

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**METASTATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA İV
ZOLEDRONİK ASİT TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN İZOLE
KEMİK METASTAZLI HASTALAR İLE KEMİK VE VİSSERAL
ORGAN METASTAZLI HASTALARDA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Emin Akbaba

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**METASTATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA İV
ZOLEDRONİK ASİT TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN İZOLE
KEMİK METASTAZLI HASTALAR İLE KEMİK VE VİSSERAL
ORGAN METASTAZLI HASTALARDA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Emin Akbaba

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HATİCE MİRAÇ BİNNAZ DEMİRKAN

ÖNSÖZ

Üniversite eğitim hayatım boyunca bilgilerini ve deneyimlerini aktaran, hastalara nasıl yaklaşmam gerektiğini gösteren Dokuz Eylül Üniversitesindeki tüm uzman ve hocalarıma,

Tez dönemi boyunca her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve bu sürecin her aşamasında bana yol gösteren yardım ve desteğini hiç esirgemeyen hocam Prof. Dr. Hatice Miraç Binnaz DEMİRKAN'a,

Eğitim ve öğrenim hayatımda en çok katkısı olan ilkokul, lise ve üniversite öğretmenlerimden: Özer BAŞAR, İmrel KAYA, Hidayet ATAR, Osman GÜÇTAŞ, Jale GÖKÇEN, Prof. Dr. İsmet Aydoğdu, Prof. Dr. Sunay Yavuz'a,

Tüm hayatım boyunca zor ve sıkıntılı dönemlerimde yanımda olan annem, kardeşime teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ahmet Emin AKBABA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Memenin Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi	3
2.1.1. Memenin Anatomisi	3
2.1.2. Memenin Histolojisi	8
2.1.3. Memenin Fizyolojisi	8
2.2. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	9
2.3. Meme Epidemiyolojisindeki Risk Faktörleri	9
2.3.1. Yaş	10
2.3.2. Reprodüktif Dönem	10
2.3.3. Genetik Faktörler	10
2.3.4. Çevresel Faktörler	11
2.3.5. Memenin Benign ve Premalign Lezyonları	11
2.4. Meme Kanseri Klinik Belirtiler	13
2.5. Meme Kanseri Tarama Yöntemleri ve Kimler Taranmalı?	13

2.6. Meme Kanserinin Önlenmesi	15
2.7. Meme Kanserinde Histopatolojik Sınıflandırma	16
2.8. Kimler Meme Kanseri Açısından Göğüs Kliniğine Sevk Edilmelidir?	19
2.9. Meme Kanserinde Tanı ve Tanı Yöntemleri	20
2.10. Meme Kanserinde Evreleme	20
2.11. Meme Kanserinde Prognostik Belirteçler Nelerdir?	26
2.12. Meme Kanserinde Tedavi	27
2.12.1. Meme Kanserinde Lokal Tedaviler	27
2.12.1.1. Cerrahi Tedaviler	27
2.12.1.2. Radyoterapi	27
2.12.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedaviler	27
2.12.2.1. Kemoterapiler	27
2.12.2.2. Hedefe Yönelik Tedaviler	30
2.12.2.3. Adjuvan Endokrin Tedaviler	31
2.13. Meme Kanserinde Prognoz	32
2.14. Meme Kanseri Kemiğe Nasıl Metastaz Yapar?	33
2.15. Meme Kanserinde Kullanılan Kemik Koruyucu Ajanlar	34
2.16. Meme Kanserinde Viseral Organ Metastazının Mekanizması ve Meme Kanserinin En Sık Metastaz Yaptığı Yerler	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	40

5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKÇA	58



KISALTMALAR

ACS: Amerikan Kanser Cemiyeti

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASM: Aile Sağlığı Merkezi

BIRADS: Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

BRCA: Meme Kanseri

CT-1: Cardiotrophin-1

DSÖ / WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

ER/ÖR: Östrojen Reseptörü

E2: Östrodiol

GFR: Gloomerüler Filtrasyon Hızı

HER-2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü-2

HIF-1a: Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör

IARC: Uluslararası Dünya Kanser Araştırma Ajansı

IL: İnterlökin

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IV: İntravenöz

KETEM: Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi

KT: Kemoterapi

LHRH: Luteinize Hormon Salgılatıcı Hormon

M-CSF: Makrofaj Koloni Stimülan Faktör

MIP3 α : Makrofaj İnflamatuvar Protein 3- α

MMG: Mamografi

NF κ B/RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B

OPG: Osteoprotegrin

PR: Progesteron Reseptörü

PRL: Prolaktin

PTHrP: Parathormon İlişkili Protein

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörü

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

TRAP: Tartarat Rezistan Asit Fosfotaz

TSM: Toplum Sağlığı Merkezi

USG: Ultrasonografi

USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

5-FU: 5-Fluorouracil

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Meme lezyonları ve rölâtiv risk oranları	12
Tablo 2. Meme kanseri tarama önerileri	15
Tablo 3. Duktal Karsinoma in situ ve Lobuler Karsinoma in situ	18
Tablo 4. Neoadjuvan ve adjuvan tedavinin karşılaştırılması	28
Tablo 5. Bifosfonatların sınıflandırılması	35
Tablo 6. Hasta özellikleri	42
Tablo 7. Hastaların labaratuvar parametreleri	44
Tablo 8. Hastaların radyolojik görüntüleme bulguları	44
Tablo 9. Hastaların sağ kalım süreleri	45
Tablo 10. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların genel özellikleri	46
Tablo 11. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların labaratuvar parametreleri	47
Tablo 12. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların görüntüleme bulguları	48
Tablo 13. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların sağkalım süreleri	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Memenin Tanjensiyel ve Sagital Kesimi	4
Şekil 2. Memenin arteriyel beslenmesi	5
Şekil 3. Memenin lenfatik drenajı	6
Şekil 4. Memenin lenfatik drenajı (lenf gruplarına göre)	7
Şekil 5. Meme kanserinde bulgular	13
Şekil 6. Meme Kanseri Kemiğe Metastaz Yapmasında Rol Oynayanlar	34
Şekil 7. Hastaların Progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve Genel sağ kalım (OS) süreleri	49
Şekil 8. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım süreleri	50
Şekil 9. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların genel sağ kalım süreleri	51
Şekil 10. Hastaların tümör gradelerinin genel sağ kalım sürelerinin üzerine etkisi	52

ÖZET

Metastatik Meme Kanserli Hastalarda iv Zoledronik Asit Tedavisinin Etkinliğinin İzole Kemik Metastazlı Hastalar İle Kemik ve Viseral Organ Metastazlı Hastalarda Karşılaştırılması

AMAÇ: İv zoledronik asit kemik dokulara sekestre olmakta ve kemik morbiditeleri engelleyerek sağ kalım üzerine olumlu etki yapmaktadır. Çalışmamızda iv zoledronik asitin izole kemik metastazlı grup ile kemik ve viseral organ metastazlı grup arasında sağ kalım üzerine değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 1.1.2010 tarihi sonrasında Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli 18 yaş üzeri, kadın ve iv zoledronik asit raporu olup en az 1 yıl iv zometa tedavisi almış 111 hasta çalışmamıza dahil edildi. Aynı zamanda ikinci primer malignitesi ve patoloji örnekleri yetersiz olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: 111 hastanın 61'i izole kemik metastazlı 55'i ise kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunda olup hastaların tanı anında yaş ortalaması 51,1 olarak saptandı. Ayrıca hastaların %53,2'si tanı sırasında premenopozal hasta grubunda olarak tespit edildi. Her iki grubun progresyonsuz medyan sağ kalımları arasında anlamlı bir fark tespit edilemezken medyan genel sağ kalımları değerlendirildiğinde izole kemik metastazlı hasta grubunun medyan sağ kalım süresi 121,6 ay iken kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunun medyan sağ kalım süresi 66,3 ay tespit edildi. Her iki grubun mortaliteleri değerlendirildiğinde ise izole kemik metastazlı hasta grubunda mortalite oranı %59 iken kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunun mortalite oranı %82 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA: İzole kemik metastazlı hasta grubu ile kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunun genel sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında izole kemik metastazı yönünde anlamlı bir fark tespit edildi. Ayrıca her iki grubun mortalite oranları değerlendirildiğinde kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunda daha fazla olacak şekilde anlamlı bir fark tespit edildi. Kemik metastazının yanında viseral organ metastazı olan hastaların ilerleyen dönemde visseral metastaza bağlı olarak metabolik sorunların ve organ yetmezliğinin ortaya çıkması ve bunun sonucunda hastaların aldığı KT'lerinin ara verilmesi veya tam doz alamaması, ayrıca visseral organ metastazı

sonucunda organ disfonksiyonun getirdiği yük ile beraber hastaların performans skorunun düşmesine bağlı olarak her iki grupta hem mortalite hem de genel sağ kalım süresinde anlamlı fark çıkmış olabilir. Sonuç olarak; izole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastalar arasındaki genel sağ kalımı değerlendirmede prognoza ve surveye etki eden ER, PR, HER2, grade, Ki-67, rekürrens skor gibi özelliklerine göre gruplara ayrıldığı kapsayıcı ve destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.



ABSTRACT

Comparison of the Efficacy of IV Zoledronic Acid Treatment in Patients with Metastatic Breast Cancer Patients with Isolated Bone Metastases and Patients with Bone and Visceral Organ Metastases

OBJECTIVE: Iv zoledronic acid is sequestered into bone tissues and has a positive effect on survival by preventing bone morbidities. In our study, we aimed to evaluate the survival of iv zoledronic acid between the group with isolated bone metastases and the group with bone and visceral organ metastases.

METHODS: In our study, 111 patients over the age of 18, who were followed up in the Medical Oncology Division of Dokuz Eylul University Medical Faculty Hospital after 1.1.2010, and who had a report of iv zoledronic acid and received iv zometa treatment for at least 1 year were included in our study. At the same time, patients with a second primary malignancy and insufficient pathology samples were excluded from the study. The patients were reviewed retrospectively.

RESULTS: Of 111 patients, 61 were in the group of patients with isolated bone metastases and 55 with bone and visceral organ metastases, and the mean age of the patients at the time of diagnosis was 51.1. In addition, 53.2% of the patients were found to be in the premenopausal patient group at the time of diagnosis. While there was no significant difference between the median progression-free survival of both groups, when the median overall survival was evaluated, the median survival time of the isolated bone metastasis patient group was 121.6 months, while the median survival time of the bone and visceral organ metastasis patient group was 66.3 months. When the mortality rates of both groups were evaluated, the mortality rate in the patient group with isolated bone metastases was 59%, while the mortality rate in the patient group with bone and visceral organ metastasis was 82%.

CONCLUSION: When the overall survival times of the patients with isolated bone metastases and the patients with bone and visceral organ metastases were compared, a significant difference was found in terms of isolated bone metastasis. In addition, when the mortality rates of both groups were evaluated, a significant difference was found, which was higher in the patient group with bone and visceral organ metastases. In addition to bone metastasis, patients with visceral organ metastases develop metabolic problems and organ failure due to visceral metastases in the later

period, and as a result, the patients' CTs are interrupted or they cannot take the full dose, as well as the burden of organ dysfunction as a result of visceral organ metastasis and the performance score of the patients. There may be a significant difference in both mortality and overall survival time between the two groups, depending on the decrease in survival rate. As a result; Comprehensive and supportive studies are needed to evaluate the overall survival between patients with isolated bone metastases and patients with bone and visceral organ metastases, in which they are divided into groups according to characteristics such as ER, PR, HER2, grade, Ki-67 and recurrence score, which affect prognosis and surveillance.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser insidansı dünya çapında her geçen gün artmakta ve 2040 yılında 25 milyon kişiye ulaşması ve buna bağlı ölümlerin artması düşünülmektedir (1,2). 2015'te Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre kansere bağlı ölümler birçok ülkede yetmiş yaş üstü bireylerde birinci veya ikinci sık ölüm nedenidir (3). Yapılan araştırmalar sonucunda kanserler daha çok gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkeleri etkilemektedir (4).

World Health Organization (WHO)'a bağlı Uluslararası Dünya Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) en son küresel kanser verilerine göre 2020 yılında 19,3 milyon yeni vaka ve 10 milyon ölüm olacağı yönünde tahmini mevcuttur. Ayrıca yaygın görülen kanserler yeni tanı konulan kanserlerin %60'ından fazlasını oluşturmakta olup bunlar içerisinde ise kadın meme kanseri dünya çapında en sık görülen kanserdir. Yeni vakaların %11,7 si meme kanseri iken bunu %11,4 ile akciğer kanseri, %10 ile kolorektal kanser, %7,3 ile prostat kanseri, %5,6 ile mide kanseri takip etmektedir. Kanser ölümlerinde birinci sırada akciğer kanseriyken (tüm kanser ölümlerinin %18), bunu %9,4 ile kolorektal kanser, %8,3 ile karaciğer kanseri, %7,7 ile mide kanseri, %6,9 ile meme kanseri takip etmektedir (5).

Meme kanseri, kadınlarda görülen kanserlerin dörtte birinden sorumlu ve kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (6,7).

Son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte tarama mamografilerinin, ince iğne aspirasyon biyopsilerinin ve stereotaktik biyopsi yöntemlerinin yaygın kullanımı ile erken tanı konulmakta ve kansere bağlı ölümlerde ciddi azalma sağlanmıştır. Meme kanserine bağlı ölümlerde azalmada etkin tedavi yöntemlerinin de bulunması katkı sağlamaktadır (8,9).

Klinik araştırmalardan bilinmektedir ki; metastaz yerlerinin farklılığı tümör alttıplerinin farklılığı ile yakından ilişkilidir (10). Metastaz açısından başlıca hedef organlar; kemik, akciğer, karaciğer, beyin ve uzak lenf nodlarıdır. En sık metastaz yaptığı yer kemik iken çok az etkilenen yer ise beyindir (11,12). Ayrıca ilerlemiş meme kanserli hastaların %70'inde kemik metastazı saptanmıştır (13). Erken evre meme kanserinde iskelettaki lezyonlar her zaman güncel görüntüleme ve tanı yöntemleri ile saptanamayabilir ve bu dönemde ise kemik lezyonları yavaş yavaş progresyon gösterebilir (14). Bilindiği kadarıyla metastaz primer tümörün dolaşıma geçtiği anda başlamakta ve devam etmektedir. Kemik metastazı gelişen iskelet ilişkili olaylar (kemik kırıkları, radyoterapi ve cerrahi girişim gerektiren durumlar, spinal kord kompresyonu,

hiperkalsemi), ciddi ağrı, mobilitenin bozulması gibi morbiditelerinin ana nedenidir (15-17). Kemik ile ilişkili gelişen olaylarda görülen en önemli semptom kemik ağrısıdır (18). Ancak birçok hastada kemik metastazları semptomlar meydana gelinceye kadar saptanamamakta ve çoğu hastada hiperkalsemi, patolojik kırık, spinal kord yaralanması, radyoterapi ve cerrahi girişim gerektiren sürekli devam eden ağrıların olması durumunda kemik metastazı saptanmaktadır (19).

Kemik metastazlarında sadece solid tümör tedavisi genellikle palyatif olmaktadır (20). Kemik metastazlarında kullanılan birçok tedavi seçenekleri vardır, bunlar; kemoterapiler, ışın radyoterapisi, endokrin tedaviler ve ortopedik cerrahi girişimler gibi. Ayrıca solid tümörlerde gelişebilecek kemik komplikasyonlarını engellemek için çeşitli bifosfonatlar ve denosumab kullanılmaktadır (21-31).

Bifosfonatlar kemik metastazlı meme kanserli hastalarda kemik ile ilişkili olayları korumak ve serum kalsiyum düzeyini kontrol altına almak için kullanılmaktadır. Bifosfonatlar mineralize olmuş kemik matriksinde sekestre olmakta ve yavaş yavaş uzun süre salınmaktadır (32).

Bu veriler ışığında zoledronik asitin izole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve visseral organ tutulumu olan hastalarda kemik komplikasyonsuz sağ kalım açısından anlamlı bir fark beklenmektedir. Çünkü zoledronik asit kemik dokuya sekestre olmakta ve uzun süre kemikte kalmaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında; izole kemik metastazlı ve kemik ve visseral organ metastazı olan meme kanserli hastalarda zoledronik asit her 3 veya 4 haftada bir kere GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı) düzeyine göre dozu hesaplanarak verilmektedir. Takiplerde kemik metastazlı hastaların iv zoledronik asitin yaşam süresine etkisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

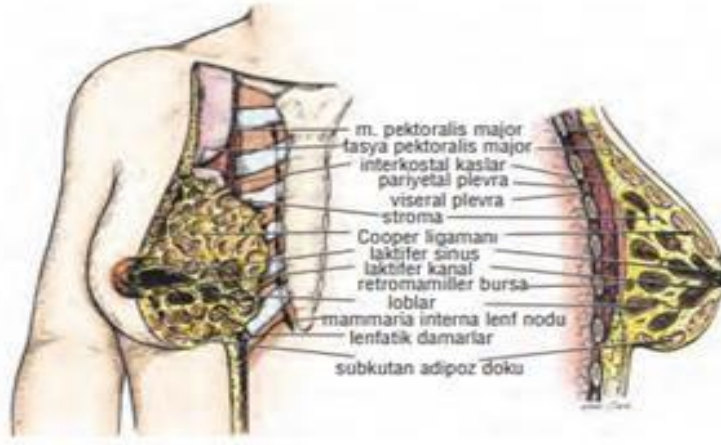
2.1.1. Memenin Anatomisi

Meme dokusu embriyolojik olarak apokrin ter bezlerinin modifikasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Meme dokusu her iki cinsiyette de bulunmasına karşın sadece kadınlarda çeşitli hormonların etkisi ile gebelik sonrası fonksiyonel olmakta ve süt bezlerinden süt salınmaktadır (Şekil 2.1.1.).

Memenin anatomik lokalizasyonu göğüs ön duvarında üst taraftan 2. interkostal aralık ile alt tarafı ise 6. interkostal aralık ile sınırlandırılmış olup medialde sternum lateral kenarı ile ön aksiller çizgi ile sınırlandırılmıştır (33). Memenin koltuk altına uzanan kısmına Spence'nin aksiller kuyruğu adı verilmektedir (34). Meme dokusu pektoralis major kası ile pektoralis major kasının fasyası arasına yerleşmiştir. Meme dokusunun salgı yapan en küçük birimi asinüsler olup asinüsler birleşerek lobülleri, lobüllerde birleşerek lobları oluşturmaktadır. Her meme 15- 20 lobdan oluşmaktadır (Şekil 1, Şekil 2.).

