

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE ADJUVAN TRASTUZUMAB
TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA RETROSPEKTİF
ETKİNLİK VE YAN ETKİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Selin KARKIN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2017-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE ADJUVAN TRASTUZUMAB
TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA RETROSPEKTİF
ETKİNLİK VE YAN ETKİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Selin KARKIN

YÜKSEKLİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2017-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkolojik Eğitim ve Klinik Araştırma Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 23/05/2017

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Ali Murat TATLI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve
Araştırma Hastanesi



Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/.....sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Narin DERİN

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Selin KARKIN



Prof.Dr.Hasan Senol COŞKUN



TEŐEKKÜR

Tezime başladığım günden itibaren; bilimselliğini, ekip ruhunu her türlü desteği ve yardımı ile yanımda olan, saygıdeğer danışmanım Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN'a,

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda çalışmaya başladığım ilk günden beri bana bilgi ve becerilerimi geliştirmemde her zaman yardımlarını esirgemeyen ve yanımda olan saygıdeğer hocam Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya,

Tezimin kardiyak verilerini toplama aşamasında bana yardımcı olan değerli hocam Kardiyoloji Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr. Murathan KÜÇÜK'e,

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bana destek olan Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda görev yapmakta olan tüm çalışanlarına,

Tezimi bugüne getirmemde bana en büyük desteği veren ve her aşamada yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Zehra BOZTEPE'ye

Ve son olarak, her daim bana inanıp, destekleyen, attığım her adımda yanımda olan sevgili eşim İlker KARKIN'a,

Sonsuz teőekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

ÖZET

Amaç: Her2 molekülüne karşı geliştirilen rekombinant bir monoklonal antikor olan trastuzumab, Her2 pozitif meme kanseri tedavisinde temel tedavidir. Çalışmamızda trastuzumabın adjuvan kullanımındaki etkinliğinin ve yan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2010-2015 yılları arasında Her2 pozitif erken evre meme kanseri tanısı ile trastuzumab tedavisi alan olgular retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların demografik, klinik, patolojik, tedavi, yan etki ve sağkalım bilgileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 93 hasta alınmıştır. Hastaların 89'u (%93.5) 1 yıllık trastuzumab tedavisini tamamlamıştır. Dört hastanın (%4,3), birinde (%1.07) tedavisinin 6. ayında pulmoner emboli, diğer 3 hastada da (%3,22) kardiyotoksisite (2 hastada tedavilerinin 6. ayında ve bir hastada da tedavisinin 8. ayında) görülmüştür. Çalışmada 2 hastada tanının 2. yılında progresyon saptanmıştır. Çalışmamızda 36. ay progresyonsuz sağkalım oranı %97, hesaplanan ortalama hastaliksız sağkalım süresi 84.1 ay bulunmuştur. Çalışmada sadece 1 hasta pulmoner emboli nedeniyle ex olmuştur, 36. ayda ortalama genel sağkalım %98 hesaplanan ortalama genel sağkalım süresi 85.1 ay bulunmuştur.

Sonuç: Trastuzumab erken evre meme kanserinde etkin ve güvenle kullanılmaktadır. Bu çalışmada ki etkinlik ve yan etkilerini yapılmış önceki büyük çalışmalarla karşılaştırdığımızda kliniğimizle anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, adjuvan tarastuzumab, yan etki

ABSTRACT

Objective: Trastuzumab, a recombinant monoclonal antibody against Her2, is the primary treatment for Her2 positive breast cancer treatment. The aim of this study were evaluating the efficacy and side effects of trastuzumab in adjuvant use.

Method: Her2 positive early stage breast cancer cases which were diagnosed in Akdeniz University Faculty of Medical Oncology Department between 2010-2015 and trastuzumab treatment taken were reviewed retrospectively. All cases were evaluated for demographic, clinical, pathological, treatment, side effects and survival data.

Results: Ninety three patients were included for the study. A total of 89 (93.5%) patients completed trastuzumab treatment 1 year. Four patients (4,3%) ceased treatment because of the following side effects: pulmonary embolism in 1 patient (1.07%), cardiotoxicity in other three patients (3,22%). In our study 2 patients progression was detected in the second year of diagnosis. Thirty six months disease free survival was 97%, calculated mean progression free survival time was 84.1 months. In the study only 1 patient died due to pulmonary embolism, overall survival was 98% and calculated mean overall survival time was 85.1 months.

Conclusion: The results suggest that trastuzumab as adjuvant therapy for early breast cancer may be effectively and safely. In this study, the efficacy and side effects in patients with breast cancer who received trastuzumab treatment were not significantly different from our previous studies when compared to previous several studies.

Key Words: breast cancer, adjuvant trastuzumab, side effect

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Meme Fizyolojisi ve Anatomisi	3
2.2. Meme Kanseri Patogenezi	4
2.3. Meme Kanserinde Risk Faktörleri	4
2.3.1. Demografik özellikler	4
2.3.2. Reprodüktif Öykü	5
2.3.3. Ailesel risk faktörleri	5
2.3.4. Çevresel Faktörler	6
2.3.5. Diğer Faktörler	8
2.4. Meme Kanserinde Tarama ve Tanılama	8
2.5. Meme Kanseri Patolojisi	10
2.6. Meme Kanserinde Evreleme	12
2.7. Meme Kanserinde Tedavi	18
2.7.1. Meme Kanserinde Yan Etkiler	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1. Verilerin Toplanması ve Analizi	22
4. BULGULAR	
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	23
4.2. Hastaların Tedavi Özellikleri	25
4.3. Hastaların Yan Etki Özellikleri	25
4.3.1. Kardiyotoksisite	26
4.4. Hastaların Progresyon ve Sağkalım Özellikleri	27
5. TARTIŞMA	28
5.1. Analiz	36

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

39

KAYNAKLAR

40

ÖZGEÇMİŞ

45



SİMGELER ve KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
BMI	: Body mass index
CEP17	: Kromozom 17 sentromer polimorfizm
DCIS	: Duktal Karsinoma In Situ
Dens	: Yoğun meme dokusu
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EKO	: Ekokardiyografi
ER	: Östrojen reseptörü
FISH	: Fluoresan in situ hibridizasyon
GLOBACAN	: Global cancer statistics
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IDC	: İnvaziv duktal karsinom
IHK	: İmmunohistokimya
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
LCIS	: Lobular Carcinoma in Situ
LVEF	: Left ventricular ejection fraction
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRM	: Modifiye radikal mastektomi

PR	: Progesteron reseptörü
ROLL	: Radio nuclide guide occult lesion localization
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik program (Statistical Package for Social Sciences)
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz
Tru-cut	: Kor biyopsi, kesici iğne biyopsisi
US	: Ultrasonografi
WHI	: Kadın Sağlığı Girişimi (Women's Health Initiative)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)	1
Şekil 2.1.	Meme anatomisi	4
Şekil 2.2.	Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları	18
Şekil 4.1.	Hastaların evrelerine göre dağılım grafiği	24
Şekil 4.2.	Progresyonsuz sağkalım Grafiği	27
Şekil 5.1.	NSABP B-31 Çalışma dizaynı	29
Şekil 5.2.	HERA Çalışma dizaynı	31
Şekil 5.3.	BCIRG 006 Çalışma Dizaynı	33
Şekil 5.4.	FIN HER Çalışma Dizaynı	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Meme kanseri türlerinin histopatolojik sınıflandırması	12
Tablo 2.2.	AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda T sınıflaması	14
Tablo 2.3.A.	AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM yedinci versiyonunda klinik ve patolojik N sınıflaması	15
Tablo 2.3.B.	AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda klinik ve patolojik N sınıflaması	16
Tablo 2.4.	AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki M sınıflaması	17
Tablo 2.5.	AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki TNM evre grupları	17
Tablo 4.1.	Hastaların yaş guruplarına göre dağılımı	23
Tablo 4.2.	Hastaların patolojik alt tiplere göre dağılımı	23
Tablo 4.3.	Histopatolojik boya pozitifliği, ER ve PR dağılımları	24
Tablo 4.4.	Hastaların eşlik eden kronik hastalık sayıları dağılımı	24
Tablo 4.5.	Hastaların kemoterapi rejimleri dağılımı	25
Tablo 4.6.	Hastalarda görülen Grade 3 ve 4 yan etkiler	26
Tablo 4.7.	Hastaların LVEF verileri analiz sonuçları	26
Tablo 5.1.	NSABP B-31/NCCTG N9831 ortak analiz sonuçları	30

Tablo 5.2.	HERA Çalışması Sonuçları	32
Tablo 5.3.	BCIRG 006 Çalışma Sonuçları	34
Tablo 5.4.	FIN HER Çalışma Sonuçları	36
Tablo 5.5.	Yapılan Çalışmaların Karşılaştırılması	38



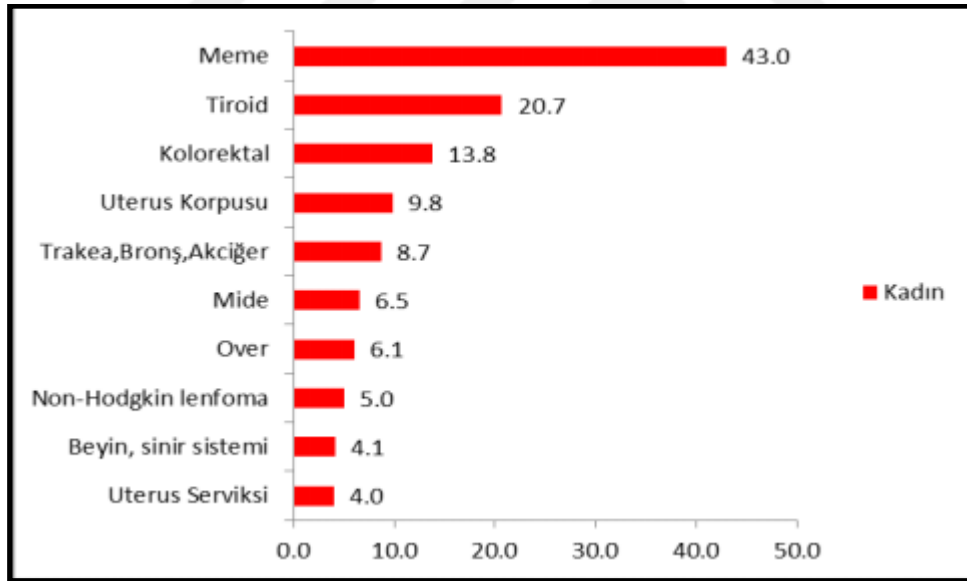
1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerde DNA'nın (Deoksiribo nükleik asit) hasarı sonucu hücrelerin kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalmasıdır.

GLOBOCAN (Global cancer statistics) 2012 verilerine göre 2012 yılında Dünya'da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur.

Dünyada en çok tanı konulan kanserler akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) iken kanserden ölümlerin ise en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mide (%8,8) kanserinden gerçekleştiği belirtilmiştir.

Türkiye 2014 istatistikleri 2017 de yayınlanmış ve en sık görülen kanser meme kanseri olarak rapor edilmiştir. Şekil 1.1'de kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserinin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

Meme kanseri tanısı alan hastalarda tedavi cerrahi, radyoterapi ve ilaç tedavisi olarak üçe ayrılmıştır. Meme kanserli hastalarda teşhis esnasında mikrometastatik olarak yayılmış olan tümör hücrelerinin olabileceğinin gösterilmesi ve primer lokal cerrahi ve radyoterapiye sistemik kemoterapi ve hormonal moleküler hedef tedavilerin eklenmesinin nüks riskini azalttığı ve sağkalımı uzattığının gösterilmesi meme kanserinde adjuvan tedavileri oluşturmuştur.

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörlerinden HER2/neu, pozitifliği yeni moleküler hedef tedaviler için açılım noktalarından birisini oluşturmaktadır. Bu reseptöre yüksek özgüllüğü olan trastuzumab rekombinant insan monoklonal antikordur ve antikor temelli hedeflenmiş antikanser tedavisinin bir örneğidir. Meme kanserli hastaların yaklaşık %15 ila 25'inde HER-2 proteininin aşırı ekspresyonu ya da HER-2 geninin amplifikasyonu meydana gelmekte ve bu duruma hastalık rekürrensinde artış eşlik etmektedir. Trastuzumab, HER-2 molekülüne karşı geliştirilen rekombinant bir monoklonal antikor olup, meme kanserinin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (Öztop, 2007).

Meme kanserini tedavisinde kullanılan ilaçlara spesifik olarak çok sayıda yan etkileri vardır. Miyelosüpresyon ve gastrointestinal toksisite daha çok biliniyorken kardiyotoksisite için farkındalık daha azdır. Kanser tedavisinde bilinen önceden var olan kalp hastalığı varsa onkolojik tedavinin kardiyotoksik etkileri açısından daha dikkatli sorgulamak gereklidir. (Jelovac ve Wolff, 2012).

