

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ADJUVAN TEDAVİ ALAN MEME VE KOLON KANSERİ HASTALARINDA
İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GİZEM KOÇAK BÜYÜKSÜTÇÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**KOCAELİ
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ADJUVAN TEDAVİ ALAN MEME VE KOLON KANSERİ HASTALARINDA
İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GİZEM KOÇAK BÜYÜKSÜTÇÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. UMUT KEFELİ
İÇ HASTALIKLARI ABD BAŞKANI: PROF. DR. SADETTİN HÜLAGÜ
ARAŞTIRMA PROJE NUMARASI: KÜ GÖKAEK-2020/12.33, 03.08.2020**

**KOCAELİ
2021**

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. MEME KANSERİ.....	8
2.1.1.Meme Kanseri Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	8
2.1.2.Meme Kanseri Evreleme.....	10
2.1.3.Meme Tümör Özellikleri.....	13
2.1.4.Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	15
2.1.5.Meme Kanseri Prognostik Faktörler.....	15
2.1.6.Meme Kanseri Tedavi.....	16
2.2.KOLOREKTAL KANSER.....	25
2.2.1. Kolon Anatomisi.....	25
2.2.2. Kolon Histolojisi.....	25
2.2.3. Kolon Fizyolojisi.....	25
2.2.4. Kolorektal Kanser Epidemiyoloji.....	25
2.2.5. Kolorektal Kanser Risk Faktörleri.....	26
2.2.6. Kolonda Tümör Gelişiminin Moleküler Patogenezi.....	27
2.2.7. Kolorektal Kanser Belirtileri.....	27
2.2.8. Kolorektal Kanser Görüntüleme.....	28
2.2.9. Kolorektal Kanser Patoloji.....	29
2.2.10. Kolorektal Kanser Evreleme.....	30
2.2.11. Kolorektal Kanser Tedavisi.....	32
2.3. İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	39
4.1.Hasta Sayısı ve Özellikleri.....	39
4.2. Demografik Özellikler.....	40
4.3. Eğitim Durumu.....	40
4.4. Kronik Hastalık.....	40
4.5. Tümör Özellikleri.....	41
4.5.1. Tümör Patolojisi.....	41
4.5.2. Histolojik Derece.....	41
4.5.3. Evre.....	42
4.6. İlaçlar.....	42
4.6.1. İlaç Sayısı.....	42
4.6.2. İlaç Grupları.....	42
4.6.3. İlaç Etkileşim Kategorileri.....	43

4.7. Acil Başvurusu ve Nedenleri.....	43
4.8. Hastane Yatışı ve Nedenleri.....	44
4.9. Tedavi.....	44
4.10.Radyoterapi.....	45
4.11.Tedavi Yanıtı.....	45
4.12.İlaç Etkileşimi Değerlendirme.....	45
4.12.1.İlaç Etkileşimi-Eğitim Düzeyi.....	45
4.12.2.İlaç Etkileşimi-Reçete Edilen İlaç Sayısı.....	45
4.12.3.İlaç Etkileşimi-Tümör Evre ve Grad.....	46
4.12.4.İlaç Etkileşimi-Kemoterapi.....	46
4.12.5.İlaç Etkileşimi-Endokrin Tedavi.....	47
4.12.6.İlaç Etkileşimi-Immuno Terapi.....	47
4.12.7.İlaç Etkileşimi-Radyoterapi.....	47
4.12.8.İlaç Etkileşimi-Hastane Yatışı ve Acil Başvurusu.....	48
4.12.9.İlaç Etkileşimi-Tedavi Yanıt.....	48
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	53
7. ÖZET.....	54
8. ABSTRACT.....	55
9. KAYNAKLAR.....	56

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir eğitim ve çalışma koőulları sağlamak için emek veren rektörümüz, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sadettin Hülügü hocama,

Eğitimim boyunca bilgi birikimi ve klinik tecrübelerinden yararlandığım, uzmanlık tez çalışmalarımın planlanması ve yürütülmesinde her bir adımda bana yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Umut Kefeli'ye,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı çatısı altındaki tüm değerli hocalarıma, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemőire ve hastanemiz personeline,

Hayatımın her anında sonsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan canım annem ve canım babama,

Kardeői olmaktan her zaman gurur duyduğum sevgili abim ile eşine ve bu süreçte bize destek olan eşimin ailesine,

Kendisini tanıdığım ilk günden beri her zaman sevgisi ve desteğiyle yanımda olan sevgili eşim Onur'a,

Varlıklarıyla yaşamımıza renk ve neőe katan biricik oğlum Baray ile biricik kızım Ayza'ya,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Gizem KOÇAK BÜYÜKSÜTÇÜ

Kocaeli, 2021

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC : American Joint Committee on Cancer

Aİ : Aromataz İnhibitörü

APC: Adenomatosis Poliposis Koli Geni

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BRCA : Breast Cancer Gene

BRAF: B-raf Proteinini Kodlayan Gen

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CDH-1 : Cadherin-1

CDK : Siklin Bağımlı Kinaz

CEA: Karsino Embriyonik Antijen

DCIS : Duktal Karsinoma İn Situ

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

ECOG : The Eastern Cooperative Oncology Group

EGF : Epidermal Büyüme Faktörü

EGFR : Epidermal Growth Faktör Reseptör

EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

ER : Östrojen Reseptörü

ERBB2 : erb-b2 Receptor Tyrosine Kinase 2

ESD: Endoskopik Submukozal Diseksiyon

FDA : Food and Drug Administration

FDG : Floro 2 Deoksi Glukoz

FSH : Foliküler Stimulan Hormon

G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulant Factor

HER : Human Epidermal Growth Faktör Reseptörü

HR : Hormon Reseptörü

HRT : Hormon Replasman Tedavisi

HT: Hormonoterapi

IgG1: İmmunglobulin G1

KRAS: K-Ras Proteinini Kodlayan Gen

LAP: Lenfadenopati

LCIS : Lobuler Karsinoma İn Situ

LH : Luteinizan Hormon

LHRH : Luteinizan Salgılatıcı Hormon

MKC : Meme Koruyucu Cerrahi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MLH1: MutL Homolog 1 Geni

MSI: Mikrosatellit İnstabilitesi

NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NSAİİ : Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaç
OS : Over Supresyonu
OKS: Oral Kontraseptif
PALB2 : Partner and Localizer of BRCA2
PD-1: Programmed Death Receptor-1
PET : Pozitron Emisyon Tomografisi
PR : Progesteron Reseptörü
PTEN: Protein Tirozin Fosfataz ve Tensin Homolođu
RT : Radyoterapi
SERM : Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SERD: Seçici Östrojen Reseptör Yıkıcı
SLNB : Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi
STK11 : Serin/Treonin Kinaz 11
TACE: Transarteriyel Kemoembolizasyon
T-DM1: Ado-trastuzumab Emtansine
TNM: Tümör- Nod-Metastaz
TP53 : Tümör Protein Geni 53
USG: Ultrasonografi
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
WHO : World Health Organization

TABLO DİZİNİ

<u>No.</u>	<u>Tablo Üstü Yazısı</u>	<u>Sayfa No.</u>
Tablo-1.	Meme Kanseri Evrelemesi için AJCC Evreleme Sistemi.....	10
Tablo-2.	Metastatik Olmayan Meme Kanserinde Sistemik Tedavi.....	18
Tablo-3.	Erken Evre Meme Kanseri Risk Grupları.....	18
Tablo-4.	Meme Kanseri Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçenekleri.....	19
Tablo-5.	Tamoksifen Yan Etkileri.....	21
Tablo-6.	Aromataz İnhibitörleri ve Özellikleri.....	21
Tablo-7.	Kemoterapi Rejimleri.....	23
Tablo-8.	Kolon Kanseri Risk Artıran ve Azaltan Faktörler.....	26
Tablo-9.	Hereditör Kolorektal Kansere Sendromları.....	27
Tablo-10.	Kolorektal Kansere Patolojik Sınıflaması WHO.....	29
Tablo-11.	Primer Tümör (T) Sınıflaması.....	30
Tablo-12.	Lenf Nod (N) Sınıflaması.....	31
Tablo-13.	Metastaz (M) Sınıflaması.....	31
Tablo-14.	TNM Sınıflaması ve Evre.....	32
Tablo-15.	Rektum Kansere Tedavi.....	33
Tablo-16.	Hasta Özellikleri.....	39
Tablo-17.	Meme ve Kolorektal Kansere Hastalarında Kronik Hastalıklar.....	41
Tablo-18.	İlaç Grupları.....	42
Tablo-19.	Reçete Eden Branşa Göre İlaç-İlaç Etkileşimi.....	43
Tablo-20.	Meme Kansere Tedavi.....	44
Tablo-21.	Meme Kanserinde İlaç Etkileşim ile İlişkili Faktörler.....	49

1. GİRİŞ

Kanser günümüzde en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Dünyada kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. (1) GLOBOCAN 2020 verilerine göre, 2020’de Türkiye’de tüm yaş grubundaki kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir ve yeni tespit edilen kanserlerin %23.9 unu oluşturmaktadır. (2) Türkiye Halk Sağlığı Kanser Dairesi Başkanlığı verilerine göre 2016 senesi istatistiklerinde kolorektal kanser tüm yaş gruplarında kadınlarda %8, erkeklerde %9.9 oranında en sık görülen üçüncü kanserdir. (3)

İlaç-ilaç etkileşimleri, potansiyel uygun olmayan ilaç kullanımı, polifarmasi sağlık sisteminde ciddi sonuçlara neden olmakta ve sağlık hizmetlerindeki maliyeti artırmaktadır; ayrıca yaşlı hastalarda da hem fonksiyonel kapasiteyi hem de yaşam kalitesini azaltmaktadır. (4-8) Kanser tanısı olmayan yaşlı hastalarda potansiyel uygun olmayan ilaç kullanımının morbidite, yan etki, acil başvurusu, hastane yatışı ve mortalitede belirgin fark yarattığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (9-11) Bu durum göz önüne alındığında kemoterapi, hedefe yönelik tedavi veya endokrin tedavi gibi çoklu ilaç kullanımı olan kanser hastalarının da ilaç-ilaç etkileşimleri açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda sıklıkla yaşlı kanser hastalarında görülen ilaç etkileşimleri ve sonuçları üzerinde durulmuştur.

Kanser hastaları kanser ile ilişkili semptomlar ve tedavi ilişkili yan etkilerin yönetimi için sıklıkla destekleyici ilaçlara ihtiyaç duymaktadır. Aynı zamanda kronik hastalığı olan hastalar tüm bu tedavilere ek olarak sürekli kullandıkları ilaçlara devam etmektedirler. Bu nedenle özellikle kanser hastalarında ilaç kullanımının yan etki ve ilaç-ilaç etkileşim riskini en aza indirecek şekilde düzenlenmesi önem taşımaktadır.

Biz çalışmamızda 18 yaş ve üzeri meme ve kolon kanseri hastalarında adjuvan tedavi alanlarda görülen ilaç-ilaç etkileşimlerini, bu etkileşimle ilişkisi olan durumları ve etkileşim varlığının acil başvurusu, hastane yatışı ve tedavi yanıtına etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

2.1.1. Meme Kanseri Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanserinde etiyoloji tam olarak bilinmemektedir; ancak gelişiminde rol oynayan bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Meme kanseri oluşumunda reproduktif, çevresel, genetik ve endokrin faktörler etkili olmakla birlikte diğer risk faktörleri kişisel davranış ve yaşam tarzıyla ilişkilidir. (12) Meme kanseri için en önemli risk faktörleri ilk sırada kadın olmak, ikinci sırada ise yaştır. (13)

2.1.1.1. Irk

Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri en çok beyaz kadınlarda görülmektedir; ancak diğer tüm etnik gruplar arasında kadınlarda hala en yaygın kanser olmaya devam etmektedir. (14)

2.1.1.2. Aile öyküsü

Meme kanseri açısından birinci derece akrabalarında (çocuk, ebeveyn, kardeş) meme kanseri öyküsü olan bireyler daha fazla risklidir. Meme kanseri riski, aile öyküsü olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında; birinci derece akrabalarının birinde meme kanseri olanlar için yaklaşık 1.5 kat, birinci derece akrabalarında birden fazla meme kanseri olan kadınlar için 2-4 kat daha yüksektir. (15) Meme kanseri riski ailesinde over, pankreas veya prostat kanseri öyküsü bulunan kişilerde de artmıştır. (16)

2.1.1.3. Genetik nedenler

Kadınların çoğunda meme kanseri kalıtsal değil, sporadiktir ve tüm meme kanserlerinin sadece %5-6 sı BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, STK11, PTEN, p53 ve miss match onarım genlerine ait kalıtsal nedenlerden kaynaklanır. (17) Kalıtsal meme kanseri olan kadınların çoğunda meme kanseri yatkınlık geni olarak bilinen BRCA1 veya BRCA2 de patojenik varyant bulunmaktadır. (18)

2.1.1.4. Menstrüel Siklus

Erken menstrüasyon ve geç menopoza meme kanseri riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda menstrüasyona 11 yaşından önce başlayanlarda, 14 yaşından sonra başlayanlara göre meme kanseri riski yaklaşık %20 daha yüksek bulunmuştur. (19) Meme

kanseri riski 55 yaş ve üzeri yaşlarda menopoza giren kadınlarda, 50-54 yaş arası menopoza girenlere göre yaklaşık %12 daha yüksektir. (19)

Yaşam boyu üreme hormonlarına daha uzun süre maruziyetten dolayı artmış risk olabilir ve bu durum hormon reseptör pozitif meme kanseriyle diğer alt tiplere oranla daha çok ilişkilidir. (20)

2.1.1.5. Gebelik

Meme kanserinde dual etkili bir risk faktörüdür. İlk çocuğu daha genç yaşta olan veya daha fazla sayıda çocuğu olan kadınlarda risk azalmasına rağmen HR(-) meme kanseri riski tam süreli gebelikten sonra artmaya devam eder. (21)

2.1.1.6. Laktasyon

Pek çok çalışma 1 yıl veya 1 yıldan uzun süren laktasyonun kadında genel meme kanseri riskini azalttığını ve bu risk azaltımının laktasyon süresi uzadıkça daha da fazla olduğunu göstermektedir. (22)

2.1.1.7. Oral Kontraseptif Kullanımı

Oral kontraseptif (OKS) kullanımının meme kanserine karşı koruyucu etkisi olmamakla birlikte meme kanseri riskini 1,24 kat oranında artırır ve OKS kullanımının bırakılması ile bu risk azalırken 10 yıl sonra genel popülasyonla aynı seviyelere gelmektedir. (23)

2.1.1.8. Diyet

Doymuş yağ ve hayvansal proteinin artmış tüketimi, sebze ve meyvenin az tüketimi artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. (24) Liften zengin besinlerin meme kanseri sıklığını azalttığı yapılan hayvan çalışmalarında gözlenmiştir. (13)

2.1.1.9. Sigara

Günümüzde sigaranın kanser açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Amerikan Kanser Derneği araştırmacıları Gaudet ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sigara içmeye ilk çocuklarının doğumundan 10 yıldan uzun süre önce başlayan kadınlarıda hiç sigara içmeyen kadınlara göre %18 daha fazla meme kanseri riski olduğu belirtilmiştir. (25)

2.1.1.10. Radyasyon

Meme kanseri risk artışı alınan radyasyon dozuna, maruz kalma yaşına ve cinsiyete bağlıdır. 30 yaşından önce, medikal tanı ve tedavi amaçlı radyasyona maruz kalanlarda meme kanseri riskinde artış görülmektedir ve genç yaşta yüksek doz radyasyona maruz kalan kadınlar için bu risk 4.5 kat kadar yüksektir. (26)

2.1.1.11. Yaş

Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. 40 yaşın altında sporadik meme kanseri görülme olasılığı düşüktür ve bu oran 40 yaşın üstünde artmaktadır (27). Meme kanseri görülme sıklığı, 50 yaş ve 70 yaş olmak üzere 2 yerde pik yapar. Daha erken yaşlarda az diferansiye ve yüksek dereceli kanserler daha erken yaşlarda görülürken, daha ileri yaşlarda hormon duyarlı ve yavaş büyüyen kanserler görülmektedir. (28)

2.1.2. Meme Kanseri Evreleme

Meme kanseri evrelemesinde günümüzde 2017 de güncellenen 8. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) meme kanseri TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır ve Tablo-1’de gösterilmektedir. (29)

Tablo-1: Meme Kanseri Evrelemesi için AJCC Evreleme Sistemi

EVRE	Tümör	Nod	Metastaz
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
2A	T0	N1	M0
	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
3C	Herhangi bir T	N3	M0
4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

TNM evreleme sisteminde; T tümör büyüklüğünü, N lenf nodu tutulumunu, M metastaz varlığını gösterir. (29)

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör kanıtı mevcut değil.