Meme başı ve pigmentten zengin olan koyu renkli areola genellikle 4. kosta hizasında bulunmakta olup meme başı sinir uçlarından oldukça zengindir. Areoladaki rengin koyuluğu östrojen hormonun seviyesinden etkilenmektedir (34-36).

Meme dokusunun en yoğun bulunduğu yer üst dış kadrandır ve bundan dolayı memenin benign ve malign hastalıkları en sık bu lokalizasyonda bulunmaktadır (36).



Şekil 1. Memenin anatomisi

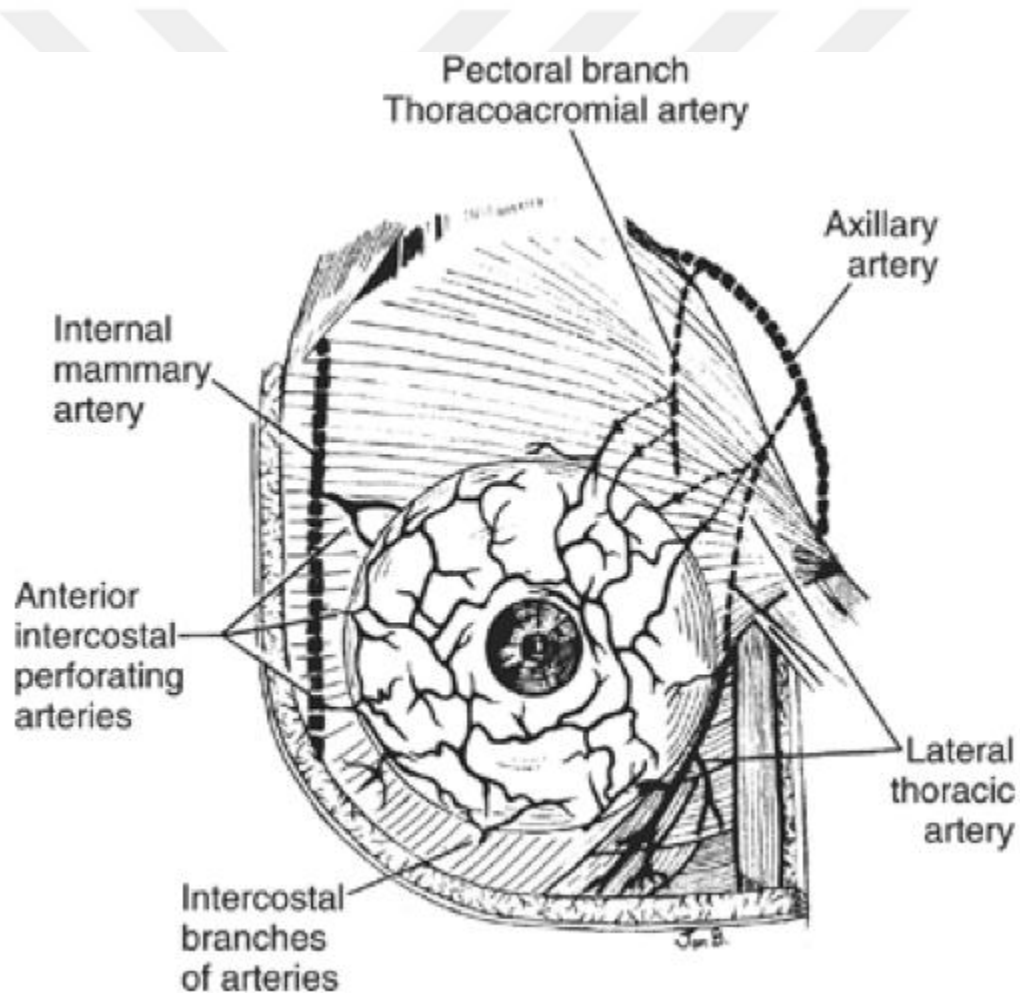
“Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites”; LJ Romrell, KI Bland; The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Vol. I, 4th edition, eds: KI Bland ve EM Copeland; Saunders Elsevier 2009’ dan modifiye edilmiştir.

Memenin Arteriyel ve Venöz Damarları

Memenin kan desteği 3 şekilde olmaktadır:

- 1- Göğsün lateral torasik ve akromiotorasik arterin dalları yardımıyla aksiller arterden,
- 2- İnternal torasik arter (internal mamarial arter) den,
- 3- Lateral perfore edici dalların yardımıyla intercostal arterden beslenmektedir

Venöz drenaj, ilgili darmarlarla yapılmaktadır (37).

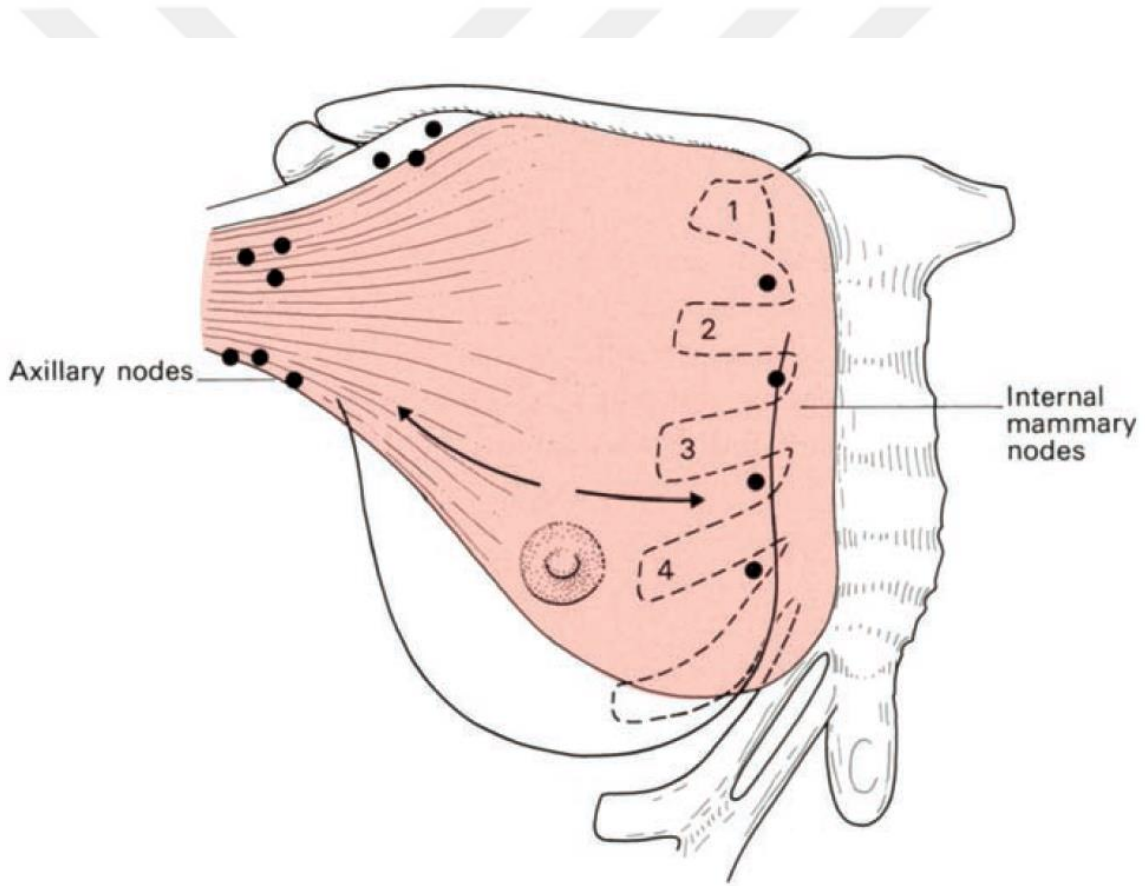


Şekil 2. Memenin arteriyel beslenmesi

“Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites”; LJ Romrell, KI Bland; The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Vol. I, 4th edition, eds: KI Bland ve EM Copeland; Saunders Elsevier, 2009:21-38’ den modifiye edilmiştir.

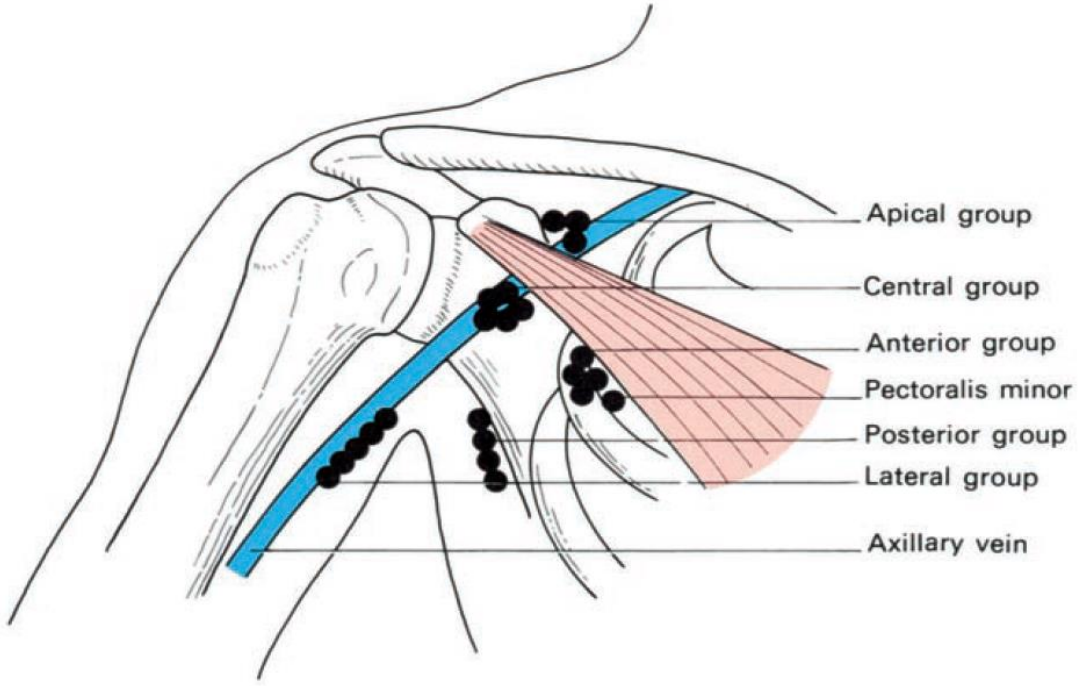
Memenin Lenfatik Drenajı

Tümörün yayılmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Diğer organlarda olduğu gibi memenin lenfatik drenajı kan akımı yönüyle aynı seyretmektedir (37). Memenin lenf drenaj sisteminde iki ana yol vardır. Bunlardan birincisinde aksiller lenfatik nodlar rol oynarken ikisinde ise internal mammarial lenf nodları rol oynamaktadır (38). Yapılan çalışmalar sonucunda meme lenf drenajının sadece aksillaya drenaj %80-97, hem aksilla hem mammaia interna lenf nodlarına drenaj %20-25 oranda ve sadece mammaia internaya lenfatik akım ise %3-6 oranda olduğu gözlenmektedir (39).



“Clinical Anatomy” Ellis H; The Female Breast, 11th edition;2006’ den modifiye edilmiştir.

Şekil 3. Memenin lenfatik drenajı



“Clinical Anatomy” Ellis H; The Female Breast, 11th edition;2006’ den modifiye edilmiştir.

Şekil 4. Memenin lenfatik drenajı lenf gruplarına göre

Aksiller bölgedeki yaklaşık 30-40 lenf nodu memenin lenfatik drenajının yanında pectoral bölgenin, üst abdominal duvarın ve üst ekstremitenin lenfatik drenajını sağlamak üzere 5 bölgeye ayrılmıştır. Bunlar:

- 1- Ön grup lenf nodları, pectoral minor kasının alt sınırı boyunca pectoral major kasına uzanan lenf nodları,
- 2- Arka grup lenf nodları, subscapular damarlar boyunca,
- 3- Lateral grup lenf nodları, aksiller ven boyunca,
- 4- Santral grup lenf nodları, aksiller yağ içinde,
- 5- Apical grup lenf nodları, diğer aksiller bölgede kalan lenf nodlarını drene eder (37).

Ancak klinisyen ve patoloğlara göre memenin lenfatik drenajı pektoralis minor kası ile komşuluğuna göre 3 gruba ayrılmaktadır. Aşağıdan yukarıya doğru:

- 1- Alt grup lenf nodları (Level 1), pectoral minor kasının aşağısı ve lateralinde.
- 2- Orta grup lenf nodları (Level 2), pectoral minor kasının arka tarafında.
- 3- Üst grup lenf nodları (Level 3), pectoral minor kasının yukarısındaki lenf nodlarını kapsamaktadır (37).

Memenin sinirleri

Memenin duysal inervasyonunda rol oynayan başlıca sinirler; 2., 3., 4., 5., ve 6. interkostal sinirlerdir (40,41). Torasikus longus siniri C5-7 sinir köklerinden köken aldığı için aksillanın içinde lokalizedir ve bundan dolayı aksiller lenf nodu cerrahisi sırasında yaralanma açısından önemlidir. Eğer bu sinir cerrahi sırasında hasar görürse inerve ettiği serratus anterior kasının felcine bağlı “kanat skapula” fenomeni dediğimiz sonuç ortaya çıkar (42).

2.1.2. Memenin Histolojisi

Meme dokusu embriyolojik olarak apokrin ter bezlerinden köken almakta olup 15-20 loptan oluşmaktadır. Meme dokusunun salgı yapan en küçük birimi asinüsler olup asinüsler birleşerek lobülleri, lobüllerde birleşerek loblari oluşturmaktadır (Şekil 1., Şekil 2.).

Axiller lenf nodları, lenfatik sistemin diğer elemanları gibi hematopoetik kök hücrelerinden köken almaktadır. Ayrıca vasküler ve lenfatik yapının gelişiminde erken dönemde yakın ilişki vardır (43). Bu embriyonel gelişim gestasyonun 5. haftasında meydana gelmektedir (44).

2.1.3. Memenin Fizyolojisi

Memenin gelişmesi ve süt salgılaması hipotalamus, hipofiz ve overden salgılanan bir çok hormonun kontrolü altında olmaktadır. Bunlardan başlıcaları; östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur (45,46). Östrojen hormonu meme gelişiminin yanında sekonder seks karakterlerinin gelişiminde de etkilidir. Meme gelişiminde:

- 1) stromal dokunun gelişimi,
- 2) duktal sistemin gelişimi,
- 3) yağ depolanması üzerine etki etmektedir.

Progesteron ise memenin tubuloalveolar gelişimi üzerine etkilidir (47,48). Over kaynaklı prolactin ve oksitozin ise meme gelişiminden çok meme fonksiyonunda rol oynamaktadır. PRL (prolaktin), ön hipofizden salınan ve dopamin tarafından inhibe edilen bir hormondur. Ayrıca PRL

hem meme bezlerinin gelişiminde hemde laktasyon döneminde sütün sentez ve sekresyonunda önemli rol oynamaktadır. Oksitozin ise hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden salınıp arka hipofizde depolanmaktadır. Oksitozin daha çok doğumda uterus kaslarının kontraksiyonundan sorumlu olmakla birlikte laktasyon döneminde sütün alveollerden laktifer duktuslarına geçişlerinde rol oynamaktadır (49).

2.2. Memenin Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser insidansı dünya çapında her geçen gün artmakta ve 2040 yılında 25 milyon kişiye ulaşması ve buna bağlı ölümlerin artması düşünülmektedir (1,2). 2015'te Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre kansere bağlı ölümler bir çok ülkede yetmiş yaş üstü bireylerde birinci veya ikinci sık ölüm nedenidir (3).

Meme kanseri kadınlarda en çok morbidite ve mortaliteye neden olan kanserdir (50). Meme kanseri, kadınlarda görülen kanserlerin dörtte birinden sorumlu ve kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (6,7).

Türkiye'de meme kanserinin insidansının dağılımında jeografik, ekonomik, sosyal ve kültürel etkenlere bağlı değişiklikler görülmektedir. Batı illerinde doğu illerine göre meme kanseri 2 kat daha fazladır ve bunun "Batı yaşam tarzı" (erken menarş, geç menapoz, ilk doğurganlık yaşının >30 yaş ve daha az emzirme gibi nedenler) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (51).

2.3. Meme Kanseri Etyolojisindeki Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir, bunlar (52):

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi)
2. Reprodüktif dönem özellikleri (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk gebelik yaşı, menopoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma öyküsü, kürtaj)
3. Aile öyküsü ve genetik faktörler (aile öyküsü, BRCA1/BRCA2 gen mutasyonu, pTEN, MSH1, MSH2, p53, diğerleri)
4. Çevresel faktörler (radyasyon, hormone replasman tedavisi, alkol kullanımı, diyet gibi)
5. Benign meme hastalıkları
6. Memenin premalign lezyonları

2.3.1. Yaş

Meme kanseri 20 yaşından önce çok nadir olmakla birlikte 30 yaşından önce de nadir görülmektedir. Meme kanseri insidansı menapoz yaşına kadar her on yılda ikiye katlanacak şekilde artarak devam etmekte olup 50 yaşından sonra artış hızı yavaşlamaktadır (52). Meme kanseri özellikle 50 ve 70 yaşlarında pik yapmaktadır (53).

Etnik olarak Uzak Doğu ülkelerinde meme kanser riski daha azdır (52).

2.3.2. Reprodüktif Dönem

Erken menarş, geç menapoz meme kanseri riskini artırmaktadır. Menapoz yaşının >55 olması meme kanseri riskini 2 kat artırmaktadır.

35 yaşından önce ooferektomi meme kanseri riskini %65 azaltmaktadır.

Hiç doğum yapmamak ve ilk doğum yaşının geç olması meme kanseri riskini artırır. Özellikle ilk gebelik yaşının 30 yaşında olması ilk gebelik yaşının <20 yaşında olmasına göre 2 kat daha fazla risk içerir (52).

2.3.3. Genetik Faktörler

Genetik predispozisyon olan kadınlarda meme kanseri riski %10 civarındadır. Kadınlarda meme kanserinin %5'i BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonu ile ilişkilidir. BRCA-1 gen mutasyonu taşıyanlarda meme kanseri ile birlikte over kanseri riski de artmaktadır. BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonu dışındaki mutasyonlar daha az meme kanserine neden olmakla birlikte daha çok sendromla ilişkilidirler ve bunlar:

- PTEN mutasyonu Cowden Sendromu,
- MSH1 ve MSH2 mutasyonu Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri,
- P53 mutasyonu Li Fraumeni Sendromu,

BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonuna sahip olanlara genetik danışmanlık ve takip önerilmektedir (52).

