



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TAMOKSİFEN KULLANAN MEME KANSERİ TANILI HASTALARDAKİ
HEPATOSTEATOZUN NAFLD FİBROZİS SKORLAMASI VE FİBROZİS-4
(FIB-4) İLE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Münevver İrem KÖK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2019



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TAMOKSİFEN KULLANAN MEME KANSERİ TANILI HASTALARDAKİ
HEPATOSTEATOZUN NAFLD FİBROZİS SKORLAMASI VE FİBROZİS-4
(FIB-4) İLE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Münevver İrem KÖK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU

Bursa-2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
GİRİŞ	1
I. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi	1
II. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	5
III. Meme Kanseri Risk Faktörleri	8
IV. Meme Kanseri Klinik Bulgular	12
V. Meme Kanseri Tarama ve Tanı.....	15
VI. Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflama.....	17
VII. Meme Kanseri Evreleme	20
VIII. Meme Kanseri Prognostik Faktörler	25
IX. Meme Kanseri Tedavi	29
X. Hepatosteatoz	43
GEREÇ VE YÖNTEM	51
I. Dahil Olma Kriterleri	51
II. Dışlanma Kriterleri.....	51
III. Veri Toplama Yöntemi	51
IV. Verilerin Analizi	53
BULGULAR.....	54
TARTIŞMA VE SONUÇ	59
KAYNAKLAR	66
TEŞEKKÜR.....	88
ÖZGEÇMİŞ.....	89

KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALB	: Albümin
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Asparta Aminotransferaz
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DCIS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ER	: Östrojen Reseptör
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FIB-4	: Fibrozis-4
GGI	: Genomik Derece
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HCC	: Hepatoselüler Kanser
HDL	: High Density Lipoprotein
HER	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
IDC	: İnvaziv Duktal Karsinom
ILC	: İnvaziv Lobüler Karsinom
LCIS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
LDL	: Low Density Lipoprotein
M.Ö.	: Milattan Önce
MMK	: Metastatik Meme Kanseri
MPH	: Memenin Paget Hastalığı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NAFLD-FS	: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score

NAYKH	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalıkları
NASH	: Nonalkolik Steatohepatitis
NSAII	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PLT	: Trombosit
PR	: Progesteron Reseptörü
RNA	: Ribo Nükleik Asit
TG	: Trigliserit
TK	: Total Kolesterol
TNM	: Tümör-Nodül-Metastaz
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörüne
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Bu araştırmada tamoksifenin sık görülen yan etkilerinden karaciğer yağlanması, tamoksifen tedavisi altında seyrinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu kapsamda 14 Ocak 2010 ile 14 Ocak 2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen meme kanseri tanılı 516 hastanın dosyası tarandı. 2-5 yıl aralığında tamoksifen kullandığı belirlenen 67 hasta araştırmaya dahil edildi.

Tarama işleminde hastaların yaşı, hepatosteatoza yönelik radyolojik görüntülemeleri, beden kitle indeksi (BKİ), açlık kan şekeri (AKŞ), asparta aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), trombosit (PLT), albümin (ALB), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), HBsAg, Anti-hcv, total kolesterol (TK) ve trigliserit (TG) parametreleri tanı anı, tamoksifen kullanımının ikinci yılı ve beşinci yılı olmak üzere üç farklı tarih için kaydedildi. Elde edilen bilgiler doğrultusunda hastaların Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Fibrozis Skoru (NAFLD-FS) ve Fibrozis-4 skorları hesaplandı. Her iki skollama sisteminde de fibrozis riski düşük çıkan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Veri analizinde SPSS 23.00 kullanılırken; bağımlı örneklem t-testi, ki-kare ve Kappa istatistiği ile analizler yapıldı.

Araştırmadan elde edilen bulgulara göre 67 hastanın 23 (%34.3)'ünde tedavi öncesi hepatosteatoz yok iken 2-5 yıl aralığında Tamoksifen kullanımı sonrasında bu hastaların tümünde hepatosteatoz geliştiği gözlemlendi. Bu sonuç hormonal tedavinin karaciğer yağlanmasını belirgin şekilde arttırdığı ortaya koymaktaydı. Bununla birlikte tedavi öncesinde diyabetes mellitus (DM) olmayan hastalardan 1 tanesinde (%1.7) tedavi sonrasında diyabetes mellitus gelişmişti. AKŞ, AST, ALT, TK, TG, PLT, ALB, ALP ve GGT parametreleri için tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık yoktu. Tamoksifen tedavisinin ardından fibrozis riskinde anlamlı artış olduğu radyolojik görüntüleme, NAFLD-FS ve Fibrozis-4 skorları ile belirlendi. Kappa istatistiğine göre radyolojik görüntüleme sonuçları ile NAFLD-FS arasında %49, Fibrozis-4 arasında ise %53.6 uyum vardı. Hastalar obez (%41.8) ve obez olmayanlar (%58.2) olarak

