünüm meme derisinde portakal kabuğu görünümü (peau d'orange) olarak adlandırılmaktadır. Memede kızarıklık, gerginlik ve meme derisinde kalınlaşma mevcuttur (97).

## **Metastatik Meme Karsinomları**

Memeye en sık metastaz yapan kontralateral meme karsinomudur. Erkeklerde en yaygın prostat adenokarsinomu memeye metastaz yapar. Bunlar dışında sırası ile lenfomalar, malign melanom, akciğer karsinomları, over karsinomları, gastrointestinal sistem tümörleri, mide karsinomları, serviks ve endometriyum karsinomları metastaz yapar (98, 99).

## **Memenin Paget Hastalığı**

Memenin Paget Hastalığı (MPH), meme başında ekzamatöz değişiklikler ile karakterize, ender bir meme kanseridir (100). Meme areolasındaki lezyonun başlamasından 1 yıl sonra

memede klinik olarak kanser saptandığından, lezyonun kendisi benign olmasına rağmen altta yatan maligniteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalık meme başı ve/veya areola epidermisinde lokalize bir adenokarsinom olarak değerlendirilebilir.

## **2.9. Meme Kanserinde Evreleme**

### **TNM’de Temel Bilgiler**

#### **Klinik Evre (Tedavi Öncesi Evre)**

Klinik evreleme, cerrahi rezeksiyon ve neoadjuvan tedavi öncesi yapılan tanısal çalışmalara dayanarak, fizik muayene, radyolojik bulgular (mamografi, ultrason, magnetik rezonans), bölgesel lenf nodlarının (aksiller, supraklavikuler, servikal) varlığı, primer tümör biyopsisi ve rezeksiyonsuz cerrahi eksplorasyonu kapsar. Primer tedavinin seçiminde belirleyicidir.

#### **Patolojik Evre**

Klinik evrelemede kullanılan tüm verilerle beraber cerrahi eksplorasyon, rezeksiyon, primer kanser, bölgesel lenf nodları ve metastatik bölgelerin makroskopik ve mikroskopik incelemesini kapsar. Prognoz tayini ve tedavi seçiminde önemlidir.

#### **Tedavi Sonrası Evre**

Cerrahi tedavi başlangıcı ile birlikte ya da öncesinde yapılan sistemik veya radyasyon tedavisi başlangıcında evrelenir. Neoadjuvan tedavi olarak adlandırılan bu tedavi genellikle solid organ tümörlerinde örneğin meme, akciğer, baş boyun tümörlerinde kullanılır. Evre III meme kanseri neoadjuvan tedavi sonrası evresi azalsa bile takipleri ilk evresine göre yapılmalıdır.

Primeri bilinmeyen maligniteler, örneğin aksiller lenf nodunda metastatik adenokanser olan bir olguda memede primer tümör tespit edilemediyse T0N1M0 olarak sınıflanır.

Tedavi sonrası rezidü tümör varlığı tedavinin etkinliğini, yapılabilecek farklı tedavi seçimini belirleyip, prognozu etkiler. Yine hastalığın nüksünün de göstergesidir

Sınır durumu (margin status) ile ilgili veriler; negatif marjın (cerrahi sınırdaki tümör yok), mikroskopik pozitif marjın (mikroskopik tutulum var), makroskopik pozitif marjın (fazlaca sınırdaki tümör var) ya da sınırlar belirlenemedi şeklinde değerlendirilir.

#### **Tümör Boyutu (T)**

Primer tümörün boyutu verilirken klinik bulgular (fizik muayene, radyolojik tetkikler, ultrasonografi, mamografi, magnetik rezonans) ve patolojik bulgular (gros ve mikroskopik) belirlenir.

Kullanılan patolojik tümör boyutu sadece invaziv komponenti içerir.

Özel çalışmalar için parça alınmasından önce primer boyut belirlenmelidir. (reseptör durumunu belirlemek için yapılan biyopsi gibi)

Çok sayıda biyopsi alınmışsa ilk radyolojik ve patolojik bulgular baz alınarak boyut saptanır.

Hasta neoadjuvan sistemik ya da radyasyon tedavisi almışsa tedavi öncesi patolojik boyutu belirlemek mümkün değildir. Tedavi sonrası boyut görüntüleme, makroskopik ve mikroskopik histolojik bulgulara göre saptanır.

Karsinoma in situ varlığında Tis olarak isimlendirilir. Subklasifikasyona göre duktal karsinoma in situ-Tis (DCIS), lobuler karsinoma in situ-Tis (LCIS) ya da Paget's-Tis (Paget's) olarak sınıflanır. Hem duktal hem lobuler olanlar Tis (DCIS) olarak sınıflandırılır.

1 mm'den daha büyük olmayan invaziv kanser mikroinvaziv kanser olarak tanımlanır. Eğer hastada tek bir odak varsa bunun mikroskopik ölçümü yapılır. Çok sayıda odak varlığında patolojik odak sayısı ve boyutlarını belirler. Tüm odakların boyutunu toplayarak vermez.

Aynı anda her iki memede kanser varsa ayrı ayrı evrelenir.

“İnflamatuvar karsinom” teriminin tipik cilt değişikliklerinin meme cildinin üçte biri ya da daha fazlasını içerdiği vakalarla sınırlandırılması gerekir. Dermal lenfatiklere yayılan invaziv karsinomun histolojik olarak varlığı, teşhis için destekleyici olmakla birlikte şart olmayıp tipik klinik bulguları olmayan dermal lenfatik yayılım, inflamatuvar meme kanseri teşhisi için yeterli değildir.

Ciltte çöküntü, meme başı retraksiyonu ya da T4 ve T4b'de tanımlanmamış değişikliklerde sınıflama değişimsiz boyutuna uyan evrede adlandırılır (T1, T2 ya da T3 gibi).

Tüm invaziv kanserlerin Nottingham histolojik derecesi kullanılarak derecelendirilmesi önerilmiştir (23).

## **Bölgesel Lenf Nodları (N)**

İnvaziv kanserli hastalarda tutulan aksiller lenf düğümü sayısı sağkalımı belirleyen en önemli prognostik belirteçtir. 10 yıllık sağ kalım oranı aksiller lenf düğümü tutulumu negatif olgularda %65 iken, 4 ya da daha fazla lenf düğümü tutulumu olan olgularda bu

oran %15'tir. Ayrıca evre 3'te çapı 2 cm'den daha büyük metastatik lenf düğümünün olması prognozu daha kötü hale getirmektedir (23).

Lenf nodunda birden fazla metastaz varlığında en büyük boyutlu olana göre sınıflandırılmalıdır (23).

### **Uzak Metastaz (M)**

Hastada klinik ve/veya radyolojik tetkikler ile uzak metastaz tespit edilemediğinde M0, bir veya daha fazla metastaz varlığında M1 olarak evrenir.

Anormal karaciğer fonksiyon testlerinde karaciğere spesifik radyolojik tetkikler, alkalen fosfataz ya da kalsiyum yüksekliğinde kemik sintigrafisi yapılabilir. Etyolojisi aydınlatılmayan anemi ya da sitopeni varlığında kemik iliği biyopsisi gerekebilir.

Şüpheli lezyonlarda biyopsi planlanır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) güvenilir, özellikle de iyi bir sitopatolojist varlığında yeterli bir yöntemdir. Negatif İİAB ya da sellüler atipi varlığında işlem tekrarı ya da diğer biyopsi teknikleri tercih edilmelidir.

CA 15-3, CA 27.29, CEA ya da diğer tümör belirleyicileri evrelemede kullanılmaz.

### **Meme Kanseri Evrelemesi için AJCC (American Joint Committee on Cancer) Evreleme Sistemi (101)**

#### **Primer Tümör ( T )**

**Tx:** Primer tümör değerlendirilemiyor.

**T0:** Primer tümör kanıtı mevcut değil.

**Tis:** Karsinoma in situ

**Tis (DCIS):** Duktal karsinoma in situ

**Tis (LCIS):** 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) direkt olarak yayılmış, aşağıda özellikleri belirtilen tümör

**T4a:** Göğüs duvarına yayılım

**T4b:** Ödem (peau d'orange dâhil) veya meme cildinin ülserasyonu veya aynı memeye sınırlı satelit cilt nodülleri

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

**T4d:** Memenin inflamatuvar karsinomu

### **Bölgesel Lenf Nodları ( N )**

#### **Klinik olarak:**

**Nx:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor .

**N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil.

**N1:** İpsilateral, hareketli aksiller lenf nodu/larına metastaz

**N2:** Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz

**N2a:** İpsilateral, 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:** İpsilateral infraklavikuler lenf nodu/larında metastaz

**N3b:** İpsilateral internal mamaryan lenf nodu/larında ve aksiller lenf nodu/larında metastaz

**N3c:** İpsilateral supraklavikuler lenf nodu/larında metastaz

#### **Patolojik olarak:**

**pNx:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

**pN0:** Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil.

**pN0 (i-):** İmmünohistokimyasal boyama ile negatif, histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil .

**pN0 (i+):** İmmünohistokimyasal 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 ve klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında veya internal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik hastalıkla beraber 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 ve klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında veya internal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik hastalıkla beraber 3'den fazla aksiller lenf nodlarında metastaz

**pN3c:** İpsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

## **Uzak metastaz ( M )**

**Mx** uzak metastaz değerlendirilemiyor .

**M0** uzak metastaz mevcut değil .

**M1** uzak metastaz mevcut.

**TNM Sınıflamasına göre evreler:**

**Evre 0:** Tis, N0, M0

**Evre IA:** T1, N0, M0

**Evre IB:** T0, N1mi, M0

T1, N1mi, M0

**Evre IIA:** T0, N1, M0

T1, N1, M0

T2, N0, M0

**Evre IIB:** T2, N1, M0

T3, N0, M0

**EvreIIIA:** T0, N2, M0

T1, N2, M0

T2, N2, M0

T3, N1, M0

T3, N2, M0

**Evre IIIB:** T4, N0, M0

T4, N1, M0

T4, N2, M0

**Evre IIIC:** Herhangi bir T, N3, M0

**Evre IV:** Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

## **2.10. Meme Kanseri Prognostik Faktörler**

Meme kanseri olan hastalardaki klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla progrese olabileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır:



- Tümör çapı
- Aksiller lenf gangliyonu tutulumu
- Histolojik tümör tipi, histolojik grad
- Hormon reseptörleri (Östrojen ve Progesteron reseptörleri)
- Tümör proliferasyon hızı (mitoz sayısı, Timidin işaretleme indeksi, S-faz reaksiyonu, immün histokimyasal işaretleyiciler)
- Moleküler prognostik faktörler (enzimler, c-erbB2, onkosüpresör genler)
- Yaş ve ırk gibi hastaya bağlı özellikler

Tümör çapı, koltuk altı tutulumu, tümörün histolojik özellikleri, hormon reseptörleri gibi faktörlerin prognoz belirlemedeki rolü çok iyi bilinirken; c-erbB2, tümör baskılayıcı genler gibi faktörlerin ise henüz net değildir (23).

### 2.10.1. Kişisel Faktörler

**Yaş:** Yaşın prognostik etkisi şu çalışmalarda gösterilmiştir:

- Fredholm ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan çalışmasında 35 yaş altı hastaların genellikle ileri evrelerde tanı aldığı ve östrojen reseptör (ER) negatif hastalık görülme oranının daha yüksek olduğu, bu hastaların daha agresif tedavi aldığı görülüp, 35 yaş ve altında tanı almanın bağımsız kötü bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (102).
- Toplum tabanlı yapılan randomize çalışmalar, yaşlı hastalarda (> 65 yaş) meme kanseri mortalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir (103).

**İrk:** Meme kanseri ile ilişkili ırksal farklılıklar kısmen sosyoekonomik sebeplerle açıklanabilir, ancak aynı zamanda Afrikalı Amerikalılar arasında görülen daha agresif seyirli tümör biyolojisi ile de ilişkili olabilir. Veriler, Afroamerikan kadınlar arasında meme kanseri tiplerinden daha agresif seyirli olan basal-like tipinin daha fazla görüldüğünü gösteriyor (104).

**Sigara:** Meme kanseri tanısından önce veya sonra sigara kullanımı meme kanseri mortalitesinde artış ile ilişkilidir. Meme kanseri tanısından önce bir yıl boyunca aktif olarak sigara içen hastaların meme kanserine bağlı mortalite oranları hiç sigara içmeyenlere göre yüksek bulunmuştur. Meme kanseri tanısı konulduktan sonra sigarayı bırakan hastalarda sigara içmeye devam eden grup ile karşılaştırıldığında meme kanseri mortalitesi daha düşüktür, bu da kanser tanısı aldıktan sonra sigarayı bırakmanın kansere bağlı sonuçları iyileştireceğini desteklemektedir (105).

## 2.10.2. Mamografik Özellikler

Mamografideki meme dansitesi meme kanseri için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen meme kanseri tanısı almış kadınlar için prognostik değildir (106). Multifokal (aynı meme kadranı içinde tanımlanan invaziv tümörler) veya multisentrik (ayrı göğüs kadranlarında tanımlanan invaziv tümörler) tümörlerin prognozu etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Bazı veriler kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ileri sürerken (107) diğer veriler multifokalitenin prognozu etkilemediğini göstermektedir (108).

## 2.10.3. Histopatolojik Faktörler

### Tümör Çapı

Meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (109). Tümör çapının klinik, radyolojik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (110).

Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısında da artış söz konusudur. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır (111). Aksiller tutulum göstermeyen primer meme tümörlü hastalarda tümörün meme içindeki yerleşimi de prognostik önem taşımaktadır ve medial tümörlere göre lateral yerleşimli tümörlerin aksiller metastaz yapma olasılığı daha fazladır. Tümörler büyüdükçe agresif seyir gösterirler.

### Aksiller Lenf Gangliyonu Tutulumu

Meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf gangliyonlarına metastaz olup olmadığı varsa da tutulan lenf gangliyonlarının sayısıdır (112).

İnvaziv tümörlerin aksine, in-situ (non-invaziv) tümörlerde aksiller tutulum oranı çok düşüktür (%2-3). Hastaların sağkalımlarıyla tutulan nod sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Tutulan nod sayısı arttıkça prognoz olumsuz etkilenmektedir. Hastaliksız sağ kalımın da tutulan nod sayısı ile ilişkisi vardır. Tutulan nod sayısı arttıkça tedaviye yanıtızsızlık oranı da artmaktadır (113).

Lenf nodu tutulumu tümörün büyüklüğü ile de ilişkilidir. Tümör çapı arttıkça tutulum riski artar (114). Aksillada yaygın tutulum olan olgularda hastalık nüks olasılığı yüksek

saptanmakla beraber tutulum göstermeyenlere göre çok daha erken nüks oranları görülmektedir (115).

Aksiller evrelemede güvenilirlik bakımından en az 10 nod disseke etmek optimal değerlendirme için gereklidir. Ancak “sentinel nod” biopsi tekniğinin cerrahi pratikte yerini bulmasıyla birlikte aksiller disseksiyon hakkındaki klasik görüşler de değişim eğilimine girmeye başlamıştır. Bu görüşe göre meme kanser hücreleri anatomik bir sırayla aksiller nodları tutmakta yani genelde önceleri tümör yatağını drene eden 1-3 nod tutulmakta sonra diğerlerine geçmektedir. Bu nedenle sentinel nod pozitif olan olgularda diğerlerinin de pozitif olma olasılığı doğar. Sentinel nodların negatif olması halinde rutin aksiller disseksiyondan vazgeçilebilir (116). Histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik gösterge tümörün büyüklüğüdür (117).

### **Histolojik Tümör Tipi ve Prognoz**

Klasik tipte lobuler karsinomalar ile invaziv duktal karsinomaların prognozu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (117,118).

*Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:*

- Tubuler Karsinom
- İnvaziv Kribriform Karsinom
- Müsinöz Karsinom
- Sekretuar Karsinom

*Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları:*

- Metaplastik Karsinom
- Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom
- İnflamatuar Meme Karsinomu: *En agresif meme karsinomu olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla postmenopozal dönemde görülür.*

### **Moleküler Prognostik Faktörler**

**C-erb B2 onkoproteini:** Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren protein ürünü, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. 17. kromozomda lokalize olup C-erb B2 pozitifliği, yüksek histolojik grad, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır (119,120). Genel olarak sağkalımda bir azalma ile C-erb B2 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (121).

**Hormon reseptörleri:** Östrojen (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitifliği meme kanserinde iyi prognostik faktörlerdir. Bir hastanın adjuvan endokrin tedavi alıp almayacağını belirlemek için ER kullanılmalıdır. Veriler ER ve PR düzeylerinin genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süre ile pozitif ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (122). Thakkar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hormon reseptörü pozitif meme kanserinde luminal B (ER pozitif, PR negatif) olan hastaların daha agresif seyirli olduğu görülmüştür (123).

## **2.11. Meme Kanserinde Tedavi**

### **1) Lokal tedavi**

- Cerrahi tedavi
- Radyoterapi

### **2) Sistemik Tedavi**

- Kemoterapi
- Hedefe yönelik tedavi
- Endokrin tedavi

### **2.11.1. Meme Kanserinde Lokal Tedavi**

#### **2.11.1.1. Cerrahi Tedavi**

##### **Meme Kanserinde Uygulanan Cerrahi Girişimler**

1. Memenin tamamen alınması (Total mastektomi)
2. Meme koruyucu cerrahi (MKC)
3. Onkoplastik cerrahi

#### **2.11.1.2. Radyoterapi**

Radyoterapi, neoplastik hücreleri yok etmek veya çoğalmalarına engel olmak için yüksek enerjili x-ışınları veya başka tür radyasyonun kullanıldığı tedavi yöntemidir. Hastalara MKC'den sonra radyoterapi verilmektedir. Mastektomi sonrasında da radyoterapi uygulanabilmektedir. Verilen radyasyon lokal kalmış olabilen kanser hücrelerini öldürmektedir.

6 aydan daha uzun süre geçmesi radyoterapinin başarı şansını azaltacağından cerrahiden sonra 6 ay içerisinde radyoterapi verilmelidir. Bu süre zarfında kemoterapi veriliyorsa tedavinin bitmesi beklenir veya kemoterapiye ara verilerek radyoterapi verilir ve radyoterapi bittikten sonra tekrar kemoterapiye devam edilir. Radyoterapi ortalama 3 hafta

devam eder. Sıklıkla hastanede yatmaya gerek olmadan, ayaktan hafta içi yapılır, hafta sonları ara verilir.

## 2.11.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

*Adjuvan sistemik tedavide 3 farklı yöntem kullanılmaktadır;*

- Adjuvan sistemik kemoterapi
- Hormonoterapi (tamoksifen, aromataz inhibitörleri ve/veya over supresyonu veya ablasyonu)
- Anti-HER2 tedaviler (trastuzumab)

## Tedavi Seçenekleri

### *Erken evre meme kanseri*

- Kemoterapi
- Hedefe yönelik (Adjuvan Trastuzumab- 1 yıl)
- Hormonal tedavi (Tamoksifen +/- LHRH ve aromataz inhibitörleri)

### *Lokal ileri hastalık*

- Neoadjuvan tedavi

### *Metastatik hastalık*

- Kemoterapi
- Hedefe yönelik tedaviler(Trastuzumab, Pertuzumab, Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), Lapatinib )
- Endokrin tedavi
- CDK 4/6 inhibitörleri (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib)
- Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri (Everolimus)
- Fosfatidilinozitol-3 kinaz (PIK3) inhibitörleri (Buparlisib)
- Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri (Entinostat)

### 2.11.2.1. Kemoterapi

Kemoterapi cerrahi sonrası veriliyorsa *adjuvan kemoterapi* olarak adlandırılır. Adjuvan kemoterapi; aşık bir metastazı olmayıp memeyi aşarak lenf nodu tutulumu yapmış ya da mikrometastatik meme kanserlerinde rekürrens riskini azaltmak amacıyla tercih edilir.

Kemoterapi cerrahi öncesi veriliyorsa *neoadjuvan kemoterapi* olarak adlandırılır. Neoadjuvan kemoterapi; tümörü cerrahi açıdan daha kolay çıkarılabilir hale getirmek için tercih edilen bir tedavi yöntemidir.

Hastalık başka organlara yayılmış ve metastaz yapmışsa tümörden kaynaklanan semptomları azaltmak amacı ile de kemoterapi verilir ve *palyatif kemoterapi* olarak isimlendirilir.

Kemoterapinin etkinliğini; tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve sayısı, ER/PR durumu, Her2 pozitifliği gibi faktörler belirler.