2.3.4. Çevresel Faktörler

Radyasyon

Erken yaşta radyasyon maruziyeti (özellikle Lenfoma tedavisi gibi durumlar) meme kanseri riskini artırmaktadır (52).

Hormon Replasman Tedavisi

10-15 yıllık östrojen kullanımı artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Ayrıca hormon replasman tedavisi kullanımı veya ilk gebelikten önce 4 yıl kombine oral kontraseptif kullanımı artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Ayrıca prenatal dönemde dietilstilbestrol maruziyeti meme kanseri riskini artırmaktadır (52).

Diyet

Yapılan çalışmalar sonucunda yağdan zengin beslenme, obezite ve alkol tüketimi artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (52).

2.3.5. Memenin Benign ve Premalign Lezyonları

Memenin benign lezyonları 3 gruba ayrılmaktadır.

- 1- Nonproliferatif lezyonlar (fibrokistik değişiklikler, basit kistler, hafif hiperplazi vb.)
- 2- Atipi olmayan proliferatif değişiklikler (duktal hiperplazi ve fibroadenoma gibi lezyonlar)
- 3- Atipik proliferatif değişiklikler (atipik lobuler hiperplazi ve atipik duktal hiperplazi) (54)

Daha önceden ciddi atipik hiperplazi nedeniyle geçirilmiş cerrahi meme kanseri riskini 4 kat artırır. Duktal karsinoma in situ dan invaziv kanser gelişme olasılığı %30-50 dir (52).

Meme kanseri risk faktörleri ve kanser gelişme riski:

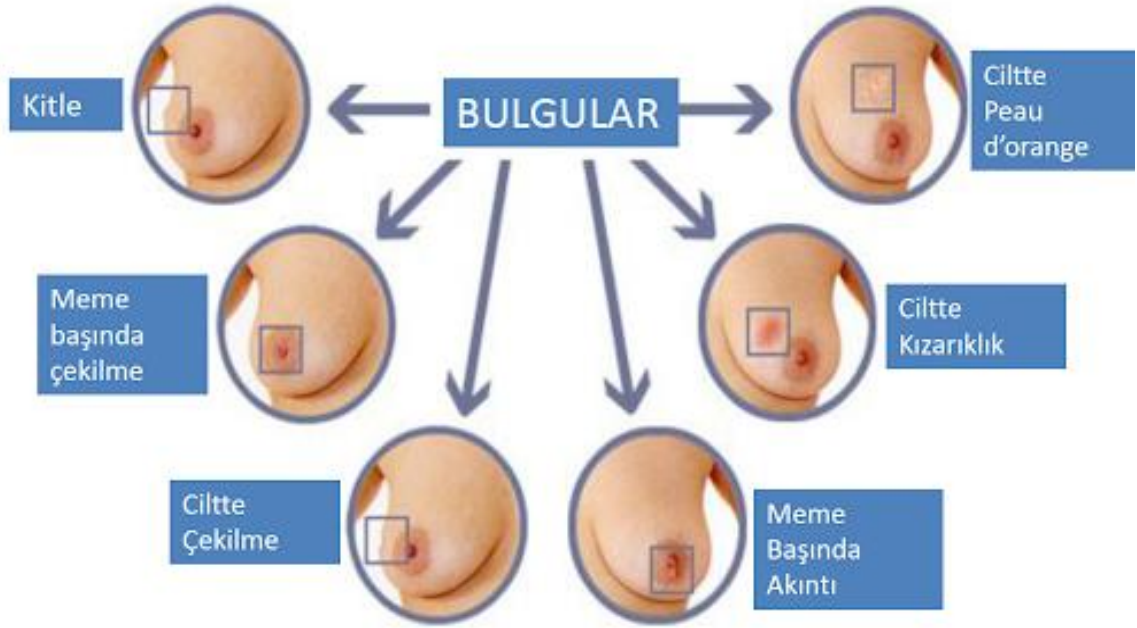
Risk Faktörleri	Rölativ Risk
• Herhangi bir benign hastalık	1.5
• Postmenopozal hormone tedavisi (östrojen ve progesteron)	1.5
• Menarş yaşı <12	1.1-1.9
• Alkol alımı (günde 2 ile 3 kez)	1.1-1.9
• Menapoz yaşı >55	1.1-1.9
• Artmış kemik dansitesi	1.1-1.9
• Sedanter ve hareketsiz yaşam	1.1-1.9
• Atipisiz proliferatif meme hastalığı	2
• İlk doğum yaşı >30 yaş veya nuliparite	2-4
• Birinci derece akrabada meme kanseri	2-4
• Postmenopozal obezite	2-4
• Sosyoekonomik düzeyin yüksek olması	2-4
• Endometrial veya over kanser öyküsü	2-4
• Göğüse radyasyon alınması	2-4
• Mamografide meme dansitesinin yoğun olması	2-4
• İleri yaş	>4
• Meme kanseri öyküsü (in situ veya invaziv kanser)	>4
• Atipi içeren proliferatif meme hastalığı	>4
• 2 birinci derece akrabasının meme kanseri olması	5
• Atipik hiperplazi ve birinci derece akrabasında meme kanseri	10

“Goldman L, Schafer A.I. Goldman Cecil 25th edition, 2016;25:2033-2043.”den modifiye edilmiştir

Tablo1. Meme lezyonları ve rölativ risk oranları

2.4. Meme Kanserinde Klinik Belirtiler

Meme kanseri genellikle asimetrik kalınlaşma, meme başı akıntısı, cilt değişiklikleri, meme ucu değişiklikleri ve meme ağrısı gibi fizyolojik veya şekilsel bulguları ile karşımıza çıkmaktadır (55).



Şekil 5. Meme kanserinde bulgular

2.5. Meme Kanserinde Tarama Yöntemleri ve Kimler Taranmalı?

Son zamanlarda yapılan klinik çalışmaların meta analiz sonucu göstermiştir ki 50 yaş üstündeki meme kanseri taramaları mortalite konusunda belirgin fayda görülmüş olup ayrıca 50 yaş altındaki meme kanseri taramalarının herhangi bir yararı gösterilememiştir.

Meme kanseri taramasındaki amaç: preinvaziv ve invaziv malignitenin lenf ve kana yayılmadan saptanmasıdır. Tarama amacıyla kullanılan MMG (mamografi) meme kanserinin saptanmasında en hassas tekniktir. Ancak dens memede MMG çok sensitif değildir. Kişisel

meme muayenesinin meme kanseri saptanmasında herhangi bir kanıt yoktur. Bundan dolayı meme kanseri tarama yöntemi olarak MMG kullanılmaktadır (52).

Mamografide memedeki lezyonun değerlendirilmesinde BİRADS sınıflama sistemi kullanılmaktadır. BİRADS sınıflaması aşağıda belirtilen şekildedir (56):

- BİRADS-O: Yetersiz değerlendirme, ileri tetkik gerekmektedir (USG, MR gibi)
- BİRADS-1: Normal mamografik bulgular
- BİRADS-2: Tipik benign bulgular
- BİRADS-3: Muhtemelen benign lezyon, yakın aralıklarla takip edilmelidir
- BİRADS-4: Şüpheli bulgular, biyopsi düşünülmelidir
- BİRADS-5: Yüksek olasılıkla malign lezyon, biyopsi veya ameliyat gerekmektedir
- BİRADS-6: Histolojik olarak doğrulanmış kanser

Memenin aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde ultrasonografi, genç bireylerde meme taramasında ise mamografi yerine meme USG kullanılmaktadır (52).

Türkiye meme kanseri taraması kadınlarda 40 yaşında başlamakla birlikte 69 yaşına kadar devam etmektedir. Tarama mamografi ile birlikte 2 yılda bir kere olacak şekilde Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri [KETEM] tarafından yapılmaktadır. Taramada mamografinin etkinliğini artırmak amacıyla mamografiye ilave olarak klinik meme muayenesi de yapılmaktadır (57).

Meme MR, aile öyküsü nedeniyle yüksek riskli gruba 50 yaş öncesi taramada kullanılmaktadır. Kanser taraması için her iki memeye yıllık MR önerilen gruplar:

- 30-50 yaş arasındaki BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyon taşıyıcıları,
- >20 yaş üstü p53 gen mutasyonu taşıyıcıları,
- 10 yıllık meme kanseri gelişme riski >%8 olan 30-39 yaş arasındaki kadınlar,
- 10 yıllık meme kanseri gelişme riski >%20 olan 40-49 yaş arasındaki kadınlar.

BRCA-1 veya BRCA-2 veya p53 gen mutasyonu taşıyıcı 40-49 yaş arasında ki kişilere aynı zamanda her iki memeye MMG önerilmektedir (52).

Ekim 2015'te güncellenen Amerikan Kanser Cemiyeti (American Cancer Society (ACS))'nin önerileri doğrultusunda meme kanseri tarama önerileri:

- 40-44 yaş arasında isteğe bağlı yıllık mamografi,
- 45-54 yaş arasında yıllık mamografi (şiddetle önerilir),
- 55 yaş üstünde 2 yılda bir veya isteğe bağlı olarak yıllık mamografi çekilmesi,
- 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan insalarda taramaların devam edilmesi önerilir (58).

Meme Kanseri Tarama önerileri:

Test	ACS	USPSTF
Mamografi		
* 40-49 yaş arası	*Yıllık	*Desteklemek için yetersiz kanıt
* >49 yaş	*Sağlıklıysa yıllık	*50-75 yaş arası her 2 yılda bir
Klinik meme muayenesi	*20-30 yaş arası her 3 yılda 1 kere *>40 yaş yıllık	Desteklemek için yeterli kanıt mevcut
Kendi kendine meme muayenesi	İsteğe bağlı	Önerilmez

ACS= American Cancer Society; USPSTF= U.S. Preventive Services Task Force.

Tablo 2. Meme kanseri tarama önerileri

“Goldman L, Schafer A.I. Goldman Cecil 25th edition. 2016;25:2033-2043.” modifiye edilmiştir

2.6. Meme Kanserinin Önlenmesi

Meme kanserine sahip bireylerde kanser olan memenin karşısında kanser gelişme riski yılda yaklaşık %0.5 artmaktadır. Meme kanser gelişim riskini azaltmak için tamoksifen ve aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu iki ajanla yapılan prospektif çalışmalar göstermektedir ki: tamoksifenin sadece her iki memede kanseri önlemesinin yanında östrojen benzeri etkisiyle kemik mineral dansitesini artırmakta, uzun dönemde serum kolesterolünü düşürmektedir.

Ancak uterus kanseri gelişme riskini artırmaktadır (5 yıllık östrojen kullanımı sonrası uterus kanseri gelişme riski %0,75 artmaktadır) (59).

2.7. Meme Kanserinde Histopatolojik Sınıflandırma

Meme kanseri özellikle sol memede daha sık olmakla birlikte yaklaşık olarak %50'si üst dış kadranda yer almaktadır. Meme kanseri patolojik olarak karsinoma in situ ve invaziv karsinom olmak üzere iki ana grupta incelenir (52). Karsinoma in situ lar noninvaziv meme kanseri olarakta adlandırılmakla birlikte memenin epitalyal hücrelerinden köken almaktadır (59). Karsinoma in situ lar duktal karsinoma in situ ve lobuler karsinoma in situ olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Lobüler karsinoma in situ da kanser riski artmış olmakla birlikte benign olaylardan kaynaklanmaktadır (60).

Meme kanseri histolojik tiplendirmesi aşağıda belirtilen şekildedir (52):

- İnvaziv duktal karsinom
 - Spesifik olmayan tip
 - Kombine olan tip
 - Meduller karsinom
 - Müsinöz karsinom
 - Memenin Paget hastalığı
- İnvaziv Lobuler karsinom
- Duktal Karsinoma in situ (DCİS)
- Lobuler Karsinoma in situ (LCİS)
- Miks lobuler ve duktal karsinom
- Sarkom
- Lenfoma
- Metastazlar (meme kanseri)

Duktal Karsinoma in situ

Meme kanserlerinin %90'ı meme kanallarından gelişmektedir. Kanser başlangıcı meme duktusunda atipik değişikliklerle başlamakta ve zamanla neoplastik hücreler duktusu doldurmaktadır. Duktal karsinoma in situdan invaziv kanser gelişme oranı %30-50 olup büyük

çoğunluğundan kanser gelişmemektedir. Duktal karsinoma in situ muayenede palpable olmamasına rağmen mamografide oluşturduğu mikrokalsifikasyon sayesinde görüntüleme yöntemi ile saptanabilmektedir (52).

Lobuler Karsinoma in situ

Lobüler karsinoma daha çok premenopozal kadınlarda görülmekle birlikte ortalama tanı yaşı 49-50 yaş civarındır (61). Lobuler karsinoma in situ palpe edilebilir olmamakla birlikte mamografide mikrokalsifikasyon içeren lezyonlara sahip değildir. Bundan dolayı tanısı mamografi ile konulamamakta ve histopatolojik olarak tanı almaktadır. Lobüler karsinoma in situ lezyonun bulunduğu memede invaziv meme kanseri riski taşımakta birlikte karşı memede de invaziv meme kanseri gelişme riski taşımaktadır (52). %60-80 hastada multisentrik seyretmekte ve %20-60 hastada biltarel görülmektedir (61).

Duktal Karsinoma in situ ve Lobuler Karsinoma in situnun karşılaştırılması

Özellik	Lobüler Karsinoma in situ	Duktal Karsinoma in situ
Yaş durumu	Genç	Yaşlı
Palpe edilebilir kitle	Yok	Var
Mamografik görünüm	Saptanamaz	Mikrokalsifikasyon ve kitle
Immunfenotip	E-cadherin negatif	E-cadherin pozitif
Saptanma şekli	Biyopsi ile insidental	Mamografide mikrokalsifikasyon veya memede kitle
Bilateralite	Yaygın	Kesin değil
Kanser gelime riski	Her iki memede %25 meme kanseri gelişme riski	Karşı memede kanser gelişme riskinde yıllık %0.5 artış
Korunma	Tamoksifen veya raloksifen veya aromataz inhibitörü	ER: + ise tamoksifen veya raloksifen
Tedavi	Yıllık mamografi ve meme muayenesi	Lumpektomi ve radyoterapi

Tablo 3. Duktal Karsinoma in situ ve Lobuler Karsinoma in situ

“Goldman L, Schafer A.I. Goldman Cecil 25th edition. 2016;25:2033-2043.” Türkçeleştirilerek alıntı yapılmıştır.

İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom meme kanserinin %75’ini oluşturmaktadır. Malign hücreler fibroz stromadan köken almakla birlikte meme dokusu boyunca lenf nodlarına ve vasküler dokulara yayılım göstererek sistemik dolaşıma karışmaktadır. Lenf nodu olarak en sık aksiller lenf noduna metastaz yapmaktadır. Sistemik yayılım her organa olmakla birlikte en sık olarak sırasıyla: kemik, akciğer, plevra, karaciğer, cilt ve kranyal sinirlerdir.

Meme kanseri alan hastalardan bazı immünokimyasal değerlendirmeler yapılmaktadır ve bunlar: ER, PR, HER-2 dir. HER-2 özellikler hem prognoz tayininde hemde tedaviye rehber

olarak kullanılmaktadır. İnvaziv duktal karsinomların %60-70'i ER pozitifdir ve ER'ü pozitif olanlar negative olanlara göre hem daha iyi prognozlu hem de daha az uzak metastaz yapma eğilimdedirler. HER-2 pozitifliği ise invaziv duktal karsinomların %25-30'unda pozitif olmakla birlikte kötü prognozla ilişkilidir. Triple negative dediğimiz her üç reseptöründe negaitf olduğu tip invaziv duktal karsinomların %15'ini oluşturmakla birlikte daha çok premenopozal ve BRCA-1 pozitif kadınlarda daha sık görülmektedir (52).

Duktal Karsinomun spesifik tipleri

Bunlar iyi prognozlu olan bir dizi patolojik invaziv duktal kanser tipleridir ve başlıcaları: medüller karsinoma, tübüler karsinoma, müsinöz karsinoma, Paget hastalığı (meme başı ve areolanın cildini içeren meme kanallarının duktal karsinomu) (52).

İnvaziv Lobüler Karsinom

Meme kanserlerinin %5-10'ununu oluşturmaktadır. İnvaziv lobüler karsinomlarının %20'sinde karşı memede kanser gelişmekte ve menenjit, over, periton, uterus gibi olağan dışı yerlere yayılım mevcuttur (52).

2.8. Kimler Meme Kanseri Açısından Göğüs Kliniğine Sevk Edilmelidir?

- Tarama sırasında memede kitle saptanması,
- Göğüste kitle:
 - Yeni oluşan kitle,
 - Önceden var olan nodülde yeni kitle oluşması,
 - Menstruasyon sonrası devam eden asimetric nodül,
 - Antibiyotik kullanımı sonrası geçmeyen iltihap veya abse,
 - Tekrarlayan ve persiste eden kist,
- Ağrı:
 - Kitle ile ilişkili olan,
 - Postmenopozal kadında tek taraflı ve sürekli olan ağrı,
 - Basit önlemlere cevapsız ve hastanın yaşamını zorlaştıran ağrı,
- Meme başı akıntısı:
 - >50 yaşında olan herhangi bir yaştaki kadın,

- Genç yaşta kadınlarda tek taraflı periste eden akıntı veya iki taraflı kıyafeti kirletecek düzeyde akıntı,
- Meme ucunda geri çekilme, distorsiyon, egzema,
- Meme konturunda değişiklik (52).

2.9. Meme Kanseri Tanı ve Tanı Yöntemleri

Meme kanseri tanısı görüntüleme veya palpasyonla saptanan nodülden biopsi alınması ile histopatolojik olarak konulmaktadır (59). Meme kanseri tanısında tanısal doğruluğu yükseltmek ve yanlış negatifliği elemek için klinik meme muayenesi, meme görüntülemesi ve biopsinin birlikte uygulandığı 3'lü test uygulanmaktadır (62). Mamografi, klinik meme muayenesi ve biopsi meme kanserini saptamada >%90 spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Bunların dışında tanıda herhangi bir tümör markerinin yararlı olduğu gösterilememiştir (52).

