



**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Yrd. Doç. Dr. Hüseyin CAN

**“MEME KANSERİ: BİRİNCİ BASAMAKTA
HORMONOTERAPİ YAN ETKİLERİ HAKKINDA
ÖNEMLİ NOKTALAR”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper Durmuş SÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. HÜSEYİN CAN

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AHMET ALACACIOĞLU

İZMİR

2014



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Yrd. Doç. Dr. Hüseyin CAN**

**“MEME KANSERİ: BİRİNCİ BASAMAKTA
HORMONOTERAPİ YAN ETKİLERİ HAKKINDA
ÖNEMLİ NOKTALAR”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper Durmuş SÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. HÜSEYİN CAN

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AHMET ALACACIOĞLU

İZMİR

2014

TEŞEKKÜR

Tezin hazırlanma aşamasında gösterdiği ilgi, verdiği destek nedeniyle tez danışmanım sayın Yrd.Doç.Dr. Hüseyin CAN'a;

Teze hastalarıyla katkıda bulunan ve yardımcı tez danışmanı Sayın Doç. Dr. Ahmet Alacacıoğlu'a

Tezin istatistiksel analizinde verdiği yardım nedeniyle sayın Yrd. Doç. Dr. Bülent Özkan'a Doç. Dr. Filiz Ergin'e

Tezin gerçekleştirilmesine bana katkıda bulunan Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı ve çalışanlarına;

Mesai arkadaşlarım'a

Çalışmalarında bana gösterdikleri sabır, ilgi ve sevgi için eşim Sema Sönmez, kızım Özüm Sönmez'e

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Alper Durmuş SÖNMEZ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meme Kanseri Patogenezi.....	4
2.2. Meme Kanserinde Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.2.1. Yaş	5
2.2.2. Genetik yatkınlık ve aile hikayesi.....	5
2.2.3. Doğurganlık ve endokrin faktörler	5
2.2.4. Çevresel faktörler, diyet ve obezite	7
2.2.5. Benign meme hastalığı	7
2.2.6. Radyasyon.....	8
2.2.7. Sosyoekonomik düzey	8
2.3. Meme Kanseri Patolojisi	8
2.4. Tanı.....	10
2.5. Meme Kanserinde Tedavi	12
2.5.1. Cerrahi tedavi	12
2.5.2. Radyoterapi.....	13

2.5.3. Kemoterapi	13
2.5.4. Endokrin tedavi	14
2.5.4.1. Tamoksifen	14
2.5.4.2. Aromataz inhibitörleri.....	17
2.6. Tromboz ve Meme Kanseri	19
2.6.1. Derin Ven trombozu ve pulmoner emboli	20
2.6.2. Venöz Tromboemboli risk faktörleri	21
2.6.3. Malignitelerde Venöz Tromboemboli için risk faktörleri	23
2.7. Kanser ve Tromboz	24
2.7.1. Kanserde tromboz epidemiyolojisi ve patofizyolojisi	24
2.7.2. Klinik bulgular ve tanı	27
3. MATERYAL-METOD	29
3.1. Hasta Grubu.....	29
3.2. Yöntem	30
3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	38
6. ÖNERİLER.....	46
7. ÖZET.....	47
ABSTRACT.....	49
8. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR

A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
Aİ	: Aromataz inhibitörü
APC	: Aktive protein C
APS	: Antifosfolipid sendromu
DCIS	: Duktal karsinoma in situ'da
DM	: Diabetes mellitus
DVT	: Derin ven trombozu
ER	: Östrojen reseptörü
ER(-)	: Östrojen reseptörü negatif
ER(+)	: Östrojen reseptörü pozitif
FDA	: Food and Drug Administration
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GİS	: Gastrointestinal sistem
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IDC	: İnvaziv duktal karsinom
IL-1	: interlökin 1
IL-6	: interlökin 6
İİA	: ince iğne aspirasyon
KT	: Kemoterapi
LCIS	: Lobuler karsinoma in situ'da
LH	: Luteinize Hormon
LHRH	: Lüteinize edici hormon serbestleştirici hormon

MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme
PAK1	: Nükleer p21 aktive kinaz 1
PE	: Pulmoner emboli
PR (+)	: Progesteron reseptörü pozitif
PR	: Progesteron reseptörü
PR(-)	: Progesteron reseptörü negatif
PRL	: Prolaktin
PTEN	: phosphataz and tensin homolog
RT	: Radyoterapi
T.C.	: Türkiye Cumhuriyeti
TBC	: Tuberküloz
TMX	: Tamoksifen
TNF- α	: tümör nekroz faktör
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
USG	: Ultrason
VEGF	: vascular endothelial growth factor''
VPF	: vasküler permeabilite faktörü
VTE	: Venöz tromboemboli
WHI	: Women's Health Initiative

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 4.1: Olguların menapoz özellikleri dağılımı	31
Şekil 4.2: Olguların Histoloji özellikleri dağılımı	32
Şekil 4.3: Histolojik boya pozitifliği, CERB2 ve FISH(HER2/NEU) Dağılımı	33

TABLolar DİZİNİ

Tablo No:	Sayfa No
Tablo.2.1	Meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması..... 10
Tablo 2.2.	Aİ'lerin sınıflandırılması 18
Tablo 2.3:	Kemoterapi ilişkili trombogenik mekanizmalar 27
Tablo 4.1:	Histolojik boya pozitifliği, ER ve PR dağılımı..... 31
Tablo 4.2:	Histolojik boya pozitifliği, CERB2 ve FISH(HER2/NEU) dağılımı... 32
Tablo 4.3:	Olguların stage dağılımları 33
Tablo 4.4:	Hormon oranları dağılımı 34
Tablo 4.5:	Tüm olguların tanı yaşları ile önce ve sonraki hemogram değerleri ortalama dağılımı 35
Tablo 4.6:	Tüm olgularda Tamoksifen(TMx) ve Aromataz inhibitörü (A.İ) hormon gruplarına göre önceki ve sonraki hemogram değerleri ortalama dağılımı 36
Tablo 4.7:	TMx ve A.İ. grubu tüm olgularda önceki ve sonraki hemogram parametreleri ortalama dağılımı..... 37

1. GİRİŞ

Meme kanseri bütün dünyada kadınlarda görülen malign kanserler arasında gerek sıklık, gerek mortalite açısından en yaygın olanıdır (1). Yaklaşık her sekiz kadından birinin hayatının bir noktasında meme kanserine yakalanma riski olduğu kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 200.000 kadına meme kanseri tanısı konmakta ve meme kanserine bağlı 40.000 ölüm gelişmektedir (2). Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde de yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır (3,4). Kadınlarda ilk üç kanser türü dünya da meme, kolon ve akciğer kanseriyken Türkiye'de sıralama meme, tiroit ve kolorektal kanseri şeklinde olmaktadır. Meme kanserinin dünyada ortalama insidansı yüz binde 38-40 iken, Avrupa'da bu oran yüz binde 66-67, ülkemizde ise ortalama yüzbinde 40 civarındadır. (5)

Meme kanseri otuz yaşından önce nadir olup, bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir. Bu artış menapoz sonrasında da yavaş eğimle yükselmeye devam eder (6). Bu nedenle 85 yaşındaki her 9 kadından birinde meme kanseri gelişebileceği beklenmektedir. Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18' i meme kanseri nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırayı almaktadır (7).

Meme Fizyolojisinde Hormon İlişkisi

Meme gelişmesi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortisol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir (8 - 10).

Meme üzerine etkili bu hormonların etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Bazı hormonların insanda in vivo etkileri kesin değildir. Kesin olan östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği ve prolaktinin süt salgısını oluşturduğudur (7,8). Meme kanserinde hormonal ilişki, Meme kanseri gelişiminde hormonal faktörlerin rolü inkar edilemez. Erken menarş ve geç menapoz riski artırır. Aynı şekilde 45 yaşından önce menapoz

girenlerde relatif risk %50' dir (11, 12). Nulliplarlarda ve ilk doğumunu 30 yaşından sonra yapanlarda risk %50 artar (13, 14). Hormon replasman tedavisinin özellikle uzun süreli kullanım sonucunda az da olsa meme kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır (15- 17).

Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinler olup, konsantrasyon değişimine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirir (18, 19). Östrojen ve progesteron reseptörlerinin hücre içinde nükleus ve sitozolde lokalize olduğu gösterilmiştir. Ultrasüruktürel olarak ise, hormon reseptörlerinin nükleus içinde kromatin serpintileri arasında ya da nükleus membranının yakınında yer aldığı belirlenmiştir (20). Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotör etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Kültür çalışmalarında da fonksiyonel östrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücresinde östrojenin mutajenik etkisi kanıtlanmıştır (21). Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığını belirlemek için immunhistokimyasal, histokimyasal, biokimyasal, otoradyografi gibi yöntemler bulunmaktadır.

Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir. ER ve PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler (22). Postmenopozal dönemde saptanan meme kanserli hastaların yaklaşık üçte ikisinin hormon bağımlı olduğu ve tümör gelişimi için östrojene ihtiyaç gösterdiği; östrojen ve progesteron reseptörü (ER ve PR) eksprese eden meme kanserlerinin reseptör eksprese etmeyenlere göre geç dönemde relaps riskinin fazla olduğu bilinmektedir (23).

Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER pozitifdir (23). Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı PR pozitifdir (24).

Bu bilgilere dayanılarak meme kanseri tedavisinde östrojeni antagonize etmenin tümör gelişimini durduracağı ve metastazları önleyeceği düşünülmüştür. Östrojenin tümör büyümesindeki bu etkilerini antagonize etmek için iki ana yaklaşım mevcuttur. Birincisi östrojenin reseptörüyle etkileşimini engellemek, diğeri ise dolaşımdaki östrojen seviyelerini azaltmaktır. Tamoksifen ve fulvestran, östrojen – reseptör etkileşimini engelleyen ajanlara örnek olarak gösterilebilir. Özellikle premenopozal hastalarda dolaşımdaki östrojen düzeyinin düşürülmesinde en uzun zamandır bilinen yaklaşım ise medikal veya cerrahi kastrasyondur.

Aromataz enzimi ise androjenlerin; androstenedione ve testosteronun sırasıyla östron ve östrojene dönüşmesini katalizleyen enzimdir. Bu basamak östrojen sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı teşkil eder (25). Bu enzimin inhibe edilmesiyle postmenopozal hastalarda dolaşımdaki östrojen seviyelerinin düşürülebileceği gösterilmiştir (26-27).

Aromataz İnhibitörleri (Aİ) ile ilgili ilk çalışmalar 1970'lerde başlamıştır ve son üç dekattır artarak devam etmiştir. Bugün üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan) postmenopozal erken ve metastatik meme kanserli kadınların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Premenopozal kadınlarda Lüteinize edici hormon serbestleştirici hormon (LHRH) analogu gibi medikal kastrasyon sağlayan ajanlar ile birlikte kullanımı konusundaki çalışmalar ise halen sürmektedir (27-28).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Patogenezi

Meme kanserinin yıllar boyunca normal epitel dokusunun invaziv karsinoma dönüşmesinden ortaya çıktığına inanılmaktadır (29). Meme kanseri oluşumunun çoklu basamaklarla gerçekleştiği ve tanımlanmış farklı basamakları sırasıyla izlediği gösterilmiştir (30). Normal epitel dokusundan gelişen premalign lezyonlar çeşitli basamakları izleyerek karsinom oluşturur. Atipik hiperplazi premalign bir lezyonken sırasıyla önce karsinoma insitu, invaziv karsinom ve metastatik kansere kadar ilerler.

Bu dönüşüme neyin sebep olduğu halen netlik kazanmamıştır. Ancak yapılan klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik çalışmalar hücrelerin malign dönüşümünde çevresel, genetik ve hormonal etkilerin rol oynadığı düşündürmektedir (31). Daha önce yapılan çalışmalar bize yüksek derecede seks hormonlarına, özellikle östrojene maruziyetin meme kanseri riskini arttırdığını göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar erken menarş ve geç menopozun meme kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (32).

Meme kanseri de diğer tüm kanserler gibi genel hücre kontrol mekanizmasının bozulması ile hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu gelişmektedir. Bu kontrol mekanizmasında yer alan tümör supresör genler, DNA tamiri ile ilgili genler ve proto-onkogenlerin mutasyonlar sonucu aktivasyonu veya fonksiyon kaybı karsinoma yol açmaktadır (33,34). Bu mutasyonlar kazanılmış olabileceği gibi kalıtsal da olabilir. Bu genlerden en çok bilineni kromozom 17'de yer alan BRCA-1 ve kromozom 13'de yer alan BRCA-2'dir (35). BRCA-1 genin her iki alelde mutasyon olması ömür boyunca meme kanserine yakalanma riskini %60-80, over kanserine yakalanma riskini ise %33 arttırmaktadır. Bir diğer bilinen tümör supresör gen p53'deki mutasyonlar ise sporadik meme kanseri vakalarında görülmektedir. Meme kanserlerinin yaklaşık dörtte birinde ise bir dominant onkogenin artmış ekspresyonu söz konusudur. Bu genin ürünü epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin bir üyesi olan erbB2'dir (36). Gen amplifikasyonu nedeni ile fazla eksprese edilmektedir ve epitel hücrelerinin transformasyonuna neden

olmaktadır. Bugün etkili sistemik terapiler bu moleküle karşı geliştirilmiş antikorları ve tirozin kinaz inhibitörlerini içermektedir.

2.2. Meme Kanserinde Etyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri etyolojisinde birçok neden belirtilmiş olmasına rağmen çoğu hastada bu nedenler yoktur.

2.2.1. Yaş

İleri yaşlarda kanser görülme riski artmaktadır. Bunun sebebi yıllar boyunca çevresel maruziyetin, dış etkenlerin birikerek genetik değişikliklere yol açmasıdır(37). Meme kanseri görülme sıklığı da yaşla beraber artmaktadır. 30 yaş altında insidans çok düşükken, 35-39 yaş arasında artmakta, 75-79'da pik yapmakta ve 80'li yaşlarla azalmaktadır (38).

2.2.2. Genetik yatkınlık ve aile hikayesi

Aile hikayesi ile meme kanseri riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Annesi, kızkardeşi veya kızı meme kanseri olan bir kadında hastalığın görülme olasılığı 3 kat artar (39).

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 5'inde gösterilebilen kalıtsal faktörler mevcuttur (40). Kalıtsal meme kanserlerinin yaklaşık %80'ninden BRCA-1 ve BRCA-2 geni sorumludur. BRCA-1 ve BRCA-2 bir tümör supresör genidir ve kodladıkları protein deoksiribonükleik asit (DNA) tamirinde rol almaktadır (41).

Ailesinde 3 veya daha fazla genç yaşta meme kanseri olan vakalarda bu mutasyonlardan şüphelenilmelidir. Ayrıca bu mutasyonlar over kanserine de yol açmaktadır. Diğer herediter nedenler arasında Cowden Sendromu'nda görülen fosfataz ve homolog (phosphatase and tensin homolog -PTEN) geni, Li Fraumeni'de görülen p53 geni ve Peutz-Jeghers'de görülen STK 11 gen mutasyonlarıdır.