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DCİS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LCİS): Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget's): Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

T1: En büyük çapı 2 cm veya daha küçük olan tümör

T1mi: 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 satellit cilt nodülleri

T4c: T4a ve T4b'nin özelliklerini de taşıyan tümör

T4d: Memenin inflamatuvar karsinomu

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Klinik olarak:

cNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (daha önceden çıkarılmış)

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil.

cN1: İpsilateral hareketli level 1 ve/veya level 2 aksiller lenf nodlarına metastaz

cN1mi : Mikrometastaz

cN2: İpsilateral fikse veya konglomere level 1 ve/veya level 2 aksiller lenf nodlarına metastaz veya aksiller metastaz olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz

cN2a: İpsilateral fikse veya konglomere level 1 ve/veya level 2 aksiller lenf nodlarına metastaz

cN2b: Aksiller metastaz olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz

cN3: Level 1 ve/veya Level 2 aksiller metastaz tutulumu ile birlikte olan/olmayan ipsilateral level 3 lenf nodlarına metastaz; veya Level 1 ve/veya Level 2 aksiller lenf nod metastazıyla birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumu; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu tutulumu

cN3a: Level 1 ve/veya Level 2 aksiller metastaz tutulumu ile birlikte olan/olmayan ipsilateral level 3 lenf nodlarına metastaz

cN3b: Level 1 ve/veya Level 2 aksiller lenf nod metastazıyla birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumu

cN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu tutulumu

Patolojik olarak:

pNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (daha önceden çıkarılmış veya patoloji çalışmasına gönderilmemiş)

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya sadece izole tümör hücreleri

pN0(i+): Bölgesel lenf nodu/nodlarında 0.2 mm den büyük olmayan malign hücreler (Hematoksilen-Eosin boyama veya immunohistokimyasal yöntemlerle tespit edilmiş izole tümör hücreleri dâhil)

pN0(mol+): Pozitif moleküler bulgular (Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu [RT-PCR], ancak histoloji veya immunohistokimyasal yöntemlerle tespit edilmiş bölgesel lenf nodu metastazı yok)

pN1: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz veya mikrometastaz, ve/veya internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisiyle tespit edilip klinik olarak negatif mikro/makrometastazlar

pN1mi: Mikrometastazlar (Yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm den büyük ancak 2.0 mm den küçük).

pN1a: 1-3 aksiller lenf noduna metastaz en az 1 tane metastaz 2.0 mm den büyük

pN1b: İpsilateral internal mammarian sentinel noda metastaz, izole tümör hücreleri hariç

pN1c: pN1a ve pN1b kombinasyonu

pN2: 4-9 aksiller lenf noduna metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda görüntüleme pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodu

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den büyük)

pN2b: Patolojik olarak negatif aksiller lenf nodu olup klinik olarak sadece internal mammarian lenf nodunda mikroskopik doğrulama ile birlikte/değil metastaz tespit edilmesi

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikuler (level 3 aksiller) lenf nodlarında veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği varlığında klinik olarak

görülür ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarında veya 3'den fazla aksiller lenf nodları ve internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak negatif ancak sentinel lenf nodu biyopsisinde tespit edilmiş mikro veya makrometastaz veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den daha büyük) veya infraklavikuler (level 3 aksiller) lenf nodlarında metastaz

pN3b: cN2b (görüntüleme pozitif internal mammaryan lenf nodu) varlığında pN1a veya pN2a, veya pN1b varlığında pN2a

pN3c: İpsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

Uzak metastaz (M)

Mx: uzak metastaz değerlendirilemiyor .

M0: uzak metastaz mevcut değil .

M1: uzak metastaz mevcut.

2.1.3. Meme Tümör Özellikleri

2.1.3.1. Histopatoloji

Meme kanserinde en sık görülen histolojik tip invaziv duktal karsinom, ikinci sıklıkta invaziv lobuler karsinomdur. (30) WHO 2019'a göre meme tümörlerinin ana başlıklar halinde histopatolojik sınıflandırması aşağıdaki gibidir: (31)

1. Epitelyal tümörler
2. İnvaziv meme karsinomu
 - İnfiltrate duktal karsinom (Özel tip içermeyen)
 - Lobuler karsinom (Özel tip içermeyen)
3. Nadir ve tükürük bezi tipi tümörler:
4. Nöroendokrin neoplaziler
5. Epitelyal-Myoepitelyal tümörler
6. Noninvaziv lobuler neoplazi
7. Duktal karsinoma in situ (DCIS)
8. Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsörler
9. Adenozis ve benign sklerozan lezyonlar
10. Papiller neoplaziler
11. Adenomlar

- 12.Mezenkimal tümörler
- 13.Vasküler tümörler
- 14.Fibroblastik ve myofibroblastik tümörler
- 15.Periferel sinir kılıfı tümörleri
- 16.Düz kas tümörleri
- 17.Adipositik tümörler
- 18.Diğer mezenkimal tümörler ve tümör benzeri durumlar
- 19.Fibroepitelyal tümörler
- 20.Meme başı tümörleri
- 21.Malign lenfoma
- 22.Metastatik tümörler
- 23.Erkek meme tümörleri

2.1.3.2. Moleküler Alt Tipler

Meme kanseri birçok alt kategoride selüler oluşum, moleküler değişiklik ve klinik davranış sergileyen heterojen bir hastalıktır. (32) Kanser tedavisinde yanıt ve prognozu; histolojik grade, tümörün tipi, boyutu, lenf nodu metastazı, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve insan epidermal büyüme faktörü (HER2/neu) gibi faktörler etkilemektedir. (32)

2011'de yapılan St. Gallen Konsensus'una göre, meme kanserinin moleküler alt tipleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır: (33)

- Luminal A (ER+/PR+/HER2-/düşük Ki-67)
- Luminal B (ER+/PR+/HER2-/+yüksek Ki-67)
- HER2 pozitif (ER-/PR-/HER2+)
- Üçlü negatif meme kanseri (ER-/PR-/HER2-)

Meme kanserinin bazal benzeri alt tipi ise üçlü negatif meme kanseri olup bazal belirteç (CK5/6) ekspresyonu pozitifdir. (34,35) St. Gallen 2013 konsensusunda ki-67 eşik değerinin %20 den az ise Luminal A , fazla ise Luminal B kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir. (36)

Luminal A en sık görülen alt tip olup prognozu genelde iyidir ve bu grup hastalar anti hormonal tedaviden iyi yanıt alırken kemoterapiden pek yanıt alamazlar. (37) Üçlü negatif meme kanseri uzak relaps açısından ilk 3-5 yıl yüksek riskli olup sıklıkla genç yaşta ve siyah ırkta görülür. (38)

2.1.4. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Dünyada kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. (1) GLOBOCAN 2020 verilerine göre, 2020'de Türkiye'de tüm yaş grubundaki kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir ve yeni tespit edilen kanserlerin %23.9 unu oluşturmaktadır. (2)

Türkiye birleşik veri tabanı 2016 istatistiklerine göre; Türkiye'de kadın meme kanserlerinin en sık görülen histolojik alt tipi %94.5 oranında duktal ve lobüler kanserdir. (39)

2.1.5. Meme Kanseri Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler sistemik adjuvan tedaviden bağımsız olarak hastaliksız veya genel sağkalımla ilişkili veya hastalığın doğal seyriyle ilişkili olan ölçümlerdir. (40) Aşağıda prognostik faktörler maddeler halinde açıklanmıştır.

1.Evre: Erken evre meme kanseri ileri evreye göre daha iyi prognozudur. (40) Tanı anında metastaz varlığı rekürens açısından önemli bir risk faktörüdür.(40)

2. Tümör boyutu: Tanı anında tümör boyutu büyük ise, rekürens ihtimali daha yüksek olup daha kötü prognozla ilişkilidir. (40) Tümör boyutu 1 cm in altında olan hastalar tedavi almazlarsa %12 relaps görülür buna rağmen lenf nodu negatif hastalarda tümör boyutu uzak relaps açısından iyi bir prognostik belirteçtir. (41)

3. Lenf nodu tutulumu: Erken evre meme kanserlerinde en önemli prognostik belirteçtir. (42) Uzak rekürens ve aksiller lenf nodu tutulumu arasında doğrudan bir ilişki vardır. (43,44) 5 yıllık sağkalım nod negatif hastalarda %82.8 iken 1-3 nod pozitifse %73, 4-12 nod pozitifse %45.7, 13 ten fazla nod pozitifse %28.4 tür. (45) Aksiller lenf nodlarının optimal değerlendirilmesi için en az 10 adet lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekmektedir; ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile birlikte aksiller diseksiyon kararı da değişmeye başlamıştır.(46) Sentinel lenf nodu pozitifse diğer lenf nodlarının tutulmuş olma ihtimali artacağından negatif olması durumunda aksiller diseksiyon yapılmayabilir. (46)

4.Tümör grade: Mitotik indeks, farklılaşma ve pleomorfizmden oluşan her bir kategori 1 den 3 e kadar derecelendirilerek toplanır. (42)Total skoru 3-5 olanlar iyi diferansiye (grade 1), 6-7 olanlar orta diferansiye (grade 2) , 8-9 ise kötü diferansiye (grade 3) tür. (42) Düşük grade olan tümörler daha az agresifken, yüksek grade tümörler daha agresiftir. (40)

5.Hormon reseptör pozitifliği: Hormon reseptörleri östrojen ve progesteron reseptörleridir. Hormon reseptör pozitif tümörler genelde daha düşük grade olan, daha az agresif, daha düşük metastaz ve rekürens riski olan tümörlerdir. (40) Kadın seks steroid

hormonları meme kanserinin büyümesini regule eder ve bu sebeple tümörün ER ve PR durumunun belirlenmesi anti-hormonal tedavinin potansiyel yararları açısından prognostik belirteç olarak kullanılabilir. (40,45)

6.Her -2 durumu: Meme kanserinde tirozin kinazı kodlayan HER-2 protoonkogeninin amplifikasyonu önemli rol oynamaktadır(40) HER 2 aşırı ekspresyonu daha agresif meme kanseri ile ilişkilidir. (42) HER 2 aşırı ekspresyonu trastuzumab veya lapatinib gibi Anti-HER 2 tedavilere yanıt verme olasılığının güçlü olduğunu gösterir. (47)

7.Tümör proliferasyon hızı: Hücre siklusunun proliferatif fazında (G1, S, G2 ve M fazı) üretilen nükleer non histon protein antijeni Ki67, proliferasyon indeksinde en sık kullanılan kriterdir ve nükleer boyamada pozitif boyanan tümör hücresi yüzdesine bakılarak hesaplanır. (40) Yüksek derecede Ki67 ekspresyonu olan meme kanserlerinde sistemik kemoterapi verilmelidir. (48)

8.Rekürens yeri: Lokal rekürens hastalığın memede tekrarlamasıdır, uzak yayılım ise akciğer, karaciğer, beyin veya kemik gibi yapılara yayılım olup kötü prognozludur. (49)

9.Tanı yaşı: Yaş meme kanserinde bağımsız risk faktörü olup 35 yaş altı kadınlarda mutlak beş yıllık sağkalım daha kötü bulunmuştur. (50) Bazı çalışmalarda ise 65 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesinde artış olduğu belirtilmiştir. (51)

10.Hastalısız periyod: Meme kanseri tanı konulduğu zamandan 5 yıl sonra nüks ederse prognoz genelde daha iyidir, ancak 2 yıl içerisinde nüks olursa kötü prognozludur.(52)

2.1.6. Meme Kanseri Tedavi

Meme kanseri tedavisi lokal ve sistemik olmak üzere ikiye ayrılır:

1.Lokal tedaviler:

- Cerrahi
- Radyoterapi

2.Sistemik tedaviler:

- Endokrin tedaviler
- Kemoterapi
- Hedefe yönelik tedavi

2.1.6.1. Meme Kanserinde Lokal Tedaviler

1. Cerrahi tedavi

Meme kanseri cerrahisinde meme koruyucu cerrahi ve radikal mastektomi olarak iki yaklaşım vardır. (53) Radikal mastektomi meme, toraks duvarını oluşturan kaslar ve aksiller lenf nodlarının alınmasıdır. (53) Meme koruyucu cerrahi ise primer tümörün uzaklaştırılmasıdır ve lumpektomi, kadranektomi veya parsiyel mastektomi şeklinde planlanabilir. (53)

Yapılan bir çalışmada 20 yıl boyunca takip edilen meme kanseri hastalarında mastektomi yapılan grup ile lumpektomi +/- postoperatif radyoterapi yapılan grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. (54)

Meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon yapıldıktan sonra radyoterapi alan ve almayanların karşılaştırıldığı çalışmalarda ve mastektomi ile meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi alan grupların karşılaştırıldığı çalışmalarda 10 yıllık mortalitede önemli bir fark olmadığı 1995 senesindeki bir metaanalizde belirtilmiştir. (55)

Bu bilgiler doğrultusunda meme kanseri tedavisinde hangi cerrahi yöntemin seçileceği kararı hastanın beklentisi, yaşı, kanserin evresi, biyolojik özellikleri gibi durumlar göz önüne alınarak verilmelidir.

2. Radyoterapi

Radyoterapi meme kanseri tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bölgesel radyoterapi erken evre meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi sonrası ve ileri evre kanserlerde mastektomi sonrası hem nüks hem de mortalite riskini azaltmaktadır. (56,57) Yüksek riskli meme kanserlerindeyse internal mammarian lenf nodu dahil verilen nodal radyoterapi yaşam süresini artırmaktadır. (58)

Mastektomi sonrası radyoterapi endikasyonları; 4 veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu, tümör boyutu 5 cm veya üzeri, T4 olması ve pozitif cerrahi sınır varlığıdır. (59)

2.1.6.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Metastatik olmayan meme kanserinde ana hedef tümörün lenf nodlarından ve memeden eradikasyonunu sağlayıp metastazı önlemektir. (60) Sistemik tedavi adjuvan (postoperatif) veya neoadjuvan (preoperatif) olabilir. Meme kanseri alt tipi verilecek olan sistemik tedaviyi belirlemek açısından önemlidir. Metastatik olmayan meme kanserinde verilecek sistemik tedavi Tablo-2'de özetlenmiştir. (60) Metastatik meme kanserinde öncelikli hedef yaşam süresini uzatmak ve palyasyon sağlamaktır. (60)

Tablo-2: Metastatik Olmayan Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Moleküler Alt Tipler	Tedavi
(HR+)/ERBB2 -	*Endokrin tedavi (Tüm hastalara) *Kemoterapi (Belirli hastalara): <ul style="list-style-type: none">•Adriamisin/Siklofosfamid(AC)•Adriamisin/Siklofosfamid/Paklitaksel (AC-T)•Doksetaksel/Siklofosfamid (TC)
ERBB2+ (HR+ veya HR-)	*Kemoterapi ve ERBB2 ye yönelik tedavi (Tüm hastalara): <ul style="list-style-type: none">• Paklitaksel/Trastuzumab (TH)•Adriamisin/Siklofosfamid/Paklitaksel/Trastuzumab± Pertuzumab (AC-TH±P)•Doksetaksel/Karboplatin/Trastuzumab ± Pertuzumab (TCH±P) *Endokrin tedavi (HR + hastalara)
Üçlü Negatif	*Kemoterapi (Tüm hastalara): <ul style="list-style-type: none">• AC• AC-T• TC

St Gallen konsensusuna göre erken evre meme kanseri risk grupları Tablo-3'te verilmiştir. (61)

Tablo-3: Erken Evre Meme Kanseri Risk Grupları

Risk Grubu	Özellikleri
Düşük risk	*Lenf nodu negatif ve aşağıdaki özelliklerin tamamının varlığı : <ul style="list-style-type: none">-Tümör çapı <2 cm-Grad 1-Vasküler invazyon yok-ER ve/veya PR pozitifliği-Her2 negatifliği (gen amplifikasyonu ve aşırı ekspresyon olmaması)-35 yaş ve üstü hasta
Orta risk	*Lenf nodu negatif ve aşağıdaki özelliklerden en az birinin varlığı:

	<ul style="list-style-type: none"> -Tümör çapı > 2 cm -Grad 2-3 -Vasküler invazyon var -ER ve/veya PR negatifliği -Her2 pozitifliği (gen amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu olması) -35 yaş altı hasta <p>*1-3 lenf nodu pozitifliği; eşlik eden ER ve/veya PR pozitifliği ve Her2 negatifliği</p>
Yüksek risk	<p>*1-3 lenf nodu pozitifliği; eşlik eden ER ve/veya PR pozitifliği ve Her2 pozitifliği</p> <p>*>4 nod pozitifliği</p>

St Gallen konsensüsü 2006 ya göre risk gruplarında önerilen tedavi seçenekleri Tablo-4'te belirtilmiştir. (62)

Tablo-4: Meme Kanseri Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçenekleri

	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Tedavi Seçenekleri	Endokrin tedavi veya tedavi yok	<p>*Endokrin yanıtı ise;</p> <p>-Endokrin tedavi veya</p> <p>-Kemoterapi sonrası endokrin tedavi (Trastuzumab uygun ise verilir.)</p> <p>*Endokrin yanıtı bilinmiyor ise;</p> <p>-Kemoterapi sonrası endokrin tedavi (Trastuzumab uygun ise verilir.)</p> <p>*Endokrin yanıtı yok ise;</p> <p>-Kemoterapi (Trastuzumab uygun ise verilir.)</p>	<p>*Endokrin yanıtı ise;</p> <p>-Kemoterapi sonrası endokrin tedavi (Trastuzumab uygun ise verilir.)</p> <p>*Endokrin yanıtı yok ise;</p> <p>-Kemoterapi (Trastuzumab uygun ise verilir.)</p>

