



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF MEME KANSERİ
HASTALARINDA AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ
KEMİK VE KEMİK KIRILGANLIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ENES ARSLANOĞLU

ANKARA-2023



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF MEME KANSERİ
HASTALARINDA AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ
KEMİK VE KEMİK KIRILGANLIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
(Proje No: KA23/127)

UZMANLIK TEZİ
DR. ENES ARSLANOĞLU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ARZU OĞUZ

ANKARA-2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimi sürecimde bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Eftal Yücel olmak üzere tüm hocalarıma;

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, tezimin hazırlanmasında kılavuzum ve tez danışmanım Prof. Dr. Arzu Oğuz'a ve bilgi ve birikimini benden esirgemeyen Prof. Dr. Özlem Turhan İyidir'e,

Desteğini eğitim sürecimin ilk gününden beri hissettiğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ali Kemal Oğuz'a,

Asistanlık sürecimde aynı yolu yürüdüğüm değerli tüm asistan arkadaşlarıma ve geç tanıştığım ama yaklaşımı ile yol gösterici olan Dr. Alper Güven abime,

Bu uzun ve zorlu yolda, hayatımın her aşamasında koşulsuz destek olan, beni ben yapan, varlıkları ile hayatımı onurlandıran annem Nilgün Arslanoğlu ve babam Mehmet Arslanoğlu ve ağabeyim Umut Arslanoğlu'na,

Hayatıma girdiği andan beri derdimi, yükümü paylaşan; sevgisiyle beni yücelten, arkadaşlığı ile neşelendiren, sevgili eşim ve yol arkadaşım Elif Arslanoğlu'na,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Enes Arslanoğlu
Ankara-2023*

ÖZET

Erken Evre Hormon Reseptörü Pozitif Meme Kanseri Hastalarında Aromataz İnhibitörü Kullanımının Kemik ve Kemik Kırılabilirliği Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2023.

Giriş ve Amaç:

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanseri, tüm meme kanseri vakalarının yüzde 70'ini oluşturan en yaygın alt tip olarak öne çıkmaktadır. Bu tip meme kanserlerinde hem adjuvan hem de metastatik evrede uygulanan hormonoterapi, hastaların menopoz durumunun dikkate alınmasını gerektirmektedir. Bu çalışmanın temel amacı, adjuvan evrede aromataz inhibitörü kullanan hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında bu tedavinin kemik sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Özellikle, hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri üzerinden tedavinin kemik üzerindeki etkileri incelenecek ve bu bağlamda kemik sağlığına yönelik potansiyel riskler ve faydalar değerlendirilecektir. Bu hasta popülasyonunda FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) skorlamasının klinik pratikte kırık riskinin değerlendirilmesinde sağladığı bilgilerin klinik karar süreçlerine entegrasyonu amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem:

Bu araştırma kapsamında, Aralık 2009- Aralık 2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniklerine başvuran, hormon reseptörü pozitif meme kanseri tanısı ve adjuvan evrede aromataz inhibitörü tedavisi alan 237 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların tanı ve takip süreçlerinde kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmıştır. Hastaların kırık riskini değerlendirmek için kullanılan FRAX skorunun hesaplanmasında aromataz inhibitörü kullanımı bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Tedavi sürecinde hastaların kırık oluşumu ve kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler takip edilmiştir.

Bulgular ve Tartışma:

Aromataz inhibitörlerinin kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri, literatürdeki önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu araştırmada da aromataz inhibitörü kullanımının ardından lomber vertebra, femur total ve femur boyun bölgelerinde kemik mineral yoğunluğu anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). İzlem süresi boyunca kemik mineral yoğunluğundaki değişim yüzdeleri, L1-L4 için %-2,89, femur boynu için %-4,48 ve femur totali için %-3,17 olarak saptandı. Bu bulgular, aromataz inhibitörü tedavisi gören hastalarda kemik sağlığının izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Klinik pratikte, Aİ risk faktörü kabul edilerek hesaplanmış FRAX skoru bu anlamda önemli bir belirteç olarak öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda ortalama 53,4 aylık takip süresinin sonunda, hastaların %7,1'inde (17 hasta) fragilite kırığı geliştiği tespit edildi. Kırık gelişen hastaların FRAX skorları, kırık gelişmeyen hastaların FRAX skor ortalamasından anlamlı derecede yüksek bulundu (on yıllık majör osteoporotik kırık olasılığı %13,9 vs. %9,1; $p=0,001$ ve kalça kırığı için %6,0 vs. %2,6; $p=0,002$). Osteoporoz görülen veya kırık riski yüksek olan 81 hastaya kırık gelişimini önlemek amacıyla osteoporoz tedavisi başlandı. Osteoporoz tedavisi, osteoporoz tanısı konulduktan sonra başlatıldı. Osteoporoz ilacı kullanan hastaların FRAX skorları, ilaç kullanmayan hastaların FRAX skorlarına göre anlamlı derecede yüksekti (majör osteoporotik kırık için %11,9 vs. %8,2; $p<0,001$ ve kalça için %4,6 karşısında %2,0; $p<0,001$). Bu sonuçlar, aromataz inhibitörü kullanan hastalarda FRAX skoru hesaplamasının bir risk faktörü olarak dikkate alınmasını ve yüksek FRAX skorlarının hastaların osteopeni evresinde kırık gelişimini önceden tespit etme ve bifosfonat tedavisine başlama konusunda klinisyenlere yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, Aromataz inhibitörleri, FRAX, Osteoporoz, Fragilite kırığı,

ABSTRACT

The Evaluation of the Effect of Aromatase Inhibitor Use on Bone and Bone Fragility in Early Stage Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients, Specialty Thesis of the Department of Internal Medicine, Ankara University Faculty of Medicine, 2023.

Introduction and Aim:

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide and a leading cause of cancer related deaths. Hormone receptor-positive breast cancer, particularly, stands out as the most prevalent subtype, constituting 70% of all breast cancer cases. Hormone therapy, applied in both the adjuvant and metastatic stages of this type of breast cancer, necessitates consideration of the menopausal status of patients. The primary objective of this study is to assess the effects of aromatase inhibitor therapy on bone health in hormone receptor-positive breast cancer patients undergoing adjuvant treatment. Specifically, the impact of the treatment on bone will be examined through measurements of patients' bone mineral density, and in this context, potential risks and benefits for bone health will be evaluated. The integration of FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) scoring in the clinical practice for assessing fracture risk in this patient population is intended to provide information for informed clinical decision-making processes.

Materials and Method:

Within the scope of this research, data from 237 patients diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer who applied to the Medical Oncology clinics of Başkent University Ankara Hospital and received adjuvant aromatase inhibitor treatment between December 2009 and December 2023 were retrospectively examined. Bone mineral density measurements were conducted during the diagnosis and follow-up processes of these patients. Aromatase inhibitor usage was identified as a risk factor in calculating the FRAX score, which was employed to assess the patients' fracture risk. Throughout the treatment process, the occurrence of fractures and changes in bone mineral density were monitored.

Findings and Discussion:

The adverse effects of aromatase inhibitors on bone health have been demonstrated in previous studies in the literature. In this study, following the use of aromatase inhibitors, a significant decrease in bone mineral density was observed in the lumbar vertebra, femoral neck, and total femur regions ($p<0.0001$). The percentage changes in bone mineral density during the follow-up period were determined to be -2.89% for L1-L4, -4.48% for the femoral neck, and -3.17% for the total femur. These findings emphasize the need for monitoring bone health in patients undergoing aromatase inhibitor treatment. In clinical practice, the FRAX score, calculated considering aromatase inhibitor risk factors, stands out as an important indicator in this regard.

At the end of our study's average follow-up period of 53.4 months, it was observed that 7.1% of patients (17 patients) developed fragility fractures. The FRAX scores of patients who experienced fractures were significantly higher than the average FRAX score of patients who did not experience fractures (10-year probability of major osteoporotic fracture: 13.9% vs. 9.1%; $p=0.001$, and for hip fracture: 6.0% vs. 2.6%; $p=0.002$). Osteoporosis treatment was initiated in 81 patients diagnosed with osteoporosis or at high risk of fractures to prevent fracture development. Osteoporosis treatment commenced after the diagnosis of osteoporosis. The FRAX scores of patients using osteoporosis medication were significantly higher compared to those not using medication (11.9% vs. 8.2% for major osteoporotic fracture; $p<0.001$, and 4.6% vs. 2.0% for hip fracture; $p<0.001$). These results suggest that the calculation of the FRAX score as a risk factor in patients using aromatase inhibitors should be taken into consideration and that high FRAX scores may guide clinicians in detecting fracture development in the osteopenia stage and initiating bisphosphonate treatment.

Key words: Breast Cancer, Aromatase Inhibitors, FRAX, Osteoporosis, Fragility Fracture

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MEME KANSERİ	2
2.1.1. Hormon Reseptörü Pozitif Meme Kanseri.....	3
2.1.2. Meme Kanseriinde Endokrin Tedavi	4
2.1.2.1. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM): Tamoksifen (TAM)	4
2.1.2.1.1. Tamoksifen Tedavisinin Yan Etkileri ve Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri.....	5
2.1.2.2. Over Fonksiyon Supresyonu (OFS)	6
2.1.2.2.1. LHRH (Luteinizan Hormon Salgılayan Hormon) analogları.....	6
2.1.2.2.2. Cerrahi (Ooferektomi)	6
2.1.2.3. Aromataz İnhibitörleri (AI)	7
2.1.2.3.1. Anastrozol (ANA)	7
2.1.2.3.2. Letrozol (LET)	8
2.1.2.3.3. Exemestan (EXE).....	8
2.1.2.3.4. Aromataz İnhibitörlerinin Etkinlik, Güvenlik ve Yan Etkileri	8
2.2. OSTEOPOROZ (OP)	15
2.2.1. Osteoporoz Tanısı.....	15
2.2.2. Osteoporoz Sınıflandırması.....	17
2.2.3. FRAX (Fracture Risk Assessment Tool).....	18
2.2.4. Meme Kanseriinde Aromataz İnhibitörlerinin Kemik ve Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri	18

2.2.4.1. Aromataz İnhibitörleri ile İlgili Yapılan Çalışmaların Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri	19
2.2.4.1.1. Primer Adjuvan Tedavi Çalışmaları	19
2.2.4.1.2. Değiştirme (Switch) Tedavi Çalışmaları.....	20
2.2.4.1.3. Ardışık (Sequential) Tedavi Çalışmaları.....	21
2.2.4.1.4. Uzatılmış Adjuvan Tedavi Çalışmaları	22
2.2.4.1.5. Aromataz İnhibitörlerinin Adjuvan Tedavide 5 Yıldan Uzun Kullanımı.....	23
2.2.4.1.6. Aromataz İnhibitörleri Kendi Aralarında Adjuvan Tedavi Çalışmaları	24
2.2.5. Osteoporoz Tedavisi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	28
3.2. ARAŞTIRMANIN ZAMANI VE YERİ	28
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, ÖRNEKLEMİ, DIŞLAMA KRİTERLERİ	28
3.4. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ.....	29
3.5. ARAŞTIRMANIN İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ	31
3.6. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ.....	31
3.7. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
3.7.1. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri	32
3.7.2. FRAX skorları:	32
4. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA.....	45
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR.....	52

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Osteoporoz tanısı.....	16
Tablo 2.2. Sekonder osteoporoz nedenleri	17
Tablo 2.3. Adjuvan Aİ çalışmalarının kemik ve kemik sağlığı üzerine etkileri.....	25
Tablo 2.4. Postmenopozal osteoporozda tedavi	27
Tablo 3.1. İş-zaman çizelgesi	28
Tablo 3.2. Çalışmadaki değişkenler	30
Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri, komorbiditeleri ve laboratuvar değerleri	34
Tablo 4.2. Mevsimlere göre D vitamininin dağılımı ve karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.3. Hastaların prognostik faktörleri ve tedavi özellikleri.....	36
Tablo 4.4. Hastaların tedavi başlangıcı ve izlemdeki KMY değerleri, FRAX skorları	37
Tablo 4.5. Hastaların bazal ve izlemde osteoporoz oranları.....	38
Tablo 4.6. Tedavinin başlangıcı ve izlemindeki KMY değerleri	38
Tablo 4.7. KMY ölçümlerinin değişim yüzdelerinin dağılımı	39
Tablo 4.8. Kırık bölgelerinin dağılımı.....	39
Tablo 4.9. Kırık gelişen ve gelişmeyen hastaların KMY farkları	40
Tablo 4.10. Osteoporoz ilaç kullanımı ve kırık	40
Tablo 4.11. Aİ çeşitlerinin kendi arasında kıyaslanması.....	41
Tablo 4.12. Kırık öyküsü olup olmasının değişkenlerle karşılaştırılması	42
Tablo 4.13. Osteoporoz ilacı kullanıp kullanmamasının değişkenlerle karşılaştırılması	43
Tablo 4.14. Kemoterapinin kırık oluşuma etkisi	44

Tablo 4.15. Adjuvan ve neoadjuvan tedaviye göre KMY değişim yüzdesi	44
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AACE	Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
ABSCG	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group
ACE	Amerikan Endokrinoloji Koleji
AERAS	Arimidex Extended Adjuvan Randomized Study
ANA	Anastrozol
ARNO	Arimidex-Nolvadex Trial
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATAC	Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination
BIG	Breast International Group
CDK	Siklin bağımlı kinaz
DATA	Different durations of Anastrozole after Tamoxifen
DEXA	Dual enerjili x-ray absorpsiyometrisi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
E2	Östradiol
ER	Östrojen reseptörü
ET	Endokrin Tedavi
EXE	Exemestan
FACE	Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
GS	Genel sağkalım
HER2	İnsan epidermal büyüme faktörü 2
HR	Hormon reseptörü
HS	Hastalıksız sağkalım
İES	Intergroup Exemestane Study
İHK	İmmünohistokimyasal
İTA	İtalian Tamoxifen Anastrozol
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
KT	Kemoterapi
LET	Letrozol

LHRHa	Luteinizan hormon salgılatıcı hormon Analogu
MK	Meme kanseri
MKBÖ	Meme kanserine bağılı ölüm
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOF	Ulusal Osteoporoz Vakfı
NSABP	National Surgical Adjuvan Breast and Bowel Project
OFS	Over Fonksiyon Supresyon
OP	Osteoporoz
PR	Progesteron reseptörü
SALSA	Secondary Adjuvan Long-term Study with Arimidex
SNP	Tek nükleotid polimorfizm
SOFT	Suppression of Ovarian Function Trial
SOLE	Study of Letrozole Extension
SS	Standart Sapma
TAM	Tamoksifen
TEAM	Tamoxifen Exemestane Adjuvan Multinational
TEXT	Tamoxifen and Exemestane Trial
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
ZA	Zolandronik asit
ZFAST	Zometa Femara Adjuvant Synergy Trial

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. İnsidansı birkaç on yılda artarken, mortalitede azalma mevcuttur. Mortalitede azalma tarama programları, hastalığın daha erken saptanması ve tedavi olanaklarında iyileşmeden kaynaklanmaktadır. Meme kanseri tıbbi onkoloji, cerrahi onkoloji, radyasyon onkolojisini içeren multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilir. Meme kanseri, farklı davranışa ve tedaviye yanıtı sahip birkaç biyolojik alt tipten oluşan heterojen, fenotipik olarak çeşitli bir hastalıktır. Hormon reseptörü pozitif meme kanserleri, tüm vakaların yüzde 70'ini oluşturur.

Aromataz inhibitörlerinin, hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında hem adjuvan hem de metastatik evrede hastalıksız ve genel sağkalım sürelerinde anlamlı uzamaya sebep olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Aromataz inhibitörleri, adrenal androjenlerin östrojene dönüşümünü inhibe ederek dolaşımdaki östrojen düzeylerinde düşmeye neden olur ve bu durum kemik üzerinde olumsuz etki (osteoporoz ve osteoporotik fraktür riski) ile sonuçlanır.

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun yapısının bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır.

Aromataz inhibitörleri, adrenal androjenlerin östrojene dönüşümünü inhibe ederek dolaşımdaki östrojen düzeylerinde düşmeye neden olur ve bu durum kemik üzerinde olumsuz etki ile sonuçlanır.

Bu çalışma ile hormon reseptörü pozitif olup adjuvan evrede aromataz inhibitörü kullanan meme kanseri hastalarında bu tedavinin kemik üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi ve bu hasta popülasyonunda FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) skorlamasının klinik pratikte kullanılabilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu alanda yapılan çalışmaların özellikle az sayıda olması göz önüne alınarak literatüre ve klinik pratiğe veri sağlanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

Meme kanseri (MK), dünya çapında kadınlarda en yaygın görülen kanserdir ve dünya genelinde akciğer ve kolon kanseri ile birlikte en sık karşılaşılan üç kanserden biridir. Her sekiz ila on kadından birinde hayatları boyunca MK gelişmesi beklenmektedir (1). Küresel olarak, MK insidansı artmaya devam etmektedir. 1980 yılında 641.000 vakadan başlayarak küresel MK insidansında yıllık %3,1 artış yaşanmış ve 2010 yılında 1,6 milyondan fazla vakaya ulaşılmıştır. 2030 yılına gelindiğinde ise dünya genelinde meme kanseri teşhislerinin yıllık olarak 3,2 milyona çıkması beklenmektedir (2). Kadın MK 2020 yılında GLOBOCAN 2020 çalışması ile tahmini 2,3 milyon yeni vaka (tüm kanserlerin %11,7) ile en sık teşhis edilen kanser olarak raporlanmıştır (3).