2.2.3. Doğurganlık ve endokrin faktörler

Meme kanseri gelişiminde hormonal ve doğurganlıkla ilgili faktörler etkilidir (42). Menstrüel sıklıkların sayısı ile meme kanseri riski koreledir. İlk adet yaşının her

bir yıl gecikmesi meme kanser riskini % 20 oranında azaltmaktadır. Erken ve düzenli adet görme riski arttırmaktadır (43). Premenopozal ooferektomi meme kanseri riskini azaltır. Herhangi bir nedenden dolayı ooferektomi yapılan hastalarda özellikle 50 yaş öncesi hastalarda riskin azaldığı gösterilmiştir. Bu risk cerrahi ne kadar erken yaşta yapılırsa o kadar azalır (44). Erken yaşta doğum meme kanseri riskini azaltmaktadır. Hiç doğum yapmayanlarda ise risk artmaktadır. Erken doğum yapmanın ve laktasyonun meme epitelinin diferansiyasyonunu tamamlamasına yardımcı olduğu, bu sayede karsinojenlerden etkilenme olasılığını azalttığı düşünülmektedir (45). Gebelik sayısının artması da riski azaltmaktadır. Her canlı doğum riski premenopozal kadınlarda %3, postmenopozalde ise %12 azaltmaktadır (46).

Laktasyonun etkisi ise tartışmalıdır. Emziren kadınların emzirmeyenlere göre Meme kanserine yakalanma riski azalmaktadır (47). Emzirme süresi arttıkça ve emzirmeye başlama yaşı düştükçe risk azalmaktadır (48, 49) Ancak bazı çalışmalarda bu etki bulunamamıştır (50).

Kandaki östrojen seviyesi ile meme kanseri riski arasında korelasyon olduğunu düşündüren çalışmalar vardır (51). Bir çalışmada meme kanserli premenopozal kadınlarda östrojen seviyesinin düşük riskli Asyalı meme kanserli kadınlara göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise postmenopozal kadınlarda yüksek östrojen seviyesinin postmenopozal riski arttırdığı gösterilmiştir (52).

Aynı şekilde in vitro östrojenin de benzer etkileri olabileceği düşünülmektedir. 16.000 postmenopozal kadının izlendiği Women's Health Initiative (WHI) çalışmasında kombine östrojen ve progesteron içeren hormon replasman tedavilerinin meme kanseri riskini % 26 arttırdığı gösterilmiştir (53). Oral kontraseptiflerin etkisi tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada riski arttırmadığı gösterilmiştir (54) ancak bazı çalışmalarda riskin arttığı gösterilmiştir, özellikle genç yaşta kullanılmaya başlanması ve yüksek dozda kombine preparatlar kullanılması meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (55).

Özet olarak erken yaşta menarş, geç yaşta menopoz, nulliparite, hiç emzirmemiş olmak, erken yaşta ve uzun süre kombine oral kontraseptif kullanımı, ilk

canlı doğumun 30 yaşından sonra olması, postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi almak meme kanseri riskini arttırmaktadır.

2.2.4. Çevresel faktörler, diyet ve obezite

Meme kanseri insidansı özellikle diyetle yağ ve total kalori alımının yüksek olduğu ABD, Kanada ve Avrupa ülkelerinde yüksekken, Asya'da insidans daha düşüktür. Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Amerika'ya göç eden Japonlarda insidansın arttığını göstermektedir (56). Vücutta yağ dokusu arttıkça östrojen sentezi artmaktadır. Yağ dokusu androjenleri östrojene dönüştürmektedir. Ayrıca obezlerde seks hormonu bağlayıcı globulinlerin azalması sonucu serbest östrojen seviyesinde artış söz konusudur (57). Bu durumun özellikle postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir. Postmenopozal dönemde östrojen üretimi overlerden yağ dokusuna kaymıştır. Beden kitle indeksi 25 kg/m²'den büyük postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski arttığı gösterilmiştir (58). Tersi olarak santral obezite anovuluar sıkluslara neden olabileceği için premenopozal kadınlarda koruyucu bir etkisi vardır. Obezite ile beraber metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus (DM) da meme kanseri ile ilişkilidir. 2002 yılında yapılan bir çalışmada meme kanserli kadınlar, hastaliksız kadınlar ve benign meme hastalıkları karşılaştırılmış ve meme kanserli kadınlarda dislipidemi, hipertansiyon ve tip 2 DM belirgin olarak fazla bulunmuştur (59). Özellikle tip 2 DM'da hiperinsülineminin insülin benzeri büyüme faktörlerinin artışına neden olduğu bunun da meme epitelinde hücre döngüsünün bozulmasına yol açtığı düşünülmektedir (60).

Alkol alımının meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Günde 45 gram alkol alan kadınlarda hiç almayanlara göre risk artmıştır (61). Sigara içimi ise antiöstrojenik etkilerinden dolayı meme dansitesini düşürür, meme dokusunun çoğalmasını engeller (62). Ancak yapılan bir metaanalizde sigara içimi ile meme kanseri arasında ilişki bulunamamıştır (63).

2.2.5. Benign meme hastalığı

Proliferatif değişiklikler gösteren benign meme hastalıklarında risk artmıştır. Atipisiz hiperplazilerde risk 1,5-2 kat artmışken atipik hiperplazilerde meme kanseri riski 4,4 kat artmıştır (62). Lobuler karsinoma in situ'da (LCIS) risk 8-10 kat

artmıştır. Duktal karsinoma in situ'da (DCIS) ise 4-10 kat artmıştır (63). Fibrokistik hastalıkta ise risk artışı yoktur. Papilloma ve sklerozan adenozis gibi benign proliferatif hastalıklarda ise meme kanseri riski çok az artmıştır (64). Mamografik dansite Meme dokusu yağ dokusu, bağ dokusu ve epitel kanallardan oluşur. Epitel dokunun memede artması mamografinin daha radyodens görünmesine neden olur. Mamografide meme hacminin % 25 ve daha fazlasının kanallarla kaplanması risk faktörüdür (65).

2.2.6. Radyasyon

Radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini arttırmaktadır (66). Herhangi bir sebeple (atom bombasına maruz kalma, göğüs bölgesine radyoterapi alma) radyasyon maruziyetinde risk artmaktadır. Tuberküloz için multiple floroskopi alanlar veya hirsütizm akne gibi sebeplerden dolayı orta ve düşük riskte maruziyette de risk artmıştır (67).

2.2.7. Sosyoekonomik düzey

Son 20 yılda sosyoekonomik farklılıkların, kanserde sağkalım oranları ve kansere bağlı komplikasyonlarla doğrudan ilişkisi olduğu gösterilmiştir (68). Sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda ileri evre ve metastatik hastalık görülme oranı artmışken sosyoekonomik seviyesi yüksek kadınlarda erken evre meme kanseri daha sık görülmektedir. Ayrıca tüm evrelerde sağkalım yüksek sosyoekonomik seviyedeki hastalarda yüksektir (69).

2.3. Meme Kanseri Patolojisi

Meme kanseri tipleri Tablo 2.1'de belirtilmiştir. Temel olarak epitelyal olan ve epitelyal olmayan olmak üzere ikiye ayrılırlar. Meme tümörlerinin çoğu maligndir. Epitel kökenli tümörler de benign ve malign olmak üzere ikiye ayrılır. Benign tümörler intraduktal papillom, meme başı adenomu, tübüler ve laktasyon adenomudur.

Malign epitelyal tümörler ise non invaziv ve invaziv olmak üzere ikiye ayrılır. İnvaziv duktal karsinom (IDC) en sık görülen meme kanseri tipidir. Yaklaşık %80 vakayı bu tip oluşturur. Komedokarsinom invaziv duktal karsinomum

varyantıdır. DCIS ise invaziv duktal karsinomun noninvaziv formudur ve invaziv olmayan kanserlerin yarısını oluşturur. DCIS'in değişik alt histolojik tipleri vardır ve bunların biyolojik davranışları da birbirinden farklıdır. En sık görülenleri komedo, solid, papiller ve mikropapiller ve kribriform tipleridir.

Lobüler karsinom terminal meme kanallarından köken alır, noninvaziv formu ise LCIS'dur.

Diğer invaziv formlar ise medüller, müsinöz, papiller ve tübüller kanserlerdir. Meme başının Paget hastalığı ise memenin malign tümörlerinde ayrı bir histolojik tip olarak ele alınır ve hikayede memede uzun yıllardır ekzamatoid değişiklikler vardır, alttan gelişen tümör intraduktal veya invaziv özellik gösterebilir.

Memenin epitelyal olmayan tümörleri ise nadir görülür. Sarkomlar özellikle fibrosarkom, leiomyosarkom, rabdomyosarkom ve anjiosarkom, liposarkomlar görülebilir. Lenfomalar primer olabileceği gibi başka bölgelerden de yayılmış olabilirler.

Tablo 2.1: Meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması

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

2.4. Tanı

Meme kanserinin tanısı hastadan alınan hikaye, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konur. Hastayı doktora getiren en önemli sebep palpabl kitledir. Ağrı da önemli bir semptomdur ancak meme kanserinin ilk evrelerinde görülmeyebilir. Son yıllarda tarama testlerinin artması ile palpabl kitle olmadan erken evrede meme kanserleri tespit edilebilmektedir.

Palpabl kitle, ağrı veya mamografide şüpheli görüntü olması hastanın araştırılmasını gerektirir. Öncelikler kitle hakkındaki bilgiler, ağrının yeri, lokalizasyonu, menstrüel sikluslarla olan ilgisi sorulmalıdır. Ayrıca hastanın özgeçmişinden daha önceki meme hastalıkları, aile öyküsü, menarş yaşı, adet görme düzeni, oral kontraseptif kullanımı veya hormon replasman tedavisi alıp almadığı, çocukları ve emzirme süreleri sorulmalıdır. Fizik muayenede hasta oturtularak görsel bilgiler derinin kalınlaşması, renk değişimi derideki çekilmeler gözlenebilir. Ayrıca oturarak aksillar palpasyon yapılmalıdır. Sırtüstü pozisyonda ise palpasyonla tümörün yeri ve boyutu belirlenir.

Premenopozal kadınlarda kitle şüpheli değilse 2-4 hafta sonra menstrüel siklusun foliküler fazında tekrar muayene edilmelidir. Kitle kaybolmuşsa rutin tarama programına alınır. Ancak postmenopozal kadınlarda ve kitlenin devam ettiği ve şüpheli durumlarda mamografi çekilmelidir. Mamografi kitlenin durumu hakkında bilgi vereceği gibi diğer meme hakkında bilgi sağlar. İnvaziv duktal karsinomun mamografideki tipik görüntüsü spiküler kitledir. Bununla beraber mikrokalsifikasyonlar da olabilir. Mamografide parenkimal deformite saptanır ve önceden bilinen cerrahi veya travma yoksa malignite akla gelmelidir. Yeni oluşan dansiteler mutlaka takip edilmeli, gerekirse biyopsi yapılmalıdır. Kitlenin kistik veya solid ayırımında ultrason kullanılmaktadır. Kistik yapılanmalar mutlaka aspire edilmeli, kanlı sıvı geldiği takdirde biyopsi yapılmalıdır.

Meme hastalıklarında magnetik rezonans görüntüleme (MRI) rutin mamografide şüpheli lezyonların ayırt edilmesinde kullanılır. MRI'nın yüksek riskli populasyonlarda invaziv meme kanserini göstermede mamografiye göre daha sensitif olduğu gösterilmiştir (70). Yapılan bir çalışmada aile hikayesi güçlü olan kadınlarda yıllık mamografinin sensitivitesi %40 iken MRI'nın sensitivitesi %77 beraber kullanıldıklarında ise %90 olmaktadır (71). Ancak yüksek maliyetler ve mortalite üzerindeki etkisi bilinmediği için şu anda rutin tarama programlarında yer almamaktadır.

Memedeki kitlenin teşhisi için kullanılan biyopsi çeşitleri; insizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsi, ince iğne aspirasyon (İİA) ve kor biyopsisidir. İnsizyonel biyopsi yerini son zamanlarda daha az invaziv olan İİA'na ve kor biyopsiye bırakmıştır.

Mamografide tespit edilen ancak palpe edilemeyen kitleler stereotaktik kor biyopsi ile örneklenebilmektedir. İİA ve kor biyopsi hızlı, ucuz ve daha az invazivdir ancak yalancı negatif sonuç verebilmektedir. Eksizyonel biyopsi ise pahalı ve invaziv bir yöntem olmasına karşın tedavi öncesi tam bilgi vermesi nedeni ile tercih edilebilir. Hastalar tanı aldıktan sonra tam bir klinik değerlendirme yapılmalı ve tedavi planı çizilmelidir. Hastaların prognozunu belirleyecek faktörler saptanmalıdır. Meme kanseri heterojen bir yapıya sahiptir; kimi hastalar uzun sağkalım gösterebilmekte hatta metastaz geliştikten sonra bile uzun süre yaşamakta, kimi hastaların tümörü ise agresiv olmakta ve hızlı kötüye gidiş görülmektedir. Prognostik faktörler belirlenirken amaç klinikte alınacak kararlara yardımcı olmaktır.

İnvaziv meme kanserlerinin prognozu daha kötüdür. DCIS ve LCIS noninvaziv özellik gösteren meme kanserleridir ve genellikle lokal tedavi yeterlidir.

Sistemik relaps riski düşüktür. İnvaziv karsinomlar arasında ise tübüler karsinom, saf papiller form ve müsinöz karsinom daha az sistemik yayılım gösterir. Meme kanserinin evrelendirilmesi TNM sınıflamasına göre olmaktadır. T tümörü, N lenf nodunu, M ise metastazı belirtir Hastaların tedavi seçimleri ve prognozlarına evrelerine göre karar verilmektedir Tümörün büyüklüğü ve aksiller lenf nodu tutulumu prognozla ters orantılıdır. Tümörün büyüklüğü arttıkça ve pozitif lenf nodu sayısı arttıkça beklenen sağkalım azalmaktadır.

Meme kanserleri tübüler formasyonun derecesine, hücrelerin ve nükleusun büyüklüğüne, hiperkromatizm derecesine ve mitoz sayısına göre histolojik olarak derecelendirilir. Grade 1 iyi diferansiye, grade 2 orta derece diferansiye, grade 3 kötü diferansiye tümörleri gösterir. Nükleer derecelendirme ise tam tersidir. Grade 1 kötü diferansiye tümörlerdir. Histolojik grade 1 ve 2 olan hastalarda daha az rekürrens olurken histolojik grade 3 olanlarda rekürrens riski daha fazladır(72,73).

2.5. Meme Kanserinde Tedavi

2.5.1. Cerrahi tedavi

Meme kanserinin erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. En sık kullanılan yöntem modifiye radikal mastektomidir. Son yıllarda meme koruyucu

cerrahi gittikçe önem kazanmaktadır. Yaşam süreleri bakımından mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme karsinomlu olgular arasında anlamlı bir fark yoktur (74, 75). Metastatik evrede ise yaklaşım palyatiftir.

Ancak, meme kanserinin soliter organ metastazlarında seçilmiş olgularda ilk tedavi yaklaşımının metastazektomi olması yönündeki görüşün günümüzde gittikçe artan sayıda taraftar kazandığı görülmektedir (76).

2.5.2. Radyoterapi

Radyoterapi, erken evre meme kanserinde adjuvan tedavide önemli yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir (77). Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlanması yapılması standart bir uygulamadır. Erken evre meme kanserinde sadece meme koruyucu cerrahi uygulanmış randomize olmayan vakaları içeren serilerde meme içi yineleme oranı % 10–54 arasında değişmekteyken bu oran radyoterapi uygulanmış serilerde %0–20 arasında değişmektedir (78,79). Memede koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalıma olan katkısı randomize çalışmalarla da gösterilmiştir (80,81). Ek olarak, cerrahi uygulanamayan erken evre meme kanserli hastalarda cerrahinin alternatifi olarak radikal radyoterapi uygulanabilmektedir. Metastatik meme kanserli hastalarda beyin ve kemik metastazlarının tedavisinin ana parçasını oluşturmaktadır.