*Kemoterapi ilaçları hücre siklusunun bir fazına spesifik etki eden ilaçlar ya da bütün fazlara etkili olan ilaçlar olarak iki gruba ayrılır:*

#### 1. Faz Spesifik İlaçlar

- ***S fazını etkileyen ilaçlar (Antimetabolitler):*** DNA sentezi ve hücre metabolizmasını inhibe ederek etki gösterirler. Methotrexate, 5-Flourouracil, Cytarabine, Procarbazine, Tyoguanin, 6-Mercaptopurine gibi.
- ***M fazını etkileyen ilaçlar (Bitki alkaloidleri):*** Mitozu inhibe eden ilaçlardır. Vincristine, Vinblastine bu gruptandır. Mitoz inhibitörü olarak tek kullanılan taksan grubu bileşik paklitakseldir.
- ***G2 fazını etkileyen ilaçlar (Antitümör antibiyotikler):*** RNA, DNA ve protein sentezi üzerine etki gösterirler. Bleomisin, Acyctinomycin-D, Antrasiklinler-Daunorubisin, Taksanlar gibi.

#### 2. Faz Spesifik Olmayan İlaçlar

- ***Alkilleyici ajanlar:*** Hızlı çoğalan hücreler üzerine etki gösterirler. Hücre nukleusu, DNA ve RNA sentezi üzerine bütün fazlara etkilidirler. Nitrojen mustard, Cisplatin, Cyclophosphamide, Procarbazine gibi.
- ***Hormonlar:*** Tümörün mikroçevresini değiştirerek büyümesini ve çoğalmasını inhibe eder. Östrojenler, Kortikosteroidler gibi.
- ***Antibiyotikler:*** Antrasiklinler-Adriamisin bu grupta olup DNA replikasyonunu inhibe ederler.

### ***Sık kullanılan KT protokolleri:***

**CMF** (Siklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>, Metotreksat 40 mg/m<sup>2</sup>, 5 Fluorourasil 600 mg/m<sup>2</sup>), 21 gün arayla 8 kez, uygulama 1 gün, iv

**AC** (Doksorubisin 60 mg/m<sup>2</sup>, Siklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>), 21 günde bir 4 kez, uygulama 1 gün, iv

**TC** (Doksetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, Siklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>), 21 günde bir 4 kez, uygulama 1 gün, iv

**FAC** (Fluorourasil 500 mg/m<sup>2</sup>, Doksorubisin 50 mg/m<sup>2</sup>, Siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>), 21 günde bir 6 kez, uygulama 1 gün, iv

**FEC** (Fluorourasil 500 mg/m<sup>2</sup>, Epirubisin 100 mg/m<sup>2</sup>, Siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>), 21 günde bir 4 kez, uygulama 1 gün, iv

**TAC** (Doksetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, Doksorubisin 50 mg/m<sup>2</sup>, Siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup>), 21 günde bir 4 kez, uygulama 1 gün, iv

**AC →P** (Doksorubisin 60 mg/m<sup>2</sup>, Siklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>, ardından Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup>), 21 günde bir 4 kez, uygulama 1 gün, iv

**FEC→D** (Fluorourasil 500 mg/m<sup>2</sup>, Epirubisin 100 mg/m<sup>2</sup>, Siklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> ardından Doksetaksel 100 mg/m<sup>2</sup>), 21 günde bir 3 kez, uygulama 1 gün, iv

### **2.11.2.2. Hedefe Yönelik Tedaviler**

*Meme kanserinde hedefe yönelik tedaviler üç ana başlıkta irdelenecektir:*

1. Östrojen ve progesteron reseptörünü hedefleyen tedaviler.
2. HER-2 pozitif tümörlerde hedefe yönelik tedaviler.
3. HER-2 negatif tümörlerde hedefe yönelik tedaviler.

#### **HER-2 Pozitif Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler**

Meme kanserlerinin %30'unda görülen Her2 pozitif tümörler daha hızlı büyüme ve daha fazla tekrarlama eğilimindedir (124).

**Trastuzumab:** Her2 proteininin hücre yüzeyindeki epitopuna karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Hem erken evre hem de ileri evre meme kanserinde kullanılabilir. Erken evre meme kanserlerinde standart kemoterapiye trastuzumab eklenmesi tek başına KT ile mukayese edildiğinde rekürrensi %52 ve mortaliteyi %33 azalttığı görülmüştür (125). Metastatik meme kanserlerinde taksanlarla kombine edilebilir ya da tek başına verilebilir. Antrasiklinlerle beraber kullanımı kardiyotoksosite riskini arttırmaktadır.

Trastuzumab yüksek oranda etkin olması, tolere edilebilmesi ve düşük yan etki profili sebebiyle HER-2 + hastalıkta, ilk tercih tedavidir. Hızlı yanıt almak istenilen hasta grubunda KT ile beraber kullanımında sinerjizma ve yüksek cevap oranları saptanmıştır. En yüksek yanıt oranları antrasiklinler ile birlikte kullanıldığında görülmüş olmakla birlikte yüksek kardiyak toksisite riski sebebiyle antrasiklinlerle beraber verilmemelidir. Taksanlarla beraber kullanılabilir (126).

Tek başına verilmesi, miyelosupresyon, bulantı-kusma ve alopesiye sebep olmaz. Yüzde 10'dan daha az sıklıkta akut hipersensitivite benzeri reaksiyonlar görülebilmektedir. Önceki çalışmalarda trastuzumab kullanımına sekonder konjestif kalp yetmezliğinin geliştiği sporadik vakalar bildirilmiştir (3). Kardiyotoksisite sıklığı antrasiklinler ile birlikte kullanımda %27, dosetaksel ile birlikte kullanımda %13 ve tek başına kullanımda %5 olarak saptanmıştır (127).

Bronkospazm, dispne, plevral efüzyon, pulmoner infiltrasyon, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve hipoksinin eşlik ettiği, genelde fatal seyreden pulmoner toksisite nadir olarak bildirilmiştir. HER-2 sinyali, antrasiklinlerin neden olduğu miyokardiyal hasarın tamirinde gerekli olmakla beraber trastuzumab ile gözlemlenen kardiyak toksisite, antrasiklin toksisitesine benzer ancak daha hafif ve daha hızlı reversibldir (128). Dozdan bağımsızdır ve kümülatif toksisite görülmez. Trastuzumab kullanan hastalar 3 aylık aralıklarla kardiyak fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir. SVEF %50 ve üzerinde olanlara başlanmalı ve %10'luk bir ejeksiyon fraksiyonu düşmesi saptandığında tedaviye mutlaka ara verilmelidir.

**Trastuzumab-DM1:** Bir antimikrotubul ajanın, trastuzumaba bağlanması ile oluşturulan ilk antikor ilaç konjugatıdır.

**Pertuzumab:** Trastuzumab benzeri monoklonal antikor olup Her2 proteinine farklı bir bölgeden bağlanır.

**Lapatinib:** Oral olarak kullanılan HER-1/HER-2 tirozin kinaz inhibitörüdür. HER-2 inhibisyonu meme kanserinin ilerlemesini durdurmada, HER-1'den daha önemli role sahiptir. Meme kanserli trastuzumaba dirençli vakalarda tek başına etkilidir. Küçük bir molekül olduğundan trastuzumabın aksine santral sinir sistemine de geçebilir (23).



## Hormon Reseptörü Pozitif Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler

### Endokrin tedaviye dirençli metastatik meme kanseri

- Siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri
- Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri,
- Fosfatidilinozitol-3 kinaz (PIK3) inhibitörleri
- Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri kullanılabilir.

#### CDK 4/6 inhibitörleri:

- Palbociclib,
- Ribociclib,
- Abemaciclib

Abemaciclib kan-beyin bariyerini de geçebilir. Her üç ilacın en önemli yan etkisi nötropeni olup abemaciclib alan hastalarda tromboembolik olaylar da saptanmıştır (129).

**Everolimus:** Everolimus mTOR inhibitörüdür ve ileri evre hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif meme kanserli postmenopozal kadınlarda tercih edilir. Letrozol veya anastrozol ile tedavi edilirken progrese olan ya da bu ilaçlar kesildikten kısa zaman sonra tümör boyutlarında büyüme olan hastalarda eksemestan ile beraber kullanılır. Ağız içinde yara, ishal, mide bulantısı, nefes darlığı ve öksürük yapabilir ve everolimusa bağlı hiperlipidemi ve hiperglisemi de görülmüştür (130).

### HER-2 Negatif Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler

**Bevasizumab:** Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'ye karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. VEGF'yi inhibe ederek tümör hücrelerinin vaskularizasyonunu önler. Yapılan randomize çalışmalar; metastatik meme kanseri hastalarında birinci ya da ikinci basamak tedaviye bevasizumab eklenmesinin progresyona kadar geçen süreyi uzattığını ancak ortalama yaşam süresi üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Progresyona kadar geçen süre açısından en iyi yanıt haftalık paklitaksel ile kombine edildiğinde ortaya çıkar (129).

#### 2.11.2.3. Endokrin Tedavi

##### Adjuvan Endokrin Tedavi

Meme kanserinin kadınlarda (tüm kadın kanserlerinin %28'i) erkeklerden (tüm meme kanserlerinin <1'i) çok daha fazla görülmesinin temel sebebi östrojendir (131,132). Premenopozal kadınlarda östrojenin ana kaynağı overlerdir. Postmenopozal dönemde over

kaynaklı steroid hormon yapımı çok azaldığından östrojen hormonu, böbreküstü bezi ve periferik dokularda (yağ dokusu, kas dokusu, karaciğer, meme dokusu) adrenal androjen öncüllerinin östrojenlere aromatzasyonu sonucu (aromataz enzimi ile) sentezlenir (132).

İki tip östrojen reseptörü (ER) tanımlanmıştır: ER- $\alpha$  ve ER- $\beta$ . Bu reseptörlerin proteinleri 6. ve 14. kromozomlar tarafından kodlanmaktadır. ER- $\beta$  pek çok doku tarafından eksprese edilirken, ER- $\alpha$  meme-over-uterus ve endometriyumda eksprese edilir. Klinikte ölçülebilen ER- $\alpha$ 'dır;  $\beta$  için henüz klinik olarak geçerli bir ölçüm yöntemi bulunmamaktadır (133). Progesteron reseptör (PR) aktif ER varlığında sentezlenir. Bu nedenle PR pozitif (+) ve birlikte ER negatif gelen patoloji raporlarının doğruluğunun sorgulanması gereklidir (134).

ER ve/veya PR (+) meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %75'ini oluşturur. HR (ER ve/veya PR) (+) meme kanserlerinin oranı yaş ilerledikçe artar (132, 133).

Endokrin tedavi (ET) için tek prediktif faktör HR pozitifliğidir (132, 133, 134). Yüzde 1 zayıf pozitiflik de bile ET'nin etkili olduğu belirtilmektedir (135). HR (-) olan hastalarda endokrin tedavinin faydası görülmemiştir.

### **Tedavi Seçenekleri**

Adjuvan endokrin tedavi seçiminde hastanın menopoz durumu en önemli kriterdir. NCCN (National Cancer Center Network) kılavuzlarına göre; menopoz; adetlerin kalıcı olarak kesilmesi ve over kaynaklı östrojen sentezinin de kalıcı olarak azalmasıdır (136).

*Hastanın menopozda olduğunu söyleyebilmemiz için daha önce:*

- Bilateral ooferektomi geçirmiş olması;
- 60 yaş veya üstünde olması;
- 60 yaşın altında; kemoterapi, tamoksifen, toremifen veya over supresyonu olmaksızın 12 aydan daha uzun süreli amenoresinin olması;
- FSH (Folikül Stimüle Edici Hormon) ve östradiolün (E2) postmenopozal düzeyde olması;
- Tamoksifen, toremifen kullanılıyorsa ve 60 yaşın altında ise FSH ve plazma E2'nin postmenopozal düzeyde olması gerekmektedir.

LHRH analogları kullanan hastalarda menopoz durumunu değerlendirilemez. Adjuvan KT alırken premenopozal olan hastalarda amenore menopozal durumu değerlendirmek için yeterli değildir.

### **Premenopozal Hastalardaki Tedavi Seçenekleri (134, 136, 137)**

1. Tamoksifen ± Ovaryan ablasyon (OA) veya over fonksiyonlarının supresyonu (OFS; LHRHa ile)
2. Tek başına OA veya OFS
3. LHRHa + Aromataz inhibitörü (Aİ) kombinasyonu olarak sıralanabilir.

### **Postmenopozal Hastalardaki Tedavi Seçenekleri (134, 136, 137)**

#### **1. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM):**

- Tamoksifen
- Toremifen

#### **2. Üçüncü kuşak selektif Aİ:**

- Anastrozol
- Letrozol
- Eksemestan

Aromataz inhibitörleri premenopozal, fonksiyonel overleri olan hastalarda etkili olmadığından tercih edilmemelidir. Genç postmenopozal hastalarda Aİ planlanmadan önce over fonksiyonları E2 ve FSH seviyelerine bakılarak değerlendirilmeli ve hastanın menopozda olduğu gösterilmelidir.

### **Tamoksifen**

Meme dokusunda antiöstrojenik etki gösterirken, kemik ve endometriyum üzerinde östrojenik etki göstermektedir. Östrojen yerine östrojen reseptörlerine bağlanarak DNA'dan RNA ve protein sentezini (transkripsiyon ve translasyonu) engeller. Bunun sonucunda hücre çoğalması engellenmiş olur.

Tamoksifen hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda etkili bir ajandır. Günlük dozu 20mg/gün'dür. Hasta KT de alacaksa kemoterapiyi takiben başlanmalıdır, eş zamanlı kullanılmamalıdır. Şu andaki bilgilerimizle ideal kullanma süresi 5 yıldır (134, 136,137, 138, 139).

### **Aromataz İnhibitörleri (Aİ)**

Postmenopozal kadınlarda östrojen sentezi, sürrenal kaynaklı androjenlerin (androstenedion ve testosteron) periferik dokularda (yağ, kas, karaciğer, meme) aromataz enzimiyle östrojenlere (östron ve östradiol) dönüşmesi sonucu gerçekleşir. Aromataz inhibitörleri aromataz enzimini inhibe ederek östrojen yapımını engelleyip serum östrojen seviyelerinin çok düşük düzeylere inmesini sağlarlar (132, 133).

Günümüzde aromataz enzimini selektif olarak inhibe eden 3. kuşak aromataz inhibitörleri tercih edilmektedir (anastrozol, letrozol ve eksemestan).

Tüm erken meme kanserlerinde cerrahi tedaviyi takiben hastalığın nüks ve metastaz yapma riskinin en yüksek olduğu dönem ilk 2-3 yıldır. Adjuvan tamoksifen tedavisi sonrası ilk 2-3 yıl içinde nüks eden hastalar yüksek gradlı tümörü olan veya HR seviyeleri düşük oranda pozitif olan veya 4 ve üzerinde ALN metastazı olan hastalardır (140-142). HR negatif meme kanseri akut seyirli bir hastalık olup 5 yıldan sonra tekrarlama riski azken, HR pozitif meme kanseri kronik seyirli bir hastalık tablosu sergiler. Nükslerin %60'ı ilk 5 yılda %40'ı 5 yıldan sonra (6-15. yıllar), çok ender 40 yıl sonra bile görülebilmektedir (141).

Tamoksifen, yan etkileri sebebiyle 5 yıldan uzun süreli kullanılması önerilmemektedir. Aromataz inhibitörleri ilk 2-3 yıldaki nüks olasılığını azaltmak (başlangıç tedavisi olarak Aİ), geç nüksleri engelleyebilmek, endokrin tedavinin 5 yıldan uzun süreli kullanılmasına imkan sağlayabilmek (uzatılmış adjuvan tedavi çalışmaları) amaçlarıyla geliştirilmiştir.

**Anastrozol:** Aminoglutetimide benzeyen bir triazol derivesi olan anastrozol, aromataz enzimine daha selektiftir ve adrenal steroid sentezine etki etmeyen non-steroid aromataz inhibitörü olduğundan anastrozol kullanan hastalara kortikosteroid tedavisi verilmesine gerek yoktur.

**Letrozol:** Triazol derivesi olan letrozol, postmenopozal hormon reseptörü pozitif olan hastaların alındığı bir çalışmada megestrol asetat ile mukayese edilmiştir. Bu çalışmanın neticesinde letrozolün yanıt oranını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca letrozolün 2,5 mg/gün dozunda kullanımının 0,5 mg/gün olarak kullanımından daha iyi cevap oranına sahip olduğu saptanmıştır.

**Eksemestan:** FDA tarafından meme kanseri tedavisi için geliştirilen 3. kuşak ve piyasada bulunan tek steroidal yapıda aromataz inhibitörüdür. Geri dönüşümsüz olarak yaklaşık %98 oranında aromataz inhibisyonu sağlar.

#### **Tamoksifen veya Aİ -Yan Etkiler**

Genellikle iyi tolere edilebilen ve yan etkileri az olan ilaçlardır. Kardiyovasküler sistem, kemikler, eklemler-kaslar ve jinekolojik organlarda belli başlı yan etkiler görülmektedir (132, 144).

Tamoksifen'in uzun dönem yan etkileri bilinmekle birlikte Aİ'lerin henüz tam aydınlatılamamıştır. Aİ ile tedavide iskemik kalp hastalıkları, hipertansiyon ve

hiperkolesterolemi daha fazla görülmekteyken tamoksifen kardiyovasküler hastalık riskini azaltır ancak tamoksifen trigliseritlerin yükselmesine sebep olabilmektedir. Tamoksifen alan hastalarda derin ven trombozu riski AI alan hastalardan %1-2 daha fazladır (144). İnme riski açısından iki ilaç arasında fark olup olmadığı tam bilinmemektedir (144). AI osteoporoz ve kırık riskini arttırmaktadır; AI kullanılacak olan hastalarda tedavi öncesi KMD ölçümü önerilir ve yıllık olarak takip edilmelidir.

Randomize klinik çalışmalar (Z-FAST ve ZO-FAST: “Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial” çalışmaları) profilaktik olarak kullanılan bifosfonat tedavisinin kemik kaybını önlediğini göstermektedir.

Tamoksifen kemiğe östrojen gibi etki ederek postmenopozal hastalarda osteoporoz riskini azaltmaktadır (132).

Aromataz inhibitörleri, romatolojik hastalık bulguları olmaksızın simetrik eklem ve kas ağrıları, sabah tutukluğu, karpal-tünel sendromu bulguları ile karakterize olan kas-iskelet/artralji sendromuna sebep olmaktadır (144).

Ateş basmaları, endometriyal kanser, benign endometriyal patolojiler (kanama, polip, hiperplazi), vajinal akıntı ve histerektomi gereksinimi tamoksifen alan hastalarda daha fazla görülmektedir( 221).

## **2.12. Meme Kanseri Hastalarda İzlem**

### **NCCN Meme Kanseri Rehberi**

#### **Rutin takipler**

- İlk 5 yıl 4 ile 6 ay arasında değişen aralıklarla, sonrasında 12 ayda bir öykü / fizik muayene
- Her 12 ayda bir mammogram (eğer meme koruyucu cerrahi uygulandıysa radyoterapi uygulandıktan 6 ile 12 ay arasında değişen süre sonra)
- Tamoksifen kullanan kadınlarda, eğer daha önceden histerektomi yapılmamışsa, her 12 ayda bir yıllık jinekolojik takip
- Aromataz inhibitörü kullananlar veya tedaviye sekonder ovarian yetmezlik gelişen kadınlarda kemik mineral dansitesinin ilk baz olarak çalışılması ve sonrasında da periyodik olarak takip edilmesi
- Hastaların endokrin tedaviye devam etmelerinin sağlanması

## 2.13.Obezite

### 2.13.1.Tanımı

Obezite, WHO tarafından sağlığı bozacak şekilde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Obezite eskiden gelişmiş ülkelerin sağlık sorunu olarak kabul edilirken bu dönemde tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık sorunu olmuştur (145, 146).

Obezitenin tanımında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksi (VKİ) dir.

*Yapılan sınıflamaya göre;*

**VKİ;** 18.5 kg/m<sup>2</sup> altında olanlar zayıf,  
18.5- 24.9 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar normal kilolu,  
25- 29.9 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar fazla kilolu,  
30- 39.9 kg/m<sup>2</sup> arası olanlar obez,  
40.5 kg/m<sup>2</sup> üzeri olanlar morbid obez olarak tanımlanmıştır.

(\*VKİ= Vücut Ağırlığı (kg) / Boy (m<sup>2</sup>)

### 2.13.2.Etyolojisi

Obezite genellikle yanlış ve aşırı beslenme sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Obezitenin nedenleri arasında genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, sosyo-ekonomik, beslenme ve fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok faktör mevcuttur. Kişilerin ekonomik koşulları, eğitim düzeyleri, yaşam alanları, çalıştıkları işler, yeme alışkanlıklarını, fiziksel aktivite düzeylerini etkiler ve sonuç olarak obezitede belirleyici rol oynar (147).