Bu endişe verici artışa rağmen meme kanseri mortalite oranları 1989'daki en yüksek noktadan bu yana tarama ve erken tanı programlarının etkinleşmesi, farkındalığın artması, görüntüleme ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ve kişiselleştirilmiş tedaviler sayesinde istikrarlı bir şekilde düşmüştür, ancak son yıllarda (2011-2020 arası yıllık %1,3) önceki on yıldan (2002-2011 arası yıllık %1,9) daha yavaş bir hızda düşmektedir. Toplamda, 1989-2020 yılları arasında ölüm oranı %43 azalmış ve bu süre zarfında 460.000'den fazla meme kanseri ölümü engellenmiştir (3).

Meme kanserinde prognostik ve prediktif açıdan en etkin veriler immünohistokimyasal (İHK) açıdan östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) reseptörlerinin ekspresyonuna dayanmaktadır (4). Moleküler tiplendirme ile meme kanserinin dört alt tipi luminal A (ER ve/veya PR'nin varlığı ve HER2'nin yokluğu ile karakterize), luminal B (ER ve/veya PR daha düşük değerlerde pozitif veya zayıf pozitifdir veya Ki-67 yüksektir veya HER2 pozitifdir), HER2-pozitif (ER ve PR'nin yokluğuyla birlikte yüksek HER2 ekspresyonuyla karakterize) ve üçlü-negatif (ER negatif, PR negatif ve HER2 negatif) olarak tanımlanmaktadır (4, 5). Amerikan kanser derneği (ACS) tarafından MK vakalarının dağılımı HR+/HER2- (67%), HR-/HER2- (10%), HR+/HER2+ (10%), HR-/HER2+ (4%), bilinmeyen (9%) olarak bildirilmiştir (6).

2.1.1. Hormon Reseptörü Pozitif Meme Kanseri

Hormon reseptörü (HR) pozitif; yani ER ve/veya PR pozitif MK tüm vakaların yüzde 70'ini oluşturan en yaygın meme kanseri türüdür (7). HR pozitif MK tedavisinde hem adjuvan hem de metastatik evrede verilecek olan hormonoterapi kararında hastanın menopoz durumunun tanımlanması önemlidir. Menopoz, adetlerin kalıcı olarak kesildiği ve over kaynaklı östrojen sentezinin de kalıcı olarak durduğu bir durumdur. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Klinik Uygulama Rehberlerine göre, menopoz, adet döngüsünün ve doğurganlık döneminin sona erdiği bir aşamadır. Menopoz için amenore güvenilir bir gösterge değildir (8). NCCN tarafından kabul görülen menopoz tanımları:

1. 60 yaş ve üzeri kadınlar postmenopozal kabul edilmektedir,
2. 60 yaş altındaki kadınlarda aşağıdaki koşullardan birinin karşılanması menopoz sonrası dönemde kabul edilmektedir.
 - Daha önce iki taraflı ooferektomi öyküsü
 - Tamoksifen veya kemoterapi öyküsü olmadan 12 ay veya daha uzun adet görememe ve Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve östradiolün (E2) postmenopozal aralıkta olması
 - Tamoksifen nedeniyle amenore izlenen kadınlarda ise FSH ve serum E2 seviyesi postmenopozal aralıkta olması

Premenopozal hastalarda hormonoterapi olarak 5 ila 10 yıl tamoksifen (LHRH analogları ile genellikle kombine) kullanımı önerilmektedir, yüksek riskli hastalar için de Aromataz İnhibitörleri (Aİ) alternatif olabilir. Aİ kullanılacaksa over fonksiyon supresyonu (OFS) veya over ablasyonu zorunludur. Tamoksifen tedavisi altında 2 ila 3 yıl sonrasında tekrarlayan hormonal ölçümlerle postmenopozal evrede olduğu gösterilen ve en az 1 yıl amenoreik seyreden hastalarda Aİ geçiş (switch) önerilen bir tedavi seçeneğidir. Premenopozal hasta grubunda kemoterapi ile amenore gelişmeyen ya da (neo)adjuvan kemoterapi almayan 35 yaş altı hastalarda seçilecek olan endokrin tedavi (ET) ile beraberinde OFS kombine edilmelidir (5). Postmenopozal hastalarda ET'te Aİ öncelikle tercih edilmesi gereken tedavilerdir fakat yan etki nedeni ile tolere edemeyecek hasta grubunda selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) de seçenek olabilmektedir.

2.1.2. Meme Kanserinde Endokrin Tedavi

ER ve/veya PR pozitif MK'nde adjuvan endokrin tedavisi son derece etkili ve tolere edilebilir tedavilerdir, bu nedenle de gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en yaygın reçete edilen tedavidir (9). HR pozitif meme kanseri hastalarına 5-10 yıl süreyle ET uygulanmaktadır (10).

2.1.2.1. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM): Tamoksifen (TAM)

TAM, östrojen yerine östrojen reseptörlerine kompetitif antagonizma yoluyla bağlanarak meme kanseri hücrelerinin büyümesini engelleyen, ilk olarak 1970'lerde HR pozitif MK tedavisinde FDA onayı alan ve steroid olmayan anti östrojenik maddedir (11). HR pozitif MK hücrelerinde östrojen antagonist olarak işlev görürken, endometrial hücrelerde kısmen östrojen agonisti ve kemik hücrelerinde östrojen agonisti olarak etki eder. Menopoz öncesi ve sonrası dönemde etkili olup, tamoksifen 20 mg/gün dozunda oral olarak alınır, kemoterapi planı var ise TAM kemoterapiyi takiben başlanmalıdır, eş zamanlı kullanılmamalıdır (12). Beş yıllık adjuvan TAM tedavisi alan 21457 hastanın analizinde MK bağlı ölüm riskini %30 ve nüks riskini neredeyse yarı yarıya azalttığı gösterilmiştir (13).

ASCO (American Society of Clinical Oncology), NCCN kılavuzlarında HR pozitif premenopozal düşük riskli hastalarda tek ajan TAM önerilmektedir (14-16). Premenopozal HR pozitif yüksek riskli hastalar için ise AI veya TAM ile birlikte SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) ve TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) çalışmalarına dayanarak OFS tedavisi düşünülmelidir. Yüksek riskli hasta tanımlaması bu çalışmalarda yaş <35, tümör boyutunun >2cm olması, grade 3 tümör, 4 veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu olarak belirtilmiştir (15-18).

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) 2013 senesinde yaptığı çalışmada MK nüks ve ölüm risklerini azalttığı, önerilen tedavi süresini 5 yıl olarak yorumlamıştır (19).

The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 çalışmasında 5 yıl adjuvan TAM tamamlayan 1172 hasta plasebo ve +5 yıl TAM kollarına

randomize edilmiş, ortanca 7 yıllık izlem sonunda plasebo kolunda, hastalıksız sağkalım (HS) ($p=0.03$) ve genel sağkalım (GS) ($p=0.07$) TAM devam eden koldan daha iyi bulunmuş, TAM ek bir faydası görülmemiştir (20).

İskoç adjuvan TAM çalışmasında 5 yıl adjuvan TAM tamamlayan 342 hasta ilaçsız izlem ile süresiz TAM devam kollarına ayrılmışlardır, çalışmanın ortanca 15 yıllık izlemi sonucunda TAM 5 yıldan fazla almanın GS, nüks ve mortaliteye anlamlı etki göstermediği sonucuna varılmıştır (21).

TAM adjuvan tedavide 5 yıl sonrasında 10 yıla tamamlanması ilgili ATLAS (12.894 hasta) ve aTTom (6.953 hasta) çalışmaları yapılmış, çalışmaların ortak sonuçları MK nükslerinde anlamlı azalma ($p<0.0001$), mortalitede %50 azalma ($p=0.005$) ve meme kanserine bağlı ölüm (MKBÖ)'de anlamlı azalma($p=0.002$) sağladığını göstermiştir bu çalışmalar sonrasında ASCO, NCCN gibi kılavuzlarda TAM toplam 10 yıl verilecek şekilde devam edilmesi önerilmiştir (9, 22, 23).

TAM tedavisi altında 2 ila 3 yıl sonrasında tekrarlayan hormonal ölçümlerle postmenopozal evrede olduğu gösterilen ve en az 1 yıl amenoreik seyreden hastalarda Aİ geçiş (switch) önerilen bir tedavi seçeneğidir (14, 16).

TAM- Aİ switch çalışmaları tezin devamında ayrı bir başlık altında incelenecektir.

2.1.2.1.1. Tamoksifen Tedavisinin Yan Etkileri ve Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

TAM tedavisinin ana yan etkileri arasında endometrium neoplazmı, uterus sarkomu ve tromboembolik risk bulunmakta; diğer yan etkileri ise yağlı karaciğer hastalığı, sıcak basması, cinsel işlev bozuklukları ve diyabet riskinde artıştır (24, 25).

TAM, MK hücrelerinde östrojen reseptör sinyalleme üzerindeki antagonist etkilerinin aksine, kemik üzerinde agonist etkiler göstermektedir. TAM postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki olumlu etkileri 1990'lardan beri bilinmektedir (11, 26). Ancak, TAM agonist etkileri sağlıklı premenopozal kadınlarda kemik kaybını önlemek için yetersizdir. Yapılan bir çalışma da 3 yıllık bir süre boyunca, TAM premenopozal kadınlarda omurga KMY'sinde yılda %1,4'lük bir düşüşe neden olmuştur

(27). Yapılan başka bir çalışmada TAM ile TAM+LHRHa goserelin ile kıyaslandığında; tek başına TAM ile kemik kaybının daha az azaldığı (-%1,4 vs.-%5) gösterilmiştir (28).

TAM, MK geliştirme riski yüksek olan hastalarda kırıkları azaltmadaki etkinliği, NSABP P-1 çalışmasında 13.000'den fazla kadında araştırılmıştır. 7 yıl süreyle yapılan takip çalışmasında 5 yıl süreyle TAM tedavisinin sadece MK insidansında azalmaya neden olmakla kalmadığını, aynı zamanda osteoporotik kırık riskini de %32 azalttığını ortaya koymuştur (29).

2.1.2.2. Over Fonksiyon Supresyonu (OFS)

2.1.2.2.1. LHRH (Luteinizan Hormon Salgılayan Hormon) analogları

Goserelin, triptorelin ve leuprolide, endojen hormonlardan 50-100 kat daha aktif ve kimyasal kastrasyona neden olan etkileri geri dönüşümlü olan sentetik peptit yapıdaki ajanlardır. Etkileri başlangıçta overyan hiperstimülasyona, sürekli uygulama sonucunda ise reseptörlerin downregülasyonu meydana gelir ve LH azalır, bu da over fonksiyonlarının baskılanmasına neden olur. Üç ayda bir veya ayda bir subkutan veya intramüsküler olarak uygulanabilirler. Yan etki olarak menopoz semptomlarına neden olur, erken menopoz durumunda kemik kaybını hızlandırabilir bundan dolayı bazal KMY bakılması önerilir (30). LHRH agonistleri kesildikten sonra hastaların yaklaşık %60 ile %70'inde menstrüasyon yeniden başlamaktadır. LHRHa'nın ideal kullanma süresi 5 yıldır (14, 31).

2.1.2.2.2. Cerrahi (Ooferektomi)

Dolaşımdaki östrojen düzeylerinde güvenilir ve hızlı bir azalmaya neden olur, son yıllarda laparoskopik cerrahi yöntemler ile morbiditeler azalmıştır (32).

2.1.2.3. Aromataz İnhibitörleri (Aİ)

Postmenopozal kadınlarda HR pozitif MK tedavisinde tercih edilen ajanlardır. Östrojen hormonu, postmenopozal kadınlarda sürrenal kaynaklı androjenlerin (androstenedion ve testosteron), periferik dokularda bulunan aromataz enzimi tarafından östrojenlere (östron ve östradiol) dönüşmesiyle sentezlenir. Bu dönüşüm yağ, kas, karaciğer ve meme gibi dokularda gerçekleşir (33). Aİ, aromataz enzimini inhibe ederek veya etkisiz hale getirerek plazma östrojen seviyelerini baskılanması sonucunda hastalığın seyrini düzeltirler. Şu anda kullanılan Aİ'leri 3. nesil steroidal yapıda olmayan anastrozol (ANA) ve letrozol (LET), steroidal yapıda olan exemestan (EXE)'tir. Steroidal yapıda olmayan Aİ'lerin etkileri geri dönüşümlüdür ve diğer steroid hormonların sentezi üzerinde etkisiz oldukları için tercih edilen endokrin tedavilerdir (12, 34).

2.1.2.3.1. Anastrozol (ANA)

Benzil-triazol türevi olan Anastrozol, aromataz enziminin sitokrom P450 proteaz grubu tarafından elektron transfer zincirini bloke eden seçici bir inhibitördür. Önerilen dozu günlük 1 mg dozunda ağız yoluyla uygulanır. Yarılanma ömrü 50 saat, maksimum plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır. Kararlı durum konsantrasyonlarına 7-10 gün içinde ulaşır ve karaciğerde metabolize edilir, değişmemiş ilaç (%10) veya katabolit (%60) olarak idrarla atılır.

ANA, HR pozitif postmenopozal MK tedavisinde cerrahiden hemen sonra en az beş yıl süreyle adjuvan tedavi için veya 2-3 yıl TAM tedavisinden sonra adjuvan tedaviye devam etmek için kullanımı onaylanmıştır. Metastatik HR pozitif MK hastalarının tedavisinde tek başına ve sikline bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleriyle kombinasyon halinde ANA önerilmektedir (35, 36).

2.1.2.3.2. Letrozol (LET)

LET (4,40-bis-benzonitril), ANA benzer bir etki mekanizması ile aromataz enziminin seçici inhibitörüdür. Günde 2,5 mg dozunda oral olarak uygulanır, hızla ve tamamen emilir. Yarı ömrü 42 saat hesaplanmıştır, ancak deneysel kanıtlar MK hastalarında sağlıklı kişilere göre çok daha uzun olabileceğini göstermektedir. Kararlı durum konsantrasyonlarına 2-6 haftalık tedaviyle ulaşılabilir. ANA benzer şekilde, HR pozitif MK hastaların cerrahi sonrasında uzun süreli adjuvan tedavisi için onaylanmıştır. Ek olarak, tek başına veya CDK inhibitörleriyle kombinasyon halinde, metastatik hastalığın tedavisinde ve lokal ileri HR pozitif MK hastalarının cerrahi öncesi tedavisinde de onaylanmıştır (36, 37).

2.1.2.3.3. Exemestan (EXE)

EXE, aromataz enziminin doğal substratı androstenedionun yapısal olarak analogu olan steroidal bir antagonisttir. Bu nedenle aromataz enziminin aktif bölgelerine geri dönülemez şekilde bağlanarak kalıcı inaktivasyonuna neden olan sahte bir substrat görevi görür. Bu ilaç ağızdan günde 25mg olarak uygulanır, yarı ömrü 24 saattir ve kararlı durum konsantrasyonuna 7 gün içinde ulaşır. Diğer iki Aİ gibi postmenopozal HR pozitif MK tedavisinde cerrahi sonrası en az beş yıl süreyle adjuvan tedavi için veya 2-3 yıl TAM sonrasında adjuvan tedaviye devam etmek için kullanımı onaylanmıştır. Ek olarak, TAM tedavisi altında hastalık ilerlemesi gösteren metastatik HR pozitif MK ikinci basamak tedavisi için de önerilmektedir (38).

2.1.2.3.4. Aromataz İnhibitörlerinin Etkinlik, Güvenlik ve Yan Etkileri

Aromataz İnhibitörleri ile İlgili Etkinlik ve Güvenlik Çalışmaları:

Bu kısımda Aİ ile ilişkili yapılan büyük çalışmalardan bahsedilecektir. Çalışmalardaki aromataz inhibitörlerinin kemik sağlığı üzerindeki etkileri tezin devamındaki ‘Aİ ve Osteoporoz’ başlığı altında ‘Aromataz İnhibitörleri ile İlgili Yapılan Çalışmaların Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri’ alt başlığında ayrıntılı incelenecektir.

Primer Adjuvan Tedavi Çalışmaları:

ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Çalışması

Prospektif randomize ATAC çalışmasında 5216 postmenopozal kadında 120 ay ortanca takip sürecinde başlangıç adjuvan tedavisi olarak 5 yıl ANA tedavisinin, 5 yıl TAM tedavisine göre hastalıksız sağkalım ve nükse kadar geçen sürede anlamlı üstün olduğu görülmüştür. Tedavi ile ilişkili ciddi advers olaylar ANA grubunda, TAM grubuna kıyasla daha az sık görülmüştür (223 vs.369; OR 0.57, %95 GA 0.48–0.69; $p<0.0001$), ancak tedavi tamamlandıktan sonra takip sürecinde oranlar benzer (66 vs. 78; OR 0.84, %95 GA 0.60–1.19; $p=0.3$) izlenmiştir (39).

BIG 1-98 (Breast International Group) Çalışması

Çift kör randomize faz 3 çalışması BIG 1-98 çalışmasında 3833 hasta LET ile TAM monoterapisi karşılaştırılmıştır. LET ilk 10 yılda hastalıksız sağkalım ve karşı meme de MK sıklığını azalttığı görülmüş fakat karşı memede MK için TAM karşı LET etkinliği zaman içinde önemli ölçüde değişiklik gösterdiği raporlanmıştır. Takip sırasında miyokard enfarktüsü oluşumu, serebrovasküler olaylar açısından kollar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (40).

TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvan Multinational) Çalışması

Randomize prospektif faz 3 TEAM çalışmasında 9776 hasta için öncelikle EXE ile TAM 5 yıllık karşılaştırılması planlanmış olup 5 yıl sonrasında değiştirilerek; TAM sonrasında EXE ardışık(sequential) tedavi ile EXE karşılaştırılması olarak 6120 hasta ile devam edilmiştir. Hem EXE monoterapisi hem de ardışık tedavi şemasının makul tedaviler olduğu, iki kol arasında hastalıksız sağkalım (HR 0.96, GA 0.88–1.05; $p=0.39$) ve genel sağkalım (HR 0.98, 95% GA 0.89–1.09; $p=0.74$) açısından önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir. Nüks olmadan sağkalım için de EXE lehine küçük bir fayda (HR 0.88, 95% GA 0.79–0.99; $p=0.03$) rapor edilmiştir (41).

Değiştirme (Switch) Tedavi Çalışmaları: 2-3 yıl tamoksifen kullanmış ve bu süre sonunda remisyonda olan hastaların tamoksifen veya AI'ye randomize edildiği çalışmalardır.

İES (Intergroup Exemestane Study) Çalışması

İES çalışmasında 2-3 yıl adjuvan TAM tedavisi sonrasında hastalıksız kalan 4724 hastanın, 5 yıla tamamlanacak şekilde TAM devamı ile EXE geçiş (switch)

karşılaştırılmıştır, 120 aylık medyan takip süresince hastalık nüksü ve MK mortalitesinde, genel sağkalımda (mutlak fark %2,1, HR 0.89, 95% GA 0.78-1.01; p=0.08) Aİ geçiş stratejisinde anlamlı olumluluk izlenmiştir (42).

NSAS BC-03 (National Surgical Adjuvant Study-Breast Cancer-03) Çalışması

Randomize faz 3 Japon çalışması olan NSAS-BC 03 ile 706 postmenopozal kadın hasta 1-4 sene adjuvan TAM tedavisi sonrasında ANA ve TAM kollarına ayrılmış. 42 ay ortanca takip süresi sonrasında kollar arasında hastalıksız sağkalım (HR:0.69, %95 GA 0.42–1.14; p= 0.14) ve relaps olmadan yaşam süresi (HR:0.54, %95 GA, 0.29–1.02; p=0.06) ANA lehine olumlu izlenmiştir (43).

ITA (Italian Tamoxifen Anastrozol) Çalışması

Prospektif randomize kontrollü ITA çalışmasında 448 hasta 2-3 sene adjuvan TAM tedavisi sonrasında ANA ve TAM kollarına ayrılmış. 64 ay ortanca takip süresi sonunda ANA geçiş iyi tolere edilmekte ve erken meme kanseri olan postmenopozal hastalarda hastalıksız (HR:0.57, p=0.005) ve relaps olmadan sağkalımı önemli ölçüde artırmaktadır (44, 45).

ARNO 95 (Arimidex-Nolvadex Trial) ve ABCSG-8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) Çalışmaları

İki prospektif çok merkezli 3224 hastayı içeren ABCSG 8/ARNO 95 çalışmaları 2-3 yıl TAM tedavisi sonrası 5 yola tamamlanacak şekilde ANA ve TAM kollarına ayrılmıştır, çalışmaların ortak sonucunda ortalama 28 aylık takip süresinde ANA grubunda olay riskinde %40'lık bir azalma(p=0.009) ile olaysız sağkalım anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (46).

Meta Analizler

- I. 2010 senesinde bahsedilen Aİ çalışmalarının beraber değerlendirildiği bir meta analiz yayınlanmıştır. Bu meta analizde çalışmalar 2 grupta incelenmiştir (kohort 1: 9856 hasta ATAC ve BİG 1-98 çalışması, kohort 2: 9015 hasta ARNO, ITA, IES, ABCSG 8). Kohort 1 grubunda Aİ ile nüks oranında mutlak %2.9'luk bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (Aİ için %9.6 ve TAM için %12.6; 2p<0.00001). Kohort 2 grubunda Aİ, nüks oranında mutlak %3.1'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (Aİ için %5.0 ve TAM için %8.1; 2p=0.00001). Aİ ilişkili meme kanseri dışı ölümlerde artış saptanmamıştır. Aİ kullanımı, TAM kıyasla

daha az endometrial kanser ve tromboembolik olaylarla ilişkilidir, ancak daha fazla artralji ve kas iskelet sistemi şikayetleri ile ilişkilidir (47).

Aİ yapılan bu çalışmalar sonucunda Aİ'nin TAM göre hastalıksız sağkalım avantajı sağladığı, bazı çalışmalarda (ARNO) ise genel sağkalım avantajının da olduğu ve diğer memede kanser riskini TAM göre %40 oranında azalttığı belirlenmiştir (46-49).

- II. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) tarafından yapılan 31.920 postmenopozal kadın MK hastasının meta analizinde 5 yıl Aİ, 5 yıl TAM ve 2-3 yıl TAM sonrasında 5 yıla kadar Aİ kullanımı karşılaştırılmış; Aİ, 5 yıllık tedavi süresince TAM kıyasla nüks oranlarını ilk 1 ile 4 yıl arasında anlamlı şekilde azalttığı (yaklaşık %30) sonrasında ise farkın anlamlı olmadığını, 10 yıllık MK mortalitesinde ise TAM kıyasla önemli ölçüde azalttığı (12.1% ve 14.2%; 2p=0.009) ortaya çıkmıştır. TAM ardından Aİ kullanımının, 5 yıllık TAM kıyasla nüks oranları ilk yıllar içerisinde anlamlı azalttığı 5 yıl sonrasında farkın anlamlı olmadığı ortaya çıkmıştır. Aİ, endokrin tedavi yapılmamasına kıyaslandığında ise MK bağlı ölüm oranlarında yaklaşık %40 azalma sağladığı gösterilmiştir. Genel olarak Aİ'leri MK mortalitesi, tüm nedenlere bağlı mortalite ve nüks oranlarını azalttığı ortaya konulmuştur (50).

Ardışık (Sequential) Tedavi Çalışmaları: Çalışmanın başlangıcında hastaların 2-3 yıl TAM sonrası Aİ'ye değiştirme, TAM ile başlama ve devam etme veya tersi şeklinde randomize edildiği çalışmalardır. TEAM ve BIG 1-98 çalışmalarını kapsamaktadır, verileri daha önceki kısımlarda paylaşılmıştır.

Uzatılmış Adjuvan Tedavi Çalışmaları: 4,5-6 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonunda olan hastalar plasebo veya Aİ kollarına randomize edilmişlerdir.

MA 17 ve BIG 1-97 Çalışmaları

NCIC-CTG MA.17/BIG 1-97 çalışmasında adjuvan TAM tedavisini tamamlayan remisyonunda olan hastalar plasebo ve 5 yıl LET kollarına ayrılmış, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda LET kolunda anlamlı iyileşme gösterilmiştir (51).

ABCSG- 6a (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) Çalışması

ABCSG 6a çalışmasında adjuvan 5 yıllık ET (TAM ± aminoglutethimid) sonrasında hastalıksız 856 hasta 3 yıl ANA tedavisi ile plasebo karşılaştırılmış; ortalama 62,3 ay takip sonrası ANA alan kadınlarda hastalıksız sağkalım anlamlı bir şekilde iyi bulunmuş, beklenmeyen yan etki bildirilmemiştir (52).

NSABP B-33 Çalışması

NSABP B-33 çalışmasında 1598 hasta adjuvan 5 yıllık TAM sonrasında EXE ile plasebo karşılaştırılmış, MA-17 çalışması sonuçlanmasının sonrasında çalışma sonlandırılmış, ortalama 30 aylık takip sonucunda EXE alan kadınlarda hastalıksız sağkalım(p:0,07), relaps olmadan sağkalım (p:0,004) daha iyi bulunmuştur (53).

Meta Analiz:

SASBCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2018’de EBCTCG’nin uzatılmış ET ile ilgili bir meta analizi rapor edilmiştir. Çalışmaya 12 randomize çalışmadan 22.192 hasta alınmış 7500 hasta 5 yıl TAM, 12.300 hasta 5-10 yıl TAM sonrası Aİ ve 4.800 hasta yalnızca 5 yıl Aİ kullanmıştır. Ortanca izlem süresi 4,9 yıl ve 6,5 yıldır. Çalışmanın sonuçları (54):

- Uzatılmış ET herhangi bir nüks riskini %24 oranında (%9,5 vs. %7,0; p<0.00001), uzak nüks riskini %15 oranında (%6,1 vs. %5,1; p=0.004) azaltmaktadır ve MKBÖ istatistiksel anlamlı kabul edilmeyecek düzeyde azaltmaktadır (%3,1 vs. %2,8; p=0.09).
- 5 yıl TAM tedavisinden sonra uzatılmış Aİ kullanılması herhangi bir nüks riskini (%10,7 vs. %7,1; p<0.00001) %33 azalmakta, uzak nüks riskini (%6,7 vs. %5,2; p=0.008) %23 azaltmakta ve MKBÖ (%3,5 vs. %2,7; p=0.05) %23 azaltmaktadır.
- 5 yıl Aİ tedavisinden sonra uzatılmış Aİ tedavisi herhangi bir nüksü % 24 (%7,9 vs. %6,6; p=0.02) azaltmaktadır, fakat uzak nüksler (%4,7 vs. %4,4; p=0,09) ve MKBÖ (%2,7 vs. %2,4; p=0,97) açısından fark yoktur.
- 5-10 yıl TAM tedavisinden sonra uzatılmış Aİ tedavisi herhangi bir nüks olasılığını (%9,2 vs. %7,1; p=0.002) azaltmaktadır ancak uzak nüksler (%6,2 vs. %5,3; p=0,29) ve MKBÖ (%3,1 vs. %2,9; p=0,45) açısından fark bulunmamıştır.
- Uzatılmış Aİ nüks riski üzerindeki etkisi önceki ET türüne bağlıdır. Daha

önce TAM tedavisi alan ve Aİ'ne geçiş yapılan hastalar daha önce Aİ alan hastalara kıyasla daha fazla nüks riski azalmasıyla ilişkilidir (%33 vs. %19; p=0,0001).

Son 2023 NCCN kılavuzunda Postmenopozal HR pozitif MK adjuvan tedavisinde 5 yıl Aİ tedavisinden sonra +5 yıl Aİ tedavisi kategori 2A düzeyinde önerilmektedir (16).

Aromataz İnhibitörlerinin Adjuvan Tedavide 5 Yıldan Uzun Kullanımı:

MA-17R Çalışması

Postmenopozal HR pozitif MK adjuvan Aİ tedavisinin 10 yıla uzatılmasıyla ilgili MA-17R çalışmasında 1918 hasta plasebo ile LET tedavisinin 10 yıla tamamlanması kollarına ayrılmıştır. LET tedavisinin 10 yıla tamamlanması daha yüksek hastalıksız sağkalım ve karşı memede MK insidansının düşük olmasıyla (p=0.01) sonuçlanmıştır, genel sağkalım açısından anlamlı bir fark (%93 vs. %95, p:0,83) bulunamamıştır (55).

NSABP B42 Çalışması

NSABP B-42 çalışmasında 5 yıllık Aİ bazlı tedaviden sonra, 5 yıllık LET tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir hastalıksız sağkalım artışına (%17,4 vs. %15; p:0,048) neden olmuştur (56).

DATA (Different durations of Anastrozole after Tamoxifen) Çalışması

DATA çalışmasında 3 yıllık adjuvan TAM sonrasında remisyonadaki 1912 kadına 3 veya 6 yıl boyunca ANA kollarına ayrılmıştır. İki grup arasında 10 yıllık takipte genel sağkalım(p:0,53) ve hastalıksız sağkalım (p:0,073) arasında herhangi bir iyileşme olmadığı gösterilmiştir (57).

İDEAL Çalışması

Randomize faz 3 İDEAL çalışmasında 5 yıllık adjuvan ET sonrasında 1824 hasta 5 yıl ve 2,5 yıl LET kollarına dağıtılmış, iki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından üstünlük saptanamamıştır (58).

SOLE (Study of Letrozole Extension) Çalışması

Çok merkezli randomize faz 3 SOLE çalışmasında 4-6 yıllık adjuvan ET sonrasında 4800 hasta sürekli LET (5 yıl boyunca her gün) kullanan ve aralıklı LET (5 yıl boyunca yılda

9 ay) kullanan gruplara ayrılmıştır. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım ve yan etki açısından fark gösterilememiştir (59).

SALSA (Secondary Adjuvan Long-term Study with Arimidex) Çalışması

Prospektif faz 3 SALSA çalışmasında 5 yıl adjuvan ET alan HR pozitif MK olan 3208 postmenopozal kadın, hormon tedavisini 5 yıl uzatmak, 2 yıllık uzatmaya göre progresyon veya mortalite açısından fayda sağlamamıştır (60).

AERAS (Arimidex Extended Adjuvan Randomized Study) Çalışması

Çok merkezli faz 3 AERAS çalışmasında 5 yıllık adjuvan ET alan HR pozitif MK olan postmenopozal kadınlarda, ilaçsız izlem ile 5 yıllık ANA tedavisi karşılaştırılmış, genel sağkalım açısından fark izlenmese de hastalıksız sağkalım daha iyi gösterilmiştir (61).

Aromataz İnhibitörlerini Kendi Aralarında Etkinlik ve Güvenlik Çalışmaları

FACE (Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation) Çalışması

Randomize faz 3 FACE çalışmasında LET ve ANA etkinlik ve yan etki açısından değerlendirilmiş, birbirlerine üstünlükleri bulunamamıştır (62).

MA-27 Çalışması

Randomize faz 3 MA-27 çalışmasında EXE ile ANA karşılaştırılmış genel sağkalım ve olaysız sağkalım açısından fark bulunamamış, ANA kolunda lipid yüksekliği, vajinal kanama ve osteoporoz daha fazla görülürken; EXE kolunda karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, nadir atriyal fibrilasyon atakları ve androjenik değişiklikler daha fazla görülmüştür (63).

Aromataz İnhibitörleri Yan Etkileri

Üçüncü nesil AI'lerin, hem kısa hem de uzun vadede gözlemlenebilen yan etkileri arasında cinsel bozukluklar, menopoz semptomları, bozulmuş bilişsel işlevler, kardiyovasküler olaylar ve kas-iskelet sistemi olayları yer almaktadır (64). Diğer yan etkileri arasında karın ve kalça bölgesinde yağlanma, ödem, saç dökülmesi, cilt kuruluğu, unutkanlık, duygu değişiklikleri ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilmektedir (65).

Çeşitli raporlar, AI'lerinin TAM kıyasla daha olumlu bir risk fayda profili sunduğunu, daha iyi bir antitümör etkinliğinin yanı sıra tromboembolik ataklar ve

endometriyal kanser oluşumu dahil hayatı tehdit eden yan etkilerin daha düşük insidansı ile ortaya çıktığını ileri sürmektedir (66). Adjuvan hormonoterapi devam edilmesi gereken hastalarda Aİ ile yan etki oluşması durumunda TAM veya başka bir Aİ'ye geçilebilir. Aİ kontrendike olan hastalarda TAM kullanılmalıdır, hastanın KT (kemoterapi) planı var ise ET, KT sonrasında başlanmalıdır (45).

Aİ kemik sağlığı üzerine etkilerinden “Aİ ve Osteoporoz” başlığında incelenecektir.

2.2. OSTEOPOROZ (OP)

Osteoporoz, düşük kemik mineral yoğunluğu ve kemik yapısının bozulmasıyla karakterize, kemik kuvvetinin azalmasına ve bunun sonucunda kırıklara karşı duyarlılığın artmasına neden olan sistemik bir iskelet hastalığıdır, özellikle menopozdan hemen önce ve sonra hızlı kemik kaybına yol açar. (67). Osteoporozun klinik belirtisi frajilite kırığıdır ve tüm kırıkların yaklaşık %80'i osteoporoz kaynaklıdır (68). Osteoporoz, yaygınlaşan kırıklarla komplike hale gelinceye kadar yaygın ve sessiz bir hastalıktır. 50 yaşın üzerinde her üç kadından birinde ve 50 yaş üzerinde her beş erkekten birinde görülmektedir (69). Osteoporoz dünya çapında yılda 8,9 milyondan fazla kırığa neden olmakta ve her 3 saniyede bir osteoporoz kırığı meydana gelmektedir. Genel olarak osteoporoz kırıklarının %61'i kadınlarda görülür ve kadın-erkek oranı 1,6'dır (70). Geçirilmiş kırık öyküsü, kırık riskinin %86 artmasıyla ilişkilidir (71). Frajilite kırıkları en sık vertebra, kalça (proksimal femur), el bileği (distal radius) görülür ayrıca ön kol(humerus), pelvis, kaburga ve diğer kemiklerde de görülebilir (72).

2.2.1. Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz, ilk klinik kırığa kadar belirti göstermeyen bir durumdur (73). Geleneksel röntgen ışınları kemik yoğunluğunu ölçemediğinden ve yalnızca omurga kırıklarını tanımlayabildiğinden, KMY'nin özel tekniklerle ölçülmesi gerekir. En sık kullanılan KMY testi, in vivo olarak ölçülebilen ve kırık riskinin değerlendirilmesi için birçok çalışma tarafından doğrulanan, DEXA (dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi) adı verilen dansitometrik bir tekniktir (74). Osteoporozun tanısı DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen

değerlere ve kırık varlığına göre konulmaktadır. DEXA dünyada en yaygın olarak kullanılan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da osteoporoz tanısında altın standart olarak önerilen tekniktir (75). Ölçümler omurga, kalça, tüm vücut ve önkoldan yapılabilir. DEXA taramaları için DSÖ osteoporoz için bir dizi eşik değeri tanımlamıştır. Bu değerler standart sapma (SS) birimlerine dayalıdır ve T veya Z skorları olarak tanımlanır (76).