iki gruba ayrılarak gruplar arasında yapılan NAFLD-FS ve Fibrozis-4 skorları karşılaştırmasında NAFLD-FS açısından anlamlı farklılık görüldü.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, tamoksifen, hepatosteatoz.

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF HEPATOSTASIS WITH NAFLD FIBROSIS SCORING AND FIBROSIS-4 SCORING SYSTEMS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH BREAST CANCER USING TAMOXIFEN

In this study, it was aimed to evaluate the course of liver fat under tamoxifen treatment which is one of the common side effects of tamoxifen. In this context, the records of 519 patients with breast cancer who were followed in the Oncology Outpatient Clinic of Uludag University between January 14, 2010 and January 14, 2018 were scanned. 67 patients with tamoxifen use for 2 to 5 years were included in the study.

Age of the patients, radiological imaging for hepatosteatosi, body mass index (BMI), fasting blood glucose (FPG), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), platelet (PLT), albumin (ALB), gamma glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), HBsAg, Anti-hcv, total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) parameters were recorded for three different dates, the second and fifth years of tamoxifen use. NAFLD-FS and Fibrosis-4 scores were calculated according to the obtained information. Patients with low risk of fibrosis in both scoring systems were excluded. SPSS 23.00 was used for data analysis; Dependent sample t-test, chi-square and Kappa statistics were used for analysis.

According to the findings of the study, 23 (34.3%) of 67 patients did not have hepatosteatosi before treatment, but all of these patients developed hepatosteatosi after the use of tamoxifen in the 2-5 year interval. This result revealed that hormonal treatment significantly increased fatty liver. However, one of the patients who did not have diabetes mellitus (DM) before the treatment developed diabetes mellitus (1.7%) after the treatment. There were no significant differences before, and after treatment for FPG, AST, ALT, TC, TG, PLT, ALB, ALP and GGT parameters. A significant increase in the risk of fibrosis after tamoxifen treatment was determined by radiological imaging, NAFLD-FS and Fibrosis-4 scores. According to the Kappa statistics,

radiographic imaging results showed a 49% agreement between NAFLD-FS and 53.6% fibrosis-4. The patients were divided into two groups as obese (41.8%) and non-obese (58.2%). There was a significant difference between NAFLD-FS and Fibrosis-4 scores in terms of NAFLD-FS.

Key words: Breast cancer, tamoxifen, hepatosteatosi.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Meme kanseri tedavisinde evreye ve hastalığın türüne göre cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi seçenekleri vardır. Tamoksifen, östrojen reseptör (ER) pozitif meme kanseri hastalarında sık kullanılan hormonal tedavi seçeneğidir. Tamoksifenin, tedavi ve profilaktik amaçlı uzun süre kullanılması çeşitli yan etkilere neden olmaktadır. Karaciğer yağlanması da bunlardan biridir (1-3).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalıkları (NAFLD); basit yağlanma (NAFL), nonalkolik steatohepatitis (NASH), siroz ve hepatoselüler kanser (HCC) gibi geniş klinik spektruma sahiptir. NAFLD morbidite ve mortaliteyi artıran bir durumdur. NAFLD'da fibrozis riski yüksek olan hastalar belirlenmelidir. Karaciğer biopsisinin morbidite ve mortalite riski nedeni ile NAFLD olgularında fibrozis riskini değerlendirmek için NAFLD fibrozis skorlaması ve fibrozis-4 (FIB-4) (4-6) kullanılmaktadır. Bu skorlamalar ileri evre fibrozisi önemli bir oranda dışlar (7).

Tamoksifen alan hastalarda sık görülen bir yan etki olmasına rağmen yağlı karaciğer takiplerinin sadece görüntüleme yöntemleri ile değil gereklilik halinde ileri tetkik edilme adına skorlama yöntemlerinin kullanılması faydalı olacaktır.