Bu tez projesi kapsamında erken evre meme kanseri tanısı almış HER2 pozitif hastaların adjuvan trastuzumab tedavisinde ki etkinlik, yan etkilerin özellikle kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Meme kanseri tüm dünyada kadın kanserleri içinde en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Dünyada kanser olan her 4 kadından biri meme kanseridir. Uluslararası Kanser Ajansı Başkanı Dr Wild meme kanserinin özellikle yaşam koşullarındaki değişiminden kaynaklandığını ifade etmiştir. Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek, meme kanserinden ölüm ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür. Dr. Wild, bu durumun az gelişmiş ülkelerde yaşayan kadınların meme kanseri teşhis, tarama ve tedavi hizmetlerine ulaşmaktaki sıkıntıdan kaynaklandığını belirtmiştir. Bu yüzden, özellikle az gelişmiş ülkelerde meme kanserinin erken teşhis, tarama ve tedavisine yönelik çabaların artırılması gerekliliği üzerinde durmuştur (<http://www.kanser.gov.tr>, Erişim tarihi: 01.04.2017).

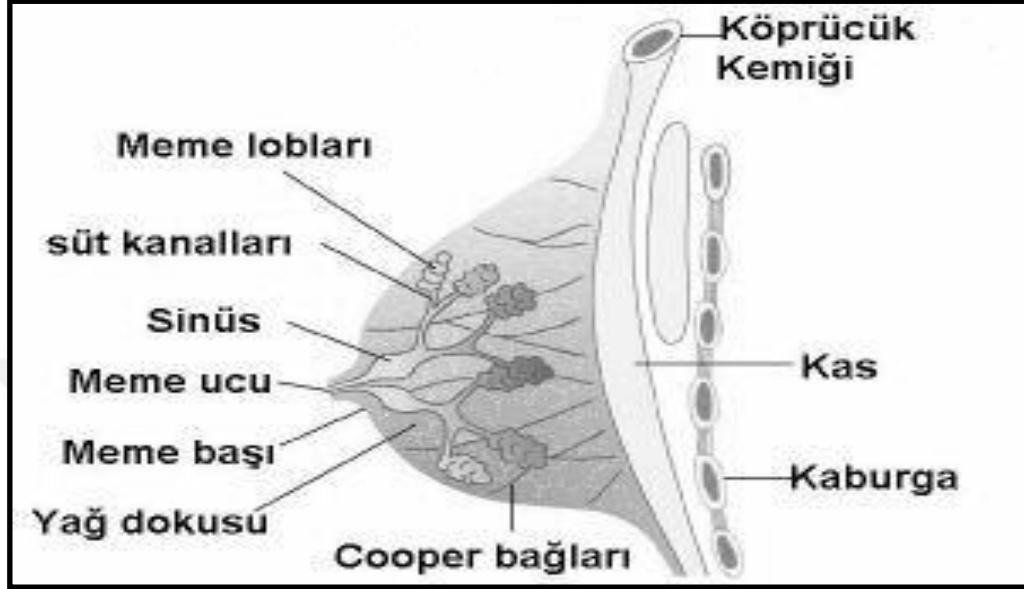
2.1. Meme Fizyolojisi ve Anatomisi:

Meme, epitel dokuya eşlik eden fibröz ve destek dokulardan, salgı bezlerinden ayrıca değişken miktarda yağ dokusundan oluşmuş; bol miktarda kan ve lenf damarı ile beslenen bir yapıdır. Vücudun göğüs ön duvarında pektoral bölgede yerleşmiş olup, yaklaşık olarak 2. ve 7. kaburgalar arasında sağ ve sol olmak üzere iki adet bulunur.

Her memede, süt üretiminden sorumlu olan, sayısı değişebilmekle birlikte 5 ila 15 adet arası lob bulunur. Her bir lob kendi içinde, daha küçük birimler olan 15-20 adet lobüle ayrılırlar ve her bir lobülün içinde esas süt üretimi ile görevli küçük süt kesecikleri bulunur. Süt keseciklerinden çıkan ince süt kanalları, memenin ön kısmına doğru birleşerek memenin ortasındaki koyu renkli bölge olan areolada meme başına açılırlar. Süt, bu kanalcıklardan gelerek meme ucuna boşalır. Dıştan deri ile kaplı olan bu doku, içten pektoral kaslar aracılığı ile kaburgalara tutunur. Cooper bağları ise, memeye desteklik sağlar ve süt üreten kesecikleri birbirine bağlar (Şekil 2.1).

Kadında meme dokusu yaşam boyu değişim gösterir. Adet dönemleri, gebelik, emzirme, menopoz, kullanılan ilaçlar ve hormonal düzensizlikler meme dokusunun büyüklüğü, şekli ve yapısı üzerinde etkilidir (Özmen, 2012).

Meme dokusunun lenf sıvısı aksiller lenf nodlarına (koltuk altı lenf bezleri) dökülür. Meme hastalıklarında koltuk altı lenf bezlerinde ağrılı veya ağrısız bir büyüme gözlenir. Aksiller lenf nodlarının eksizyonu ve patolojik analizi meme kanserinin evrelendirilmesi ve tedavisinde oldukça önemlidir.



Şekil 2.1. Meme anatomisi

2.2. Meme Kanseri Patogenezi

Normal epitel dokusundan gelişen premalign lezyonlar çeşitli basamakları izleyerek karsinom oluşturur. Atipik hiperplazi premalign bir lezyonken sırasıyla önce karsinomainsitu, invazivkarsinom 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 (Decker, 2003; Sönmez, 2014).

2.3. Meme Kanserinde Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür (Koçak ve Ark., 2011).

2.3.1. Demografik Özellikler

Kadın cinsiyeti en büyük risk faktörüdür ve 100 kat artmış riski ifade eder. Kadın cinsiyeti kadar yaşın ilerlemesinde en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir. Günümüzde bir kadının hayat boyu riski noninvazif meme kanseri açısından 6'da 1 ve invazif meme kanseri bakımından 8'de 1'dir. Bu riskin büyük bölümü yaşın ilerlemesi ile ortaya çıkar. Meme kanseri ile ilgili önemli paradokslardan bir tanesi

de beyaz kadınlarda görülme sıklığının zencilere oranla %20 daha fazla olmasına rağmen, mortalite oranlarının zenci ırkında daha fazla olmasıdır. Etnik farklılıkların büyük oranda yaşam tarzı ve sosyoekonomik durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın verileri ve Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun veri tabanındaki olgular incelendiğinde de ülkemizin batısında meme kanseri insidansının doğusuna oranla yaklaşık 2 kat fazla olduğu görülmektedir. Ülkenin batısı ile doğusu arasındaki sıklık farkının, Türkiye'nin batı bölgelerindeki yaşam tarzının batı toplumlarındakine benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Özmen ve ark., 2009).

2.3.2. Reprodüktif Öykü

Östrojen subtiplerinin (östradiol, östriol, östron) modülasyonu over fonksiyonları ile sağlanır (menarş, gebelik ve menapoz). Menapozdan sonra ise östrojenin ana kaynağı adrenal bezlerden salgılanan dehidroepiandrosterondur ve periferik yağ dokusunda metabolize edilerek östradiol ve östrona dönüşür. Östrojen hormonuna maruz kalınan sürede artış olması, meme kanseri gelişme riskinde artışla ilişkilidir (erken menarş [12 yaşından önce], geçmenapoz [55 yaşından sonra]); östrojene maruz kalınan sürenin azalmasının ise koruyucu olduğu düşünülmektedir. Tam dönem gebelikle ilişkili olan meme epitelinin terminal diferansiasyonu da koruyucudur, dolayısıyla ilk canlı doğumun daha ileri yaşta yapılması ve hiç doğum yapmamış olmak meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir. Nulliparite meme kanseri rölatif riskinde 1.2-1.7 artışa neden olur (Rosner ve ark., 1994).

Multiparitenin meme kanserinden koruyucu etkisi ise tartışmalıdır. İnfertilitenin meme kanseri riskini azalttığı yönündeki veriler ve infertilite tedavisinin meme kanseri riskini ne yönde etkilediği çelişkilidir (Rossing ve ark., 1996; Modan ve ark., 1998).

İndüklenmiş veya spontan düşük yapmanın meme kanseri ile bir ilişkisi gösterilememiştir. Laktasyon meme kanseri riskini azaltmaktadır. Bu etki beklendiği üzere özellikle premenapozal kadınlarda daha belirgindir.

2.3.3 Ailesel Risk Faktörleri

Farklı kanserlerde yapılan aile çalışmaları; etkilenmiş olan hasta bireyin birinci ve ikinci derece yakınlarında kanser riskinin normal popülasyona göre artmış olduğunu

göstermektedir. Kanserin kalıtsal formu; tanı yaşının erken olması, yüksek penetranslı olması, çift olan organlarda bilateral görülmesi, her iki ebeveynden de kalıtılabilmesi ve diğer tip tümörlerle birlikte görülmesi ile karakterizedir. Ailede aynı tip kanserin görülmesi durumunda kalıtsal kanser, farklı tip kanserlerin görülmesi durumunda ise kanser ailesi olarak tanımlanmaktadır.

Aile öyküsü varlığı meme kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür. Bir adet birinci derece akrabada meme kanseri olması, meme kanseri riskini 1.80 kat artırır. İki tane birinci derece akraba varlığında ise bu risk 2.9 kat artar. Meme kanserine yakalanmış olan akraba 30 yaşından önce tanı almış ise risk 2.9 kat, 60 yaşından sonra tanı konmuş ise risk 1.5 kat artar (Familial breast cancer: collaborative reanalysis, 2001).

Moleküler genetik alanındaki gelişmelerle, kansere yatkınlığın kalıtılmasına yol açan farklı genler tanımlanmıştır. Bu genlere ait mutasyonları taşıyan ailelerin/bireylerin yüksek kanser riski taşıdığı bilinmektedir. Kanser genetiğindeki bu hızlı gelişme kanserli olguya ve ailesine yaklaşımı etkilemektedir.

Genel popülasyon riski %10-12 olan meme kanserinde cinsiyet, yaş, menarş ve menopoz yaşı, nulliparite, meme biyopsisinde atipik hiperplazi, obezite, hormon replasmanı, oral kontraseptif kullanımı olarak bilinen genel risk faktörleri yanı sıra yüksek penetranslı ve düşük penetranslı genler, modifiye edici genler ile epigenetik etkenlerin de önem taşıdığı bilinmektedir.

Meme kanseri olgularının %5-10'unun ailesel olduğu bilinmektedir. Meme kanserinden korunmada olduğu kadar kanser taraması ve tedavisinde genetik bilgilerin kullanımı çeşitli kılavuzlarda yerini almıştır.

2.3.4. Çevresel Faktörler

Sosyoekonomik Düzey: Yüksek sosyoekonomik düzey meme kanseri gelişimi açısından 2 kat artmış riski ifade eder. Ancak bu durum bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmez; reproduktif alışkanlıklardaki değişiklik nedeniyle ortaya çıktığı düşünülür.

Radyasyona Maruz Kalma: Özellikle 10-14 yaş arasında, memenin aktif olarak geliştiği dönemde, radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini artırmaktadır.

Hayatın ilk 3 dekatında toraks bölgesine yapılan terapötik radyoterapi işlemi de aynı şekilde meme kanseri riskini artırmaktadır. Kırk beş yaşından sonra radyasyona maruz kalma veya radyoterapi meme kanseri riskini etkilememektedir.

Tanısal amaçla yapılan işlemlere bağlı olarak oluşan radyasyona maruziyetin ise meme kanseri riski ile ilişkisi tartışmalıdır. Genetik geçiş riski olanlar dışında bu risk yok veya dikkate alınmayacak kadar düşük olarak kabul edilir (John ve ark., 2007).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve Oral Kontraseptif Kullanımı: Gerek WHI (Women's Health Initiative) çalışmalarında gerekse de, Bir Milyon Kadın Çalışması'nda, HRT alan kadınlarda, verilen tedavinin tipinden ve yönteminden bağımsız olarak hayatı tehdit eden meme kanserine yakalanma riskinin arttığı ortaya konmuştur. HRT kullanımı sonucu oluşan meme kanseri riski, alkol kullanımı, aşırı kilo (BMI >30 kg/m²), 30 yaşından sonra yapılan ilk doğum, geç menopoz gibi risk faktörlerinden daha farklı değildir. Epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir (Marchbanks ve ark., 2002; Million Women Study Collaborators, 2003)

Alkol Kullanımı: Çalışmalar alkol tüketim miktar ve süresinin de meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Alkol tüketiminin östradiol serum düzeylerini yükselttiği bilinmektedir.

Bir çok çalışmada orta düzeyde alkol alımının (her gün 1-2 kadeh) meme kanseri insidansında %30-50 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Terry ve ark., 2007).

Egzersiz: Fizik aktivitede artış özellikle premenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir. Bu konu çok tartışmalı olmakla birlikte düzenli egzersiz yapılmasının anovulatuvar siklusların sayısını artırarak meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (Tehard ve ark., 2006).