Menopoz sonrası kadınlar ve 50 yaş üzeri erkeklerde, osteoporoz teşhisi, fragilite kırığı (minimal travma ile ilişkilendirilmeyen veya en fazla ayakta dururken düşmeyle eşdeğer) veya lomber omurga, kalça veya femur boynunda DEXA T skoru $-2,5$ veya daha düşük olmasıyla yapılabilir. Bu T skoru eşiği, ortalama genç bir yetişkin kadının kemik kütlesinin 2,5 SS birim veya daha fazla düşük olan bir KMY değerine karşılık gelir. DSÖ, T skoru $\geq -1,0$ olanı normal ve kırık olmadan $-1,0$ ila $-2,5$ arasında olanı düşük kemik kütlesi veya osteopeni olarak sınıflandıran yönergeler yayınlamıştır (73, 77). Premenopozal kadınlarda ve 50 yaşından genç erkeklerde osteoporozun tanımı tartışmalıdır, ancak çoğu uzman, hastanın fragilite kırığı yaşamış olması, aynı yaş ve cinsiyetteki bireylerin ortalama kemik kütlesinin 2 SS kadar düşük bir KMY'ye sahip olması gerektiği (yani Z skor $\leq -2,0$) konusunda hemfikirdir (78).

Tablo 2.1. Osteoporoz tanısı

	Menopoz sonrası K ve E >50 yaş	Menopoz öncesi K ve E <50 yaş
Ciddi Osteoporoz	1 veya daha fazla fragilite kırığı	1 veya daha fazla fragilite kırığı
Osteoporoz	T skoru $\leq -2,5$ veya fragilite kırığı	Z-skoru $\leq -2,0$ ve fragilite kırığı
Düşük kemik kütlesi (osteopeni)	$-1,0$ ila $-2,5$, kırık yok	–
Yaşa göre düşük kemik kütlesi	–	Z-skoru $< -2,0$ ve kırık yok
Normal	T skoru $\geq -1,0$, kırık yok	Z-skoru $\geq -2,0$ ve kırık yok

2.2.2. Osteoporoz Sınıflandırması

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak iki kategoriye ayrılmıştır. Primer Osteoporoz da üç tipe ayrılarak başlıklar altında incelenir (79, 80):

- Tip I Osteoporoz: Postmenopozal osteoporoz olarak da bilinir. Genellikle kadınlarda görülür, menopoz sonrası endojen östrojen eksikliğine bağlı esas olarak trabeküler kemik kaybını ifade eder.
- Tip II Osteoporoz: Yaşa bağlı (senil) osteoporoz olarak da bilinir. Kortikal ve trabeküler kemiğin, her iki cinsten yaşa bağlı kaybını ifade eder.
- İdiyopatik Osteoporoz: Sebebi bulunamayan osteoporozdur.

Sekonder osteoporoz; nedensel bir faktörün veya hastalık süreçlerinin etkili olduğu osteoporozdur (79, 80). Yaygın nedenleri arasında primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, vitamin D eksikliği, çölyak hastalığı, multiple miyelom, transplantasyon osteoporozu, romatoid artrit, glukokortikoid ve antiepileptik gibi ilaçlar yer almaktadır (81, 82).

Tablo 2.2. Sekonder osteoporoz nedenleri (83)

Endokrin veya Metabolik nedenler	Nütrisyonel/Gastrointestinal nedenler	İlaçlar	Kolajen Metabolik Hastalıklar	Diğer
Akromegali	Alkolizm	Antiepileptik ilaçlar	Ehlers-Danlos sendromu	AIDS/HIV
Diabetes mellitus	Anoreksiya nervoza	Aromataz inhibitörleri	Homosistinüri	Ankilozan spondilit
Büyüme Hormon Eksikliği	Kalsiyum eksikliği	Kemoterapiler	Marfan sendromu	KOAH
Hiperkortizolizm	Kronik karaciğer hastalığı	Medroksiprogesteron asetat	Osteogenezis imperfekta	Gaucher Hastalığı
Hiperparatiroidizm	Çölyak Hastalığı	Glukokortikoidler		Hemofili
Hipertiroidizm	Crohn Hastalığı	Heparin		Hiperkalsiüri
Hipogonadizm	Kistik Fibrozis	Lityum		Hareketsizlik
Hipofosfatazya	Gastrik rezeksiyon	Proton pompası inhibitörleri		Majör depresyon
Porfiri	Total parantral beslenme	SSRI		Multiple Miyeloma
Gebelik	D vitamini eksikliği	SGLT2 inhibitörleri		Organ nakli
		Tiazolidinedionlar		Böbrek Yetmezliği
		Tiroit hormonu (fizyolojik üstü dozlarda)		Renal tübüler asidoz
				Romatoid artrit
				Sistemik mastositoz
				Talasemi

2.2.3. FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)

1994 yılında DSÖ, kemik yoğunluğu ile kırık riski arasındaki ters ilişkiyi temel alarak, KMY değerine dayalı osteoporoz sınıflandırması önerisinde bulundu. Bu sınıflamada, tanı genellikle DEXA sonuçlarıyla konulmaktaydı. Ancak, birçok araştırma, osteoporozu olmayan postmenopozal kadınların çoğunda bile fragilite kırıklarının meydana geldiğini göstermiştir. Düşük KMY'nin ötesinde, bazı klinik risk faktörlerinin kırık riskine etki etmesi, bu faktörlerin hesaba katılmasının kırık tahminini önemli ölçüde artırmasına neden olan bir durumdur. Bu risk faktörleri, FRAX gibi kırık riski algoritmalarının temelini oluşturur (45).

FRAX aracı, 2008 yılında DSÖ tarafından desteklenen ve bilgisayar tabanlı bir algoritma (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) ile kişiselleştirilmiş 10 yıllık kalça kırığı ve büyük osteoporotik kırık (kalça, omurga, el bileği ve humerus kırığı) olasılığını tahmin eder (84). Algoritma, kırık olasılığına katkıda bulunan risk faktörlerini tanımlayan ve entegre eden uluslararası prospektif kohort çalışmalarının bir dizi meta-analizine dayanmaktadır. FRAX aracı için ülkelere spesifik modeller geliştirilmiştir (85).

FRAX'a dahil olan risk faktörleri ikamet edilen ülke, etnik köken (yalnızca ABD için), yaş (40 ila 90 yaş arası kabul edilir), cinsiyet, VKİ, ailede kırık geçmişi, fragilite kırığı öyküsü, glukokortikoid kullanımı (≥ 3 ay 5 mg prednizolon veya eşdeğeri), tanısı doğrulanmış romatoid artrit, aktif sigara kullanımı, alkol kullanımı (günde 2 veya daha fazla ünite), sekonder osteoporoz, femur boyun KMY skorudur (model KMY olmadan da çalışır). FRAX algoritması sonrasında büyük osteoporotik kırık için $\geq 20\%$ ve kalça kırığı için $\geq 3\%$ tedavi eşiği kullanılmaktadır (84-86).

2.2.4. Meme Kanserinde Aromataz İnhibitörlerinin Kemik ve Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

Aİ'lerin neden olduğu hipoöstrojenik durum, trabeküler açıdan zengin kemik bölgelerinde hızlandırılmış bir kemik kaybına ve kemik rezorpsiyonuna neden olur. Östrojen eksikliği, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve nükleer faktör-kB ligandının (RANKL)

reseptör aktivatörünü salgılamaya eğilimli hale getirir; bu da osteoblast ve osteoklast fonksiyonları arasındaki dinamik dengenin osteoklast lehine değişmesine neden olur (87). Kemiklerin yeniden yapılanma sürecini düzenleyen genler arasında östrojen reseptörleri, D vitamini, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), RANKL ve osteoprotegerin gibi faktörleri kodlayanlar yer alır. Son zamanlarda, bu genlerdeki bazı tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), Aİ neden olduğu kemik kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, östrojen reseptörlerini kodlayan genlerdeki SNP'ler (ESR1 ve ESR), aromataz enziminin ekspresyonunu düzenleyen gen (CYP19A1) ve steroid yolakta rol alan CYP11A1 genindeki SNP'ler Aİ ile ilişkili bulunmuştur (88). Aİ'nin neden olduğu osteoporozda, kemik mikro mimarisindeki değişiklikler net bir şekilde gösterilmiştir (89). Aİ tedavisi gören hastaların, sağlıklı menopoza giren hastalarla kıyaslandığında kemik kaybı oranının yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

2.2.4.1. Aromataz İnhibitörleri ile İlgili Yapılan Çalışmaların Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

2.2.4.1.1. Primer Adjuvan Tedavi Çalışmaları

ATAC Çalışması

Prospektif randomize ATAC çalışmasında 5216 postmenopozal kadında başlangıç adjuvan tedavisi olarak ANA, TAM tedavisine kıyasla (451 vs. 351; OR 1.33, %95 GA 1.15–1.55; $p<0.0001$) aktif tedavi döneminde daha sık kırık izlenmiştir. Tedavi sonrası takip döneminde ise kırık görülme sıklığı benzerdir (110 vs. 112; OR 0.98, %95 GA 0.74–1.30; $p=0.9$) (39).

BIG 1-98 Çalışması

Çift kör randomize faz 3 çalışması BIG 1-98 çalışmasında 6186 hasta LET ile TAM monoterapisi karşılaştırmasında kollara ayrılmış, aktif tedavi döneminde kırık LET kolunda daha sık görülmüştür (%5,7 vs. %4; $p<0,001$), takip döneminde ise kollar arası önemli bir fark ($p=0,9$) bulunamamıştır (40).

TEAM Çalışması

Randomize prospektif faz 3 TEAM çalışmasında 9776 hasta için öncelikle EXE ile TAM 5 yıllık karşılaştırılması planlanmış olup 5 yıl sonrasında değiştirilerek; TAM

sonrasında EXE tedavisi ardışık (sequential) ile EXE karşılaştırılması olarak 6120 hasta ile devam edilmiştir. EXE monoterapisi, ardışık tedaviye kıyasla genel olarak kas-iskelet sistemi yan etkilerinin (50% karşısında %44) özellikle osteoporoz (495 vs. 274; $p<0,0001$) ve kırıkların (249 vs. 166; $p<0,0001$) daha yüksek oranda görülmesiyle ilişkilendirilmiştir (41).

2.2.4.1.2. Değiştirme (Switch) Tedavi Çalışmaları

2-3 yıl TAM kullanmış ve bu süre sonunda remisyonunda olan hastaların TAM veya AI'ye randomize edildiği çalışmalardır.

İES Çalışması

İES çalışmasında 2-3 yıl adjuvan TAM tedavisi sonrasında hastalıksız kalan 4724 hastanın, 5 yıla tamamlanacak şekilde TAM devamı ile EXE geçiş (switch) karşılaştırılmıştır, EXE alan kadınlar, TAM grubundaki kadınlara kıyasla osteoporoz (%9.2 vs. %7.2; $p=0.01$) ve kırık (%7 vs. %4.9; sırasıyla; $p=0.003$) daha fazla görülmüştür, fakat tedavi sonrası dönemde kırık olayı bildiren (%9.3 vs. %8.0; $p=0.14$) hastaların oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (42).

NSAS BC-03 Çalışması

Randomize faz 3 Japon çalışması olan NSAS-BC 03 ile 706 postmenopozal kadın hasta 1-4 sene adjuvan TAM tedavisi sonrasında ANA ve TAM kollarına ayrılmış. ANA kolunda anlamlı olmayacak şekilde kemik kırıkları (9 vs. 5 hasta; $p:0,29$) daha fazla izlenmiştir (43).

ITA Çalışması

Prospektif randomize kontrollü ITA çalışmasında 448 hasta 2-3 sene adjuvan TAM tedavisi sonrasında ANA ve TAM kollarına ayrılmış. Kemik kırılması açısından kollar arasında fark görülmemiştir (her iki kolda 2 kırık $p:0,6$) (44).

ARNO 95 ve ABCSG-8 Çalışmaları

İki prospektif çok merkezli 3224 hastayı içeren ABCSG 8/ARNO 95 çalışmaları 2-3 yıl TAM tedavisi sonrası 5 yola tamamlanacak şekilde ANA ve TAM kollarına ayrılmıştır. ANA ile tedavi edilen hastalarda daha fazla kırık (34 vs. 16; $p=0,0015$) görülmüştür (46).

Meta Analizler

I. 2010 senesinde yedi randomize kontrollü çalışmanın (ATAC, BIG 1-98, ABCSG8-ARNO95, İES, NSAS BC03, TEAM) değerlendirildiği bir meta analiz yayınlanmıştır. Bu meta analizde çalışmalar 2 grupta incelenmiştir (kohort 1: 9856 hasta ATAC ve BIG 1-98; kohort 2: 9015 hasta ARNO, ITA, İES, ABCSG 8). Aİ kullanımının süresinin artması TAM ile karşılaştırıldığında kemik kırığı olasılığında %47 bir artışla ilişkilendirildiğini gösterilmiştir (OR = 1.47, %95 GA 1.34-1.61; $p<0.001$). Kırık insidansı Aİ grubunda %7,5; TAM gruplarında %5,2 (mutlak risk farkı=%2,2). Alt grup analizlerinde ise başlangıçtan itibaren Aİ kullanımı ile TAM'dan Aİ'ne geçiş(switch) tedavisi arasında kırık riski açısından fark olmadığı ($p=0,97$) belirtilmiştir (90).

II. EBCTCG tarafından yapılan 31.920 postmenopozal kadın MK hastasının meta analizinde Aİ alan kolunda kemik kırığı insidansı, 0-4 yıl arasında (RR 1.42, %95 GA 1.28–1.57; $p<0.0001$) arttığı ve tedavi süresinden sonraki 5-9 yıl boyunca daha düşük güvenilirlikte izlenmesine rağmen belirgin bir şekilde yüksek kalmıştır (RR 1.29, 1.09–1.53; $2p=0.003$). 5 yıllık kırık riski Aİ grubunda %8.2 iken, TAM grubunda %5.5 gösterilmiştir (mutlak artış 2.7%, %95 GA 1.7–3.7) (50).

2.2.4.1.3. Ardışık (Sequential) Tedavi Çalışmaları

Çalışmanın başlangıcında hastaların 2-3 yıl TAM sonrası Aİ'ye değiştirme, TAM ile başlama ve devam etme veya tersi şeklinde randomize edildiği çalışmalardır. TEAM ve BIG 1-98 çalışmalarını kapsamaktadır, verileri daha önceki kısımlarda paylaşılmıştır.

2.2.4.1.4. Uzatılmış Adjuvan Tedavi Çalışmaları

4,5-6 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonunda olan hastalar plasebo veya Aİ kollarına randomize edilmişlerdir.

MA 17 ve BIG 1-97 Çalışmaları

MA.17 çalışmasında 226 hasta 122 LET, 104 plasebo kollarına ayrılmış 24 ayın sonunda, LET alan hastalarda toplam kalça KMY'de (-3.6% vs.-0.71%; p=0.044) ve lomber omurga KMY'de (-5.35% vs.-0.70%; p=0.008) azalma gözlenmiştir. LET grubunda lomber omurga KMY'de daha fazla osteoporotik (4.1% vs. 0%; p=0.064) değişiklikler meydana gelmiştir (91).

MA.17/BIG 1-97 çalışmasında LET, plasebo kıyasla yeni başlayan osteoporoz tanılarında hastalar raporları arasında küçük ancak anlamlı bir fark gözlenmiştir (8% vs. 6%; p= 0.003). Kırık insidansı grupları arasında (5.3% vs. 4.6%; p=0.25) önemli ölçüde farklılık göstermemiştir.

ABCSG-6a Çalışması

ABCSG 6a çalışmasında adjuvan 5 yıllık ET (tamoksifen ± aminoglutethimid) sonrasında hastalıksız 856 hasta 3 yıl ANA ile plasebo karşılaştırılmış; ortalama 62,3 ay takip sonrası her iki kolda düşük kırık insidansı (%0,8 vs. %1,1) görülmüştür, çalışma sonucunda 5 yıl TAM tedavisinin bu düşük kırık insidansına etki yaptığı ve TAM tedavisinin kemik sağlığına koruyucu etkisini yansıtabileceği yorumu yapılmıştır (52).

NSABP B-33 Çalışması

NSABP B-33 çalışmasında 1598 hasta adjuvan 5 yıllık TAM sonrasında EXE ile plasebo karşılaştırılmış, MA-17 çalışması sonuçlanmasının sonrasında çalışma sonlandırılmış, ortalama 30 aylık takip sonucunda EXE grubunda 28 hastada kırık görülürken plasebo grubunda 20 hastada kırık görülmüştür (p=0.33) (53).

Meta Analiz:

SASBCS 2018'de EBCTCG'nin uzatılmış ET ile ilgili bir meta analizi rapor edilmiştir. Çalışmaya 12 randomize çalışmadan 22.192 hasta alınmıştır. 7500 hasta 5 yıl TAM, 12.300 hasta 5-10 yıl TAM sonrası Aİ ve 4.800 hasta yalnızca 5 yıl Aİ kullanmıştır.

Ortanca izlem süresi 4.9 yıl ve 6,5 yıl olan çalışmanın sonucunda uzatılmış Aİ tedavisiyle kemik kırık riskinde %24 artış saptanmıştır (54).