2.10. Meme Kanseri Evreleme

20. yüzyılın ilk yarısında klinisyenler tüm meme kanserlerinin aynı prognoz paylaşmadığını ve aynı tedaviyi gerektirmediğinin farkına vardılar. Agresif tedavi gerektirmeyecek tümörleri ayırt etmek için tümörleri bazı özelliklerine göre sınıflandırdılar (63). Meme kanseri evrelemesinde ilk zamanlarda memeye lokalize tümör Evre 1, aksiller lenf nodu içeren daha büyük tümör Evre 2, memenin etrafındaki tümörler Evre 3 olarak değerlendirilse de sonraki zamanlarda meme dokusunun mikroskopik incelenmesine dayalı olan TNM evreleme sistemine geçildi (64).

Meme kanserinde evreleme tümör boyutunun, lenf nodu tutulumu ve metastaz durumunun klinik değerlendirmesini yansıtmaya rağmen, patolojik evreleme tümör derecesini ve prognozunu belirlemede en doğru tahmini vermektedir. Erken evre meme kanserinde prognozu belirlemede en önemli 2 belirteç: lenf nodu durumu ve tümör boyutudur (55).

Son meme kanseri evrelemesi 1 Ocak 2018'de anatomik evrelemenin yanında klinik prognostik grupları (klinik öykü, fizik muayene, görüntüleme ve biopsi verilerine dayalı T, N, M, tümör derecesi, ER, PR, HER-2 reseptör durumunu içermektedir) ve patolojik prognostik grupları (ilk tedavi olarak cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalar için, tüm klinik bilgiler, biyobelirteç verileri ve rezerke edilen dokudan bulgulara dayalı evrelemedir) içerecek şekilde

yeniden düzenlenmiştir. Meme kanseri evrelemesi için AJCC (American Joint Committee on Cancer) UICC (Union for International Cancer Control) 8. Edition Evreleme Sistemi kullanılmaktadır. AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8. Baskı Evreleme sistemine dahil edilen prognostik faktörler aşağıdaki şekildedir (67):

- Östrojen reseptör (ÖR) ve progesterone reseptör (PR) ekspresyonu: ER ve PR belirlemede immünohistokimyasal boyama kullanılmakta olup %1 veya daha fazla tümör hücresi boyanması durumunda pozitif olarak kabul edilir.
- Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2): HER2 immünohistokimyasal veya FISH yöntemi ile saptanmaktadır.
- Histolojik derece: tümörün histolojik derecesi morfolojik özelliklerine (tübül formasyonu, mitotic sayım, hücrenin nükleer şekli, boyutu ve çeşitliliği) göre belirlenmektedir. Skorlama 1 ve 3 arasında olmaktadır. Derece 1'e karşılık skor 3-5, derece 2'e karşılık skor 6 veya 7, derece 3'e karşılık gelen ise skor 8 veya 9'dur.
- Rekürrens skor (RS)

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

Primer Tümör (T)

Primer tümör sınıflaması hem patolojik hem klinik evreleme için aynıdır. Ölçüm fizik muayene ile yapılmışsa ölçümü yapan kişi başlıkları kullanır (T1, T2 veya T3). Eğer ölçüm mamografi veya patolojik olarak yapılmışsa T1' in alt kümeleri kullanılabilir. Tümör 0.1 cm'e yakın artışlarla ölçülmelidir.

Tx: Primer tümör değerlendirilemez.

T0: Primer tümör için kanıt yok.

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS): Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget's): Tümör olmadan meme başında Paget hastalığı

Not: Tümörle ilişkili Paget Hastalığı tümör boyutuna göre sınıflandırılır

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

T1mic: En büyük çapı 0.1 cm veya daha küçük olan mikroinvazyon

T1a: En büyük çapı 0.1'cm den büyük ancak 0.5 cm'den küçük olan tümör

T1b: En büyük çapı 0.5 cm'den büyük ancak 1 cm'den küçük olan tümör

T1c: En büyük çapı 1 cm'den büyük ancak 2 cm'den küçük olan tümör

T2: En büyük çapı 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük olan tümör

T3: En büyük çapı 5 cm'den büyük olan tümör

T4: Herhangi bir boyutta göğüs duvarı (a) ya da cilde (ülserasyon veya makroskopik cilt nodülü) (b) direkt yayılmış, sadece aşağıdaki özellikleri belirtilen tümör:

T4a: Pektoral kası içermeyen göğüs duvarına yayılım

T4b: Ödem (peau d'orange içeren) veya göğüs cildi ülserasyonu veya aynı memeye sınırlı satellite cilt lezyonu, inflamatuvar meme karsinomunu karşılamayan

T4c: Hem T4a hem T4b özelliklerinin taşıyan tümör

T4d: İnflamatuvar meme kanseri

*Tek başına dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmez.

**İnflamatuvar meme kanserinde lezyon memenin üçte biri veya daha fazlasını kaplamaktadır

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Klinik olarak:

cNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

cN1: Hareketli ipsilateral lenf nodu/larına metastaz mevcut

cN1mi: mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ancak 0.2 cm'den büyük değil)

cN2: Fikse veya pake yapmış ipsilateral seviye 1, 2 aksiller lenf noduna metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak ipsilateral internal mamaryan lenf nodu metastazı

cN2a: Birbirlerine veya çevre yapılara yapışık ipsilateral seviye 1, 2 aksiller lenf nodu metastazı

cN2b: Klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu yokluğunda, sadece klinik olarak görünen ipsilateral internal mamaryan lenf nodu metastazı

cN3: Seviye 1, 2 dışında seviye 3 aksiller lenf nodu tutulumu içeren veya içermeyen ipsilateral infraklavikular lenf nodu/ları metastazı veya klinik seviye 1, 2 aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak görünen ipsilateral internal mamaryan lenf nodu/ları metastazı veya internal mamaryan lenf nodu veya aksiller lenf nodu metastazı içeren veya içermeyen ipsilateral supraklavikular lenf nodu/ları metastazı

cN3a: İpsilateral lenf nodu/ları metastazı

cN3b: İpsilateral internal mamaryan lenf nodu/larında ve ipsilateral aksiller lenf nodu/larında metastaz

cN3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodu/ları metastazı

Patolojik olarak:

pNX: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.

pN0: Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok.

pN0: Tanımlanmış veya izole edilmiş bölgesel lenf nodu metastazı yok.

pN0(i+): Bölgesel lenf nodunda 0.2 mm veya daha büyük sapatlanan malign hücreler (hemotoksilen eosin veya immünohistokimyasal boyamada izole tümör hücreleri saptanır)

pN0(mol+): Histolojik veya immunohistokimyasal olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)

Not: RT-PCR= reverse transkript polimeraz zincir reaksiyonu

pN1: Mikrometastaz veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, ve/veya klinik olarak saptanmayan sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanmış internal mamaryan lenf nodlarında mikroskopik veya makroskopik hastalık olması

pN1mi: Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücrede 0.2 mm'den büyük ancak 2 mm'den küçük)

pN1a: 1-3 aksiller lenf nodu metastazı (en az 1 metastazı 2mm'den büyük tümör)

pN1b: İpsilateral sentinel internal mamaryal lenf nod/ları metastazı, izole tümör hücreleri haricinde

pN1c: pN1a ve pN1b kombinasyonu

pN2: 4-9 aksiller lenf nodundan metastaz veya aksiller lenf nodundan metastaz olmadan görüntüleme ile saptanan internal mamaryan lenf nodu metastazı

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı (en az bir tümör depoziti 2 mm'den büyük)

pN2b: patolojik aksiller lenf nodu metastazı saptanmadan, klinik olarak saptanan mikroskopik konfirmasyonu olan veya olmayan internal mamaryan lenf nodu metastazı

pN3: 10 ya da daha fazla sayıda aksiller lenf nodu metastazı, veya infraklavikular (seviye 3) lenf nodu metastazı, 1 ya da daha fazla seviye 1, 2 aksiller lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak saptanan ipsilateral internal mamaryan lenf nodu metastazı; veya klinik olarak saptanamayan ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile internal mamaryan lenf nodundan makroskopik ya da mikroskopik metastaz ve 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3a: 10 veya daha fazla sayıda aksiller lenf nodu metastazı (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den büyük) veya infraklavikular (seviye 3 aksiller lenf nodu) lenf nodu metastazı

pN3b: cN2a varlığında pN1a veya pN2a (görüntülemeyle internal mamaryal lenf nodları pozitif); veya pN1b varlığında pN2a

pN3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0: Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz yok

M0(i+): Klinik ve radyolojik olarak metastaz yok ancak kemik iliği ve kanda saptanan mikroskopik 0.2 mm'den büyük olmayan tümör hücreleri ya da moleküler depozitler, veya semptom olmadan bölgesel olmayan lenf nodlarında metastaz olması

M1: Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz mevcut ve, veya histolojik olarak 0.2 mm'den büyük metastaz

İlk tedavi olarak cerrahi tedavi düşünülen hastalarda patolojik T, N, M, derece, HER2, hormone durumu ayrıca T1 ile T2 N0 ve ER pozitif, HER2 negatif olanlarda genomic testte evrelemeye eklenmelidir.

TNM sınıflamasına göre evreler:

Evre 0: Tis, N0, M0

Evre 1A: T1, N0, M0

Evre 1B: T0 veya T1, N1mi, M0

Evre 2A: T0, N1, M0

T1, N1, M0

T2, N0, M0

Evre 2B: T2, N1, M0

T3, N0, M0

Evre 3A: T0, N2, M0

T1, N2, M0

T2, N2, M0

T3, N1, M0

T3, N2, M0

Evre 3B: T4, N0, M0

T4, N1, M0

T4, N2, M0

Evre 3C: Herhangi bir T, N3, M0

Evre 4: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1 şeklinde evrelenndirme günümüzde kullanılmaktadır (55).

Meme kanserinde doğru evreleme olağanüstü önem arz etmektedir. Çünkü evreleme sadece prognozu göstermekle doğru tedavi seçiminde de önemlidir (59,65).

2.11. Meme Kanserinde Prognostik Belirteçler Nelerdir?

Meme kanserli hastaların yönetiminde rehber olarak kullanılan bir çok prognostik ve prediktif faktör College of American (CAP) tarafından belirlenmiştir. Meme kanserinde kullanılan prognostik faktörler:

- Aksiller lenf nodu durumu
- Tümör boyutu
- Lenfatik ve vasküler invazyon
- Hasta yaşı
- Tümörün histolojik derecesi
- Histolojik subtipi (örnek: tübüler, müsinöz (kolloid), veya papiller)
- Neoadjuvan tedaviye yanıt
- Östrojen reseptör/progesterone reseptör durumu
- HER2 gen amplifikasyonu veya overekspresyonu

Meme kanserinin aksiller lenf nodu tutulumu diğer organlara yayılma durumunun göstergesidir. Hastalarda hayatta kalma ve rekürrens durumu tutulan lenf nodu sayısı ile doğrudan ilişkilidir (66).

2.12. Meme Kanserinde Tedavi

a- Lokal Tedavi

- Cerrahi Tedavi
- Radyoterapi

b- Sistemik Tedavi

- Kemoterapi
- Hedefe yönelik tedavi
- Hormonoterapi

2.12.1. Meme Kanserinde Lokal Tedaviler

2.12.1.1. Cerrahi Tedaviler

Meme kanserinde cerrahi tedavi primer tedavidir (68).

Meme Kanserinde Uygulanan Cerrahi Tedaviler

1. Total mastektomi (memenin tamamen alınması)
2. Meme Koruyucu Cerrahi (Lumpektomi)
3. Lumpektomi ve Işınlama (68)

2.12.1.2. Radyoterapi

Loko-rejyonel radyoterapi olarakta bilinir. Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi ile birlikte 10 yıllık lokal rekürrens riski %30' dan %10'a düşmektedir. Bundan dolayı geniş lokal eksizyon uygulanan tüm hastalara operasyon sonrası radyoterapi uygulanması önerilmektedir (52).

2.12.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedaviler

2.12.2.1. Kemoterapiler

Kemoterapi cerrahi öncesi veriliyorsa adjuvan kemoterapi olarak adlandırılır (69). Neoadjuvan kemoterapide amaç lokal ileri evre tümörü küçültüp cerrahi olarak çıkarılabilir

hale getirmektir (70-72). Cerrahiden sonra uygulanan kemoterapiye ise adjuvant kemoterapi denilmektedir. Bazen cerrahi ve radyoterapi ile lokal tedaviye rağmen bir çok erken evre meme kanseri gizli mikrometastaz yapmakta ve tedavi edilmezse hastalık ölüme kadar ilerlemektedir ve yapılan birçok çalışmada adjuvan kemoterapinin genel sağkalımı artırdığı gözlenmiştir. Adjuvan kemoterapi olarak kullanılan kombinasyon kemoterapileri yaklaşık üçte bir hastada rekürensleri ve mortaliteyi azaltmaktadır (52).

Tablo 4. Neoadjuvan ve adjuvan tedavinin karşılaştırılması

Adjuvan tedavi	Neoadjuvan tedavi
Avantajları: -Seçilen hastalar patolojik evreleme yapılmıştır. -Makrokbik hastalık cerrahi olarak tamamen çıkarılmıştır.	Avantajları: -Tümör yanıtı hem hasta hem hekim için görünürdür. -Tümör volümünün düşürülmesi meme koruyucu cerrahiyi kolaylaştırır. -Yanıt eksikliğinde kemoterapiyi değiştirme imkanı verir. -Kemoterapiye yanıt uzun dönemde prediktör olarak değerlendirilebilir.
Dezavantajları: -Tedavi rejiminin etkinliği değerlendirme olanağı yok ->3cm tümörlere mastektomi gereklidir.	Dezavantajları: -Postmenopozal kadınlara aşırı tedavi riski -Cerrahi öncesi hastalık progresynu meydana gelebilir.

Classidy J, Bissett D, Obe R.A.J.S, Payne M and collages. Oxford handbook of oncology 2015; 4: 262-297' den türkçeleştirilmiştir

Kullanılan kemoterapiler adjuvan ve neoadjuvan ilaçları ve ilerlemiş meme kanseri ilaçları olmak üzere iki gruba ayrılır (73).

Adjuvan ve neoadjuvan olarak kullanılan kemoterapiler:

- Antrasiklinler: Adriamisin (Doxorubisin), Epirubisin

- Taksanlar: Paklitaksel (Taksol), Docataxel (Taxotere)
- 5-fluorouracil (5-FU) veya kapesitabin
- Siklofosfomid
- Karboplatin

İlerlemiş meme kanserinde kullanılan ajanlar:

- Taksanlar: Paklitaksel (Taksol), Docataxel (Taxotere) ve albumin bağlı paklitaksel (Abraxane)
- Antrasiklinler (Doxorubisin, liposomal Doxorubisin, Epirubisin)
- Platinler (Sisplatin, Karboplatin)
- Vinorelbine (Navelbin)
- Kapesitabin (Xeloda)
- Gemsitabin (Gemzar)
- İxabepilon (İxempira)
- Eribulin (Halaven)

olmak üzere kemoterapiler iki gruba ayrılır (73).

Sık kullanılan başlıca kemoterapi rejimleri (52):

CMF (Siklofosfomid 600 mg/m², Metotreksat 40 mg/m², 5 Fluorourasil 600 mg/m²), 8 kere 21 gün arayla olmak üzere. İv

AC (Doksorubisin 60 mg/m², Siklofosfomid 600 mg/m²), 4 kere 21 gün arayla, iv

TC (Dosataksel 75 mg/m², Siklofosfomid 600 mg/m²), 4 kere 21 gün arayla olacak şekilde, iv

FAC (Fluorourasil 500 mg/m², Doksorubisin 50 mg/m², Siklofosfomid 500 mg/m²), 6 kere 21 günde bir olacak şekilde, iv

FEC (Fluorourasil 500 mg/m², Epirubisin 100 mg/m², Siklofosfomid 500 mg/m²), 4 kere 21 günde bir olacak şekilde, iv

TAC (Dosetaksel 75 mg/m², Dokorubisin 50 mg/m², Siklofosfomid 500 mg/m²), 4 kere 2 günde bir olacak şekilde, iv

AC → P (Doksorubisin 60 mg/m², Siklofosfomid 600 mg/m², ardından Paklitaksel 175 mg/m²), 4 kere 21 günde bir olacak şekilde, iv

FEC → D (Flourourasil 500 mg/m², Epirubisin 100 mg/m², Siklofosfomid 500 mg/m² ardından Dosetaksel 100 mg/m²), 3 kere 21 günde bir olacak şekilde, iv

şeklindedir.

2.12.2.2. Hedefe Yönelik Tedaviler

Erken evre meme kanserli hastalarda gizli mikrometastazları engellemek için hastanın menopoz durumu, tümör boyutu, lenf nodu durumu, ER, PR ve HER-2 ekspresyonu durumu göz önüne alınarak adjuvan sistemik tedavi önerilmektedir. Bunun içinde hedefe yönelik tedaviler de mevcuttur (55). Hedefe yönelik tedaviler reseptör durumuna göre ayrılmaktadır.

Anti HER-2 ekspresyonunda kullanılan hedefe yönelik ajanlar:

Transtuzumab

Meme kanserli hastalarının %20-30' unda kötü prognozla ilişkili olan HER2 aşırı ekspresyonu salgılanmaktadır. Transtuzumab HER2' ya karşı olan monoklonal antikordur. Hastalarda transtuzumabın 1 yıl boyunca kullanılması metastatik meme kanserli hastalarda rekürrensi %50 düzeyinde düşürmektedir (52,55).

Lapatinib

Transtuzumaba dirençli hastalarda kapesitabin ile kombine olarak kullanılan Lapatinib HER-2 ve EGFR'yi inhibe ederek çalışmalarda sağ kalımda pozitif sonuçlar elde edilmiştir (52).

Pertuzumab ve Pertuzumab-Emtansin

Pertuzumab, transtuzumabtan farklı HER2'nin reseptörüne bağlanan ve diğer reseptörlerin bağlanmasını engelleyen bir monoklonal antikordur. Pertuzumab HER2'nun dimerizasyonun

yanında HER3 dimerizanunu da engellemektedir. Pertuzumab'ın sitotoksik bir ajan ile kombinasyonu sonucu pertuzumab-emtansin kemoterapisi kullanılmaktadır (59).