1.Endokrin Tedavi

Hormon tedavisinin amacı östrojen ve östrojen bağımlı yollarla uyarılan tümör hücreleri arasındaki iletişimin kesilmesidir ve bu iki yolla olur: (63)

1) Östrojen üretimini azaltmak:

-Cerrahi (Ooforektomi)

-Radyolojik

-Kimyasal (LH-RH analogları)

-Aromataz inhibitörleri

2) Östrojenin tümör hücrelerine etkisini önlemek:

-Seçici Östrojen Reseptör Düzenleyiciler (SERM): Tamoksifen, Raloksifen,

-Seçici Östrojen Reseptör Yıkıcı (SERD): Fulvestrant

Premenopozal kadınlarda endokrin tedavide ilk verilmesi gereken karar over baskılanması ve menopoz induksiyonu için LH-RH agonistleri kullanımı veya ooforektomi kararıdır. Menopoz sağlandıktan sonra ise ikinci karar aromataz inhibitörü veya tamoksifen ile tedavinin devamı kararıdır. (60)

Endokrin yanıtı tümörler immunohistokimyasal olarak en az %10 ER veya PR pozitif, endokrin yanıtı tümörler %0 ER veya PR pozitif, endokrin yanıtı bilinmeyen tümörler ise %1-9 ER veya PR pozitif olanlardır. (61)

Tamoksifen

Östrojenin reseptörüne bağlanmasını engelleyen seçici östrojen reseptör düzenleyici olup hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda etkilidir. (60) Günlük dozu 20mg/gün'dür. Hastaya kemoterapi verilmesi planlanıyorsa kemoterapi ile aynı zamanda kullanılmamalı kemoterapiden sonra başlanmalıdır. (64)

HR + meme kanserlerinde ilk 5 yıl içindeki nüks oranı; 5 yıl boyunca tamoksifen kullananlarda endokrin tedavi almayanlara göre yaklaşık %50 daha azdır. (65) Tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin kullanım süresi 5 yıldan uzun olduğunda etkilerini değerlendirmek amacıyla bazı çalışmalar planlanmıştır. Yapılan 2 randomize çalışmada tamoksifenin 5 yıl ve 10 yıl kullanımı karşılaştırıldığında 10 yıllık tedavide meme kanseri mortalitesi ve nüksünde azalma olduğu görülmüştür ancak uzun tedavide daha fazla oranda endometrium kanseri ve tromboembolik olay gözlemlenmiştir. (66,67)

Tamoksifen kullanımında en sık bildirilen yan etki sıcak basmasıdır ve antiöstrojenik etkiyle santral sinir sisteminde ısının ayarlanmasında disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir. (68) Venöz tromboembolide artış yapabilir. (69) Endometrium ve rahim kanseri riskinde artış yapabilir. Endometrial hiperplazi, endometriozis, polip, uterusu

fibroide neden olarak anormal kanama yapabilir. Premenopozal kadınlarda bulantı, kusma, kilo alımı, cinsel disfonksiyon, artralji, hipertansiyon, lenfödeme neden olabilir. Retinopati yüksek doz tamoksifen kullananlarda bildirilmiş olup rutinde kullanılan dozlarda yapılan randomize çalışmalarda oküler toksisite ile ilgili bulgularda birbiri ile uyumsuz sonuçlar saptanmıştır. (70-73) Tamoksifen yan etkileri Tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo-5: Tamoksifen Yan Etkileri

TAMOKSİFEN YAN ETKİLERİ
*Sıcak basması
*Atrofik vajinit
*Düzensiz mens
*Oküler toksisite
*Tromboembolik olaylar
*Trombositopeni veya lökopeni
*Endometrium kanseri
*Endometrium hiperplazisi veya polip
*Over kistleri

Aromataz İnhibitörleri

Anastrozol, eksemestan, letrozol aromataz inhibitörleri olup androjenlerin östrojene dönüşümünü engellerler ve yalnızca postmenopozal kadınlarda etkilidirler. (60)

Aİ'ler 1., 2. ve 3. kuşak; steroid/irreversibl veya nonsteroidal/reversibl olarak farklı şekilde sınıflandırılabilirler. (74,75) Aromataz inhibitörleri steroid ve nonsteroidal olmak üzere ikiye ayrılır. Nonsteroidal aromataz inhibitörleri anastrozol ve letrozol olup steroid olan eksemestandır. Aromataz inhibitörleri ve özellikleri Tablo-6'da belirtilmiştir. (74, 75)

Tablo-6: Aromataz İnhibitörleri ve Özellikleri

Aromataz İnhibitörleri	Steroid	Nonsteroidal
1.Kuşak	-	Aminoglutetimid
2.Kuşak	Formestan	Fadrozol
3.Kuşak	Eksemestan	Anastrozol Letrozol

Aromataz inhibitörleri yan etkileri aşağıdaki gibidir:

- Sıcak basması
- Artralji/Myalji

-Osteoporoz ilişkili fraktür

Aİ nin FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış kullanım alanları aşağıda belirtildiği gibidir:

- 1.Postmenopozal kadınlarda HR + meme kanserinde adjuvan endokrin tedavisinde (76)
- 2.Postmenopozal kadınlarda HR+ veya HR bilinmeyen lokal ileri veya metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavide (77)
- 3.İleri evre kanserlerde Tamoksifen ile progrese olanlarda ikinci basamak tedavide(78)
- 4.Erkek jinekomasti tedavisinde (79)
- 5.HR + meme kanserinin önlenmesinde ikinci basamak tedavisinde (80)

Postmenopozal kadınlarda HR+ ise aromataz inhibitörü başlangıç tedavisi olarak veya 2-3 yıl tamoksifen kullanımından sonra endokrin tedavi 5 yıla tamamlanacak şekilde devam edilmesi önerilir; ancak aromataz inhibitörü ile tedavi 5 yıldan fazla olmamalıdır. (81) Bir çalışmada aromataz inhibitörlerinin 5 ve 10 yıl kullanımı karşılaştırılmış ve uzun tedavi alanlarda uzak nükste küçük oranda azalma olduğu gözlenmiş ancak genel sağkalımda belirgin fark olmayıp uzun süreli tedavide yeni başlangıçlı osteoporoz ve kırık riskinde artış gözlemlenmiştir. (82)

Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri

LHRH agonistleri başlangıçta hipofizde reseptörlerine bağlanarak FSH ve LH yükselmesine neden olur ve ovaryan hiperstimulasyon yaparlar, ancak devamlı uygulamada ise reseptörler azalır ve LH azalarak over fonksiyonları baskılanır. (83,84) LHRHa olarak klinik kullanımdaki başlıca ilaçlar löprolid ve goserelindir. (85) Menopoz semptomlarına neden olurlar. Yan etkileri gonadotropin azalmasına bağlı olup sıcak basması, kardiyovasküler yan etkiler ve kemik kaybı görülmektedir. (86)

Over supresyonunun ER + premenopozal hastalarda tedaviye eklenmesiyle ilgili ASCO 2016 da bir kılavuz yayınlamıştır ve bu kılavuzdaki bilgilere göre: (87)

- 1.OS süresi 5 yıl olmalı, tamoksifen veya aromataz inhibitörleri ile beraber kullanılmalıdır.
- 2.Yüksek riskli hastalarda adjuvan endokrin tedaviye ek olarak OS önerilmelidir. Düşük riskli hastalarda gerekmez.
- 3.Evre 1 veya 2 olup yüksek riskli kemoterapi önerilen hastalara endokrin tedaviye ek olarak önerilebilir.
- 4.Adjuvan kemoterapi önerilen evre 2 veya 3 meme kanseri hastalarına kemoterapi sonrası endokrin tedaviye ek olarak OS önerilmelidir.

5.Evre 1 meme kanserinde kemoterapi ihtiyacı olmayan hastalara ve nod negatif ve boyut olarak 1 cm veya daha küçük kanserlerde (T1a, T1b) endokrin tedavi yanında OS gerekli değildir.

2. Kemoterapi

Kısa ve uzun dönem yan etkilerine rağmen kemoterapi nüksleri önlemek için evre 1-3 meme kanserinde gerekli bir tedavidir, ayrıca üçlü negatif meme kanserinde etkinliği gösterilmiş tek sistemik tedavidir. (60)

Genel olarak Doksetaksel/Siklofosfamid, Adriamisin/Siklofosfamid, Siklofosfamid/Metotreksat/5-Fluorourasil düşük riskli hastalarda uygun seçeneklerdir. Hem antrasiklin hem taksan içeren rejimler ise riskte en fazla azalmayı sağlayan ve dolayısıyla yüksek riskli hastalarda verilebilecek uygun seçeneklerdir. (60) Antrasiklin grubu kemoterapötiklerin kullanımı özellikle daha fazla lenf nodu tutulumu olan ve üçlü negatif meme kanserinde çok önemlidir. (88) Üçlü negatif meme kanseri grubunda kemoterapi tümör boyutu 5 mm den büyük olan hastalarda aksiller lenf nodu negatif olsa dahi verilir. (60) Standart kemoterapi rejimleri rejimleri Tablo-7’de belirtilmiştir. (89)

Tablo-7: Kemoterapi Rejimleri

Kemoterapi Rejimleri
AT: Adriamisin ve Taksan
AC ± T: Adriamisin ve Siklofosfamid kombinasyonu +/- Taksan
CMF: Siklofosfamid, Metotreksat ve Florourasil
CEF: Siklofosfamid, Epirubisin ve Florourasil
FAC: Florourasil, Adriamisin ve Siklofosfamid
TAC: Taksan, Adriamisin ve Siklofosfamid

3. Hedefe yönelik tedaviler

Tirozin kinaz reseptörü ERBB2 (HER2) , epidermal growth factor receptor EGFR ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörün heterodimerizasyonu HER2 aşırı ekspresyonuna neden olur ve bu durum tümör oluşumu, selüler çoğalma gibi sinyallerin başlamasına neden olur. (90) HER2 analizinde immunohistokimya ve Floresan İn Situ Hibridizasyon yöntemleri ile parafinle kaplı doku bloklarında tespit edilebilmektedir. (91) HER2 aşırı ekspresyonu varsa adjuvan tedaviye trastuzumab eklenmesi bütün risk grupları için önerilmektedir. (62)

Trastuzumab

HER2 proteinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Hem erken evre hem de metastatik meme kanserinde kullanılabilir. Adjuvan tedavi olarak standart kemoterapiye trastuzumab ın 1 yıllık süreyle eklendiği randomize çalışmada ERBB2 pozitif hastalarda, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda belirgin ilerleme olduğu görülmüştür. (92)

Trastuzumab en sık yan etkisi ateş, titreme, ağrı, güçsüzlük ve bulantı olup çoğunlukla hafif veya orta derecededir. (93) Kemoterapi ile kıyaslandığında alopesi, mukozit ve hematolojik toksisite gibi yan etkiler %4 ten fazla görülmemiştir. Kardiyak disfonksiyon yani ejeksiyon fraksiyonunda %10 dan fazla azalma veya kardiyomyopati trastuzumab monoterapisinde veya kombinasyon tedavisinde hastalarda semptomatik veya asemptomatik olarak görülebilir. (93) Kardiyak disfonksiyon insidansı antrasiklin ve siklofosfamid ile birlikte trastuzumab alanlarda %27, yalnızca antrasiklin ve siklofosfamid alanlarda %8 oranında olup trastuzumab ile kombine tedavide daha yüksek bulunmuştur. (93) Ciddi yan etkiler %0.25 hastada görülmüş olup infuzyon reaksiyonları, hipersensitivite ve pulmoner olaylar olarak kategorize edilebilir. (93)

Pertuzumab

Anti-HER2 IgG1 monoklonal antikorudur ve trastuzumabdan farklı bir bağlanma bölgesi vardır. Pertuzumab HER2 pozitif metastatik meme kanserinde daha önceden anti-ERBB2 veya kemoterapi almamış hastalarda, lokal ileri, inflamatuvar, erken evre meme kanserinde trastuzumab ve dosetaksel ile kombine kullanılabilir. (94,95) Yapılan randomize çift kör bir çalışmada standart adjuvan kemoterapi ve trastuzumaba ek olarak pertuzumab verildiğinde, HER2 pozitif hastalarda invaziv hastalıksız sağkalım süresinde belirgin bir artış olduğu görülmüştür. (96)

Lapatinib

Oral olarak kullanılan HER-1/HER-2 tirozin kinaz inhibitörüdür. Daha önceden antrasiklin, taksan veya trastuzumab almış, HER2 aşırı ekspresyonu olan ileri evre veya metastatik meme kanserlerinde FDA tarafından kullanımı onaylıdır. (97)

Trastuzumab emtansin

HER2 ye yönelik mikrotübül inhibitörü olup daha önceden kombine veya ayrı olarak trastuzumab ve taksan alan metastatik meme kanserinde adjuvan tedavi tamamlandıktan sonra 6 ay içinde nüks gelişirse kullanılabilir. (98) Yan etkileri pulmoner toksisite, infuzyon ilişkili reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları, trombositopeni ve nörotoksitedir. (98)

2.2. KOLOREKTAL KANSER

2.2.1 Kolon Anatomisi

Kalın bağırsak yaklaşık 6.3 cm çapında ve 1.5 metre uzunluğunda olup ileumdan anüse kadar devam eder. (99) Kalın bağırsak çekum, çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. Çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolon intraperitonealdir ancak çekumun mezenteri yoktur ve tüm duvarları peritonla kaplıdır. (100) Çıkan kolon, inen kolon ve anal kanal ise retroperitonealdir. (100)

2.2.2. Kolon Histoloji

Kalın bağırsak duvarı tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır. (101)

Kalın bağırsakta basit kolumnar epitel bulunur, villus olmaz, intestinal kriptler yer alır. (101) İntestinal kriptler tübüler bezler olup basit kolumnar epitle çevrilidir ve mukus üreten goblet hücreleri çok sayıda yer alır. (101) Muskularis eksterna sirküler ve longitudinal olmak üzere iki kas tabakasından oluşur ve longitudinal tabakayı oluşturan kaslar belirli bir dizilimle tenya koliyi oluşturur. (101)

2.2.3. Kolon Fizyolojisi

Kolonun görevi mineral, vitamin ve suyun emilip sindirilemeyen materyalin dışarı atılmasıdır. (99) Kolona ulaşan suyun yaklaşık %80 i emilir ve bu günlük 400-800 ml kadar sudur. (99) Vitamin K'nın günlük ihtiyacı karşılayacak üretimi, emilimi ve diğer vitaminlerden riboflavin, tiamin, biotin, folik asitin az miktarda üretimi kolonda olur. (99)

Feçes selüloz, canlı ve ölü bakteri, su ve sindirilemeyen materyallerden oluşur ve atılımı istemli kontrol edilebilen defekasyon refleksi ile olur. (99)

2.2.4. Kolorektal Kanser Epidemiyoloji

Kolorektal kanser dünya genelinde erkeklerde en sık tanı konulan üçüncü, kadınlarda ise ikinci kanser türüdür. (102) Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veri tabanına göre 2020 de yeni tespit edilen kolorektal kanser vakası sayısı 1.9 milyondan fazla olup, 2020 de kolorektal kansere bağlı yaklaşık 935 000 ölüm olmuştur. (103) İnsidans ve mortalite erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. (103)

Türkiye Halk Sağlığı Kanser Dairesi Başkanlığı verilerine göre 2016 senesi istatistiklerinde kolorektal kanser tüm yaş gruplarında kadınlarda %8, erkeklerde %9.9 oranında en sık görülen üçüncü kanserdir. (3) 2016 verilerine göre kolorektal kanserler içerisinde Türkiye’de en sık görülen histolojik alt tip adenokarsinomdur. (104)

2.2.5. Kolorektal Kanser Risk Faktörleri

Çevresel ve genetik faktörler kolorektal kanserlerin gelişmesinde rol oynamaktadır. Kolorektal kanserler sıklıkla sporadiktir. Kolorektal kanserlerde de diğer kanserlerde olduğu gibi tek bir risk faktörü yoktur. Kolon kanseri risk artıran ve azaltan faktörler Tablo-8’de belirtilmiştir.