2.2.4.1.5. Aromataz İnhibitörlerinin Adjuvan Tedavide 5 Yıldan Uzun Kullanımı

MA-17R Çalışması

Postmenopozal HR pozitif MK adjuvan Aİ tedavisinin 10 yıla uzatılmasıyla ilgili MA-17R çalışmasında 1918 hasta plaseboya ile LET tedavisinin 10 yıla tamamlanması kollarına ayrılmıştır. LET alan hastalarda tedavi sonlandığında total kalça ortalama KMY kaybı -3,2%, lomber KMY de ise +1,4% izlenmiştir, plasebo grubunda ise kalça KMY (+%22,4) ve omurga KMY (+%4,5) artış olmuştur. Ortalama KMY değişimi plaseboyu lehinedir ($p<0.001$). Lomber KMY T skoru -2.5'in altında kalan hasta sayısı LET grubunda plaseboya kıyasla anlamlı derecede fazladır (%10 vs. %7; $p=0.03$). Tedavi sırasında LET grubunda 133 kırık, plasebo grubunda 88 yeni kırık oluşmuştur, kemik sağlığı üzerine olumsuz yan etkiler LET grubunda anlamlı şekilde daha sık ortaya çıkmıştır ($p:0,001$) (55).

NSABP B42 Çalışması

NSABP B-42 çalışmasında 5 yıllık Aİ bazlı tedaviden sonra, 5 yıllık LET tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında gruplar arasında kırık gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (LET: 169, plasebo 78; $p=0,27$) (56).

DATA Çalışması

DATA çalışmasında 3 yıllık adjuvan TAM sonrasında remisyonadaki 1912 kadına 3 veya 6 yıl boyunca ANA kollarına ayrılmıştır. 3 yıl tedavi alan kolda 137 (%17) hasta osteoporoz, 63 (%8) hasta da kırık gelişmiş, 6 yıl tedavi alan 173 (%21) hasta da osteoporoz, 83 (%10) hasta da kırık gelişmiştir (57).

İDEAL Çalışması

Randomize faz 3 İDEAL çalışmasında 5 yıllık adjuvan ET sonrasında 1824 hasta 5 yıl ve 2,5 yıl LET kollarına dağıtıldı. 2,5 yıl LET tedavisi alan grupta 68 (%7,5) hastada osteoporoz, 25 (%2,8) hastada kırık saptanmıştır. 5 yıl LET tedavi alan grupta ise 116 (%12,7) hastada osteoporoz, 45 (%5) hasta da kırık saptanmıştır, kemik sağlığı Aİ tedavisini uzun alan grupta daha kötü sonuçlanmıştır (58).

SOLE Çalışması

Çok merkezli randomize faz 3 SOLE çalışmasında 4-6 yıllık adjuvan ET sonrasında 4800 hasta sürekli LET (5 yıl boyunca her gün) kullanan ve aralıklı LET (5 yıl boyunca yılda 9 ay) kullanan gruplara ayrılmış. Aralıklı LET tedavisi alan hastaların 1146(%47,5)'inde osteopeni ve osteoporoz, 198(%8,2)'sinde kırık gelişmiştir, sürekli LET tedavisi alan 1130(%46,8)'inde osteopeni ve osteoporoz, 214(%8,9)'unda kırık rapor edilmiştir (59).

SALSA Çalışması

Prospektif faz 3 SALSA çalışmasında 5 yıl adjuvan ET alan HR pozitif MK olan 3208 postmenopozal kadın, ANA tedavisini 5 yıl ve 2 yıl uzatma kollarına ayrılmıştır. Çalışmanın 5 yıllık takibinde kemik kırığı riski, 2 yıl süreyle tedavi gören grupta 5 yıl süreyle tedavi gören gruba göre daha düşüktür (4.7% vs. 6.3%; tehlike oranı, 1.35; %95 GA 1.00-1.84) (60).

AERAS Çalışması

Çok merkezli faz 3 AERAS çalışmasında 5 yıllık adjuvan ET alan HR pozitif MK olan postmenopozal kadınlarda, ilaçsız izlem ile 5 yıllık ANA tedavisi karşılaştırılmış, menopoz veya kemikle ilişkili yan etkiler 5 yıllık ANA kolunda daha fazla görülmüştür (61).

2.2.4.1.6. Aromataz İnhibitörleri Kendi Aralarında Adjuvan Tedavi Çalışmaları

FACE Çalışması

Randomize faz 3 FACE çalışmasında LET ve ANA etkinlik ve yan etki açısından değerlendirilmiş, osteoporoz görülme oranları iki kolda da benzer şekilde %10,9 olarak raporlanmıştır (62) .

MA-27 Çalışması

Randomize faz 3 MA-27 çalışmasında EXE ile ANA karşılaştırılmış, ANA kolunda osteoporoz daha fazla (%31 vs. %35; p=0,001) görülmüştür. Frajilite kırıkları ise benzer sonuçlanmıştır (%4 vs. %4; p=0,98). Çalışma sonucunda ise kemik toksisitesinin az görülmesi nedeniyle EXE tedavisinin HR pozitif MK ön tedavi olarak verilebileceğinden bahsedilmiştir (63).

Tablo 2.3. Adjuvan Aİ çalışmalarının kemik ve kemik sağlığı üzerine etkileri

Çalışma	Medyan takip süresi (ay)	Grup	Hasta sayısı	Osteoporoz (OP)	Kırık	KMY Kalça	KMY Vertebra	İstatistiksel Analiz
ATAC	68	ANA	3092	325 (%11)	375 (%12,1)	-%7,24	%-6,08	p<0.001
		TAM	3094	226 (%7)	234 (%7,6)	+%0,74	+%2,77	
	120	ANA	2223		110 (%4,94)			p=0,9
		TAM	2246		112 (%4,98)			
BIG 1-98	51	LET	3975		226 (%5,7)			p< 0.001
		TAM	3988		159 (%4)			
	12,6 yıl	LET	1932	91 (%4,71)	76 (%3,93)			
		TAM	1895	89 (%4,69)	77 (%4,06)			
ABSCG-12	47,8	ANA+GOS	451		1 (%0,2)		-%7,8	
		TAM+GOS	453		1 (%0,2)		-%4,5	
ABSCG-8	75	TAM/ANA	1469		69 (%3,5)			p: <0,001
		TAM	1453		35 (%1,6)			
ARNO 95	30,1	ANA	445	13 (%2,9)	10 (%2,2)			
		TAM	452	4 (%0,9)	10 (%2,2)			
ABCSG 8/ARNO 95	28	TAM	1606		16 (%1)			p=0.015
		TAM/ANA	1618		34 (2,1)			
ITA	64	ANA	223		2 (%1)			p= 0,6
		TAM	225		2 (%1,3)			
TEAM	61	TAM/EXE	4814	274(%5,69)	166 (%3,44)			p: <0,0001
		EXE	4852	495(%10,2)	249 (%5,13)			
IES	58	EXE	2320	%9,2	162 (%7)	-2,799	-3,726	OP: p=0.01 Kırık: p=0,003
		TAM	2338	%7,2	115 (%4,9)	-1,011	-0,412	
IES	120	EXE	2105		196 (%9,3)			p=0,14
		TAM	2036		163 (%8)			
NSAS BC-03	42	TAM/ANA	347		5(%1,4)			p= 0.29
		TAM	349		9(%2,6)			
ABSCG- 6A	62,3	ANA	387		3 (%0,8)			
		PLASEBO	469		5 (%1,1)			
NSABP B-33	30	EXE	799		28 (%3,50)			p=0,33
		PLASEBO	799		20 (%2,50)			
MA-17 ve BIG 1-97	30	LET	2572	%8,1	%5,3	% -3,6	-%5,35	OP: p<00,3 Kırık p: 0,25 KMY p: 0,044-0,008
		PLASEBO	2577	%6	%4,6	% -0,71	-%0,7	
FACE	65	LET	2049	223 (%10,9)	191 (%9,3)			
		ANA	2062	225 (%10,9)	166 (%8)			
MA-27	4,1 yıl	EXE	3761	1171 (%31)	136(%4)			OP p=0,001 Kırık p=0,97
		ANA	3759	1304 (%35)	136 (%4)			
MA-17R	75	LET	958	109 (%11)	133(%14)	-%3,2	+%1,4	p=0,001
		PLASEBO	954	54 (%6)	88 (%9)	+%22,4	+%4,5	
NSABP B42	59,8	LET	1941		91			p=0,27
		PLASEBO	1933		78			
DATA	4,2 yıl	3 YIL ANA	833	137 (%17)	63 (%8)			
		6 YIL ANA	827	173 (%21)	83 (%10)			
İDEAL		2,5 YIL LET	909	68 (%7,5)	25 (%2,8)			
		5 YIL LET	915	116 (%12,7)	45(%5)			
SOLE	60	DEVAMLI LET	2411	1130 (%46,8)	214 (%8,87)			
		ARALIKLI LET	2417	1146 (%47,1)	198 (%8,19)			
SALSA	118	2 YIL ANA	1603		%4,7			
		5 YIL ANA	1605		%6,3			
SOFT	8 Yıl	TAM		%3,9				
		TAM+OFS		%7,2				
		EXE+OFS		%14,8				
SOFT-TEXT	8 Yıl	TAM	1005	138 (%13,7)	53 (%5,3)			
		TAM+OFS	2326	648 (%27,9)	140 (%6)			
		EXE+OFS	2317	977 (%42,2)	179 (%7,7)			

(KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu, OP: Osteoporoz, TAM: Tamoksifen, LET: Letrozol, ANA: Anastrozol, EXE: Exemestan, OFS: Ovar Fonksiyon Supresyonu, GOS: Goserelin)

2.2.5. Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz tedavisinin amacı kemik yoğunluğunu artırmak, kaybolan kemik kütlesini korumak, kırık riskini azaltmak ve olası komplikasyonları önlemek veya geciktirmektir; böylelikle hastanın şikayetlerini gidermek ve yaşam kalitesini arttırmak tedavinin temel amacıdır (92).

Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) ve Amerikan Endokrinoloji Koleji (ACE) tarafından yayınlanan kılavuzlarda; kalça veya vertebra (klinik veya asemptomatik) kırığı olan, DEXA'ya göre femur boynu, femur total veya lomber bölgede T skoru $\leq -2,5$ olanlara ve DEXA'ya göre osteopenisi olan ve FRAX ile 10 yıllık kalça kırığı olasılığı $\geq 3\%$, majör OP kırık olasılığı $\geq 20\%$ olan hastalara farmakolojik tedavi şiddet ile tavsiye edilmiştir (76, 80, 83, 92). Aİ başlanmadan önce osteoporoz mevcutsa osteoporoz tedavisine başlanması gereklidir (92).

Aİ kullanılacak olan hastalarda tedavi öncesinde KMY ölçümü yapılmalı ve yıllık olarak takip edilmeli, gerekirse kemikleri korumak amacıyla kalsiyum, D vitamini ve bifosfonat grubu ilaçlar gibi tedaviler verilmelidir (93).

Postmenopozal Osteoporozun Önlenmesi ve Tedavisi için FDA onaylı ilaçlar (83)

Tablo 2.4. Postmenopozal osteoporozda tedavi (83)

İlaç	Önleme	Tedavi
Abaloparatid (Tymlos)	—	Günlük 80 µg SC
Alendronat (Fosamax)	Günlük 5 mg PO, haftalık 35 mg PO	10 mg/gün PO 70 mg/hafta PO Fosamax plus için: 70mg/hafta
Kalsitonin (Miakalsin, Fortikal)	—	Günde bir kez intranazal olarak 200 IU veya 100 IU SC gūnaşırı
Denosumab (Prolia)	—	Her 6 ayda bir 60 mg SC
Östrojen (çoklu formūlasyonlar; östrojen-bazodoksifen)	Çoklu rejimler	—
Ibandronat (Boniva, jenerik form)	Günlük 2,5 mg PO aylık 150 mg PO	Günlük 2,5 mg PO günlük 150 mg PO aylık 3 mg IV her 3 ayda bir
Raloksifen (Evista)	Günlük 60 mg PO	Günlük 60 mg PO
Risedronat (Actonel, Atelvia, jenerik form)	Günlük 5 mg PO günlük 35 mg PO haftalık 150 mg PO aylık	Günlük 5 mg PO günlük 35 mg PO haftalık 150 mg PO aylık
Romosozumab (Evenity)	—	Aylık 210 mg SC
Teriparatid (Forteo)	—	20 µg SC günlük
Zoledronat (Reclast, jenerik infūzyon formu)	Her 2 yılda bir 5 mg IV	Yılda bir kez 5 mg IV

IV = intravenöz; PO = Ağızdan; SC = deri altı.

Randomize Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial (Z-FAST) çalışmasında HR pozitif MK postmenopozal Aİ alan hastalar 5 yıl boyunca profilaktik veya gecikmeli başlangıçlı zoledronik asit (ZA; 6 ayda bir intravenöz olarak 4 mg) almak üzere randomize edilmiştir. T skoru-2.0'ın altına düşerse veya travmatik olmayan bir kırık meydana gelirse gecikmeli başlangıç ZA uygulanmış, profilaktik bifosfonat tedavisinin kemik kaybını anlamlı olarak önlediği gösterilmiştir (93).

Randomize bir başka çalışma olan ZO-FAST çalışmasında da profilaktik (Aİ tedavisi anında) bifosfonat tedavisinin kemik kaybını anlamlı olarak önlediği gösterilmiştir (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu araştırma bir retrospektif kohort çalışmasıdır.

3.2. ARAŞTIRMANIN ZAMANI VE YERİ

Araştırma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Tıbbi Onkoloji poliklinikleri ve servislerinde yürütülmüş olup araştırmanın iş-zaman çizelgesi tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. İş-zaman çizelgesi

	Ocak 2022- Şubat	Mart 2023	Nisan- Haziran 2023	Temmuz -Kasım 2023	Aralık 2023
Literatür tarama	X	X	X		
Planlama	X				
Etik kurul başvurusu ve izinler		X			
Verilerin işlenmesi		X	X		
Değerlendirme ve analiz			X	X	
Tez yazımı	X			X	
Tez savunması					X

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ, ÖRNEKLEMİ, DIŞLAMA KRİTERLERİ

Araştırmanın evrenini, Aralık 2009- Aralık 2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniklerine başvuran ve meme kanseri tanısı alan hastalar oluşturmaktadır. Toplamda 755 hastanın verileri taranmıştır. Bu hastalardan takiplerini düzenli devam ettiren 609 hasta dosyası değerlendirmeye alındı. Bu hastalardan dahil edilme kriterimiz olan hormon reseptörü pozitif olup adjuvan evrede aromataz inhibitörü kullanmış olan meme kanseri hastaları belirlenip, dışlama kriterlerine

göre yapılan değerlendirme sonrası tanıda ve takip sürecinde KMD ölçümü olan toplam 237 hasta çalışmanın örneklem grubu olarak tanımlanmıştır.

Dışlama kriterleri

- Metastatik evrede tanı alan meme kanseri hastaları
- Hormon reseptörleri negatif meme kanseri hastaları
- Tamoksifen tedavisi (aromataz inhibitörü hiç almamış) alan hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- Tıbbi onkoloji kliniklerinde düzenli takip edilmeyen ve verilerine ulaşamayan hastalar

3.4. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

Örneklemdeki 237 hastanın tablo 3.2’de belirtilen değişkenlerine hastane veri sistemlerinden bakıldı.

Tablo 3.2. Çalışmadaki değişkenler

Cinsiyet
Tanı tarihi
Son kontrol tarihi
Tanı yaşı
Boy
Kilo
VKİ
Sigara kullanım öyküsü
Alkol kullanım öyküsü
HT/ DM/ KDH/ Hipotiroidi varlığı
Menarş yaşı
Menopoz yaşı
ER pozitifliği ve yüzdesi
PR pozitifliği ve yüzdesi
CERB2 pozitifliği
Ki67 yüzdesi
T evresi
N evresi
Tedavide LHRH kullanım varlığı
Neoadjuvan KT öyküsü varlığı
Adjuvan KT öyküsü varlığı
Başvurudaki kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, kalsiyum, fosfor, albümin, paratiroid hormon, 25-OH vitamin D düzeyi ve mevsim bilgisi
D vitamini replasmanı öyküsü
Aromataz inhibitörü türü
Aromataz inhibitörü başlangıç ve sonlanım tarihi, kullanım süresi
Osteoporoz ilaç türü
Osteoporoz ilacı başlangıç ve sonlanım tarihi, kullanım süresi
Tedavi sırasında kırık öyküsü
Kırık yeri
Kırık tarihi
Kırık oluşana kadar geçen süre (tanıdan ve tedaviden sonra)
Ailede kırık öyküsü
Sekonder osteoporoz varlığı
KMY bazal L1-4, femur boyun ve femur total T skorları
KMY izlemde L1-4, femur boyun ve femur total T skorları
KMY bazal L1-4, femur boyun ve femur total kemik kütlesi
KMY izlemde L1-4, femur boyun ve femur total kemik kütlesi
FRAX Majör OP ve Kalça skoru
Hastaların son durumları ve izlemde nüks/ metastatik hastalığın varlığı

(VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KVH: Kalp Damar Hastalığı, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, OP: Osteoporoz, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool, KT: Kemoterapi, LHRH: Luteinizan hormon releasing hormon)

3.5. ARAŞTIRMANIN İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ

Araştırmanın tez danışmanı Prof. Dr. Arzu Oğuz ve araştırmacı Prof. Dr. Özlem Turhan İyidir planlama, uygulama, değerlendirme ve yazım aşamasında, tez sahibi olan Dr. Enes Arslanoğlu planlama, uygulama, veri girişi, biyoistatistik, değerlendirme ve yazım aşamasında görev almıştır. Araştırma bütçesi kırtasiye giderleri olarak araştırmacılar tarafından karşılanmıştır ve herhangi bir kurum ve/veya kişiden maddi destek alınmamıştır.