2.5.3. Kemoterapi

Kemoterapi, cerrahi sonrası kalabilecek, yapılan standart tetkiklerle saptanamayan mikrometastatik odakları ortadan kaldırmak ve dolayısıyla ileride gelişebilecek metastazları önlemek amacıyla yapılmaktadır. Eldeki çalışmalar değerlendirildiğinde kemoterapi alan hastalarda mortalitenin azaldığı gözlenmiştir. Bu azalma hastaların nod, ER durumları ve tamoksifen kullanıp kullanmamış olmalarına göre değişkenlik göstermektedir. Kemoterapinin yararı hastanın yaş ve menapoz durumu ile de değişkenlik gösterir.

2.5.4. Endokrin tedavi

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

Postmenapozal hastalarda aromataz inhibitörleri hem metastatik hastalıkta ve hem de adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin gözükmetedir.

2.5.4.1. Tamoksifen

Geçen yıllara dek ölüm sıralamasında birinci olan meme kanseri, erken evre olguların artması ve cerrahi sonrası uygulanan adjuvan tedavi protokollerindeki gelişmeler sebebiyle sıralamada akciğer ve kolon kanserlerinin altına düşmüştür (82).

En önemli gelişmelerden birisi de 1973 yılında klinik kullanıma sunulan tamoksifendir.

Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen her evredeki meme kanserinin hormonal tedavisinde kullanılan sentetik nonsteroid yapıda bir antiöstrojen ajandır (82).

Meme dokusu üzerine antiöstrojenik etki gösterirken (83), serum lipitleri (84), kemik (85) ve endometrium (86) üzerine belirgin östrojenik etki göstermektedir. Tamoksifen daha çok tümörostatik bir ilaç olduğundan ve kısa süreli tedavi sonrası tamoksifen kesildiğinde rekürrens olasılığı sebebiyle uzun süreli tedavinin (en az 5 yıl) en iyi klinik strateji olduğu söylenebilir (86, 87). 5-10 yıllık kullanım sonucunda tamoksifen'e karşı herhangi bir tolerans gelişmezken daha kısa süreli kullanımlarda nüks oranı artar (88). Sürviyi %10 oranında artırdığı saptanmıştır.

Tamoksifen 1973 yılında Nolvadex piyasa adıyla ilerlemiş meme kanserinin tedavisi amacıyla İngiltere'de piyasaya çıkmıştır. 1977 yılında FDA onayı almıştır. 1998 de tamoksifen'in premenapozal ve postmenapozal lenf nodu pozitif yüksek riskli kadınlarda meme kanseri nüksünü önlediği kabul edilmiş olup yapılan randomize çalışmalarda tamoksifenin meme kanserli hastalarda kontralateral memede kanser gelişme riskini üçte bir oranında azalttığı tespit edilmiştir (89). Şu anki tedavi protokolünde tamoksifen, ER(+) ve ER(-) olan postmenapozal hastalarda nodal duruma bakılmaksızın verilebilir. Aynı şekilde nod negatif veya nod pozitif premenapozal hastalar eğer ER(+) ise tamoksifen adaydırlar. Günümüz tedavi şemasında sadece ER(-) premenapozal hastalara tamoksifen verilmemektedir (90). Son zamanlarda ER(-) olup PR (+) hastalara da tamoksifen tedavisi uygulanmaktadır. Tamoksifen'e karşı gelişen direnç, tedavide problem yaratmaktadır ve sebebi henüz netleştirilememiştir.

Östrojen reseptör pozitifliğine rağmen tamoksifen direnci gelişen hastalarda, özellikle nükleer p21 aktive kinaz 1 (PAK1) ve Siklin D1 ekspresyonunun tespiti, bu markerlerin prediktif amaçlı kullanılabileceği görüşünü oluşturmuştur (91,92).

Tamoksifenin etki mekanizmaları (93)

1. Meme kanseri hücrelerine lokal antitümör etkisi: Meme kanseri hücrelerinin östrojen reseptörüne bağlanan tamoksifen östrojen tarafından uyarılan replikasyonu engeller ve reseptöre bağlı kaldığı sürece bu hücrelerde DNA replikasyonu olmaz.

Sonuç olarak kanser hücreleri ölmeye başlar ve tm küçülür.

2. Periferik antitümör etkisi: Tamoksifen östrojen tarafından regüle edilen proteazların yapımını azaltarak invazyonu önler, lokal stimulan büyüme faktörlerinin yapımını engelleyerek mikrometastazları azaltır ve mikrometastazların damarlanma potansiyelini düşürür.

3. Fizyolojik etkileri: Meme dokusuna antiöstrojenik etkisi olan tamoksifenin postmenapozal kadınlarda kemik ve kan lipidleri düzeylerine östrojenik etkisi vardır. Bazı kadınlarda östrojenik etki oluşurken bazılarında tamamen antiöstrojenik etki

görülür ve endometrial atrofi olur. En güçlü etkisi postmenapozal uterusda görülürken premenapozal uterusu pek etkisi yoktur.

Tamoksifenin endometrium üzerine etkisi

Tamoksifenin profilaktik kullanımı hakkında yapılan üç çalışmada (Fisher, Powels, Veronesi) birkaç endometrial kanser tanımlanmış ancak tamoksifen alan hastaların kanser açısından risk altında olup olmadığı netleştirilmemiştir (94- 96).

Tamoksifen zayıf östrojen olduğundan ilişkili kanserlerin iyi diferansiye olduğu düşünülmele birlikte Magriples ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada tamoksifen kullanan ve uterus kanseri geliştiren 15 meme kanserli hasta ile tamoksifen kullanmayıp uterus kanseri geliştiren 38 meme kanserli hasta incelenmiş, tamoksifenle tedavi edilmiş hastaların %67'sinde yüksek evreli tm varken tedavi edilmemiş grupta bu oranın %24 olduğu görülmüş, tamoksifen ile ilgili kanserlerin kötü prognoz taşıdığı öne sürülmüştür (97).

Killackey ve arkadaşlarının (98) yaptığı ve tamoksifen kullanımı ile endometrium kanseri arasında ilişki olduğunun ilk kez iddia edildiği yayını takip eden 15 yıl içinde bu iddiayı destekleyen yaklaşık 250 çalışma yayınlanmıştır (99). NSABP B- 14 çalışmasının sonuçları tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada plasebo grubunda endometrium kanseri riski 0,6/1000 iken, ortalama 35 ay tamoksifen alan grupta bu oran 2/1000 olarak bulunmuştur (100).

USG'nin PM kadınlarda endometrial kalınlığı belirlemedeki güvenilirliği tamoksifen kullanan hastalarda kesin olmayabilir. Artık veriler tamoksifen alan hastadaki belirgin endometrial kalınlığın (40mm'ye kadar) kalınlaşmış endometrium değil de proximal myometrium olduğunu düşündürmektedir. Goldstein endometriuma uygulanacak salin infüzyon sonografisinin endometriumla altta yatan myometriumu ayırmada etkili olacağını düşünmüştür (101).

Son on yolda dünya çapında 400 hastada tamoksifene bağlı endometrial kanser tanımlanmıştır. Aynı süreç içerisinde sadece ABD'de 350.000 uterus kanseri saptanmıştır. Bu oran göz önüne alındığında endometrial inceleme cost-efektif

görünmemektedir. Tamoksifen kullanıyor olsun ya da olmasın tüm kadınların yıllık muayene olması, hasta semptomatik ise endometrium incelenmesi, sadece tamoksifen alıyor diye endometrial örnekleme yada ultrasonografi uygulanmaması önerilmektedir (102).

2.5.4.2. Aromataz inhibitörleri

Aromataz inhibitörleri, primer olarak postmenapozal kadınlarda kullanılmaktadır ve etki mekanizması antiöstrojenlerden farklıdır. Aromataz enzimi; meme, kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusu gibi birçok periferel dokuda bulunmaktadır ve periferel östrojen üretiminden sorumludur. Daha da önemli etki mekanizması intratümoral aromataz etkisidir (103). Aromatazın östrojenin santral negatif feedback etkisini suprese etmede önemli bir hedef olduğu belirlenmiştir ve yeni spesifik aromataz inhibitörlerinin bulunmasıyla bu ilaçlarla çalışmalar başlamıştır. Aİ' ler oral olarak kullanılırlar, kullanımları kolaydır, rölatif olarak ucuzdur ve minör yan etkilere sahiptirler. Yaygın kullanılan Aİ, Letrazol (Femara) dır.

Aromataz, Androstenedion ve Testosteron'un sırasıyla E1 ve E2'ye dönüşmesi gibi östrojen üretimindeki hız kısıtlayıcı basamağı katalize eden sit P450 hemoprotein içeren mikrozomal bir enzimdir (104, 105). Aromataz aktivitesi overler, beyin, yağ dokusu, kas, karaciğer, meme dokusu ve malign meme tümörleri gibi birçok dokuda mevcuttur (105, 106). Dolaşımdaki E2'nin ana kaynağı premenapozal kadında overler, postmenapozal kadında yağ dokusudur (107). Aİ'ler geniş bir hastalık spektrumunda kullanılabilirler. Hastalardaki ciddi rahatsızlıklar klinik özellikleri oluşturmak için E2'ye gereksinim duyarlar. Bu seks steroidlerinin etkilerinin ortadan kaldırılması belirti ve bulguları düzeltmektedir. Bu hastalıklar arasında; meme ve endometriyum hiperplazi ve neoplazisi, jinekomasti, prematür telarş, erken ya da geç puberte, mastodiniya, oligo ya da anovulasyon, myoma uteri ve endometriyozis yer almaktadır (108).

Aromataz, östrojen üretiminin biyosentezindeki terminal bir basamak olmasından dolayı selektif inhibisyon için iyi bir hedefdir. Son 20 yıldır çok sayıda aromataz inhibitörü geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bunlardan en başarılı olan 3.

kuşak aromataz inhibitörleridir. Aİ'ler esas olarak postmenapozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir.

Aİ'ler değişik şekillerde sınıflandırılmıştır: 1, 2 ve 3. kuşak; steroid ve nonsteroid; reversibl ve irreversibl (107-109).

Tablo 2.2. Aİ'lerin sınıflandırılması (109)

JENERASYON	NONSTEROİDAL REVERSİBL TİP 2	STEROİDAL İRREVERSİBL TİP 1
1		<i>Aminoglutethimide</i>
2	<i>Rogletimide</i> <i>Fadrozole</i>	<i>Formestane</i>
3	<i>Anastrozole</i> <i>Letrozole</i> <i>Vorozole</i>	<i>Exemestane</i>

Birinci kuşak Aİ 'aminoglutethimide'dir. Medikal adrenalectomiye neden olan nonspesifik steroid inhibitördür. Yan etkileri letarji, bulantı, döküntü ve ateştir (106).

Formestan ikinci kuşak Aİ'dir, daha selektif ve yan etkileri daha azdır. Bununla birlikte intramusküler uygulanır ve birçok hastada lokal reaksiyonlar olmaktadır (106). İlk iki kuşak Aİ'lerin başarısızlığı esas olarak var olan önemli yan etkileri ve aromataz enzimini inhibe etmede potensleri ya da spesifitelerinin yeterli görülmemesine bağlıdır.

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri grubunda nonsteroid ajan olarak *anastrozole* ve *letrozole*, steroid ajan olarak *exemestane* yer alır. *Anastrozole* (Arimidex; Astra Zeneca, ABD) ve *letrozole* (Femara; Novartis, ABD) potent, selektif, reversibl, kompetitif aromataz inhibitörleridir. *Letrozol*, triazol derivativesidir (104). 1-5 mg/gün kullanımında östrojen düzeylerini %97-99'dan daha fazla azaltarak birçok sensitif yöntemle ölçülemeyecek düzeye düşürürler (106, 110). Oral kullanımdan sonra tamamen abzorbe olurlar (111). Ortalama terminal yarılanma ömrü yaklaşık olarak 45 saattir (30-60 saat arasında değişir) (112). Sistemik

dolaşımdan esas olarak karaciğer yoluyla temizlenir. İlimli gastrointestinal bozukluklar yan etkilerinin çoğunluğunu oluşturur.

Ancak bunlar nadiren tedaviyi etkilerler. Diğer yan etkiler asteni, sıcak basması, baş ağrısı ve bel ağrısıdır (106). *Exemestane* (Aromasin) steroidal yapıda, aromatazinin süsüit inhibitörüdür (aromataz inaktivatörü). Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 9 saattir. Ancak irreversible olduğundan aromatazi inhibe edici etkisi potansiyel olarak daha uzundur (113).

3. kuşak Aİ'lerin avantajları aşağıda listelenmiştir (109);

Aromataz enzimini oldukça potent şekilde inhibe ederler.

Diğer steroidogenez enzimlerinde belirgin inhibisyon yapmadan aromataz enzimini çok spesifik olarak inhibe ederler.

Oral kullanılırlar. Oral kullanım sonrası biyoyararlanımları %100'dür.

Vücuttan hızlı bir şekilde atılırlar (yarı ömürleri yaklaşık 45 saattir), ilaç ve metabolitleri vücutta birikmez. Belirgin aktif bir metaboliti yoktur.

Günlük kullanımı yıllarca tolere edilebilir, az sayıda ve orta dereceli yan etkilere ilaveten yüksek toleransı vardır.

Önemli bir kontrendikasyonu yoktur, güvenlidir, diğerlerine oranla ucuzdur.

Aİ'lerin yan etkileri ve buna yönelik endişeler

Klinikte nonsteroidal Aİ'ler genellikle iyi tolere edilir. Ana yan etkileri sıcak basması, bacak krampları, GİS hadiseleri (bulantı, kusma, vb) ve baş ağrısıdır. Bu yan etkiler aylarca günlük olarak Aİ kullanmış ileri evre meme kanserli yaşlı kadınlarda görülmektedir (109).

2.6. Tromboz ve Meme Kanseri

Kanserli hastalarda koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak tromboembolik olaylarla sık olarak karşılaşmaktadır.

Kanser tanısı konulmadan aylar hatta yıllar öncesinde tromboembolik olaylar olabilmektedir. Bu olaylar hastanın tedavisini ve prognozunu etkileyebilmektedir. Venöz tromboemboli (VTE) klinik olarak kanserli hastalarda %15 oranında görülmektedir. Bu oran subklinik VTE olayları da eklendiğinde daha da artmaktadır ve bağlı ölen hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda tromboembolik olayların belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (110).

2.6.1. Derin Ven trombozu ve pulmoner emboli

Derin ven trombozu (DVT) çoğunlukla iliyofemoral venlerde gelişmektedir. Üst ekstremitede oluşan trombozda çoğunlukla kolaylaştırıcı bir neden bulunmaktadır. Risk faktörlerinin iyi bilinmesine ve etkin profilaksi uygulanmasına rağmen DVT sıklığı normal popülasyonda 1/1000 olarak kabul edilmektedir.

Pulmoner emboli (PE) sık oluşan, güç teşhis edilebilen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. PE'nin %10 kadarı masif embolidir; 50000 kadar olgu her yıl PE nedeni ile ölmektedir. Ülkemizde veriler son derece yetersizdir. PE'de ölüm oranlarının fazlalığında, teşhis esnasındaki gecikme ve riskli hastaların korunmasındaki yetersizlik etkilidir (111).

Trombozlarda genel olarak kolaylaştırıcı faktörler Virchow triadı olarak tanınan üç ana olay ile açıklanabilir:

1. Staz: Uzun süre yatağa bağlı kalanlarda vücudun alt bölgelerinde venöz staz ve kan akımı yavaşlaması sonucu ile ortaya çıkar. Özellikle obez, yaşlı, gebe ve yatağa bağımlı olan hastalarda meydana gelmektedir.