### 2.13.3. Obezite ve Meme Kanseri

Obezite kadınlarda tüm sebeplere bağlı mortaliteyi arttırmaktadır ve yapılan epidemiyolojik çalışmalar obezitenin meme kanseri için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Kadınlarda kilo artışı meme kanseri riski ile doğru orantılıdır. Her 5 kilo artışında risk 1.08, her 15- 20 kilo artışında meme kanseri görülme riski 1.5 kat artmaktadır. Normal kilolular ile kıyaslandığında obezlerde meme kanseri gelişme riski %31 daha fazladır. Yapılan çalışmalarda obez meme kanseri hastalarında hastalıksız sağ kalımın daha düşük olduğu ve daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır. Normal kilolular ile mukayese

edildiğinde obezlerdeki meme kanserlerinin daha ileri yaşta ortaya çıktığı, daha büyük boyutlu olma eğiliminde olduğu ve aksiller lenf nodu tutulumunun daha fazla olduğu saptanmıştır. Kilo kaybı ile meme kanseri riski arasındaki ilişki irdelendiğinde; yapılan bir çalışmada postmenopozal dönemde 11 kilo veren kadınların, kilosunda değişiklik olmayanlarla mukayese edildiğinde meme kanseri gelişme riskinin %20 daha az olduğu görülmüştür (148). Premenopozal dönemde kilo verme ve meme kanseri gelişme arasındaki ilişki net değildir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin menopoz durumuna göre farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Obezite postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırır (149).

Premenopozal kadınlarda yapılan bazı çalışmalar obezitenin menopoz öncesi dönemde meme kanserine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Bu durum menopoz öncesi dönemde obezitenin adet düzensizliğine yol açarak ve östrojen salgısının azalmasına neden olarak meme kanseri riskini azaltmasına bağlanmıştır ancak sadece hormon pozitif meme kanseri alt grubunda net olarak gösterilmiştir.

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

**1- Adiposit doku ve dağılımı:** Yapılan çalışmalar postmenopozal kadınlarda bel-kalça oranı arttıkça meme kanser riskinin arttığını göstermiştir (150).

Visseral yağ doku subkutanöz yağ dokuya göre metabolik olarak daha aktiftir ve sitokin ve adipokinler sekrete eder. Obezite ile beraber memenin kendi yağ dokusunun da artması meme dokusunda inflamatuvar anormallikler oluşturur ve TNF alfa gibi sitokinlerin salınarak NF-KB yolağının aktive olmasına sebep olarak meme kanseri gelişimine zemin hazırlar (151).

**2- Extraglanduler artmış östrojen üretimi:** Postmenopozal dönemde kadınlarda östrojen üretiminin asıl kaynağı aromataz enzimi ile yağ dokusu stromal hücrelerinden sentezlenen östrojendir. Obezite ile beraber vücuttaki yağ oranı arttıkça kadınlardaki östrojen seviyeleri de artar (152). Obezite ile birlikte SHBG miktarının azalması vücutta serbest halde dolaşan östrojen miktarının artmasına sebep olarak östrojenin meme dokusunda normal ve neoplastik hücreleri indüklemesine sebep olurlar (152).

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

benzeri büyüme faktörü (IGF-1) seviyesi de artış gösterir. İnsülin ve IGF-1; P13K veya MAPK/akt sinyal yolağını aktive ederek kanser hücrelerinin büyümesine, çoğalmasına ve invazyonunun artmasına sebep olurlar (150). İnsülin, adiposit dokudan leptin salgılanmasını uyararak meme kanseri hücrelerini indükler (150) .

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

*Leptin;* yağ dokudan salgılanan bir ön hormondur. Leptin konsantrasyonu toplam adipoz doku ile doğru orantılıdır. Leptin; normal ve kanser hücrelerinin büyümesi, çoğalmasını sağlayan anti-apoptotik ve TNF alfa gibi sitokinlerin salgılanmasını uyaran pro-inflamatuar bir proteindir (153).

*Adiponektin;* leptinin aksine adipoz doku arttıkça adiponektin seviyeleri azalır ve obezite ve VKİ ile arasında ters bir ilişki mevcuttur (154). Postmenopozal kadınlarda azalmış adiponektin seviyeleri meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Adiponektin seviyesi düşük olan kadınlardaki meme kanserlerinin daha büyük, agresif, yüksek gradlı ve lenf nodu tutulumunun pozitif olma eğiliminde olduğu görülmüştür (155).



Obezite ve meme kanseri ilişkisi

Şekil 2.13.3.1. Obezite ve Meme Kanseri İlişkisi



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Protokolü

Hasta hakları yönetmeliğine, etik kurallara uygun olarak ve Kocaeli Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışmamıza başlandı (Etik Kurul Onay numarası: KÜ GOKAEK 2018/309). Çalışmaya Ocak 2007–Temmuz 2019 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilimdalı'nda takipli olan hormon reseptörü pozitif, adjuvan hormonoterapi verilen 352 meme kanserli postmenopozal kadın hasta dahil edildi. Meme kanseri tanısı alan 900 hastanın dosyası incelenmiş olup klinik takipte çalışma parametreleri açısından eksikliği olanlar çalışma dışı bırakıldıktan sonra 352 tane hastaya adjuvan hormonoterapi verildiği tespit edilmiştir.

Araştırmamızda hastanemiz onkoloji bölümünde postmenopozal meme kanseri tanısı almış olan hastaların dosyalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, menopoz yaşı, parite sayısı, aile öyküsü, sigara içme öyküsü, tanı tarihi, tanı anındaki beden kitle indeksi, boyu, kilosu, histopatolojik tanısı, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, tümör derecesi, cerbB-2 overekspresyonu olup olmaması durumu, hormon reseptör durumu (ER/PR pozitifliği), Ca15-3 düzeyleri, meme kanseri tanı anındaki hastalık TNM evresi, lenfatik invazyonu, vasküler invazyonu gibi tümör özellikleri, operasyon durumu, operasyon tipi, hastaya verilen adjuvan kemoterapi ve adjuvan hormonoterapiler, radyoterapi verilip verilmediği, nüks gelişen hastalarda nüks tarihi, ölüm zamanı, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım verileri kaydedildi.

Çalışmanın sonlanım noktaları hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ve buna VKİ'nin etkisi olarak belirlendi. Beden kitle indeksi kategorileri Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre düşük ağırlıklı <18,5 kg/m<sup>2</sup>; normal sınırlar 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>; 1. derece obezite 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>; 2. derece obezite 30,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>; 3. derece obezite >40 kg/m<sup>2</sup> olacak şekilde belirlenmiştir. Biz hasta sayısı yetersiz olduğundan VKİ <25 kg/m<sup>2</sup>, VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, VKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup>, >40 kg/m<sup>2</sup> olmak üzere 4 gruba ayırdık.

Bu hastaların takipleri sırasında 56 tanesinde nüks gelişmiş olup bunların hastaliksız sağkalım süreleri ay olarak hesaplanmıştır. 57 hasta ex olup genel sağkalım süreleri ay olarak hesaplanmıştır.

### 3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

*Araştırmaya alınma kriterleri:*

1-Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran ve meme kanserli 60 yaş ve üstü postmenopozal kadın hastalar çalışmaya dahil edildi.

2-60 yaş altındaki kadın hastalardan

- Bilateral ooferektomi geçirenler
- Tamoksifen, kemoterapi ya da ovaryan supresyon olmadan 12 ay ya da daha uzun süre adet dönemi geçirmemişler ve serum östradiol düzeyleri postmenopozal aralıkta olanlar

3-Primer amenoreik olanlar ve follikül uyarıcı hormon (fsh) ve serum estradiol düzeyleri postmenopozal aralıkta olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

*Araştırmaya dışlanma kriterleri:*

1-Tanı anında uzak organ metastazı olan hastalar

2-Senkron ya da metakron malignitesi olan hastalar

3-Hormon reseptörü (ER/PR) negatif olan hastalar

4-Premenopozal hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir .

### 3.3. İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma ve medyan (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan Meier ve Log Rank yöntemleri kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testi için  $p < 0.05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Sayısı

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ABD'ye meme kanseri tanısı ile başvuran 900 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. İnceleme esnasında medikal bilgileri eksik, tanı anında uzak organ metastazı olan, senkron ya da metakron malignitesi olan hastalar, hormon reseptörü (ER/PR) negatif olanlar, premenopozal hastalar çalışma dışında bırakılıp toplamda 352 hasta çalışmaya dahil edildi.

### 4.2. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan hastaların ortalanca yaşı 60 (43-89), ortalanca menopoza yaşı 49 (45-51)'dir. Demografik özellikler Tablo 4.2.1. 'de özetlenmiştir.

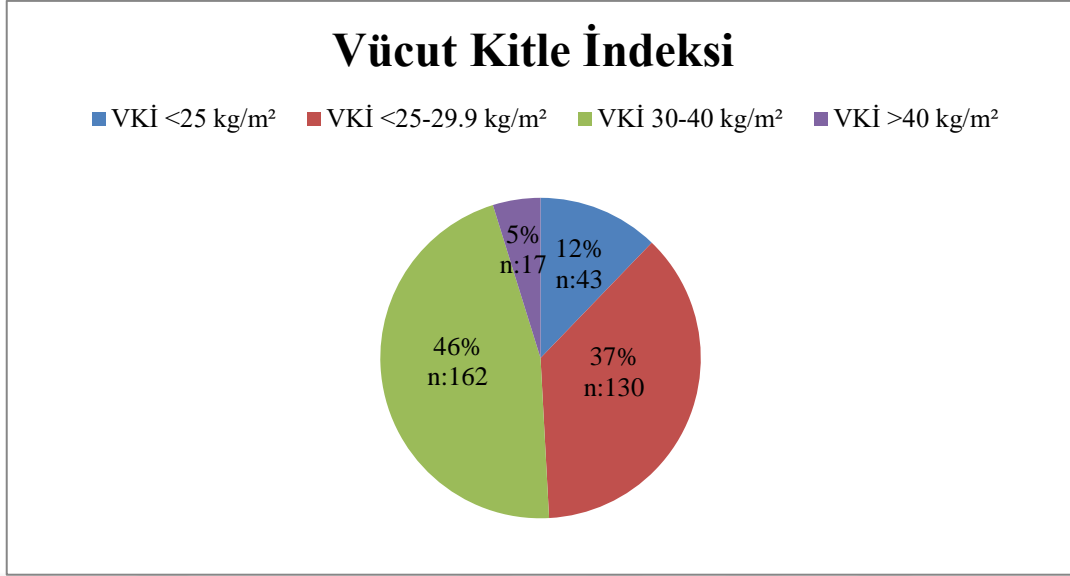
**Tablo 4.2.1.** Değişkenlere Göre Hasta Sayıları-Değişkenlerin Ortalamaları

GENEL BİLGİLER		n(%)	Ortalama±SD
Yaş	<60 yaş	163 (46.3)	60.57±8.47
	60-65 yaş	99 (28.1)	
	>65 yaş	90 (25.6)	
Aile Öyküsü	Olan	59 (16.8)	
	Olmayan	293 (83.2)	
Menopoz Yaşı	<60 yaş	352 (100)	48.32±4.40
	60-65 yaş	-	
	>65 yaş	-	
Parite Sayısı	Nullipar	34 (9.7)	2.82±1.84
	1-4	267 (75.9)	
	5 ve üzeri	51 (14.5)	
Sigara	İçen	65 (18.5)	
	İçmeyen	287 (81.5)	

#### 4.2.1. Hastaların Vücut Kitle İndeksine Göre Dağılımları

Hastaların boy ortalamaları 158,86 mm±6,00 mm iken kilo ortalamaları 77,03 kg±13,57 kg idi. Hastaların VKİ ortalamaları 30,45±5,47 saptandı. En düşük VKİ 18 iken en yüksek VKİ 49 idi.

Hastalar, VKİ'ye göre <25 kg/m<sup>2</sup>, 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, 30-40 kg/ m<sup>2</sup>, >40 kg/ m<sup>2</sup> olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Grup dağılımları Şekil-4.2.1.1'de verilmiştir.



**Şekil 4.2.1.1. : Hastaların VKİ'ye Göre Oranı**

### 4.3. Tümör Özellikleri

#### 4.3.1. Evre

Tanı anında çoğunluğu Evre 2 hastalık olup dağılımları Tablo 4.3.1'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.3.1. Evrelerine Göre Hasta Sayıları**

Hastalık Evresi	Hasta Sayısı (%)
CİS	2 (%0,6)
Evre 1	90 (25,6)
Evre 2	173 (49,1)
Evre 3	87 (24,7)

#### 4.3.2. Histolojik Tip

Histopatolojik değerlendirmeler İDC, İLC ve diğer olmak üzere 3 ana başlıkta gruplandırıldı. Hastaların çoğunluğunda IDC (n:266, %75,6) saptanmış olup diğer alt tipler içinde mix tip(İDC+İLC), medüller karsinom, invaziv papiller karsinom, invaziv müsinöz karsinom, invaziv kribriform karsinom, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren karsinom, invaziv epitelyal karsinom, tiplendirilmemiş invaziv karsinom gözlenmiştir.

#### 4.3.3. Histolojik Derece

Patoloji raporları incelendiğinde histolojik grad 1-2-3 ve bilinmeyen olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hastaların çoğunluğu grad 2 (n:138, %39,2) saptandı.

#### **4.3.4. Tümör Çapı**

Patoloji sonuçları incelendiğinde median tümör çapı 23 mm ( 2-112 mm) olarak bulundu. Hastaların tümör çapları 2 cm altı, 2-5 cm ve 5 cm üstü olarak 3 gruba kategorize edildi.

#### **4.3.5. Lenf Nodu Tutulumu**

Patoloji sonuçları incelendiğinde, LN tutulumu-metastazı olmayan hasta sayısı 165 (%46,9), LN tutulumu-metastazı olan hasta sayısı 187 (%53,1) idi. Metastatik LN sayısına göre 1-3 adet LN, 4-9 adet LN, 10 ve üstü olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

#### **4.3.6. İnvazyon Durumu**

Patoloji raporlarında lenfatik invazyon saptanan hasta sayısı 45 (%12,8), vasküler invazyon saptanan hasta sayısı 47 (%13,4), perinöral invazyon saptanan hasta sayısı 62 (%17,6) idi.

#### **4.3.7. Ekstrakapsüler Yayılım**

Patoloji sonuçları incelendiğinde ekstrakapsüler yayılım olan hasta sayısı 23 (%63,5) idi.

#### **4.3.8. Tümör Nekrozu**

Patoloji raporlarında tümör nekrozu saptanan hasta sayısı 21 (%6,0) idi.

#### **4.3.9. Cerrahi Sınır**

Postoperatif patoloji raporlarında cerrahi sınır pozitifliği 15 (%4,3) hastada görüldü.

#### **4.3.10. Her-2 Durumu**

Hastaların %13'ünde (n:46) Her-2 pozitif saptandı.

#### **4.3.11. ER, PR Durumu**

Tümörler östrojen ve progesteron reseptör durumuna göre ER (+) PR (+), ER (+) PR (-), ER (-) PR (+) olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların çoğunluğunda ER (+) PR (+) tümörler saptandı.

**Tablo 4.3.2. Genel Bilgiler**

GENEL BİLGİLER		n(%)	Ortalama±SD
Histopatoloji	İDC	266 (75.6)	
	İLC	41 (11.6)	
	Diğer	45 (12.8)	
Grad	Bilinmiyor	65 (18.5)	
	Grad 1	114 (32.4)	
	Grad 2	138 (39.2)	
	Grad 3	35 (9.9)	
Tümör Çapı	<2cm	122 (34.7)	27.62±17.88
	2-5 cm	201 (57.1)	
	>5cm	29 (8.2)	
LN Metastazı	Var	187 (53.1)	
	Yok	165 (46.9)	
Metastatik LN Sayısı	1-3	116 (62.0)	2.79±5.37
	4-9	41 (21.9)	
	10 ve üstü	30 (16.0)	
Lenfatik İnvazyon	Olan	45 (12.8)	
	Olmayan	307 (87.2)	
Vasküler İnvazyon	Olan	47 (13.4)	
	Olmayan	305 (86.6)	
Tümör Nekrozu	Olan	21 (6.0)	
	Olmayan	331(94.0)	
Cerrahi Sınır	Pozitif	15 (4.3)	
	Negatif	337 (95.7)	
Perinöral İnvazyon	Olan	62 (17.6)	
	Olmayan	290 (82.4)	
Ekstrakapsüler Yayılım	Olan	23 (63.5)	
	Olmayan	329 (93.5)	
HER-2	Pozitif	46 (13.1)	
	Negatif	306 (86.9)	
ERPR	ER+PR+	278 (79.0)	
	ER+PR-	61 (17.3)	
	ER-PR+	13 (3.7)	

#### 4.4. Tedavi Planlanması

Hastaların %72'sine (n: 255) kemoterapi verilmiş olup çoğunluğu Evre 2 ve 3 hastalığı olanlardır. Evre 1 hastaların % 33'üne KT verilmişken Evre 2 ve 3'te sırasıyla %80'ine ve %98'ine verilmiştir.

Adjuvan KT rejimi olarak sıklıkla taksan ve antrasiklin kombinasyonları tercih edilmiş olup (%38), Her 2 pozitif hastalarda tedaviye trastuzumab eklenmiştir. Evreye göre 4-8 kür KT uygulanmış olup kür sayısı ortalaması 5,25±4,81 saptandı.

Hastaların %80'ine adjuvan RT verilmiştir.

Adjuvan hormonoterapi tedavileri verilen ajana göre anastrozol, letrozol ve diğer ajanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların çoğunluğunda anastrozol (n:210, %60) ve letrozol (n:141, %40) kullanılmış olup tek hastaya ekzemestan başlanmıştır (Tablo 4.4.1. ).

Yapılan pearson chi-square testinde p değeri 0,803 olarak saptandı, hastanın evresinin adjuvan hormonoterapi planlaması açısından belirleyici olmadığı anlaşıldı.

**Tablo 4.4.1.** Verilen Adjuvan Hormonoterapiye Göre Hasta Sayıları

Adjuvan Hormonoterapi	Hasta Sayısı (%)
Anastrozol	210 (%60)
Letrozol	141 (%40)

**Tablo 4.4.2.** Evrelere Göre Tedavi Seçimleri (2 tane CİS tanılı hasta dahil edilmedi.)

EVRE	n(%)								
	Operasyon tipi		Adjuvan KT		Adjuvan RT		Adjuvan HT		
	MKC	MRM	Verilen	Verilmeyen	Verilen	Verilmeyen	Anastrozol	Letrozol	Diğer
<b>Evre 1</b>	64(71,1)	26(28,9)	30(33,3)	60(66,7)	60(66,7)	30(33,3)	56(62,2)	34(37,8)	0(0,0)
<b>n:90(%100)</b>									
<b>Evre 2</b>	77(44,5)	96(55,5)	139(80,3)	34(19,7)	133(76,9)	40(23,1)	104(60,1)	68(39,3)	1(0,6)
<b>n:173(%100)</b>									
<b>Evre 3</b>	18(20,7)	69(79,3)	85(97,7)	2(2,3)	85(97,7)	2(2,3)	48(52,2)	39(44,8)	0(0,0)
<b>n:87(%100)</b>									

Hastaların %46'sına (n:161) MKC, %54'üne (n:191) MRM uygulanmıştır. Evrelere göre cerrahi dağılımı Tablo 4.4.2.'da özetlenmiştir.

#### 4.5. Nüks Durumu

Takipleri sırasında 56 (%16) hastada nüks saptanmış, 57 hasta (%16) ex olmuştur. Yetmiş bir hasta (%20) takipten çıkmıştır.

Tüm hastaların genel sağkalım ortalamaları  $64,16 \pm 32,71$  ay, hastalıksız sağkalım ortalamaları  $60,40 \pm 33,49$  ay saptandı.

Yaş, aile öyküsü ve parite sayısı ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sigara içme öyküsü ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p:0,028$ ). Nüks saptanan 56 hastanın %93'ünde sigara içme öyküsü yokken; %7'sinde sigara içme öyküsü mevcuttu.

CİS tanılı 2 hasta mevcut olup bu hastalarda nüks görülmedi. Evre 1'de tanı alan hastaların %2'sinde, evre 2'de tanı alan hastaların %14'ünde, evre 3'de tanı alanların ise %34'ünde nüks görüldü. İleri evre hastalarda daha fazla oranda nüks görüldü ( $p$  değeri  $<0,001$ ).

İDC tanılı 266 hastanın %13'ünde ( $n:35$ ) nüks saptanırken; İLC tanılı 41 hastanın %24'ünde ( $n:10$ ) nüks saptandı. İLC tanılı hastalarda daha fazla oranda nüks görüldü. Histopatolojik tipler arasında nüks görülmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p: 0,049$ ).

VKİ'lere göre alt gruplara bakıldığında nüks görülme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tümörün gradı, çapı arttıkça ve LN metastazı, lenfatik, vasküler invazyon saptanan hastalarda daha fazla oranda nüks görüldü. Çalışmamızda grad, tümör çapı, LN metastazı, lenfatik invazyon varlığı, vasküler invazyon varlığı ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilirken ( $p<0,05$ ); metastatik LN sayısı, tümör nekrozu, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon, ekstrakapsüler yayılım, Her-2 pozitifliği, ER/PR durumu ile nüks görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Sayısal değişkenlerden ER%, PR% oranı, çıkarılan LN sayısı ile nüks arasında korelasyon saptanmazken; metastatik LN sayısı ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ( $p<0,005$ ). Tümörlerde metastatik LN sayısı arttıkça daha fazla oranda nüks görüldü.