Beslenme Alışkanlığı: Yağ içeriği yüksek yiyeceklerin uzun süreli tüketiminin de serum östrojen düzeylerini yükselterek meme kanseri riskinde artışa katkıda bulunduğunu düşündüren bazı kanıtlar vardır. Ancak konuyla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Soya yağı tüketiminin artırılması ile meme kanseri riskinde azalma arasındaki ilişki belirsizdir. Bu nedenle batılı toplumlarda yaşayan kadınlara

meme kanserini önlemek amacıyla soyadan zengin diyet önerilmesi konusunda güçlü kanıtlar yoktur. Ancak bir zararı olduğu da düşünülmemektedir.

2.3.5. Diğer Faktörler

Vücut Kitle İndeksi (BMI): Aşırı kilolu veya obez kadınlarda postmenapozal meme kanseri daha sık görülmektedir. HRT kullanmayan postmenapozal kadınlar menapozdan sonra 10 kg veya daha fazla kilo verirlerse, kilo vermeyenlere oranla daha az risk taşırlar. Premenapozal aşırı kilolu kadınlarda ise risk olmayanlara oranla daha düşüktür (Mahoney ve ark., 2008).

Proliferatif Meme Lezyonları (Atipi İçermeyen ve İçeren): Proliferatif meme lezyonlarından özellikle sitolojika tipi içerenler hem noninvazif hem de invazif meme kanseri için risk faktörüdürler. Atipi içermeyen bir proliferatif lezyonda (kompleks fibroadenom, moderate veya floridhiperplazi, sklerozanadenozis, intraduktal papillom) hafif bir artış söz konusu iken atipi içeren proliferatif lezyonlarda (atipik lobular hiperplazi, atipik duktal hiperplazi) risk daha yüksektir. Atipik multifokal olduğunda ise risk 10 kat artar (Degnim ve ark., 2007).

Kişisel Meme Kanseri Öyküsü: Kişisel invaziv veya in situ meme kanseri öyküsü kontralateral memede invaziv kanser gelişme riskini artırır. Insitu lezyonlarda kontralateral invaziv meme kanseri riski 10 yıllık %5'dir. İnvaziv meme kanseri olanlarda ise kontralateral meme kanseri gelişme riski premenopozal kadınlarda yıllık %1 ve postmenopozal kadınlarda yıllık % 0.5 artar (Fisher, 2007).

Dens (Yoğun Meme) Meme Yapısı: Bağımsız bir faktör olarak artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Mamografik olarak dens meme yapısına sahip olan kadınlarda riskin 4-5 kat artmış olduğu düşünülür (Boyd ve ark., 2007; Boyd ve ark., 2005; McCormack ve Santos Silva, 2006).

2.4. Meme Kanserinde Tarama ve Tanılama

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

Erken Tarama ve Tanı Yöntemleri: Kendi kendine meme muayenesinde kişi 20’li yaşlardan itibaren premenepozal kişilerde adet siklusunun 5-7. günleri arasında, postmenapozal kişilerde ise her ayın aynı gününde yapılmalıdır.

Klinikte meme muayenesi 20-40 yaş arası her 3 yılda bir, 40 yaştan sonra yılda bir yapılması önerilir. Üst yaş sınırı yoktur.

Mamografi taramaları 2010 meme kanseri konsensus kararlarına göre ülkemizde hiçbir şikayeti ve aile olmayan 40 yaş üstünde yılda birkez olarak planlanmıştır.

Aile öyküsü olan kişilerde ise mamografi taramaları ailede görülen yaştan 10 yıl önce başlamalıdır, eğer 25 yaşın altına denk geliyorsa mamografi yerine MRG (Manyetik rezonans görüntüleme) tetkiki yapılabilir.

Semptomatik kişilerde tanılamalar 35 yaşın altında US (Ultrasonografi) gerekirse mamografi 35 yaşın üstünde mamografi artı US tercih edilmektedir.

US tetkiki meme tarama ve tanılamalarında; solid kist ayrımı, lezyon karakterizasyonu, başka lezyon varlığının araştırılması ve biyopside rehber yöntem olarak kullanılmaktadır.

Tarama yöntemleriyle belirlenen şüpheli memeye yaklaşım; 35 yaş üstü kişilerde ele gelen kitle var ise mamografi sonucuna göre malign kitleye biyopsi, şüpheliyse önce US önerilir ve US sonucuna göre takibine devam edilir. 35 yaş altı kişilerde klinik tanıya ek olarak US tetkiki ve sonucuna göre de diğer yaklaşımlar takip ya da biyopsi ile devam edilir.

Biyopsi Yöntemlerinde Ele Gelen Kitlelere Yaklaşım:

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB): Temel mantığı kitleden hücre alma prensibine dayanır. Alınan materyal lama yayılır, alkolle tesbit edilir ve patolojiye yollanır. 10 veya 20 cc enjektör, 22–25 gauge (kalibre) iğne ve 2 adet lam yeterlidir.

Kor biyopsi (Tru-cut): Kor biyopsisi malign hastalık tanısında son yıllarda daha çok kullanılan ve çoğu zaman bir kez yapılarak erken tanı sağladığı ve tedaviye geçiş süresini kısalttığı için tercih edilen bir uygulamadır. Kor iğneleri, örnek toplama aracı olan iç trokar ve bunu çevreleyen kesici bir kanülden oluşur. 14–16 gauge

(kalibre) iğnelerle doku sütunu alımına olanak sağlar. Ateşleme yapan özel tabancası bulunur. 1.5–2 cm uzunluğunda doku alımını mümkün kılar.

Cerrahi biyopsi (insizyonel, eksizyonel biopsi): Memedeki kitlenin bir kısmı veya tümünün cerrahi eksizyonla çıkarılmasıdır. Tanı amaçlı bir bölümünün çıkarılmasına insizyonel biyopsi, kitlenin tümünün çevre sağlam doku ile çıkarılmasına eksizyonel biyopsi denir.

Ele Gelmeyen (Nonpalpabl) Kitlelere Yaklaşım:

Ameliyat öncesi tel yerleştirme: Mamografi ve US ile saptanabilen ele gelmeyen lezyonlar tel ile işaretleme tekniği ile çıkarılırlar. Telin ucunun lezyonun içinde ya da 1 cm'ye kadar komşuluğunda olması halinde işaretleme başarılı kabul edilir. Olgulara işaretleme yapıldıktan sonra ameliyathane ortamında genel anestezi altında cerrahi eksizyon uygulanır. Telle işaretli alan en az 1cm sağlam çevre doku ile birlikte çıkartılmalıdır. Spesimengrafisi alınarak işaretlenen lezyonun, yeterli çevre dokusu ile birlikte tam olarak çıkarılıp çıkarılmadığı, işaretlemeyi yapan radyolog tarafından kontrol edilmelidir.

ROLL (Radio nuclide guide occult lesion localization): Palpe edilemeyen lezyonlarda tel ile işaretlemeye alternatif olarak en çok kullanılan tekniktir. Tekniğin temel prensibi lezyon içine çevre dokulara dağılmayan teknesyum 99 ile işaretlenmiş makroagregatalbuminin ultrason veya mamografi altında lezyon içine verilmesi ve gama prob yardımı ile lezyonun çıkarılmasıdır. Toplanan dokular vakit geçirilmeden histolojik tanının konulması adına patoloji laboratuvarlarına gönderilir. Hasta kimlik bilgileri, memenin tarafı (sağ-sol), yapılan cerrahi girişimin türü ve hastayla ilgili diğer bilgileri kapsayan bir klinik gönderme formu eşliğinde materyal laboratuvara iletilmelidir. Diğer bilgiler duruma göre değişebilmekle birlikte ailevi kanser ya da meme kanseri öyküsü, daha önce meme karsinomu yönünde geçirilen cerrahi tedaviler, neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ya da hormonal tedavi öyküsü mutlaka patoloğa bildirilmesi gereken, eksik olduklarında patolojik değerlendirmeyi yetersiz hale getirebilecek durumlardır (Baskan ve ark., 2012).

2.5. Meme Kanseri Patolojisi

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 noninvaziv ve invaziv olmak üzere ikiye ayrılır. IDC (İnvaziv duktal karsinom) en sık görülen meme kanseri tipidir. Yaklaşık %80 vakayı bu tip oluşturur. Komedokarsinom invaziv duktal karsinomun varyantıdır. DCIS (Duktal Karsinoma In Situ) 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' dir (Lobular Carcinoma in Situ).

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 (Tablo 2.1)

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 (Sönmez, 2014).

Tablo 2.1. Meme kanseri türlerinin histopatolojik sınıflandırması (Sönmez, 2014)

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	
	2. İnvaziv a. İnvaziv duktal karsinom b. İntraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom c. İnvaziv lobüler karsinom d. Müsinöz karsinom e. Medüller karsinom 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

2.6. Meme Kanserinde Evreleme

Tanı almış hastalarda, kanserin yaygınlık derecesinin belirlenmesi için kullanılan sınıflandırma sistemine evreleme denmektedir. Evrelemede patolojideki veriler kullanılarak hastalar gruplandırılır. Hastalarda evreleme yaparak bazı kazanımlar elde edilmeye çalışılır. Evreleme ile her hasta için en uygun tedavi şeması belirlenir, hastalık seyri tahmin edilir, tedavi sonuçları karşılaştırılabilir.

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in yayınladığı TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemidir.

TNM evreleme sisteminin temelinde tümörün davranışını belirleyen majör morfolojik özellikler vardır. Bunlar; tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodlarında tutulum varlığı ve genişliği (N) ve uzak metastaz (M) varlığıdır. TNM sisteminde klinik, patolojik, nüks ve otopsi olmak üzere 3 adet sınıflandırma yöntemi bulunmaktadır (Tablo 2.2, 2.3, 2.4, 2.5).

Klinik evrelemede (kTNM), primer tümör tedavi edilmeden önceki bulgular değerlendirilir ve bu bulgulara göre lokal veya bölgesel tedavi önerileri ortaya konur. Klinik evreleme için fizik muayene, görüntüleme yöntemleri (mamografi ve ultrasonografi) ve patolojik yöntemler (tru-cut biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi) kullanılarak tümör ve lenf bezlerinin durumu belirlenir. Fizik muayenede meme, cilt ve lenf nodları (aksiller, supraklavikuler, servikal) dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Görüntüleme yöntemleri ile tümör boyutu, göğüs duvarı invazyonu, bölgesel veya uzak metastaz varlığı araştırılmalıdır.

Patolojik evrelemede (pTNM), cerrahi sonrası tümörün, lenf bezlerinin ve eğer varsa uzak metastazların durumu patolojik olarak değerlendirilir. Bu sınıflandırmanın hem prognoz belirlenmesinde hem de adjuvan tedavinin planlanmasında yararı vardır (<http://www.ebulten-senaturk.org/>, erişim tarihi: 01.04.2017).

Tablo 2.2. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda T sınıflaması

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
	Tis Karsinoma in situ
	Tis (DKİS) Duktalkarsinoma in situ
	Tis (LKİS) Lobülerkarsinoma in situ
	Tis (Paget) İnvaziv kanser ve/veya in situkarsinom ile birlikte olmayan meme başının Paget hastalığı. Meme parankiminden kaynaklanan bir kanser ve Paget hastalığı birlikteliği varsa T sınıflaması meme parankiminden kaynaklanan tümöre göre yapılır.
T1	Tümörün en büyük boyutu ≤ 20 mm
	T1mik Tümörün en büyük boyutu ≤ 1 mm
	T1a Tümörün en büyük boyutu >1 mm fakat ≤ 5 mm
	T1b Tümörün en büyük boyutu > 5 mm fakat ≤ 10 mm
	T1c Tümörün en büyük boyutu > 10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük boyutu > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük boyutu > 50 mm
T4	Tümör herhangi bir boyutta fakat göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu (ülserasyon veya cilt nodülleri) var
	Not: Sadece dermisinvazyonu T4 olarak değerlendirilmez
	T4a Göğüs duvarına yayılım var fakat pektoral kas tutulumu yok
	T4b İnflamatuvar kanser özelliklerini içermeyen ciltte ülserasyon ve/veya aynı taraf memede satellit nodüller ve/veya ödem (peaud'orange-portakal kabuğu görünümü)
	T4c Hem T4a hem de T4b
T4d İnflamatuvarkansinom	

Tablo 2. 3. A. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda klinik ve patolojik N sınıflaması

Bölgesel lenf nodları (N)	
Klinik (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları
N2	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık veya fikse lenf nodları; veya klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internalmammaryan lenf nodlarında metastaz
N2a	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fikse veya diğer yapılara fikse olmuş lenf nodu metastazı
N2b	Klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen sadece internalmammaryan lenf nodlarında metastaz
N3	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzyey III); veya klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internalmammaryan lenf nodlarında metastaz; veya aksiller ya da internalmammaryan lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
N3a	Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz
N3b	Aynı taraf aksiller ve internalmammaryan lenf nodlarında metastaz
N3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
NOT: Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.	