2. Damar duvar hasarı: Damar endotelindeki fiziksel değişiklikler, inflamasyon ve travmatik değişiklikler tromboz oluşumuna neden olmaktadır.

3. Pıhtılaşma bozuklukları: Kalıtsal ve edinsel bozukluklara bağlı pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sonucunda tromboz oluşmaktadır

2.6.2. Venöz Tromboemboli risk faktörleri

Genetik Risk Faktörleri

1 Antitrombin III eksikliği:

Karaciğerde sentezlenen tek zincirli glikopeptid olup önemli bir pıhtılaşma inhibitörüdür. Trombin ve faktör X olmak üzere pıhtılaşma protein inhibitörüdür. Otozomal dominant geçiş göstermektedir.

2 Protein C eksikliği:

Karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Pıhtılaşma sırasında trombin ile aktive olur. Eksikliğinde öncelikli olarak alt ekstremitelerde tromboz riski artmaktadır. Otozomal dominant ya da otozomal resesif geçiş gösterebilir.

3. Protein S eksikliği:

Protein S öncelikle karaciğerde sentez edilmekle beraber, daha az olarak endotelden, megakaryositlerden ve leydig hücrelerinden de sentez edilmektedir.

Aktive protein C (APC) kofaktörüdür. Faktör V ve Faktör VIII'in inhibisyonunda rol oynamaktadır.

4. Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden varlığı):

Kalıtsal trombozun en sık nedenidir ve tromboz olguların %90'dan fazlasında Faktör V geninde tek bir nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon arginin ile glutamin'in yer değiştirmesi ile oluşur.

5 Faktör II (Protrombin) G20210A Mutasyonu:

Faktor II (protrombin) G20210A mutasyonu plazmadaki protrombin düzeyinin yükselmesine neden olarak tromboz olasılığını artırır.

6. Metilentetrahidrololat redüktaz (MTHFR):

MTHFR geninde C677 mutasyonunun homozigot olması plazma homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olur. A1298C / C677T bileşik heterozigot durumun da homosistein düzeylerinde yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir.

7. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) Gen Polimorfizm:

ACE insersiyon/delesyon polimorfizmi venöz tromboz etyolojisinde araştırılan konulardan biridir.

8. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) Mutasyonu:

Damar içi fibrinolizis, plazminojenin doku plazminojen aktivatörü (tPA) tarafından plazmine çevrilmesi ile başlar. Buradaki tPA'nın ana düzenleyicisi, plazmada ve trombositlerin alfa granüllerinde bulunan PAI-1'dir. Fibrinolitik sistemin fonksiyonel kapasitesi trombüs ve onun klinik yansımalarının oluşmasında önemli bir faktördür(112-114).

9. Glikoprotein IIb/IIIa Gen Polimorfizmi:

Glikoprotein IIb/IIIa trombosit aktivasyon sürecinde görev alan önemli trombosit yüzey reseptörlerinden birisidir. Fibrinolizise veya mekanik güçlere dirençli pıhtı meydana gelir.

10. Hiperhomosistinemi

Vitamin B6, B12, kobalamin, folat veya piridoksin gibi vitamin eksiklikleri sonucu veya metiyonin metabolizmasındaki genetik enzim defektleri sonucunda ortaya çıkar. VTE ve arteriyel tromboz için de risk faktörüdür. Prematür vasküler hastalık, tromboz, mental retardasyon, ektopik lens ve iskelet sistemi anomalileri ile kendini gösterir (115).

11. Yüksek pıhtılaşma faktörü düzeyleri:

Yüksek faktör VIII (>150 IU/dl), faktör IX (>129 IU/dl) veya faktör XI (121 IU/dl) ilk spontan DVT için bağımsız risk faktörüdür. Yüksek faktör VIII düzeyi ise, tekrarlayıcı tromboz için bir risk faktörüdür (116).

Kazanılmış Risk Faktörleri:

a) Antifosfolipid sendromu (APS):

Kazanılmış, antikor bağımlı tromboza eğilim sonucunda gelişen multisistemik otoimmün bir hastalıktır.

Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Antifosfolipid antikorları genel popülasyonda %2 oranında bulunmaktadır. Sistemik Lupus Eritematosus'li hastaların %30-40'ında pozitifdir. Antikardiyolipin antikor IgG düzeyinin 40 ünitenin üzerinde olmasının trombotik olayın gelişimi ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (117).

b) Gebelik ve lohusalık:

Aynı yaştaki kişilerden gebe olanlarda VTE insidansı gebe olmayanlara göre 5 kat daha fazladır. DVT'lerin %75'i doğum öncesinde meydana gelir.

Bunlar; uterusu bağı venöz staz, trombin üretimi ve çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin düzeyinde artış, faktör VIII yükselmesiyle ilişkili olarak protein C cevabının geçici olarak düşmesidir (113)

c) Oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi:

Oral kontraseptif kullanımı venöz tromboz riskini 3-7 kat arttırmaktadır. Bu risk ilaç başlandıktan sonra 4 ay içinde artmakta, ilaç bırakıldıktan sonraki 3 ay içinde ortadan kalkmaktadır. VTE gelişme riski ilaç içindeki östrojen dozuyla yakından ilişkilidir. Postmenapozal dönemde de östrojen replasman tedavisi ile tromboz riski artmaktadır (113).

2.6.3. Malignitelerde Venöz Tromboemboli için risk faktörleri

Cerrahi: Postoperatif dönemde DVT gelişim riski kanser hastalarında diğer hastalardan iki kat daha fazladır. Ayrıca maligniteli grupta postoperatif PE riski de dört kat artmıştır İleri yaş, cerrahi prosedür, geç mobilizasyon postoperatif tromboz ile ilişkili risk faktörleridir (117).

Santral Venöz Katater: Santral venöz katater üst ekstremitede gelişen trombozla ilişkilidir (118).

Tümör tipi: VTE'nin akciğer, gastrointestinal sistem, pankreas gibi müsin üreten adenokarsinomlarda daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir Erkeklerde

akciğer, prostat, kolorektal kanserlerde, bayanlarda ise meme, over, akciğer kanserlerinde daha sık VTE geliştiği saptanmıştır (115).

Diğer nedenler: Kemoterapi VTE için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca genel toplum için immobilizasyon, travma, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, daha önce DVT geçirmiş olmak, geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü olmak bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (118).

2.7. Kanser ve Tromboz

2.7.1. Kanserde tromboz epidemiyolojisi ve patofizyolojisi

VTE kanserin oldukça sık karşılaşılan ve iyi bilinen ciddi bir komplikasyonudur. Kanserli olgularda morbidite ve mortalitenin önemli nedenidir.

Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında VTE gelişen hastaların %22'sinin ilk 24 saat içinde öldüğü ve maligniteli hastalarda VTE en sık ikinci ölüm nedeni olarak saptanmıştır (110). VTE gelişen malign hastalarda ilk 6 aylık mortalite riski malign hastalığı olmayan gruptan üç kat daha fazla olarak saptanmıştır (119). Ancak, yine de kanserli hastalarda tromboz insidansı tam olarak bilinmemektedir (120). İlk DVT ataklarının 2/3'ü cerrahi, kanser, immobilizasyon gibi hastaneye yatışı gerektiren risk faktörlerine bağlıdır. İlk DVT geçirme riski ve nüks riski erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi arşiv baz alındığında yıllık ilk DVT ve PE oranı 117/100000'dir. Kanserde tek başına bu risk 4 katına, beraberinde kemoterapi varlığında 6 katına çıkartmaktadır. Kanserli olgularda yıllık VTE tahmini insidansı 1/200'dür (121). Ülkemizde bu konuda yeterli veri yoktur. Bununla birlikte, primer VTE kanserin habercisi olabilmektedir (122). Kanserli hastaların büyük bir bölümünde kan pıhtılaşma sistemi aktive olmaktadır. Aktifleşen pıhtılaşma sistemi de kanserin ilerlemesinde ve metastaz oluşmasında rol oynayabilmektedir (119).

VTE özellikle kanser tedavisinde olmak üzere kanserde sık gözlenen bir komplikasyondur. Yatağa bağımlı olma durumu ya da tümör kitlesinin oluşturduğu venöz kompresyona sekonder olarak gelişen stazdır. Ayrıca venöz staza bağlı hipoksi

gelişmekte ve bunun sonucunda doku faktörü salınımında artış ve trombomodulin seviyesinde azalma gibi trombozu kolaylaştırıcı nedenler oluşmaktadır (123).

Kanserli hastalarda edinsel antitrombin-III, protein C, protein S eksikliği görülebilmektedir. İleri evre kanserli hastalarda fibrinopeptid A düzeyinin ölçümünün hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde ve tümörün progresyonunun gösterilmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (123).

Kanser hücreleri doğrudan vasküler invazyon ile endotel hasarı yaparak trombotik olayları başlatabilir. Ayrıca tümör hücrelerinden fibrinojen ve diğer pıhtılaşma proteinlerinin ekstrasvasküler birikimine neden olan vasküler permeabilite faktörü (VPF) salgılanmaktadır. VPF'de endotel hücrelerinin ayrışmasını indükleyerek neovaskülarizasyonda rol oynamaktadır (124).

Plazminojen, ürokinaz, ürokinaz reseptörü, PAI-I ve annexin II gibi fibrinolitik proteinler tümör hücreleri tarafından salgılanmaktadır.

Kanserde endotel hücrelerinin protrombotik etki göstermesinin diğer bir nedeni de inflamasyonda etkin rol oynayan sitokinlerdir. Bu sitokinler miktara bağlı olarak fibrinolitik aktiviteyi baskılamakta ve endotelden salınan vonWillebrand faktörü artırmaktadırlar (125). Tümör hücreleri monosit ve makrofajlarla etkileştiğinde; tümör nekroz faktör (TNF- α), interlökin 1 (IL-1) ve interlökin 6 (IL-6) gibi sitokinlerin salınmasına, endotel hücrelerinin dökülmesine neden olurlar ve böylece mikrovasküler permeabiliteyi artırır. Proinflamatuvar sitokinler kanserin gelişimini ve kanserin invazyonunu etkileyebilirler (126). Sitokinlerin ekspresyonu ile pıhtılaşmanın arttığı ve IL-6 salınımını takiben trombin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (126). Türkiye'de yapılan bir çalışmada IL-6 ve TNF- α düzeyleri kanser hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur 129Pıhtılaşmayı önleyici ilaçların bu sitokinleri azalttığı gösterilmiştir (123).

Sitokinlerin diğer olumsuz etkileri arasında trombosit aktive edici faktörü (PAF) ve PAI arttırma etkisi vardır. PAF'ın artması ile trombosit, monosit, nötrofil aktiviteleri artmakta ve tromboz oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Artmış TNF- α aktivitesi trombomodulin sentezini yavaşlatır. Bu nedenle de faktör Va ve VIIIa'nın inhibisyonları kısıtlanarak tromboza katkı sağlanır (125). Trombositlerin de

pıhtılaşmayı artırmada rolleri olduğu bilinmektedir. Kanserde trombositlerin aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Fizyolojik durumda endotel hücreleri tromborezistan bir yüzey oluşturmaktadır, bu da trombositlerin yapışmasını ve aktivasyonunu engellemektedir. Trombosit granüllerinin boşalması pıhtılaşma sisteminde trombinin açığa çıkmasına yol açmaktadır. Granüllerin boşalması hemostatik cevabın ilk kısmıdır. Trombin hem trombositleri aktifleştirir, hem de fibrinin stabilitesini sağlar. Kanserli hastalarda ise trombosit fonksiyonlarındaki bozukluklara bağlı endotelinin normal fonksiyonlarında anormallik oluşabilmektedir.

Tümör hücreleri integrin reseptörü GPIIb-III α ve integrin ligandları fibrinopektin ve VonWillebrand faktör aracılığı ile trombositlere yapışırlar. Böylece, tümör hücreleri pıhtılaşma sistemini aktive etmekte, trombositlerin endotele adezyonunu ve agregasyonunu artırmaktadır. Tümörün varlığında trombositlerin yaşam süresi azaldığı düşünülmektedir. Kanserli olgularda trombosit fonksiyonları yönünden üzerinde durulan en önemli plazma belirteci tromboglobulindir. Başlangıçta yüksek olan bu proteinin kemoterapiyi takiben düştüğü gösterilmiştir. Trombosit granüllerinin önemli bir komponenti olan çözünür P seletin düzeyi meme kanserinde ve lökositlerin malign hastalıklarında önem taşımaktadır. P seletin bir membran glikoproteinidir, trombositlerin alfa granülleri içinde ve endotel hücrelerinin “Weibel Plada” cisimlerinin içinde bulunmaktadırlar. Trombogenezin başlamasında ve stabilizasyonunda proinflamatuvar sitokinlerin ve aktifleşmiş trombositlerin yüzeyinde bulunan adezyon molekülleridir. Otuz dört jinekolojik kanser olgusunda yapılan bir çalışmada trombosit aktivasyonunun arttığı tespit edilmiştir. Trombositlerin adezyonunda önemli yer tutan çözünür P seletin artmış ve vonWillebrand faktörde yüksek bulunmuştur (125).

Kanserli hastalarda VTE ve DF ilişkisi DF'nin ve kolaylaşmış olan trombosit aktivasyonunun sonucu malign doku çevresinde trombin ve fibrin toplanması ve sonuçta kanser hastalarında VTE'ye yol açması şeklinde açıklanabilir (125-126) Trombogenez ile ilişkisi olan diğer bir konu da yeni damar yapımıdır. DF'nin normal hemostazdaki rolüne ek olarak hücre sinyal iletimi ve “vascular endothelial growth factor”(VEGF)'ü artırarak tümör anjiogenesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

VEGF'nin damar endotelinde geçirgenliği arttırdığı ve trombosit adezyon ve aktivasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (123).

Tablo 2.3: Kemoterapi ilişkili trombogenik mekanizmalar (126)

Tümör hücrelerinden prokoagulan ve sitokin salınımı
Protein S, protein C ve antitrombin düzeylerinin azalması
Fibrinolitik aktivitenin baskılanması
Prokoagulan proteinlerin (fibrinojen, faktör VIIa) düzeyinin artması
Platelet aktivasyonunun artması
Nötrofil endotel adhezyonunun artması
Trombomodulin down regülasyonu ve protein C yolağının baskılanması

2.7.2. Klinik bulgular ve tanı

Akut venöz tromboz tanısı güç olan hastalıklardan birisidir. Klinik olarak tanı zorluklarının birçok nedeni bulunmaktadır. Bunun ilk nedenlerinden biri; şikayetin belirsizliği, hikayenin yetersizliği ve belirtilerin özgül olmayışdır. DVT'si olan hastaların sadece dörtte birinde gerçekten hastalık olduğundan, tanı stratejisi olarak girişimsel olmayan, hızlı, mali anlamda etkin yöntemler kullanılarak trombozu güvenli bir şekilde dışlamak gerekmektedir. Bu amaca ulaşmak için klinik değerlendirme, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme tetkikleri birlikte kullanılmaktadır (127).

Klinik görünüm, asemptomatik olgudan sadece anormal pıhtılaşma testlerine, yaygın TE'ye ve akut ya da kronik YDP sendromuna kadar değişmektedir. En fazla alt ekstremitelerde DVT görülmekle birlikte, üst ekstremitelerde DVT, PE, serebral sinüs trombozu, gezici yüzeysel tromboflebit, arteriyal emboli, nonbakteriyal trombotik endokardit, mikroanjiopatiye de rastlanmaktadır (128).

DVT'nin klinik bulguları arasında en önemlileri ekstremitelerde ödem, hassasiyet, kızarıklık ve ağrıdır. Bu bulguların duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (125).