3.6. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Araştırma için 28/03/2023 tarihli ve KA23/127 sayılı Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu onayı alınmıştır.

3.7. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmanın değişkenlerine yönelik hasta bilgileri Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi medikal bilgi sistemi “*Nucleus MBS*” (Monad Yazılım) üzerinden elde edildi.

Veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS (“*The Statistical Package for Social Sciences*”) (Windows, Version 25.0, Aronk, NY: IBM Corp) programı kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde, nicel değişkenler için ortalama, medyan ve minimum maksimum değerler şeklinde verildi. Normallik testi için Shapiro-Wilk test istatistiği kullanıldı. Kategorik veriler için çapraz tablolar kullanılıp gruplar arası ilişki için Pearson Ki Kare analizi yapıldı. Normal dağılıma uymayan bağımlı örneklemeler için ilişki testi olarak Wilcoxon sıralı işaret testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerde normal dağılım gösteren veriler için iki grup arası fark testi olarak Student T testi, normal dağılım göstermeyen iki grup arası fark için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerde normal dağılım gösteren veriler için ikiden fazla grup arası fark testi olarak Anova testi, normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grup arası fark için Kruskal Wallis testi ve çoklu karşılaştırmalar için Dunnet’s çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenlerin birbiri ile olan ilişkileri için Spearman’s Rho

korelasyon analizi yapıldı. İzlem süresinin sağ kalım için Kaplan Meier yaşam fonksiyonu analizi kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.7.1. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri

Çalışmamızda DEXA cihazı olarak “GE Lunar Prodigy Bone Densitometer Series X BX-1L” kullanılmıştır. Cihazın işleyiş prensibi hastanın kemik yapısından geçen, iki ayrı enerji pikine sahip ince ve görünmez bir düşük doz X-ışını demeti gönderir. Bu piklerden biri yumuşak dokular tarafından, diğeri ise kemik tarafından emilir. Yumuşak dokular tarafından absorbe edilen miktar, toplam emilen miktarından çıkarılır ve bu işlem sonucunda geriye kalan değer, kemik mineral yoğunluğunu ifade eder.

3.7.2. FRAX skorları:

Bu çalışmada popülasyondaki hastaların osteoporotik kırık riskini değerlendirmek amacıyla Aİ kullanımının model içindeki entegrasyonu için bir yöntem geliştirilmiştir. Öncelikle kırık riski değerlendirmesi için Sheffield Üniversitesi'nin FRAX sitesi (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) üzerinden Türkiye'ye spesifik FRAX modeli seçilmiştir. Ardından hastalara ait Aİ kullanımını öncesindeki risk faktörleri yaş, cinsiyet, boy, kilo, ailede kırık geçmişi, frajilite kırığı öyküsü, tanısı doğrulanmış romatoid artrit, aktif sigara kullanımı, alkol kullanımı, sekonder osteoporoz durumları ve tedavi öncesindeki (bazal) femur boyun KMY skorları modele girilmiştir.

2017 tarihli bir fikir birliği kılavuzunda (yedi uluslararası topluluktan) (95), Aİ alan kadınlarda kırık riskinin romatoid artritte görülenle eşdeğer olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda, Aİ'lerinin kırık etkisini değerlendirmek için FRAX'taki "romatoid artrit" kutusunun işaretlenmesi önerilmiş ve bizim çalışmamızda bu öneri dikkate alınarak uygulanmıştır. Böylece elde edilen bireysel risk profilleri, osteoporotik kırık riskini daha hassas bir şekilde tahmin etmek amacıyla kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Aralık 2009- Aralık 2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniklerine başvuran ve meme kanseri tanısı alan 755 hastadan takiplerini düzenli devam ettiren ve verilerine ulaşılabilen 609 hasta dosyası değerlendirmeye alınmış, dahil edilme kriterimiz olan hormon reseptörü pozitif olup adjuvan evrede aromataz inhibitörü kullanmış olan meme kanseri hastaları belirlenip, dışlama kriterlerine göre yapılan değerlendirme sonrası tanıda ve takip sürecinde KMY ölçümü olan toplam 237 hastanın verileri incelenmiştir. Çalışmamızın ortalama izlem süresi 53,4 aydır.

Hasta popülasyonunun sosyodemografik özellikleri, komorbiditeleri ve tanı anındaki laboratuvar değerleri ile ilişkilendirilen özelliklerin dağılımı Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri, komorbiditeleri ve laboratuvar değerleri

Değişken	N (237)	%	Min-Maks (Medyan)	Ortalama±SS
Cinsiyet				
• Kadın	237	100		
• Erkek				
Tanı Yaşı			35-90 (63)	62,37±11,21
Boy			135-176 (157)	157,58±6,70
Kilo			47-119 (72)	72,50±12,97
VKİ			19,1-50,0 (28,30)	29,24±5,25
Sigara Kullanımı				
• Var	75	31,6		
• Yok	150	63,3		
• Bilinmiyor	12	5,1		
Alkol Kullanımı				
• Var	16	6,8		
• Yok	208	87,8		
• Bilinmiyor	13	5,5		
HT				
• Var	119	50,2		
• Yok	118	49,8		
DM				
• Var	44	18,6		
• Yok	193	81,4		
KDH				
• Var	56	23,6		
• Yok	188	76,4		
Hipotiroidi				
• Var	49	20,7		
• Yok	188	79,3		
Kreatinin	237		0,30-7,40 (0,76)	0,80±0,46
GFR	237		29-110 (80)	79,53±15,49
Kalsiyum	237		8,7-10,0 (9,60)	9,60±0,33
Fosfor	237		2,5-5,5 (3,50)	3,57±0,49
Albümin	237		3,0-5,0 (4,30)	4,32±0,30
Parathormon	237		7,4-191,0 (56,00)	68,90±43,20
25 OH Vit D düzeyi	237		3,5-87,0 (22,00)	23,23±12,67

(SS: Standart sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KDH: Kalp Damar Hastalığı, GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı, Vit: Vitamin)

Hastaların D vitamini düzeyleri mevsimlere göre Tablo 4.2'de sunulmuştur. Mevsimlere göre ölçülen D vitamini değerleri arasında yapılan istatistiksel analiz, ortalamalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir ($p=0,175$). D vitamini ölçümü sonrasında hastaların %98,7'sine (234 hasta) D vitamini replasman tedavisi başlanmış, %1,3'üne (3 hasta) ise D vitamini replasman tedavisi uygulanmamıştır.

Tablo 4.2. Mevsimlere göre D vitamininin dağılımı ve karşılaştırılması

	Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	İstatistiksel Analiz
N (%)	54 (22,8)	70 (29,5)	61 (25,7)	52 (21,9)	p=0,175
Min-Maks (Medyan)	5,0-87,0 (20,0)	3,5-84,0 (19,80)	6,0-65,0 (23,0)	4,4-53,0 (24,30)	
Ortalama±SS	21,90±13,61	22,36±13,74	23,60±11,09	25,35±11,95	
D Vitamin Tedavisi		Var	Yok		
N (%)		234 (98,7)	3 (1,3)		

Hastaların meme kanseri prognostik faktörleri ve KT/HT tedavi özellikleri, Tablo 4.3'te ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların prognostik faktörleri ve tedavi özellikleri

	N (237)	%	Min-Maks (Medyan)	Ortalama±SS
İlk çocuk yaşı	95		12-39 (24)	24,14±4,982
Menarş Yaşı	118		9-18 (13)	13,21±1,59
Menopoz Yaşı	155		19-56 (49)	47,88±5,19
Menopoz durumu				
• Premenopozal	37	15,6		
• Postmenopozal	200	84,4		
ER ve nükleer boyanma yüzdeleri			0-100 (90)	79,47±25,311
• Pozitif	231	97,5		
• Negatif	6	6		
PR ve nükleer boyanma yüzdeleri			0-100 (50)	47,80±36,637
• Pozitif	194	81,9		
• Negatif	43	18,1		
CERB2				
• Pozitif	39	16,5		
• Negatif	198	83,5		
Ki-67 yüzdesi	188		0-90 (10)	16,23±14,739
Evre T				
• T0	1	0,4		
• T1	118	49,8		
• T2	93	39,2		
• T3	16	6,8		
• T4	9	3,8		
Evre N				
• N0	144	60,8		
• N1	51	21,5		
• N2	25	10,5		
• N3	14	5,9		
• NX	3	1,3		
Neoadjuvan KT				
• Var	14	5,9		
• Yok	223	94,1		
Adjuvan KT				
• Var	119	50,2		
• Yok	118	49,8		
Aromataz İnhibitörü				
• Letrozol	169	71,3	7-128 ay (53 ay)	53,44±27,06 ay
• Anastrozol	63	26,6	9-104 ay (60 ay)	57,02±22,97 ay
• Exemestane	5	2,1	17-73 ay (60 ay)	47,00±26,87 ay

Aromataz inhibitörleri kullanım süreleri arasında Kruskal-Wallis testi uygulandığında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,253).

Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında izlemindeki KMY ölçümleri ile tedavi öncesinde hesaplanan FRAX skorları, Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Tabloda, Aİ kullanımı FRAX skorlamasında risk faktörü olarak gösterildiğinde FRAX skoru RF (+) olarak, risk faktörü olarak gösterilmediğinde ise RF (-) olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların tedavi başlangıcı ve izlemdaki KMY değerleri, FRAX skorları

	N	Min-Maks (Medyan)	Ortalama±SS
Bazal T Skoru L1-L4	237	(-3,3)-3,3 (-1,100)	-0,942±1,30
Bazal T Skoru Femur Boyun	237	(-3,5)-1,9 (-1,400)	-1,272±0,97
Bazal T Skoru Femur Total	237	(-3,3)-2,9 (-0,800)	-0,666±1,07
Bazal KMY L1-L4	237	0,78-1,87 (1,030)	1,065±0,16
Bazal KMY Femur Boyun	237	0,55-1,20 (0,820)	0,832±0,12
Bazal KMY Femur Total	237	0,60-1,80 (0,910)	0,915±0,13
İzlemde T Skoru L1-L4	237	(-3,50)-3,00 (-1,500)	-1,218±1,24
İzlemde T Skoru Femur Boyun	237	(-3,60)-1,80 (-1,700)	-1,537±0,94
İzlemde T Skoru Femur Total	237	(-3,00)-2,30 (-1,000)	-0,901±1,03
İzlemde KMY L1-L4	237	0,60 -1,85 (1,000)	1,031±0,16
İzlemde KMY Femur Boyun	237	0,53-1,19 (0,780)	0,792±0,11
İzlemde KMY Femur Total	237	0,63-1,27 (0,870)	0,883±0,12
FRAX Majör OP (%) R.F (+)	237	3,0-32(6,1)	7,90±4,93
FRAX Kalça (%) R.F (+)	237	0-24(1,2)	2,42±3,33
FRAX Majör OP (%) R.F (-)	237	2,3-25(4,7)	6,00±03,76
FRAX Kalça (%) R.F (-)	237	0-18(0,9)	1,69±2,37

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu, R.F: Risk faktörü

Çalışmadaki hastaların başlangıç ve izlem aşamalarındaki osteoporoz ve osteopeni oranları, Tablo 4.5'te detaylı bir şekilde sunulmuştur. Aromataz inhibitörü kullanımıyla osteoporotik kemik mineral yoğunluğuna sahip hasta sayısında artış gözlemlenmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların bazal ve izlemde osteoporoz oranları

	Bazal T Skorları			İzlemde T Skorları		
	L1-L4 Skoru	Femur Boyun Skoru	Femur Total	L1-L4 Skoru	Femur Boyun Skoru	Femur Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Normal (T ≥ -1,0)	111 (46,8)	84 (35,4)	153 (64,6)	91 (38,4)	64 (27,1)	125 (52,7)
	58(24,5)			42(17,7)		
Osteopeni (-2,5<T<-1)	99 (41,7)	131 (55,2)	78 (32,9)	108 (45,6)	139 (58,6)	100 (42,2)
	137(57,8)			123(51,9)		
Osteoporoz (T ≤ -2,5)	27 (11,5)	22 (9,4)	6 (2,5)	38 (16,0)	34 (14,3)	12 (5,1)
	42(17,7)			72(30,4)		
Toplam	237 (100)	237 (100)	237 (100)	237 (100)	237 (100)	237 (100)

Aİ kullanmaya başlamadan önceki bazal kemik mineral yoğunluğu ve T skorları ile Aİ kullanımı sonrasında ölçülen kemik mineral yoğunluğu ve T skorları arasında anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Bu azalma KMY ölçülen tüm bölgelerde (L1-4, femur boyun ve femur total) izlenmiştir, istatistiksel bilgisi tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Tedavinin başlangıcı ve izlemindeki KMY değerleri

Değişkenler	Ortalama±SS	İstatistiksel Analiz*
Bazal T Skoru L1-L4	-0,942±1,30	p<0,001
İzlemde T Skoru L1-L4	-1,218±1,24	
Bazal T Skoru Femur Boyun	-1,272±0,97	p<0,001
İzlemde T Skoru Femur Boyun	-1,537±0,94	
Bazal T Skoru Femur Total	-0,666±1,07	p<0,001
İzlemde T Skoru Femur Total	-0,901±1,03	
Bazal BMD L1-L4	1,065±0,16	p<0,001
İzlemde BMD L1-L4	1,031±0,16	
Bazal BMD Femur Boyun	0,832±0,12	p<0,001
İzlemde BMD Femur Boyun	0,792±0,11	
Bazal BMD Femur Total	0,915±0,13	p<0,001
İzlemde BMD Femur Total	0,883±0,12	

*Wilcoxon Sıralı İşaret Testi, $\alpha<0,05$ istatistiksel anlamlılık

Hastaların başlangıçtaki kemik mineral yoğunluğu ile izlemelerindeki kemik mineral yoğunlukları arasındaki farklar yüzde olarak hesaplanmış ve Tablo 4.7'de belirtilmiştir.

Tablo 4.7. KMY Ölçümlerinin değişim yüzdelerinin dağılımı

	Min-Maks (Medyan)	Ortalama $\pm$ SS
▲ KMY L1-L4 (%)	(-41,18)-30,00 (-2,50)	-2,89 $\pm$ 7,74
▲ KMY FEMUR BOYUN (%)	(-40,00)- 34,15 (-5,00)	-4,48 $\pm$ 7,23
▲ KMY FEMUR TOTAL (%)	(-42,22)- 22,73 (-3,15)	-3,17 $\pm$ 6,01

Çalışmanın izlem süreci sonunda, popülasyonun %7,1'inde (17 hasta) fragilite kırığı geliştiği gözlemlenmiştir. Kırık bölgelerinin dağılımı tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Kırık bölgelerinin dağılımı

Kırık Türü	Sayı
Kalça	2
Proksimal Femur	1
Vertebra	5
Proksimal Humerus	4
Distal Radius	5
Toplam	17

Kırık öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında, bazal ve izlemdeki femur boyun T skoru ile KMY ölçümleri ile bazal ve izlemdeki toplam femur T skoru ve KMY ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Kırık öyküsü olan hastaların bazal ve izlemdeki femur boyun T skoru ile KMY ölçümü, aynı zamanda bazal ve izlemdeki toplam femur T skoru ile KMY ölçümü ortalamaları, kırık olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktür (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Kırık gelişen ve gelişmeyen hastaların KMY farkları

Değişkenler	Ortalama±SS		İstatistiksel Analiz
	Kırık Öyküsü Var (n=17)	Kırık Öyküsü Yok (n=220)	
Bazal T Skoru L1-L4	-1,406±1,09	-0,906±1,31	p=0,110
Bazal T Skoru Femur Boyun	-1,971±0,74	-1,218±0,97	p=0,003
Bazal T Skoru Femur Total	-1,312±0,85	-0,617±1,07	p=0,006
Bazal BMD L1-L4	1,035±0,23	1,067±0,16	p=0,122
Bazal BMD Femur Boyun	0,753±0,09	0,838±0,12	p=0,011
Bazal BMD Femur Total	0,840±0,10	0,921±0,13	p=0,010
İzlemde T Skoru L1-L4	-1,664±1,05	-1,184±1,25	p=0,085
İzlemde T Skoru Femur Boyun	-2,188±0,84	-1,487±0,93	p=0,003
İzlemde T Skoru Femur Total	-1,605±0,90	-0,847±1,02	p=0,002
İzlemde BMD L1-L4	1,005±0,23	1,033±0,15	p=0,095
İzlemde BMD Femur Boyun	0,714±0,10	0,797±0,11	p=0,003
İzlemde BMD Femur Total	0,798±0,10	0,889±0,12	p=0,002

Osteoporoz ilacı kullanan hastalarda kırık görülme oranı, kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Kırık yaşayan hastaların %82,4'ü osteoporoz ilacı kullanırken, %17,6'sı kullanmamaktadır. Kırık yaşamayan hastaların ise %30,5'i osteoporoz ilacı kullanırken, %69,5'i kullanmamaktadır. İstatistiksel bilgileri Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Osteoporoz ilaç kullanımı ve kırık

Ki-Kare Testi		Toplam	Kırık yok	Kırık var	$\chi^2=18,894$ p<0,001*
Osteoporoz İlacı	Kullanıyor	81 (34,2)	67 (30,5)	14 (82,4)	
	Kullanmıyor	156 (65,8)	153 (69,5)	3 (17,6)	
	Toplam	237 (100)	220 (100)	17 (100)	