Tablo-8: Kolon Kanseri Risk Artıran ve Azaltan Faktörler

	Risk Faktörleri	Risk
Sosyodemografik faktörler	İleri yaş	↑
	Erkek cinsiyet	↑
Medikal Faktörler	Aile öyküsü (105)	↑
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı (106)	↑
	Diyabet (111)	↑
	H. pylori (112)	(↑)
	Diğer enfeksiyonlar (112)	(↑)
	Hormon replasman tedavisi (113)	↓
	Aspirin (114)	↓
	Statin (119)	(↓)
Yaşam Şekli	Sigara (107)	↑
	Alkol (108)	↑
	Obezite (110)	↑
	Fiziksel aktivite (113)	↓
Diyet	Yüksek oranda işlenmiş kırmızı et tüketimi (109)	↑
	Sebze ve meyve tüketimi (115, 116)	(↓)
	Balık tüketimi (118)	(↓)
	Süt ve süt ürünleri (117)	(↓)
	Mısır gevreği ve tam tahıllı ürünler (115, 116)	(↓)

↑: Risk artışı

↓: Risk azalması

[]: Muhtemelen etkili olduğu düşünülen ancak kesin kanıtlanmamış

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %20-30 u ailesel olup bu grup içerisinde %5-10 unun bilinen bir genetik sendromla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. (120,121) Herediter kolorektal kanser sendromları polipozis ve nonpolipozis sendromları olarak ikiye ayrılır ve bu hastalarda daha erken yaşta kanser görülmesi, metakron kanser ve ekstrakolonik bulguların olması riski daha fazladır. (122) Herediter kolorektal kanser sendromları Tablo-9’da özetlenmiştir. (122)

Tablo-9 : Herediter Kolorektal Kanser Sendromları

	Herediter Kolorektal Kanser Sendromları
1	Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser (Lynch Sendromu)
2	Ailesel adenomatöz polipozis
3	MUTYH ilişkili polipozis
4	Atenüe ailesel adenomatöz polipozis
5	Serrated polipozis sendromu

2.2.6. Kolonda Tümör Gelişiminin Moleküler Patogenenezi

Kolorektal kanserin gelişimindeki moleküler mekanizmalar tedaviye yanıtı ve hastalığın prognozunu etkilemesi sebebiyle önem taşımaktadır. (123,124) Kolorektal kanserlerde en sık görülen premalign öncül lezyon displastik adenomlardır ve kanser gelişimi 10 yıldan uzun sürer.(125)

APC gen mutasyonu kanser gelişiminde rol oynayan sürecin başlangıcı olup %70 ‘ten fazla kolorektal adenomda görülür. (126) Adenomun karsinoma dönüşümündeki süreçte bu mutasyonu KRAS onkogeninin aktivasyonu ve TP53 tümör supresyon geninin inaktivasyonu izler. (127) Kromozomal instabilite (kromozom sayısında değişiklik veya yapısında değişiklik) belirtilen gen mutasyonlarına eşlik eder. (128) Serrated lezyonlarda farklı moleküler mekanizmalar vardır ve çoğunlukla CpG adacık metilatör fenotipi ve BRAF onkogen mutasyon aktivasyonu görülür. (129) Sesil serrated adenomlardan kaynaklanan kanserlerde MLH1 geni metilasyonu sebebiyle genelde yüksek düzey mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) paterni görülür. (130)

2.2.7. Kolorektal Kanser Belirtileri

Kolorektal kanser şüpheli bulgusu ve semptomu olan hastalarda yapılan tanısal kolonoskopide (%80) , asemptomatik hastalarda rutin taramalarda (%11) veya akut karın nedeniyle acil başvurularında tesadüfen (%7) saptanır. (131) Tanısal kolonoskopi yapılma sebebi %37 rektal kanama, %34 karın ağrısı ve %23 anemidir. (131) En sık görülen acil cerrahi endikasyonları ise obstrüksiyon, peritonit ve perforasyondur. (131) Sağ ve sol kolon olarak tümörün lokalizasyonuna göre klinik değişir; sol kolondakiler genelde dışkılama alışkanlıklarında değişim ve hematokezya ile, sağ kolon ise anemiyle karşımıza çıkar.(131) Geç dönemde metastatik hastalık semptomları yayılım şekli ve etkilenen organa göre olur, bu sebeple asit muayenesi, karaciğer boyutlarının değerlendirilmesi ve LAP muayenesi

yapılmalıdır. (131) Aile öyküsü herediter geçişleri belirlemek açısından sorgulanmalıdır. (131) Kolon kanseri tanısı için biyopsi alınmalıdır.

2.2.8. Kolorektal Kanser Görüntüleme

Yaklaşık %2-4 hastada görülen senkron kanserleri de tespit etmek amacıyla bütün kolonun incelendiği tam bir kolonoskopi veya BT kolonografi yapılması gereklidir.(132,133) Kolonoskopi sensitivitesi yaklaşık %94.7 olup %2-6 vakayı atlayabilir ve bu vakalar genellikle sağ kolon yerleşimli tümörü olanlardır. (131)

Yeni tanı kolorektal kanser tanısı olan hastaların yaklaşık %20 sinde uzak metastaz bulunur ve bu sebeple yeni tanı konulan hastalarda metastaz varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. 76 Kolorektal kanser en sık karaciğere metastaz yapar. (133) yapılan bir çalışmada kolorektal kanserler ve metastaz yerleri incelendiğinde primer tümörün yerleşiminden bağımsız olarak kanserin en sık karaciğere metastaz yaptığı gösterilmiştir; ayrıca rektum kanserlerinde kolon kanserlerine göre daha fazla senkron akciğer metastazı görülmüştür. (134)

Kolorektal kanserde tanı ve evrelemede sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri BT Kolonografi, MRG ve PET/BT dir.

BT kolorektal kanser tanısında ve evrelemede önemli bir görüntüleme yöntemidir, hastalığın yerleşimi ve yayılımı, çevre organ tutulumu, lenf nodu tutulumu ve metastaz hakkında bilgi verir. BT kolonografi ile hem kolon hem de ekstrakolonik yapılar değerlendirilebilir. Yapılan bir çalışmada preoperatif BT kolonografinin karaciğer metastazı, akciğer metastazı, mezenter infiltrasyonu, lenf nodu metastazı gibi ekstrakolonik bulguları %93 doğruluk oranıyla tespit ettiği gösterilmiştir. (135) Tarama amaçlı yapılan BT kolonografinin sensitivitesi adenomatöz poliplerde 1 cm'den büyük olanlarda %93.8 dir. (136)

İnce kesit MRG, rektal kanserlerde preoperatif görüntülemede kullanılan bir yöntemdir. (137, 138) Amerikan Radyoloji Topluluğu önerilerine göre MRG kolon kanseri evrelemede de kullanılabilir. (139) Karaciğer metastazlarını değerlendirmek için yaygın kullanılan bir görüntülemedir ve tümörün çıkarılabilir olup olmadığı hakkında detaylı bilgi verir. (140)

F-18 FDG PET/BT kolorektal kanser tanısı, evrelemesi ve nüksün belirlenmesinde kullanılabilir. (141) Gastrointestinal sistemde FDG tutulumu fizyolojik, benign veya malign nedenlere bağlı olabilir. (142) Kolonda FDG tutulumu diffüz, segmental veya fokal olabilir.

Yapılan bir çalışmada fokal tutulum paterni genelde malign ve premalign lezyonlarda görülmüş olup segmental patern inflamasyon ile, diffüz tutulum fizyolojik süreç ile ilişkilendirilmiştir. (143)

Kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarını değerlendirmek için BT, MRG ve PET/BT görüntülemelerini karşılaştıran bir metaanalizde sensitivite BT için %82.1, MRG için %93.1, PET/BT için %74.1 olarak saptanmıştır. Spesifite ise BT, MRG ve PET/BT için sırasıyla, %73.5, %87.3 ve %93.9 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada neoadjuvan kemoterapinin BT ve MRG sensitivitesini anlamlı olarak azalttığı ancak PET/BT görüntüleme sensitivitesinin anlamlı etkilenmediği görülmüştür. Yapılan bu metaanaliz sonucuna göre kolorektal kanserlerin karaciğer metastazını görüntülemeye en yüksek sensitiviteye sahip görüntüleme yöntemi MRG olmakla birlikte, spesifite MRG ve PET/BT için benzerdir. (144)

2.2.9. Kolorektal Kanser Patoloji

WHO kolorektal kanser patolojik sınıflaması aşağıdaki Tablo-10'da özetlenmiştir. (145)

Tablo-10: Kolorektal Kanser Patolojik Sınıflaması WHO

Benign Epitelyal Tümörler ve Prekürsörler	Malign Epitelyal Tümörler
1. Serrated polip düşük grad	1. Adenokarsinom, özel tip içermeyen -Adenom benzeri adenokarsinom -Mikropapiller adenokarsinom -Müsinöz adenokarsinom -Zayıf koheziv karsinom -Taşlı yüzük hücreli karsinom -Medüller karsinom -Adenoskuamöz karsinom -Farklılaşmamış karsinom, özel tip içermeyen -Sarkomatoid komponent içeren karsinom
2. Serrated polip yüksek grad -Mikroveziküler tip hiperplastik polip -Goblet hücreli hiperplastik polip	2. Nöroendokrin tümör, özel tip içermeyen -Nöroendokrin tümör grad 1 -Nöroendokrin tümör grad 2 -Nöroendokrin tümör grad 3 -L hücre tümör -Glukagon benzeri peptid üreten tümör -PP/PPY üreten tümör -Enterokromafin hücreli karsinoid -Serotonin üreten karsinoid

3. Adenomatöz polip, düşük grad displazi	3.Nöroendokrin karsinom, özel tip içermeyen -Büyük hücreli nöroendokrin karsinom -Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
4. Adenomatöz polip, yüksek grad displazi: -Tubuler adenom, düşük grad -Tubuler adenom, yüksek grad -Villöz adenom, düşük grad -Villöz adenom, yüksek grad -Tubulovillöz adenom, düşük grad -Tubulovillöz adenom, yüksek grad -İlerlemiş adenom	4. Mikst nöroendokrin ve nonnöroendokrin neoplazi (MİNEN)
5. Glanduler intraepitelyal neoplazi, düşük grad	
6. Glanduler intraepitelyal neoplazi, yüksek grad	

2.2.10. Kolorektal Kanser Evreleme

2017 AJCC tarafından oluşturulan kılavuza göre kolorektal kanser TNM sınıflaması Tablo-11, Tablo-12, Tablo-13'te ve TNM sınıflamasına göre evreleme Tablo-16'da gösterilmektedir. (29)

Tablo-11: Primer Tümör (T) Sınıflaması

T Kategori	Primer Tümör
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümöre dair kanıt yok.
Tis	Karsinoma in situ, intramukozal karsinom (Lamina propria tutulumu var, muskularis mukozaya yayılım yok)
T1	Tümörün submukoza invazyonu var (Muskularis mukozaya yayılım var ancak muskularis propriaya yayılım yok)
T2	Tümörün muskularis propria invazyonu var.
T3	Tümör muskularis propriadan perikolorektal dokulara invazyon yapıyor.
T4	Tümör viseral peritona invazyon ^a yapıyor veya yakınındaki organ veya yapılara yapışık ^b veya invazyon yapıyor.
T4a	Tümör viseral periton invazyonu yapıyor (Bağırsağın tümörle büyük çapta perforasyonu ve viseral periton yüzeyinde inflamasyon alanlarına tümörün devamlı invazyonu dâhil)

T4b	Tümör yakınındaki organ veya yapılara doğrudan invazyon ^a yapıyor veya yapışık ^b .
-----	--

^a: T4 ün doğrudan invazyonu mikroskopik değerlendirmede (örneğin; sigmoid kolonun çekumdaki karsinom tarafından invazyonu) doğrudan serozaya yayılım sınıcu kolorektal segmentlerin veya diğer organların invazyonu, veya subperitoneal/retroperitoneal yerleşimli kanserlerde muskularis prorianın ilerisine yayılma yoluyla(örneğin; inen kolon posterior duvarındaki tümörün sol böbrek veya lateral karın duvarını veya orta veya distal rektal kanserde prostat, seminal vezikül, serviks veya vajinanın invazyonu) diğer organ ve yapıların doğrudan invazyonunu içerir.

^b: Tümör diğer organ veya yapılara makroskopik olarak yapışık ise cT4b olarak sınıflandırılır. Ancak eğer yapışık tümör yok ise mikroskopik olarak sınıflama duvar invazyonunun anatomik derinliğine göre pT1-4a olarak yapılmalıdır.

Tablo-12: Lenf Nod (N) Sınıflaması

N Kategori	N Kriteri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodu pozitifdir (lenf nodlarında tümör $\geq 0,2$ mm) veya herhangi bir sayıda tümör depositleri mevcuttur ve tüm tanımlanabilir lenf nodları negatiftir.
N1a	1 bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	2 veya 3 bölgesel lenf nodu pozitif
N1c	Bölgesel lenf nodları pozitif değildir, ancak tümör depositleri vardır; *subserosa *mesenter *nonperitoneal perikolik veya perirektal /mezorektal dokular
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu pozitif
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif

Tablo-13: Metastaz (M) Sınıflaması

M Kategori	M Kriteri
M0	Görüntüleme ile uzak bölgelerde veya organlarda tümör bulgusu yok
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa veya peritona metastaz
M1a	Peritoneal metastaz olmadan bir bölge veya organ metastazı
M1b	Peritoneal metastaz olmadan iki veya daha fazla bölgeye veya organa Metastaz
M1c	Diğer organ metastazları ile birlikte periton metastazı veya tek başına peritona metastaz

Tablo-14: TNM Sınıflaması ve Evre

Evre	Tümör	Nod	Metastaz
0	Tis	N0	M0
1	T1 T2	N0 N0	M0 M0
2A	T3	N0	M0
2B	T4a	N0	M0
2C	T4b	N0	M0
3A	T1 T1 T2	N1/N1c N2a N1/N1c	M0 M0 M0
3B	T1 T2 T2 T3 T3 T4a	N2b N2b N2a N2a N1/N1c N1/N1c	M0 M0 M0 M0 M0 M0
3C	T3 T4a T4a T4b T4b	N2b N2a N2b N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
4A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
4B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
4C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.2.11. Kolorektal Kanser Tedavisi

1. Cerrahi
2. Radyoterapi
3. Kemoterapi
4. Hedefe Yönelik Tedavi

Evre 1 (T1 veya T2 ve N0) rektum kanserinde cerrahi tek başına yeterli olup ek tedaviye ihtiyaç yoktur. Evre 2(T3 veya T4, N0) , evre 3 (Herhangi bir T, N1, M0) ve

Evre 4 (M1) yani ileri evre rektum kanserlerinde uzun veya kısa süreli radyoterapi, total neoadjuvan tedavi ve duruma göre cerrahi gerekebilir. (146)

Tablo-15: Rektum Kanseri Tedavi

	Erken Evre Rektum Kanseri	İleri Evre Rektum Kanseri
Tedavi	Cerrahi	Kısa ¹ veya uzun süreli radyoterapi
		Neoadjuvan tedavi
		Cerrahi *

¹: İleri evre rektum kanserinde anal kanala göre 10 cm den yüksek yerleşimli olanlarda önerilir.

*: Cerrahi evre 2 rektumda yüksek yerleşimli (>10 cm) kanserde Avrupa'daki deneyimli merkezlerde adjuvan kemoterapi sonrası önerilmektedir. Diğer ileri evre kanserlerde cerrahinin başlangıçta rolü yoktur.

Metastatik olmayan rezektabl rektum kanserinde NCCN kılavuzu T3N0 durumunda preoperatif kemoradyoterapi verilmesi önermektedir. (147) Evre 2-3 rektal kanserlerde kombine tedavi şekli olarak cerrahi, fluoropirimidin bazlı kemoterapi ile eş zamanlı pelvik radyoterapi ve kemoterapi önerilmektedir. (147)

Evre 2-3 rektum kanseri hastalarına adjuvan tedavi; neoadjuvan kemoradyoterapi ve cerrahi sonrası önerilmektedir. (148,149)

Kemoterapi protokolü başlangıçtaki evre, tahmin edilen çevresel rezeksiyon sınırı durumlarına göre yüksek riskli hastalarda tercih edilen FOLFOX veya CapeOX ve bazı durumlarda 5FU/Lökovorin veya kapesitabin olabilir. (147)

2.2.11.1. Cerrahi

Erken evre kolon kanserinde tek başına cerrahi tedavi kür sağlayabilir. Kolon kanserinde tercih edilen cerrahi prosedür hemikolektomi olup cerrahi sınırın 5 cm den büyük olması tercih edilir.