Hızlı asit gelişimi ve hepatomegali ile hepatik ven trombozu (Budd Chiari sendromu) spesifik olarak myeloproliferatif sendromlu hastalarda ya da hepatoselüler kanseri bulunan hastalarda görülür. Marantik endokardit kalp kapakçıklarında steril, trombotik vejetasyonlar ile özellik kazanır. Ender görülen bu sendrom inme ve miyokard infarktüsüne yol açan arteriyel emboli ile komplike olmaktadır. Marantik endokardit akciğer ve müsin yapan adenokanserla ilişkilidir (123).

Göğüs ağrısı, nefes darlığı, takipne PE'de en sık görülen bulgulardır. Hemoptizi nadir olup, infarktüs olgularında görülür. Bazı kanserli hastalar asemptomatiktir; evreleme amacıyla çekilen spiral toraks bilgisayarlı tomografilerde rastlantısal olarak PE'ye rastlanmaktadır. Abdominal ağrı, asit ve hiperbilirubinemi intraabdominal trombozlarda rastlanmaktadır (123).

Tanı yöntemleri arasında D-dimer, renkli doppler ultrasonografisi, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, kontrastlı spiral bilgisayarlı tomografiler (BT) sayılabilir. D-dimer testi tanıda önemli bir yer tutar. Bu testin normal düzeyleri trombozun olma olasılığını %95-98 oranında dışlar. D-dimer duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşük bir testdir (87-88).

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi PE tanısında sıklıkla kullanılan güvenilir yöntemdir. Normal bir ventilasyon perfüzyon sintigrafisi PE'yi dışlarken, PE şüphesi olan hastaların %25'inde normal görülmektedir. Yüksek olasılıklı ventilasyon perfüzyon sintigrafisi sonucu PE'nin pozitif prediktif değerinin %96 olduğu gösterilmiştir. Düşük olasılıklı klinik ve ventilasyon perfüzyon sonucu olasılığı %4'dür (125-131).

Kontrast venografi DVT tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Venografi girişimsel olduğu ve olası komplikasyon riski taşıdığı için, girişimsel olmayan testleri negatif olan ve klinik olasılığı yüksek hastalarda veya girişimsel olmayan testlerin tartışmalı olduğu veya uygun olmadığı hastalarda önerilmektedir (125)pulmoner anjiyografi PE tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. Bununla beraber invazif oluşu, yüksek maliyet ve birçok merkezde yapılamaması nedeniyle, rutin olarak uygulanmamaktadır (128-130).

3. MATERYAL-METOD

Çalışmanın Tasarımı: Çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde yapıldı. Tıbbi Onkoloji Kliniği hasta kayıtları üzerinde meme kanseri tanılı hastalar saptanarak, tamoksifen veya aromataz inhibitörü tedavisi alan hastaların tromboemboli öyküleri, nüks hastalık durumu, varsa ölüm tarihi ve laboratuvar parametreleri (wbc, baso, eos, hct, lym, mch, mcv, mono, mpv, neu, pct, pdw, plt, rbc, rdw) incelendi. 15 Nisan 2014 tarihinde dosyalar taranmaya başlandı. Son 5 yılda takip ve tedavisi yapılmış olan meme kanseri hastalarının dosyalarından verilere ulaşıldı. Çalışma için verilerin 3 aylık sürede (25.04.2014-25.07.2014) toplandı. Toplamda 1634 hastanın verisi kullanıldı. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulundan çalışma için onay alındı .

3.1. Hasta Grubu

Gruplar: Retrospektif tipte yapılan araştırmada tamoksifen kullanan hastalar ile aromataz inhibitörü kullanan hastalar tromboemboli açısından karşılaştırıldı.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

- Takip ve tedavisi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde yapılmış olmak
- Meme kanseri tanısı almış olmak
- Tamoksifen veya aromataz inhibitörü kullanmış olmak.

Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- Meme kanseri dışında kanser tanısı olan hastalar
- Tamoksifen veya aromataz inhibitörü dışında tedavi alan hastalar
- Tedavi başlanma tarihi öncesinde tromboemboli öyküsü olan hastalar

3.2. Yöntem

İstatistiksel Yöntem: Hastaların sosyo-demografik verileri tanımlayıcı istatistikler kullanılarak sunuldu.

Genel olarak küçük ve normal dağılıma uymayan gruplarda parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Mann Whitney U testi "İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi" parametrik bir test olduğu için, parametrik test varsayımları yerine getirilmediğinde ölçümle belirtilen sürekli bir değişken yönünden bağımsız iki grup arasında fark olup olmadığını test etmek için kullanıldı.

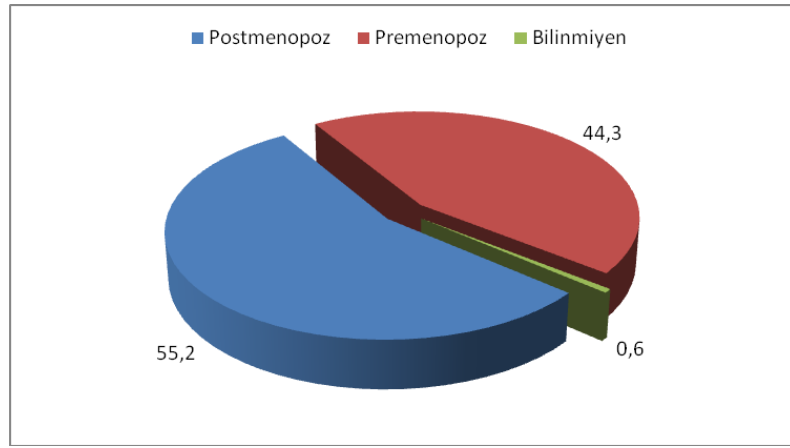
3.3. İstatistiksel Analiz

Wilcoxon eşleştirilmiş İki örnek testi Verilerimiz sayısal olarak belirtilen kesikli bir değişkense, veri ölçümle belirtildiği halde parametrik varsayımlar yerine getirilemediğinde "İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi" yerine Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavisonrası hemogram düzeyleri, grubumuz normal dağılıma uymadığında ise bu test kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

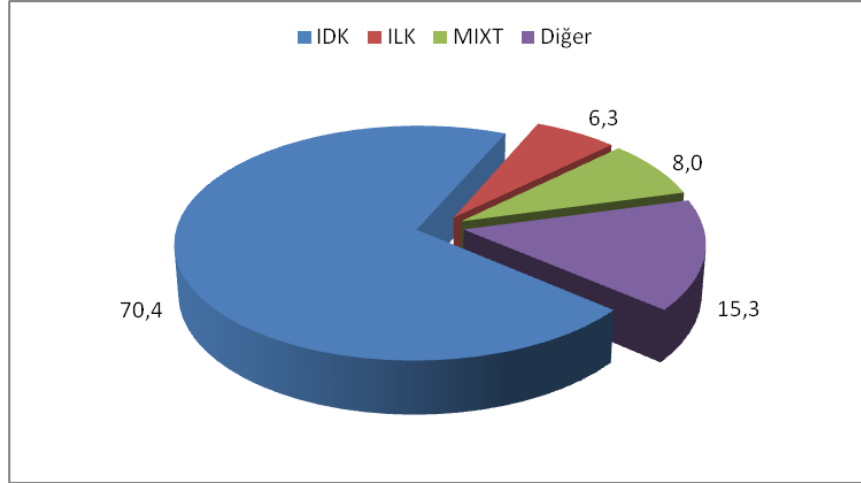
Çalışmada 1634 hastanın verisi kullanılmış olup, hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları $52,73 \pm 12,44$ (22-88) yıl idi.

Teşhis anında olguların %55,2'sinin (n=899) postmenapozal, %44,3'ünün (n=722) premenapozal dönemde olduğu saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Olguların menapoz özellikleri dağılımı

Olguların patoloji tanıları incelendiğinde; 1125'inin (%70,4) intraduktal karsinom, 340'ının (%20,8) intralobüler karsinom, 128'inin (%8,0) mixt tip, 245 olgunun diğer patolojik tanı tiplerine sahip olduğu saptandı (Şekil 4.3).



Şekil 4.2: Olguların Histoloji özellikleri dağılımı

Tüm olgular içinden incelemesi yapılan olguların 1056'sında (%66,8) östrojen reseptörü (ER) pozitif bulunmuş olup, 525 hastada (%33,2) negatif bulunmuş, 1034 (%65,9) hastada progesteron reseptörü pozitif bulunmuş olup, 536 hastada (%34,1) negatif bulunmuştur (Tablo 4.1).

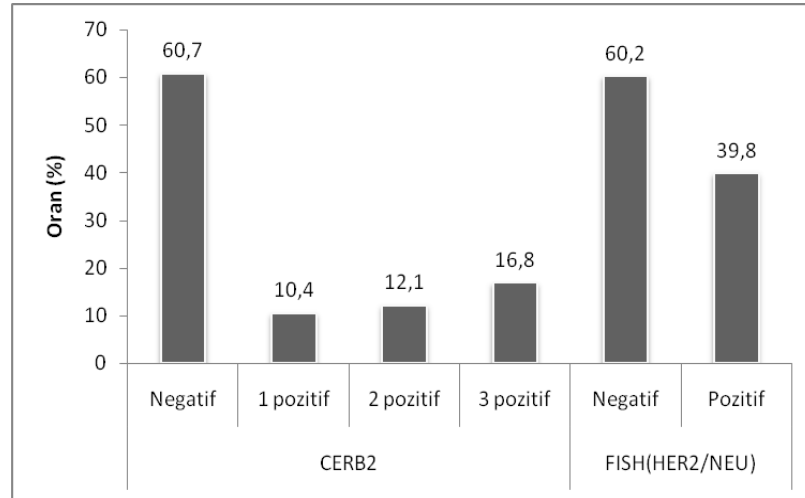
Tablo 4.1: Histolojik boya pozitifliği, ER ve PR dağılımı

		n	%
ER	Negatif	525	33,2
	Pozitif	1.056	66,8
PR	Negatif	536	34,1
	Pozitif	1.034	65,9

Hastaların cerb2 mutasyonu için yapılan histolojik boyamada 943 (%60,7) hastada negatif, 161 (%10,4) hastada 1 pozitif, 188 (%12,1) hastada 2 pozitif, 261 (%16,8) hastada 3 pozitif olarak bulunmuştur. FISH (HER2/NEU) mutasyonu ise 80 olguda negatif, 53 olguda pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Tablo 4.2: Histolojik boya pozitifliği, CERB2 ve FISH(HER2/NEU) Dağılımı

		n	%
CERB2	Negatif	943	60,7
	1 pozitif	161	10,4
	2 pozitif	188	12,1
	3 pozitif	261	16,8
FISH(HER2/NEU)	Negatif	80	60,2
	Pozitif	53	39,8



Şekil 4.3: Histolojik boya pozitifliği, CERB2 ve FISH(HER2/NEU) Dağılımı

Olguların %0,5'i (n=8) stage 0, %15,4'ü (n=235) stage 1, %43,5'ü (n=665) stage 2, %34,0'ı (n=520) stage 3, %6,6'sı (n=101) stage 4 idi. Stage dağılımı Tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.3: Olguların stage dağılımları

	n	%	
Tanı Stage	0	8	0,5
	1	235	15,4
	2	665	43,5
	3	520	34,0
	4	101	6,6

Bu çalışmada 477 (%29,6)'sinin hormon tedavisi almadığı 592 (%36,8)'sinin, tamoksifen kullanan hasta, 202 (%12,5)'sinin femera kullanan hasta, 298 (%18,5)'inde arimidex kullanan hasta, 13 (%0,8)'sinde aromosin kullanan hasta, 26 (%1,6)'ında aromataz inhibitörü diğer kullanan hasta tespit edilmiştir. Bu çalışmada hem aromataz inhibitörü alan hemde tamoksifen alan 167 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu da Tablo 4.4 da gösterildi.

Tablo 4.4: Hormon terapi oranları dağılımı

	n	%	
Hormon terapi	Yok	477	29,6
	Var	1.133	70,4
Hormon terapi	0	477	29,6
	tmx	592	36,8
	femera	202	12,5
	arimidex	298	18,5
	aromasin	13	0,8
	a.i.diger	26	1,6
tmx, tmx+ai, ai	Yok	477	29,6
	tmx	432	26,8
	tmx+ai	167	10,4
	ai	533	33,1

Tüm olgularda MCHC dışındaki bütün değişkenlerde önceki ve sonraki değerlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).RDW de artma MCH de büyüme, sonraki değerlerde azalma veya küçülme saptanmıştır. Diğer parametreler Tablo 4.5 de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Tüm olguların önce ve sonraki hemogram değerleri ortalama dağılımı

		Ort.±SS	Min.-Max.	p*
WBC	Önce	7,75±2,39	2,27-28,8	0,000
	Sonra	6,26±2,26	1,11-22	
NOTROFİL	Önce	4,84±1,98	0,44-23,7	0,000
	Sonra	3,97±1,92	0,07-19	
LENFOSİT	Önce	2,27±0,86	0,104-9,36	0,000
	Sonra	1,65±0,7	0,119-6,99	
HGB	Önce	12,58±1,45	4,04-17,5	0,000
	Sonra	12,49±1,84	3,09-43,5	
HCT	Önce	37,41±4,99	19,5-90,8	0,000
	Sonra	36,71±3,35	23,5-48,3	
PLT	Önce	305,08±89,2	42,6-845	0,000
	Sonra	250,31±72,65	13-838	
MCV	Önce	82,48±9,89	23,8-116	0,000
	Sonra	85,47±7,53	26,3-109	
MPV	Önce	8,92±1,52	3,61-19,9	0,000
	Sonra	8,26±1,3	5-17,6	
PCT	Önce	0,27±0,08	0,041-0,836	0,000
	Sonra	0,21±0,07	0,02-0,78	
RDW	Önce	15,86±2,16	12,2-33,6	0,000
	Sonra	16,02±1,95	11,9-31,5	
MCHC	Önce	33,79±1,67	16,3-41,6	0,848
	Sonra	33,84±1,16	27,1-42	
MCH	Önce	28,42±2,88	18,1-41	0,000
	Sonra	29,09±2,85	15,9-59,5	
PDW	Önce	17,74±1,28	6,3-33,4	0,000
	Sonra	17,54±1,05	14,5-23,5	

*Wilcoxon Signed Ranks analizi

Tüm olgularda Tamoksifen(TMx) ve Aromataz inhibitörü (A.İ) hormon gruplarına göre önceki ve sonraki hemogram değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde önceki LENFOSİT, HGB, HCT, MCV ve MCH değerleri; sonraki Nötrofil ve RDW değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0,05$). Aromataz inhibitörü kullanan grupta tamoksifen kullananlara göre anlamlı çıkan LENFOSİT, HGB, HCT, MCV ve MCH değerlerinde büyüklük

veya yükseklik bulunmuştur. (Başlangıç değerleri açısından gruplar arası karşılaştırılmıştı, örneklem seçiminde tüm hastalara ulaşılmış seçim yapılmamıştır.) 1 yıl sonraki değerlerde ise RDW ve Nötrofilde artma bulunmuştur. MPV değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bunlar tablo 4.6 de gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Tüm olgularda Tamoksifen(TMx) ve Aromataz inhibitörü (A.İ) hormon gruplarına göre önceki ve sonraki hemogram değerleri ortalama dağılımı

		Tmx	A.İ.	p*
		Ort.±SS	Ort.±SS	
WBC	Önce	7,77±2,58	7,84±2,19	0,122
	Sonra	6,21±2,25	6,44±2,25	0,070
NOTROFİL	Önce	4,88±2,08	4,83±1,81	0,764
	Sonra	3,89±1,83	4,12±1,94	0,017
LENFOSİT	Önce	2,23±0,82	2,37±0,87	0,006
	Sonra	1,68±0,71	1,66±0,7	0,695
HGB	Önce	12,45±1,5	12,75±1,41	0,002
	Sonra	12,49±1,21	12,64±2,57	0,519
HCT	Önce	37,24±5,37	37,65±4,55	0,024
	Sonra	36,76±3,11	36,84±3,52	0,985
PLT	Önce	308,8±85,65	302,82±88,89	0,088
	Sonra	250,59±73,64	252,2±71,01	0,654
MCV	Önce	82,01±9,47	83,07±10,28	0,000
	Sonra	85,32±7,08	85,58±8,16	0,170
MPV	Önce	8,8±1,56	8,94±1,59	0,121
	Sonra	8,26±1,25	8,21±1,32	0,390
PCT	Önce	0,27±0,08	0,26±0,07	0,189
	Sonra	0,2±0,06	0,21±0,06	0,745
RDW	Önce	15,97±2,44	15,58±1,63	0,236
	Sonra	15,8±1,89	15,95±1,65	0,029
MCHC	Önce	33,85±1,44	33,91±1,43	0,475
	Sonra	33,94±1,19	33,8±1,2	0,061
MCH	Önce	28,18±2,97	28,84±2,62	0,001
	Sonra	29,17±2,99	29,13±2,72	0,581
PDW	Önce	17,69±1,29	17,79±1,36	0,083
	Sonra	17,52±1,13	17,47±0,95	0,887

*Mann Whitney U analizi

TMX grubu olgularda önceki ve sonraki hemogram parametreleri dağılımı incelendiğinde; WBC, Nötrofil, lenfosit, PLT, MCV, MPV, PCT, MCH ve PDW değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). MCV de büyüme değerlerinde ise azalma ya da küçülme saptanmıştır.