*Ki Kare Testi, $\alpha<0,05$ istatistiksel anlamlılık

Çalışmamızda Aİ'lerinin kendi aralarında çeşitli parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirdik. Yapılan analizler sonucunda, Aİ türleri arasında kırık yaşanıp yaşanmaması

(p=0,535), nüks gelişip gelişmemesi (p=0,761), metastaz gelişip gelişmemesi (p=0,883), sekonder osteoporoz yaşanma durumu (p=0,761) ve izlem ve bazal KMY yüzde değişikliği (L1-4 için p=0,052, femur boyun için p=0,312 ve femur total için p=0,68) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı. İstatistiksel bilgiler Tablo 4.11’de detaylı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo 4.11. Aİ çeşitlerinin kendi arasında kıyaslanması

Aromataz İnhibitör Çeşidi	Kırık Öyküsü			İstatistiksel Analiz
	Yok	Var	Toplam	
Letrozole	155 (91,7)	14 (8,3)	169 (100)	p=0,535
Anastrozole	60 (95,2)	3 (4,8)	63 (100)	
Exemestane	5 (100)	0 (0,0)	5 (100)	
Toplam	220 (92,8)	17 (7,2)	237 (100)	
Aromataz İnhibitör Çeşidi	OP İlaç Çeşidi			
	Denosumab	Bifosfonat	Toplam	
Letrozole	7 (12,1)	51 (87,9)	58 (100)	p=0,663
Anastrozole	2 (8,7)	21 (91,3)	23 (100)	
Toplam	9 (11,1)	72 (88,9)	81 (100)	
Aromataz İnhibitör Çeşidi	Son Durum			
	Sağ	Exitus	Toplam	
Letrozole	166 (98,2)	3 (1,8)	169 (100)	p=0,761
Anastrozole	61 (96,8)	2 (3,2)	63 (100)	
Exemestane	5 (100)	0 (0,0)	5 (100)	
Toplam	232 (97,9)	5 (2,1)	237 (100)	
Aromataz İnhibitör Çeşidi	Son Durum			
	Nüks yok	Nüks var	Toplam	
Letrozole	161 (95,3)	8 (4,7)	169 (100)	p=0,883
Anastrozole	60 (95,2)	3 (4,8)	63 (100)	
Exemestane	5 (100)	0 (0,0)	5 (100)	
Toplam	226 (95,4)	11 (4,6)	237 (100)	
Aromataz İnhibitör Çeşidi	Sekonder OP			
	Yok	Var	Toplam	
Letrozole	144 (85,2)	25 (14,8)	169 (100)	p=0,514
Anastrozole	56 (88,9)	7 (11,1)	63 (100)	
Exemestane	5 (100)	0 (0,0)	5 (100)	
Toplam	205 (86,5)	32 (13,5)	237 (100)	

Kırık öyküsü olmayan hastaların vücut kitle indeksi ortalaması kırık öyküsü olan hastaların vücut kitle indeksi ortalamasından anlamlı daha yüksektir (29,46 kıyasla 26,32 p=0,008).

Kırık öyküsü olan hastaların FRAX skorlarının değişim yüzdesinin ortalaması kırık öyküsü olmayan hastaların FRAX skorlarının değişim yüzdesinin ortalamasından anlamlı daha yüksektir (majör op kırık için 12,3 vs. 7,56; $p=0,001$ ve kaça kırığı için 5,36 vs. 2,2; $p=0,002$). Değişkenlerin kırık oluşmasına etkileri Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Kırık öyküsü olup olmamasının değişkenlerle karşılaştırılması

Değişkenler	Ortalama±SS		İstatistiksel Analiz
	Kırık Öyküsü Var n=17	Kırık Öyküsü Yok n=220	
Yaş	67,18±12,67	62,00±11,04	$p=0,091$
VKİ	26,32±2,83	29,46±5,34	$p=0,008$
Kalsiyum	9,57±0,31	9,64±0,71	$p=0,645$
Parathormon	40,50±20,76	73,84±44,44	$p=0,094$
D vitamini	25,53±11,65	23,05±12,75	$p=0,232$
Fosfor	3,55±0,54	3,58±0,49	$p=0,831$
AI Kullanım Süresi	48,53±28,66	53,82±26,97	$p=0,405$
Kırığa Kadar Geçen AI Kullanım Süresi	40,73±35,34	0	
▲ BMD L1-L4	-2,53±9,39	-2,92±7,62	$p=0,917$
▲ BMD Femur Boyun	-5,11±6,82	-4,43±7,27	$p=0,500$
▲ BMD Femur Total	-4,79±4,57	-3,05±6,09	$p=0,119$
FRAX Majör OP (%)	12,31±7,58	7,56±4,52	$p=0,001$
FRAX Kalça (%)	5,36±5,25	2,20±3,04	$p=0,002$

Osteoporoz ilacı kullanan hastaların yaş ortalaması osteoporoz ilacı kullanmayan hastaların yaş ortalamasından anlamlı daha yüksektir ($p=0,009$). Osteoporoz ilacı kullanmayan hastaların VKİ ortalaması osteoporoz ilacı kullanan hastaların VKİ ortalamasından anlamlı daha yüksektir ($p=0,01$). Osteoporoz ilacı kullanmayan hastaların fosfor değerleri ortalaması osteoporoz ilacı kullanan hastaların fosfor değerleri ortalamasından anlamlı daha yüksektir ($p=0,032$). Osteoporoz ilacı kullanmayan hastaların KMY femur boyun ve L1-L4 skorlarının değişim yüzdesinin ortalaması osteoporoz ilacı kullanan hastaların ortalamasından anlamlı daha yüksektir (L1-L4 için $p=0,005$, femur

boyun için $p=0,002$). Osteoporoz ilacı kullanan hastaların FRAX skorları, ilacı kullanmayan hastaların FRAX skorlarına göre daha yüksektir ($p<0,001$).

OP ilacı kullanıp kullanılmamasının değişkenlerle karşılaştırılması tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Osteoporoz ilacı kullanıp kullanılmamasının değişkenlerle karşılaştırılması

Değişkenler	Ortalama $\pm$ SS		İstatistiksel Analiz
	OP ilacı var n=81	OP ilacı yok n=156	
Yaş	65,17 $\pm$ 11,97	60,92 $\pm$ 10,55	p=0,009
BMI	28,14 $\pm$ 5,16	29,81 $\pm$ 5,23	p=0,010
Kalsiyum	9,55 $\pm$ 0,31	9,68 $\pm$ 0,82	p=0,082
Parathormon	60,49 $\pm$ 51,05	76,71 $\pm$ 34,51	p=0,099
D vitamini	23,23 $\pm$ 11,58	23,23 $\pm$ 13,24	p=0,695
Fosfor	3,48 $\pm$ 0,46	3,62 $\pm$ 0,50	p=0,032
Aİ Kullanım Süresi	55,53 $\pm$ 26,60	52,35 $\pm$ 27,32	p=0,425
Kırığa Kadar Geçen Aİ Süresi	44,00 $\pm$ 37,27	27,67 $\pm$ 28,02	p=0,470
▲ BMD L1-L4	-0,67 $\pm$ 8,14	-4,04 $\pm$ 7,29	p=0,005
▲ BMD Femur Boyun	-1,64 $\pm$ 5,22	-5,17 $\pm$ 6,77	p=0,121
▲ BMD Femur Total	-1,64 $\pm$ 5,22	-3,97 $\pm$ 6,25	p=0,002
FRAX Majör OP (%)	10,87 $\pm$ 6,65	6,36 $\pm$ 2,68	p<0,001
FRAX Kalça (%)	4,42 $\pm$ 4,70	1,39 $\pm$ 1,54	p<0,001

Hastaların kırık yaşayıp yaşamamasının neoadjuvan KT veya adjuvan KT alıp almaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,73$ ve $p=0,81$). Operasyon öncesi veya sonrası KT'nin kırık oluşumuna herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. İstatistiksel veriler tablo 4.14'te sunulmuştur.

Tablo 4.14. Kemoterapinin kırık oluşuma etkisi

Ki Kare Testi		Kırık Öyküsü			İstatistiksel analiz
		Yok(n=220)	Var(n=17)	Toplam(n=237)	
Neo Adjuvan KT	Yok	207 (92,8)	16 (7,2)	223 (100)	p=0,735
	Var	13 (92,9)	1 (7,1)	14 (100)	
Adjuvan KT	Yok	110 (93,2)	8 (6,8)	118 (100)	p=0,815
	Var	110 (92,4)	9 (7,6)	119 (100)	

Neoadjuvan KT veya adjuvan KT alan hastaların KMY L1-L4, femur boyun ve femur toplam skorlarının değişim yüzdesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). İstatistiksel bilgiler Tablo 4.15'te detaylı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo 4.15. Adjuvan ve neoadjuvan tedaviye göre KMY değişim yüzdesi

	Neo Adjuvan KT		İstatistiksel Analiz	Adjuvan KT		İstatistiksel Analiz
	Var	Yok		Var	Yok	
▲ BMD L1-L4	-0,80±5,75	-3,02±7,84	p=0,198	-3,29±8,61	-2,49±6,77	p=0,377
▲ BMD FEMUR BOYUN	-3,23±7,30	-4,56±7,24	p=0,510	-4,60±8,16	-4,36±6,18	p=0,590
▲ BMD FEMUR TOTAL	-1,81±3,91	-3,26±6,11	p=0,195	-3,02±5,87	-3,32±6,16	p=0,720

Kırık oluşumu gözlenen 17 hastanın Aİ kullanım süresi ile kırık oluşumuna kadar geçen süre arasında yapılan pearson korelasyon analizi sonucunda $r: 0,871$ pozitif yönlü ve çok güçlü anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Aİ kullanım süresi arttıkça, kırık oluşumuna kadar geçen süre de artmaktadır.

Çalışmaya katılan 237 hasta üzerinde yapılan izleme sürecinin sonuçlarına göre, bu hastaların 232'si (%97.8) sağ kalmış, ancak 5 kişide olumsuz bir sonuç (exitus) gözlemlenmiştir. Aynı süreçte, 237 hastanın 226'sında (%95.3) nüks veya metastaz gelişmemişken, 11 hastada bu durum gözlenmiştir. Exitus yaşayan 5 hastadan 2'sinde nüks veya metastaz izlenirken, geri kalan 3 hastanın remisyon sırasında birinde akut perfore apandisit, diğer ikisinde ise ürosepsis sonrasında exitus meydana gelmiştir.

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda hormon reseptörü pozitif olan adjuvan evrede aromataz inhibitörü kullanan meme kanseri hastalarında, bu tedavinin kemik sağlığı üzerindeki olası etkilerini değerlendirmek ve hasta popülasyonunda FRAX skorlamasının klinik pratikte kullanılabilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Aromataz inhibitörlerinin kemik sağlığı üzerindeki negatif etkileri, daha önceki araştırmalarda vurgulanmıştı (64, 87, 93, 96). Bizim çalışmamızda da Aİ kullanımından sonra lomber vertebra, femur total ve boyun bölgelerinde KMY (g/cm²) ve T skorları, Aİ kullanımı öncesine kıyasla anlamlı bir şekilde daha düşük olarak bulundu (p<0,001). Bu sonuçlar, klinik uygulamada Aİ tedavisi alacak hastalarda kemik sağlığı izlemi ve tedavi planlanırken dikkate alınmalıdır.

Literatürdeki bilgiler doğrultusunda, sigara ve alkol kullanımı, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi gibi faktörlerin postmenopozal osteoporoz ve kırık riskini arttırdığı ifade edilmektedir (73). Ancak, bu çalışmanın sonuçları, sigara ve alkol kullanımı ile yaş arasında anlamlı fark olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, kırık öyküsü olan hastaların vücut kitle indeksi, kırık öyküsü olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürle kısmen uyumlu olup, ancak istisnai durum olarak Pedersini R. ve arkadaşları Aİ kullanımının oksidatif stres ve inflamasyon nedeniyle yüksek VKİ ile ilişkili kemik kırık riskinin arttırdığı belirtilmiştir (97). Bu çelişkili sonuçlar, konuyla ilgili daha fazla araştırmanın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hastalara ait bazal KMY'ler incelendiğinde; lomber bölgede osteopeni saptanan hasta sayısı 99 (%41,7) ve femur totalde osteopeni saptanan hasta sayısı 78 (%32,9) olarak görüldü. Coleman R.E. ve arkadaşları tarafından yürütülen IES alt grup çalışmasında EXE tedavisinin, 101 hastada iskelet sistemine etkileri araştırılmış, lomber bölgede osteopeni saptanan hasta sayısı 42 (%42) ve femur total için osteopeni saptanan hasta sayısı 23 (%23) olarak gösterilmişti (96). Eastell, R. ve arkadaşları tarafından yürütülen ATAC çalışmasının alt grubunda ise 108 hastada ANA tedavisinin KMY üzerine etkileri araştırılmış ve başlangıçta lomber vertebrada osteopeni saptanan 48(%45) hasta, femur totalde osteopeni saptanan ise 38(%36) hasta izlenmişti (98). Çalışma popülasyonumuz karşılaştırıldığında

osteopeni sıklıkları açısından literatür ile benzerlik göstermekteydi. NSAPB-42 çalışması ise LET kolunda KMY ölçümünde en kötü bölgede T skorunun ≤ -2 olan hasta sayısını, popülasyonun %24,8 olarak gösterilmiş, çalışmamızda ise bazal KMY ölçümleri arasında en kötü bölgede T skoru ≤ -2 olan hasta sayısı popülasyonun %36,2'ni oluşturmuştu (56). Ülkemizde osteoporoz ilaçlarının tanı sonrasında başlanması ve osteopeni grubunda geri ödeme kapsamında olmaması bu farkın nedeni olabileceği düşünüldü. Bu durum, riskli gruplarda osteoporozla mücadelede daha etkili stratejilerin belirlenmesi gerektiği düşüncesini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda lomber bölge için bazal KMY 1,065 g/cm², femur boyun için 0,832 g/cm², femur total için 0,915 g/cm² olarak görüldü. Perez, E. A. ve arkadaşları tarafından yürütülen MA-17 çalışmasının alt grubunda, LET tedavisi alan 122 hastanın KMY değerlendirilmiş; lomber KMY 1,066 g/cm², femur total KMY 0,911 g/cm² gösterilmişti (99). Coleman R.E. ve arkadaşları tarafından yürütülen IES alt grubunda çalışmasında ise lomber KMY 1,1 g/cm², femur total KMY 1 g/cm² bulunmuştu. Eastell, R. ve arkadaşları tarafından ATAC alt çalışmasında lomber omurga için KMY 1,071 g/cm², femur total için 0,942 g/cm² olarak gösterilmişti (98). Çalışmamız bazal kemik mineral yoğunluğu açısından diğer çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi.

Çalışmamızda, izlem süresi boyunca kemik mineral yoğunluğundaki değişim yüzdelerini değerlendirdik. L1-L4 bölgesinde ortalama değişim yüzdesi %-2,89, femur boynunda %-4,48 ve femur totalinde %-3,17 olarak izlendi. Coleman R.E. ve arkadaşları tarafından yürütülen İES çalışmasının alt grubunda lomber vertebrada 4,2% ve total femur bölgesinde 3,10% oranında kemik kütlesi kaybı olduğu belirlenmişti (96). Eastell, R. ve diğerleri tarafından yürütülen ATAC çalışmasının alt grubunda %6,08 ve total femurda %7,24 KMY düşüşü gösterilmişti (98). Perez, E. A. ve arkadaşları tarafından MA-17 çalışmasının alt grubunda ise lomber vertebrada %5,35 ve femur total %3,6 KMY azalma gösterilmişti (99). Bu sonuçlar, literatürdeki önemli çalışmaların alt grup analizleriyle karşılaştırıldığında benzer bir seyir izlemektedir.

Çalışmamızda Aİ tedavisi sonrasında osteoporoz gelişme sıklığı %12,7 olarak tespit edildi. Literatürde benzer şekilde, ATAC, FACE ve MA-17R çalışmalarında Aİ tedavileri sonrasında osteoporoz gelişimi oranları sırasıyla %11, %10,9 ve %11 olarak rapor edilmiştir (96, 98, 99). Coleman R.E. ve arkadaşları tarafından yürütülen İES çalışmasının alt grubunda

normal KMY'ye sahip 52 hastada, Aİ tedavisi sonrasında hiçbir hastada osteoporoz gelişmediği rapor edilirken, kendi çalışmamızda normal KMY sahip 58 hastadan birinde osteoporotik kırık meydana geldiği gözlemlenmiştir (100). Bu bulgular Aİ tedavisinin, osteoporotik kırık sonlanımı açısından risk oluşturabileceğine dair dikkat çekici bir durumu göstermektedir.

Çalışmamızda gerçekleşen 53,4 aylık ortalama takip süresinin sonuçlarına göre, hastaların %7,1'inde fragilite kırığı geliştiği belirlendi. Bu bulgu, literatürde benzer takip süreleriyle gerçekleştirilen diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzerlik göstermektedir. Örneğin, İES çalışması, EXE kolundaki 2320 hastanın 55,7 aylık izlem sürecinde hastaların %7'sinde kırık izlediğini rapor etmiştir. Aynı şekilde, TEAM çalışması 9666 hastanın 61 aylık izlem süresince %4,2'nde kırık geliştiğini bildirmiş, NSABPB-42 çalışması ise LET kolundaki 1941 hastanın 59,8 aylık izlem süresi sonunda hastaların %4,6'sında kırık gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızın, benzer takip süreleriyle yürütülen diğer önemli çalışmalarla paralellik göstermesi, elde edilen sonuçların genel olarak tutarlı olduğunu düşündürmektedir.