Meme kanserinde değişkenlerin nüks ile ilişkisi Tablo 4.5.1.'da gösterilmiştir.



**Tablo 4.5.1. Meme Kanserinde Prognostik Faktörlerin Nüks Etkisi**

Prognostik Faktörler	NÜKS-Ortalama(25-75 Percentiles)		
	Var	Yok	p
ER%	80,00(50,00-100,00)	80,00(50,00-95,00)	0,732
PR%	50,00(3,50-77,50)	50,00(10,00-80,00)	0,522
Çıkarılan LN sayısı	12,00(9,00-17,00)	12,00(6,00-16,00)	0,203
Metastatik LN sayısı	3,00(1,00-8,00)	-	<0,001

**Tablo 4.5.1. Meme Kanserinde Prognostik Faktörlerin Nüks Etkisi**

Prognostik Faktörler	Nüks (n%)-(Ortalama±SD)*			P
	Var	Yok		
Yaş	<60 yaş	27(16,6)	136(83,4)	0,866
	60-65 yaş	14(14,1)	85(85,9)	
	>65yaş	15(16,7)	75(83,3)	
Aile Öyküsü	Var	13(22,0)	46(78,0)	0,224
	Yok	43(14,7)	250(85,3)	
Menopoz Yaşı	<60 yaş	56(15,9)	296(84,1)	
	60-65 yaş	-	-	
	>65yaş	-	-	
Parite Sayısı	Nullipar	5(14,7)	29(85,3)	0,942
	1-4	42(15,7)	225(84,3)	
	5 ve üzeri	9(17,6)	42(82,4)	
Sigara	İçen	4(6,2)	61(93,8)	0,028
	İçmeyen	52(18,1)	235(81,9)	
Evre	CİS	0(0,0)	2(100,0)	<0,001
	Evre1	2(2,2)	88(97,8)	
	Evre 2	24(13,9)	149(86,1)	
	Evre3	30(34,5)	57(65,5)	
Histopatoloji	İDC	35(13,2)	231(86,8)	0,049
	İLC	10(24,4)	31(75,6)	
	Diğer	11(24,4)	34(75,6)	
Grad	Bilinmiyor	9(13,8)	56(86,2)	0,008
	Grad 1	9(7,9)	105(92,1)	
	Grad 2	28(20,3)	110(79,7)	
	Grad 3	10(28,6)	25(71,4)	
Tümör Çapı	<2cm	8(6,6)	114(93,4)	<0,001
	2-5cm	35(17,4)	166(82,6)	
	>5	13(44,8)	16(55,2)	
LN Metastazı	Var	45(24,1)	142(75,9)	<0,001
	Yok	11(6,7)	154(93,3)	
Metastatik LN Sayısı	1-3	21(18,1)	95(81,9)	0,051
	4-9	14(34,1)	27(65,9)	
	10 ve üstü	10(33,3)	20(66,7)	
Lenfatik İnvazyon	Var	15(33,3)	30(66,7)	0,001
	Yok	41(13,4)	266(86,6)	
Vasküler İnvazyon	Var	16(34,0)	31(66,0)	0,001
	Yok	40(13,1)	265(86,9)	
Tümör Nekrozu	Var	2(9,5)	19(90,5)	0,549
	Yok	54(16,3)	277(83,7)	
Cerrahi Sınır	Pozitif	1(6,7)	14(93,3)	0,482
	Negatif	55(16,3)	282(83,7)	
Perinöral İnvazyon	Var	10(16,1)	52(83,9)	1,000
	Yok	46(15,9)	244(84,1)	

<b>Ekstrakapsüler Yayılım</b>	<b>Var</b>	7(30,4)	16(69,6)	0,071
	<b>Yok</b>	49(14,9)	280(85,1)	
<b>HER-2</b>	<b>Pozitif</b>	9(19,6)	37(80,4)	0,609
	<b>Negatif</b>	47(15,4)	259(84,6)	
<b>ERPR</b>	<b>ER+PR+</b>	39(14,0)	239(86,0)	0,113
	<b>ER+PR-</b>	13(21,3)	48(78,7)	
	<b>ER-PR+</b>	4(30,8)	9(69,2)	
<b>*ER%</b>		70,89±31,67	70,45±30,16	0,732
<b>*PR%</b>		44,43±36,89	47,24±35,84	0,522
<b>VKİ</b>	<b>&lt;25</b>	7(16,3)	36(83,7)	0,890
	<b>25-29,9</b>	23(17,71)	107(82,3)	
	<b>30-40</b>	24(14,8)	138(85,2)	
	<b>&gt;40</b>	2(11,8)	15(88,2)	

KT alan hastalar arasında nüks hastalık en sık %24 oranında VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda saptandı. KT verilen ve verilmeyen hastalarda VKİ'lerine göre nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

RT uygulanan hastalar arasında en sık nüks gelişen grup %21 ile VKİ<25 kg/m<sup>2</sup> olanlardı. RT uygulanan ve uygulanmayan hastalarda VKİ'lerine göre nüks metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Anastrozol alan hastalar arasında en çok nüks hastalığı olan grup %18 ile VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> olanlarken, letrozol alan hastalar arasında ise %22 ile VKİ > 40 kg/m<sup>2</sup> olanlardı. Anastrozol ya da letrozol verilen hastalar arasında VKİ'lerine göre nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

MKC ya da MRM uygulanan hastalar arasında VKİ'lerine göre nüks açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi Seçimlerinin VKİ'ne göre nüks etkisi Tablo 4.5.2.'da özetlenmiştir.

<b>Tedavi-Nüks</b>		<b>VKİ ( P(Pearson Chi-Square))</b>
<b>Operasyon Tipi</b>	<b>MKC</b>	0,404
	<b>MRM</b>	0,356
<b>Adjuvan KT</b>	<b>Verilen</b>	0,787
	<b>Verilmeyen</b>	1,000
<b>Adjuvan RT</b>	<b>Verilen</b>	0,915
	<b>Verilmeyen</b>	0,876
<b>Adjuvan HT</b>	<b>Anastrozol</b>	0,647
	<b>Letrozol</b>	0,736
	<b>Diğer</b>	-

**Tablo 4.5.2.** Tedavi Seçimlerinin VKİ'ne göre Nüks Etkisi

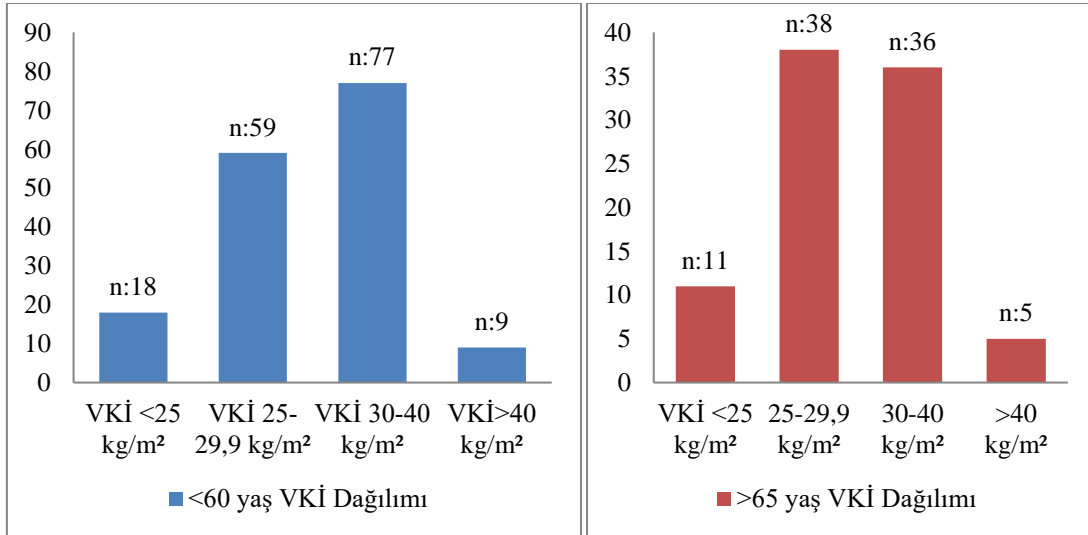
**Tablo 4.5.2.** Tedavi Seçimlerinin VKİ'ne göre Nüks Etkisi

Tedavi			VKİ (n(%))			
			<25	25-29,9	30-40	>40
Operasyon tipi	MKC-nüks	Var	1(5,9)	4(6,5)	10(13,3)	0(0,0)
		Yok	16(94,1)	58(93,5)	65(86,7)	7(100,0)
	MRM-nüks	Var	6(23,1)	19(27,9)	14(16,1)	2(20,0)
		Yok	20(76,9)	49(72,1)	73(83,9)	8(80,0)
Adjuvan KT	Verilen-nüks	Var	7(23,3)	22(23,9)	23(19,7)	2(14,3)
		Yok	23(76,7)	70(76,1)	96(80,3)	12(85,7)
	Verilmeyen-nüks	Var	0(0,0)	1(2,6)	1(2,2)	0(0,0)
		Yok	13(100,00)	37(97,4)	42(97,8)	3(100,0)
Adjuvan RT	Verilen-nüks	Var	7(20,6)	21(20,0)	22(17,3)	2(14,3)
		Yok	27(79,4)	84(80,0)	105(82,7)	12(85,7)
	Verilmeyen-nüks	Var	0(0,0)	2(8,0)	2(5,7)	0(0,0)
		Yok	9(100,0)	23(92,0)	33(94,3)	3(100,0)
Adjuvan HT	Anastrozol-nüks	Var	4(18,2)	14(18,4)	17(16,3)	0(0,0)
		Yok	18(81,8)	62(81,6)	87(83,7)	8(100,0)
	Letrozol-nüks	Var	3(14,3)	9(16,7)	6(10,5)	2(22,2)
		Yok	18(85,7)	45(83,3)	51(89,5)	7(77,8)
	Diğer-nüks	Var	-	-	1(100,00)	-
		Yok	-	-	-	-

## 4.6. VKİ'nin Prognostik Faktörler ile İlişkisi

### 4.6.1. Yaş

Yaş grupları ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p: 0,758).



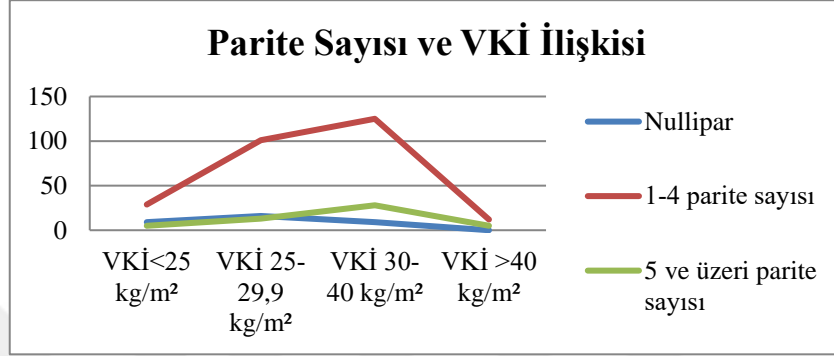
**Şekil 4.6.1.** <60 yaş ve >65 yaş hastalarda VKİ dağılımı

#### 4.6.2. Aile Öyküsü

Aile öyküsü varlığı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p:0,638).

#### 4.6.3. Parite Sayısı

Parite sayısı arttıkça VKİ'nin arttığı görüldü, parite sayısı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p: 0,011).



Şekil 4.6.3. Parite Sayısı ve VKİ İlişkisi

#### 4.6.4. Sigara

Sigara içme ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p:0,097).

#### 4.6.5. Evre

Evre ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p:0,183).

#### 4.6.6. Histopatoloji

Histolojik tipler ile VKİ arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p:0,088).

#### 4.6.7. Diğer Faktörler

Çalışmamızda grad, LN metastazının varlığı, metastatik LN sayısı, lenfatik invazyon varlığı, vasküler invazyon varlığı, tümör nekrozu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon varlığı, ektrakapsüler yayılım varlığı, Her-2 pozitifliği, ER/PR durumu ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken; tümör çapı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p<0,05).

Sayısal değişkenler arasında ise ER%, PR% oranı, Ca15-3 düzeyi ile VKİ arasında p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı.

**Tablo 4.6.1. VKİ ve Prognostik Faktörlerin İlişkisi**

Prognostik Faktörler-Genel Bilgiler		VKİ (n(%))				p
		<25 kg/m <sup>2</sup> (n=43)	25-29,9 kg/m <sup>2</sup> (n=130)	30-40 kg/m <sup>2</sup> (n=162)	>40kg/m <sup>2</sup> (n=17)	
Yaş	<60 yaş	18(11,0)	59(36,2)	77(47,2)	9(5,5)	0,758
	60-65 yaş	14(14,1)	33(33,3)	49(49,5)	3(3,0)	
	>65yaş	11(12,2)	38(42,2)	36(40,0)	5(5,6)	
Aile Öyküsü	Var	6(10,2)	26(44,1)	25(42,4)	2(3,4)	0,638
	Yok	37(12,6)	104(35,5)	137(46,8)	15(5,1)	
Menopoz Yaşı	<60 yaş	43(12,2)	130(36,9)	162(46,0)	17(4,8)	
	60-65 yaş	-	-	-	-	
	>65yaş	-	-	-	-	
Parite Sayısı	Nullipar	9(26,5)	16(47,1)	9(26,5)	0(0,0)	0,011
	1-4	29(10,9)	101(37,8)	125(46,8)	12(4,5)	
	5 ve üzeri	5(9,8)	13(25,5)	28(54,9)	5(9,8)	
Sigara	İçen	5(7,7)	32(49,2)	24(36,9)	4(6,2)	0,097
	İçmeyen	38(13,2)	98(34,1)	138(48,1)	13(4,5)	
Evre	CİS	0(0,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	0,183
	Evre1	11(12,2)	43(47,8)	35(38,9)	1(1,1)	
	Evre 2	18(10,4)	61(35,3)	83(48,0)	11(6,4)	
	Evre3	14(16,1)	26(29,9)	42(48,3)	5(5,7)	
Histopatoloji	İDC	33(12,4)	99(37,2)	121(45,5)	13(4,9)	0,088
	İLC	4(9,8)	9(22,0)	27(65,9)	1(2,4)	
	Diğer	6(13,3)	22(48,9)	14(31,1)	3(6,7)	
Grade	Bilinmiyor	10(15,4)	26(40,0)	25(38,5)	4(6,2)	0,404
	Grade 1	14(12,3)	34(29,8)	63(55,3)	3(2,6)	
	Grade 2	17(12,3)	56(40,6)	57(41,3)	8(5,8)	
	Grade 3	2(5,7)	14(40,0)	17(48,6)	2(5,7)	
Tümör Çapı	<2cm	18(14,8)	53(43,4)	48(39,3)	3(2,5)	0,008
	2-5cm	17(8,5)	71(35,3)	102(50,7)	11(5,5)	
	>5 cm	8(27,6)	6(20,7)	12(41,4)	3(10,3)	
LN Metastazı	Var	22(11,8)	63(33,7)	93(49,7)	9(4,8)	0,502
	Yok	21(12,7)	67(40,6)	69(41,8)	8(4,8)	
Metastatik LN Sayısı	1-3	11(9,5)	42(36,2)	58(50,0)	5(4,3)	0,654
	4-9	8(19,5)	13(31,7)	18(43,9)	2(4,9)	
	10 ve üstü	3(10,0)	8(26,7)	17(56,7)	2(6,7)	
Lenfatik İnvazyon	Var	6(13,3)	21(46,7)	17(37,8)	1(2,2)	0,422
	Yok	37(12,1)	109(35,5)	145(47,2)	16(5,2)	
Vasküler İnvazyon	Var	5(10,6)	24(51,1)	18(38,3)	0(0,0)	0,096
	Yok	38(12,5)	106(34,8)	144(47,2)	17(5,6)	
Tümör Nekrozu	Var	1(4,8)	7(33,3)	13(61,9)	0(0,0)	0,321
	Yok	42(12,7)	123(37,2)	149(45,0)	17(5,1)	
Cerrahi Sınır	Pozitif	2(13,3)	3(20,0)	10(66,7)	0(0,0)	0,306
	Negatif	41(12,2)	127(37,7)	152(45,1)	17(5,0)	
Perinöral İnvazyon	Var	9(14,5)	21(33,9)	26(41,9)	6(9,7)	0,216
	Yok	34(11,7)	109(37,6)	136(46,9)	11(3,8)	
Ekstrakapsüler Yayılım	Var	5(21,7)	7(30,4)	10(43,5)	1(4,3)	0,535
	Yok	38(11,6)	123(37,4)	152(46,2)	16(4,9)	
HER-2	Pozitif	7(15,2)	21(45,7)	17(37,0)	1(2,2)	0,375
	Negatif	36(11,8)	109(35,6)	145(47,4)	16(5,2)	
ERPR	ER+PR+	30(10,8)	106(38,1)	130(46,8)	12(4,3)	0,200
	ER+PR-	12(19,7)	22(36,1)	23(37,7)	4(6,6)	
	ER-PR+	1(7,7)	2(15,4)	9(69,2)	1(7,7)	

**Tablo 4.6.1. VKİ ve Prognostik Faktörlerin İlişkisi**

Prognostik Faktörler	VKİ- Ortalama(25-75 Percentiles)				p
	<25	25-29,9	30-40	>40	
ER%	80,00(50,00-100,00)	80,00(50,00-95,00)	80,00(80,00-100,00)	70,00(35,00-80,00)	0,439
PR%	30,00(0,00-70,00)	50,00(10,00-80,00)	50,00(10,00-90,00)	50,00(2,50-70,00)	0,140
CA15-3	15,00(11,00-22,00)	14,00(9,00-21,25)	13,00(10,00-20,25)	13,00(9,50-19,50)	0,727

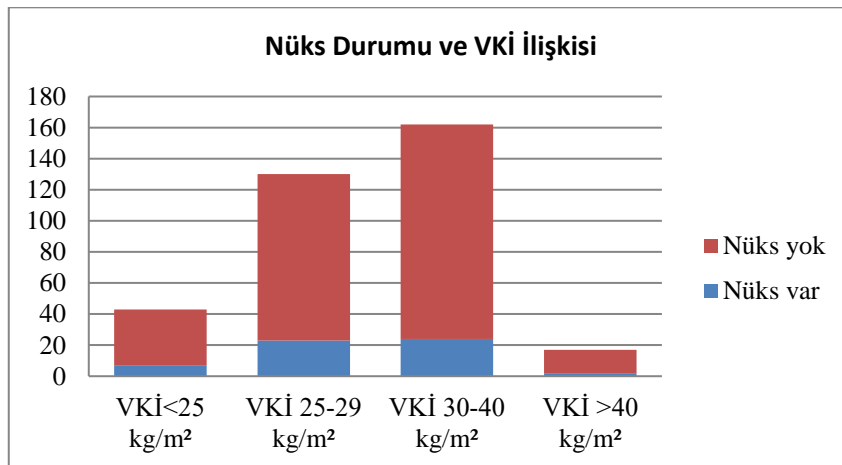
#### 4.6.8. Nüks Durumu- Son Durum

VKİ grupları arasında metastaz gelişip gelişmemesi ve hastaların son durumu üzerinde etkisinin olup olmadığına bakıldı, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi. Hastaların takibinde 56 hastada nüks geliştiği, diğer 296 hastada ise metastaz gelişmediği görüldü, hasta gruplarına göre metastaz gelişen hasta sayısı Tablo 4.6.2’de özetlenmiştir.