Tablo 2. 3. B. patolojik N sınıflaması

Patalojik (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
pN0	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok ya da izole tümör hücresi (İTH) için ek tetkik yapılmadı Not: İTH 0,2 mm'den büyük olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler yöntemlerle tespit edilir, fakat H&E boyama ile de saptanabilir. İTH'nin olması malign aktivite olduğu anlamına gelmemektedir.
pN0 (i)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif İHK
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'yi geçmeyen İHK veya H&E ile tespit edilmiş malign hücreler (İTH dahil)
pN0 (mol-)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif moleküler tetkikler (RT-PCR: reversetranscriptase/polymerasechainreaction)
pN0 (mol+)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, pozitif moleküler tetkikler (RT-PCR)
pN1	Mikrometastaz, veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, ve/veya internalmammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen Klinik olarak tespit edilemeyen (fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile (lenfosintigrafi hariç) saptanamayan anlamında) ,SLNB'de (Sentinel lenf nodu biyopsisi) tespit edilen internalmammaryan lenf nodlarında metastaz
pN1mi	Mikrometastaz (> 0,2 mm ve/veya 200'den fazla hücre), fakat 2 mm'den büyük değil
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2 mm'den büyük
pN1b	Internalmammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen SLNB ile saptanmış mikro veya makrometastaz
pN1c	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve internalmammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen fakat SLNB ile saptanan mikro veya makrometastaz
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen Klinik olarak tespit edilmiş (fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makro metastaz bulunduğu farz edilen durum tanımlanmaktadır) internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör varlığı)
pN2b	Aksiller lenf nodunda metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internalmammaryan lenf nodunda metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodundametastaz; veya infraklavikuler lenf nodunda metastaz (Düzyey III); veya bir ya da daha fazla düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internalmammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen, SLNB ile saptanan internalmammaryan lenf nodunda mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör depoziti); veya infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzyey III)
pN3b	Bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internalmammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodumetastazı; veya klinik olarak tespit edilmeyen SLNB ile saptanan internalmammaryan lenf nodlarında mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz
pN3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
NOT:	Patolojik sınıflandırmanın temelinde sentinel lenf nodudiseksiyonu olsun veya olmasın aksiller lenf nodudiseksiyonu bulunmaktadır. Sınıflandırma aksiller lenf nodu diseksiyonu olmadan sadece sentinel lenf nodu biyopsisine dayanılarak yapıldı ise (sn) kısaltması kullanılır (örnek:pN0(sn)).

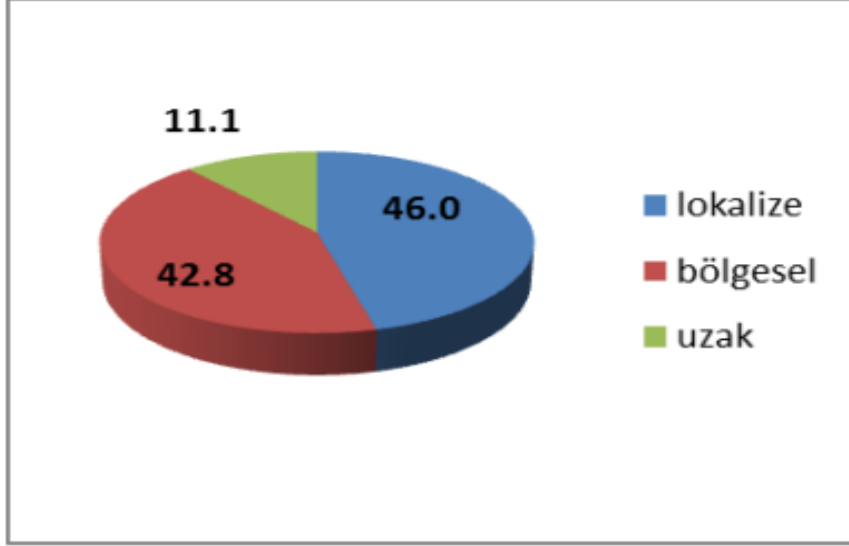
Tablo 2.4. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki M sınıflaması

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok cM0 (i+) Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok, fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri
M1	Klinik ve radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz ve/veya histolojik olarak 0,2 mm'den büyük uzak metastaz

Tablo 2.5. AJCC' nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki TNM evre grupları

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1*	N0	M0
Evre IB	T0 T1*	N1mi N1mi	M0 M0
Evre IIA	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0 M0 M0
Evre IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Evre IIIA	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Evre IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M<1/td>
*T1,T1mi'yidekapsar. ** T0 ve T1 tümörler Evre IIA'dan sadece nodalmikrometastaz varlığı olması nedeni ile ayrılır ve Evre IB olarak sınıflandırılır.			

Meme kanseri evrelerinin dağılımlarının çoğunluğunu erken evre meme kanserli hastalar oluşturmaktadır. Türkiye'deki kanser istatistikleri 2017 yılında kanser daire başkanlığı tarafından yayınlanmış aşağıda şekil 2.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

2.7. Meme Kanseri Tedavi

Meme kanserindeki ilaç uygulamaları hormonal tedavi, kemoterapi ve yeni moleküler hedef tedaviler olmak üzere üç grupta değerlendirilebilir.

Tedavi seçimini belirleyen önemli risk faktörleri; hastalığın evresi, hastanın yaşı ve komorbid faktörlerinin varlığı, tümör büyüklüğü, aksillanın durumu varsa metastazlı lenf düğümü sayısı, hormon reseptörleri ER, PR ve HER-2/neu onkogen ekspresyonunun saptanması, tümörün farklılaşma derecesi (grade), Ki-67 skoru, lenfovasküler invazyon varlığı gibi faktörlerdir. Her ne kadar aksilladaki lenf nodu sayısı (0, 1- 3, 4-10, >10 şeklinde) önemli ise de, son zamanlarda, cerraha bağlı olarak farklı sayılarda çıkartılan lenf nodu sayısı ile metastazlı olanların oranı üzerinde tartışmalar değer kazanmaktadır (Özmen ve Molinas, 2012).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı, antiöstrojen tedavi uygulamasını belirleyen çok önemli prediktif faktörlerdir; hem adjuvan tedavide, hem de metastazlı hastalığın tedavisinde belirleyici rolleri vardır. Ayrıca, prognostik değer taşımaktadırlar, daha iyi klinik gidişe işaret etmektedirler.

HER-2/neu varlığına immunohistokimya (IHK) veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri ile bakılır. ASCO (American Society of Clinical Oncology) kılavuzlarına göre IHK ile bakıldığında invazif tümörün %30 ve fazlasında 3+ boyanma veya FISH ile yapılan incelemede nukleusta gen kopya sayısının >6 ve yine FISH ile belirlenmiş HER2 ile CEP17 (kromozom 17 sentromer polimorfizm) oranı

≥2.2 olması halinde HER-2/neu amplifikasyonu vardır. Kılavuz 2013 yılında tekrar güncellenmiştir.

Tümör özelliklerine bakarak St Gallen Konsensus Konferansında hastalar düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılarak, adjuvan tedavi kararını belirlemede bir çizelge oluşturulmuştur. Buna ek olarak, risk skorlarını belirleyerek, adjuvan tedaviyi yönlendirmek üzere çoklügen çalışmalarından da faydalanmak olanağı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalarda, gen profillerine bakılmakta ve gen ekspresyon profillerine göre, özellikle aksilla tutulumu olmayan hastalarda, klinik seyir belirlenmektedir (Van't Weer, ve ark., 2002; Buyse ve ark., 2006; Cardoso ve ark., 2008).

Ayrıca tedavi kararını vermek için günlük pratikte sıklıkla kullanılan “Adjuvant Online” programı da vardır (www.adjuvantonline.com). Bu program tümör çapını ve biyomarker bilgisini, hastanın yaşını, genel sağlık sorunlarını da kapsamı içine alarak, hastaya, adjuvan KT'den ne kadar fayda sağlayabileceği konusunda bilgi verebilmektedir (Burstein ve ark., 2008).

Meme kanserli hastalarda teşhis esnasında mikrometastatik olarak yayılmış olan tümör hücrelerinin olabileceğinin gösterilmesi ve primerlokal cerrahi ve radyoterapiye sistemik kemoterapi ve hormonal moleküler hedef tedavilerin eklenmesinin nüks riskini azalttığı ve sağkalımı uzattığının gösterilmesi meme kanserinde adjuvan tedavileri oluşturmuştur.

Adjuvan sistemik tedavide 3 farklı yöntem kullanılmaktadır; adjuvan sistemik kemoterapi, hormonoterapi (tamoksifen, aromataz inhibitörleri ve/veya over supresyonu veya ablasyonu) ve anti-HER2 tedavilerdir (trastuzumab).

Adjuvan kemoterapi alacak hasta grubunun iyi belirlenmesi, toksisiteden kaçınmak ve gereksiz tedavilerden uzak durmak son derece önemlidir. Tedavi seçimi için prognostik ve prediktif faktörler, tümörün biyolojik özellikleri ve hastanın bireysel yapısı ile komorbid durumları dikkate alınır. Klasik sitotoksik kemoterapi, anti-HER2 tedaviler ve hormonal tedavi yaklaşımları meme kanserinin erken evre ve ileri evre tedavisinde köşe taşı olan yaklaşımlardır.

2.7.1. Meme Kanseri Tedavisinde Yan Etkiler:

İlaçların optimal kullanımında etki mekanizmaları, biyoyararlanım, eliminasyon yolu ve ilaç etkileşiminin bilinmesi yanında toksisitelerinin de bilinmesi ve izlenmesi önem taşımaktadır. Kanser hastalarında tedavi başarısını belirlemedeki geleneksel yaklaşımı lokal-bölgesel kontrol ve sağkalım oluşturmaktadır. Bununla birlikte, güncel tıpta hastanın gelecek yaşamına yön veren değişimler arasında “kaliteli yaşamı” hedefleyen anlayış ve çalışmalar artan hızla önem kazanmıştır. Sistemik kemoterapinin, bilinen akut ve geç yan etkileri bulunmaktadır. Tedavi seçimi yapılırken, hastaların komorbid durumlarına ve ilaçların yan etkilerine de bakılarak karar vermek gerekir. Sitotoksik kemoterapi, bulantı, kusma, mukozit, diyare veya kabızlık gibi gastrointestinal sistem toksisiteleri; alopesi, miyelosupresyon, nötropeni ve nötropenik ateş, çeşitli infeksiyonlar, kas ve kemik ağrıları, nörotoksisite, kardiyotoksisite, böbrek fonksiyon bozuklukları, menstrüasyon ve fertilitate bozuklukları, katarakt, cilt ve tırnaklarda trofik bozukluklar gibi çok çeşitli yan etkilere yol açmakta ve oldukça farklı sistemleri etkilemektedir.

Meme kanseri tedavisinde, tedavi kararını verirken ve daha sonra tedavi bitimindeki takipleri yaparken hastaya tüm bilgilerin verilmesi, yakın iletişim halinde bulunulması gerekir. Tedaviye bağlı psikososyal ve kognitif fonksiyon bozukluklarının göz ardı edilmemesi çok önemlidir. Tedavi sırasında kilo artışları yakın kontrol altına alınarak engellenmelidir. Hastaların, tedavi dönemleri sırasında fiziksel aktivitelerini sürdürmeleri, kemoterapi sürecini daha kolay geçirmelerine de yardımcı olmaktadır. Bu amaçla, çeşitli sportif aktiviteler ve yoga önerilmektedir. Ayrıca, bazen kemoterapiye, bazen de uygulanan endokrin tedavilere bağlı olarak erken menopoz ortaya çıkmakta ve kemik metabolizması bozukluklarıyla beraber osteoporozu hızlandırabilmektedir. Bu tür, olabilecek komplikasyonlar konusunda hastaların ve yakınlarının bilinçlendirilmesi, gerekli önlemlerin alınması ve özellikle menopozdaki meme kanseri hastaları için 3 yıl süreyle 6 ayda bir uygulanacak bifosfonatlardan yararlanabilecekleri, bunun aynı zamanda adjuvan tedavinin bir parçası olarak kullanılabilceğini açıklamak uygundur (Burstein ve ark., 2008; Coleman ve ark., 2005; Gnant ve ark., 2005; Burstein ve ark., 2011).

Her2 pozitif erken evre meme kanseri adjuvan tedavisinde önemli yeri olan Trastuzumab, HER-2 molekülüne karşı geliştirilen rekombinant bir monoklonal antikordur ve tedavide başarıyla kullanılmaktadır. Trastuzumab tedavisi alacak

hastalarda tedaviye özgü yan etkiler gelişebilmektedir, bunların başında kardiyotoksisite bu ilacın birincil takip edilmesi gereken yan etkisidir, takibi rutin 3 aylık eko kontrolleriyle yapılmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Verilerin Toplanması ve Analizi

Çalışma populasyonunun seçimi için Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalına Başvuran Hasta Kayıt verileri tarandı ve 2010-2015 yılları arasında meme kanseri histopatolojik tanısını alan tüm hastaların dosyaları incelendi, çalışmamıza uygun olan Her2 pozitif adjuvant kemoterapi, Trastuzumab tedavilerini tamamlamış 93 olgunun verileri çalışmamız için kayıt edildi.