Aromataz inhibitörü alan gruptaki olgularda önceki ve sonraki hemogram parametreleri dağılımı incelendiğinde; MCHC dışındaki bütün değişkenlerde önceki ve sonraki değerlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,05) RDW ve MCV de büyüme değerlerinde küçülme ya da azalma saptanmıştır.

Diğer değişkenlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Tablo 4.7’da gösterilmiştir.

Tablo 4.7: TMX ve A.I. grubu tüm olgularda önceki ve sonraki hemogram parametreleri ortalama dağılımı

		Tmx		A.İ.	
		Ort.±SS	p*	Ort.±SS	p*
WBC	Önce	7,77±2,58	0,000	7,84±2,19	0,000
	Sonra	6,21±2,25		6,44±2,25	
NOTROFİL	Önce	4,88±2,08	0,000	4,83±1,81	0,000
	Sonra	3,89±1,83		4,12±1,94	
LENFOSİT	Önce	2,23±0,82	0,000	2,37±0,87	0,000
	Sonra	1,68±0,71		1,66±0,7	
HGB	Önce	12,45±1,5	0,180	12,75±1,41	0,000
	Sonra	12,49±1,21		12,64±2,57	
HCT	Önce	37,24±5,37	0,089	37,65±4,55	0,000
	Sonra	36,76±3,11		36,84±3,52	
PLT	Önce	308,8±85,65	0,000	302,82±88,89	0,000
	Sonra	250,59±73,64		252,2±71,01	
MCV	Önce	82,01±9,47	0,000	83,07±10,28	0,000
	Sonra	85,32±7,08		85,58±8,16	
MPV	Önce	8,8±1,56	0,000	8,94±1,59	0,000
	Sonra	8,26±1,25		8,21±1,32	
PCT	Önce	0,27±0,08	0,000	0,26±0,07	0,000
	Sonra	0,2±0,06		0,21±0,06	
RDW	Önce	15,97±2,44	0,673	15,58±1,63	0,000
	Sonra	15,8±1,89		15,95±1,65	
MCHC	Önce	33,85±1,44	0,379	33,91±1,43	0,052
	Sonra	33,94±1,19		33,8±1,2	
MCH	Önce	28,18±2,97	0,000	28,84±2,62	0,002
	Sonra	29,17±2,99		29,13±2,72	
PDW	Önce	17,69±1,29	0,025	17,79±1,36	0,000
	Sonra	17,52±1,13		17,47±0,95	

*Wilcoxon Signed Ranks analizi

5. TARTIŞMA

Meme kanseri tedavisi son 30 yıl içinde önemli gelişmelere sahne olmuştur. Meme kanseri bütün dünyada kadınlarda görülen kanserler arasında gerek sıklık, gerek mortalite açısından birinci sırada yer almaktadır (1). Yaklaşık her sekiz kadından birinin hayatının bir noktasında meme kanserine yakalanma riski olduğu kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 200.000 kadına meme kanseri tanısı konmakta ve meme kanserine bağlı 40.000 ölüm gelişmektedir (2). Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde de yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır (3,4). Kadınlarda ilk üç kanser türü dünya da meme, kolon ve akciğer kanseriyken Türkiye'de sıralama meme, tiroit ve kolorektal kanseri şeklinde olmaktadır. Meme kanserinin dünyada ortalama insidansı yüz binde 38-40 iken, Avrupa'da bu oran yüz binde 66-67, ülkemizde ise ortalama yüzbinde 40 civarındadır (5). Kadınlarda meme kanser insidansının bir önceki tahminlere göre %20, meme kanserinden ölümlerin ise %14 arttığını belirtmiştir. Meme kanseri kadın kanserleri içinde en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Dünyada kanser olan her 4 kadından biri meme kanseridir. Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek, meme kanserinden ölüm ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür (3,4).

Meme gelişmesi ve fonksiyonu bir çok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortisol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir (8-10).

Yine son 30 yıl içinde tamoksifen ile başlayan bir dizi ilaç geliştirilmeye başlanmış, bu sayede de en azından önemli bir kısmı hormona bağımlı davranan bu tümörün çok makul bir yan etki profiliyle, son derece etkin bir şekilde kontrol edilmesi mümkün olabilmiştir. Meme kanserindeki önemli gelişmelerden biri de, hastalığın etyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasıdır (132). Menarş ve menopoz yaşı, obezite, alkol, gebelik ve doğumla ilgili faktörler yanında, östrojen replasman tedavileri ve özellikle yüksek doz oral kontraseptiflerin meme kanseri üzerine etkisi daha iyi anlaşılabilmiş, bu sayede de modifiye edilebilen risk faktörleri tanımlanabilmiştir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde toplum düzeyinde yapılan

müdahaleler sonuç vermeye başlamış ve örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde son yıllarda meme kanseri insidansında bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüşte oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi şeklinde uygulanan östrojenlere olan maruziyetin sınırlandırılmasının en büyük rolü oynadığı düşünülmektedir (132).

Meme kanserinde genetik faktörlerin oynadığı rol uzun süredir bilinmektedir. Bazı ailelerde meme kanseri yanında over, uterus ve kolon gibi bazı kanserlerin daha sık görüldüğü dikkat çekmiştir. BRCA-1 ve BRCA-2 genlerindeki bazı mutasyonların yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini %80-90'lara kadar yükselttiği gösterilmiştir. Bugün için bu genlerde mutasyonları olan kadınları saptamak ve onlara profilaktik mastektomi ve/veya profilaktik ooferektomi gibi cerrahi yöntemler sunarak kanser risklerini azaltmak mümkün hale gelmiştir. Yine de genetik defektlere bağlı meme kanserlerinin bütün içinde ancak %5'lik bir bölümü oluşturduğu ve genetik testlerin kendilerine has pek çok sorunu da beraberinde getirdiği unutulmamalıdır (132).

Meme kanseri gelişiminin önlenmesindeki yöntemlerden biri de kemoprevansiyondur. Tamoksifenin meme kanseri tedavisinde kazandığı başarı ve bu ilacı kullanan hastalarda ikincil meme kanseri sıklığının azalması gözlemine dayanılarak, yüksek meme kanseri riski taşıyan sağlıklı kadınlara tamoksifen uygulanmasıyla hastalığın gelişmesinin önenebileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda bu şekilde meme kanseri gelişme hızının yaklaşık %50 azaltılabileceği gösterilebilmiştir (132). Bugün için meme kanser, kemoprevatif yöntemlerin etkili olduğu tümörlerden biri kabul edilmektedir.

Erken tanı ve tarama faaliyetleriyle en iyi sonuç alınan kanserlerden biri de meme kanseridir. Belirli bir yaşın üzerindeki kadınlara toplum düzeyinde yapılan mamografi taramalarıyla kanserleri daha erken evrede tanımak ve mortaliteyi azaltmak mümkün görünmektedir. Bugün için 50 yaşın üzerindeki bütün sağlıklı kadınlara yılda bir mamografi yapılması genel olarak kabul görmüştür, bazı uzman ve kuruluşlar tarama programlarına 40 yaşında başlanmasını önermektedir. Bu çabalar sayesinde, özellikle gelişmiş ülkelerde meme kanserine giderek daha erken tanı konulmakta, daha az morbid operasyonlarla daha yüksek kür oranları sağlanabilmektedir (132).

Meme kanseri cerrahisi de son dönemlerde önemli evrimlerden geçmiştir. Meme cerrahisinde kür sağlayan ilk ameliyat olarak tanımlanan radikal mastektomi zamanla yerini daha az morbiditeyle benzer sonuçlar sağlayabilen modifiye radikal mastektomiye bırakmıştır. Son 20 yıl içinde ise meme koruyucu cerrahi yöntemlerin, radyoterapi eklenmesi koşuluyla, daha radikal cerrahi yöntemlere denk hastalık kontrolü sağladığı, ancak gerek fonksiyonel, gerek ise kozmetik sonuçların çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. Rekonstrüksiyonlar ve profilaktik operasyonların da eklenmesiyle meme cerrahisi, bugün için en hızlı gelişen ve heyecan verici başlıklardan birisidir (132).

Bütün bu yönleriyle meme kanseri, epidemiyolojisi, birincil, ikincil ve üçüncül korunması, cerrahi, radyoterapi uygulamaları ve medikal tedavisindeki gelişmelerle sadece onkoloji alanında değil, bütün tıp başlıkları arasında en hızlı ve multidisipliner şekilde gelişen konular arasında yer almaktadır.

Meme kanserinin tedavisinde ilk kullanılan hormonal manipülasyon ooferektomi olmuştur. Hormonal tedaviler tamoksifenin kullanıma girmesiyle yeni bir döneme girmiş, LHRH agonistleriyle medikal kastrasyon mümkün hale gelmiştir.

Meme kanseri hastalarının kaderini belirgin şekilde değiştiren son hormonal tedavi ise aromataz inhibitörleridir. Geliştirilen aminoglutetimid gibi ajanların önemli yan etkileri varken, son kullanıma giren letrozol, anastrozol ve eksemestan düşük toksisite ve yüksek etkinlikleriyle postmenopozal hastalarda yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Her üç ajan da opere hastaların adjuvan tedavisinde etkin bulunmuştur ve bugün için hormon reseptörü pozitif bulunan postmenopozal meme kanserli hastaların tedavisinin mutlaka bir aromataz inhibitörü içermesi önerilmektedir.

Ard arda geliştirilen yeni tedavi yöntemleriyle metastatik meme kanserli hastaların yaşam süresini anlamlı şekilde uzatmak mümkün hale gelmiştir. Eldeki tedavilerle, metastatik meme kanseri olan bir kadının yaşam beklentisi 3,5 yıl civarındadır. Metastatik meme kanserini kür etmek bugün için uzak bir hedef olarak görünse de, yakın gelecekte hastalığı diabet gibi kronik seyirli bir hastalık halinde uzun süre kontrol altında tutmak mümkün olabilir (132).

Günümüzde metastatik meme kanserinin sistemik tedavisindeki temel yaklaşım, hastalığı kontrol etme olasılığı en yüksek olan tedavilerin kombine veya ardışık olarak, her biri hastalığı kontrol ettiği ve hastanın tolere edebildiği sürece uygulanmasıdır. Hormon reseptörü pozitif hastalarının tedavisinin belkemiğini hormonal manipülasyonlar oluşturur; hormon direnci gelişmesi, hızlı seyirli hastalık veya çok yüksek tümör yükü varlığında sitotoksik ajanlara başvurulur. Hormon reseptör negatif hastaların temel tedavisi ise kemoterapidir; trastuzumab ve diğer hedefe yönelik ajanlar da c-erbB2 artmış ekspresyonu olan hastalarda çok etkili bir tedavi seçeneğidir (132).

Metastatik meme kanseri tedavisinde değişik hormonal tedavileri ardışık olarak kullanmak klinik pratikte sık olarak uygulanan bir yöntemdir. Özellikle hastanın daha önceki endokrin tedaviye verdiği yanıt, hastalığın yayılım bölgeleri, hastanın genel durumu bu kararda etkilidir. Örneğin operasyondan en az iki yıl geçtikten sonra nüks olan hastaların hormonal tedavilere yanıtı daha iyidir. Cilt, kemik, lenf nodu gibi dokulara metastazı olan hastalar, karaciğer, akciğer, beyin gibi hayatı tehdit eden viseral organ metastazı olan hastalara göre endokrin tedaviler için daha uygun adaylardır. Daha önceden endokrin tedavilere bir süre yanıt vermiş hastaların hormonal manipülasyonlara cevap verme ihtimali daha yüksektir. Yaşlı ve genel durumu düşkün hastalar için endokrin tedaviler daha uygun seçenekler oluşturabilirler (132).

Gerek erken evre, gerek ise metastatik meme kanserli postmenopozal kadınların tedavisinde aromataz inhibitörlerinin tamoksifene üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak aromataz inhibitörlerini birbiriyle doğrudan karşılaştıran klinik çalışmalar mevcut değildir, dolayısıyla tedavi tercihi sıklıkla yan etki profili ve hastanın durumunun sonucu bilinen klinik çalışmalarda ele alınan durumlarla uyumu göz önüne alınarak yapılmaktadır (132).

Trombositler fonksiyonlarını içerdikleri granüller vasıtasıyla gösterirler. Granüller arttıkça MPV büyür. Böylece trombo emboli sıklığı artar.

Bu çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde yapıldı. Tıbbi Onkoloji Kliniği hasta kayıtları üzerinde meme kanseri tanılı hastalar saptanarak tamoksifen

veya aromataz inhibitörü tedavisi alan hastaların tromboemboli öyküleri, nüks hastalık durumu, varsa ölüm tarihi ve laboratuvar parametreleri (wbc, baso, eos, hct, lym, mch, mcv, mono, mpv, neu, pct, pdw, plt, rbc, rdw) incelenmiştir.

Hastalar geriye yönelik incelendiğinde 1634 hastaya ulaşılmıştır.

Hastaların 899 (%55,2) teşhis sırasında menapoz sonrasında 722(%44,3) menapoz öncesinde bulunmuş 9(%0,6) hastanın menapoz öyküsüne ulaşılamamıştır.

Retrospektif olarak yapılan taramada 1,056 (%66,8) hastada östrojen reseptörü pozitif bulunmuş, 525 %(33,2) hastada negatif bulunmuştur. 1,034 %(65,9) hastada progesteron reseptörü pozitif bulunmuştur.536%34,1) hastada negatif bulunmuştur. Hastaların cerb2 mutasyonu için yapılan histolojik boyamada 943(%60,7) hastada negatif, 161 (%10,4 hastada 1 pozitif,188 (%12,1) hastada 2 pozitif, 261(%16,8) hastada 3 pozitif olarak bulunmuştur. FISH(HER2/NEU) mutasyonu ise 80 olguda negatif 53 olguda pozitif olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada hormon tedavisi almayan 477 (%29,6) hasta, tamoksifen kullanan 592 (%36,8) hasta, femera kullanan 202 (%12,5) hasta arimidex kullanan 298 (%18,5) hasta, aromosin kullanan 13 (%0,8) hasta, aromataz inhibitörü diğer kullanan 26 (%1,6) hasta tespit edilmiştir. Bu çalışmada hem aromataz inhibitörü alan hemde tamoksifen alan 167 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Grey ve arkadaşlarının çalışmasında tamoksifenin biyokimyasal ve hematolojik etkilerini inceledikleri çalışmada Hb, RBC, Htc değerlerinin tamoksifen tedavisi sonrasında azaldıklarını bulmuşlardır (133).