2.12.2.3. Adjuvan Endokrin Tedaviler

Adjuvan endokrin tedavi seçiminde hastanın menopoz durumu büyük önem arz etmektedir. Menopoz ise şu şekilde tarif edilmektedir:

- Önceden bilateral oofektomi geçirilmesi,
- 60 yaş ve üstünde olunması,
- 60 yaşın altında kemoterapi, tamoksifen, toremifen veya overyan supresyon altında olmadan en az 12 ay amenoreik olunması,
- FSH (Folikül Stimüle Edici Hormon) ve östrodiol (E2) düzeyinin postmenopozal aralıkta olması,
- Tamoksifen ve/veya toremifen tedavisi altında olup 60 yaş altındaki hastanın plasma estradiol düzeyi ve FSH düzeyinin postmenopozal aralıkta olmasıdır (74).

LHRH agonisti veya antagonisti kullanan hastalarda menopozal durumun değerlendirilmesi uygun değildir ve KT alan premenopozal hastalarda amenore menopoz lehine değerlendirilemez (74).

Premenopozal hastada kullanılan tedavi seçenekleri (74)

- 1- Tamoksifen (5 yıl) ± Ovarian ablasyon veya overyan fonksiyonların supresyon tedavisi
- 2- Aromataz inhibitörleri (5 yıl) ± Ovarian ablasyon veya overyan fonksiyonların supresyonu

Postmenopozal hastada kullanılan tedaviler seçenekleri (74)

- 1- Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM):
 - Tamoksifen
 - Toremifen
- 2- Üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri:
 - Anastrozol

- Letrozol
- Eksemestan

Tamoksifen

Tamoksifen steroid olmayan anti-östrojen bir ajan olup selektif östrojen modülatörüdür. Tamoksifen memede antagonistik etki gösterirken; kemik ve uterusu ise parsiyel agonistik etki göstermektedir. ER+ olan ileri evre postmenopozal meme kanserli hastalarda ve erken evre premenopozal kadınlarda da kullanılmaktadır. İdeal kullanım süresi 5 yıl olup günlük dozu 20 mg/gün'dür (55,75,76). Ancak postmenopozal meme kanserli hastalarda ilk tercih olarak aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır. Özellikle HER-2 pozitif olan meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörleri Tamoksifene göre çok daha etkilidir (59).

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri androjenden östrojen dönüşümünü engelleyerek dolaşımdaki östrojen seviyesini düşürdükleri için hormon reseptörü pozitif postmenopozal hastalarda standart tedavi olarak değerlendirilmektedir (77). Aromataz inhibitörleri postmenopozal kadınlarda 1. tercihtir ve düşük toksisiteye sahiptir (59).

2.13. Meme Kanserinde Prognoz

Meme kanserinin evrelerine göre 10 yıllık sağkalımları aşağıdaki gibidir.

- Evre 0 >%95
- Evre 1 75-95
- Evre 2A 45-85
- Evre 2B 40-80
- Evre 3A 10-60
- Evre 3B 0-35
- Evre 3C 0-30
- Evre 4 0.5

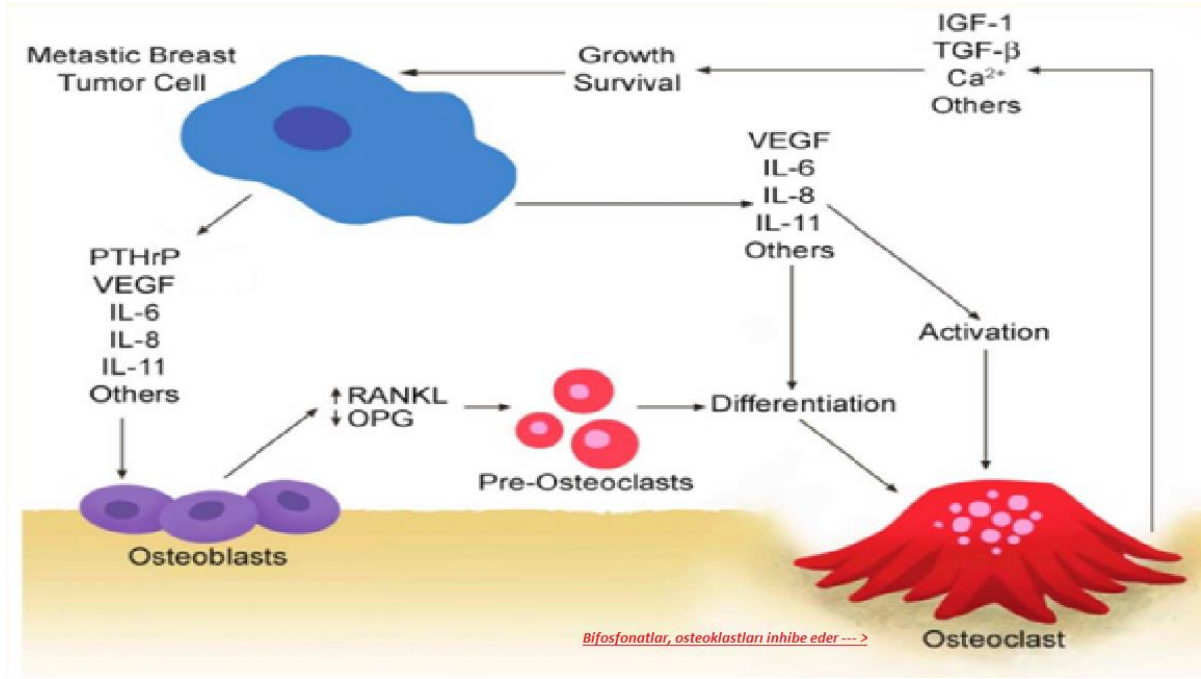
Bu evreleme sisteminde prognozu belirlemek için TNM evreleri, grade, ER, PR, HER-2 reseptör durumları ve aldığı tedaviler kullanılmıştır (52).

2.14. Meme Kanseri Kemiğe Nasıl Metastaz Yapar?

Kemikler, meme kanserinde metastaz nedeniyle en çok etkilenen organların başında gelmektedir (78, 79, 80). Meme kanseri metastatik lezyonları değerlendirildiğinde, lezyonların %80' ini osteoklastik lezyonlar oluştururken, % 20' sini osteoblastik lezyonlar oluşturmaktadır (81).

Meme kanserinde tümör hücreleri litik lezyonlardaki osteoklast hücre differensiasyonunu stimüle etmek için osteoblast ve osteoklastları uyarıcı çeşitli faktörler salgılamaktadır. Meme kanseri tümör hücrelerinin salgıladığı faktörler şunları içermektedir: paratiroid hormon related protein (PTHrP), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökin (IL)-6, IL-8, IL-11 ve ayrıca bunlar kemik düzenleyiciler olarak da bilinmektedir. PTHrP osteoblastlar üzerindeki reseptörler ile etkileşime girerek RANKL reseptör üretimini artırırken osteoprotegrin (OPG) üretimini ise azaltmaktadır. OPG RANKL inhibitörü olduğundan, RANKL/OPG oranındaki artış osteolitik lezyonları desteklemektedir. IL-6, IL-8, IL-11 ise osteoblastlara ek olarak direkt osteoklastları stimüle etmektedir. Meme kanseri metastaz gelişiminde en önemli rol osteoklastlara aittir. Osteoklastik hücreler kemik yüzeyine yapışarak ve hareket ederek hidrolitik enzimlerini salgılamakta, kemiği asidifiye ederek kemiğin yapısını bozmaktadır. Osteoklastlar bunu başarmak için salgıladığı başlıca litik enzimlerden Tartarat Rezistan Asit Fosfotaz (TRAP) salgılar ve bunun yanında Makrofaj Koloni Stimulan Factor (M-CSF), Makrofaj İnflamatuvar Protein-3 α (MIP3 α), Cardiotrophin-1 (CT-1) (hücre proliferasyonundan, hayatta kalmasından, hücre füzyonundan ve diferansiasyonundan sorumludur), Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B (NF κ B) ve ligandı (RANKL) (hücre diferansiasyonunda, hayatta kalmasında ve hücre fonksiyonlarında önemli rol almaktadır) gibi bir çok molekülleri salgılamaktadır. Bu şekilde tümör hücreleri osteoklastlar üstünden kemiğe metastaz yapmaktadır. Osteoklast farklılaşması için RANKL-RANK reseptörleri, M-CSF-c-Fms ve ortak uyarıcı sinyallerin düzgün şekilde çalışması önem arz etmektedir. Kalsiyum ve RANKL, NF κ B yani osteoklastojenik hücrelerin ana yöneticisini teşvik etmekte ve TRAP, kalsitonin reseptörü, katepsin K ve β 3 integrini düzenleyen genleri regüle etmektedir. Osteoklastlar kemik yapısını bozarken meme kanseri hücrelerini uyaran depolanmış büyüme faktörleri

salınır. Bu mitojenik faktörler kalsiyum, İGF-1 ve TGF-β'dır ve bunların görevi ise tümör hücresi büyümesini sağlamak ve osteolizin devamını sağlamaktır (82).



Şekil 6. Meme Kanseri Kemiğe Metastaz Yapmasında Rol Oynayanlar

“Shemanko C.S., Cong Y., Forsyth A., What Is Breast in the Bone? International journal of molecular sciences vol.17,10 1764. 22 Oct 2016” den modifiye edilmiştir

2.15. Kemik Metastazında Kullanılan Kemik Koruyucu Ajanlar

Kemik metastazlı meme kanserli hastalarda kemik metastazının yönetimi multidisiplinle çalışma gerektirir. Kemik metastazı tedavisi genellikle palyatiftir. Bir yandan meme kanseri kemoterapi, radyoterapi ve endokrin terapi ile tedavi edilirken kemik metastazları için ise iskelet ile ilişkili olayları azaltmak için tamamlayıcı tedavi olarak bifosfonatlar ve denosumab kullanılmaktadır (83). Bifosfonatlar sentetik doğal pirofosfat analoglarıdır. Aktitelerine ve

kimyasal yapılarına göre kronolojik olarak üç gruba ayrılmaktadırlar. Jenerasyonlarına göre bifosfonatlar aşağıdaki gibidir.

Tablo 5. Bifosfonatların sınıflandırılması

1.Jenerasyon	2.Jenerasyon	3.Jenerasyon
Klodronat Etidronat	Alendronat İbandronat Pamidronat	Zoledronat Minodronat Risedronat

Bifosfonatlar, osteoklastlardaki endositozlarla etkileşime girerek hidrolize olmayan ATP analogları ile birleşirler. Bu oluşan metabolitler özellikle osteoklast hücrelerinde birikir ve osteoklast apoptozisini ATP ilişkili enzimler sayesinde artırır. Preklinik çalışmalarda 3. kuşak bifosfonat olan zoledronik asit 1. kuşak bifosfonatlara göre 10000 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Bifosfonatlar:

- Direkt olarak tümör hücrelerini etkileyerek tümör hücrelerinin adezyonunu, migrasyonunu ve invazyonunu inhibe ederken, tümör hücre apoptozisini artırır,
- Bifosfonatlar immun hücreler yoluyla T-Lenfositlerin sitotoksitesini artırmaktadır, tümör hücreleri ile ilişkili makrofajlarla etkileşime girmektedirler,
- Bifosfonatlar endotelial hücrelerin adezyonunu, migrasyon inhibe eder ve yaşamını kısaltarak ve ayrıca Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör (HİF-1a) ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünü (VEGF) azaltarak anjiogenezi inhibe etmektedir.

Bifosfonatlar verilmeden önce kreatinin klirensi ölçülür ve kreatinin klirensine göre doz ayarlanarak verilmektedir. İv bifosfonat tedavisi sonrası hastalara profilaktik vitamin D ve kalsiyum yerine koyma tedavisi uygulanmaktadır.

Bifosfonatların yan etkileri çoğunlukla ilk infüzyon sonrasında 24 saat içinde olmaktadır. Antipiretik ve anti-inflamatuar tedaviler erken rahatlatma sağlamaktadır. Yan etkiler başlıca şu şekildedir:

- Ateş,
- Miyalji,
- Elektrolit deęişilikleri (özellikle hipo-hipermagnezemi, hipokalsemi, hipofosfatemidir) (84).

2.16. Meme Kanserinde Viseral Organ Metastazının Mekanizması ve Meme Kanserinin En Sık Metastaz Yaptığı Yerler

Lokalize meme kanserli hastaların üçte birinde ilerleyen süreçte metastaz gelişmektedir. Meme kanseri rekürrensleri başlangıç tedavisinden sonra herhangi bir zamanda görülmekle birlikte tüm meme kanserli hastaların yarısından fazla kısmında nüksler başlangıç tedavisinden en az 5 yıl sonra gerçekleşmektedir. Metastaz sonrası meme kanserinin medyan sağ kalımı 3 yıldan az olmaktadır. Bundan dolayı meme kanserinde metastaz saptanması hem morbidite hem de mortalite açısından son derece önemlidir (59).

Meme kanserinin metastaz yapma süreci birkaç basamak olaydan sonra oluşmaktadır. Bu basamaklardan herhangi birinde durma olması metastazı durduracaktır. Metastaz öncelikle primer tümörden köken alan hücrelerin lokal invazyonu ve sonrasında sırası ile kan ve lenfatik sisteme invazyonu ile devam etmektedir. Bu sayede kan akımı ve lenfatik organlar ile tümör hücreleri uzak organlara yayılmaktadır (85).

Meme kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar sırası ile kemik, akciğer, karaciğer, beyin ve yumuşak dokulardır. Meme kanserli hastada takipleri sırasında metastazdan şüpheleniyorsa hastadan radyolojik, hematolojik, biyokimyasal tetkiler istenmeli ve metastatik düşünülen kitleden patolojik konfirmasyon yapılmalıdır (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Hasta popülasyonu olarak 1.1.2010 sonrasında Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde takipli olan en az 1 yıl iv zometa tedavisi alan metastatik meme kanserli hastalar seçilmiş olup hastaya ait bilgiler Probel HBYS üzerinden geriye yönelik taranarak ulaşılmıştır. Çalışmaya 18 yaşından büyük, iv zometa tedavisi alan kemik metastazlı meme kanserli 111 kadın hasta dahil edilmiş ve aynı zamanda ikinci primer malignitesi ve patoloji örnekleri yetersiz olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.2. Çalışma Planı

Meme kanseri tanısı alıp Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde takipli en az 1 yıl iv zoledronik asit tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastalara 4 mg İV ZOLEDRONİK ASİT tedavisi 4 haftada 1 kere 15 dakikada verildi ve tedaviden önce bakılan kreatinin klirensine göre dozu düzenlendi. Kreatinin klirensi – doz şeması aşağıdaki gibidir:

- Kreatinin klirensi > 60 ml/dk ise 4mg (doz ayarlamasına gerek yok).
- Kreatinin klirensi 50-60 ml/dk ise dozu 3.5 mg'a düşür.
- Kreatinin klirensi 40-49 ml/dk ise dozu 3.3 mg'a düşür.
- Kreatinin klirensi 30-39 ml/dk ise dozu 3 mg'a düşür.
- Kreatinin klirensi < 30 ml/dk ise zoledronik asit verilmesi önerilmez.

Hastalar izole kemik metastazlı ve kemik ve visseral organ metastazlı hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kemik metastazı anında sadece kemik metastazı olan hastaların kemik metastazından yıllar sonra visseral organ metastazı gelişsede izole kemik metastazlı hasta grubunda değerlendirildi. Bu tanımlama dışındaki hastalar ise kemik ve visseral organ metastazlı hasta grubunda değerlendirildi. Hastaların sağ kalımları ay (Vefat eden hastalar için süre hastaların tanı tarihinden ölüm tarihine kadar, yaşayan hastaların ise tanı tarihinden 30 Eylül 2021 tarihine kadar geçen süre hesaplanarak yapıldı) olarak hesaplandı.

Çalışmada yer alan gruplar arasında iv zometa tedavisinin sağ kalım üzerine etkinliği karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmada sağ kalım süreleri ve kemik lezyonlarının radyolojik

görüntülemeleri (BT, MR, kemik sintigrafisi, PET-BT) kullanılmıştır. Ayrıca hastaların sağ kalım süreleri tümör grade durumuna görede karşılaştırılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler IBM Statistical Package for the Social Science (SPSS) yazılımı versiyon 25.0 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnow normallik testi kullanıldı. Hastalar sadece kemik metastazı olan ve visceral organ+kemik metastazı olan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında hastaların demografik özellikleri, klinik, labaratuvar, patolojik ve radyolojik bulguları karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student-T testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve minimum maksimum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

Nüks ve mortalite üzerine etkili risk faktörlerinin progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve genel sağ kalım (OS) üzerine etkilerini belirlemek için survival analizlerinden Kaplan-Meier Survival analiz yöntemi kullanıldı. Tahmin edilen PFS ve OS süreleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak %95 güven aralıkları ile birlikte verildi.

Tüm istatistiksel analizlerde p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın sınırlılıkları:

-Retrospektif olması.

-Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunun patoloji preperatlarının dış merkezden gelmesi ve hastanemizde revize edilmesi, buna bağlı olarak tanı doğru evreleme yapılamamıştır,

-Hastaların büyük çoğunluğunun dış merkezde tanı almış ve sonradan takibimize girmiş olması.

-Hastaların tamamının kadın olmasıdır.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yapılmıştır (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Karar no: Onay 2021/09-26 Dosya no: 5920-GOA),



4. BULGULAR

Çalışmaya erkek meme kanserinin nadir görülmesi nedeni ile 111 kadın ve yaş ortalaması 51,1± 11,3 (min-maks: 31-85) hasta dahil edildi. 61 hasta (%55) izole kemik metastazı grubunda yer alırken, bunun dışındaki hastalar kemik ve visseral oerorgan metastazlı hasta grubunda yer almıştır. Ayrıca 52 hasta (%46,8) tanı anında postmenepozaldır. Hastaların %43'ünde komorbidite saptanmış olup, %21,6'sında HT, %19,8'inde ise DM izlendi.

Hastaların büyük çoğunluğu dış merkezde tanı almış olup tanın anında meme cerrahisi olan 69 hasta (%62,2) tespit edildi. Hastaların dış merkezdeki patoloji sonuçları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Patoloji tarafından revize edilmiştir ve revize edilen patoloji sonuçlarına göre 66 hasta (%59,5) invaziv duktal karsinom, 17 hasta (%15,3) invaziv lobüler karsinom, 13 hasta (%11,7) mikst tip (invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom) olarak tespit edildi. Hastaların patoloji preperatlarının revizyonu sonucunda TNM sınıflamasına göre evrelendirildiğinde T sınıflamasında 92 hasta (%82,9) Tx olarak N sınıflamasında ise 87 hasta (%78,4) Nx olarak tespit edildi. Hastaların büyük çoğunluğunun izlemde metastaz geliştiği ve dış merkezde tanı aldıkları için başlangıç anındaki evrelemesini net olarak bilmediğimiz için M sınıflaması yapılamadı. Ayrıca patoloji sonuçlarına göre tümör gradeleri 68 hastada değerlendirildi ve 6 hasta (%8,8) grade I, 35 hasta (%51,5) grade II, 27 hasta (%39,7,3) grade III olarak tespit edildi.