Hasta verileri incelenirken Tıbbi Onkoloji Polikliniğindeki Eğitim Hemşireliği birimi hasta kayıt defterleri; hasta dosyalarındaki hasta raporları, hemşire ve doktor notları, MediHasta ve MİAMED işletim sistemlerindeki epikriz özetleri, raporları ve tetkik sonuçları değerlendirildi, Kardiyoloji Anabilim Dalında hastaların kardiyak takiplerinin yapıldığı Transtorosik EKO (Ekokardiyografi) cihazından, olgulara ait eko LVEF (Left ventricular ejection fraction) sonuçları tedavi öncesi 1. ayda, tedavi sırasında 6.ayda (+/- 3 ay) ve tedavi sonrasında 12. ay (+/- 3 ay) olmak üzere kayıt edildi.

Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (Tarih: 09.03.2016, Karar No: 170).

Kayıt edilen hasta verilerinin analizleri Statistical Package for the Social Services (SPSS) versiyon 18 (IBM Electronics, ABD) yazılım programında yapıldı. Yorumlamalarda P degerinin 0.05'ten küçük olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kardiyotoksisite analizinde tedavi öncesi, tedavi sırasındaki ve tedavi sonrası LVEF % değerleri için ikili karşılaştırmalar WilcoxonSigned testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Kayıt Biriminde toplanan bütün hasta verileri incelenmiştir. 2010-2015 yılları arasında meme kanseri olan hastalar ayrılmış ve Her2 pozitif 187 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastalardan Erken evre, Her2 pozitif ve adjuvan tedavi alan 93 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen toplam 93 hastanın tanı yaşı medyan değeri 53 (21-76)'dür. Hastaların yaş guruplarına göre dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların yaş guruplarına göre dağılımı

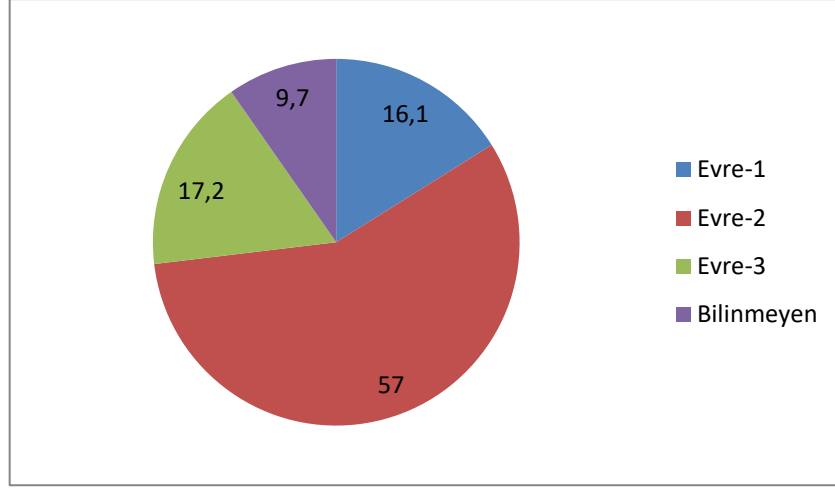
YAŞ	n	%
≤39	10	10,8
40-49	30	32,3
50-59	25	26,9
60≥	28	30,1
TOPLAM	93	100

Hastalarda en sık görülen patolojik tip İnvaziv duktal karsinom olarak bulunmuştur. Tüm patolojik tiplerin dağılımı Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo4.2.Hastaların patolojik alt tiplere göre dağılımı

TİP	N	%
İnvazivduktal	87	93,5
İnvazivlobuler	3	3,2
İnvaziv papiller	1	1,1
Berrak Hücreli	1	1,1
Medüller	1	1,1
Toplam	93	100

Hastaların evrelerine göre dağılımı hesaplandığında hastaların %57'si (n=53) Evre 2 hastalığa sahipti. Tüm evrelerin dağılım grafiği Şekil 4.1'de gösterimdir. 9 hastanın evrelendirme bilgisine ulaşamamıştır.



Şekil 4.1. Hastaların evrelerine göre dağılım grafiği

Hastaların %72'si ER pozitif %51.6'si PR pozitif olarak saptanmıştır. İlgili sayısal veriler Tablo 4.3' te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Histopatolojik boya pozitifliği, ER ve PR dağılımları

		n	%	TOPLAM
ER	Negatif	26	28	93 (%100)
	Pozitif	67	72	
PR	Negatif	45	48,4	93 (%100)
	Pozitif	48	51,6	

Hastaların herhangi bir kronik hastalığa sahip olup olmadıkları incelenmiş, kronik hastalık sayıları kaydedilmiştir (Tablo 4.4). En sık görülen kronik hastalık hipertansiyon (n=25), onu takiben ise diyabet (n=17) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4. Hastaların eşlik eden kronik hastalık sayıları dağılımı

Kronik Hastalık Sayısı	n	%
Yok	48	51,6
1	19	20,4
2	13	14,0
3	7	7,5
4	3	3,2
Bilinmeyen	3	3,2
TOPLAM	93	100

4.2. Hastaların Tedavi Özellikleri

Hastaların cerrahi operasyon verileri incelendiğinde 64 hastaya (% 68,8) MRM (Modifiye radikal mastektomi), 29 hastaya MKC (Meme koruyucu cerrahi) (% 31,2) yapıldığı görülmüştür.

Hastaların aldığı kemoterapi rejimleri incelenmiştir. Kemoterapi rejimlerinin dağılımı ve sıklığı Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4. 5. Hastaların aldığı kemoterapi rejimleri dağılımı

Tedavi Rejimleri	n	%
CA	6	6,5
CA DOS	30	32,3
CA PAK	13	14,0
CAF DOS	33	35,5
CEF DOS	8	8,6
CEF PAK	1	1,1
Bilinmeyen	2	2,2
TOTAL	93	100,0

Hastaların hormon terapi alıp almadıkları incelenmiş ve 70 (%75,3) hastanın hormon tedavi aldığı, 23 (%24,7) hastanın ise almadığı görülmüştür.

4.3. Hastaların Yan Etki Özellikleri

Hastalarda tedavi sırasında herhangi bir yan etki görülüp görülmediği kaydedildi. Hastaların 63'ünde Grade 3/4 bir yan etki görülmemiş, 22'sinde yan etki görülmüştür, 8 hastada ise herhangi bir yan etki bilgisine ulaşılamamıştır. En sık görülen yan etki ağrı olarak hesaplanmıştır (n=11). Tüm yan etkiler Tablo 4. 6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 6. Hastalarda görülen Grade 3 ve 4 yan etkiler

Yan Etkiler	n	%
Ağrı	11	11.8
Emezis	2	2.1
Mukozit	1	1.07
Kaşıntı	1	1.07
İnkontinans	1	1.07
Lenf Ödem	1	1.07
Tırnak Değişikliği	2	2.1
Pulmoner Emboli	1	1.07
Extremitelerde Uyuşma	1	1.07
Radyasyon Pnömonisi	1	1.07
Yok	63	67.7
Bilinmiyor	8	8.6

4.3.1. Kardiyotoksisite

Tüm hastaların 89'u (% 93.5) 1 yıllık trastuzumab tedavisini tamamlamıştır. Dört hastanın (% 4,3) yan etki nedeniyle tedavisi kesilmiş, tedavisi kesilen hastalardan birinde tedavinin 6. ayında pulmoner emboli, 2 hastada tedavilerinin 6. ayında ve 1 hastada da tedavinin 8. ayında kardiyotoksisite (LVEF % değerlerinde %20 azalma) görülmüştür (% 3,22).

Tüm hastalarda LVEF % verileri değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında p=0,087, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında p=0,561, tedavi sırası ve tedavi sonrasında p=0,113 olarak hesaplanmıştır. LVEF % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.7.).

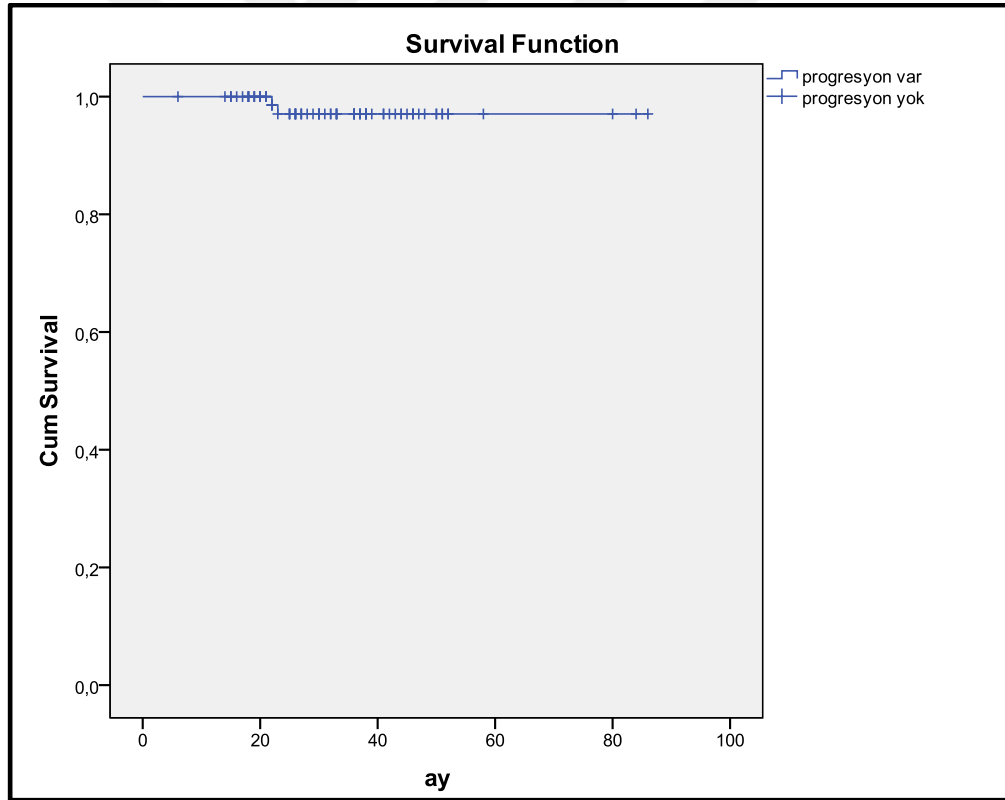
Tablo 4.7. Hastaların LVEF verileri analiz sonuçları

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SIRASINDA	TEDAVİ SONRASI
n	93	89	88
Median	62	60	60
Min-max	51-72	40-71	40-72

4.4. Hastaların Sağkalım Özellikleri

Çalışmadaki 1 yıllık trastuzmab tedavisini tamamlamış 2 hastada tanının 2. yılında progresyon saptanmıştır. Çalışmamızda 36. ay hastaliksız sağkalım oranı %97, hesaplanan ortalama hastaliksız sağkalım süresi 84.1 ay bulunmuştur.

Çalışmada sadece 1 hasta pulmoner emboli nedeniyle ex olmuştur, 36. ayda ortalama genel sağkalım %98 hesaplanan ortalama genel sağkalım süresi 85.1 ay bulunmuştur (Şekil 4.2.).