Karagöz ve arkadaşlarının tamoksifen ve anastrozole meme kanserinde adjuvan kemoterapide MPV değişimini incelediği çalışmada tamoksifen tedavisi sonrası lenfosit sayısında artış tespit etmişlerdir. Her iki ilaç sonrası WBC de artış tespit edilmiştir (134).

Manucci ve arkadaşlarının tamoksifen kullanımında hemostatik faktörleri incelediği çalışmada tamoksifen tedavisi alan kadınlarda Htc, Hb, Plt düzeylerinin düştüğünü bulmuşlardır (135).

Birkaç çalışma da tromboembolik hastalıklarla yüksek MPV değerinin ilgili olduğu gösterilmiştir. Butterword ve arkadaşları inmeli hastalarda MPV ve trombosit sayımını incelemiş ve yüksek MPV değerinin iskemi ile ilişkili olduğunu saptamıştır.

Muscari ve arkadaşları yüksek MPV değerinin inmenin ciddiyeti ve iskemik lezyon boyutu ile ilgili olduğunu saptamıştır (136).

Martin ve arkadaşları MPV nin M.İ. geçiren hastalarda tekrarlayıcı iskemik kalp hatalılığı ve ölüm için incelendiğinde MPV artışının prognozu kötü etkilediği gösterilmiş, trombosit sayıları ile ilişki saptanamamış (137).

Endler ve arkadaşları M.İ. geçiren ve sağlıklı hastaları karşılaştırdıkları çalışmada yüksek MPV değeri olan hastalarda M.İ. için daha yüksek risk faktörü olduğunu göstermiş (138).

İnancı ve arkadaşları kolon kanserli hastalarda yaptığı çalışmada xelox veya bevacizumad kullanan hastalarda hematolojik parametreleri izlemiş kemoterapi öncesi ve üç kür kemoterapi sonrası değerleri karşılaştırmış. Nötrofil değerleri arasında anlamlı fark çıkmamış fakat trombosit sayısı yüksekliği ile prognoz arasında anlamlı fark bulmuşlardır (139).

Karvelles ve arkadaşlarının kapasitabin tedavisi alan meme ca'lı hastalarda retrospektif yaptığı çalışmada MCV değerlerinde büyüme saptanmış bunun doz ve zamanla ilişkisi gösterilmiştir (140).

Noh ve arkadaşları nötrofil sayısını meme, kolon, akciğer ve genital kanserler gibi bazı kanser türleri için prognostik faktör olarak elde etmişlerdir (141).

Kılınçalp ve arkadaşları kanserli hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında ameliyat öncesi Nötrofil, MCV ve PLT değerleri oldukça yüksek saptamışlardır(142).

Bizim yaptığımız çalışmada tromboemboli öyküsüne rastlanamamıştır, Tüm olgularda Tamoksifen (TMX) ve Aromataz inhibitörü (A.İ) hormon gruplarına göre önceki ve sonraki hemogram değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde önceki LENFOSİT, HGB, HCT, MCV ve MCH değerleri; sonraki Nötrofil ve RDW

değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0,05$). Aromataz inhibitörü kullanan grupta tamoksifen kullananlara göre anlamlı çıkan LENFOSİT, HGB, HCT, MCV ve MCH değerlerinde büyüme veya artma bulunmuştur. 1 yıl sonraki değerlerde ise RDW ve Nötrofilde artma bulunmuştur. MPV değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

TMX grubu olgularda önceki ve sonraki hemogram parametreleri dağılımı incelendiğinde; WBC, Nötrofil, lenfosit, PLT, MCV, MPV, PCT, MCH ve PDW değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). MCV de büyüme diğerlerinde ise azalma ya da küçülme saptanmıştır.

Aromataz inhibitörü alan gruptaki olgularda önceki ve sonraki hemogram parametreleri dağılımı incelendiğinde; MCHC dışındaki bütün değişkenlerde önceki ve sonraki değerlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$) RDW ve MCV de büyüme MPV dahil olmak üzere diğerlerinde küçülme yada azalma saptanmıştır.

Hematolojik belirteçler rutin tetkiklerdir. Pahalı ve karmaşık tetkiklere kıyaslandığında düşük maliyetli olup kolay ve uzaktan takip sağlar. Tekrarlanabilirliği kolaydır.

Benoy ve arkadaşları trombositler kanser ilerlemesinde anjiogenezi teşvik ederek tümör büyümesinde rol oynamaktadır. Trombosit sayısı ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) arasında doğrudan bir ilişki gösterilmiştir (143).

Keskin ve arkadaşları yaptığı çalışmada kemoterapi alan hastalarda MPV ve lökosit sayısının önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermişler diğer hematolojik değişkenlerde anlamlı bir fark bulamamışlardır (144).

Çalışmamız ancak güvenilir kayıtlarla mümkün olmaktadır. Bunun içinde hemogram parametrelerinin belirli bir zamanda aynı koşullarda, mümkünse aynı cihazla belirli aralıklarla kalibre edilerek yapılması gerekliydi. Hastane koşulları ve büyük bir popülasyonda çalışılması nedeniyle sağlanamadı.

Hastalar tromboemboli nedeniyle araştırıldığında hiçbir hastaya ulaşılamadı.

5 yıl öncesi meme ca tanılı hastalar alınmış bunların bir yıl sonraki hemogram değerleri alınmıştır. Buda bir çalışma için çok uzun bir süreyi kapsamıştır.

Bu uzun dönemde birçok hasta ölüm veya tedaviye başka yerde devam etmek üzere ayrılmış, çalışmadan çıkarılmak zorunda kalmıştır. Her ne kadar tedavide eksiklik yaratmasa da tedavi eden doktorlar değişmiştir.

6. ÖNERİLER

Bu nedenle daha büyük guruplarda prospektif kohort veya vaka kontrol çalışmalarını ele alınmalı

Mümkün olduğu kadar benzer gruplar alınmalıdır.

Hastaların hematolojik değerleri zaman, süre ve aralık olarak standardize edilmeli

Mümkünse belli araştırmacılar tarafından izlenmeli

Hasta bazında aldığı ek tedaviler gözden geçirilmeli

7. ÖZET

GİRİŞ, AMAÇ: Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Yaklaşık her sekiz kadından biri hayatının bir evresinde mee kanseri ile tanışır. Kanser hastalarında venöz tromboembolizm mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Tüm tromboembolik olayların %15-20 kadarı kanser hastalarında ortaya çıkmaktadır. Kanser venöz tromboembolizm riskini 4-6 kat artırmaktadır. Farklı malignitelere sahip hastaları içeren çalışmalarda, arteriyel ve venöz tromboembolik komplikasyon sıklığının %1-11 civarındadır. Meme kanserlerinin çoğu özellikle post menapozal olanlar hormon reseptörü pozitif yani hormon bağımlı tümörlerdir. Meme kanserinde hormonun etkisini ortadan kaldırmak için önceleri oofektomi gibi cerrahi yöntemler kullanılmıştır. Daha sonraları östrojeni antogonize eden ilaçlar geliştirilmiştir. Tamoksifen ve aromataz inhibitörleri bunlardan birkaçıdır. Bu ilaçların kullanımının tümörün gelişimini durduracağı ve metastaz önleyebileceği düşünülmüştür. Fakat ilaçlar birlikte yan etkilerininide getirmi; tromboemboli bunlardan biridir. İmmobilizasyon, cerrahi girişimler, kemoterapi ve venöz kateter kullanımı ile meydana gelen vasküler hasarlar venöz tromboembolizm için risk faktörleridir..Tromboembolik olaylar ekstremitede ağrı, ödem, göğüs ağrısı, dispne ve nörolojik yakınmalar gibi bulgularla morbiditeyi etkileyebilir. Yine pulmoner emboli ya da inme hastaların ölümüyle sonuçlanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda adjuvan olarak uygulanan aromataz inhibitörlerinin postmenapozal meme kanserli hastalarda tedavi etkinliği ve tolerans açısından tamoksifene üstün olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmamızda; meme kanseri tedavisinde hormonoterapi olarak kullanılan tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin venöz tromboemboli oluşum riski açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ, YÖNTEM: Bu çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde yapıldı. Tıbbi Onkoloji Kliniği hasta kayıtları üzerinde meme kanseri tanılı hastalar saptanarak tamoksifen veya aromataz inhibitörü tedavisi alan hastaların tromboemboli öyküleri, nüks hastalık durumu, varsa ölüm tarihi ve laboratuvar

parametreleri (wbc, baso, eos, hct, lym, mch, mcv, mono, mpv, neu, pct, pdw, plt, rbc, rdw) incelenmiştir.

BULGULAR: Hastalar geriye yönelik incelendiğinde 1634 hastaya ulaşılmıştır. Tromboemboli vakasına rastlanmamıştır. Olguların 1294 (%79,2) izlemleri sırasında nüks olduğu 340 (%20,8) da ise izlemleri sırasında nüks olmadığı bulunmuştur.

Hastaların 280 (%17,2) Ex gerçekleşmiştir. Hastaların 899 (%55,2) teşhis sırasında menapoz sonrasında 722 (%44,3) menapoz öncesinde bulunmuş 9 (%0,6) hastanın menapoz öyküsüne ulaşılamamıştır.

Retrospektif olarak yapılan taramada 1,056 (%66,8) hastada östrojen reseptörü pozitif bulunmuş, 525 (%33,2) hastada negatif bulunmuştur. 1,034 (%65,9) hastada progesteron reseptörü pozitif bulunmuştur. 536 (%34,1) hastada negatif bulunmuştur. Hastaların cerb2 mutasyonu için yapılan histolojik boyamada 943 (%60,7) hastada negatif, 161 (%10,4) hastada 1 pozitif, 188 (%12,1) hastada 2 pozitif, 261 (%16,8) hastada 3 pozitif olarak bulunmuştur. FISH (HER2/NEU) mutasyonu ise 80 olguda negatif 53 olguda pozitif olarak bulunmuştur.

Önceki LENFOSİT, HGB, HCT, MCV ve MCH değerleri; sonraki Nötrofil ve RDW değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p < 0,05$). Aromataz inhibitörü kullanan grupta tamoksifen kullananlara göre anlamlı çıkan LENFOSİT, HGB, HCT, MCV ve MCH değerlerinde büyüme veya artma bulunmuştur. 1 yıl sonraki değerlerde ise RDW ve Nötrofilde artma bulunmuştur. MPV değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

SONUÇLAR: Hemogram parametreleri kolay, ucuz ve rutin tetkiklerdir. Onkolojik hasta takibinde kullanılacaksa belirli bir zamanda, aynı koşullarda, mümkünse aynı cihazla belirli aralıklarla kalibre edilerek çalışılması gerektiği ortaya konmuştur. Bu nedenle daha büyük gruplarda prospektif kohort veya vaka kontrol çalışmaları ele alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, aromataz inhibitörü, letrozol, anastrozol, tamoksifen

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is the most common cancer all over the world and makes about 30% of all malignancies in women. Almost one out of eight women experience breast cancer in their life. Venous thromboembolism is a significant cause of mortality and morbidity in the patients with cancer. Almost 15 to 20% of all thromboembolic events occur in the patients with cancer. Cancer increases risk of venous thromboembolism by 4 to 6 folds. In the studies in the patients with different malignancies, rate of arterial and venous thromboembolism is about 1 to 11%. Most of the breast cancers and especially those in the post-menopausal period are hormone receptor positive, that is to say hormone-dependent tumors. Historically, such surgical methods as oophorectomy were used to remove impact of the hormone in the breast cancer. Subsequently, medications antagonizing estrogen were developed. Examples of such drugs include tamoxifen and aromatase inhibitors. It was considered that using these medications would arrest development of the tumor or prevent metastases. Thromboembolism is one of the side effects of these medications. Immobilization, surgical interventions, vascular damage due to chemotherapy and venous catheters are risk factors for venous thromboembolism. Thromboembolic events may impact morbidity with such findings as pain in the limbs, edema, chest pain, dyspnea, and neurological signs. Pulmonary embolism or stroke may result in death. Some studies have found that aromatase inhibitors used as adjuvant therapy were superior to tamoxifen in terms of therapeutic efficacy and tolerance in the patients with post-menopausal breast cancer.

In the present study, it was aimed to compare tamoxifen and aromatase inhibitors used as hormonal therapy in treatment of the breast cancer for risk of venous thromboembolism.

MATERIALS AND METHODS: The present study was a retrospective chart review. History of thromboembolism, status of recurrence, date of death if present, and laboratory parameters (WBC, basophiles, eosinophiles, hematocrit, lymphocytes, MCV, monocytes, MPV, neutrophiles, PCT, PDW, Platelets, red blood cells, RDW) of the patients receiving treatment with tamoxifen or aromatase

inhibitors were reviewed by detecting the patients with diagnosis of breast cancer from the medical records of the patients in the Clinic of Medical Oncology.

FINDINGS: A total of 164 patients were found when they were reviewed retrospectively. No case of thromboembolism was found. It was found that 1294 (79.2%) of the patients recurred during their follow-up and 340 (20.8%) patients didn't show recurrence.

Death occurred in 280 (17.2%) patients. At the time of diagnosis, 899 (55.2%) patients were found to be post-menopausal, 722 (44.3%) pre-menopausal, and no history of menopause was available in 9 (0.6%) patients.

In retrospective screen, estrogen receptor was positive in 1056 (66.8%) patients and negative in 525 (33.2%). Progesterone receptor was found to be positive in 1034 (65.9%) patients. It was negative in 536 (34.1%) patients. Staining for cerb2 mutation was negative in 943 (60.7%) patients, one + in 161 (10.4%), 2 + in 188 (12.1%), and 3+ in 261 (16.8%) patients. FISH (HER2/NEU) mutation was negative in 80 and positive in 53 patients.

Statistically significant differences were found in previous lymphocyte, hemoglobin, HCT, MCV and MCH values; and in later neutrophyle and RDW values ($P < 0.05$). Growth or increase was found in lymphocyte, hemoglobin, HCT, MCV, and MCH values which were significant in the patients using aromatase inhibitors compared to those using tamoxifen. Increases were found in RDW and neutrophyles in the 1 year values. No significant difference was found in MPV values.

CONCLUSIONS: Hemogram parameters are cheap, simple, and routine techniques. It has been demonstrated that they should be used under the same conditions and in the same devices with certain intervals if possible, if they will be used for patient monitoring. Thus, prospective cohort or case-control studies should be conducted with larger patients groups.