Polip histolojisi malign olarak raporlandığında endoskopik rezeksiyon yeterliliği, hastanın endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) veya segmental kolonik rezeksiyon ihtiyacının olup olmadığı değerlendirilmelidir. (151) Saplı poliplerde snare polipektomi yapıldığında; rezeksiyon sınırı 2 mm veya üzerinde, lenfovasküler invazyon yok ve histolojik olarak kötü diferansiye değilse işlemin yeterli olduğu düşünülür. (150) Sesil poliplerde 2 cm ve daha küçük olup superfisyal submukozal invazyonu olanlarda EMR, 2 cm den büyük olup superfisyal submukozal invazyonu olanlarda ve 2 cm den küçük olup EMR yapılmasına engel olan belirgin submukozal fibrozis varsa ESD yapılır. (151) Kanseri hücrelerinin invazyon derinliği ile lenf nodu metastazı

arasında ilişki vardır ve bu sebeple derin submukozal invazyonu olanlarda ESD kontraendikedir. (151)

Evrelemenin yapılabilmesi için en az 12 adet lenf nodunun çıkarılması gerekir. (152) Evre 4 kolon kanserinde kürün mümkün olmadığı durumlarda; primer tümör herhangi bir semptomu neden olmuyorsa ve metastaz yaptığı organlardaki hastalığın kemoterapiyle kontrol edilebilir olduğu öngörülüyorsa primer tümörün çıkarılmasına gerek yoktur. (153)

Rektum kanserinde cerrahinin şekli tümörün yerleşim yerine göre değişmektedir. Orta-üst lokalizasyonda yer alan rektal tümörlerde low anterior rezeksiyon yapılabilir. Rektumun daha aşağısında lokalize tümörlerde abdominal perineal rezeksiyon yapılır ve kolostomi gerektiren kalıcı stoma oluşturulur. (153) Mezorektumun tamamının çıkarılması ve perirektal dokuların tümör ve lenf nodlarını içerecek şekilde tek parça halinde çıkarılması lokal relaps oranını azaltmaktadır. (153)

2.2.11.2. Radyoterapi

Rektal kanserlerde geniş cerrahi sınır elde etmek zordur, lokal nüks sıktır ve serozası yoktur bu sebeple radyoterapi özellikle rektal kanserlerde uygun bir tedavi şeklidir. (8888) Hastanın radyoterapiyi preoperatif mi postoperatif mi alması gerektiğine tanısal görüntüleme yöntemleriyle karar verilir. (153) Yapılan çalışmada cerrahi öncesi verilen radyoterapinin cerrahi sonrası verilen radyoterapiye göre cerrahi sonuçlar ve hastalısız sağkalım açısından daha iyi olduğu gösterilmiştir. (154)

2.2.11.3. Kemoterapi

ESMO 2013 önerilerine göre Evre 2 kolorektal kanserlerde cerrahi yeterli olup, adjuvan kemoterapinin kötü diferansiye, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, 12 den az lenf nodu çıkarılmış, bağırsak obstrüksiyonu olan, pozitif cerrahi sınır ve lokalize perforasyon gibi yüksek risk özellikleri olan gruba verilmesi önerilir.(155) Adjuvan kemoterapi rejimleri 5 fluorourasil + lökovorin, kapesitabin, 5-fluorourasil+ Lökovorin+ oksaliplatin içeren FOLFOX veya Kapesitabin+Oksaliplatin (Capeox) olup 6 ay süreyle uygulanır. (155)

Mismatch repair proteinleri DNA polimerazın DNA sentezi esnasında yaptığı hataları düzeltirler ve bu proteinlerin eksikliğinde DNA nın kısa tekrarlayan dizilimleri olarak bilinen mikrosatellitlerde instabilite görülür. (156) Mikrosatellit instabilite (MSI) yüksek olan evre 2 tümörlerde yapılan retrospektif çalışmada sağkalımın mikrosatellit stabil olanlara göre daha iyi olduğu görülmüştür. (157) MSI yüksek tümörlerin adjuvan 5-FU tedavisinden fayda görmediği gösterilmiştir. (157)

NCCN 2018 Kılavuzunda evre 3 kolon kanserinde CAPEOX (Kapesitabin + Oksaliplatin) veya FOLFOX veya tek başına kapesitabin veya 5 -FU kullanımı önerilmiştir. (158)

Verilecek tedavilerin süresine karar verilirken kolon kanseri evre 3 yüksek ve düşük risk grubu olarak ikiye ayrılmıştır ve düşük risk grubuna (T1-T3 N1) adjuvan tedavi olarak CapeOx verilmesi planlanıyorsa 3 aylık tedavi, FOLFOX planlanıyorsa 3-6 aylık tedavi önerilmiştir. Aynı kılavuzda yüksek riskli gruba (T4 N1-N2 veya Herhangi bir T N2) CapeOX planlanıyorsa 3-6 ay verilmesi, FOLFOX planlanıyorsa 6 ay verilmesi önerilmektedir. (158)

Evre 4 kolon kanserinde tedavi amacı palyasyon, yaşam kalitesini yükseltmek ve genel sağkalımı uzatmaktır ve bu grupta monoterapi, kombinasyon kemoterapi, biyolojik ajanlar, immunoterapi, palyatif cerrahi, radyoterapi ve radyofrekans ablasyon seçilebilir. (151)

Metastatik hastalıkta birinci ve ikinci basamakta seçilebilen kemoterapi seçenekleri 5FU, Capecitabin, Oksaliplatin ve İrinotekandır ve tedavinin temelini 5FU/İrinotekan (FOLFIRI) veya 5FU/Oksaliplatin (FOLFOX) kemoterapi rejimlerine biyolojik tedavi ajanlarının eklenmesi oluşturur. (151)

Karaciğer metastazı varlığında cerrahi, radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TACE), hepatik intraarteriyel kemoterapi infuzyonu, radioembolizasyon, stereotaktik radyasyon, eksternal radyoterapi uygulanabilir. (159)

2.2.11.4. Hedefe Yönelik Tedavi

Hedefe yönelik tedavi ajanları aşağıda özetlenmiştir: (160)

1) Bevacizumab: Vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar

2) Ramucirumab: Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörüne (VEGFR) karşı geliştirilmiş monoklonal antikor

3) Cetuximab ve Panitumumab: Epidermal büyüme faktörün reseptörüne (EGFR) karşı geliştirilmiş monoklonal antikor (monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor (EGFR));

4) Regorafenib: Anjiojenik, stromal ve onkojenik kinaz inhibitörü

5) Aflibercept: VEGF A inhibitörü ve plasental büyüme faktörü inhibitörü

6) Nivolumab ve Pembrolizumab: Programmed death receptor-1 (PD-1) bloke eden antikor

Anti-EGFR ajanlar Evre 4 kolorektal kanserde sağkalımda artış sağlamıştır ancak yalnızca KRAS wild tip kolorektal kanserlerde bu artış görülmüştür. (161) PD-1 inhibitörleri pembrolizumab ve nivolumab FDA tarafından Mismatch repair proteinleri eksik veya MSI yüksek metastatik kolorektal kanserde onaylanmıştır.

2.3 İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ

İlaç etkileşimi bir ilacın etkisinin başka bir ilaç tarafından değiştirilmesi olarak tanımlanmakta olup farmasötik, farmakodinamik ve farmakokinetik olmak üzere 3 grupta incelenir. Farmasötik etkileşim ilaçlar karıştırıldığında kimyasal veya fiziksel etkileşimlerinden dolayı olur. Farmakodinamik etkileşim ise farklı ilaçların birbirlerinin etkisini artırmaları veya azaltmalarından kaynaklanır. Farmakokinetik etkileşim bir ilacın başka bir ilacın atılım, metabolizma gibi farmakokinetik özelliklerini değiştirmesinden kaynaklanır. (162)

Polifarmasi ve ciddi ilaç reaksiyonları yan etki riskinde artışa ve bazı kemoterapötiklerin etkinliğinde azalmaya neden olabilir. (163-165)

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 GÖKAEK-2020/12.33, 03.08.2020). Çalışmada 01.01.2019 – 31.12.2019 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji poliklinik başvurusu olup adjuvan tedavi alan meme ve kolon kanseri hastaları değerlendirildi. Meme kanseri tanısı olan 1823 hasta, kolorektal kanseri olan 1261 hasta dosyası incelenmiş olup metastaz olan ve klinik takipte çalışma parametreleri eksik olanlar çalışma dışı bırakıldıktan sonra çalışma kriterlerini sağlayan 162 meme kanseri hastası, 41 kolorektal kanser hastası çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, eğitim durumu ve cinsiyeti, tümör histopatolojisi, grade, TNM evresi, radyoterapi verilip verilmediği, verilen adjuvan tedavinin içeriği, hastalığın tedavi tamamlandıktan sonra 1 yıl içerisindeki yanıt durumu, adjuvan tedavi aldığı dönemde reçete edilen ilaçların sayısı, etken maddeleri, reçete eden branşlar, acil başvurusu ve nedenleri, hastane yatışı ve nedenleri kaydedildi.

Kronik hastalığı olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrılarak eşlik eden komorbiditeler ve sıklıkları değerlendirildi. Hastaların eğitim durumu ilkökul, lise ve üzeri şeklinde 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Hastaların ECOG performans skoru 0-1 di. Verilen tedavi kolon kanseri için kemoterapi; meme kanseri için kemoterapi, immunoterapi, endokrin tedavi olarak alt başlıklar halinde incelendi ve tedavileriyle eş zamanlı olan radyoterapi uygulaması kaydedildi.

Çalışmamızdaki hastaların tedavi aldıkları süre boyunca hastanemizin herhangi bir bölümüne yatışı olup olmadığı incelendi ve yatış nedenleri elektif nedenler ile elektif olmayan nedenler olarak 2 gruba ayrıldı. Bu bilgilere ek olarak tedavi aldıkları süre boyunca ve tedavi bitiminden sonraki 1 ay içerisinde hastanemiz acil servisine başvurusu olup olmadığı ve nedenleri değerlendirildi.

Reçetelendirilen ilaçlar farmakolojik etkilerine göre sınıflandırıldı. İlaçların doz ve frekansları dâhil edilmedi. Reçete edilen ilaç sayısı 0-4, 5-10, 11 ve üzeri olarak sınıflandırıldı. İlaç etkileşim kategorilerinin değerlendirilmesinde Lexicomp uygulaması

kullanıldı. Bu uygulamada yer alan ilaç-ilaç etkileşim kategorileri A, B, C, D, X olarak 5 gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda tedavi modifikasyonun önerildiği Kategori D, beraber kullanılmaması gereken Kategori X ve Kategori C grubunda olup belirsiz risk nedeniyle beraber kullanımdan kaçınılması önerilen etkileşimler değerlendirilmiştir. Kemoterapi rejim önerileri uluslararası kılavuzlar tarafından belirlenen şekilde uygulandığı için kemoterapi protokolü içerisinde yer alan ilaçların birbiriyle olan etkileşimi ve benzer şekilde G-CSF (Granülosit Stimule Edici Faktör) kullanımına kemoterapi bitiminden en az 24 saat sonra başlanmasına dikkat edildiği için G-CSF ile kemoterapötikler arasındaki Kategori D etkileşim dahil edilmemiştir. Çalışmanın sonlanım noktaları branşların reçetelerindeki ilaç-ilaç etkileşimleri ve neden olan faktörlerin belirlenip bu etkileşimlerin hastane yatışı, acil başvurusu ve tedaviye yanıt etkisinin değerlendirilmesi olarak belirlendi.

3.2. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Araştırmaya alınma kriterleri:

1-Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran adjuvan tedavi alan meme kanseri hastaları

2- Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran adjuvan tedavi alan kolorektal kanser hastaları

Araştırmada dışlanma kriterleri:

1-Tanı anında uzak organ metastazı olan hastalar

2-Senkron ya da metakron malignitesi olan hastalar

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma ve medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığından gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Sayısı ve Özellikleri

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji polikliniğine meme kanseri tanısı ile başvuran 1823 hasta ve kolorektal kanser tanısıyla başvuran 1261 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. İnceleme esnasında medikal bilgileri eksik, tanı anında uzak organ metastazı olan, senkron ya da metakron malignitesi olan hastalar ile tedavisiz takip edilenler çalışma dışında bırakılıp toplamda meme kanseri için 162, kolon kanseri için 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızdaki hasta grupları ve özellikleri Tablo-16'da özetlenmiştir.

Tablo-16: Hasta Özellikleri

	Meme Kanseri	Kolorektal Kanseri
Cinsiyet		
Kadın	162 (%100)	19 (%46,3)
Erkek	0 (%0)	22 (%53,7)
Yaş	53 (41-76)	59 (47-69)
Kronik Hastalık		
Var	105 (%64,8)	33 (%80,5)
Yok	57 (%35,2)	8 (%19,5)
Eğitim Durumu		
İlkokul	93 (%57,4)	23 (%56,1)
Lise ve üzeri	69 (%42,6)	18 (%43,9)
Evre		
Evre 1	35 (%21,6)	1 (%2,4)
Evre 2	99 (%61,1)	9 (%22)
Evre 3	28 (%17,3)	31 (%75,6)
Grad		
Grad 1	44 (%27,2)	16 (%39)
Grad 2	87 (%53,7)	22 (%53,7)
Grad 3	31 (%19,1)	3 (%7,3)
Moleküler Alt Tip		
Luminal A	49 (%30,2)	-
Luminal B	96 (%59,3)	-
HER-2 zengin	5 (%3,1)	-
Üçlü negatif	12 (%7,4)	-
Toplam İlaç Sayısı		
0 ile 4 arası	90 (%55,6)	25 (%61)
5 ile 10 arası	53 (%32,7)	13 (%31,7)
11 ve üzeri	19 (%11,7)	3 (%7,3)

İlaç etkileşimi		
Kategori C (Belirsiz risk- Beraber kullanımdan kaçınılmalı)	0	1 (%2,4)
Kategori D	16 (%9,9)	0
Kategori X	1 (%0,6)	1 (%2,4)
Yok	145 (%89,5)	39 (%95,1)
Radyoterapi		
Var	36 (%22,2)	7 (%17,1)
Yok	126 (%77,8)	34 (%82,9)
Tedavi yanıtı		
Tam yanıt	160 (%98,8)	31 (%75,6)
Progresyon	2 (%1,2)	10 (%24,4)
Acil Başvurusu		
Var	24 (%14,8)	7 (%17,1)
Yok	138 (%85,2)	34 (%82,9)
Hastane Yatışı		
Var	9 (%5,6)	5 (%12,2)
Yok	153 (%94,4)	36 (%87,8)

4.2. Demografik Özellikler

Meme kanseri hastalarının ortanca yaşı 53 (41-76), en genç hasta 26 yaşında, en yaşlı hasta 82 yaşındaydı ve hastaların tamamı 162 (%100) kadın idi. Kolorektal kanser hastalarının ortanca yaşı 59 (47-69), en genç hasta 31, en yaşlı hasta 80 yaşındaydı. Hastaların 19 (%46,3)'u kadın, 22 (%53,7)'si erkek idi.

4.3. Eğitim Durumu

Meme kanseri hastalarının eğitim durumu değerlendirildiğinde; 93(%57,4) hasta ilkokul mezunu, 69(%42,6) hasta lise ve üzeri mezunuydu. Kolorektal kanser hastalarında 23 (%56,1) hasta ilkokul mezunu, 18 (%43,9) hasta lise ve üzeri mezunuydu.

4.4. Kronik Hastalık

Meme kanseri hastalarında kronik hastalığı olan hasta sayısı 105 (%64,8) , kronik hastalığı olmayan hasta sayısı 57 (%35,2) idi. Kolorektal kanser hastalarında kronik hastalığı olan hasta sayısı 33 (%80, 5) , olmayan hasta sayısı 8(%19,5) idi. Meme kanserinde hipertansiyon 64 (%39,5) hastada, kolorektal kanserde 29 (%70,7) hastada saptandı. Çalışmamızda belirlenen diğer kronik hastalıklar Tablo-17'de özetlenmiştir.

Tablo-17: Meme ve Kolorektal Kanser Hastalarında Kronik Hastalıklar

Kronik Hastalık	Meme Kanseri	Kolorektal Kanser
Hipertansiyon	64 (%39,5)	29 (%70,7)
Diabetes Mellitus	18 (%11,1)	3 (%7,3)
Osteoporoz	20 (%12,3)	0
Kardiyavasküler Sistem Hastalıkları	11 (%6,8)	2 (%4,9)
Solunum Sistemi Hastalıkları	15 (%9,3)	4 (%9,8)
Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklar	14 (%8,6)	4 (%9,8)
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	3 (%1,9)	4 (%9,8)
Diğer	21 (%13)	3 (%7,3)

4.5. Tümör Özellikleri

Tümöre ait patolojik özellikler, grad, evre ve TNM sınıflaması değerlendirilmiştir.

4.5.1. Tümör Patolojisi

Çalışmamızda meme kanseri tümör patolojisi invaziv duktal karsinom ve diğer olarak 2 gruba ayrıldığında; invaziv duktal karsinom 146 (%90,1) hastada, diğer patolojiler 16 (%9,9) hastada saptandı.

Meme kanseri hastalarında tümörün moleküler sınıflaması değerlendirildiğinde 49(%30,2) hastada Luminal A, 96(%59,3) hastada Luminal B, 5(%3,1) hastada HER-2 zengin tip, 12(%7,4) hastada üçlü negatif meme tümörü saptandı. Kolorektal kanser hastalarında adenokarsinom 41(%100) hastada saptandı.

4.5.2. Histolojik Derece

Meme kanseri hastaları histolojik grad olarak 3 sınıfa ayrılarak incelendi. Kolorektal kanser hastaları histolojik grad olarak 4 sınıfa ayrılarak incelendi. Çalışmamızda meme kanserinde grad 1 olan hasta sayısı 44 (%27,2), grad 2 olan hasta sayısı 87 (%53,7), grad 3 olan hasta sayısı 31 (%19,1) saptandı. Kolorektal kanserde grad 1 olan hasta sayısı 16 (%39), grad 2 olan hasta sayısı 22 (%53,7), grad 3 olan hasta sayısı 3 (%7,3) olarak saptandı; ancak diferansiye olmamış grad 4 grup saptanmadı.