Nüks ve son durum açısından VKİ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.6.2. : VKİ Nüks- Son Durum İlişkisi**

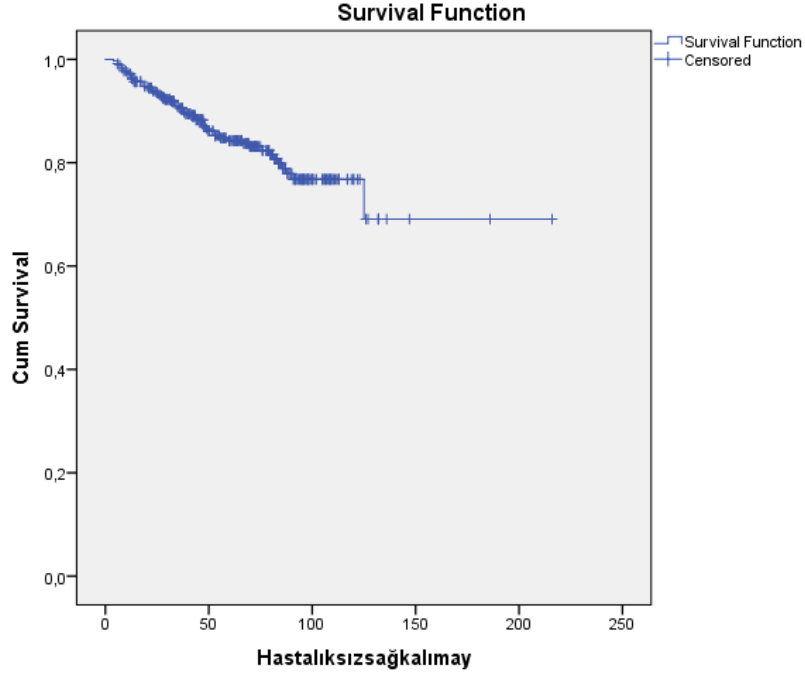
Genel Bilgiler		VKİ (n(%))				p	
		<25 kg/m <sup>2</sup> (n=43)	25-29.9 kg/m <sup>2</sup> (n=130)	30-40 kg/m <sup>2</sup> (n=162)	>40kg/m <sup>2</sup> (n=17)		
Son durum	Ex	5(11,6)	26(20,0)	22(13,6)	4(23,5)	0,317	
	Yaşiyor	38(88,4)	104(80,0)	140(86,4)	13(76,5)		
Nüksmet	Var	Yaşayan	5(71,4)	7(30,4)	11(45,8)	0(0,0)	0,890
		Exitus	2(28,6)	16(69,6)	13(54,2)	2(100,0)	
	Yok	36(83,8)	107(82,3)	138(85,2)	15(88,2)		



**Şekil 4.6.8. Nüks Durumu ve VKİ ilişkisi**

## 4.7. Hastaliksız Sağkalım Süreleri

Çalışmaya dahil edilen 352 hastanın 56 tanesinde nüks gelişmiş olup ortanca hastaliksız sağkalım (HSK) 58 ay (4-216) saptandı. Sırasıyla 2 ve 5 yıllık HSK %94 ve %84 olarak bulundu.



Şekil 4.7. Tüm Hastalarda Hastaliksız Sağkalım

### 4.7.1. Yaş Gruplarına Göre HSK

Yaş grupları arasında HSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

### 4.7.2. Parite Sayısına Göre HSK

Parite sayısı ile HSK süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

### 4.7.3. Sigara İçme Öyküsüne Göre HSK

Sigara içen hastalar arasında sırasıyla 2 ve 5 yıllık HSK oranı %93 ve %83 olarak bulundu. Sigara içmeyen hastalar arasında sırası ile 2 ve 5 yıllık HSK oranı %99 ve %92 olarak bulundu. Sigara içen hastaların HSK'ları daha düşüktü.

Sigara içme öyküsü ile HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,023).

### 4.7.4. Aile Öyküsüne Göre HSK

Aile öyküsü ile HSK arasında bir ilişki saptanmadı.

#### 4.7.5. VKİ'ne Göre HSK

Nüks gelişen 56 hasta VKİ'ne göre gruplandırıldığında VKİ<25 kg/m<sup>2</sup> 7 hasta, VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> 23 hasta, VKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup> 24 hasta, VKİ>40 kg/m<sup>2</sup> ise 2 hasta mevcuttu.

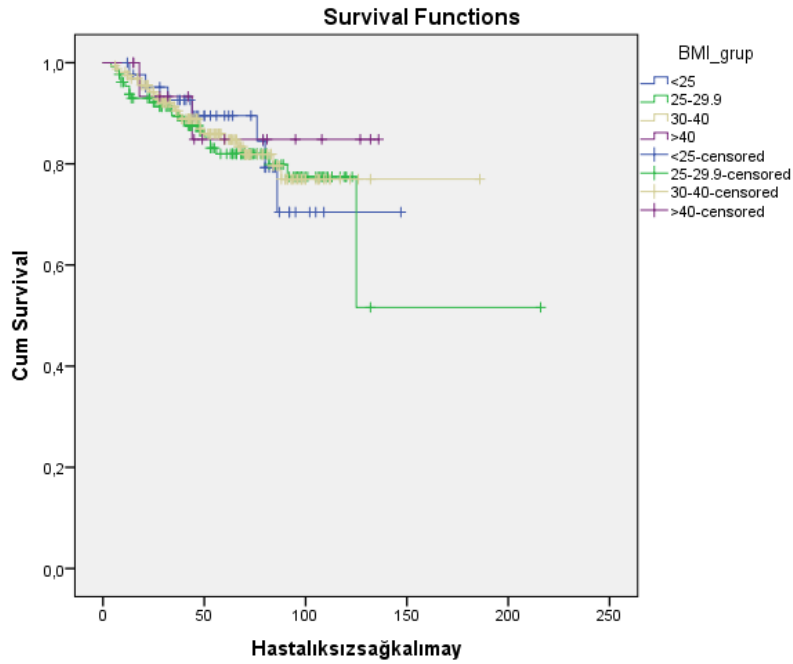
VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar arasında ortalama hastaliksız sağkalım 60 ay (12-147) saptandı. Sırası ile 2 ve 5 yıllık HSK %95 ve %90 olarak bulundu.

VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda ortalama HSK 66 ay (4-216), sırasıyla 2 ve 5 yıllık HSK %93 ve %82 saptandı.

VKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar arasında ortalama HSK 57 ay (6-186), 2 ve 5 yıllık HSK sırasıyla %94 ve %84 saptandı.

VKİ>40 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda ortalama HSK 49 ay (15-136) idi. Sırası ile 2 ve 5 yıllık HSK %93 ve %85 olarak bulundu.

VKİ'ne göre oluşturulan gruplar arasında HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,005).

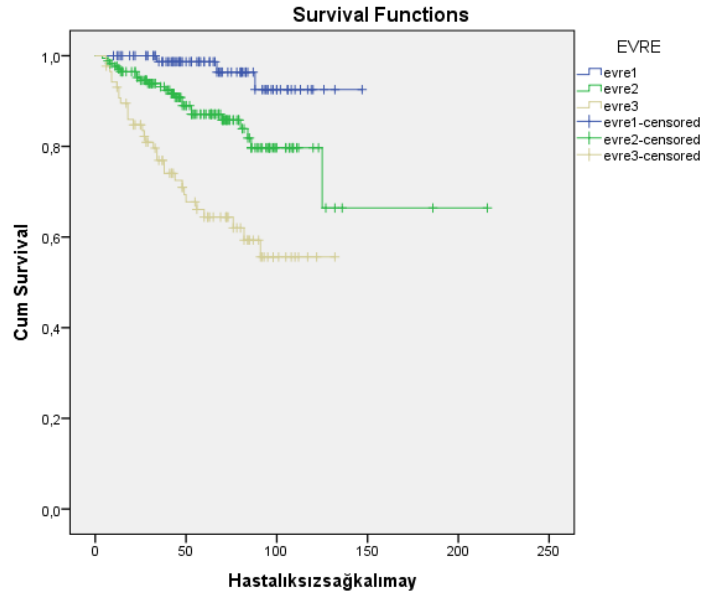


Şekil 4.7.5. VKİ'ne Göre HSK

#### 4.7.6. Evrelere Göre HSK

Ortalama HSK evre 1 hastaların 64 ay, evre 2 hastaların 56 ay, evre 3 hastaların ise 49 ay saptandı. Hastalık evresi ile HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p<0,005).

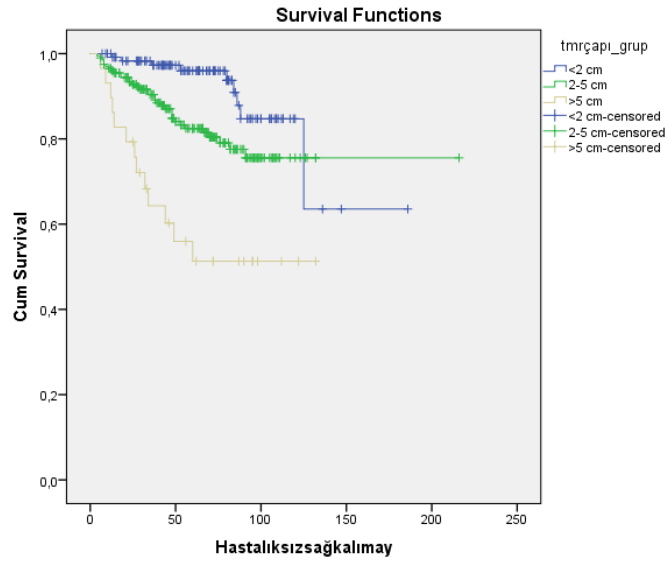




Şekil 4.7.6. Evrelere Göre HSK

#### 4.7.7. Tümör Çapına Göre HSK

Tümör çapı ile HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p:0,011$ ). Tümör çapı arttıkça HSK sürelerinin kısaldığı görüldü .



Şekil 4.7.7. Tümör Çapına Göre HSK

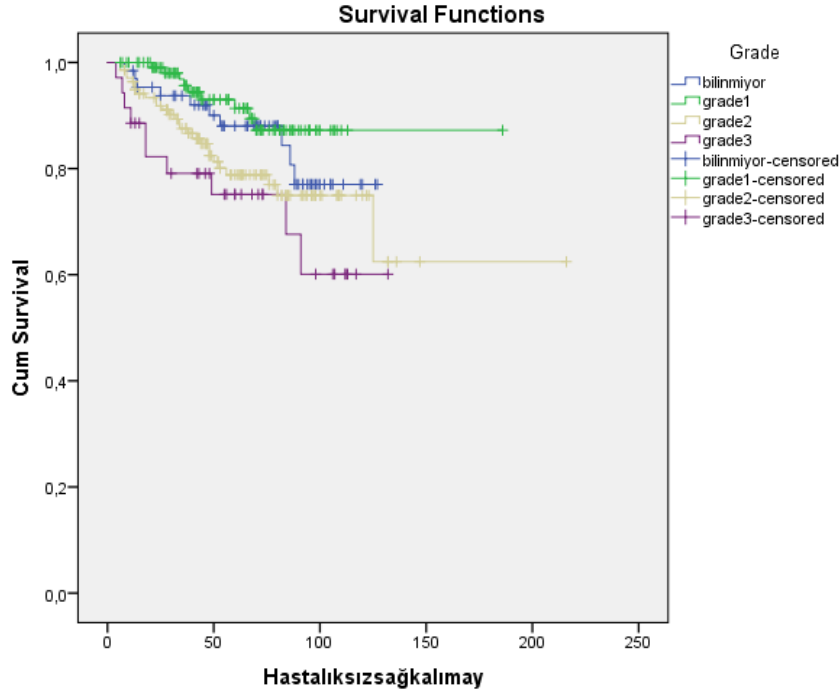
#### 4.7.8. Histolojik Tiplere Göre HSK

Histolojik alt tipler ile HSK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak IDC ile nadir görülen diğer tipler karşılaştırıldığında iki grup arasında HSK açısından istatistiksel olarak

anlamlı fark saptandı (p:0,038). Nadir görülen diğer alt tiplere sahip hastalarda HSK'ın daha kısa olduğu görüldü.

#### 4.7.9. Histolojik Derecelere Göre HSK

Histolojik derecelere göre bakıldığında HSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0,019). Tümör gradı arttıkça HSK sürelerinin kısaldığı görüldü.



Şekil 4.7.9. Histolojik Derecelere Göre HSK

#### 4.7.10. LN Tutulumuna Göre HSK

LN tutulumuna göre bakıldığında HSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p: <0,001). LN metastazı saptanan hastalarda HSK sürelerinin kısaldığı görüldü .

Metastatik LN sayısına göre bakıldığında HSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,059).

#### 4.7.11. Diğer Faktörlere Göre HSK

Patoloji raporlarını incelediğimizde lenfatik ve vasküler invazyon varlığına göre bakıldığında HSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p: <0,001).

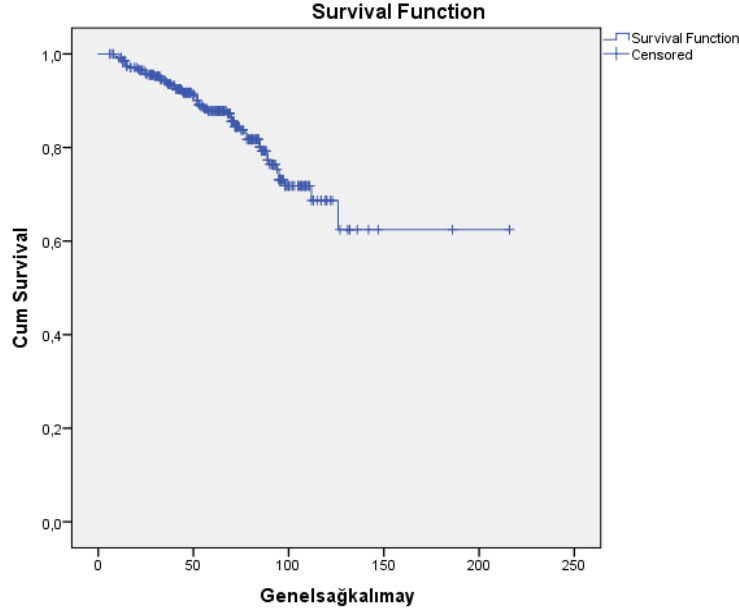
Lenfatik ve vasküler invazyonu olan hastaların HSK sürelerinin kısaldığı görüldü.

Patoloji raporlarını incelediğimizde tümör nekrozunun varlığı, cerrahi sınır durumu, perinöral invazyon varlığı, ekstrakapsüler yayılım varlığı, Her-2 durumu, ER-PR

durumuna göre bakıldığında HSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

#### 4.8. Genel Sağkalım

Çalışmaya dahil edilen 352 hastanın 57 tanesi ex olmuş olup ortanca genel sağkalım (GSK) 63 ay (6-216) saptandı. Sırasıyla 2 ve 5 yıllık GSK %97 ve %88 olarak bulundu.



Şekil 4.8.1. Tüm Hastalarda GSK

Yaş grupları arasında GSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Aile öyküsü, parite sayısı ve sigara içme öyküsü ile GSK arasında bir ilişki saptanmadı.

##### 4.8.1. VKİ'ne Göre GSK Süreleri

Ex olan 57 hasta VKİ'ne göre gruplandırıldığında VKİ < 25 kg/m<sup>2</sup> 5 hasta, VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> 26 hasta, VKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup> 22 hasta, VKİ > 40 kg/m<sup>2</sup> ise 4 hasta mevcuttu.

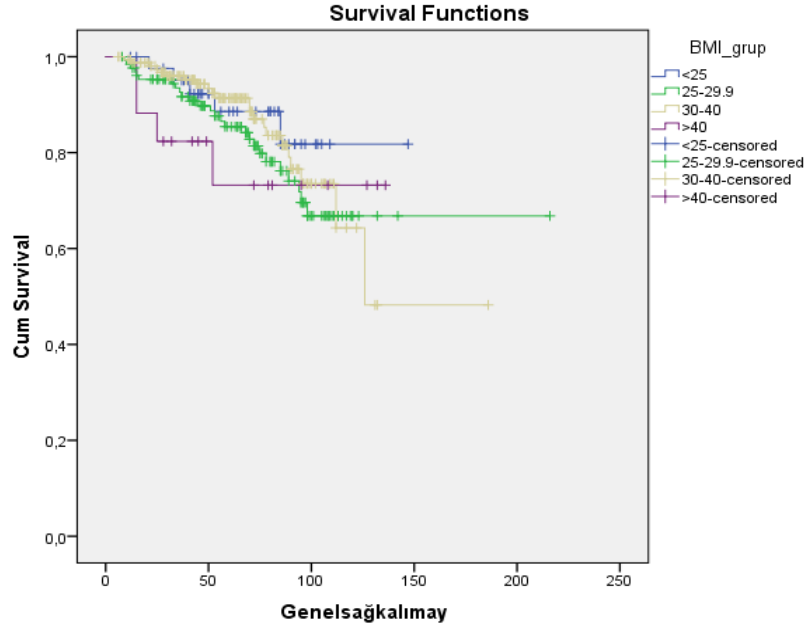
VKİ < 25 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar arasında ortanca genel sağkalım 62 ay (12-147) saptandı. Sırası ile 2 ve 5 yıllık GSK %98 ve %89 olarak bulundu.

VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda ortanca GSK 68 ay (8-216), sırasıyla 2 ve 5 yıllık GSK %95 ve %85 saptandı.

VKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar arasında ortanca GSK 60 ay (6-186), 2 ve 5 yıllık GSK sırasıyla %98 ve %91 saptandı.

VKİ > 40 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda ortanca GSK 52 ay (15-136) idi. Sırası ile 2 ve 5 yıllık GSK %88 ve %73 olarak bulundu.

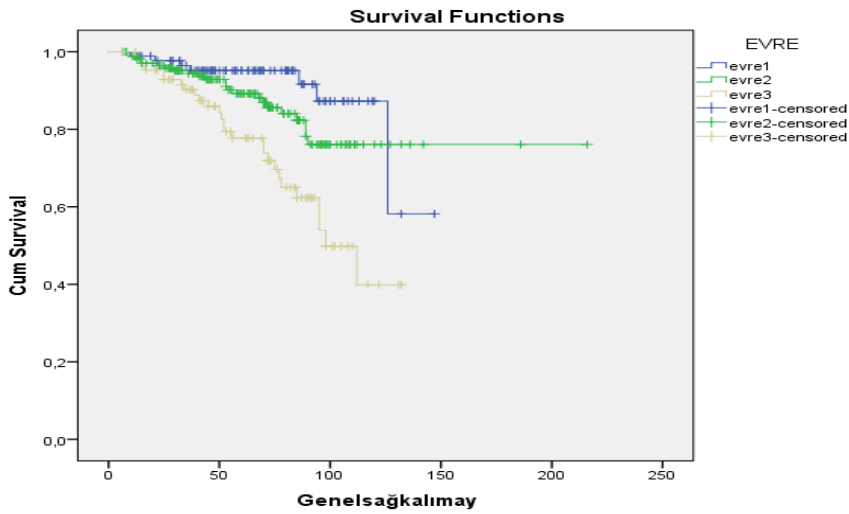
VKİ'ne göre oluşturulan gruplar arasında GSK süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,005$ ).



Şekil 4.8.2. VKİ'lerine Göre GSK

#### 4.8.2. Evrelere Göre GSK

Ortanca GSK evre 1 hastaların 64 ay, evre 2 hastaların 63 ay, evre 3 hastaların ise 62 ay saptandı. Hastalık evresi ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,005$ ).



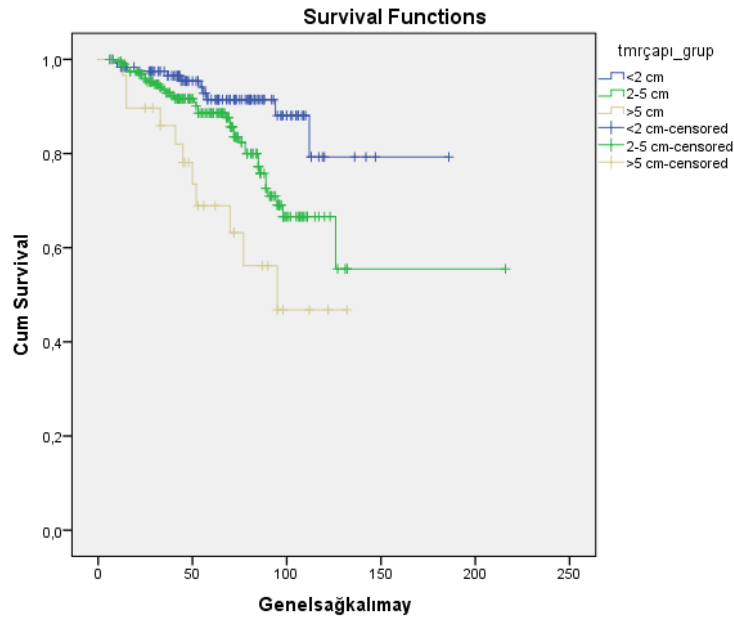
Şekil 4.8.3. Evrelere Göre GSK

#### 4.8.3. Tümör Özelliklerine Göre GSK

Histolojik alt tipler ile GSK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak IDC ile nadir görülen diğer tipler karşılaştırıldığında iki grup arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,028). Nadir görülen diğer alt tiplere sahip hastalarda GSK'ın daha kısa olduğu görüldü.

Histolojik derecelere göre bakıldığında GSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tümör çapı ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p:0,015). Tümör çapı arttıkça GSK sürelerinin kısaldığı görüldü .



Şekil 4.8.4. Tümör Çaplarına Göre GSK

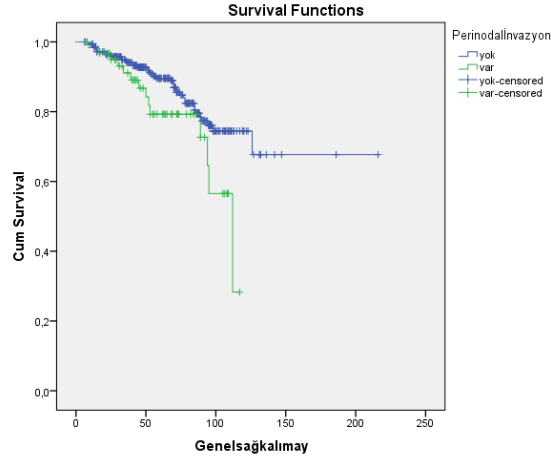
LN tutulumuna göre bakıldığında GSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p: <0,001). LN metastazı saptanan hastalarda GSK sürelerinin kısaldığı görüldü .