Keywords: Breast cancer, aromatase inhibitor, letrozole, anastrozole, tamoxifen

8. KAYNAKLAR

1. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Canser metastasis and angiogenesis: An imbalance of positive and negative regulatin. Cell 1991;64(2):327-36.
2. American Cancer Society, Facts and figures. Atlanta. American Cancer Society, 2004.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, CA. CancerJ Clin 2000;50:7-33.
4. Baring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics. CA CancerJ Clin 1993;43;4-26.
5. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Kayıtlığı. Erişim yeri: <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108> Erişim tarihi: 30/12/2014
6. Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven; 403-25: 1996.
7. Silvenberg E, Lubera J. Cancer Statistics 1987. CA Cancer J Clin 1987;37:19.
8. Rosenbloom AL. Breast physiology: Normal and abnormal development and function. The breast. Comprehensive management of benign and malignant disease. Vol 1. Ed: Kirby IB, Coppeland EM. 2.edition, W.B.Saunders. USA: 38-50; 1988.
9. Farrar WB, Walker MJ, Minton JP, et al. Physiology of the breast. Cancer of the breast. Ed: Donegan WL, Spratt JS. 4.edition. W.B.Saunders USA:43-51; 1995.
10. Haagensen CD. The normal physiology of the breast. Chapter 2. Disease of the breast. Ed: Haagensen CD. 3.edition. W.B.Saunders Philedelphia: 47-55; 1986
11. Mac Mahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: A review. J Natl Cancer Inst 1973;50:21-42.
12. Trichopoulos D, Mac Mahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. JNatl Cancer Inst 1972;48:605-13.

13. MacMahon B, Cole P, Lin TM, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970;43:209-21.
14. Trichopoulos D, Hsieh CC, MacMahon B, et al. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983;31:701-4.
15. Romieu L, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Reviews and meta-analysis. *Cancer* 1990;66:2253-63.
16. Steinberg K, Thacker S, Smith S, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-90.
17. Silleros-Arena M, Delgado – Rodrigues M, Rodriguez - Canteras R, et al. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:286-94.
18. Green S, Chambon P, Parker MG (Ed) et al. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: *Nuclear hormone receptors*. London. Academic Press 1991; 15-38.
19. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, et al. An oestrogen responsive element derived from the 5' region. *Cell* 1986;46:1053-61.
20. Conongiv ML, Chambers JT, Joynick JM, et al. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1989;94(3):247-54.
21. King WJ, De Sombre ER, Jensen EV, et al. Comparison of immunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Research* 1985;45:293-9.
22. Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF and Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. *Histopathology* 1989;15:575-84.
23. Hess KR, Lajos P, Aman U, et al. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78(1):105-18.

24. Tavanssol F. Pathology of the breast. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999; 52-53.
25. Miller WR, Anderson TJ, Jack WJ. Relationship between tumour aromatase activity, tumour characteristics and response to therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37(6):1055-9.
26. Geisler J, King N, Anker G, et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998;4(9):2089-93.
27. Geisler J, Haynes B, Anker G, et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996;74(8):1286-91.
28. Chen S, Selma M, Wang X, et al. What do we know about the mechanisms of aromatase inhibitor resistance? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102(1-5):232-40.
29. Carter CL, Corle, DK, Micozzi, MS, et al. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988;128(3):467-77.
30. Russo J, Calaf G, Russo IH. A critical approach to the malignant transformation of human breast epithelial cells with chemical carcinogens. *Crit Rev Oncog* 1993;4(4):403-17.
31. Decker BC. Books of Ovarian Cancer. American Cancer Society 2003, pp 68.
32. Henderson BE, Bernstein L. The international variation in breast cancer rates: an epidemiological assessment. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18(Suppl 1):11-7.
33. Christian O, Li-Jeen M, Raja S, et al. Double-strand breaks and the concept of short- and long-term epigenetic memory. *Chromosoma* 2011;120:129-49.
34. Sakofaras GH, Lazaris A, Glinatsis MH, et al. Oncogenes and cancer. The genetic basis of cancer. *Latriki* 1994;65:36-51.

35. Casey G, Kurosaki T, Gordon D, et al. The BRCA1 and BRCA2 breast cancer genes. *Curr Opin Oncol* 1997;9(1):88-93.
36. Edward H, Romond MD, Edith A, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
37. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002;94(10):2766-92.
38. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Surveillance Research Program. National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences. Cancer Statistic Branch, 2004.
39. Andersen DE. A genetic study of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:1029-34.
40. Friedman LS, Ostermeyer EA, Lynch EP et al, The search for BRCA-1. *Cancer Res* 1994;54:6374-82.
41. Marmorstein LY, Kiney AV, Chan GK, et al. A human BRCA2 complex containing a structural DNA binding component influences cell cycle progression. *Cell* 2001;104(2):247-57.
42. Vogel VG. Management of the high-risk patient. *Surg Clin North Am* 2003;83(4):733-51.
43. MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst* 1973;50(1):21-42.
44. Olson JE, Sellers TA, Iturria SJ, et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk reduction among women with a family history. *Cancer Detect Prev* 2004;28(5):357-60.
45. Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(1):82-6.

46. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 2002;72(2):107-15.
47. Furberg H, Newman B, Moorman P, et al. Lactation and breast cancer risk. *Int J Epidemiol* 1999;28(3):396-402.
48. Byers T, Graham S, Trzepka T, James M. Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985;121(5):664-5.
49. Oran B, Çelik İ, Erman M, et al. Analysis of menstrual, reproductive, and life-style factors for breast cancer risk in Turkish women: a case-control study. *Med Oncol* 2004;21:31-40.
50. Kvale G and Heuch I. Lactation and cancer risk: is there a relation specific to breast cancer? *J Epidemiol Community Health* 1988;42(1):30-7.
51. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, et al. A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in premenopausal women on island of Guernsey. *Br J Cancer* 1997;75(7):1075-9.
52. Toniolo PG, Lewitz M, Zeleniuch A, et al. Prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(3):190-7.
53. Rossouw JE, Garnet L, Ross L, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
54. Hankinson SE, Zhang S, Hunter Dj, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8(1):65-72.
55. Pike MC, Krailo MD, Handerson BE, et al. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983;2(8356):926-30.

56. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. *J Natl Cancer Inst* 1973;51(5):1479-83.
57. Ingram D, Nottage E, Ng S, Sparrow L, et al. Obesity and breast disease. The role of the female sex hormones. *Cancer* 1989;64(5):1049-53.
58. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist* 2003;8(4):326-34.
59. Sinagra D, Amato C, Scarpilta AM, et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002;6(2-3):55-9.
60. Hamajima N, Hireose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002 Nov 18;87(11):1234-45.
61. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, et al. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982;30(4):427-31.
62. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312(3):146-51.
63. Page DL, Jansen RA, Simson JF et al Historical and epidemiologic background of human premalignant breast disease. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000;5(4):341-9.
64. Dupont WD, Page DL, Parl FF, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994;331(1):10-5.
65. Saftlas AF, Szklo M. Mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1987;9:146-74.
66. Charles E. Low-dose radiation—a cause of breast cancer? *Cancer* 1980;46(4 Suppl):868-73.
67. Finnerty NA, Buzdar AU, Blumenschein GR, et al. Radiation-induced breast cancer. *Arch Intern Med* 1984;144(6):1217-9.

68. Baquet CR, Commiskey P. Socioeconomic factors and breast carcinoma in multicultural women. *Cancer* 2000;88(5 Suppl):1256-64.
69. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Hurray A, Edwards BK. editors. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1994. Bethesda (MD). National Cancer Institute; 1997 NIH Pub. No. 97-2789.
70. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(2):154-62.
71. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365(9473):1769-78.
72. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(3):1-8.
73. Pestalozzi B, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 (Suppl 2):7-10.
74. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of Breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
75. Veronesi U, Alberto I, Marcella DV, et al. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience. In: Bland KI, Copeland EM (Eds.) *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998; 1191-6.
76. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339(14):974-84.
77. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Houghton J, et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-53.

78. Fowble B, Goodman RL, Glick JH, et al. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer, in: Breast cancer treatment-A comprehensive guide to management. St Louis: Mosby Yearbook; 1991.
79. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, et al. Stage T1 and T2 Tumors, In: Perez CA and Brady LW (Eds.). Principles and practice of radiation oncology Philadelphia: JB Lippincott, 1992;877-947.
80. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, et al. Conservation approaches for the management of stage I-II carcinoma of the breast. Milan Cancer Institute Trials. World J Surg 1994;18:70-5.
81. Cohen A, Tabar L, Bergkvist L, et al. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomised trial. J Natl Cancer Inst 1990;82:277-82.
82. Jordan VC. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. Breast Cancer Res Treat 1988;11:197-209.
83. Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C, et al. Anti atherogenic effect of adjuvant antiestrogens: A randomised trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node-positive breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:429-33.
85. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. Arch Int Med 1994;154:2585-88.
86. Jordan VC, Dix CJ, Ailen K. The effectiveness of long term treatment in laboratory model for adjuvant hormone therapy of breast cancer. In Salzman SE, Jones SE (ed): Adjuvant therapy of cancer, pp 19-24. New York: Grune and Stratton, 1979.
87. Jordan VC. Laboratory studies to develop general principles for the adjuvant treatment of breast cancer with antiestrogens: Problem and potential for future clinical applications. Breast Cancer Res Treat 1983;3(suppl):73-86.

88. Newman LA, Vogel VG. Breast cancer risk assessment and risk reduction. *Surg Clin North Am* 2007;87(2):307-16.
89. Schrag D, Kuntz KM, Garber JG, Weeks JE. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *Jama* 2000;283(5):617-24.
90. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1441-5.
91. Holm C, Rayala S, Jirstrom K, et al. Landberg, association between Pak1 expression and subcellular localization and tamoxifen resistance in breast cancer patients. *J of National Cancer Institute* 2006;98(10):671-80.
92. Rayala SK, Molli PR, Kumar R, et al. Nuclear pak 1 in breast cancer packs of tamoxifen sensitivity. *Cancer Res* 2006;66(12):5985-8.
93. Çelik S. Tamoksifen kullanan meme kanserli olguların endometrium patolojileri açısından değerlendirilmesinde transvajinal ultrasonografi ve endometrial biyopsinin yeri; Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. kadın hastalıkları ve doğum kliniği Uzmanlık Tezi 2007; 9-10.
94. Fisher B, Costantino Jp, Wickerham Dl, et al. Tamoksifen for prevention of breast cancer:Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study.*J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88,
95. Powels T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim anlysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoksifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
96. Veronesi U, Maisonnevue P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoksifen: Prelimanry findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998;352:93-7.
97. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, et al. High grade endometrial carcinoma in tamoxifen treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:485-90.

98. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK, et al. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985;69:237-8.
99. Assikis Vj and Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 1995;49:241-57.
100. Fisher B, Constantino JP, Redmond C, et al. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients; Finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527-37.
101. Goldstein SR. Unusual ultrasound appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:447-51.
102. Philip JD, Creasman TW, Bristow RE, et al. Uterine Adenocarcinoma. *Clinical Gynecologic Oncology* 2003;13:664-72.
103. Lu Q, Nakamura J, Savinov A, et al. Expression of aromatase protein and messenger ribonucleic acid in immunoreactive epithelial cells and evidence of functional significance of locally produced estrogen in human breast cancers. *Endocrinology* 1996;137:3061-8.
104. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, et al. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2006;85:1045-8.
105. Karaer O, Oruc S, Koyuncu FM, et al. Aromatase inhibitors: possible future applications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:699-706.
106. Holzer H, Casper R, Tulandi T, et al. New era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006; 85:277-84.
107. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition for ovarian stimulation: future avenues for infertility management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:255-63.
108. Santen RJ. Inhibition of aromatase: insights from recent studies. *Steroids* 2003;68:559-67.
109. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin in Reprod Med* 2004;22:61-78.

110. Elkiran T and Güllü H. Canser and Tromboz. International Journal of Hematology and Oncology 2003;13(2):100-8.
111. Stickland MH, Ossei-Gernig N, Carter A, et al. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction. Thromb Haemost 1998;79:8–13.
112. Wartiovaara U, Perola M, Mikkola H, et al. Association of FXIII Val34Leu with decreased risk of myocardial infarction in Finnish males. Atherosclerosis 1999;142:295–300.
113. Fermo I, Vigano DS, Paroni R, et al. Prevalance of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. Ann Intern Med 1995;123:747-53.
114. Pehlivan S. Tıpta moloküler genetik tanı ve klinik uygulamalar. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007;1:17-21.
115. Sallah S, Wan J, Nguyen N, et al. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost 2002;87:575–9.
116. Chasan-Taber L and Stampfer M. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. Ann Intern Med 1998;128:467–77.
117. Heit J, Silverstein M, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, Cohort Study. Arch Intern Med 1999;159:445–53.
118. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism, a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809–15.
- 119- Reichardt P, Kretzschmar A, Biakhov M, , et al. A phase III double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of daily lowmolecular weight heparin (dalteparin sodium, Fragmin) in preventing catheter-related

complications in cancer patients with central venous catheters. *Clin Oncol* 2002;21:1474

120. Dvorak H, Colman W, Hirsh J. Abnormalities of haemostasis in malignant disease. In:Haemostasis and thrombosis. 3rd ed. Philadelphia (PA)7 Lippincott; 1994;1238–54.

121. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;84:437–45.

122. Buller HR and Wouter ten Cate J.Primary venous thromboembolism and cancer screening. *N Engl J Med* 1998;338:1221-2.

123. Hillen HFP. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol* 2000;11(3):273-6.

124. Gezer S. Kanser ve tromboz. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi VIII. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 2003;75-80.

125.Altıay G. Akciğer kanserli olgularda tromboz ve profilaktik varfarin tedavisinin etkinliği' Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık tezi 2006;22

126. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Eng J Med* 2003;349:109-11.

127. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.

128. Prandoni P. Cancer and thromboembolic disease: how important is the risk of thrombosis? *Cancer Treat Rev* 2002;28:133-6.

129. Arseven O. Pulmoner embolide klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M (Editör). Eskişehir: Metin Ofset Matbaacılık 2001; 65-110.

130. Gülsün M and Goodman LR. CT for the diagnosis of venous thromboembolic disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:367-73.

131. King MC, Wicand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical

Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001;286(18):2251-6.

132. Yeniova ÖA. Anastrozol veya Letrazol Kullanmış Meme kanseri Hastalarında eksemestan tadevisinin etkinliği ve tedavi başarısının klinik ve laboratuvar parametreler ile ilişkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2009. Sayfa 69-75.

133. Grey AB, Evans MC, Kyle C, Reid IR. The anti-oestrogen tamoxifen produces haemodilution in normal postmenopausal women. J Intern Med 1997;242:383–8.

134. Karagoz B, Bilgi O, Alacacioglu A, et al. Mean platelet volume increase after tamoxifen, but not after anastrozole in adjuvant therapy of breast cancer Med Oncol 2010;27:199–202.

135. Mannucci PM, Bettega D, Chantarangkul V, et al. Effect of tamoxifen on measurements of hemostasis in healthy women. Arch Intern Med 1996;156:1806–10.

136. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. Thromb Res .2009 Feb;123(4):587-91

137. Martin JF, Bath PM, Burr ML, et al. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. Lancet 1991;338:1409–11.

138. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. Br J Haematol 2002;117:399–404.

139. Mevlude I, Ayse OD, Karaca H, et al. Haematologic Parameters in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Capecitabine Combination Therapy Reseach. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(1):253-6.

140. Karvellas CJ, Sawyer M, Hamilton M, et al. Effect of capecitabine on mean corpuscular volume in patients with metastatic breast cancer. Am J Clin Oncol 2004;27(4):364-8.

141. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2013;16:55-9.
142. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O, et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets* 2014;25(8):592-4.
143. Benoy I, Salgado RC, Vermeulen PB, et al. Platelet number and interleukin-6 correlate with VEGF but not with bFGF serum levels of advanced cancer patients. *Br J Cancer* 1999;80(5-6):892-7.
144. Keskin S, Güler T, Kalkan H, et al. Pulmonary embolism and hematologic outcome in cancer patients initiating chemotherapy. *Indian Journal of Cancer* 2014;51(3):303-5.