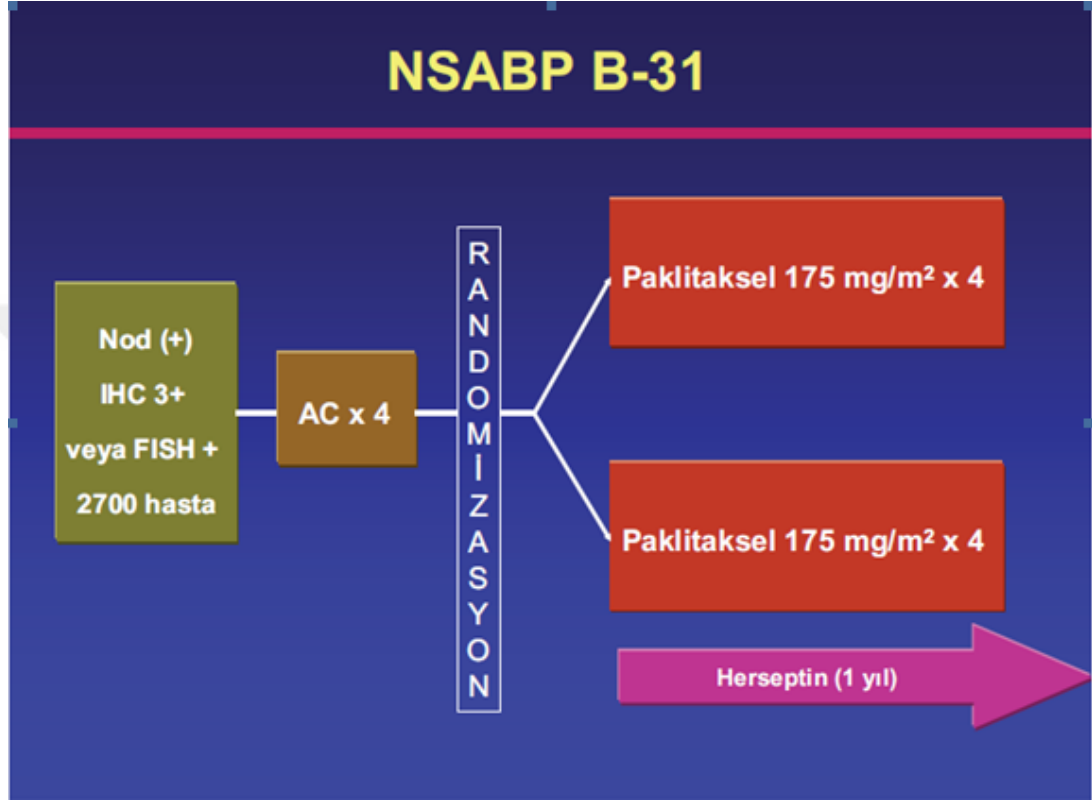


Şekil 4.2. Hastaliksız sağkalım grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda amacımız klinikte kullanılan trastuzumabın bilinen yan etkilerini kendi kliniğimizle retrospektif olarak karşılaştırmaktı. Trastuzumab ile yapılan daha önceki klinik çalışmaların retrospektif subgrup analizleri, tümörün immünohistokimyasal (IHK) boyama ile 3+ ya da floresans insitu hibridizasyon (FISH) ile gen kopya sayısı artışı 2'den büyük olanlarda tedavinin etkin olduğunu göstermiştir. FISH ile gen kopya sayısı artışı olmaksızın yalnızca IHK ile 2+ boyananlarda etkinliği gösterilememiştir (Slamon ve ark., 2001; Mass ve ark., 2001). Vakaların %20 kadarında primer tümörde HER-2 ekspresyonu gözlenmezken, metastazlarında HER-2 ekspresyonu saptanmaktadır. Bu oran kısmen değerlendirme tekniğinden ve laboratuvarların uyumsuzluğundan kaynaklanmış olsa da yapılan çalışmalarda primer tümör HER-2 negatif iken metastazlarının HER-2 ekspresyone edebildiği gösterilmiştir. HER-2 (+) metastatik meme kanserinde yüksek etkinliğinin gösterilmesi ve taksanlar başta olmak üzere çeşitli kemoterapötik ajanlarla birlikte uygulandığında etkinliğinin daha da artması, trastuzumabın, HER-2(+) erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Bu amaçla yapılan 4 çalışmanın [(The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – NSABP B-31/The North Central Cancer Treatment Group – NCCTG–N9831), (Herceptin® Adjuvant Trial – HERA), (The Breast Cancer International Research Group – BCIRG 006) ve (Fin Her Study)] sonuçları, trastuzumabın adjuvan kullanımını standart hale getirmiştir (Romond, 2005; Altundağ ve Arun, 2005; Perez ve ark. 2005) İki ayrı Amerikan çalışması olan NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmaları, trastuzumabın paklitaksel ile birlikte haftalık olarak uygulandığı ve sonrasında tek başına devam edilerek 1 yıla tamamlandığı çalışmalardır. NSABP B-31 çalışmasında HER-2 (+), nod (+) 2700 erken evre meme kanserli hasta, standart kol olan 4 kür adriamisin/siklofosfamid (AC) kemoterapisini takiben 12 haftalık paklitaksel (80 mg/m²) koluna ya da araştırma kolu olan 4 kür AC kemoterapisini takiben 12 haftalık paklitaksel ile birlikte trastuzumab başlanıp, sonrasında tek başına trastuzumab tedavisinin 52 hafta devam ettiği kola randomize edilmiştir. NCCTG N9831 çalışması ise üç kollu bir çalışma olup, bu çalışmaya HER-2 (+), hem nod (+) hem de nod (-) yüksek riskli (tüm hastaların %11'i) hastalar dahil edilmiştir. İlk kol standart kol olup 4 kür AC ve takiben 12 haftalık paklitaksel (80 mg/m²) uygulanmıştır. İkinci kolda (eşzamanlı trastuzumab kolu) ise trastuzumab bu standart

tedavide paklitaksel ile birlikte verilip sonrasında tek başına bir yıla tamamlanırken, üçüncü kolda ise (ardışık trastuzumab kolu) paklitakselden sonra başlanmış ve yine bir yıla tamamlanmıştır. Bu iki çalışmanın kombine analizinde homojenizasyonun sağlanması için NCCTG N9831 çalışmasının üçüncü kolu değerlendirmeye alınmamıştır (Şekil 5.1.)



Şekil 5.1. NSABP B-31 Çalışma Dizayını

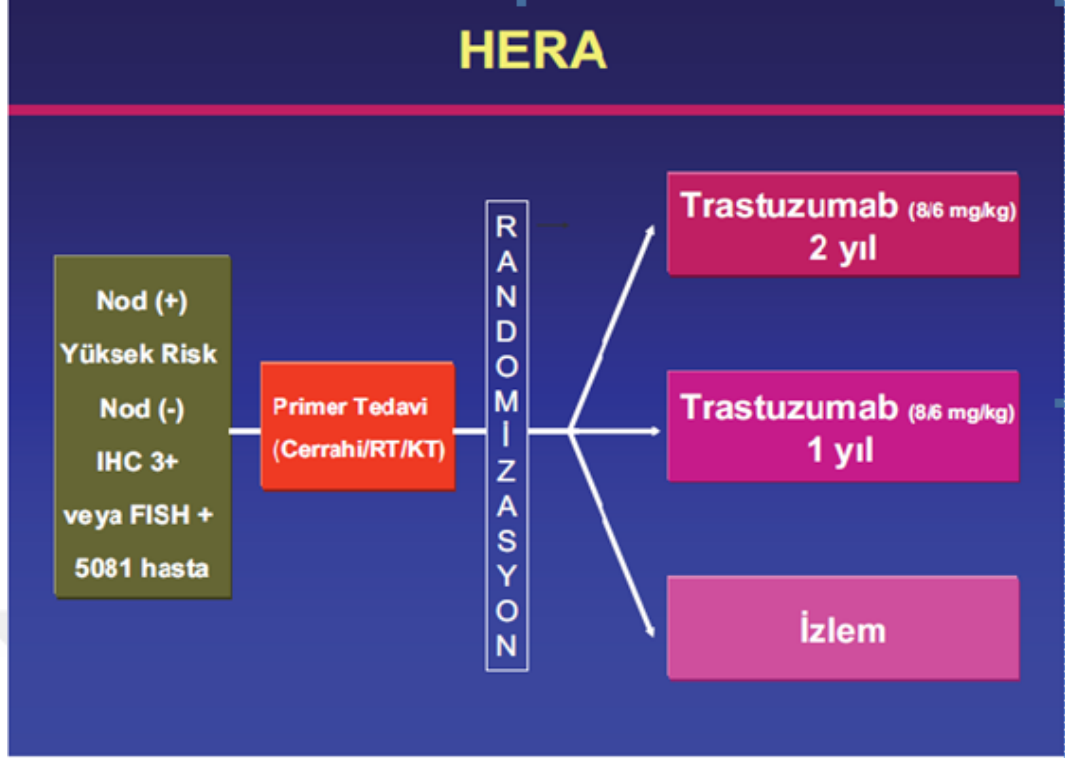
Üç bin üç yüz elli bir hasta üzerinden yapılan değerlendirmede, ortalama 2 yıllık takip sonucunda adjuvan trastuzumab kullanımı, nüks oranında %52'lik bir azalma (HR: 0.48) ve ölüm oranında %33'lük bir azalma (HR:0.67) sağlamıştır (Romond, 2005). Bütün alt grup analizlerinde (lenf nodu sayısı, hormon reseptör durumu, yaş, menopoz durumu) bu yararlılığın korunduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda, kardiyak durum da yakından takip edilmiş ve kardiyotoksosite oranı trastuzumab kolunda %4 dolayında, standart kolda ise %0.6 dolayında izlenmiştir (Tablo5.1). Bu çalışmalardaki yaş ortalamasının 50 civarında olması ve bu yaşın genel meme kanseri ortalama yaşının altında olması dikkate alınırsa daha ileri yaşlarda bu tedavinin kardiyak toksisitesinin daha da artacağı muhtemeldir (Altundağ ve Arun, 2005). Bu nedenle tedavi planlamada bu konunun göz önünde bulundurulmasında yarar olacaktır. NCCTG-N9831 çalışmasının 5.5 yıllık güncellenmiş sonuçları 2009

San Antonio Breast Cancer sempozyumunda bildirilmiş olup hastaliksız sağkalım (HS), ardışık ve eş zamanlı trastuzumab kollarında yalnızca kemoterapi koluna göre istatistiksel olarak anlamlı kalmaya devam etmiştir (kemoterapi kolunda %72, ardışık trastuzumab kolunda %80 ve eş zamanlı trastuzumab kolunda %84). Ardışık trastuzumab kolu ile eş zamanlı trastuzumab kolu karşılaştırıldığında eş zamanlı kol daha üstün bulunmuştur (HR:0.77 ve p=0.019). Fakat, bu anlamlı sonuçlar, 5.5 yıllık takip sonrası GS'de anlamlılığını kaybetmiştir. Bu çalışmada trastuzumabın taksanlarla birlikte kullanımının, ardışık kullanıma üstün olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla trastuzumabın taksanlarla birlikte mi, yoksa sonrasında mı kullanılacağı sorusuna da yanıt getirmiştir. NCCTG N9831 çalışmasının kardiyak güvenliğine ilişkin ara sonuçlar ASCO 2005'te Perez tarafından sunulmuş ve iki ajanın birlikte kullanımının kardiyotoksisiteyi arttırdığı, ancak bu oranın eşik değer olan %4'ü geçmediği bildirilmiştir (Perez ve ark., 2005).

Tablo 5.1. NSABP B-31/NCCTG N9831 ortak analiz sonuçları

Parametre	Trastuzumab	İzlem	HR	P
Hastaliksız Sağkalım (3 yıl)	%87	%75	0.48	2p=3*10 ⁻¹²
Uzak Metastazsız Sağkalım (3 yıl)	%90	%81	0.47	2p=8*10 ⁻¹⁰
Genel Sağkalım (3 yıl)	%94	%92	0.67	2p=0.0015
Kardiyotoksisite (Ciddi KKY)	%4	%0.06		

İkinci adjuvan trastuzumab çalışması HERA çalışması olup, bu çalışmaya cerrahi tedavi ve neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapilerini tamamlamış olan 5081 HER-2 (+) erken evre meme kanserli hasta alınmıştır. Hastaların yaklaşık üçte biri nod (-) yüksek riskli hastalar iken kalanı nod (+) hastalardan oluşmaktaydı. Çalışma üç kollu olup birinci kolda hastalar neoadjuvan ya da adjuvan tedavi sonrası izleme alınırken, ikinci kolda trastuzumab 3 haftada bir 1 yıl süreyle, üçüncü kolda ise aynı dozda trastuzumab 2 yıl süreyle uygulanmıştır (Şekil 5.2).