Metastatik LN sayısına göre bakıldığında GSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Patoloji raporlarını incelediğimizde lenfatik ve vasküler invazyon varlığına göre bakıldığında GSK süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p: 0,015). Lenfatik ve vasküler invazyonu olan hastaların GSK sürelerinin kısaldığı görüldü.

Patoloji raporlarını incelediğimizde tümör nekrozunun varlığı, cerrahi sınır durumu, Her-2 durumu, ER-PR durumuna göre bakıldığında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Perinöral invazyon varlığına göre bakıldığında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p: 0,045). Perinöral invazyon saptanan hastalarda GSK sürelerinin kısaldığı görüldü .



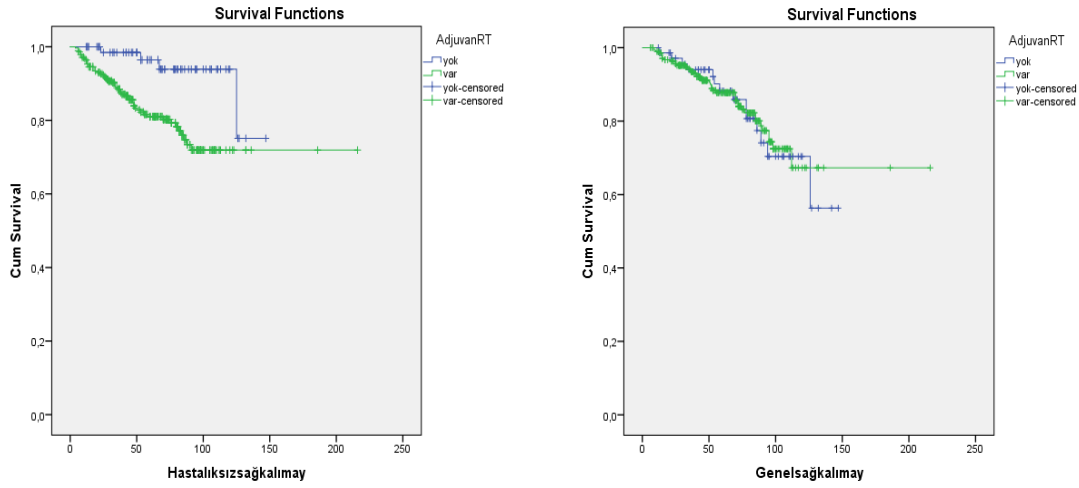
**Şekil 4.8.5. Perinöral İnvazyon Durumuna Göre GSK**

Ekstrakapsüler yayılım varlığına göre bakıldığında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p: 0,025). Ekstrakapsüler yayılım saptanan hastalarda GSK sürelerinin kısaldığı görüldü .

Sayısal değişkenlerden olan ER % oranı, PR % oranı, Ca15-3 düzeyi ile HSK ve GSK süreleri arasında korelasyon saptanmadı.

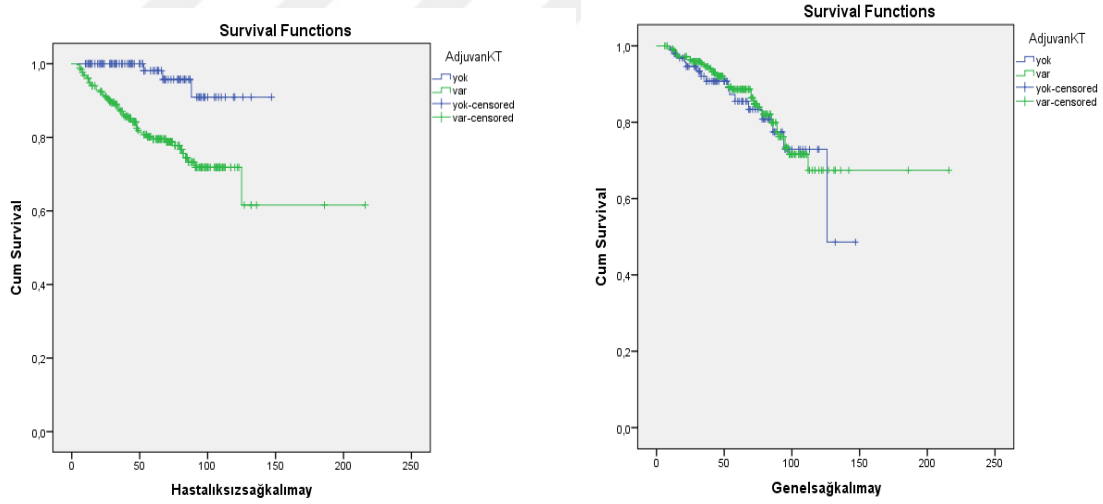
#### **4.9. Tedavi Seçimlerine Göre Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım**

Adjuvan RT uygulanmasına göre bakılan HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (p: 0,004); GSK açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Adjuvan RT uygulanmayan hastalarda HSK sürelerinin kısaldığı görülürken; GSK süreleri açısından fark gözlenmedi.



**Şekil 4.9.1.** Adjuvan RT Planlanmasına Göre HSK ve GSK

Adjuvan KT planlanmasına göre bakılan HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ( $p: <0,001$ ); GSK açısından ilişki saptanmadı. Adjuvan KT uygulanmayan hastalarda HSK sürelerinin kısaltıldığı görülürken; GSK süreleri açısından fark gözlenmedi.

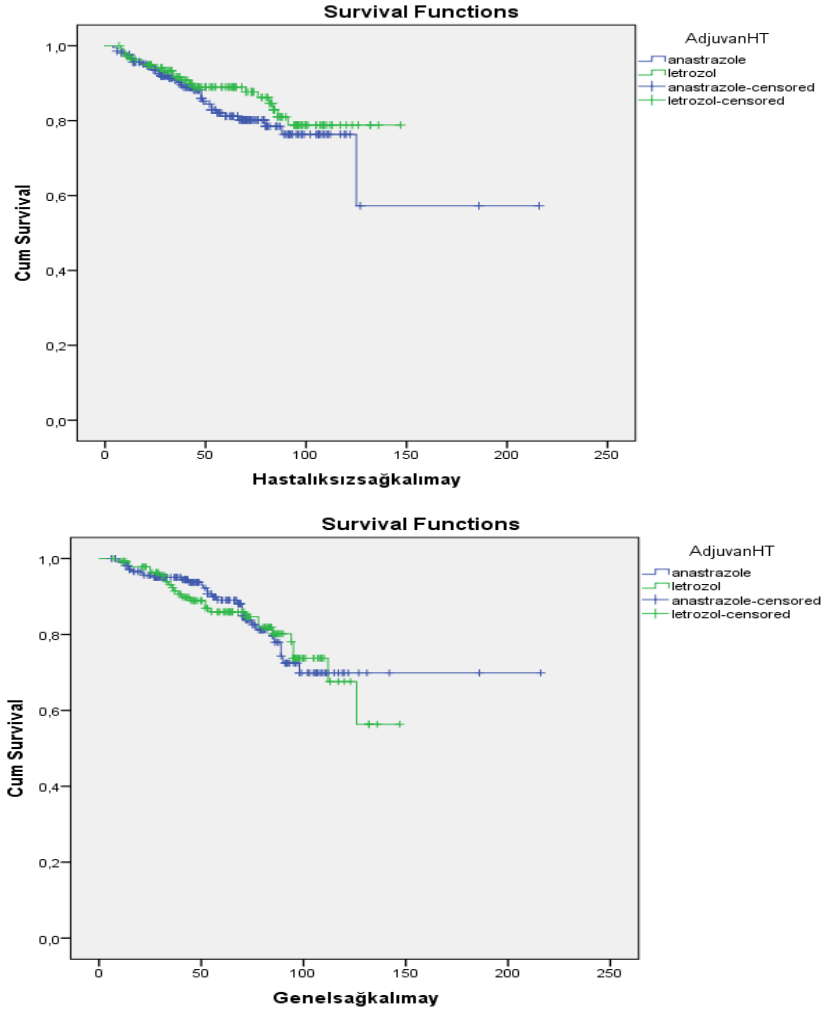


**Şekil 4.9.2.** Adjuvan KT Planlanmasına Göre HSK ve GSK

Anastrozol verilen hastalar arasında sırasıyla ortalanca HSK ve GSK süresi 53 ay (%95 CI; 31,00-76,50) ve 59 ay (%95 CI; 37,75-81,25) saptandı. Sırası ile 2 yıllık HSK ve GSK oranı %94 ve %96 olarak bulunurken; 5 yıllık HSK ve GSK oranı %81 ve %89 olarak bulundu.

Letrozol verilen hastalar arasında ortalanca HSK ve GSK süresi 65 ay (%95 CI; 37,00-94,00 ) ve 68 ay (%95 CI; 41,00-95,00) saptandı. Sırası ile 2 yıllık HSK ve GSK oranı %95 ve %98 olarak bulunurken; 5 yıllık HSK ve GSK oranı %89 ve %86 olarak bulundu.

Anastrozol ve letrozol verilen gruplar arasında HSK ve GSK açısından bakılan istatistiksel analizde anlamlı farklılık saptanmadı. Anastrozol ve letrozol verilen hastalarda HSK ve GSK sürelerinin benzer olduğu görüldü .



**Şekil 4.9.3.** Adjuvan HT Planlanmasına Göre HSK ve GSK

MRM ve MKC uygulanan hastalar arasında HSK ve GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; p: 0,006- p: <0,001). MKC uygulanan hastalarda MRM uygulanan hastalara göre HSK ve GSK sürelerinin daha kısa olduğu görüldü.



#### 4.10. Tedavi Seçimlerinin Vücut Kitle İndeksine Göre Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalıma Etkileri

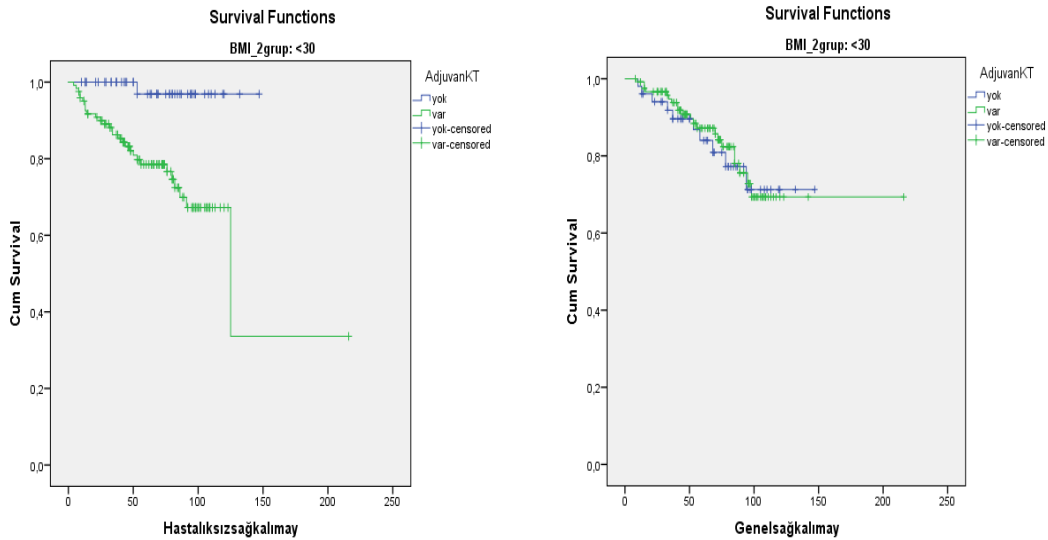
Çalışmamızda anlamlı Kaplan-Meier ve sağkalım analizleri elde edebilmek için hastaları VKİ'ne göre  $<30 \text{ kg/m}^2$  obez olmayan hastalar ve  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  obez olan hastalar şeklinde 2 gruba ayırdık.

VKİ  $<30 \text{ kg/m}^2$  olup adjuvan RT uygulanmasına göre bakılan HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ( $p:0,018$ ); GSK açısından ilişki saptanmadı. Adjuvan RT uygulanmayan hastalarda HSK sürelerinin kısaldığı görülürken; GSK süreleri arasında fark gözlenmedi.

VKİ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  olup adjuvan RT uygulanmasına göre bakılan HSK ve GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Adjuvan RT uygulanan ve uygulanmayan hastalarda HSK ve GSK sürelerinin benzer olduğu görüldü.

VKİ  $<30 \text{ kg/m}^2$  olup adjuvan KT planlanmasına göre bakılan HSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ( $p: 0,001$ ); GSK açısından ilişki saptanmadı. Adjuvan KT verilmeyen hastalarda HSK sürelerinin kısaldığı görülürken; GSK süreleri arasında fark gözlenmedi.

VKİ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  olup adjuvan KT planlanmasına göre bakılan HSK ve GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Adjuvan KT verilen ve verilmeyen hastalarda HSK ve GSK sürelerinin benzer olduğu görüldü.

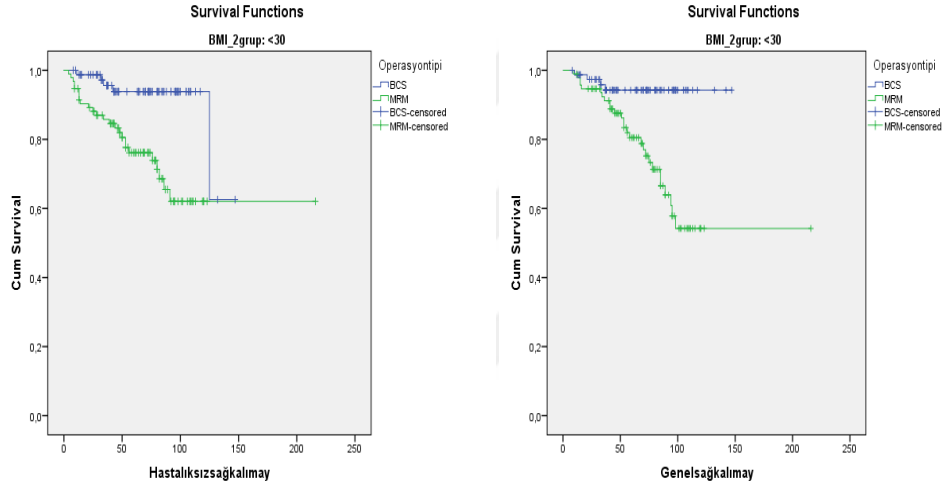


Şekil 4.10.1. KT-VKİ  $<30 \text{ kg/m}^2$  Olan Hastalarda HSK ve GSK

VKİ <30 kg/m<sup>2</sup> ve ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar arasında her iki grupta da adjuvan HT'ne göre bakıldığında HSK ve GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Anastrozol ve letrozol verilen hastalar arasında HSK ve GSK sürelerinin benzer olduğu görüldü.

VKİ <30 kg/m<sup>2</sup> olup MKC ve MRM uygulanan hastalar arasında bakılan HSK ve GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; p :0,001- p: <0,001). MKC uygulanan hastalarda HSK ve GSK sürelerinin kısaldığı görüldü .

VKİ ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> olup operasyon tipine göre bakılan HSK ve GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. MKC ve MRM uygulanan hastalarda HSK ve GSK sürelerinin benzer olduğu görüldü .



Şekil 4.10.2. Operasyon Tipi-VKİ < 30 kg/m<sup>2</sup> Olan Hastalarda HSK ve GSK

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlar arasında görülme oranıyla en fazla tanı konulan kanser türüdür. Obezite kadınlarda tüm sebeplere bağlı mortaliteyi arttırmaktadır ve yapılan epidemiyolojik çalışmalar; obezitenin meme kanseri için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Uygulanacak cerrahi tedavi ve adjuvan tedavi gereksiniminin prognostik faktörler ile ilişkisi bilinmektedir. Prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiş olmakla beraber çalışmamızdaki asıl amaç; değiştirilebilir bir faktör olan VKİ'nin prognostik faktörler ve sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması, postmenopozal meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörlerinin VKİ'e göre sağkalıma etkisinin araştırılmasıyla birlikte anastrozol ile letrozolün VKİ'e göre sağkalıma etkisinin karşılaştırılmasıdır.

Meme kanseri için en önemli risk faktörleri artan yaş ve kadın cinsiyetidir. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. Kırk yaşın altında sporadik meme kanseri görülme olasılığı düşük iken, 40 yaşın üstünde bu oran artmaktadır (50). Toplum tabanlı yapılan randomize çalışmalar, yaşlı hastalarda (>65 yaş) meme kanseri mortalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir (103). 8028 meme kanserli hastanın dahil olduğu BİG1-98 çalışmasında  $\geq 62$  yaş hastaların VKİ'lerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (143). Bizim çalışmamızda ise yaş grupları ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p: 0,758). Meme kanserinin obezite ve obezite kökenli durumlarla yakın bir ilişki gösterdiği bilinmektedir. Hou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VKİ sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında postmenopozal meme kanserli hastalarda artmış olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada bel çevresi de sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında meme kanserli hastalarda artmış olarak saptanmıştır (156).

Meme kanseri olgularının %20-30'unda aile öyküsü mevcut olup %5-10'unda ise genetik yatkınlık görülmüştür (54). Bizim çalışmamızda hastaların %17'sinde aile öyküsü mevcut olup aile öyküsü varlığı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p: 0,638).

Nulliparite, meme kanseri rölatif riskinde 1,2-1,7 artışa neden olur (61). Multiparitenin meme kanserinden koruyucu etkisi ise tartışmalıdır. İnfertilitenin meme kanseri riskini azalttığı yönündeki veriler ve infertilite tedavisinin meme kanseri riskini ne yönde

etkilediği çelişkilidir (62,63). Bizim çalışmamızda parite sayısının arttıkça VKİ'nin arttığı görüldü, parite sayısı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p :0,011).

Sigaranın meme kanseri gelişimi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. 2009 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın 150 çalışmayı inceledikten sonra yaptığı açıklama; meme kanseri ile sigara arasında ilişki olmadığı yönündedir (72). 8028 meme kanserli hastanın dahil olduğu BİG1-98 çalışmasında sigara içmeyen hastaların VKİ'lerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (143). Bizim çalışmamızda sigara içme öyküsü varlığı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p: 0,097).

Cui ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada amaç, kanser evresi ile vücut kitle indeksi arasında bir ilişki olup olmadığını tespit etmektir. Çalışmanın sonucunda yüksek beden kitle indeksi ile ilerlemiş meme kanserinin ilişkili olduğu görülmüştür. Palpasyon zorluğu ve meme kanserinin en sık görülen semptomu olan kitleye erişim zorluğu sebebiyle teşhis geciktiğinden beden kitle indeksi yüksek olan hastaların kanser evresinin daha ilerlemiş olduğu saptanmaktadır (157). Yapılan başka çalışmalarda, yüksek vücut kitle indeksine sahip kadınların düşük vücut kitle indeksine sahip kadınlara göre daha büyük tümörlere ve daha ileri evre kansere sahip olduğu gösterilmiştir (158). Bizim çalışmamızda evre ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p : 0,183).

Klasik tipte lobuler karsinomalar ile invaziv duktal karsinomaların prognozu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (117,118). Bizim çalışmamızda histolojik tipler ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p: 0,088).

Meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf gangliyonlarına metastaz olup olmadığı varsa da tutulan lenf gangliyonlarının sayısıdır (112). Histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik gösterge tümörün büyüklüğüdür (109). G. Berclaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada obezite ile aksiller lenf nodu tutulumu ve tümör çapı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır (158). Obezite ve meme kanserini inceleyen çalışmalara bakıldığında Protani ve arkadaşlarının yaptığı obezitenin meme kanseri üzerindeki etkilerini inceleyen bir meta analizde; normal kilolular ile kıyaslandığında obezlerdeki meme kanserlerinin daha ileri yaşta ortaya çıktığı, daha büyük olma eğiliminde olduğu ve aksiller lenf nodu tutulumunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (159). Jennifer A. Crozier ve arkadaşlarının adjuvan kemoterapi alan 3017 Her2 pozitif meme kanseri hastasında yaptığı bir çalışmada da obez

hastaların daha yaşlı, tümör çapının daha büyük, lenf nodu tutulumunun daha fazla olduğu ve obez hastaların daha çok postmenopozal dönemde olduğu gösterilirken obezlerle normal kilolular arasında ER-PR durumu, tümör histolojik tipi ve tümör derecesi açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (160). Literatür incelendiğinde bunun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

2013 yılında Biglia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada takipte olan ve cerrahi operasyon geçirmiş 2148 kadında beden kitle indeksinin hastalısız sağkalım üzerine etkisine bakılmış ve çalışma sonucunda  $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  olması ile tümör büyüklüğü önemli oranda bağlantılı saptanmıştır. Obez kadınların daha çok sayıda metastatik aksiller lenf noduna ve daha çok sıklıkta tümör vasküler invazyonuna sahip olduğu görülmüştür (161).