Hastaların patoloji sonuçlarının reseptör durumları değerlendirildiğinde ER (östrojen reseptör) durumu 99 hasta (%92,5) pozitif, PR (progesteron reseptör) durumu 83 hastada (%77,6) pozitif, HER-2 reseptörü ise 39 hastada (%36,8) pozitif olarak tespit edildi. Ki-67 için ise cut-off değeri %20 olarak belirlendi. Ki-67 değeri 41 hastada değerlendirildi ve 10 hasta (%24,4) pozitif, 31 hasta (%75,6) negatif olarak tespit edildi.

Hastalarda tanı anında visseral organ metastazı olan 25 hasta (%22,5) saptanmış ve en sık visseral organ tutulumu ise 12 hasta (%10,8) ile akciğer tutulumu olarak tespit edilmiştir. Visseral organ metastazının büyük çoğunluğu izlemde gelişmiştir. Tedavi altında takiplerde 57 hastada (%51,4) visseral organ metastazı tespit edildi ve en sık visseral organ metastazı olarak 27 hastada (%24,3) karaciğer metastazı tespit edildi. Ayrıca hastaların kemik metastazı ve visseral organ metatazları için geçen zaman (ay olarak) değerlendirildiğinde kemik

metastazı için geçen ortalama zaman $48,1 \pm 67,0$ ay (0,0-337,0) viseral organ metastazı için geçen ortalama zaman ise $61,7 \pm 74,6$ ay (0,0-349,0) olarak tespit edildi.

Hastalara iv zometa verilmeden önce değerlendirilen 106 hastanın ECOG performans skorlarında 50 hasta (%47,2) ECOG 0, 42 hasta (%39,6) ECOG 1, 9 hasta (%8,5) ECOG 2 ve 5 hasta (%4,7) ECOG 3 olarak tespit edildi.

Çalışmadaki hastalardan 105 hasta (%94,6) kemoterapi aldığı 99 hastanın (%89,2) ise hormonoterapi aldığı tespit edildi. Ayrıca kemik metastazlarına yönelik 33 hastanın (%29,7) radyoterapi aldığı tespit edildi.

Çalışmada iskelet ile ilişkili olay geçiren hastaların kemik metastazından itibaren iskeletle ilişkili olaya kadar geçen süre 46 hastada (%41,4) ortalama 29.5 ay (min-maks: 0.0-215,0) olarak tespit edildi. İskelet ile ilişkili olaylar içerisinde en sık 32 hasta (%28,8) ile ağrı, sonrasında sırasıyla 29 hasta (%26,1) ile hiperkalsemi, 17 hasta (%15,3) ile fraktür, 6 hasta (%5,4) ile cerrahi girişim gerektirecek durum ve 5 hasta (%4,5) ile spinal bası tespit edildi. Ayrıca iv zometa tedavisi altında 43 hastada (%38,7) GFR düşüşü tespit edildi.

Tablo 6. Hasta özellikleri

Değişkenler	N	%
Yaş (yıl), ort±SS/medyan (min-maks)	51,1±11,3	50,0 (31-85)
Hasta grubu		
İzole kemik metastazı	61	55
Kemik ve viseral organ metastazı	50	45
Menopoz durumu		
Premenopozal	59	53,2
Postmenopozal	52	46,8
Komorbidite durumu	48	43,2
Hipertansiyon	24	21,6
Diabet	22	19,8
Tanı anında meme cerrahi öyküsü	69	62,2
Tümörün histolojik alt tipi		
İnvaziv duktal karsinom	66	59,5
İnvaziv lobüler karsinom	17	15,3
Mikst (invaziv lobüler ve duktal karsinom)	13	11,7
Malign epitelyal tümör	5	4,5
Tipi belirlenemeyen adenokarsinom metastazı	10	9
T sınıflaması		
T1	4	3,6
T2	10	9
T3	3	3,6
T4	1	0,9
Tx	92	82,9
N sınıflaması		
N0	5	4,5
N1	8	7,2
N2	8	7,2
N3	3	2,7
Nx	87	78,4
Grade		
I	6	8,8
II	35	51,5
III	27	39,7
ER durumu		
Pozitif	99	92,5
Negatif	8	7,5
PR durumu		
Pozitif	83	77,6
Negatif	24	22,4
HER2 reseptör durumu		
Pozitif	39	36,8
Negatif	67	63,2

Ki67		
Ki67>%20	10	24,4
Ki67<%20	31	75,6
Tanı anında viseral organ metastaz durumu		
Yok	86	77,5
Karaciğer metastazı	7	6,3
Akciğer metastazı	12	10,8
Akciğer ve karaciğer metastazı	4	3,6
Adrenal bezi metastazı	1	0,9
İnce ve kalın barsak metastazı	1	0,9
Tedavi takibinde viseral organ metastaz durumu		
Yok	54	48,6
Karaciğer	27	24,3
Akciğer	23	20,7
Beyin	1	0,9
Adrenal Bez	3	2,7
Akciğer ve karaciğer	1	0,9
Cilt	2	2
ECOG Performans Skoru		
ECOG 0	50	47,2
ECOG 1	42	39,6
ECOG 2	9	8,5
ECOG 3	5	4,7
ECOG 4	0	0
ECOG 5	0	0
Kemoterapi tedavisi alma durumu	105	94,6
Hormonoterapi alma durumu	99	89,2
Kemik metastazına yönelik RT alma durumu	33	29,7
İskelet ile ilişkili olay (ay), ort±SS/medyan (min-maks)	29,5	17,0 (0-215)
İskelet ile ilişkili olaylar		
Ağrı	32	28,8
Hiperkalsemi	29	26,1
Fraktür	17	15,3
Cerrahi girişim gerektirecek olay	6	5,4
Spinal bası	5	4,5
GFR düşüşü (zometa tedavisi altında)	43	38,7

Çalışmada hastaların kemik metastazı tanısı öncesinde (metastaz tanısına yakın bir tarihte) vitamin D düzeyi, serum kalsiyum ve CRP düzeylerine bakıldı. 32 hastada bakılan vitamin D düzeyinin ortalama değeri 16,4±10,1 (min-maks: 3,2-40,9) olarak 105 hastada bakılan serum kalsiyum düzeyinin ortalama değeri 9,4±0,6 (min-maks: 7,7-10,8) olarak 41 hastada bakılan CRP düzeyleri ise ortalama 8,1±7,4 (min-maks: 0,3-24,4) olarak tespit edildi.

Tablo 7. Hastaların labaratuvar parametreleri

Değişkenler	Ort±SS	Medyan(min-maks)
Vitamin D	16,4±10,1	14,2 (3,2-40,9)
Kalsiyum	9,4±0,6	9,4 (7,7-10,8)
CRP düzeyi	8,1±7,4	5,3 (0,3-24,4)

Çalışmada hastalarda iv zometa tedavisi başlandıktan sonra 3. yılda kemik değerlendirilmesi için BT, kemik sintigrafisi, PET-BT ve MR raporları kullanılmıştır. Ancak MR için yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için çalışma kapsamından çıkartılmıştır. 106 hastada kemik değişiklikleri için BT çekilmiş olup 51 hasta (%48,1) stabil, 50 hasta (%47,2) progrese ve 5 hasta (%4,7) ise regrese olarak tespit edildi. 61 hastada kemik sintigrafisi çekilmiş olup 36 hasta (%59,0) progrese, 18 hasta (%29,5) stabil ve 7 hasta (%11,5) ise regrese olarak tespit edildi. 51 hastada ise PET-BT çekilmiş olup 34 hasta (%66,7) progrese, 10 hasta (%16,9) stabil, 7 hasta (%13,7) ise regrese olarak tespit edildi.

Tablo 8. Hastaların radyolojik görüntüleme bulguları

Değişkenler	N	%
BT (Bilgisayarlı Tomografi)		
Regresyon	5	4,5
Stabil	51	45,9
Progresyon	50	45
Missing	5	4,5
Kemik Sintigrafisi		
Regresyon	7	6,3
Stabil	18	16,2
Progresyon	36	32,4
Missing	50	45
PET-BT		
Regresyon	7	6,3
Stabil	10	9
Progresyon	34	30,6
Missing	60	54,1

Hastaların kemik metastazı, viseral organ metastazı için geçen süre ve ortalama izlem süresi ay olarak hesaplandı. 111 hastada kemik metastazı için geçen ortalama süre 48,1±67,0 ay (min-

maks: 0,0-337,0), 82 hastada viseral organ metastazı için geçen süre $61,7 \pm 74,6$ ay (min-maks: 0,0-349,0) olarak tespit edildi. Hastaların ortalama izlem süresi (ay olarak) $108,6 \pm 80,4$ ay (min-maks: 30,7-386,5) olarak tespit edildi. İzlem süresinde 77 hastanın (%69,4) exitus olduğu tespit edildi.

Tablo 9. Hastaların sağ kalım süreleri

Değişkenler	Ort±SS	Medyan(min-maks)
Kemik metastazı için geçen süre	48,1±67,0	23,0 (0,0-337,0)
Viseral organ metastazı için geçen süre	61,7± 74,6	33,0 (0,0-349,0)
Hastaların izlem süresi	108,6	80,4 (30,7-386,5)

İzole kemik metastazlı grup ile kemik ve viseral organ metastazlı grup karşılaştırıldığında yaşları ($p=0,648$), menopoz durumu ($p=0,325$), komorbidite varlığı ($p=0,884$) açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Her iki grubun meme kanseri tanısı anında meme cerrahi öyküsü karşılaştırıldığında izole kemik metastazlı grupta (%70,5) kemik ve viseral organ metastazlı gruba (%52,0) göre anlamlı daha yüksek izlendi ($p=0,046$). Patoloji revizyonu sonucunda her iki grubun histolojik alt tipleri ($p=0,56$), TNM evrelemesinde ise T sınıflaması ($p=0,351$), N sınıflaması ($p=0,136$) açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Her iki grubun tümör grade ($p=0,573$), ki-67 ($p=0,712$), hormon reseptörlerine bakıldığında ER durumu ($p=0,076$), PR durumu ($p=0,831$), HER2 reseptör durumu ($p=0,707$) açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Kemik metastazına yönelik tedavi öncesi değerlendirilen ECOG Performans Skoru'nda her iki grup açısından ($p=0,055$) anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Her iki gruptaki hastaların aldığı tedaviler karşılaştırıldığında kemoreapi alma durumu ($p=1,0$), hormonoterapi alma durumu ($p=1,0$), kemik metastazına yönelik radyoterapi alma durumu ($p=0,718$) açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Tedavi altında takiplerde yeni gelişen metastazlar açısından ($p=0,409$) anlamlı fark tespit edilmedi.

Her iki grup iskelet ile ilişkili olay gelişme açısından ($p=0,204$) anlamlı bir fark tespit edilmedi. İskelet ile ilişkili gelişen olaylar değerlendirildiğinde ise ağrı ($p=0,504$), hiperkalsemi ($p=0,202$), fraktür ($p=0,215$), cerrahi girişim gerektirecek olay ($p=0,688$), spinal

bası (p=1,0) açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. İv zometa tedavisi altında her iki grupta GFR düşüşü açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,805).

Tablo 10. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların genel özellikleri

Değişkenler	İzole kemik metastazlı hastalar	Kemik ve viseral organ metastazı	P değeri
Yaş	48,0 (31,0-85,0)	51 (32,0-71,0)	0,648
Menopoz durumu			0,325
Premenopozal	35 (57,4)	24 (48,0)	
Postmenopozal	26 (42,6)	26 (52,0)	
Komorbidite	26 (42,6)	22 (44,0)	0,884
Hipertansiyon	15 (24,6)	9 (18)	0,401
Diabet	13 (21,3)	9 (18,0)	0,663
Tanı anında meme cerrahi öyküsü	43 (70,5)	26 (52,0)	0,046
T sınıflaması			0,351
T1	4 (6,6)	0 (0,0)	
T2	6 (9,8)	4 (8,0)	
T3	2 (3,3)	2 (4,0)	
T4	1 (1,6)	0 (0,0)	
Tx	48 (78,7)	44 (88,0)	
N sınıflaması			0,136
N0	5 (8,2)	0 (0,0)	
N1	6 (9,8)	2 (4,0)	
N2	3 (4,9)	5 (10,0)	
N3	2 (3,3)	1 (2,0)	
Nx	45 (73,8)	42 (84,0)	
Grade			0,573
I	4 (9,8)	2 (7,4)	
II	23 (56,1)	12 (44,4)	
III	14 (34,1)	13 (48,1)	
ER durumu			0,076
Pozitif	53 (88,3)	46 (97,9)	
Negatif	7 (11,7)	1 (2,1)	
PR durumu			0,831
Pozitif	47 (78,3)	36 (76,6)	
Negatif	13 (21,7)	11 (23,4)	
HER2 durumu			0,707
Pozitif	23 (38,3)	16 (34,8)	
Negatif	37 (61,7)	30 (65,2)	
Ki-67			0,712
Ki-67>%20	7 (28,0)	3 (18,8)	
Ki-67<%20	18 (72,0)	13 (81,3)	

ECOG PS			0,055
ECOG 0	34 (57,6)	16 (34,0)	
ECOG 1	19 (32,2)	23 (48,9)	
ECOG 2	5 (8,5)	4 (8,5)	
ECOG 3	1 (1,7)	4 (8,5)	
Kemoterapi tedavisi	58 (95,1)	47 (94,0)	1,0
Hormonoterapi tedavisi	54 (90,0)	45 (91,8)	1,0
Kemik metastazına RT	19 (31,1)	14 (28,0)	0,718
İskelet ile ilişkili olay gelişme süresi (ay)(medyan)(min-maks)	11 (0,0-215)	20,0 (0,0-84,0)	0,445
İskelet ile ilişkili olaylar	22 (36,1)	24 (48,0)	0,204
Ağrı	16 (26,2)	16 (32,0)	0,504
Hiperkalsemi	13 (21,3)	16 (32,0)	0,202
Fraktür	7 (11,5)	10 (20,0)	0,215
Cerrahi girişim gerektirecek olay	4 (6,6)	2 (4,0)	0,688
Spinal bası	4 (4,9)	2 (4,0)	1
GFR düşüşü	23 (37,7)	20 (40,0)	0,805

Her iki grupta iv zometa tedavisi öncesi bakılan kalsiyum düzeyi ($p=0,384$), vitamin D düzeyi ($p=0,985$) ve serum CRP düzeyi ($p=0,229$) açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 11. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların labaratuvar parametreleri

Değişkenler	İzole kemik metastazlı hastalar	Kemik ve viseral organ metastazı	P değeri
Vitamin D (medyan) (min-maks)	14,6 (4,2-40,9)	13,5 (3,2-36,0)	0,985
Kalsiyum (ortalama $\pm$ sd)	9,43 $\pm$ 0,55	9,33 $\pm$ 0,57	0,384
CRP (medyan) (min-maks)	4,8 (0,3-21,3)	5,3 (0,9-24,4)	0,229

Her iki gruptaki hastaların iv zometa tedavisi başladıktan sonra üçüncü yılındaki görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde BT'de (bilgisayarlı tomografi) (0,406), kemik sintigrafisinde (0,574) ve PET-BT'de (0,442) anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tablo 12. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların görüntüleme bulguları

Değişkenler	İzole kemik metastazlı hastalar	Kemik ve viseral organ metastazı	P değeri
BT (Bilgisayarlı Tomografi) n (%)			0,406
Regresyon	4 (6,9)	1 (2,1)	
Stabil	29 (50,0)	22 (45,8)	
Progresyon	25 (43,1)	25 (52,1)	
Kemik Sintigrafisi n (%)			0,574
Regresyon	6 (14,6)	1 (5,0)	
Stabil	11 (26,8)	7 (35,0)	
Progresyon	24 (58,3)	12 (60,0)	
PET-BT n (%)			0,442
Regresyon	5 (17,9)	2 (8,7)	
Stabil	4 (14,3)	6 (26,1)	
Progresyon	19 (67,9)	15 (65,2)	

Hastaların kemik metastazı için geçen süre ve ortalama izlem süresi hesaplanan hastaların her iki grupta kemik metastazı için geçen sürede ($p=0,498$) ve tedavileri boyunca izlem süreleri ($p=0,146$) açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Mortalite oranı ($p=0,009$) açısından ise anlamlı bir fark tespit edildi.