Bu çalışmada tamoksifenin sık görülen yan etkilerinden karaciğer yağlanmasının, tamoksifen tedavisi altında seyrini değerlendirmeyi amaçladık.

I. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi

Meme modifiye bir ter bezidir. Göğüs ön duvarı üzerinde, medialde sternum ön kenarı, lateralde ön aksiller çizgi ile yukarda 2. aşağıda 6. kotlar arasında bulunur (8). Kas dokusu içermez fakat pektoral kas üzerine yerleşik olarak bulunur. Meme Camper fasiası ile skarpa fasiaları arasında yerleşim gösterir. Camper fasiası cilt altında, skarpa fasiası musculus pektoralis major fasiası üzerinde bulunur (8). Cooper bağları, meme dokusunu cilde bağlar.

Erişkin bir kadında meme, birbirinden bağımsız meme başı çevresinde ışınal olarak sıralanmış 15-20 lobdan oluşur (Şekil-1). Her bir lob 20-40 arasında lobül ve 10-100 arasında asinüsten meydana gelir. Üretilen süt asinüs ve lobüllerin açıldığı duktuslar vasıtasıyla meme başına ulaştırılır. Meme başının çevresi areola denilen koyu renkli ve kasılmayı kolaylaştırıcı düz kas lifleri bulunan ciltle kaplıdır.

Memenin kanlanması internal mammarial arterin perforan dalları, arka interkostal arterlerin lateral dalları, aksiller arterin bazı dallarından sağlanır (9). Memenin derin venleri İnternal torasik venin perforan dalları, aksiller vene drene olan dallar ve interkostal venlerin perforan dallarıdır (9).

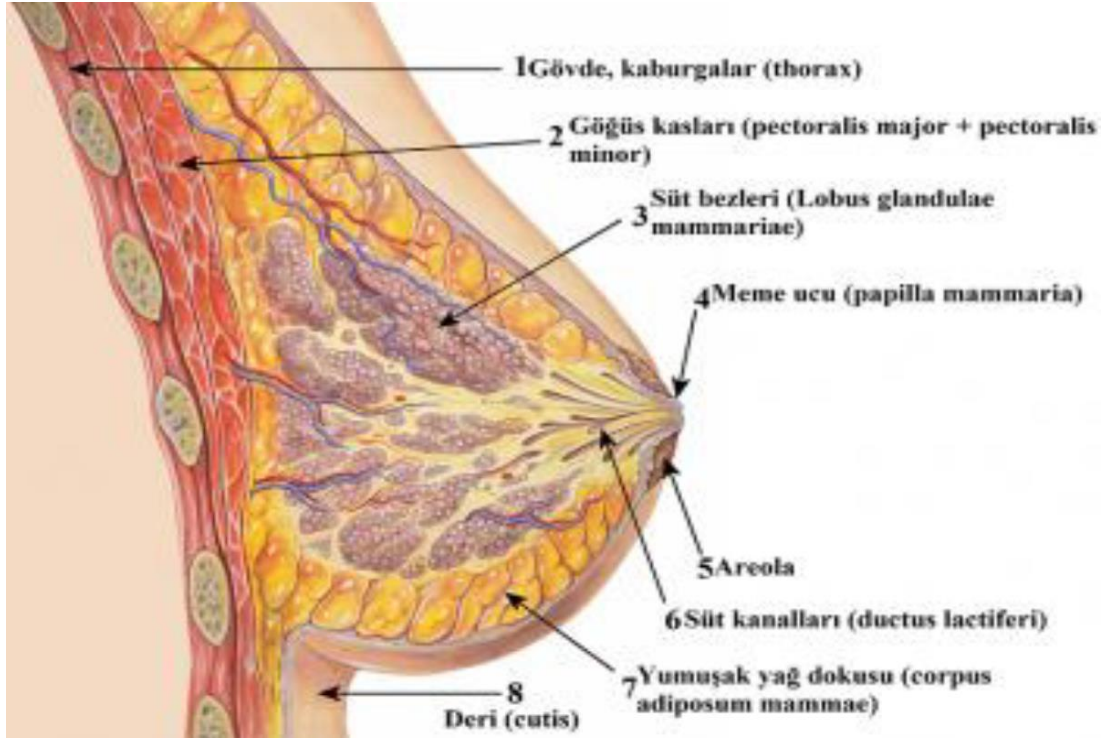
Memenin duysal inervasyonu 2-6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior dalları aracılığı ile olur. Torakodorsal sinir brakial peksususun arka kordonundan ayrılır. Nervus torasikus longus brakial peksusun 5, 6. ve 7. köklerin arka yüzünden ayrılır.