Obezitenin postmenopozal kadınlarda meme kanseri için bir risk faktörü olduğu ve meme kanseri tanısı konulduktan sonra kilo alımının sağkalımı azalttığı ve büyük tümör yükü ve daha yüksek grad gibi daha kötü prognozla ilişkili olduğu Loi ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (26).

Östrojen (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitifliği meme kanserinde iyi prognostik faktörlerdir. Bir hastanın adjuvan endokrin tedavi alıp almayacağını belirlemek için ER kullanılmalıdır. Veriler ER ve PR düzeylerinin genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süre ile pozitif ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (122). C-erb B2'nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü söylenebilmiştir (121).

Yang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 50 yaşından küçük obez meme kanseri hastalarının tümörlerinin  $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$  olanlara göre ER-negatif olma riski 1,41 kat daha fazla bulunmuştur. Ancak 50 yaşından büyük obez meme kanseri hastalarında  $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$  olanlara göre ER-negatif olma riski ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (162).

8028 meme kanserli hastanın dahil olduğu BİG1-98 çalışmasında LN tutulumu, tümör büyüklüğü, PR durumu ile hastaların  $VKİ$ 'leri arasında  $p < 0,05$  saptanıp istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken tümörün derecesi, vasküler invazyon, ER durumu ile  $VKİ$ 'leri arasında  $p > 0,05$  saptanıp istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (143).

2218 meme kanserli hastanın dahil olduğu, hastaların  $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$  ve  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  olarak iki gruba ayrıldığı ATAC çalışmasında tümörün histolojik tipi, tümörün derecesi, LN

tutulumu, lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve ekstrakapsüler yayılım ile VKİ arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (13).

Çalışmamızda grad, LN metastazının varlığı, metastatik LN sayısı, lenfatik invazyon varlığı, vasküler invazyon varlığı, tümör nekrozu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon varlığı, ekstrakapsüler yayılım varlığı, Her-2 pozitifliği, ER/PR durumu ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken; tümör çapı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ).

Sayısal değişkenler arasında ise ER%, PR% oranı, Ca15-3 düzeyi ile VKİ arasında  $p>0,05$  olduğundan istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı.

Bizim çalışmamızda VKİ'nin nüks üzerine ve hastaların son durumu, ölüm üzerine etkisinin olup olmadığına bakıldı, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi ancak dahil olan hasta sayısının artırılmasıyla anlamlı bir fark görülebileceği tahmin edilmektedir. Çalışmamızda VKİ'ne göre oluşturulan gruplar arasında HSK ve GSK süresi açısından bakılan analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Breast International Grup (BIG) 02-98 çalışmasında lenf nodu pozitif 2887 meme kanserli hastanın alındığı retrospektif çalışmada obez ve normal kilolu hastalarda adjuvan kemoterapi dozundan bağımsız olarak hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından obezitenin bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (164).

Obezitenin erken evre meme kanserinde olumsuz bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir (14). Ancak bunun tam nedeni net değildir. Obezitenin hastalığın biyolojisini etkilediği veya obez hastalara etkili tedavinin daha az verilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (150).

Protani, Coory ve Martin yaptığı çalışmada obez meme kanseri hastalarının obez olmayanlara göre meme kanserinden ölüm riskinin 1,33 kat daha fazla olduğu sonucuna ulaşmıştır ( $p<0,001$ ) (150).

Renehan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ'de her 5 kg/m<sup>2</sup> artışın menopoza sonrası meme kanserinin göreceli riskinde %12'lik bir artışa neden olduğu, menopoza öncesinde ise %8'lik bir azalış sağladığı görülmüştür (148).

Munsell ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada menopoza öncesi fazla kiloluların ( $25\leq VKİ<30$ ), VKİ<25kg/m<sup>2</sup> olanlara göre meme kanseri riskinin 0,95 kat fazla, menopoza öncesi obezlerin ( $VKİ\geq 30$ ), VKİ<25kg/m<sup>2</sup> olanlara göre meme kanseri riskinin 0,83 kat fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Menopoza sonrası fazla kiloluların, VKİ<25kg/m<sup>2</sup>

olanlara göre meme kanseri riski 1,10 kat ve menopoz sonrası obezlerin,  $VKİ < 25 \text{kg/m}^2$  olanlara göre meme kanseri riski 1,18 kat daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada obezitenin meme kanserinden ölüm riskini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Meta analizi sonucunda fazla kilolu ya da obez olanların ( $VKİ \geq 25 \text{kg/m}^2$ ), zayıf ya da normal kilolu ( $VKİ < 25 \text{kg/m}^2$ ) hastalara göre meme kanserinden ölüm riskinin 1,263 kat daha fazla olduğu görülmüştür (163).

G. Berclaz ve arkadaşlarının 6972 hastayla yaptıkları çalışmada normal beden kitle indeksine sahip hasta grubunun, fazla kilolu ve obez hasta gruplarına göre hastalısız yaşam süreleri ve genel yaşam süreleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (158).

Petrelli ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada morbid obez olan postmenopozal meme kanseri vakalarının normal beden kütle indeksine sahip olanlara kıyasla mortalitesinin daha fazla olduğu saptanmıştır (165).

Bahl M. ve arkadaşlarının 53.816 hastada yaptığı bir çalışmada obez hastalarda daha sık uzak metastaz saptandığı ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (166).

Marret ve arkadaşları tarafından 605 meme kanseri hastasıyla yapılan bir çalışmada düşük kilolu olanların hastalısız yaşam ve toplam yaşam süreleri diğer gruplara göre daha kısa bulunmuştur (167). Bununla ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Kendi çalışmamızda düşük kilolu hasta sayısı yetersiz olduğundan yorum yapılamadı.

Meme kanserinin kadınlarda erkeklerden çok daha fazla görülmesinin temel sebebi östrojendir (131,132). Endokrin tedavi (ET) için tek prediktif faktör HR pozitifliğidir (132,133,134). HR (-) olan hastalarda endokrin tedavinin faydası görülmemiştir. Adjuvan endokrin tedavi seçiminde hastanın menopoz durumu en önemli kriterdir. Aromataz inhibitörleri aromataz enzimini inhibe ederek östrojen yapımını engelleyip serum östrojen seviyelerinin çok düşük düzeylere inmesini sağlarlar (132,133). Günümüzde aromataz enzimini selektif olarak inhibe eden 3. kuşak aromataz inhibitörleri tercih edilmektedir (anastrozol, letrozol ve ekzemestan).

Östrojen supresyonu sağlama açısından, aromataz inhibisyonu yapan ilaçlar arasında, karşılaştırmalı klinik çalışmalar yapılmıştır. Prospektif randomize bir çalışmada, ileri evre meme kanserli 12 postmenopozal kadında letrozol ile anastrozolün östrojen supresyon etkinliği karşılaştırılmıştır (168). Sonuç olarak; estron(EI), estronsulfat(EIs) düzeylerinin

inhibisyonu yönünden letrozol tedavisinin anastrozole göre anlamlı derecede etkili olduğu; meme kanseri etiyojijisinde en önemli östrojen kabul edilen estradiol (E2) inhibisyonunda ise iki ilaç arasında farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir.

Letrozol ile anastrozolün karşılaştırıldığı bir çalışmada ileri evre metastatik meme kanserli hastaların bir grubuna anastrozol (1 mg/gün), diğer grubuna letrozol (2.5 mg/gün) verilerek, 2 yıllık izlem sonunda klinik ve objektif yanıt yönünden gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır. Objektif yanıtta letrozolün üstünlüğü tespit edilmiş olup, klinik yanıt ve HSK süreleri yönünden istatistiksel farklılık saptanmamıştır (169).

FACE çalışmasında HR-pozitif, LN tutulumu olan erken evre postmenopozal hastalarda anastrozol ve letrozol karşılaştırıldığında anlamlı üstün etkinlik veya güvenilirlik gösterilmedi. 2 ve 5 yıllık tahmini HSK oranı sırasıyla %85 ve %83 olup gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p: 0,3150). Tüm alt grup analizlerinde de gruplar arasında fark görülmedi. FACE çalışması, obez ve morbid obez olarak tanımlanan hastalarda bile geniş güven aralığı tespit edildiğinden (risk oranı, 0.86; % 95 CI, 0.54 ile 1.37;), obez hastalarda letrozolün anastrozolden daha etkin olduğu hipotezini desteklememektedir (9).

Vücut kitle indeksiyle tamoksifen veya Aİ etkisi açısından farklılık olup olmadığı 4 randomize çalışmada (postmenopozal hastalardaki ATAC, BIG 1-98, TEAM çalışmaları ve premenopozal hastalardaki ABCSG-12 çalışması) araştırılmıştır (170). Postmenopozal hastalarda yapılmış olan çalışmalarda, Aİ'lerinin tamoksifene üstünlüğü tüm VKİ değerlerinde görülmekteydi. VKİ ile letrozol etkisi arasında fark görülmezken; anastrozol etkisi zayıf hastalarda daha belirgindi. ABCSG-8 çalışmasında ise premenopozal ve VKİ yüksek olan hastalarda prognoz, anastrozol kolunda tamoksifenden daha kötüydü.

ABCSG-6 çalışmasında 634 hastada VKİ ile uzatılmış Aİ tedavisi sonrasındaki prognoz açısından ilişki olup olmadığı retrospektif olarak araştırıldı (171). Normal kilolu hastalarda uzatılmış anastrozol tedavisiyle hastalık nüksünün, uzatılmış tedavi almayanlara göre yarı yarıya azaldığı (p:0.02) görüldü. Fazla kilolu ve obez hastalarda ise uzatılmış Aİ tedavisinin yararı gösterilemedi (p:0.68).

Çalışmamızda VKİ'ye göre oluşturulan tüm gruplarda evrelere göre tercih edilen tedavi seçeneklerinin tümünün nükse etkisi saptanmadı. VKİ'lerine göre oluşturulan gruplarda anastrozol ve letrozol arasında nüks açısından fark yoktu.



Çalışmamızda anastrozol ve letrozol verilen gruplar arasında bakılan HSK ve GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; p: 0,264- p: 0,855). Anastrozol ve letrozol verilen hastalarda HSK ve GSK sürelerinin benzer olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda anlamlı Kaplan-Meier ve sağkalım analizleri elde edebilmek için hastaları VKİ'ye göre  $<30 \text{ kg/m}^2$  obez olmayan hastalar ve  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  obez olan hastalar şeklinde 2 gruba ayırdık. VKİ  $<30 \text{ kg/m}^2$  olup adjuvan HT planlanmasına göre bakılan HSK ve GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; p: 0,468- p: 0,580). Anastrozol ve letrozol verilen hastalar arasında HSK ve GSK sürelerinin benzer olduğu görüldü. VKİ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  olan hasta gruplarında da benzer sonuçlar elde edildi, HSK ve GSK açısından fark gözlenmedi.

Çalışmamızın retrospektif bir kohort çalışması olması sınırlayıcı bir faktördür. Takip süresi boyunca her hastanın aldığı kilo değişkenlik gösterebileceği için tanı anındaki kilo değerleri baz alınmış, meme kanseri prognozu ve obezite ile ilişkili daha önce yapılan birçok çalışmada olduğu gibi takip süresindeki kilo değişiklikleri göz ardı edilip ilk tanı sırasındaki kiloları ele alınarak analiz edilmiştir. Bir diğer sınırlayıcı faktör hastaların ortalama yaşam süreleri ve mortalitelerine etki edebilecek komorbid durumları değerlendirilmemiştir. Hastaların almış oldukları tedaviler heterojen olmakla beraber progresyona kadar geçen süre ilk tedavi baz alınarak hesaplanmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obezite birçok kanser türünün insidansının artışında rol oynamaktadır ve kadınlarda tüm sebeplere bağlı mortaliteyi arttırmaktadır ve yapılan epidemiyolojik çalışmalar; obezitenin meme kanseri için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörlerinden anastrozol ve letrozol verilen grupta vücut kitle indekslerinin arttıkça hastalısız sağkalım süresinin değişmediği ayrıca tanı anındaki VKİ profilinin hastalısız sağkalım süresini etkilemediği tespit edildi.

Kliniğimizde mevcut olan 352 tane meme kanseri hastanın retrospektif olarak incelenmesi sınırlayıcı bir faktör olup, VKİ'nin rolünü aydınlatmak için yapılacak çok merkezli, daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği, randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

### Postmenopozal Meme Kanseri Hastalarında Adjuvan Aromataz İnhibitörlerinin Vücut Kitle İndeksine Göre Sağkalıma Etkisi

**Amaç:** Bu tez çalışması kapsamında; meme kanseri olan postmenopozal hastalarda adjuvan hormonoterapide tercih edilen aromataz inhibitörlerinin nüks paterni ve sağkalım ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirildi ve aromataz inhibitörlerinden letrozol ve anastrozolün vücut kitle indeksine göre sağkalıma etkisi karşılaştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmamızda hastanemiz onkoloji bölümünde postmenopozal meme kanseri tanısı almış olan hastaların dosyalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş,menopoz yaşı, parite sayısı, aile öyküsü,sigara içme öyküsü, tanı tarihi, tanı anındaki beden kitle indeksi, boyu, kilosu, histopatolojik tanısı, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, tümör derecesi, cerbB-2 overekspresyonu olup olmaması durumu, hormon reseptör durumu (ER/PR pozitifliği), CA15-3 düzeyi, meme kanseri tanı anındaki hastalık TNM evresi, lenfatik invazyonu,vasküler invazyonu gibi tümör özellikleri, operasyon durumu, operasyon tipi, hastaya verilen adjuvan kemoterapi ve adjuvan hormonoterapiler, radyoterapi verilip verilmediği, nüks gelişen hastalarda nüks tarihi, ölüm zamanı, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım zamanı verileri kaydedildi.

Tanı anında metastatik olmayan ve hormon reseptörü pozitif adjuvan hormonoterapi verilen 352 tane postmenopozal kadın hasta çalışmaya dahil edildi ve dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmanın sonlanım noktaları hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ve buna VKİ'nin etkisi olarak belirlenmiştir. Beden kitle indeksi kategorileri Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre düşük ağırlıklı <18,5 kg/m<sup>2</sup>; normal sınırlar 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>; 1. derece obezite 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>; 2. derece obezite 30,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>; 3. derece obezite >40 kg/m<sup>2</sup> olacak şekilde belirlenmiştir. Biz hasta sayısı yetersiz olduğundan VKİ <25 kg/m<sup>2</sup>, VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, VKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup>, >40 kg/m<sup>2</sup> olmak üzere 4 gruba ayırdık.

Hastalar tanı anındaki vücut kitle indeksi, CA15-3 değeri, paritesi, aile öyküsü, sigara kullanım öyküsü, hastalığın evresi, aldığı adjuvan hormonoterapiye göre sınıflandırıldı.

352 hastanın 56 tanesinde nüks gelişmiş olup bu hastaların hastalıksız sağkalım süreleri ay olarak hesaplandı.

**Bulgular:** Nüks gelişen 56 hasta VKİ'ne göre gruplandırıldığında VKİ<25 kg/m<sup>2</sup> 7 hasta, VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> 23 hasta, VKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup> 24 hasta, VKİ>40 kg/m<sup>2</sup> ise 2 hasta mevcuttu.

Ex olan 56 hasta VKİ'ne göre gruplandırıldığında VKİ<25 kg/m<sup>2</sup> 5 hasta, VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> 26 hasta, VKİ 30-40 kg/m<sup>2</sup> 22 hasta, VKİ>40 kg/m<sup>2</sup> ise 4 hasta mevcuttu.

Anastrozol verilen hastalar arasında sırasıyla ortanca HSK ve GSK süresi 53 ay (%95 CI; 31,00-76,50) ve 59 ay (%95 CI; 37,75-81,25) saptandı. Sırası ile 2 yıllık HSK ve GSK oranı %94 ve %96 olarak bulunurken; 5 yıllık HSK ve GSK oranı %81 ve %89 olarak bulundu.

Letrozol verilen hastalar arasında ortanca HSK ve GSK süresi 65 ay (%95 CI; 37,00-94,00 ) ve 68 ay (%95 CI; 41,00-95,00) saptandı. Sırası ile 2 yıllık HSK ve GSK oranı %95 ve %98 olarak bulunurken; 5 yıllık HSK ve GSK oranı %89 ve %86 olarak bulundu.

Anastrozol ve letrozol verilen gruplar arasında HSK ve GSK açısından bakılan istatistiksel analizde anlamlı farklılık saptanmadı. Anastrozol ve letrozol verilen hastalarda HSK ve GSK sürelerinin benzer olduğu görüldü .

**Sonuçlar:** Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörlerinden anastrozol ve letrozol verilen grupta vücut kitle indekslerinin arttıkça hastalıksız sağkalım süresinin değişmediği ayrıca tanı anındaki VKİ profilinin hastalıksız sağkalım süresini etkilemediği tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** aromataz inhibitörleri, meme kanseri, obezite, vücut kitle indeksi, anastrozol, letrozol, sağkalım.

## ABSTRACT

### **The Effect of Adjuvant Aromatase Inhibitors on Survival According to Body Mass Index in Postmenopausal Breast Cancer Patients**

**Introduction:** Within the scope of this thesis; The recurrence pattern of the preferred aromatase inhibitors in adjuvant hormone therapy in postmenopausal patients with breast cancer and the relationship between survival and body mass index were evaluated retrospectively and the effects of letrozole and anastrozole on aromatase inhibitors according to body mass index were compared.

**Material and Method:** In this study, the files of patients with postmenopausal breast cancer diagnosed in the oncology department of our hospital were evaluated retrospectively. Patients' age, menopause age, parity number, family history, smoking history, date of diagnosis, body mass index at the time of diagnosis, height, weight, histopathologic diagnosis, tumor size, axillary lymph node involvement and number, tumor grade, cerbB-2 overexpression absence, hormone receptor status (ER / PR positivity), CA15-3 level, breast cancer at the time of diagnosis TNM stage, lymphatic invasion, vascular invasion, tumor characteristics, operation status, type of operation, adjuvant chemotherapy and adjuvant hormones given to the patient, radiotherapy data on whether recurrence, recurrence date, time of death, disease-free survival and overall survival time were recorded.

352 postmenopausal female patients who were given non-metastatic and hormone receptor positive adjuvant hormone therapy at the time of diagnosis were included in the study and their files were reviewed retrospectively.

The endpoints of the study were disease-free and overall survival and the effect of BMI on this. As the number of patients was insufficient, we divided the BMI into 4 groups: <25 kg / m<sup>2</sup>, BMI 25-29.9 kg / m<sup>2</sup>, BMI 30-40 kg / m<sup>2</sup> and > 40 kg / m<sup>2</sup>.

The patients were classified according to body mass index, CA15-3 value, parity, family history, smoking history, stage of the disease and adjuvant hormone therapy.

Recurrence occurred in 56 out of 352 patients and disease-free survival was calculated in months.

**Results:** When 56 patients with recurrence were grouped according to BMI, there were 7 patients with BMI <25 kg / m<sup>2</sup>, 23 patients with BMI 25-29.9 kg / m<sup>2</sup>, 24 patients with BMI 30-40 kg / m<sup>2</sup> and 2 patients with BMI > 40 kg / m<sup>2</sup>.

When 56 patients with ex were grouped according to BMI, there were 5 patients with BMI <25 kg / m<sup>2</sup>, 26 patients with BMI 25-29.9 kg / m<sup>2</sup>, 22 patients with BMI 30-40 kg / m<sup>2</sup> and 4 patients with BMI > 40 kg / m<sup>2</sup>.

Among patients given anastrozole; The median duration of DFS and OS was 53 months (95% CI; 31.00-76.50) and 59 months (95% CI; 37.75-81.25). The 2-year DFS and OS rates are 94% and 96% respectively; The 5-year DFS and OS rates were 81% and 89%.

Among patients given letrozole; The median duration of DFS and OS was 65 months (95% CI; 37.00-94.00) and 68 months (95% CI; 41.00-95.00). The 2-year DFS and OS rates are 95% and 98% respectively; The 5-year DFS and OS rates were 89% and 86%, respectively.

No statistically significant difference was found between the anastrozole and letrozole groups in DFS and OS. The duration of HSK and GSK were similar in patients treated with anastrozole and letrozole.

**Conclusion:** In the light of the data obtained in our study, it was found that the disease-free survival time did not change as the body mass indexes increased in aromatase inhibitors anastrozole and letrozole group in patients with hormone receptor positive early breast cancer, and that BMI profile at the time of diagnosis did not affect disease-free survival.