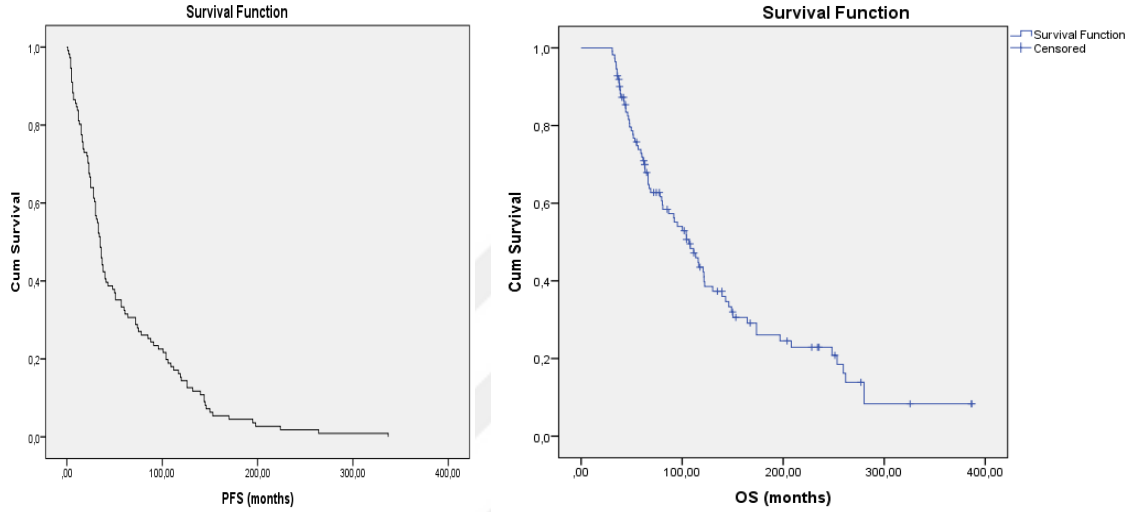
Tablo 13. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların sağkalım süreleri

Değişkenler	İzole kemik metastazlı hastalar	Kemik ve viseral organ metastazı	P değeri
Kemik metastazı için geçen süre (ay) (medyan) (min-maks)	12,0 (0,0-337,0)	17,0 (0,0-264,0)	0,498
Hastaların izlem süresi (ay) (medyan) (min-maks)	92,2 (33,5-386,5)	64,1 (30,7-325,6)	0,146
Mortalite oranı n (%)	36 (59,0)	41 (82,0)	0,009

Çalışmada hastalarda progresyonsuz ve genel sağ kalım ile ilişkili faktörleri belirlemek için Kaplan Meier analizi yapıldı. Hastaların progresyonsuz ortalama sağ kalım süresi 58,4 (%95

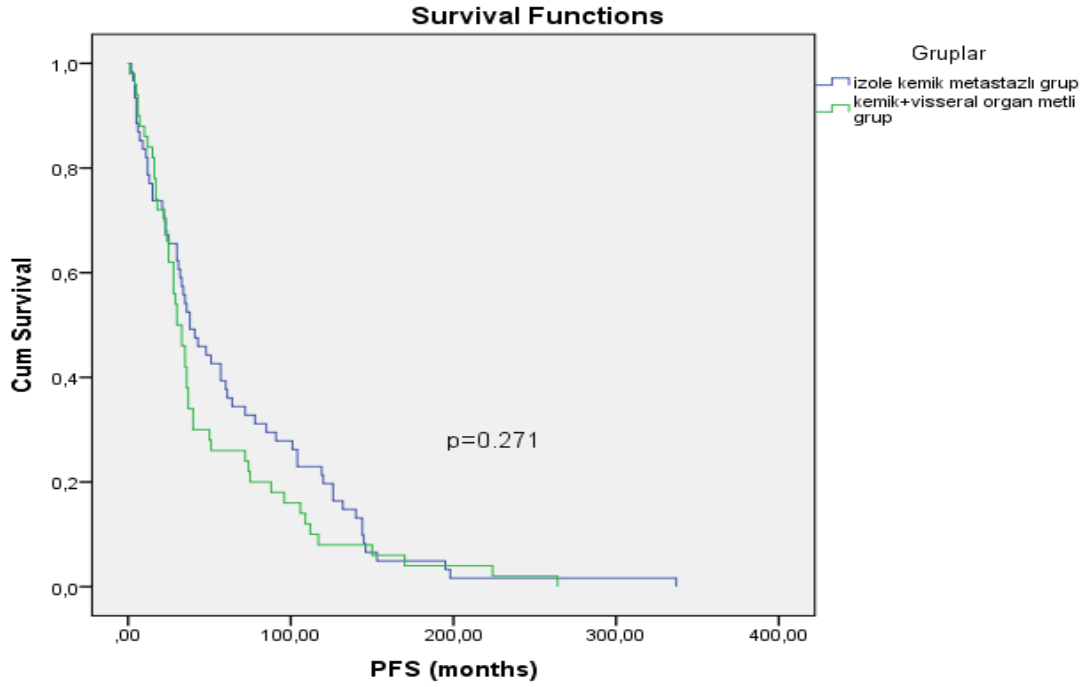
GA: 47,2-69,6) ay olarak ortalama genel sağ kalım süreleri ise 139.5 (%95 GA: 116,7-162.2) olarak hesaplandı.

Şekil 7. Hastaların Progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve Genel sağ kalım (OS) süreleri



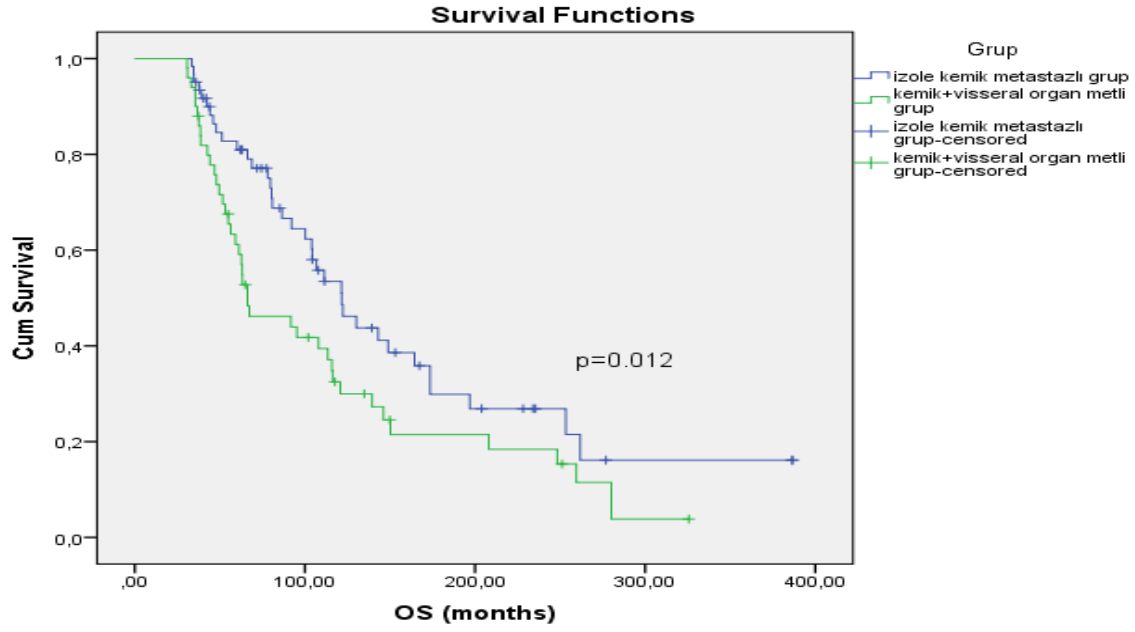
Çalışmamızda progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım analizi için hastalar izole kemik metastaz ile kemik ve viseral organ metastazlı olmak üzere iki gruba ayrıldı ve progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri ay olarak hesaplandı. İzole kemik metastazlı hasta grubunda medyan progresyonsuz sağ kalım süresi 38 ay (%95 GA: 22,7-53,3) iken kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunda medyan progresyonsuz sağ kalım süresi 30 ay (%95 GA: 23,1-36,9) olarak hesaplandı. Her iki grubun progresyonsuz sağ kalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Long-rank: $p=0,271$).

Şekil 8. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların progresyonsuz sağ kalım süreleri



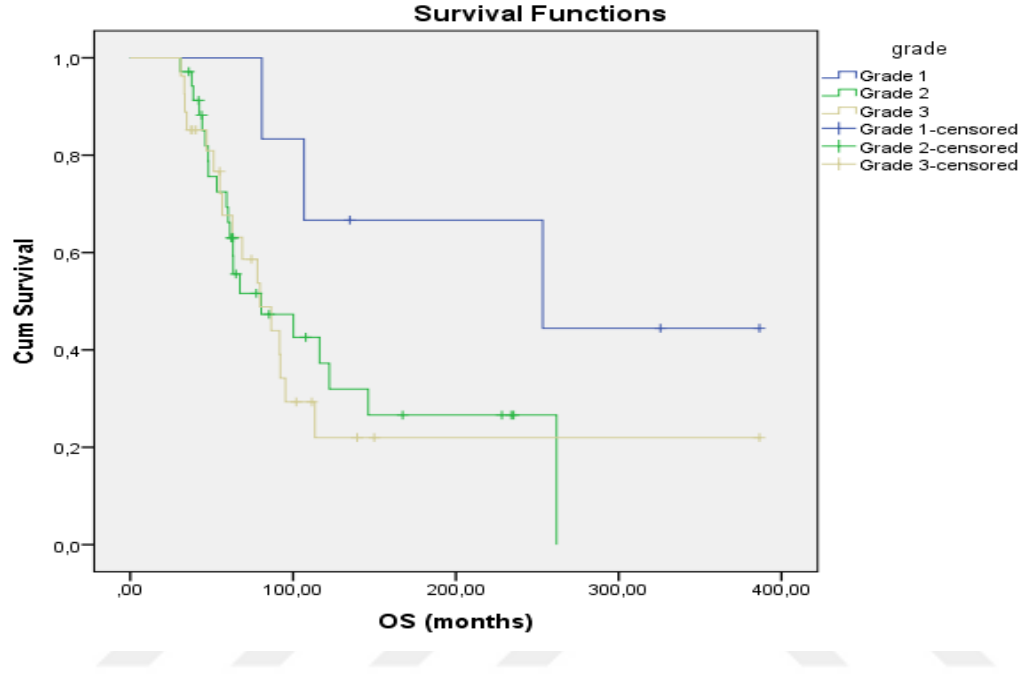
Hastaların genel sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde izole kemik metastazlı hastaların medyan sağ kalım süresi 121,6 ay (%95 GA: 94,0-149,2) iken kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunda ise 66,3 ay (%95 GA: 34,6-98,0) olarak hesaplandı. Kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunda izole kemik metastazlı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Long-rank, $p=0,012$).

Şekil 9. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve viseral organ metastazlı hastaların genel sağ kalım süreleri



Hastaların tümör grade'lerinin genel sağ kalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde Grade 1 hastaların ortalama genel sağkalım süresi 259,4 ay (%95 GA: 154,1-364,5), Grade 2' de 123,4 ay (%95 GA: 88,2-158,6), Grade 3'te ise 138,9 ay (%95 GA: 79,2-198,6) olarak hesaplandı. Grade 1 hasta grubunda Grade 3 hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Breslow, $p=0,048$).

Şekil 10. Hastaların tümör gradelerinin genel sağ kalım sürelerinin üzerine etkisi



5. TARTIŞMA

Meme kanseri sosyoekonomik düzeyden bağımsız olarak dünyada kadınlarda en sık görülen kanser olup 100'den fazla ülkede ölüme en sık neden olan kanser olması beklenmektedir. Amerikada kadınların sekizde biri hayatının bir döneminde meme kanseri tanı almakta ve yaş ilerledikçe meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır, meme kanserinin en sık görüldüğü yaş aralığı ise 55-64 olarak tespit edilmiştir. Bundan dolayı her geçen gün meme kanserinin önemi daha da artmaktadır (1, 86).

Meme kanserinin etyolojik faktörlerden sık görüldüğü yaşa baktığımızda coğrafyaya göre belirgin farklılık görülmektedir. Batı toplumlarında 60-70 yaş iken Asya ve Afrika ülkelerinde 40-50 yaş arasında pik yağıtığı görülmektedir (87, 88). Vahit Özmen ve arkadaşlarının çoklu merkezde 19503 hastada yaptığı çalışmada meme kanserinin ortalama tanı yaşı 51,1 olarak saptanmıştır (51). Bizim çalışmamızda meme kanseri tanısı anında kadınların yaş ortalaması 51,1 yaş ile Türkiye'de yapılan çalışma ve literatür ile uyumlu olup Asya toplumları ile uyumlu olarak tespit edildi. Ayrıca meme kanserinin tanı anında premenopoz ve menopoz durumu açısından literatür tarandığında Vahit Özmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada premenapoz hastaların prevalansı %37,5 olarak tespit edilmiştir (51). Aruna Surakasula ve arkadaşlarının Oncology Department of St. Ann's Cancer and General Hospital'da 100 kişilik hasta grubunda retrospektif olarak yaptığı çalışmada meme kanserinin tanı anında premenopoz olma prevalansı %48 olarak saptanmıştır (89). Çalışmamızda hastaların tanı anında premenapoz prevalansı %53,2 olarak literatürden farklı tespit edildi. Yaş ve menopoz durumunun literatürden farklı olmasının nedenleri arasında Türkiye'deki KETEM (Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi)'nin ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın meme kanseri tarama yaşını 40-69 yaş olarak belirlemesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi meme kanseri hasta popülasyonunun sosyoekonomik ve sosyokültürel durumu ve Türkiye'nin batı illerinde "Batı yaşam tarzı" (erken menarş, geç menapoz, ilk doğurganlık yaşının >30 yaş ve daha az emzirme gibi nedenler)'na bağlı olarak doğu illerine göre kanser insidansı 2 kat daha fazla olması sebebiyle meme kanseri hakkında farkındalığı yüksek olması ve buna bağlı olarak taramalara daha önem verilmesi rol oynayabilir.

Meme kanserinin histopatolojik alt tipi değerlendirildiğinde Vahit Özmen ve arkadaşlarının çoklu merkezde 19503 hastada yaptığı çalışmada hastaların %76,9 invaziv duktal kanser, %6,5

invaziv lobüler kanser, %4,2 invaziv mikst tip olarak saptanmıştır (51). Adedayo A. Onitilo ve arkadaşlarının Marshfield Clinic/St. Hospital Cancer Registry' de 1767 hastada yapılan araştırmada hastaların %72,7'sinde invaziv duktal karsinom, %12,1'inde invaziv lobüler karsinom, %7,1'inde ise invaziv mikst tip kanser saptanmıştır (90). Çalışmamızda ise en sık görülen meme kanseri histolojik alt tipi literatür ile uyumlu olarak %59,5 ile invaziv duktal kanser tespit edildi. Histopatolojik olarak tümör grade'leri değerlendirildiğinde Vahit Özmen ve arkadaşlarının çoklu merkezde 19503 hastada yaptığı çalışmada hastaların %7,7'si grade I, %46,8'i grade II, %45,5'i ise grade 3 olarak tespit edilmiş (51) olup bizim çalışmamızda ise hastaların %8,8'i grade I, %51,5'u grade II, %39,7'si ise grade III olarak literatür ile uyumlu tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda hormon reseptör durumları değerlendirildiğinde triple negatif olan (ER-, PR-, Her2 -) grup en kötü klinik, patolojik ve moleküler prognoza sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca hormon reseptör durumu hastaların aldıkları tedavileri belirlemekte ve aldıkları tedaviye bağlı olarak prognoz ve yaşam kalımına ciddi katkısı olmaktadır. Örneğin ER+ olan hastalar tamoksifen alarak hormonoterapinin meme kanseri koruyucu etkisinden yararlanmaktadır. Adedayo A. Onitilo ve arkadaşlarının Marshfield Clinic/St. Hospital Cancer Registry' de 1767 hastada yapılan araştırmada hastaların %77,9'unda ER +, %59,1'inde PR+, %17,7'sinde HER2 + olarak edilmiş (90). Bizim çalışmamızda hastaların %92,5'i ER+, %77,6'sı PR+, %36,8'i her2+ olarak tespit edildi. Hastaların meme kanseri için aldığı tedaviler değerlendirildiğinde Adedayo A. Onitilo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %45,8'i kemoterapi, %69,8'i hormonoterapi almıştır (90). Bizim çalışmamızda ise hastaların aldıkları tedavilere bakıldıklarında %94,2'si kemoterapi alırken, %89,2'si ise hormonoterapi almış olarak tespit edildi. Burada kemoterapi alınmasında anlamlı farkın olmasında genç yaşta tanı alan hastaların yaşam süresini etkileyecek ciddi komorbiditelerinin olmaması veya az olması ayrıca ECOG PS'lerinin düşük olmasına bağlı olabilir.

ECOG Performans Skor'ları hastaların tedavi kararını (kemoterapi, cerrahi, radyoterapi) vermek ve hastalığın prognozu hakkında bize bilgi veren elimizdeki en önemli objektif klinik verilerden birisidir. Literatüre bakıldığında ECOG PS'nin diğer performans skora sistemleri ile karşılaştırıldığında hem iyi hem de kötü yanları mevcuttur. Ancak genellikle iyi performans skoru alan hastaların tedavi seçenekleri daha fazla ve prognozları daha iyi

olmaktadır. Bundan dolayı kanserli hastaların sağkalım değerlendirmesinde ECOG PS' si önem arz etmektedir (91). Perez JE ve arkadaşlarının 1978-1987 yılları arasında 157 hastada yaptığı retrospektif çalışmada hastaları izole kemik metastazlı ve izole viseral organ metastazlı olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Her iki gruptaki hastaların ECOG PS'leri değerlendirildiğinde izole kemik metastazlı hastaların %51'i ECOG 0, %23'ü ECOG 1, %19'u ECOG 2, %3'ü ECOG 3, %4'ü ECOG 4 olarak tespit edilmiş olup viseral organ metastazlı hasta grubunda ise %66'sı ECOG 0, %23'ü ECOG 1, %8'i ECOG 2, %3'ü ECOG 3 ve ECOG 4 hasta saptanmamıştır (92). Çalışmamızda ise izole kemik metastazlı gruptaki hastaların %57,6'sı ECOG 0, %32,2'si ECOG 1, %8,5'i ECOG 2, %1,7 si ECOG 3 olarak tespit edildi. Kemik ve visseral organ metastazlı hasta grubunda ise %34 ECOG 0, %48,9'u ECOG 1, %8,5'i ECOG 2, %8,5'i ise ECOG 3 olarak tespit edildi. Her iki grupta ise ECOG 4 ve ECOG 5 hasta saptanmadı. Bizim çalışmamızda viseral organ ve kemik metastazlı hasta grubunun ECOG skorunun izole kemik metastazlı hasta grubuna göre daha yüksek saptanmış olup burada viseral organ metastazlı olan hastaların bazen viseral krize bağlı olarak kemik metastazına ek olarak çeşitli metabolik sorunların ortaya çıkması neden olabilir.

Hastalıksız sağ kalım süresi açısından literatürü taradığımızda Perez JE ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izole kemik metastazlı hasta grubunda progresyonsuz medyan sağ kalım süresi 31 ay iken; izole viseral organ metastazlı hasta grubunda progresyonsuz medyan sağ kalım süresi 33 ay olarak saptanmıştır (92). Ayrıca hastaların metastaz yerlerinin surveyi katkısı değerlendirildiğinde Wang RU ve arkadaşlarının 18322 hastada yaptığı çalışmada evre IV meme kanserli hastalar metastatik bölgelere göre çalışmaya alınmış ve meme kanseri ile kemik metastazı olan hastalar en iyi surveye sahipken bunu sırası ile karaciğer metastazı ve akciğer metastazı ile birlikte olan meme kanserli hastalar takip etmiştir. Meme kanserinde beyin metastazı surveyi belirlemektedir ve beyin metastazı ile birlikte olan evre IV meme kanseri ise en kötü surveye sahip ve en agresif seyreden grup olarak saptanmıştır (93). Çalışmamızda tanı anında viseral organ metastazlı hastalar değerlendirildiğinde visseal organ metastazı olarak en sık akciğer metastazı saptandı ve bunu karaciğer metastazı takip ettiği tespit edildi. En az görülen visseral organ metastazı ise adrenal bez ile ince ve kalın barsak metastazı tespit edildi. Çalışmamızda tanı anında beyin metastazının olmamasının nedeni beyin metastazı alan hastaların surveyinin çok kısa olması ve çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların en az bir yıl iv zometa alan kemik metastazı olması kriterini karşılamaması olabilir.