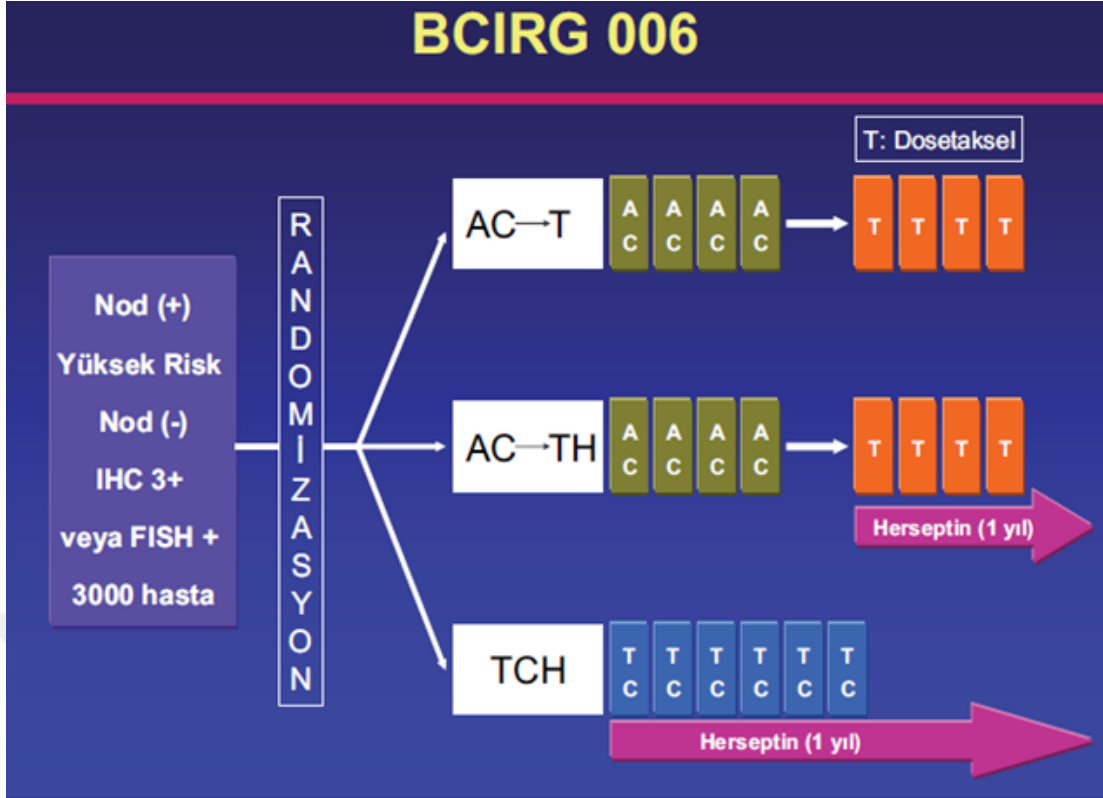
Şekil 5.2. HERA Çalışma Dizaynı

Bu çalışmanın 1 yıllık trastuzumab kullanımına ilişkin ön sonuçları 2005 yılında yayınlanmıştır. Buna göre 3387 hastanın analizinde 2 yıllık hatalıksız sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım oranları trastuzumab kolunda izlem koluna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %85.8 ve %77.4, HR: 0.65, p 0.01) (Smith, 2005). Gianni ve arkadaşları 2009 yılında bildirdikleri HERA'nın dördüncü yıl sonuçlarında HS'de farklılık devam etmesine karşılık (HR: 0.76) GS'de anlamlılık kaybolmuştur. Bu durum, kontrol hastalarının %65'inin adjuvan trastuzumab koluna geçmesi ve trastuzumabın ardışık kullanımının eşzamanlı kullanımına göre daha az etkili olması ile açıklanmaya çalışılmıştır (Verma ve ark., 2010). Bu çalışmanın da alt grup analizlerinde, tüm alt gruplarda trastuzumab kolu, izlem koluna göre anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur. Sonuçlar, kardiyak toksisite bakımından değerlendirildiğinde, semptomatik konjestif kalp yetmezliği trastuzumab kolunda %0.5 oranında izlenirken, izlem kolunda hiç izlenmemiştir (Tablo 5.2). Bu sonuçlar HER-2 (+), nod (+) ve nod (-) yüksek riskli hastalarda adjuvan trastuzumab kullanımının uygun bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 5.2. HERA Çalışması Sonuçları

Parametre	Trastuzumab	İzlem	HR	P
Hastalıksız Sağkalım (2 yıl)	%85,8	%77,4	0,54	2p<0,0001
Hastalıksız Sağkalım (3 yıl)	%81,0	%74,0	0,64	
Uzak metastazsız Sağkalım (2 yıl)	%89,7	%81,8	0,51	2p<0,0001
Genel Sağkalım (2 yıl)	%96,0	%95,0	0,76	2p=0,26
Genel Sağkalım (3 yıl)	%92,4	%89,7	0,66	P=0,01
Kardiyotoksisite (ciddi KKY)	%0,5	%0		
KKY: Konjestif kalp yetmezliği				

Üçüncü adjuvan trastuzumab çalışması BCIRG 006 çalışmasıdır (Slamon ve ark., 2005). Bu çalışmada da hastaların %29'u nod (-) yüksek riskli hastalardan oluşmakta olup, toplam 3222 HER-2 (+), erken evre meme kanserli hasta 3 kola randomize edilmiştir. Birinci kol yalnız kemoterapi kolu olup, doksorubisin ve siklofosfamid rejimini takiben dosetaksel (AC→T) uygulanmış, ikinci kolda aynı tedavi rejimine trastuzumab eklenmiş (AC→TH), üçüncü kol ise antrasiklinsiz kombinasyon kolu olup dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab (TCH) birlikte uygulanmıştır. Trastuzumab ikinci kolda dosetaksel ile birlikte başlanmış ve dosetaksel bittikten sonra tek başına 52 haftaya tamamlanmıştır. Üçüncü kolda ise dosetaksel/karboplatin kemoterapisi ile birlikte başlanmış ve kemoterapi bittikten sonra tek başına 52 haftaya tamamlanmıştır (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. BCIRG 006 Çalışma Dizaynı

Çalışmanın birincil amaçları, trastuzumabın HS üzerine etkisini araştırmak ve antrasiklinli kol ile non-antrasiklinli kolu etkinlik ve güvenlik bakımından karşılaştırmaktır. Trastuzumabın AC→T kemoterapisine eklenmesinin hastalık rekürrensinde yaklaşık %50 oranında azalma (HR: 0.46, p TH kolunun TCH kolundan daha iyi sonuç verdiği söylenebilir. Adjuvan trastuzumab kullanımındaki en önemli sorun kardiyotoksisitedir. Klinik bulgulara yansıyan konjestif kalp yetmezliği AC → TH kolunda (%2.3) TCH (%1.3) ve AC → T (%1) kollarından daha yüksek bulunmuştur. Ancak, 2. yıldaki ortanca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 5.3). Bu çalışmanın sonuçları kardiyak sorunu olan hastalarda antrasiklinsiz bir rejim olan TCH kombinasyonunun yüksek etkinlik ve olumlu güvenlik profiliyle tercih edilebilecek bir rejim olduğunu ortaya koymasından önemlidir. BCIRG 006 çalışmasında ayrıca antrasiklinlere yanıt bakımından bir prediktif faktör olan Topoizomeraz II-alfa (TOPO-2A) gen amplifikasyonu da araştırılmıştır. Sonuçta HER-2 (+) meme kanserli hastalarda gen amplifikasyonunun antrasiklinlere daha iyi yanıt bakımından bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (Press ve ark., 2005).

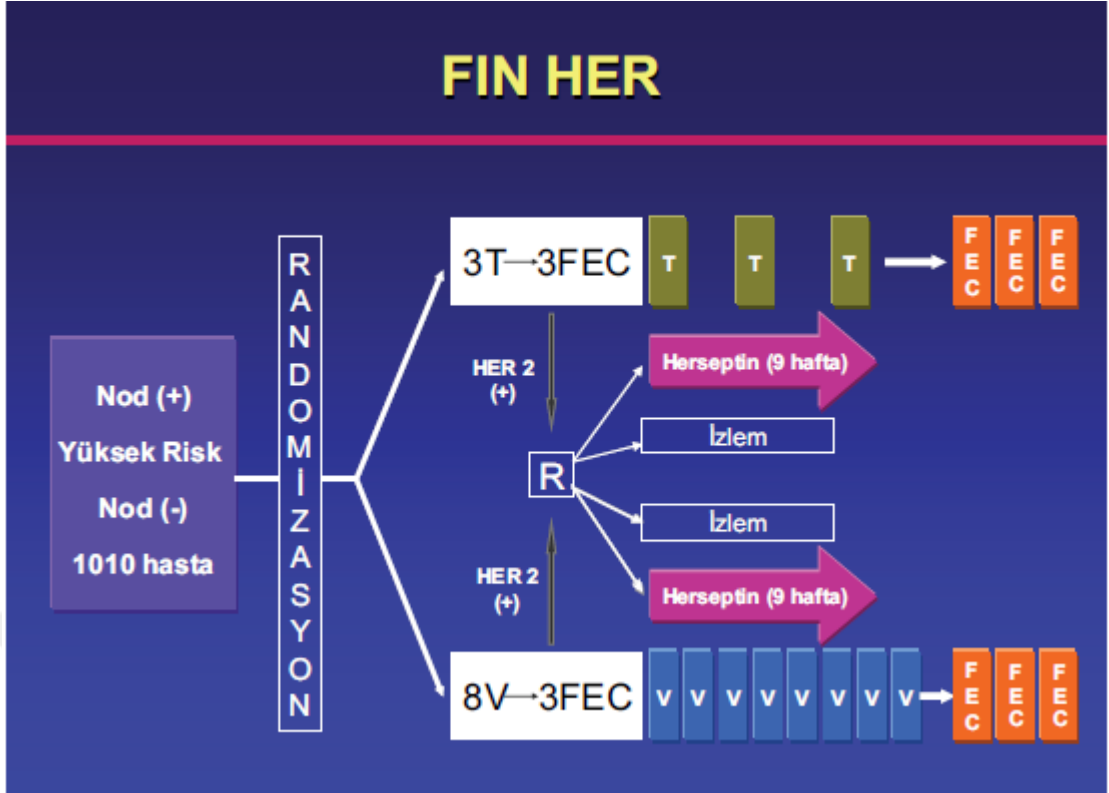
Tablo 5.3. BCIRG 006 Çalışma Sonuçları

Parametre	AC→T	AC→TH	TCH
Hastaliksız sağkalım (4yıl)	%73	%84	%80
HR:0.46, p<0.01 (AC-T vs AC-TH) HR:0.61, p>0.01 (AC-T vs TCH)			
Uzak Rekkürens	113	52	67
Kardiyotoksisite	%1	%2.3	%1.3
2. yılda ortanca SVEF	%62	%61	%64
A: Doksorubisin; C: Siklofosfamid; T: Doksetaksel; H: Herseptin; TCH: Doksetaksel/karboplatin/herseptin KKY: Konjestif kalp yetmezliği; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon.			

Her üç çalışmanın ortak özelliği, nüks riskini azaltma oranlarının benzer oluşudur. Ayrıca, trastuzumab kullanım süresi olarak 1 yıllık kullanım öngörülmüştür.

Trastuzumab kullanım süresinin 1 yıl veya daha fazla seçilmesinin nedeninin, relapsların en fazla pik yaptığı dönemin 18 ila 24 ay arası olması ve HER-2 (+) meme kanserinin etkin tedavisinde HER-2 aktivitesinin uzun süre zayıflatılması gerekliliği olarak belirtilmektedir. HERA çalışmasının 2 yıllık sonuçlarının adjuvan trastuzumab kullanım süresine açıklık getirmesi beklenmektedir.

Diğer büyük bir çalışmada trastuzumabın kullanım süresi bakımından dikkatleri üzerinde toplayan Finlandiya'dan (Fin-Her Study) yayınlanmıştır. Bu çalışmada nod (+) ya da nod (-) yüksek riskli 1010 erken evre meme kanserli hasta 3 siklus dosetaksel (D) ve bunu takiben 3 siklus FEC (D → FEC) ya da 3 siklus vinorelbin (V) ve bunu takiben FEC (V →FEC) kollarına randomize edilmiştir (Şekil 5.4). HER-2 (+) olan 232 hasta ayrıca dosetaksel ya da vinorelbin ile birlikte 9 hafta boyunca trastuzumab alıp almamak şeklinde tekrar randomize edilmiştir. Doksetaksel 100 mg/m², 21 günde bir; vinorelbin 25 mg/m² 1. 8. ve 15. Günler (21 günde bir); 5-fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid rejimi de 600/60/600 mg/m² (21 günde bir) uygulanmıştır. Trastuzumab ise 4 mg/kg yükleme dozunu takiben 2 mg/kg idame dozunda haftalık olarak uygulanmıştır. Trastuzumab dosetaksel ve vinorelbin tedavisiyle birlikte verilmiştir.



Şekil 5.4. FIN HER Çalışma Dizaynı

Fin-Her çalışmasının sonuçları dosetaksel ve vinorelbin bakımından değerlendirildiğinde 3 yıllık rekürrensiz sağkalım dosetaksel kolunda daha iyi bulunmuş (%91 ve %86, HR: 0.58, $p=0.005$), ancak GS farkı saptanmamıştır ($p=0.15$). Sonuçlar trastuzumabın etkinliği bakımından değerlendirildiğinde 3 yıllık rekürrensiz sağkalım trastuzumab kolunda izlem koluna göre anlamlı oranda daha iyi bulunmuş (%89 vs %78, HR: 0.42, $p=0.01$), ancak GS'deki avantaj istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (%96.3 ve %89.7, HR: 0.41, $p=0.07$) (Tablo 5.4).