4.5.3. Evre

Çalışmamızda meme kanseri ve kolorektal kanser tanısı olan hastaların tanı anındaki evreleri kaydedildi. Meme kanserinde evre 1 hasta sayısı 35 (%21,6), evre 2 hasta sayısı 99 (%61,1), evre 3 hasta sayısı 28 (%17,3) idi. Kolorektal kanser hastalarında evre 1 hasta sayısı 1 (%2,4), evre 2 hasta sayısı 9 (%22), evre 3 hasta sayısı 31 (%75,6) idi.

4.6. İlaçlar

Hastalarımıza reçete edilen ilaç sayıları ve etkileşim kategorileri değerlendirildi, etki mekanizmalarına göre sınıflandırma yapıldı.

4.6.1. İlaç Sayısı

Çalışmamızda reçete edilen 0-4, 5-10, 11 ve üzeri olarak sınıflandırılmıştır. Reçete edilen ilaç sayıları değerlendirildiğinde meme kanseri hastalarında 0-4 ilaç yazılan hasta sayısı 90 (%55,6), 5-10 ilaç yazılan hasta sayısı 53 (%32,7), 11 ve üzeri ilaç yazılan hasta sayısı 19 (%11,7); kolorektal kanser hastalarında 0-4 ilaç yazılan hasta sayısı 25 (%61), 5-10 ilaç yazılan hasta sayısı 13 (%31,7), 11 ve üzeri ilaç yazılan hasta sayısı 3 (%7,3) olarak saptandı.

4.6.2. İlaç Grupları

Çalışmamızda ilaçlar etki mekanizmalarına ve kullanım alanlarına göre sınıflandırılmıştır. Hastalara reçete edilen ilaç grupları Tablo-18'de özetlenmiştir. Meme kanseri hastalarında en sık reçete edilen ilaçlar; 111 (%68,5) adet santral sinir sistemi ilacı, 71 adet gastrointestinal sistemi ilacı, 69 (%42,6) adet antimikrobiyal ilaç olarak saptandı. Kolorektal kanser hastalarında ise en sık reçete edilen ilaçlar; 36 (%87,8) adet santral sinir sistemi ilacı, 25 (%61) adet gastrointestinal sistem ilacı, 17 (%41,5) adet antimikrobiyal ilaç olarak saptandı.

Tablo-18: İlaç Grupları

İlaç Grupları	Meme Kanseri	Kolorektal Kanseri
Kardiyovasküler Sistem İlaçları	28 (%17,3)	11 (%26,8)
Gastrointestinal Sistem İlaçları	71 (%43,8)	25 (%61)
Solunum Sistemi İlaçları	8 (%4,9)	6 (%14,6)
Endokrin Sistemi İlaçları	50 (%30,9)	2 (%4,9)
Santral Sinir Sistemi İlaçları	111 (%68,5)	36 (%87,8)

Vitamin-Mineral	46 (%28,4)	6 (%14,6)
Antimikrobiyal İlaçlar	69 (%42,6)	17 (%41,5)
Topikal İlaçlar	28 (%17,3)	12 (%29,3)
Diğer	41 (%25,3)	6 (%14,6)

4.6.3. İlaç Etkileşim Kategorileri

Çalışmamızda ilaç etkileşimleri değerlendirildiğinde meme kanserinde 145 (%89,5) hastada ilaç etkileşimi saptanmamış olup, 16 (%9,9) hastada Kategori D, 1 (%0,6) hastada Kategori X ilaç etkileşimi izlendi. Kolorektal kanser hastalarında ise 39 (%95,1) hastada ilaç etkileşimi saptanmadı, 1 (%2,4) hastada Kategori C (Belirsiz risk-beraber kullanımdan kaçınılmalı), 1 (%2,4) hastada Kategori X etkileşim saptanmıştır.

İlaç-ilaç etkileşimlerinin listesi meme ve kolorektal kanser hastalarında Tablo-19'da belirtilmiştir.

Tablo-19: Reçete Eden Branşa Göre İlaç-İlaç Etkileşimi

	İlaç-İlaç	Kategori	Reçete Eden Branş	Reçete Sayısı
Meme Kanseri	Tamoksifen-Klaritromisin	D	Göğüs Hastalıkları	1(%5,9)
	Adriamisin-Aprepitant	D	Onkoloji	14(%82,3)
	Adriamisin-Flukonazol	D	Enfeksiyon Hastalıkları	1(%5,9)
	Adriamisin-Karvedilol	X	Kardiyoloji	1(%5,9)
Kolorektal Kanser	Oksaliptatin – Amiodaron	C-Avoid	Kardiyoloji	1(%50)
	Lökovorin – Trimethoprim	X	Enfeksiyon Hastalıkları	1(%50)

Meme kanseri hastalarında D grubu etkileşim olan 16 (%100) ilaçtan 14 (%87,5) ilaç Onkoloji, 1 (%6,25) ilaç Enfeksiyon Hastalıkları, 1 (%6,25) ilaç Göğüs Hastalıkları tarafından reçetelendirilmişti. Kategori X olan 1 tane ilacın ise Kardiyoloji tarafından reçetelendirildiği belirlendi.

Kolorektal kanser hastalarında X grubu etkileşim olan ilaç 1 tane olup Enfeksiyon Hastalıkları tarafından, Kategori C-Avoid olan 1 tane ilaç ise Kardiyoloji tarafından reçetelendirildiği belirlendi.

4.7. Acil Başvurusu ve Nedenleri

Hastaların tedavi aldıkları süre boyunca ve tedavi bitiminden sonraki 1 ay içerisinde olan hastanemiz acil servisine başvurusu olup olmadığı ve nedenleri değerlendirildiğinde; meme kanseri hastalarında acile başvurusu olan hasta sayısı 24 (%14,8), başvurusu olmayan

138 (%85,2) idi. Acile başvuran meme kanseri hastalarında başvuru nedeni 13 (%56,5) üst solunum yolu enfeksiyonu, 2 (%8,7) karın ağrısı, 2 (%8,7) febril nötropeni, 6 (%26,1) diğer nedenler olarak belirlendi. Kolorektal kanser hastalarında hastanemiz acil servisine başvuran hasta sayısı 7 (%17,1) , başvurusu olmayan hasta sayısı 34 (%82,9) idi. Başvuru nedenleri 5 (%71,4) karın ağrısı, 2 (%28,6) diğer nedenler olarak belirlendi.

4.8. Hastane Yatışı ve Nedenleri

Çalışmamızdaki hastane yatışları ve nedenlerine bakıldığında, meme kanseri hastalarında yatış olmayan 153 (%94,4) , yatış olan 9 (%5,6) hasta vardı. Elektif nedenler ile yatış 2 (%22,2), elektif olmayan nedenler ile yatış 7 (%77,8) olarak saptandı. Kolorektal kanseri hastalarına bakıldığında hastane yatışı olan 5 (%12,2), olmayan 36 (%87,8) hasta saptandı. Bu hastaların yatış nedenleri değerlendirildiğinde 5 (%100) elektif olmayan nedenler saptandı.

4.9. Tedavi

1 yıllık takip süreci değerlendirildiğinde meme kanseri olan 162 hastadan, 51 (%31,5) hastaya kemoterapi, 126 (%77,8) hastaya hormonoterapi, 18 (%11,1) hastaya immunoterapi verilmişti. Kemoterapi alan hastaların tedavi rejimleri antrasiklin bazlı ve taksan bazlı olarak 2 gruba ayrıldığında; 51 kemoterapi alan hastada, taksan bazlı rejim 10 (%6,2) hastaya, antrasiklin bazlı rejim 41 (%6,2) hastaya başlanmıştı. Endokrin tedavi alan meme kanseri hastalarında östrojen antagonisti kullanan hasta sayısı 47 (%29), aromataz inhibitörü kullanan hasta sayısı 77 (%47,5), GnRh kullanan hasta sayısı 23 (%14,2) idi.

Tablo-20: Meme Kanseri Tedavi

Tedavi	Meme Kanseri
Kemoterapi	51 (%31,5)
Endokrin tedavi	126 (%77,8)
İmmunoterapi	18 (%11,1)

Kolorektal kanser tedavisi incelendiğinde, FOLFOX verilen hasta sayısı 11 (%26,8), XELOX verilen hasta sayısı 21 (%51,2) , oral Kapesitabin verilen hasta sayısı 9 (%22) idi.

4.10. Radyoterapi

Meme kanserinde radyoterapi verilen hasta sayısı 36 (%22,2), radyoterapi verilmeyen hasta sayısı 126 (%77,8) saptandı. Kolorektal kanseri tanısı olup radyoterapi verilen hasta sayısı 7 (%17,1), radyoterapi verilmeyen hasta sayısı 34 (%82,9) bulundu.

4.11. Tedavi Yanıtı

Çalışmadaki hastaların yanıt değerlendirmesi sonucunda; meme kanserinde 160 (%98,8) tam yanıt, 2 (%1,2) hastada progresyon izlendi. Kolorektal kanserde 31 (%75,6) hastada tam yanıt, 10 (%24,4) hastada progresyon saptandı.

4.12. İlaç Etkileşimi Değerlendirme

Çalışmamızda ilaç etkileşimine etki eden faktörler incelendi.

4.12.1. İlaç Etkileşimi-Eğitim Düzeyi

Hastanın eğitim düzeyi ile ilaç etkileşimi değerlendirildiğinde; meme kanseri hastalarından ilkokul mezunu olan 93 hastadan 12 (%12,9)'sinde; lise ve üzeri mezunu olan 69 hastadan 5 (%7,2) tanesinde ilaç etkileşimi saptandı. Eğitim düzeyi ve ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,367$)

Kolorektal kanser hastalarında ise ilkokul mezunu olan 23 hastanın %4,3 ünde, lise ve üzeri mezun olan 18 hastanın %5,6 sında ilaç etkileşimi vardı ve sonuçlar istatistiksel anlamlı değildi.

4.12.2. İlaç Etkileşimi-Reçete Edilen İlaç Sayısı

Meme ve kolorektal kanser hastaları birlikte değerlendirildiğinde reçete edilen ilaç sayısı ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki incelendiğinde 0 ile 4 adet ilaç reçete edilen hasta sayısı 115 idi ve bu hastaların hiçbirisinde ilaç etkileşimi izlenmedi. 5-10 arası ilaç reçete edilen hasta sayısı 66 idi ve bu hastalardan 9 (%13,6) tanesinde ilaç etkileşimi mevcuttu. 11 ve üzeri ilaç reçete edilen 22 hastadan 10 (%45,5)'inde ilaç etkileşimi izlendi. Reçete edilen ilaç sayısı ile ilaç etkileşimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. ($p<0,001$)

4.12.3. İlaç Etkileşimi – Tümör Evre ve Grad

Tümör evresi ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; meme kanseri hastalarında ilaç etkileşimi olan 17 hastanın 4 (%23,5)'ü Evre 1, 10 (%58,8)'u Evre 2, 3 (%17,6)'ü Evre 3 idi. Kolorektal kanser hastalarında ise ilaç etkileşimi olan 2 hastanın 2 (%100)'si Evre 3 idi. Kolorektal kanser ve meme kanseri evresi ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi.

Meme kanseri hastalarında grad ile ilaç etkileşimi değerlendirildiğinde; grad 1 olan 44 hastanın 1 (%2,3)'inde, grad 2 olan 87 hastanın 9 (%10,3)'unda, grad 3 olan 31 hastanın 7 (%41,2) 'sinde ilaç etkileşimi mevcuttu. Meme tümör gradı ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. (p=0,020)

Kolorektal kanser hastalarında grad ile ilaç etkileşimi değerlendirildiğinde; grad 1 olan 16 hastanın 1 (%6,3)'inde, grad 2 olan 22 hastanın 1 (%4,5)'inde ilaç etkileşimi mevcuttu. Grad 3 olan 3 hastanın hiçbirisinde ilaç etkileşimi görülmedi, ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4.12.4. İlaç Etkileşimi-Kemoterapi

Verilen tedaviler ve ilaç etkileşimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, meme kanseri hastalarında ilaç etkileşimi olan 17 hastanın %94,1 i kemoterapi alıyordu. Meme kanseri hastalarında kemoterapi ve ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel anlamlıydı. (p<0,001)

Meme kanseri hastalarında kemoterapi protokolleri ile ilaç etkileşimine bakıldığında ilaç etkileşimi olan 17 hastanın %94,1'ine antrasiklin bazlı tedavi verildiği saptandı. Antrasiklin bazlı tedavi ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı değerlendirildi. (p<0,001) Taksan bazlı tedavi alan 10 hastanın hiçbirisinde ilaç etkileşimi görülmemiş olup taksan bazlı tedaviler ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,601)

Kolorektal kanser hastalarının aldığı tedaviler ile ilaç etkileşimi değerlendirildiğinde ilaç etkileşimi olan 2 hastadan 1(%50)'i XELOX, 1(%50)'i FOLFOX kemoterapi rejimi ile tedavi ediliyordu. Kolorektal kanser hastalarına verilen kemoterapiler ile ilaç etkileşimleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4.12.5. İlaç Etkileşimi-Endokrin Tedavi

Meme kanseri hastalarında endokrin tedavi ve ilaç etkileşimi değerlendirildiğinde endokrin tedavi alan 126 hastanın %98,4'ünde ilaç etkileşimi olmayıp %1,6'sında ilaç etkileşimi mevcuttu. Endokrin tedavi ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı değerlendirildi. (p<0,001)

Meme kanseri hastalarında endokrin tedaviler değerlendirildiğinde, östrojen antagonisti kullanan 47 hastanın %2,1 inde ilaç etkileşimi saptandı. Östrojen antagonisti ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. (p=0,025)

Aromataz inhibitörü kullanımı ve ilaç etkileşimi değerlendirildiğinde, aromataz inhibitörü kullanan 77 hastanın %98,7 sinde ilaç etkileşimi yoktu, %1,3'ünde ilaç etkileşimi mevcuttu. Aromataz inhibitörü ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı kabul edildi. (p=0,001)

GnRH kullanımıyla ilaç etkileşimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde GnRh kullanan 23 hastanın %95,7 sinde ilaç etkileşimi yoktu, %1'inde ilaç etkileşimi izlendi; ancak GnRh ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,471)

4.12.6. İlaç Etkileşimi - İmmunoterapi

Meme kanseri hastalarında immunoterapinin ilaç etkileşimine olan etkisi değerlendirildiğinde, immunoterapi alan 18 hastanın %72,2 sinde ilaç etkileşimi görülmedi, %27,8'inde ise ilaç etkileşimi saptandı. İmmunoterapi ve ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. (p=0,025)

4.12.7. İlaç Etkileşimi - Radyoterapi

Radyoterapi ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki incelendiğinde, meme kanseri hastalarından radyoterapi alan 36 hastanın 4 (%11,1) 'ünde, radyoterapi almayan 126 hastanın 13 (%10,3)'ünde ilaç etkileşimi mevcuttu. Ancak meme kanseri hastalarında radyoterapi ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=1)

Kolorektal kanser hastalarında radyoterapi ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki incelendiğinde, radyoterapi alan 7 hastanın hiçbirisinde ilaç etkileşimi görülmedi. Radyoterapi almayan 34 hastanın 2 (%5,9) 'sinde ilaç etkileşimi görüldü. Radyoterapi ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4.12.8. İlaç Etkileşimi – Hastane Yatışı ve Acil Başvurusu

Hastane yatışı ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde meme kanseri hastalarından ilaç etkileşimi olan 17 hastanın 2 (%11,8) sinde hastane yatışı olup, 15 (%88,2)'sinde hastane yatışı yoktu. Meme kanseri hastalarında hastane yatışı ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,240)

Kolorektal kanser hastalarında hastane yatışı ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki incelendiğinde ilaç etkileşimi olan 2 hastanın hiçbirisinde hastane yatışı yoktu, ancak hastane yatışı ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Acil başvurusu ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, meme kanseri hastalarından ilaç etkileşimi olan 17 hastanın 4 (%23,5)'ünde acil başvurusu vardı. 17 hastanın 13 (%76,5)'ünde ise acil başvurusu yoktu. Acil başvurusu ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki incelendiğinde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,285)

4.12.9. İlaç Etkileşimi – Tedavi Yanıt

İlaç etkileşimleri ile tedavi yanıtları değerlendirildiğinde meme kanseri hastalarında 160 tam yanıtı hastanın 17 (%10,7) sinde ilaç etkileşimi mevcuttu. Progrese olan 2 meme kanseri hastasında ise ilaç etkileşimi görülmedi. İlaç etkileşimi ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki meme kanseri hastalarında istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi.