Osteoporoz ilacı kullanmayan hastaların KMY femur boyun (-%4,04 vs.-%0,67; $p=0,005$) ve L1-L4 vertebra (-%3,97 vs.; -1,64; $p=0,002$) değişim yüzdesinin ortalaması osteoporoz ilacı kullanan hastaların ortalamasından anlamlı daha yüksektir. Osteoporoz ilaçlarının kemik üzerine olumlu etkileri literatürdeki çalışmalardan bilinmektedir (93, 94); biz de çalışmamız ile osteoporoz ilaçlarının kemik kaybını azaltmada etkili ajanlar olduğunu göstermekteyiz; bundan dolayı HR pozitif MK tedavisinde Aİ tercih edilecek kadınlarda osteopeni evresinde bifosfonat tedavisine başlanabileceği kanaatindeyiz.

Hastaların FRAX skorları hesaplanırken aromataz inhibitörü kullanımı bir risk faktörü olarak dikkate alındı. Kırık gelişen hastaların FRAX skorları, kırık izlenmeyen hastaların FRAX skoru ortalamasından anlamlı derecede daha yüksek bulundu (on yıllık majör osteoporotik kırık için 12,3 vs. 7,5; $p=0,001$, kalça kırığı için 5,3 vs. 2,2; $p=0,002$). Osteoporoz gelişen ve kırık riski yüksek olan 81(%34) hastaya kırık gelişimini önlemek amacıyla osteoporoz tedavisi verildi. Osteoporoz tedavisi, osteoporoz tanısından sonra başladı. Osteoporoz ilacı kullanan hastaların FRAX skorları, ilacı kullanmayan hastaların FRAX skorlarına göre anlamlı daha yüksekti (majör op kırık için %10,8 vs. %6,3; $p<0,001$ ve kalça için %4,4 vs. %1,3; $p<0,001$). Sonuç olarak, Aİ kullanımı FRAX skoru

hesaplamalarında bir risk faktörü olarak dikkate alındığında, elde edilen daha yüksek FRAX skorları ile hastaların osteopeni evresinde kırık geliştirmeden yakalanabileceği ve bifosfonat tedavisine başlanabileceği kanaatindeyiz.

Literatürde meme kanseri hastalarında, Aİ kullanımının kırık riski üzerindeki etkisini FRAX aracı kullanarak değerlendiren iki çalışma bulunmaktadır. Birinci çalışma, FRAX modelini kullanarak hastaları iki gruba ayırmıştır. İlk grupta, hastaların KMY değerleri modele dahil edilmeden, Aİ tedavisi "sekonder osteoporoz" risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Diğer grupta ise Aİ kullanımı modele dahil edilmeden, sadece KMY değerleri FRAX skorlamasına dahil edilmiştir. İkinci çalışma ise benzer bir yöntemi izleyerek genel popülasyon ile Aİ tedavisi alan meme kanseri hastalarının kırık riskini karşılaştırmıştır. Bu çalışmalarda KMY skoru girilmeden yapılan risk hesaplamalarının kırık riskini abartılı bir şekilde gösterdiği savunulmuştur (101, 102). Bizim çalışmamızda ise hastaların tedavi öncesi kemik sağlığını belirten KMY değerleri, FRAX skorlamasına girilmiş ve Aİ kullanımı ise 2017 tarihli uzlaşma kılavuzunun (yedi uluslararası topluluktan) (95) önerisiyle ‘romatoid artrit’ olarak gösterilmiştir. Bu sonuçlarla, kırık gelişen grupta ve osteoporoz tedavisi gereken grupta FRAX skorlarının yüksek olduğu görülmüştür. Bu skorlama yöntemi ile osteopeni evresindeki hastaların kırık gelişimini önceden tespit edilebileceği düşünülmektedir. Yüksek FRAX skorları, özellikle osteoporoz riski taşıyan bireylerin daha dikkatli bir şekilde izlenmesini ve gerekirse uygun tedavinin başlanması için önleyici önlemlerin alınmasını sağlayabilir.

Popülasyondaki 237 hastanın 53,4 aylık izlem süresi sonunda, %2,1 oranında (5 hasta) ölüm vakası ve %4,6 oranında (11 hasta) nüks/metastaz gelişmişti. Ölen 5 kişiden 2'sinde nüks veya metastaz gözlemlenmişti. Bir meta analizde, 4954 hastadan oluşan bir grup üzerinde Aİ çalışmalarının bir araya getirilmesi sonucunda, 5 yıllık izlem süresi sonunda ölümcül olgular arasında nüks olmadan hayatını kaybeden hasta sayısı %5,8 (286 hasta) olarak belirlenirken, herhangi bir sebep nedeniyle yaşamını yitiren hasta sayısı %12,5 (621 hasta) olarak tespit edilmişti (47). Çalışmamızda literatüre göre daha az ölüm vakası gerçekleşmesinin sebebi hasta sayısının azlığı, hastaların daha erken teşhisi ve hastalar arası özellik farkları olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. Bu kısıtlamalar arasında çalışmanın retrospektif bir tasarıma sahip olması, sınırlı hasta sayısına sahip olması ve kemik

sonlanımını değerlendirmek için izlem süresinin kısa olması yer almaktadır. Ayrıca, bir başka kısıtlama da bazal femur kemik mineral yoğunluğu değerinin diğer bölgelere göre daha düşük olmasıdır. Gelecek çalışmalarda, normal KMY'ye sahip geniş hasta popülasyon ile çalışılması konuyla ilgili aydınlatıcı olabilir.

Çalışmamızın güçlü yönlerini ise; çalışmamız, aromataz inhibitörü tedavisi alan meme kanserli hastalarda kemik sağlığının değerlendirilmesinde FRAX skorunun kullanılmasını öneren, literatürde bildiğimiz kadarıyla birkaç çalışmadan biriydi. Bu anlamda alanında yenilikçi bir yaklaşımı temsil ettiğini ve literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz. Ayrıca alışmamızda, kendi merkezimizin deneyimini ve multidisipliner yaklaşımını ortaya koyduk ve hastalarımızda kemik sağlığı değerlendirmesine yaklaşımımızı literatüre sunmuş olduk.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın genel sonuçları, FRAX skorunun klinik pratikte önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu skorun, Aİ kullanımına bağlı kemik sağlığındaki değişiklikleri erken dönemde belirlemede etkili olduğunu ve bu sayede kemik kırığı gelişimini öngörmekte faydalı bir araç olduğunu ortaya koymaktadır. İleride yapılacak çalışmaların, Aİ kullanan ve kullanımı planlanan meme kanserli hastalarda FRAX skorunun daha geniş bir hasta grubunda ve uzun vadeli izlem süreçlerinde kullanılmasıyla hastaların kemik sağlığını koruma ve yönetme konusunda daha etkili bir yol haritası oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Aromataz inhibitörlerinin, adjuvan meme kanseri tedavisinde kemik kaybını hızlandırarak osteoporoz riskini artırdığı bilinmektedir. Bu etki özellikle kemoterapi ve kemoterapiye bağlı erken menopoz geçiren hastalarda belirgindir. Çalışmamızda, aromataz inhibitörü kullanımı sonucunda kemik kütlesi ölçülen bölgelerde kemik mineral yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. İzlem süresi içinde, L1-L4 için kemik mineral yoğunluğundaki değişim oranı %-2,89, femur boynu için %-4,48 ve femur totali için %-3,17 olarak izlenmiştir. Çalışmamızdaki bulgular, aromataz inhibitörü tedavisi alan hastalarda kemik sağlığının izlenmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Aromataz inhibitörlerinin kullanıldığı hastalarda osteoporoz gelişiminin ve kırık oluşumunun önlenmesi, hastaların yaşam kalitesini, tedavi sürecindeki fiziksel ve psikolojik iyilik hallerini artırarak uzun vadeli sağlık sonuçlarına olumlu katkıda bulunabilir.

Literatürdeki bilgilere göre, sigara ve alkol kullanımı, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi postmenopozal osteoporoz ve kırık riskini arttırmaktadır. Çalışmamızda da kırık oluştuğu tespit edilen grupta, daha düşük VKİ değerleri gözlemlenmiştir. Bu hasta popülasyonu için yaşam tarzı değişikliklerinin önemi büyüktür. Bu bağlamda, hastaların poliklinik ziyaretlerinde sigara bırakma, aşırı alkol tüketiminden kaçınma, kemik sağlığını destekleyici egzersizleri artırma ve beslenme alışkanlıklarını düzenleme konularında özel bir değerlendirme ve rehberlik yapılması gerekmektedir.

Osteoporoz gelişimi için risk değerlendirmesi yapılmayan ve tedavi edilmeyen hastalarda kırık riskinde artış, kaçınılmaz bir sonuçtur. Araştırmamızın ortalama 53,4 aylık

takip süresi boyunca, hastaların %7,1'inde fragilite kırığı gelişmiştir. Bu popülasyondaki hastaların osteopeni evresindeyken osteoporoz tedavisi açısından değerlendirilmesi için klinik pratikte kolay ulaşılabilen, basit ve etkili bir araç olarak uyarlanmış FRAX skorlaması bu bağlamda önemli bir gösterge olarak öne çıkmaktadır. Bu yaklaşım, hastaların kemik sağlığı üzerindeki potansiyel riskleri belirleme ve yönetme konusunda daha etkin bir strateji sunabilir.

Çalışmamızda kırık gelişen hastaların FRAX skorları, kırığı olmayan hastaların FRAX skor ortalamasından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, aromataz inhibitörü kullanımının FRAX skoru hesaplamalarında bir risk faktörü olarak dikkate alındığında, elde edilen daha yüksek FRAX skorlarının hastaların osteopeni evresinde kırık gelişimini önceden tespit etme ve bifosfonat tedavisine başlama konusunda klinisyenlere rehberlik edebileceğini öne sürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10074):1134-50.
2. Budny A, Starosławska E, Budny B, Wójcik R, Hys M, Kozłowski P, et al. [Epidemiology and diagnosis of breast cancer]. *Pol Merkur Lekarski*. 2019;46(275):195-204.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
4. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. *Breast Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications

Copyright: The Authors.; The authors confirm that the materials included in this chapter do not violate copyright laws. Where relevant, appropriate permissions have been obtained from the original copyright holder(s), and all original sources have been appropriately acknowledged or referenced.; 2022.

5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.
6. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438-51.
7. Peleg Hasson S, Brezis MR, Shachar E, Shachar SS, Wolf I, Sonnenblick A. Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2021;6(2):100088.
8. Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, Baxi S, Broderick G, Demark-Wahnefried W, et al. Survivorship, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(9):1140-63.
9. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255-69.

10. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*. 2017;28(8):1700-12.
11. Robert NJ. Clinical efficacy of tamoxifen. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11(2 Suppl 1):15-20.
12. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2017;112(4):413-7.
13. Cronin-Fenton DP, Damkier P. Tamoxifen and CYP2D6: A Controversy in Pharmacogenetics. *Adv Pharmacol*. 2018;83:65-91.
14. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1689-701.
15. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, et al. Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1370-5.
16. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(6):594-608.
17. Pagni O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1376-82.
18. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, et al. Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(7):1370-5.
19. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9707):2055-63.

20. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(9):684-90.
21. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(6):456-62.
22. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
23. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1776-83.
24. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-84.
25. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2061-9.
26. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1992;326(13):852-6.
27. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):78-84.
28. Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, von Schoultz E, Rutqvist LE. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3694-9.

29. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1652-62.
30. Lu YS, Wong A, Kim HJ. Ovarian Function Suppression With Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer in Premenopausal Women. *Front Oncol.* 2021;11:700722.
31. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(24):1833-46.
32. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1319-29.
33. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3 Suppl):S116-24.
34. Kharb R, Haider K, Neha K, Yar MS. Aromatase inhibitors: Role in postmenopausal breast cancer. *Arch Pharm (Weinheim).* 2020;353(8):e2000081.
35. Kelly CM, Buzdar AU. Anastrozole. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(6):995-1003.
36. Xi J, Ma CX. Sequencing Endocrine Therapy for Metastatic Breast Cancer: What Do We Do After Disease Progression on a CDK4/6 Inhibitor? *Curr Oncol Rep.* 2020;22(6):57.
37. Dellapasqua S, Colleoni M. Letrozole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(2):251-9.
38. Lintermans A, Neven P, Paridaens R. Drug safety evaluation of exemestane. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(3):473-87.
39. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(12):1135-41.

40. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlertsen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(2):105-14.
41. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9762):321-31.
42. Jassem J. Intergroup Exemestane Study mature analysis: overall survival data. *Anticancer Drugs*. 2008;19 Suppl 1:S3-7.
43. Aihara T, Takatsuka Y, Ohsumi S, Aogi K, Hozumi Y, Imoto S, et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(2):379-87.
44. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5138-47.
45. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3784-96.
46. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366(9484):455-62.
47. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):509-18.
48. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):766-76.

49. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2664-70.
50. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
51. Higgins MJ, Liedke PE, Goss PE. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone dependent breast cancer: the paradigm of the NCIC-CTG MA.17/BIG 1-97 trial. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;86(1):23-32.
52. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(24):1845-53.
53. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1965-71.
54. Gray RG, R.), editor Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2019 DEC 04-08, 2018; San Antonio, TX. AMER ASSOC CANCER RESEARCH.
55. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 2016;375(3):209-19.
56. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Rastogi P, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):88-99.

57. Tjan-Heijnen VCG, Lammers SWM, Geurts SME, Vriens IJH, Swinkels ACP, Smorenburg CH, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer: follow-up analysis of the randomised phase 3 DATA trial. *EClinicalMedicine*. 2023;58:101901.
58. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1).
59. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, Chirgwin J, Aebi S, Jerusalem G, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):127-38.
60. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Steger GG, Greil-Ressler S, Balic M, et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(5):395-405.
61. Iwase T, Saji S, Iijima K, Higaki K, Ohtani S, Sato Y, et al. Postoperative Adjuvant Anastrozole for 10 or 5 Years in Patients With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: AERAS, a Randomized Multicenter Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3329-38.
62. Smith I, Yardley D, Burris H, De Boer R, Amadori D, McIntyre K, et al. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1041-8.
63. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1398-404.
64. Lintermans A, Neven P. Safety of aromatase inhibitor therapy in breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(8):1201-11.
65. Abdulhaq H, Geyer C. Safety of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(6):595-605.

66. Tenti S, Correale P, Cheleschi S, Fioravanti A, Pirtoli L. Aromatase Inhibitors-Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16).
 67. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama.* 2001;285(6):785-95.
 68. Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(3):544-52.
 69. Sözen T, Özışık L, Başaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):46-56.
 70. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33.
 71. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44.
 72. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Osteoporosis: Fragility Fracture Risk: Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. London: Royal College of Physicians (UK)
- Copyright © 2012, National Clinical Guideline Centre.; 2012.
73. Walker MD, Shane E. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1979-91.
 74. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1185-94.
 75. Papaioannou A, Kennedy C. Diagnostic criteria for osteoporosis should be expanded. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(4):234-6.
 76. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439-43.
 77. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.

78. Martínez-Morillo M, Grados D, Holgado S. Premenopausal osteoporosis: how to treat? *Reumatol Clin*. 2012;8(2):93-7.
79. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis. Definition and clinical presentation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(24 Suppl):12s-6s.
80. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81.
81. Nogués X, Martinez-Laguna D. Update on osteoporosis treatment. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(12):479-86.
82. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(1):115-34, vii.
83. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46.
84. El Miedany Y. FRAX: re-adjust or re-think. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):150.
85. Compston J. FRAX--Where are we now? *Maturitas*. 2015;82(3):284-7.
86. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, Pressman AR, Melton LJ, 3rd. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int*. 2010;21(1):25-33.
87. Chien AJ, Goss PE. Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5305-12.
88. Suskin J, Shapiro CL. Osteoporosis and musculoskeletal complications related to therapy of breast cancer. *Gland Surg*. 2018;7(4):411-23.
89. María RS, Marta PM, Sonia S, Natalia GG, Tamara M, Ignasi T, et al. TBS and BMD at the end of AI-therapy: A prospective study of the B-ABLE cohort. *Bone*. 2016;92:1-8.

90. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1299-309.
91. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, et al. Effect of Letrozole Versus Placebo on Bone Mineral Density in Women With Primary Breast Cancer Completing 5 or More Years of Adjuvant Tamoxifen: A Companion Study to NCIC CTG MA.17. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(22):3629-35.
92. Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J.* 2021;62(4):159-66.
93. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(2):77-85.
94. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer.* 2008;112(5):1001-10.
95. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1-12.
96. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):119-27.
97. Pedersini R, Amoroso V, Maffezzoni F, Gallo F, Turla A, Monteverdi S, et al. Association of Fat Body Mass With Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer Undergoing Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy. *JAMA Netw Open.* 2019;2(9):e1911080.

98. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1051-7.
99. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3629-35.
100. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, et al. Reversal of skeletal effects of endocrine treatments in the Intergroup Exemestane Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(1):153-61.
101. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Niraula S, McCloskey EV, Johansson H, et al. Performance of FRAX in Women with Breast Cancer Initiating Aromatase Inhibitor Therapy: A Registry-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2019;34(8):1428-35.
102. Prawiradilaga RS, Gunmalm V, Lund-Jacobsen T, Helge EW, Brøns C, Andersson M, et al. FRAX Calculated without BMD Resulting in a Higher Fracture Risk Than That Calculated with BMD in Women with Early Breast Cancer. *J Osteoporos*. 2018;2018:4636028.