Toksosite bakımından yapılan değerlendirmede, dosetaksel kolunda daha fazla nötropenik ateş, stomatit, alopesi, tırnak değişiklikleri, allerjik reaksiyonlar, nöropati ve ödem gözlenirken, vinorelbin kolunda periferik ven flebiti ve serum aspartat aminotransferaz enzim düzeyi artışı izlenmiştir. Toplam 9 haftalık trastuzumab kullanımı her iki kolda da anlamlı bir SVEF azalması ya da kardiyak yetmezliğe neden olmamıştır. Diğer adjuvan trastuzumab çalışmalarından farklı olarak bu çalışmada kardiyotoksitenin artmamasının nedeni ile ilgili olarak, kısa süreli antrasiklin kemoterapisi ile henüz kardiyak stres sinyallerinin aktive olmamasından kaynaklandığı yorumu yapılmıştır (Öztop, 2007). Hasta sayısı diğer çalışmalara göre

daha az olmasına karşın FinHer çalışmasının sonuçları hem etkinlik bakımından hem de kullanım süresi bakımından dikkat çekicidir (Tablo 5.4).

Tablo 5.4. FIN HER Çalışma Sonuçları

Parametre	Trastuzumab	İzlem	HR	P
Hastaliksız Sağkalım (3 yıl)	%89	%78	0.42	0.01
Genel Sağkalım (3 yıl)	%96	%89	0.41	0.07
Kardiyotoksisite (Ciddi KKY)	%1	%0		

Diğer adjuvan trastuzumab çalışmalarında olduğu gibi bu çalışmada da rekürrens riski azalması %50 dolayında saptanmıştır. Dokuz haftalık kısa kullanım süresinde kemoterapi ile birlikte kullanımının kardiyak yetmezlik riskini arttırmaması sonraki planlanacak olan çalışmalarda trastuzumabın kullanım süresinin ne olması gerektiği sorusunu gündeme getirmiştir. Kısa süreli kullanımın maliyet avantajı da ayrıca önem taşımaktadır.

5.1. Analiz

Yayınlanmış olan adjuvan trastuzumab çalışmaları genel olarak değerlendirildiğinde, birbirleriyle tutarlı nüks riskini azaltıcı etkileri, kemoterapi ile birlikte kullanıldığında ortaya çıkan kardiyak yetmezlik riskinin rekürrensteki azalma ve sağ kalım avantajlarının yanında gözardı edilebilir düzeyde kalması, kardiyak sorunu olanlarda antrasiklinli kombinasyon rejimi seçeneğinin olması, trastuzumabın çok hızlı bir şekilde adjuvan tedavide standart olarak yerini almasını sağlamıştır. Halen kullanım süresine ilişkin belirsizlik ise, devam etmektedir. Fin-Her çalışmasında dokuz haftalık kullanımın etkin olduğu sonucuna varılmış olsa da, vaka sayısının azlığı nedeniyle daha büyük ölçekli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Mevcut çalışmaların ışığında günümüzde trastuzumabın adjuvan kullanım süresi 1 yıl olarak kabul görmektedir (Verma ve ark., 2010). Adjuvan trastuzumab kullanımı ile ilgili belirsizliğin devam ettiği bir diğer konu ise, nod negatif ve tümör çapının 1 cm'den küçük olduğu durumlarda trastuzumabın kullanılıp kullanılmayacağıdır. Bu konuda yaygın kabul gören görüş, tümör çapının 1cm'den büyük olduğu durumlarda kullanılması yönündedir. Eğer 0,5 cm ile 1 cm arasında ise, ilave risk faktörlerinin (genç yaş, lenfovasküler invazyonun varlığı, grade 3 kanser ve östrojen ve

progesteron reseptörünün negatif olduğu durumlar) eşlik etmesi durumunda kullanılması yönündedir (Verma ve ark., 2010).

Çalışmamızda hastaların progrese olup olmadıkları değerlendirilmiştir. 93 hastanın yalnızca 2'sinde progresyon olduğu görülmüştür (% 2,2). Hastaların sağ kalım durumları değerlendirilmiştir, yalnızca 1 hastanın tedavi sırasında pulmoner emboli nedeniyle ex olduğu görülmüştür.

NSABP B-31/NCCTG N9831 ortak analiz sonuçları; CA-Paklitaksel trastuzumab kolunda kardiyotoksisite %4, HERA Çalışması Sonuçları; primer tedavi (cerrahi, rt, kt) sonrasında trastuzumab kolunda kardiyotoksisite %0.5, BCIRG 006 Çalışma sonuçları CA-Dosetaksel Trastuzumab kolunda kardiyotoksisite %2.3 ve LVEF % ortanca değeri %61, FINHER Çalışma Sonuçları Dosetaksel-CEF trastuzumab kolunda kardiyotoksisite %1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda transtuzumab tedavisini almadan önceki, tedavi sırasındaki ve tedavi sonrasında EKO LVEF % değerleri toplandı ve analiz edildi. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında $p=0,087$, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında $p=0,561$, tedavi sırası ve tedavi sonrasında $p=0,0113$ olarak hesaplanmıştır. LVEF % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların kardiyak yan etki görülmesi sebebiyle tedavilerinin kesilip kesilmediği kontrol edildiği 87 hastanın (% 93,5) tedavisini tamamladığı, 4 hastanın (% 4,3) yan etki nedeniyle tedavisinin kesildiği, 2 hastanın ise (% 2,2) tedavi sonu bilgilerine ulaşamadı. Tedavisi kesilen hastalardan birinde pulmoner emboli, geri kalan 3 hastada ise LVEF % değerlerinde %20'den fazla azalma görülmüştür (% 3,22). Dört büyük çalışma sonuçlarıyla kardiyotoksisite ve sağkalımlar karşılaştırıldığında sonuçlarla benzer anlamlılıklar ortaya çıkmıştır (Tablo 5.5.). Çalışmamızda ki yüzdelerdeki farklılıklar ise diğer çalışmaların randomize çalışmalar tedavi rejimlerinin aynı olması olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 5.5. Yapılan Çalışmaların Karşılaştırılması

LİTERATÜR	HSK%	GS%	Kardiyotoksisite
NSABP B-31/NCCTG N9831 Çalışması	87	94	%4
HERA Çalışması	85.8	96	%0.5
BCIRG 006 Çalışması	84		%2.3
FİN HER Çalışması	89	96	%1
Bizim Çalışmamız	97	98	%3.22

Çalışmalarda sonuçlar değerlendirildiğinde HER2 pozitif erken evre meme kanserinde trastuzumab tedavisi etkin ve yan etkisi kabul edilebilir toksisite ile tedaviyi etkilememektedir ve 52 hafta süreyle rutin kullanılmaya devam edilmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlara göre;

- Meme kanserinin tedavisinde, trastuzumab ile başlayan hedefe yönelik tedavilerle önemli başarılar elde edilmiştir. Günümüzde de standart tedavi olarak kullanılmaya devam edilmektedir.
- Trastuzumab tedavisi etkin olarak bulunmuştur ve hastalarda uygun sağkalım sağlanmıştır.
- Trastuzumab tedavisi, tolere edilebilir ve yan etki profili olumludur.
- Tedavinin temel yan etkisi kardiyotoksik yan etkidir.
- Kardiyak yan etkileri belirlemede yaygın bir şekilde EKO kullanılmaktadır ve EKO kardiyotoksisiteyi belirlemede etkin bir tanı aracıdır.
- Kardiyotoksisite ve risk faktörlerinin erken tanımlanması ve yönetilmesi uzun dönemde sonuçlarda iyileşmeye yol açabilecek ve kesintisiz daha uzun süre antikanser tedavisi sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

Altundağ K, Arun B. 41. Amerikan Klinik Kanser Cemiyeti (ASCO)-2005 Toplantısından izlenimler: Meme kanserinin adjuvan tedavisinde trastuzumab. UHOD 2005; 15: 104-9.

Baskan S, Atahan K, Arıbal E, Özyayın N, Balcı P, Yavuz E. Meme Kanserinde Tarama ve Tanı İstanbul 2010 Konsensus Raporu. Meme Sağlığı Dergisi 2012 Cilt: 8 Sayı: 3 100-125.

Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007; 356: 227-336.

Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, Paterson AD.. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. Lancet Oncol 2005; 6: 798-808.

Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. In. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology. Eds: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA: 8th ed. Lippincott Williams&Wilkins, a Walters Kluwer business, Philadelphia, 2008; pp:1636-39.

Burstein JH, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. In. Cancer Principles & Practice of Oncology. Eds: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. 9th edition. Lippincott Williams&Wilkins, a Walters Kluwer Business, 2011; pp:1431-33.

Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi G, Glas AM, et al. On behalf of the TRANSBIG Consortium. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1183-92.

Cardoso F, Van't Veer, L, Rutgers E, Loi S, Mook S, PiccartGebhart MJ. Clinical Application of the 70-Gene Profile: The MINDACT Trial. J Clin Oncol 2008; 26: 729-35.

Coleman RE, Major P, Lipton A, Janet E. Brown JE, Lee KA, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005; 23:4925-35.

Danijela Jelovac, Antonio C. Wolff, The Adjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer Current Treatment Options in Oncology, 2012; 13:230–239 DOI 10.1007/s11864-012-0186-4

Decker BC. Books of Ovarian Cancer, American Cancer Society 2003, pp 68.

Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2671-2677.

Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389.

Fisher B. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993.

Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessmann H, Schmid M, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(7):820-28.

John EM, Phipps AI, Knight JA, Milne RL, Dite GS, Hopper JL, Andrulis IL, Southey M, Giles GG, West DW, Whittemore AS. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int J Cancer* 2007; 121: 386.

Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 Sayı: 2 47-67

Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. CA Cancer J Clin. 2008; 58: 347-371.

Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL, Norman SA, Wingo PA, Burkman RT, Berlin JA, Simon MS, Spirtas R, Weiss LK. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002; 346: 2025-2032.

Mass RD, Press M, Anderson S, Murphy M, Slamon D. Improved survival benefit from herceptin (trastuzumab) in patients selected by fluorescence in situ hybridization (FISH). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20:22. Abstract 85.

McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1159.

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. Lancet 2003; 362: 419-427.

Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B. Cancer incidence in a cohort of infertile women. Am J Epidemiol 1998; 147: 1038-1042.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2009.

Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, ve ark. Meme Sağlığı Dergisi, 2009; 5: 125-134.

Özmen V. Cabioğlu N. Meme Hastalıkları Kitabı. Güneş Tıp Kitapevleri. 2012 Bölüm 1, 3-5

Özmen V. Mendel N. Meme Hastalıkları Kitabı. Güneş Tıp Kitapevleri. 2012 Bölüm 54, 467-473

Öztop I. Erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde trastuzumab. UHOD 2007; 17(3): 184-92.

Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005; 23: 16. Abstract 556.

Press MF, Bernstein L, Sauter G, Zhou JY, Eiermann W, Pienkowski T, et al. Topoisomerase II-alpha gene amplification as a predictor of responsiveness to anthracycline-containing chemotherapy in the Cancer International Research Group 006 clinical trial of trastuzumab (herceptin) in the adjuvant setting. 28th annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2005. Abstract 1045.

Romond E. Advances in monoclonal antibody therapy for breast cancer: joint analysis of NSABP-B-31 and NCCTGN9831. Proc Am Soc Clin Oncol 2005. Late-breaking Scientific Symposium.

Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 1994; 139: 819-835.

Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. Gynecol Oncol 1996; 60: 3-7.

Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC > T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC >TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. Breast Cancer Res Treat 2005; 94(1): 5. Abstract 1.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bjamonda A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344: 783-92.

Smith IE. HERA trial update. Proc Am Soc Clin Oncol 2006. Late-breaking scientific session.

Sönmez A.D. Meme Kanseri: Birinci Basamakta Hormonoterapi Yan Etkileri Hakkında Önemli Noktalar. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi ile Hekimliği Kliniği , Uzmanlık Tezi, 2014, İzmir (Danışman: Yrd. Doç. Dr. CAN H.).

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017.

Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 57-64.

Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol.* 2006; 16: 230-240.

Van't Weer LJ, Dal H, van deVijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-35.

Verma S, Lavasani S, Mackey J, Pritchard K, Clemons M, Dent S, et al. Optimizing the management of her2-positive early breast cancer: the clinical reality. *Curr Oncol* 2010; 17(4): 20-33.

Verma S, Lavasani S, Mackey J, Pritchard K, Clemons M, Dent S, et al. Optimizing the management of her2-positive early breast cancer: the clinical reality. *Curr Oncol* 2010; 17(4): 20-33.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SELİN	Uyruğu	T.C.
Soyadı	KARKIN	Tel no	0 544 34116 85
Doğum tarihi	13.02.1985	e-posta	testemel@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Akhisar Y.D.A. Lisesi	2003
Lisans	Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hemşirelik	2010
Yüksek Lisans	-	
Doktora	-	

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Araştırma Hemşiresi	Akdeniz Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı	2010-2014
Hemşire	Antalya KHB Kemer Devlet Hastanesi	2014- Halen

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YDS	47.5

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Yaşamı Yakala (Grabbing Life)	T.C Avrupa Birliği Bakanlığı	01.09.2012 - 01.02.2013

Burslar-Ödüller:

TEV Bursu Lisans Eğitimi Süresinde (2006-2010)

TEV Başarı Ödülleri (2006-2010)

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Yüksek Okul İkinciliği (2010)

Yayınlar ve Bildiriler: Yok