Kolorektal kanser hastalarında ilaç etkileşimleri ve tedavi yanıtları incelendiğinde tam yanıtı 31 hastanın 2 (%6,5) 'unda ilaç etkileşimi mevcuttu. Progrese olan 10 kolorektal kanser hastasında hiç ilaç etkileşimi görülmedi ancak ilaç etkileşimi ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki kolorektal kanser hastalarında istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi.

Meme kanseri hastalarında ilaç etkileşimi ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı elde edilen sonuçlar Tablo-21'de özetlenmektedir.

Tablo-21: Meme Kanserinde İlaç Etkileşim ile İlişkili Faktörler

	İlaç Etkileşimi Yok	İlaç Etkileşimi Var	P değeri
Grad			
Grad 1	43 (%29,7)	1 (%5,9)	0,020
Grad 2	78 (%53,8)	9 (%52,9)	
Grad 3	24 (%16,6)	7 (%41,2)	
Kemoterapi			
Var	35 (%24,1)	16 (%94,1)	<0,001
Yok	110 (%75,9)	1 (%5,9)	
Antrasiklin Bazlı Tedavi			
Var	25 (%17,2)	16 (%94,1)	<0,001
Yok	120 (%82,8)	1 (%5,9)	
Endokrin Tedavi			
Var	124 (%85,5)	2 (%11,8)	<0,001
Yok	21 (%14,5)	15 (%88,2)	
Östrojen Antagonisti			
Var	46 (%31,7)	1 (%5,9)	0,025
Yok	99 (%68,3)	16 (%94,1)	
Aromataz İnhibitörü			
Var	76 (%52,4)	1 (%5,3)	0,001
Yok	69 (%47,6)	16 (%94,1)	
Hedefe Yönelik Tedavi			
Var	13 (%9)	5 (%29,4)	0,025
Yok	132 (%91)	12 (%70,6)	

5. TARTIŞMA

Adjuvan tedavi alan kanser hastalarına ilaç reçete edilirken etkileşim açısından dikkat edilmelidir. Ciddi ilaç etkileşimlerinin kanser hastalarında mortalite ve morbiditede artışa neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (166,167)

Çalışmamızda hipertansiyon meme kanseri olan 162 hastadan 64(%39,5) hastada, 41 kolorektal kanser tanısı olan hastadan 29(%70,7) hastada tespit edilmiş olup en sık eşlik eden komorbiditeydi. Ülkemizde yapılmış olan onkolojiye başvuran yaşlı hastalarda uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirildiği çalışmalarda da hipertansiyon en sık tespit edilen komorbidite olmuştur. (168,169) Çalışmamızda antihipertansif ilaç ile meme kanserinde verilen kemoterapi arasında etkileşim saptandı. Dolayısıyla hem hipertansiyonun en sık komorbidite olması hem de olası etkileşim riskinden dolayı ilgili branşların hipertansiyon tanılı meme kanseri hastalarına ilaç reçete ederken dikkat etmesi önerilir.

Polifarmasi 5 ve üzeri ilaç kullanımı olarak tanımlanmaktadır. Karuturi ve ark.(170) yaptığı geriatrik meme ve kolorektal kanser hastalarında 5 ve üzeri ilaç kullanımının ilaç etkileşimi riskini artırdığı belirtilmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. Reçetelendirilen ilaç sayısı ile ilaç etkileşimi arasındaki ilişki incelendiğinde çalışmamızda da ilaç sayısı arttıkça ilaç etkileşim sayısının arttığı gözlemlendi. Çalışmamızdaki bu sonuçlar göz önüne alınarak meme ve kolorektal kanser hastalarında 5 ve üzeri ilaç kullananlarda hekimlerin daha dikkatli olması önerilir.

Kolorektal kanser hastalarında ilaç etkileşimi ile eğitim düzeyi, evre, grad, verilen tedavi, hastane yatışı, acil başvurusu arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızda az sayıda kolorektal kanser hastası ve ilaç etkileşimi olması bu durumun nedeni olabilir.

Eğitim düzeyi arttıkça sağlıklı davranış biçiminin arttığı, sağlıkla ilgili daha fazla bilgi ve sorumluluk sahibi olduğu düşünülmektedir. (171) Paksoy ve ark. tarafından yapılan ayaktan başvuran yaşlı onkoloji hastalarında uygunsuz ilaç kullanımının değerlendirildiği çalışmada eğitim düzeyi ile uygun olmayan ilaç kullanımı arasında ilişki saptanmamış ancak sonuçlar istatistiksel anlamlı değerlendirilmemiş. (168) Bizim çalışmamızda da meme ve kolon kanseri hastalarında ilaç etkileşimi ve eğitim düzeyi arasında ilişki yoktu ancak sonuçlar istatistiksel anlamlı değildi.

Çalışmamızda meme kanseri hastalarında grad arttıkça ilaç etkileşiminin arttığı gözlemlendi. Yüksek grad tümörler daha erken nüks ve ölüm riskine sahip olup adjuvan

kemoterapi başlanmasını gerektirmektedir ancak grad 1 tümörler genelde ER pozitif olup uzun dönemde daha az toksik olan endokrin tedavi ile takip edilmektedirler (172) Bu bilgiler ışığında çalışmamızdaki veriler de göz önüne alındığında yüksek grad meme kanseri hastaları sistemik toksisitesi daha fazla olan ilaçlar kullandığından ilaç reçete edilirken dikkat edilmesi önerilir.

Reçetelendirilen ilaçlara bakıldığında meme kanseri hastalarına %68,5 oranında, kolon kanseri hastalarına %87,8 oranında en sık santral sinir sistemi ilaçlarının reçete edildiği görüldü. Bu grup içerisinde analjezikler, psikiyatrik ilaçlar, antiepileptikler ve antiemetik ilaçlar yer almaktaydı. Kemoterapi alan kanser hastalarında yapılan çalışmalarda en sık görülen tedavi ilişkili problemler bulantı, kusma, halsizlik, depresyon, bilişsel işlevlerde bozukluk ve ağrıdır. (173) Çalışmamızda santral sinir sistemi ilaçlarının en fazla reçete edilmesinin sebebi hastalarımızda da belirtilen problemlerin sıklıkla görülmesi olabilir.

Kategori C grubu olup beraber kullanımından kaçınılması önerilen, Kategori D ve Kategori X ilaç etkileşimleri değerlendirildiğinde çalışmamızda meme kanseri hastalarının %10,5'inde kolorektal kanser hastalarının %4,8 inde ilaç etkileşimi saptanmıştır. Etkileşimlere bakıldığında meme ve kolorektal kanser hastalarında toplamda 19 ilaç etkileşimi içerisinde; 3 adet antimikrobiyal ilaç, 2 adet kardiyovasküler ilaç ve 14 adet antiemetik olan Aprepitant ile etkileşim görülmüştür. Feng ve ark. (174) yaptığı çalışmada meme, prostat ve kolorektal kanser hastalarında en sık ilaç-ilaç etkileşimi NSAID ilaçlar, antikolinergikler ve santral sinir sistemi ilaçlarında görülmüştür. Bizim çalışmamızda prostat kanseri incelenmemiş olup Feng ve ark. Tarafından yapılan çalışmada uygun olmayan ilaç kullanımı 2015 Beers Kriterlerine göre belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda en fazla santral sinir sistemi ilaçlarına dâhil edilen antiemetik Aprepitant ile Adriamisin etkileşimi görülmüştür. Aprepitant nörokinin1 (NK1) reseptör antagonisti olup kemoterapi ilişkili bulantı ve kusmada hem akut hem gecikmiş dönem tedavisinde etkilidir. CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların serum düzeylerinde artışa neden olabilir. (175) Lexicomp uygulamasına göre Adriamisin ve Aprepitant etkileşimi Kategori D olarak gözükmektedir. Ancak NCCN kılavuzu Aprepitantın yüksek emetojenik riski olan AC gibi kemoterapi rejimlerinde kullanılmasını önermektedir.(176) Bu durum Onkoloji tarafından reçete edilen ilaçlarda en fazla ilaç etkileşiminin gözükmesinin nedeni olabilir.

Çalışmamızda meme kanseri hastalarına verilen kemoterapi ile ilaç etkileşimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı ve antrasiklin bazlı tedavilerin risk faktörü olduğu belirlendi. Endokrin tedavi ve hedefe yönelik tedavilerin ilaç etkileşimi açısından

risk faktörü olmadığı görüldü. Elde ettiğimiz bu veriler ışığında meme kanseri hastalarında hastanın aldığı kemoterapi rejiminin sorgulanması ve uygun ilacın reçete edilmesi ilaç etkileşim riskini azaltmak açısından faydalı olabilir. Endokrin tedavi ile ilaç etkileşimi değerlendirildiğinde meme kanseri hastalarında östrojen antagonisti ve aromataz inhibitörleri kullanımının ilaç etkileşimini etkilemediği görüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Benzer şekilde hedefe yönelik tedavinin de ilaç etkileşimini etkilemediği istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bu verilere dayanarak endokrin tedavi ve immunoterapi alanlar ilaç etkileşimi açısından daha az riskli olarak kabul edilebilir.

İlaç etkileşimi ve RT arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hem meme hem kolorektal kanser hastalarında RT ile ilaç etkileşimi arasında ilişki bulunmayıp sonuçlar istatistiksel anlamlı değerlendirilmedi. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Feng ve ark. tarafından yapılan çalışmada meme kanseri hastalarında potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; uygunsuz ilaç kullanımı olanlarda %22 daha fazla yatış, %24 daha fazla acil başvurusu olduğu görülmüş ve istatistiksel anlamlı saptanmıştır. (174) Aynı çalışmada kolorektal kanser hastalarında da uygunsuz ilaç kullanımı olanlarda daha fazla hastane yatışı ve acil başvurusu saptanmıştır. (174) Bizim çalışmamızda ilaç-ilaç etkileşiminin acil başvurusu ve hastane yatışı üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde hem meme kanseri hem kolorektal kanser hastalarında ilaç etkileşimi ile acil başvurusu ve hastane yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamıza acil başvuru ve yatışlar içerisinde sadece Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde olanların değerlendirmeye alınması bu farklılığın nedeni olabilir.

Çalışmamızda hem meme kanseri hastalarında hem de kolorektal kanser hastalarında tedavi yanıtı ile ilaç etkileşimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların hastanemizde reçete edilen ilaçlar dışında ilaç kullanımları olup olmadığı ve reçete edilen ilaçlara tam uyumla devam edip etmediği çalışmamızda sorgulanmamış olup bu konuda yol gösterici olması açısından verilen tedaviye uyumun değerlendirildiği ve hastaların sürekli kullandığı ilaçların da dâhil edildiği daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda meme kanseri hastalarında tümör gradı, verilen kemoterapi protokolünün ilaç etkileşimi açısından dikkat edilmesi gereken noktalar olduğu görülmüştür. Meme kanserinde endokrin tedavi veya hedefe yönelik tedavinin ilaç etkileşimi açısından riskli olmadığı belirlenmiştir. Kolorektal kanser grubumuzda hasta sayımız az olduğu için çalışmamızda ilaç etkileşimi ile verilen tedavi ve tümör gradı arasındaki ilişki değerlendirmelerimiz istatistiksel anlamlı sonuçlanmamış olabilir. Eğitim düzeyi, radyoterapi ve tümör evresi ile ilaç etkileşim arasındaki ilişkiyi ve etkileşimin hastane yatışı, acil başvurusu ve tedavi yanıtına etkisini araştırmak için hem meme hem kolorektal kanserde daha büyük vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylelikle ilaç-ilaç etkileşimine etki eden risk faktörleri ve etkileşimin neden olduğu sonuçlar belirlendikçe hekimlerin farkındalığını artırmak ve kanser hastalarını tedavi ilişkili yan etkilerden, ciddi ilaç etkileşimlerinden korumak mümkün hale gelecektir.

7. ÖZET

Amaç: Adjuvan tedavi alan meme kanseri ve kolorektal kanser hastalarında ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve etkileşim ile ilişkili durumların belirlenerek mevcut etkileşimlerin hastane yatışı, acil başvurusu ve tedavi yanıtı üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tek merkezli retrospektif klinik çalışmadır. Meme kanseri tanısı olan 162 hasta, kolorektal kanser tanısı olan 41 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaşı, eğitim durumu ve cinsiyeti, komorbiditeleri, tümör histopatolojisi, grade, TNM evresi, radyoterapi durumu, verilen adjuvan tedavinin içeriği, tedavi yanıtı, adjuvan tedavi aldığı dönemde reçete edilen ilaçların sayısı, etken maddeleri, reçete eden branşlar, acil başvurusu ve nedenleri, hastane yatışı ve nedenleri belirlendi. İlaç-ilaç etkileşimleri Lexicomp uygulaması kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular: Meme kanseri hastalarının ortanca yaşı 53 (41-76), kolorektal kanser hastalarının ortanca yaşı 59 (47-69) olarak bulundu. En sık görülen komorbidite meme kanseri hastalarında 64 (%39,5) hastada ve kolorektal kanserde 29 (%70,7) hastada hipertansiyondu. Kolorektal kanser hastalarında ilaç etkileşimi ile eğitim düzeyi, evre, grad, verilen tedavi, hastane yatışı, acil başvurusu, radyoterapi durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi. Meme kanseri hastalarında ise ilaç etkileşimi ve reçete edilen ilaç sayısı, tümör grad, kemoterapi, endokrin tedavi, hedefe yönelik tedavi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Meme kanseri ve kolorektal kanser tanısı olan hastalarda ilaç etkileşimine etki eden faktörler ve olası sonuçları göz önüne alınarak ilaç reçete ederken hekimlerin dikkatli olması önerilir.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, kolorektal kanser, ilaç-ilaç etkileşimi, potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı

8. ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate drug-drug interactions in breast cancer and colorectal cancer patients receiving adjuvant treatment and to determine the conditions related to the interaction. We also aimed to investigate the effects of existing interactions on hospitalization, emergency admission and treatment response.

Introduction and Method: This study is a single-center retrospective clinical study. 162 patients diagnosed with breast cancer and 41 patients diagnosed with colorectal cancer were evaluated. Patients' age, education level and gender, comorbidities, tumor histopathology, grade, TNM stage, radiotherapy status, content of adjuvant treatment, treatment response, number of drugs prescribed during the adjuvant treatment period, active ingredients, prescribing medical specialties, emergency admission and reasons, hospitalization and its causes were determined. Drug-drug interactions were evaluated using the Lexicomp application. Relationships between categorical variables were evaluated using Chi-square analysis. In the test of two-sided hypotheses, $p < 0.05$ was considered sufficient for statistical significance.

Results: The median age of breast cancer patients was 53 (41-76), and the median age of colorectal cancer patients was 59 (47-69). The most common comorbidity was hypertension in 64 (39.5%) patients with breast cancer and in 29 (70.7%) patients with colorectal cancer. There was no statistically significant relationship between drug interaction and education level, stage, grade, treatment given, hospitalization, emergency admission, radiotherapy status in colorectal cancer patients. In breast cancer patients, a statistically significant relationship was found between drug interactions and the number of drugs prescribed, tumor grade, chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy.

Conclusion: It is recommended that physicians be careful when prescribing drugs in patients with breast cancer and colorectal cancer, considering the factors affecting drug interactions and possible consequences.

Key words: breast cancer, colorectal cancer, drug-drug interaction, potential inappropriate drug use

9. KAYNAKLAR

1. Worldwide cancer statistics (WCRF) [İnternet], Erişim tarihi: 27 Aralık 2020, Erişim sitesi: http://www.wcrf.org/cancer_statistics/world_cancer_statistics.php
2. International Agency For Research on Cancer, [İnternet], Erişim tarihi: 27 Aralık 2020, Erişim sitesi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-factsheets.pdf>
3. Kara F., Keskinlik B., Türkiye Kanser İstatistikleri 2016, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara,2019, ss: 22
4. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *British journal of clinical pharmacology*. 2010; 69(5):543–52.
5. Fu AZ, Liu GG, Christensen DB. Inappropriate medication use and health outcomes in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004; 52(11):1934–9.
6. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O’Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011; 171(11):1013–9.
7. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs & aging*. 2005; 22(1):69–82.
8. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005; 165(1):68–74.
9. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):957–963.
10. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging*. 2005;22(1):69–82.
11. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O’Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):1013–1019.
12. Aster VKAAJ. *Robbins Basic Pathology*. 2017;10(19):681–715.
13. Göksoy E, Genel Cerrahi, İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, 2010, ss: 98–107

14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7-30.
15. Lancet. 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. 2009;358:1389–99.
16. Mocci E, Milne RL, Mendez-Villamil EY, Hopper JL, John EM, Andrulis IL, et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):803–11.
17. Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, et al. Breast cancer risk after recent childbirth: A pooled analysis of 15 prospective studies. *Ann Intern Med*. 2019 Jan;170(1):22–30.
18. Couch FJ, Nathanson KL OK. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science (80-)*. 2014;(343):1466.
19. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, et al. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant metaanalysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141–51.
20. Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E, et al. Pooled analysis of nine cohorts reveals breast cancer risk factors by tumor molecular subtype. *Cancer Res*. 2018;78(20):6011–21.
21. Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, et al. Breast cancer risk after recent childbirth: A pooled analysis of 15 prospective studies. *Ann Intern Med*. 2019 Jan;170(1):22–30.
22. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and breastfeeding: 69 Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187–95.
23. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350 (9084): 1047-59.
24. La Guardia M, Giammanco M. Breast cancer and obesity. *Panminerva Medica* 2001; 43(2): 123-33.

25. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Ryan Diver W, Hannan LM, Thun MJ. 70 Active smoking and breast cancer risk: Original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):515–25.
26. Drooger JC, Hoening MJ, Seynaeve CM, Baaijens MH, Obdeijn IM, Sleijfer S, Jager A. Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(2): 187-96.
27. 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.
28. 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.
29. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
30. Dillon D, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast.* 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2014.
31. WHO 2019 Breast Cancer Classification, [Internet], Erişim tarihi: 08.01.2021, Erişim Sitesi: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantwhoclassification.html>.
32. Tsang, Julia Y.S. PhD; Tse, Gary M. FRCPC Molecular Classification of Breast Cancer, *Advances In Anatomic Pathology: January 2020 - Volume 27 - Issue 1 - p 27-35.*
33. A. Goldhirsch, W.C. Wood, A.S. Coates, R.D. Gelber, B. Thurlimann, H.J. Senn, Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011, *Ann. Oncol.* 22 (8) (2011) 1736–1747.
34. B.H. Elesawy, A. Abd El hafez, A. Shawky Ael, M. Arafa, Immunohistochemistrybased subtyping of breast carcinoma in Egyptian women: a clinicopathologic study on 125 patients, *Ann. Diagn. Pathol.* 18 (1) (2014) 21–26.
35. M. Zhang, H.X. Liu, X.D. Teng, et al., The differences in CXCR4 protein expression are significant for the five molecular subtypes of breast cancer, *Ultrastruct. Pathol.* 36 (6) (2012) 381–386.
36. Goldhirsch A et al (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol* 24(9):2206–2223.

37. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest.* 2008; 26:1-10.
38. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(20):1938-1948.
39. Kara F., Keskinlik B., Türkiye Kanser İstatistikleri 2016, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2019, ss:30.
40. Takalkar UV, Advani S. Prognostic Indicators in Breast Cancer Patients. *J Cancer Res Forecast.* 2018; 1(1): 1011.
41. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 112-120.
42. Cianfrocca M. and Goldstein J. L., Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer, *The Oncologist* 2004, 9:606-616.
43. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5:102-110.
44. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R et al. Breast cancer in the medial half; results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983;51:1333-1338.
45. Sommer S, Fuqua SA. Estrogen receptor and breast cancer. *Semin Cancer Biol.* 2001; 11: 339-352.
46. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patient. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
47. Esteva FJ, Pusztai L, Symmans WF, Sneige N, Hortobagi GN. Clinical relevance of HER-2 amplification and overexpression in human cancers. *Ref Gynecol Obst.* 2000; 7: 267-276.
48. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, McShane L, Paik S, Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M, Salter J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 16;103(22):1656-64.
49. Wijsman JH, Broekhuizen LN, Peterse HL, Rutgers EJT. Micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with ductal carcinoma in situ of the breast have no clinical relevance. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 82: S8.
50. Fredholm, H., et al., Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*, 2009. 4(11): p. e7695.

51. Bastiaannet, E., et al., Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. 124(3): p. 801-7.
52. Braun S, Vogl FD, Schlimok G, et al. Pooled analysis of prognostic impact of bone marrow micrometastasis: 10-year survival of 4199 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2003; 82: S8.
53. Jameson J. L., Kasper D. L., Longo D. L., Fauci A.S, Hauser S.L, Loscalzo J., Harrison's Principles of Internal Medicine, Breast Cancer, McGraw-Hill Education, USA, 2018, ss: 559.
54. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
55. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995;333:1444-55.
56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771-84.
57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383 (9935): 2127-35.
58. Stemmer S M, Rizel S, Hardan I, et al. The role of internal mammary lymph node radiation in high risk stage II-IIIa breast cancer patients. A prospective sequential non-randomized study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2713-8.
59. Vilarino-Varela M, Chin YS, Makris A. Current indications for post-mastectomy radiation. *Int Semin Surg Oncol*. 2009;6:5. Published 2009 Feb 9.
60. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288-300.
61. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al.: Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer *Ann Oncol* 2005;16:1569–1583.
62. Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, et al.: First – select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17:1772–1776.

63. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2017 Jul-Aug;112(4):413-417.
64. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF), (2012), *Meme Hastalıkları Kitabı*, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, sf: 494.
65. Davies C, Godwin J, Gray R, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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(9793):771-784.
66. Davies C, Pan H, Godwin J, et al; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-816.
67. Gray RG, Rea D, Handley D, Bowden SJ, Perry P. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(18 suppl).
68. Stearns V., Ullmer L., Lopez, J. F., Smith, Y., Isaacs, C., & Hayes, D. (2002). Hot flushes. *Lancet*, 360(9348), 1851– 1861.
69. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (1998). Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet*, 351(9114), 1451–1467.
70. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:315-20.
71. Longstaff S, Sigurdsson H, O'Keeffe M, Ogston S, Preece P. A controlled study of the ocular effects of tamoxifen in conventional dosage in the treatment of breast carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25: 1805-8.
72. Nayfield SG, Gorin MB. Tamoxifen-associated eye disease: a review. *J Clin Oncol* 1996;14:1018-26.
73. Gorin MB, Day R, Costantino JP, et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol* 1998;125:493-501. 100. Tamoxifen-associated eye toxicity. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, January 27, 1997 (memorandum).
74. Kalidas M, Brown P. Aromatase inhibitors for the treatment and prevention of breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2005 Apr;6(1):27-37.
75. Brueggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocr Rev*. 2005 May;26(3):331-45.

76. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Rowden D, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2255-69.
77. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, Piccart MJ, Bogaerts J, Therasse P. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 20;26(30):4883-90.
78. Simpson D, Curran MP, Perry CM. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs*. 2004;64(11):1213-30.
79. Miller WR, Jackson J. The therapeutic potential of aromatase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003 Mar;12(3):337-51.
80. Behan LA, Amir E, Casper RF. Aromatase inhibitors for prevention of breast cancer in postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*. 2015 Mar;22(3):342-50.
81. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ; American Society of Clinical Oncology. 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 Aug 10;28(23):3784-96.
82. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med*. 2016;375(3):209-219.
83. 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.
84. Sanchez CAR. Adjuvant endocrine therapies for premenopausal women. *Clin Transl Oncol* 2007;9:369-74
85. Patel SP, Buzdar AU. Breast Cancer, MD Anderson Manual of Medical Oncology (Ed. Kantarjian HM, Wolf RA, Koller CA)'de, 2. Baskı, Mc Graw Hill Medical 2011; 637-748.
86. Wolff AC, Domchek SM, Davidson NE, Sacchini V, McCormick B. Cancer of the Breast, Abeloff's Clinical Oncology, (Ed. Niederhuber JE, Armitage JO), 'da, 5. Baskı, Elsevier Saunders 2014; 1630-92.

87. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 2016;34:1684-71.
88. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2647-2655.
89. Özmen V., Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu, Meme Hastalıkları Kitabı, Ankara 2012, ss:470.
90. Oh, DY., Bang, YJ. HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* **17**, 33–48 (2020).
91. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. 2007;131(January).
92. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283.
93. McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs*. 2002;62(1):209-43.
94. Roskoski R Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res*. 2014 Jan;79:34-74. doi: 10.1016/j.phrs.2013.11.002. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24269963.
95. Center for Drug Evaluation And Research, Pertuzumab, Summary Review, (İnternet) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125409Orig1s051SumR.pdf
Erişim tarihi: 25.01.2021
96. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):702. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1585.

97. Center for Drug Evaluation And Research, Lapatinib, Approved Labeling, (İnternet)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022059s000_PRNTLBL.pdf
Erişim tarihi: 25.01.2021
98. Ado-Trastuzumab Emtansin, Label, (İnternet),
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125427lbl.pdf
Erişim tarihi: 25.01.2021
99. Scanlon, Valerie C., Essentials of anatomy and physiology/Valerie C. Scanlon, Tina Sanders. 5th ed. (2007) Sf. 385-386
100. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, et al. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/>
Erişim Tarihi: 27.01.2021
101. Histology of Digestive System, Large Intestine, (İnternet)
<https://uta.pressbooks.pub/histology/chapter/digestive-system/> Erişim tarihi: 27.01.2021
102. Global Cancer Observatory, Cancer Today, Pie Chart, (İnternet)
<https://gco.iarc.fr/today/home> Erişim tarihi: 27.01.2021
103. Global Cancer Observatory, Cancer Today, Cancer Fact Sheet, Colorectum and Anus,
https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
104. Kara F., Keskinçilic B., Türkiye Kanser İstatistikleri 2016, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2019, ss: 31.
105. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology* 2010; 138: 877–85.
106. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639–45.
107. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 2406–15.
108. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22: 1958–72.
109. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011; 6: e20456.

110. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013; 8: e53916.
111. Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 863–76.
112. Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208–15.
113. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1548–61.
114. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 2012; 23: 1403–15.
115. Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology* 2011; 141: 106–18.
116. Aune D, Chan DS, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011; 343: d6617.
117. Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol* 2012; 23: 37–45.
118. Wu S, Feng B, Li K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2012; 125: 551–59.
119. Lochhead P, Chan AT. Statins and colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 109–18.
120. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343(2):78–85.
121. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2044–58.
122. Wells K, Wise PE. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Surg Clin North Am.* 2017 Jun;97(3):605-625. doi: 10.1016/j.suc.2017.01.009. PMID: 28501250.
123. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 2013; 19: 619–25.

124. De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 2013; 19: 614–18.
125. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113–30.
126. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159–70.
127. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 479–507.
128. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 1997; 386: 623–27.
129. Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 2013; 62: 367–86.
130. Herman JG, Umar A, Polyak K, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6870–75.
131. Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. 2020 Aug 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 29262132.
132. JP Arnaud, R Bergamaschi, M Schloegel, Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications, *Am J Surg*, 157 (1989), pp. 299-302
133. SH Park, JH Lee, SS Lee, *et al.* CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer, *Gut*, 61 (2012), pp. 1716-1722.
133. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1490-1502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24225001.
134. Robinson JR, Newcomb PA, Hardikar S, Cohen SA, Phipps AI. Stage IV colorectal cancer primary site and patterns of distant metastasis. *Cancer Epidemiol*. 2017 Jun;48:92-95.
135. Mainenti PP, Cirillo LC, Camera L, Persico F, Cantalupo T, Pace L, De Palma GD, Persico G, Salvatore M. Accuracy of single phase contrast enhanced multidetector CT colonography in the preoperative staging of colo-rectal cancer. *Eur J Radiol* 2006; 60: 453-459.
136. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK, Nugent PA, Mysliwiec PA, Schindler WR. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191-2200 [PMID: 14657426 DOI: 10.1056/NEJMoa031618]

137. Giusti S, Buccianti P, Castagna M, Fruzzetti E, Fattori S, Castelluccio E, Caramella D, Bartolozzi C. Preoperative rectal cancer staging with phased-array MR. *Radiat Oncol* 2012; 7: 29.
138. Rao SX, Zeng MS, Xu JM, Qin XY, Chen CZ, Li RC, Hou YY. Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4141-4146.
139. Dewhurst C, Rosen MP, Blake MA, Baker ME, Cash BD, Fidler JL, Greene FL, Hindman NM, Jones B, Katz DS, Lalani T, Miller FH, Small WC, Sudakoff GS, Tulchinsky M, Yaghami V, Yee J. ACR Appropriateness Criteria pretreatment staging of colorectal cancer. *J Am Coll Radiol* 2012; 9: 775-781.
140. Nasserri Y, Langenfeld SJ. Imaging for Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2017 Jun;97(3):503-513.
141. Lonneux M. FDG-PET and PET/CT in Colorectal Cancer. *PET Clin.* 2008 Apr;3(2):147-53.
142. Israel O, Yefremov N, Bar-Shalom R, et al. (2005) PET/CT detection of unexpected gastrointestinal foci of ^{18}F -FDG uptake: incidence, localization patterns, and clinical significance. *J Nucl Med* 46:758–762.
143. Tatlidil R, Jadvar H, Bading JR, Conti PS. Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings. *Radiology.* 2002 Sep;224(3):783-7.
144. Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, Lee MG. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2018 May;47(5):1237-1250.
145. Gonzalez RS. WHO classification. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorwhoclassification.html>. Accessed February 2nd, 2021.
146. Wilkinson N. Management of Rectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2020 Jun;100(3):615-628.
147. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Gurski L, Freedman-Cass

- DA. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jul;16(7):874-901.
148. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo) therapy: a meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:713–723.
 149. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388–396. 216.
 150. Aarons CB, Shanmugan S, Bleier JI. Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16178-16183.
 151. Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. *Gastroenterology Res*. 2020 Feb;13(1):1-10.
 152. Orsenigo E, Gasparini G, Carlucci M. Clinicopathological Factors Influencing Lymph Node Yield in Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:5197914.
 153. Editor I. Gelband, Hellen, editor. II. Jha, Prabhat, 1965- , editor. III. Sankaranarayanan, R. (Rengaswamy), 1952- , editor. IV. Horton, Susan, editor. V. World Bank, issuing body. VI. Title. VII. Series: Disease control priorities; Third Edition, sf: 110.
 154. Hoffe, S. E., R. Shridhar, and M. C. Biajoli. 2010. “Radiation Therapy for Rectal Cancer: Current Status and Future Directions.” *Cancer Control* 17: 25–34.
 155. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, Arnold D, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi64- 72.
 156. Wu C. Systemic Therapy for Colon Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Apr;27(2):235-242.
 157. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26.
 158. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Garrido-Laguna I, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt

- J, Miller ED, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wuthrick E, Gregory KM, Freedman-Cass DA. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Apr;16(4):359-369.
159. Liapi E, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(1):37-49.
160. Editör; Goldman L., Schafer A.I., Goldman – Cecil Medicine, 26th edition, Elsevier, Syf: 1186.e2-1186.e21
161. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, Beier F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):692- 700.
162. Ritter J. M., Lewis L.D., Mant GK.T., Ferro A., A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Fifth Edition, 2008, UK, Drug-Drug Interactions, Sf: 71.
163. Tam-McDevitt J (2008) Polypharmacy, aging, and cancer. *Oncology (Williston Park)* 22(9):1052–1055.
164. Turner JP, Jansen KM, Shakib S, Singhal N, Prowse R, Bell JS (2016) Polypharmacy cut-points in older people with cancer: how many medications are too many? *Support Care Cancer* 24(4):1831– 1840 .
165. Popa MA, Wallace KJ, Brunello A, Extermann M, Balducci L (2014) Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 5(3): 307–314.
166. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging*. 2005;22(1):69–82.
167. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):1013–1019.
168. Paksoy C, Özkan Ö, Ustaalioğlu BB, Sancar M, Demirtunç R, Izzettin FV, Okuyan B. Evaluation of potentially inappropriate medication utilization in elderly patients with cancer at outpatient oncology unit. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Sep;25(6):1321-1327.
169. Alkan, A., Yaşar, A., Karıcı, E. *et al*. Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. *Support Care Cancer* 25, 229–236 (2017).

170. Karuturi MS, Holmes HM, Lei X, Johnson M, Barcenas CH, Cantor SB, Gallick GE, Bast RC Jr, Giordano SH. Potentially inappropriate medication use in older patients with breast and colorectal cancer. *Cancer*. 2018 Jul 15;124(14):3000-3007.
171. Ross CE, Mirowsky J. Refining the association between education and health: effects of quantity, credential, and selectivity, *Demography*, 1999, vol. 36, sf: 445-60
172. Christgen M, Länger F, Kreipe H. Histologisches Grading beim Mammakarzinom [Histological grading of breast cancer]. *Pathologe*. 2016 Jul;37(4):328-36.
173. Wagland R, Richardson A, Armes J, Hankins M, Lennan E, Griffiths P. Treatment-related problems experienced by cancer patients undergoing chemotherapy: a scoping review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015 Sep;24(5):605-17. doi: 10.1111/ecc.12246. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25296389.
174. Feng X, Higa GM, Safarudin F, Sambamoorthi U, Tan X. Potentially inappropriate medication use and associated healthcare utilization and costs among older adults with colorectal, breast, and prostate cancers. *J Geriatr Oncol*. 2019 Sep;10(5):698-704.
175. Dushenkov A, Kalabalik J, Carbone A, Jungsuwadee P. Drug interactions with aprepitant or fosaprepitant: Review of literature and implications for clinical practice. *J Oncol Pharm Pract*. 2017 Jun;23(4):296-308.
176. NCCN Guidelines Version 2.2015 Antiemesis, [Internet]. 2021 [Erişim tarihi: 15 Mart 2021]. Erişim sitesi: <https://www.spg.pt/wp-content/uploads/Guidelines/NCCN/2015%20antiemesis.pdf>