**Keywords:** aromatase inhibitors, breast cancer, obesity, BMI, anastrozole, letrozole, survival.

## KAYNAKÇA

- 1- Ağ Sitesi: <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/49-meme-kanseri.html>
- 2- Tanaka, T., Decuzzi, P., Cristofanilli, M., Sakamoto, J.H., Tasciotti, E., Robertson, F.M. ve diğeri. (2009) Nanotechnology for breast cancer therapy. *Biomed Microdevices*
- 3- Sağlık Bakanlığı Türkiye Sağlık İstatistikleri. Ağ Sitesi: <http://www.saglik.gov.tr>
- 4- Chauvet, B., Reynaud-Bougnoux, A., Calais, G., Panel, N., Lansac, J., Bougnoux, P. ve diğeri. (1990) Prognostic significance of breast relapse after conservative treatment in node-negative early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
- 5- Collette C, Collette HJ, Fracheboud J, Slotboom BJ, de Waard F. Evaluation of a breast cancer screening programme--the DOM Project, *European Journal of Cancer*, 1992, 12: 1985-8.
- 6- Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med 2003
- 7- Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2011; Sparano JA, Wang M, Zhao F, et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer* 2012
- 8- Sendur MA, Aksoy S, Zengin N, Altundag K. Efficacy of adjuvant aromatase inhibitor in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer patients according to the body mass index. *Br J Cancer* 2012
- 9- Smith I, Yardley D, Burris H, et al. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:1041. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:1398.
- 10- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017; 377:1836.
- 11- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;

378:771. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;

374:2055. Bedognetti D, Sertoli MR, Pronzato P, et al. Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1529.

**12-** Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:24. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 2005; 23:17. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23:11

**13-** Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:3411.

**14-** Ewertz M, Gray KP, Regan MM, et al. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:3967.

**15-** “Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites”; LJ Romrell, KI Bland; *The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*, Vol. I, 4th edition, eds: KI Bland ve EM Copeland; Saunders Elsevier 2009’ dan modifiye edilmiştir.

**16-** Stranding S (ed). *Gray’s anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 39th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill, Livingstone; 2005. p. 7.

**17-** Ricbourg B. Applied anatomy of the breast: blood supply and innervation. *Ann Chir Plast Esthet* 1992; 37: 603–20

**18-** Naccarato AG et al. Definition of the microvascular pattern of the normal human adult mammary gland. *J Anat* 2003; 203: 599–603.

**19-** Cody HS 3rd. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19: 507-17.



- 20-** Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5: 119–37.
- 21-** Rosen PR. Rosen’s breast pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
- 22-** Cardiff RD. Are the TDLU of the human the same as the LA of mice? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 3–5.
- 23-** [http://www.tmhdf.org.tr/Uploads/Editor/files/Meme\\_Hastaliklari\\_Kitabi\\_Baski2.pdf](http://www.tmhdf.org.tr/Uploads/Editor/files/Meme_Hastaliklari_Kitabi_Baski2.pdf)
- 24-** Türkan Rezanko. Meme tümörlerinde tanısal algoritma ve üçlü test. 2008, (4),3:143-150
- 25-** Lee H.S., Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *The Breast* 2005.14(2), 151-2
- 26-** Elgaili EM, Abuidris DO, Rahman M, Michalek AM, Mohammed SI. Breast cancer burden in central Sudan. *Int J Women Health*. 2010 Aug 9;2:77-82.
- 27-** Göksel H. Meme Muayenesi. *Temel Cerrahi El Kitabı*, Ed: Sayek . Özmen M. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2009, 284-293.
- 28-** Çetintaş SK. Meme Kanserinde Klinik Bulgular ve Tanı. *Meme Kanserleri*. Ed: Engin K, Çetintaş SK. Nobel Tıp Kitabevleri, 2005, 87- 93.
- 29-** Santen R J and Mansel R. Benign Breast Disorders. *NEJM* 2005 July 21 (353); 275-285.
- 30-** Breast. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6 th ed. New York, NY: Springer, 2002, 171-180.
- 31-** Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003; 97: 545-53
- 32-** Micallef RA, Boff a MJ, DeGaetano J, Muscat V. Melanomalike pigmented cutaneous metastases from breast carcinoma. *Clin and Experiment Dermatol* 2004;29:144-146.
- 33-** Ozet A, Yilmaz MI, Yavuz AA, Ozturk B, Komurcu S, Arpaci F. A 10-Year Delayed Breast Cancer Patient with Unusual widespread Cutaneous Involvement and Visceral Metastases. *Breast J* 2003;9:54-55.
- 34-** Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004;31:419-425.

- 35-** Colpaert CG, Vermeulen PB, Van Beest P, Soubry A, Goovaerts G, Dirix LY, et al. Cutaneous breast cancer deposits show distinct growth patterns with different degrees of angiogenesis, hypoxia and fibrin deposition. *Histopathology* 2003;42:530-540
- 36-** Brasanac D, Boricic I, Todorovic V. Epidermotropic metastases from breast carcinoma showing different clinical and histopathological features on the trunk and on the scalp in a single patient. *J Cutan Pathol* 2003;30:641-643.
- 37-** Khan UD. Mondor disease: a case report and review of the literature. *Aesthet Surg J*. 2009 May-Jun;29(3):209-12.
- 38-** Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992; 10:1014–1024.
- 39-** Levine PH, Steinhorn SC, Ries LG, Aron JL. Inflammatory breast cancer: the experience of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74:291-297.
- 40-** Chang S, Parker SL, Pham T, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975–1992. *Cancer* 1998; 82:2366- 2372.
- 41-** Anderson WF, Chu KC, Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol* 2003; 21:2254-2259.
- 42-** Feig SA. Screening results, controversies, and guidelines. In: Bassett LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS. *Diagnosis of diseases of the breast*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 371-387
- 43-** Sickles EA. Breast Imaging: RSNA Categorical Course in Diagnostic Radiology 2005; pp 217–220
- 44-** [http://www.ukdk.org/pdf/mevzuat/Ulusal\\_Meme\\_tarama\\_standartlari.pdf](http://www.ukdk.org/pdf/mevzuat/Ulusal_Meme_tarama_standartlari.pdf)
- 45-** American College of Radiology. ACR BI-RADS: mammography. 4th ed. In: ACR BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System: breast imaging atlas. Reston, Va: American College of Radiology, 2003
- 46-** Lenington WJ, Jensen RA, Dalton LW, Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast. Heterogeneity of individual lesions. *Cancer* 1994;73:118-24.

- 47-** Kuhl C. Current status of Breast MR Imaging. Part 1. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007; 244:356- 378.
- 48-** Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 2018, 68: 7-30.
- 49-** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2009. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- 50-** Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist*. 2007;12 (1):20-37.
- 51-** Jatoi I, Anderson WF, Rosenberg PS. Qualitative age-interactions in breast cancer: a tale of two diseases? *American journal of clinical oncology*. 2008;31 (5):504-6.
- 52-** Cancer CGoHFIB. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358 (9291):1389.
- 53-** Society AC. Breast cancer facts and figures 2011–2012. American Cancer Society Atlanta, GA; 2011.
- 54-** Perou CM, Sørliie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406 (6797):747-52.
- 55-** Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9:321-45.
- 56-** Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1997;336 (20):1409-15.
- 57-** Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89 (3):227-37.
- 58-** NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.1.2009: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian.
- 59-** Miller W. Oestrogens and breast cancer: biological considerations. *British medical bulletin*. 1991;47 (2):470-83.
- 60-** McPherson K, Steel C, Dixon J. ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ: British Medical Journal*. 2000;321 (7261):624.

- 61-** Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:819-35
- 62-** Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol* 1996;60:3-7.
- 63-** Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998;147: 1038-42.
- 64-** Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Jama*. 2000;284 (14):1791-8.
- 65-** Hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347 (9017):1713-27.
- 66-** Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet*. 2005;366 (9499):1784-93.
- 67-** La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *The oncologist*. 2011;16 (6):726-9.
- 68-** Carmichael A. Review article: Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113 (10):1160-6.
- 69-** Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*. 2010;66 (1):33-8. 62
- 70-** Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1999;15 (6):523.
- 71-** Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101 (5):296-305.

- 72-** Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The lancet oncology*. 2009;10 (11):1033-4.
- 73-** Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013:djt023.
- 74-** John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:157-62.
- 75-** The roles of diet, physical activity, and body weight in cancer survivors, <https://www.uptodate.com/contents/search>
- 76-** Ashbeck EL, Rosenberg RD, Stauber PM, Key CR. Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2007;16 (3):467-72.
- 77-** Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *Journal of clinical oncology*. 2007;25 (19):2671-7.
- 78-** Society AC. Breast cancer facts and figures 2011–2012. American Cancer Society Atlanta, GA; 2011.
- 79-** Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;71 (4):1258-65.
- 80-** Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, Walter LC, Church TR, Flowers CR, LaMonte SJ, Wolf AM, DeSantis C, Lortet-Tieulent J, Andrews K, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Smith RA, Brawley OW, Wender R . Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update From the American Cancer Society. *Journal of the American Medical Association*, 2015, 314:1599-614.
- 81-** Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 2007. 57: 75-89.

- 82-** Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *Journal of Surgical Oncology*, 1977, 9: 71-85.
- 83-** Tran-Thanh D, Arneson NC, Pintilie M, Deliallisi A, Warren KS, Bane A, Done SJ. Amplification of the prolactin receptor gene in mammary lobular neoplasia. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2011, 128: 31-40.
- 84-** Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2nd edi. Stamford Connecticut, Appleton-Lange, 1999, pp.373-436
- 85-** Rosen PP. Rosen's breast pathology. 3.edi. Wolters Klower/Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2009, pp.385-774.
- 86-** Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study. *Cancer* 1994;73 (11):2765-70
- 87-** Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology*, 1982, 6: 149-61.
- 88-** Eusebi V, Pich A, Macchiorlatti E, Bussolati G. Morphofunctional differentiation in lobular carcinoma of the breast. *Histopathology*, 1977, 1: 301-14.
- 89-** Flotte TJ, Bell DA, Greco MA. Tubular carcinoma and sclerosing adenosis: the use of basal lamina as a differential feature. *Am J Surg Pathol* 1980;4(1):75-7.
- 90-** Eusebi V, Betts CM, Bussolati G. Tubular carcinoma: a variant of secretory breast carcinoma. *Histopathology* 1979;3(5):407-19.
- 91-** Eusebi V, Foschini MP, Betts CM, Gherardi G, Millis RR, Bussolati G, et al. Microglandular adenosis, apocrine adenosis, and tubular carcinoma of the breast. An immunohistochemical comparison. *Am J Surg Pathol* 1993;17(2):99-109.
- 92-** Carter D. Intraductal papillary tumors of the breast: a study of 78 cases. *Cancer* 1977;39(4):1689-92.
- 93-** Rapin V, Contesso G, Mouriesse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer* 1988 Jun 15;61(12):2503-10.
- 94-** Bässler R, Dittmann AM, Dittrich M. Mononuclear stromal reactions in mammary carcinoma, with special reference to medullary carcinomas with a lymphoid infiltrate. Analysis of 108 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1981;393(1):75-91.

- 95-** Reinfuss M, Stelmach A, Mitus J, Rys J, Duda K. Typical medullary carcinoma of the breast: a clinical and pathological analysis of 52 cases. *J Surg Oncol* 1995;60(2):89-94.
- 96-** Ellis DL, Teitelbaum SL. Inflammatory carcinoma of the breast. A pathologic definition. *Cancer* 1974;33(4):1045-7.
- 97-** Robbins GF, Shah J, Rosen P, Chu F, Taylor J. Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Clin North Am* 1974;54(4):801-10.
- 98-** Fisher ER, Tavares J, Bulatao IS, Sass R, Fisher B. Glycogenrich, clear cell breast cancer: with comments concerning other clear cell variants. *Hum Pathol* 1985;16(11):1085-90.
- 99-** Yamasaki H, Saw D, Zdanowitz J, Faltz LL. Ovarian carcinoma metastasis to the breast case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1993;17(2):193-7.
- 100-** Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 1971, 21: 303-4.
- 101-** Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RVP, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 20: 3628-36.
- 102-** Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *Plos One*, 2009, 4: 7646-95.
- 103-** Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, van der Geest LG, Janssen-Heijnen ML, Dekkers OM, van de Velde CJ, Westendorp RG. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010, 124: 801-7.
- 104-** Keenan T, Moy B, Mroz EA, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, Isakoff S, Ellisen LW, Bardia A. Comparison of the Genomic Landscape Between Primary Breast Cancer in African American Versus White Women and the Association of Racial Differences With Tumor Recurrence. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33: 3621-7.
- 105-** Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, Baron JA, Willett WC. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis:

Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34: 1315-22.

**106-** Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, Weaver DL, Schairer C, Taplin SH, Sherman ME. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Journal of The National Cancer Institute*, 2012, 104: 1218-27.

**107-** Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, Rack B, Schindlbeck C, Friese K, Dian D. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010, 122: 27-34.

**108-** Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang A, Hortobagyi GN, Valero V, Gonzalez-Angulo AM. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Annals of Oncology*, 2012, 23: 3063-9.

**109-** Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer*. 1990; 66: 331-40

**110-** Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger Jr. RM, Brumberg DJ and Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg* 1992; 127: 910-5.

**111-** Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter Rup. A rational approach to and result of women with breast carcinoma. *J Breast* 1997; 3: 9-13.

**112-** Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1970; 131: 79-88.

**113-** Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980; 45: 2917-24.

**114-** Mitra I, Mac Rae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: Does axillary lymph node metastasis represent biology or chromology ? *Sur J Cancer* 1991; 27: 1524-83.

**115-** Donegan WL. Surgical management. In: Donegan WL, Spratt JS. *Cancer of the Breast*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1995: 387-89.



- 116-** Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patient. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
- 117-** Rosen PP. Invasive lobular carcinoma. In: Rosen PP. *Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 545-65.
- 118-** Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1989; 60: 605-9.
- 119-** Slamon DJ, Godolphin W, James CA et al: Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989; 244: 707-12.
- 120-** Paik S, Byyant J, Park C et al. Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Cancer Inst*. 1998; 90: 1361-70.
- 121-** Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ et al. The prognostic value of p53 and c-erb B2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer*. 2000; 88: 804-13.
- 122-** Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, 17: 1474-81.
- 123-** Thakkar JP, Mehta DG. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative. *Oncologist*, 2011, 16: 276-85.
- 124-** Thor AD, Schwartz LH, Koerner FC, Edgerton SM, Skates SJ, Yin S, et al. Analysis of c-erbB-2 expression in breast carcinomas with clinical follow-up. *Cancer research*. 1989;49 (24 Part 1):7147-52.
- 125-** Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;353 (16):1673-84.
- 126-** Cabioglu N. Memenin Anatomisi Ve Fizyolojisi; Aydın A. Neoadjuvan Kemoterapi; Çırak Y. Göker E. Hedefe Yönelik Tedaviler. İçinde: Özmen V, Cantürk Z, Güler N, Koyuncu A, Çelik V, Kapkaç M, Müslümanoğlu M, Utkan Z (editörler). *Meme Hastalıkları Kitabı*, 1. Baskı. Ankara, Türkiye, Güneş Tıp Kitabevleri, 2012: 3-17; 473-79; 481-91.

- 127-** Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28: 1124-30.
- 128-** Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366 (2):109-19.
- 129-** Society AC. Breast cancer facts and figures 2011–2012. American Cancer Society Atlanta, GA; 2011.
- 130-** Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *The Lancet*. 2010;376 (9737):235-44.
- 131-** Cancer Facts & Figures. American Cancer Society 2010.<http://www.cancer.org/acs/groups/epidemiology>.
- 132-** Harinhand-Herdt S, Zelnak A, O'Regan R. Endocrine Therapy for Breast Cancer. In: Bland KI, Copeland III EM, eds. *The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease*. 4th ed Saunders-Elsevier; Philadelphia 2009:pp.1263-85.
- 133-** Elias AD, Bowles D, Kabos P. Adjuvant systemic Therapy. In: Jacobs L, Finlayson CA, eds. *Early Diagnosis and Treatment of Cancer: Breast Cancer. Expert Consult. Series Philadelphia :Saunders;2011.p.291-306*.
- 134-** Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ and Panel members. Threshold for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
- 135-** Allison KH. Estrogen receptor expression in breast cancer. we can not ignore the shades of gray. *Am J Clin Pathol* 2008;130:853-54.
- 136-** Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ and Panel members. Progress and promise: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133-44.

- 137-** Breast Cancer. In NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2011 National Comprehensive Cancer Network 2011.
- 138-** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Chemotherapy and hormonal therapy of early breast cancer: effects on recurrence and 15-year survival in an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- 139-** Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine responsive, node positive breast cancer. a phase III, open label, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:2055-63.
- 140-** Rugo HS. The importance of distant metastases in hormone-sensitive breast cancer. *The Breast* 2008;17:3-8.
- 141-** Kennecke H, McArthur H, Olivotto IA, Speers C, Bajdik C, Chia SK, et al. Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer* 2008; 112:1437-44.
- 142-** Kennecke HF, Olivotto IA, Speers C, et al. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol* 2007;18:45-51
- 143-** Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac A, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-92.
- 144-** Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3784-96.
- 145-** WHO. Obesity and overweight. WHO fact sheet No 311, updated March 2013. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/) accessed on 3rd May 2013
- 146-** World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: The World Health Organization; 2000. Technical Report Series no. 894
- 147-** Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Obezite Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı, 2016

- 148-** Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *Jama*. 2006;296 (2):193-201.
- 149-** La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *The oncologist*. 2011;16 (6):726-9.
- 150-** Rose DP, Vona-Davis L. Biochemical and molecular mechanisms for the association between obesity, chronic Inflammation, and breast cancer. *Biofactors*. 2014;40 (1):1-12.
- 151-** Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer prevention research*. 2011;4 (7):1021-9.
- 152-** Baglietto L, English DR, Hopper JL, MacInnis RJ, Morris HA, Tilley WD, et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast cancer research and treatment*. 2009;115 (1):171-9.
- 153-** Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *The Journal of Immunology*. 2005;174 (6):3137-42.
- 154-** KOSOVA F, ARI Z. Adipositokinler ve Meme Kanseri. *FÜ Sağ Bil Derg*. 2008;22:377-84.
- 155-** Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clinical Cancer Research*. 2003;9 (15):5699-704.
- 156-** Hou W, Xu Y, Yu T, Zhang L, Zhang W, Fu C, Sun Y, Wu Q, Chen L. Adipocytokines and breast cancer risk. *Chin Med J* 2007;120(18): 1592-6
- 157-** Hall, H.I., Coates, R.J., Uhler, R.J., Brinton, L.A., Gammon, M.D., Brogan, D. ve diğerleri. (1999) Stage of breast cancer in relation to body mass index and bra cup size. *Int J Cancer*, 82 (1), 23-27.
- 158-** Berclaz G, Li S, Price K. N, Coates A. S, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam C, Holmberg S. B, Lindtner J, Erzen D, Collins J, Snyder R, Thürlimann B, Fey M.F, Mendiola C, Dudley Werner I, Simoncici E, Crivellari D, Gelber R.D, Goldhirsch A. Body mass index as a Prognostik feature in operable breast cancer: The International Breast Cancer Study Group experience. *Annals Of Oncology* 2004; 15: 875-884.

- 159-** Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2010;123 (3):627-35.
- 160-** Crozier JA, Moreno-Aspitia A, Ballman KV, Dueck AC, Pockaj BA, Perez EA. Effect of body mass index on tumor characteristics and disease free survival in patients from the HER2 positive adjuvant trastuzumab trial N9831. *Cancer*. 2013;119 (13):2447-54.
- 161-** Biglia, N., Peano, E., Sgandurra, P., Moggio, G., Pecchio, S., Maggiorotto, F. ve diğerleri. (2013) Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, 29 (3), 263-267.
- 162-** Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the breast cancer association consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:250–63.
- 163-** Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev* 2014;36:114–36.
- 164-** De Azambuja E, McCaskill-Stevens W, Francis P, Quinaux E, Crown JP, Vicente M, Giuliani R, Nordenskjöld B, Gutiérrez J, Andersson M, Vila MM, Jakesz R, Demol J, Dewar J, Santoro A, Lluch A, Olsen S, Gelber RD, Di Leo A, Piccart-Gebhart M. The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node-positive breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin containing adjuvant chemotherapy: The experience of the BIG 02-98 trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010, 119:145-53.
- 165-** Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Body mass index, height and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002; 13(4): 325-332
- 166-** Bahl M, Ennis M, Tannock IF, Hux JE, Pritchard KI, Koo J, et al. Serum lipids and outcome of early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *Breast cancer research and treatment*. 2005;94 (2):135-44.

- 167-** Halbert CH, Weathers B, Esteve R, Audrain-McGovern J, Kumanyika S, DeMichele A, Barg F. Experiences with weight change in African-American breast cancer survivors. *The Breast Journal* 2008; 14(2): 182-187
- 168-** Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. 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: 751-7.
- 169-** Rose C, Vtoroya O, Pluzanska A, Neave F, Clemens M, Choudri-Ross HA et al. Letrozole (Femara) vs anastrozole (Arimidex) second-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. In: Grunberg SM (ed). ASCO 2002. Proceedings of the Thirty-Eighth Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002 May 18-21; Orlando, Florida; 2002.p.34a.
- 170-** Goodwin PJ. Obesity and endocrine therapy: host factors and breast cancer outcome. *Breast* 2013;22(suppl 2):44-7.
- 171-** Gnant M, Pfeiler G, Sto ger H, Mlineritsch B, Fitzal F, Balic M, et al on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adjuvant endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomised ABCSG-6a trial. *BJC* 2013;109:589-96.