Her iki hasta grubu progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri açısından değerlendirildiğinde, izole kemik metastazlı grupta progresyonsuz medyan sağ kalım süresi 38 ay saptanırken kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunda progresyonsuz medyan sağ kalım süresi 30 ay tespit edildi. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak her iki grubun progresyonsuz medyan sağ kalım süreleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ancak iki grubun genel sağ kalım sürelerine bakıldığında ise izole kemik metastazlı grupta medyan sağ kalım süresi 121,6 ay, kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunda medyan sağ kalım süresi 66,3 ay saptanarak her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,012$). Aynı zamanda genel sağ kalım süresindeki anlamlı fark her iki grubun mortalite yüzdelerinde de görülmektedir. İzole kemik metastazlı hasta grubunda hastaların polikliğimizde takibi boyunca mortalite oranı %59 iken kemik ve viseral organ metastazlı hasta grubunda mortalite oranı ise %82 tespit edilerek her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,009$). Ayrıca hastaların tanı anında meme cerrahisi öyküsü değerlendirildiğinde izole kemik metastazlı hastaların %70,5'i kemik ve viseral organ metastazlı hastaların %52,0'ı operasyon geçirdiği tespit edildi ve her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,046$). Kemik metastazının yanında viseral organ metastazı olan hastaların tanı anında izole kemik metastazlı hastalara göre daha düşük oranda meme cerrahisi öyküsü (yani kanserlerde asıl küratif tedavi olan cerrahi operasyonu) olması ve ilerleyen dönemde visseral metastaza bağlı olarak metabolik sorunların ve organ yetmezliğinin ortaya çıkması ve bunun sonucunda hastaların aldığı KT'lerinin ara verilmesi veya tam doz alamaması, ayrıca visseral organ metastazı sonucunda organ disfonksiyonun getirdiği yük ile beraber hastaların performans skorunun düşmesine bağlı olarak hastaların KT'lerini alamaması her iki grupta hem mortalite hem de genel sağ kalım süresinde anlamlı fark çıkmış olabilir.

6. SONUÇ

Meme kanseri kadınlarda sık görülmekte olup ve sıklığı yaşla birlikte artmakta olup her sekiz kadından birisinde meme kanseri görülmesi beklenmektedir. Her geçen gün artan sıklığa bağlı olarak meme kanseri üzerinde daha fazla çalışma yapılmaktadır. Visceral organ metastazı her kanserde olduğu gibi metastaz yaptığı organ hasarına bağlı olarak gerek hastalığa yönelik alınan primer tedavinin eksik kalmasına gerekse visceral krize bağlı olarak hastanın hayatını kaybetmesine yol açmaktadır.

Çalışmamızda hastalar iki gruba ayrılmış olup kemik ve visceral organ metastazı olan hastaların izole kemik metastazlı hasta grubuna göre beklenildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hem mortalite oranı yüksek hem de genel sağ kalım süresi daha düşük tespit edildi. İzole kemik metastazlı hastalar ile kemik ve visceral organ metastazlı hastalar arasındaki genel sağ kalımı değerlendirmede prognoza ve surveye etki eden ER, PR, HER2, histolojik grade, Ki-67 ve rekürrens skor gibi özelliklerine göre gruplara ayrıldığı kapsayıcı ve destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca hastaların metastaz durumu, histopatolojik durumlarının da dahil edilmesi ile yapılan yeni çalışmalar ile her iki grup hastada yeni terapötik seçenekler sunmaya yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- 2- Stewart BW, Wild CP, In World Cancer Report 2014; The International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2014.
- 3- World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. who.int/gho/database/en/. Accessed June 21, 2018.
- 4- GBD 2016 Healthcare Access and Quality Collaborators. Measuring performance on the healthcare access and quality index for 195 countries and territories and selected subnational locations: A systematic analysis from the global burden of disease study 2016. *Lancet* **2018**, 391, 2236–2271.
- 5- Ağ Sitesi: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2020/12/pr292_E.pdf
- 6- Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, et al. Global Cancer Facts&Figures 2007. Atlanta, GA: AmericanCancerSociety 2007;2-12.
- 7- Baring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1993 Jan-Feb;43(1):7-26. doi: 10.3322/canjclin.43.1.7.
- 8- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, et al., “Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.” *N Engl J Med*, 1995 Nov 30;333(22):1456-61. doi: 10.1056/NEJM199511303332203.
- 9- Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, D’Angelo T, et al., Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*. 1995 Apr 6;332(14):907-11. doi: 10.1056/NEJM199504063321402.
- 10- Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2814-2823. doi:10.1056/NEJMra0805239.
- 11- Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271-7. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.

- 12-** Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 May;115(2):423-8. doi: 10.1007/s10549-008-0086-2.
- 13-** Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001 Jun;27(3):165-76. doi: 10.1053/ctrv.2000.0210.
- 14-** Clamp A, Danson S, Nguyen H, Cole D, Clemons M. Assessment of therapeutic response in patients with metastatic bone disease. *Lancet Oncol.* 2004 Oct;5(10):607-16. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01596-7.
- 15-** Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017 Aug 11;36(1):108. doi: 10.1186/s13046-017-0578-1.
- 16-** Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, Goncalves F. Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev.* 2017 May 9;11(1):321. doi: 10.4081/oncol.2017.321.
- 17-** Casimiro S, Ferreira AR, Mansinho A, Alho I, Costa L. Molecular Mechanisms of Bone Metastasis: Which Targets Came from the Bench to the Bedside? *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 27;17(9):1415. doi: 10.3390/ijms17091415.
- 18-** D.Santini, G. Lanzett, A.Berutti, F.Bertoldo, V. Denaro, T.Ibrahim, S.Ramella, C.Ripamonti, S. Barni, R. Berardi, R. Capanna, E. Maranzano, A. Piccioli, R. Sabbatini, Linee Guida Trattamento Metastasi Ossee, AIOM Guideliness, Ed., 2015
- 19-** Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997 Oct 15;80(8 Suppl):1588-94.
- 20-** Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J; ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii124-37. doi: 10.1093/annonc/mdu103.
- 21-** Bayer plc. Bonefos. Summary of Product Characteristics. Reading: Bayer plc; 2017.
- 22-** Bedford Laboratories. Pamidronate disodium. Prescribing Information. Bedford, OH: Bedford Laboratories™; 2014.
- 23-** medac GmbH. Disodium pamidronate. Summary of Product Characteristics. Wedel: medac; 2017.

- 24-** Paterson A.H. Powles T.J. Kanis J.A. McCloskey E. Hanson J. Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993 Jan;11(1):59-65. doi: 10.1200/JCO.1993.
- 25-** Hortobagyi G.N. Theriault R.L. Porter L. Blayney D. Lipton A. Sinoff C. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Dec 12;335(24):1785-91. doi: 10.1056/NEJM199612123352401.
- 26-** Theriault R.L. Lipton A. Hortobagyi G.N. Leff R. Gluck S. Stewart J.F. et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1999 Mar;17(3):846-54. doi: 10.1200/JCO.1999.17.3.846.
- 27-** Rosen L.S. Gordon D. Kaminski M. Howell A. Belch A. Mackey J. et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001 Sep-Oct;7(5):377-87.
- 28-** Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, Dreicer R, Kuross SA, Lipton A, Seaman JJ. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer.* 2001 Apr 1;91(7):1191-1200.
- 29-** Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, Kaminski M, Simeone J, Seaman J, Chen BL, Coleman RE. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 2004 Jan 1;100(1):36-43. doi: 10.1002/cncr.11892.
- 30-** Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, Timmins H, Wheatley D, Grieve R, Griffiths G, Murray N. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):114-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70539-4.
- 31-** Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients

- with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101.
- 32-** Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 4:3-13. doi: 10.1634/theoncologist.9-90004-3.
- 33-** Onat D. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi 1996;39:77.
- 34-** Sayek İ. Temel Cerrahi 2004; 75:895-897.
- 35-** Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. In: Thorax: Breast. Moore KL. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999:72-79.
- 36-** Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast. 4th edition. Philadelphia. London: W.B.Saunders 1995:22-42.
- 37-** Ellis H (2006). Clinical Anatomy, 11. Edition, London: Blackwell Publishing, s:159-160.
- 38-** Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE. Gray's anatomy, 38th edition. New York: Churchill Livingstone, 1995: 417–24.
- 39-** Cody HS 3rd. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19: 507-17.
- 40-** Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease, 2nd edition. Philadelphia, London: W.B.Saunders 1995:16-21.
- 41-** Miller MR, Kasahara M. The cutaneous innervation of the human breasts. *Anat Rec*. 1959 Nov;135:153-167. doi: 10.1002/ar.1091350302.
- 42-** Lung K, Lui F. Anatomy, Thorax, Long Thoracic Nerve. 2021 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- 43-** Bautch VL, Caron KM. Blood and lymphatic vessel formation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015 Mar 2;7(3):a008268. doi: 10.1101/cshperspect.
- 44-** İlahi M, St Lucia K, İlahi TB, Anatomy, Torax, Thoracic Duct 2020 Jan; [[PubMed PMID: 30020599](#)]
- 45-** Kirby İ Bland, Copeland, Edward M. Breast Principles of Surgery, Volume i Ed. Seymouri Schwartz 1995:531-593.
- 46-** Farra WB, Walker MJ, Minton LP. Physiology of the Breast. Cancer of the Breast Ed. Williams 4. Baskl, W.B Saunders, USA: 1995:43-51.

- 47- Arthur Guyton C, John Hall E. Textbook of medical physiology. 11th ed. Elsevier Saunders. p. 1018.
- 48- Seagroves TN, Hadsell D, McManaman J, Palmer C, Liao D, McNulty W, Welm B, Wagner KU, Neville M, Johnson RS. HIF1alpha is a critical regulator of secretory differentiation and activation, but not vascular expansion, in the mouse mammary gland. *Development*. 2003 Apr;130(8):1713-24. doi: 10.1242/dev.00403.
- 49- http://www.tmhdf.org.tr/Uploads/Editor/files/Meme_Hastalıkları_Kitabı_Baskı2.pdf
- 50- O. Ginsburg, F. Bray, M.P. Coleman, et al., The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):847-860. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31392-7.
- 51- Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2019 Jul 1;15(3):141-146. doi: 10.5152/ejbh.2019.4890.
- 52- Classidy J, Bissett D, Obe R.A.J.S, Payne M and collages. *Oxford handbook of oncology* 2015;4:262-297.
- 53- Jatoi I, Anderson WF, Rosenber PS, Qualitative age-interactions in breast cancer: a tale of two diseases? *American journal of clinical oncology*. 2008 Oct;31(5):504-6. doi: 10.1097/COC.0b013e3181844d1c.
- 54- Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *Journal of clinical oncology* 2007 Jul 1;25(19):2671-7. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0217.
- 55- Goldman L, Schafer A.I. *Goldman Cecil* 25th edition. 2016;25:2033-2043.
- 56- Bayer B, Canale S, Rouche J.A, Monzani Q, Khaled W, Variability and errors when applying the BIRADS mammography classification. *Eur J Radiol*. 2013 Mar;82(3):388-97. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.02.005.
- 57- <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>
- 58- Oeffinger KC, Fontham ET, Etzionni R, Michaelson JS, Shih YC, Walter LC, ChurchTR, Flowers CR, LaMonte SJ, Wolf AM, DeSantis C, Lorter-Tieulent J, Andrews K, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Smith RA, Brawley OW, Wender R. Breast cancer

- screening for women at average risk:2015 guideline update from the American Cancer Society. *Journal of the American Medical Association*, 2015, 314:1599-614.
- 59- Fauci A. S., Longo D. L., Loscalzo J., Kasper D. L., et. al. *Harrison Principles of Internal Medicine* 19th edition. 2015;19:467-725.
- 60- Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jul 8;67(4):290-303. doi: 10.3322/caac.21393.
- 61- Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin*. 2018 Mar;11(1):123-145. doi: 10.1016/j.path.2017.09.009.
- 62- Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H. Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Breast Cancer (Auckl)*. 2015 Sep 27;9(Suppl 2):17-34. doi: 10.4137/BCBCR.S29420.
- 63- Haagensen CD. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: WB Saunders;1956.
- 64- Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2006 Jan-Feb;56(1):37-47; quiz50-1. doi: 10.3322/canjclin.56.1.37.
- 65- <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/stages>
- 66- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Version 1.2021 – January 15, 2021; Accessed: February 9, 2021.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- 67- <https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-classification-for-breast-cancer>
- 68- Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg*. 2013 Oct;148(10):971-9. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3393.
- 69- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27-39. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5.

- 70- Mougalian SS, Soulos PR, Killelea BK, Lannin DR, et al. Use of neoadjuvant chemotherapy for patients with stage I to III breast cancer in the United States. *Cancer*. 2015 Aug 1;121(15):2544-52. doi: 10.1002/cncr.29348.
- 71- Clough KB, Acosta-Marín V, Nos C, Alran S, Rouanet P, Garbay JR, Giard S, Verhaeghe JL, Houvenaeghel G, Flipo B, Dauplat J, Dorangeon PH, Classe JM, Rouzier R, Bonnier P. Rates of Neoadjuvant Chemotherapy and Oncoplastic Surgery for Breast Cancer Surgery: A French National Survey. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(11):3504-11. doi: 10.1245/s10434-015-4378-6.
- 72- Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM, Luiten EJ, Voogd AC. Patterns of care in the administration of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. A population-based study. *Breast J*. 2016 May;22(3):316-21. doi: 10.1111/tbj.
- 73- <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html>
- 74- Breast Cancer. In NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.5.2020 National Comprehensive Cancer Network 2020.
- 75- Jordan VC. The role of tamoxifen in treatment and prevention of breast cancer. *Curr Probl Cancer*. 1992 May-Jun; 16(3):129-76. Doi:10.1016/0147-0272(92)90002-6.
- 76- Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Menschik T, Kalder M, Kuck J, Hasenburg A (2009) The effect of exemestane or tamoxifen on markers of bone turnover: results of a German sub-study of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. *The Breast*. 2009 Jun;18(3):159-64. doi: 10.1016/j.breast.2009.03.003.
- 77- Bauer M, Bryce J, Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss and its management with bisphosphonates in patients with breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2012 Jun 20;4:91-101. doi: 10.2147/BCTT.S29432.
- 78- Hoshino A., Costa-Silva., Shen T.L., Rodrigues G., Hoshimoto A., Mark M.T., Molina H., Kohsaka S., Giannatale A., Ceder S., et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015 Nov 19;527(7578):329-35. doi: 10.1038/nature15756.
- 79- Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, Viale A, Olshen AB, Gerald WL, Massagué J. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*. 2005 Jul 28;436(7050):518-24. doi: 10.1038/nature03799.

- 80-** Bos P.D., Zhang X.H., Nadal C., Shu W., Gomis R.R., Nguyen D.X., Minn A.J., van de Vijver M.J., Gerald W.L., Fokens J.A., et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature*. 2009;459:1005-1009. Doi: 10.1038/nature08021
- 81-** Akhtari M, Mansuri J, Newman KA, Guise TM, Seth P. Biology of breast cancer bone metastasis. *Cancer Biol Ther*. 2008 Jan;7(1):3-9. doi: 10.4161/cbt.7.1.5163.
- 82-** Shemanko CS, Cong Y, Forsyth A. What Is Breast in the Bone? *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(10):1764. <https://doi.org/10.3390/ijms17101764>.
- 83-** Body JJ, Terpos E, Tombal B, Hadji P, Arif A, Young A, Aapro M, Coleman R. Bone health in the elderly cancer patient: A SIOG position paper. *Cancer Treat Rev*. 2016 Dec;51:46-53. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.
- 84-** Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Bone-targeted therapy in metastatic breast cancer - all well-established knowledge? *Breast Care (Basel)*. 2014 Oct;9(5):323-30. doi: 10.1159/000368710.
- 85-** Scully OJ, Bay BH, Yip G, Yu Y. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics*. 2012 Sep-Oct;9(5):311-20.
- 86-** Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;151:1-32. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.002.
- 87-** Leong SP, Shen ZZ, Liu TJ, Agarwal G, et al. Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries? *World J Surg*. 2010 Oct;34(10):2308-24. doi: 10.1007/s00268-010-0683-1.
- 88-** Abdulrahman GO Jr, Rahman GA. Epidemiology of breast cancer in europe and Africa. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:915610. doi: 10.1155/2012/915610.
- 89-** Surakasula A, Nagarjunapu GC, Raghavaiah KV. A comparative study of pre- and post-menopausal breast cancer: Risk factors, presentation, characteristics and management. *J Res Pharm Pract*. 2014 Jan;3(1):12-8. doi: 10.4103/2279-042X.132704.
- 90-** Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009 Jun;7(1-2):4-13. doi: 10.3121/cmr.2009.825.

- 91-** Sok M, Zavrl M, Greif B, Srpčic M. Objective assesment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3793-3798. doi: 10.1007/s00520-018-4597-z.
- 92-** Perez J.E., Machiavelli M., Leone B.A., Romero A., et.al. Bone-only versus visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients. A GOCS study. Grupo Cooperativo del Sur. *Am J Clin Oncol*. 1990 Aug;13(4):294-8. doi: 10.1097/00000421-199008000-00005.
- 93-** Wang R., Zhu Y., Liu X., et al. The Clinicopathological features and survival outcomes of patient with diffirent metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer* 19, 1901(2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6311-z>

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Binnaz Demirkan
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5920-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metastatik Meme Kanseri Hastalarda İv Zoledronik Asit Tedavisinin Etkinliğinin İzole Kemik Metastazlı Hastalar ile Kemik ve Visseral Organ Metastazlı Hastalarda Karşılaştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Binnaz Demirkan Tıbbi Onkoloji B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/09-26	Tarih:15.03.2021				
	Prof.Dr. Binnaz Demirkan'ın sorumlusu olduğu "Metastatik Meme Kanseri Hastalarda İzole Zoledronik Asit Tedavisinin Etkinliğinin İzole Kemik Metastazlı Hastalar ile Kemik ve Visseral Organ Metastazlı Hastalarda Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	