Memenin lenf drenajının %75' i aksilladaki lenf nodlarına olur. Geriye kalan lenfatik drenajın çoğu, internal torasik arterin çevresindeki lenf nodlarına olur (parasternal lenf nodları, internal mammarian lenf nodları). Aksillada genellikle 20-50 adet lenf bezi bulunur. Bu lenf bezleri pektoralis minör kasına göre level I, II, III diye üç lenfatik gruba ayrılmıştır (9).

-Level 1: Lateralden, Pektoralis minör adelesinin lateral kenarı arasındaki lenf nodları

-Level 2: Pektoralis minör adelesinin lateral ile medial kenarları arasındaki lenf nodları. İnterpektoral (Rotter) lenf nodları

-Level 3: Pektoralis minör adelesinin medial kenarından medial arasındaki lenf nodları



Şekil-1: Meme Anatomisi (10)

Fetal hayatın 5-6. haftalarından itibaren başlayan anatomik ve fizyolojik değişimin yaşamın sonuna kadar devam etmektedir. Puberte ile birlikte kadınlarda meme, meme başı ve areolada meme elemanları, yağ ve bağ dokusundaki artışa bağlı olarak önemli değişiklikler olur. Menarşın başlamasından 12-18 ay sonra memenin lobüler ve kanallar sistemi gelişimini tamamlar (Tablo-1). Östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonları puberteden itibaren her menstrüal siklusta gebelikte ve menopozda memeyi etkiler.

Tablo-1: Tanner'e G6re Meme Gelişim Evreleri (11)

Evre 1	Preadolesan d6nemdir. Sadece meme başı (papilla) g6zlenir. Subareolar disk (meme dokusu) palpe edilmez.
Evre 2	Memelerde tomurcuklanma başlar. Meme başı altında bozuk para şeklinde subareolar disk palpe edilir. Areola (meme başı) halkası hafif genişler.
Evre 3	Meme dokusu ve areola genişler, ancak konturları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz.
Evre 4	Memeler daha da b6y6r; areola, meme seviyesinin 6st6nde ikinci bir 6ıkıntı meydana getirir.
Evre 5	Memeler erişkin halini alır. Oluşan ikinci areola 6ıkıntı meme seviyesine geriler, sadece papilla 6ıkıntılı bir şekilde g6r6l6r.

Her bir menstr6al siklusta 6strojen etkisiyle 14. g6ne kadar meme epitelinde proliferasyon, 14. g6nden sonra progesteron etkisiyle duktuslarda dilatasyon alveol epitelinde diferansiasyon ve sekresyon g6r6l6r (12). 6strojen etkisiyle memeye olan kan akımı ve meme boyutları artar. Bunların hepsi beraber memede premenstr6al b6y6me, dolgunluk ve hassasiyete neden olur. Menstr6asyonun başlangıcıyla 6strojen ve progesteron d6şmesiyle memede oluşan değişiklikler geri d6ner. Adet d6nemi sonunda 5-7. g6nlerde meme boyutları siklus i6erisindeki en k66uk boyutlarına ulaşır. Bu g6nler meme muayenesi a6ısından en uygun g6nlerdir.

Gebelik sırasında 6strojen ve progesteron hormonlarının etkisiyle memeler şekil ve g6r6n6m olarak değişirler. 6strojen meme kanalların gelişimini uyarırken, progesteron lob, lobul ve alveollerin gelişimini uyarır. Bunun yanında prolaktin ve plasental laktojen hormonlarının artmasıyla meme b6y6mesi hızlanır. Doğum 6ncesi y6ksek progesteron ve 6strojen hormonu prolaktin resept6rlerini inhibe ederek doğum 6ncesi s6t salgılanmasını 6nler. Doğum sonrası azalan 6strojen ve progesterona bağlı olarak memelerde s6t yapımı ve salgılanması başlar. S6t yapımı ve salgılanmasında g6revli en etkili hormonlar sırasıyla prolaktin ve oksitosindir. Emzirme d6neminin bitmesinden sonra ise meme dokusu gebelik 6ncesi durumuna geri d6ner.

Menapoz ve sonrası d6nemde memelerin doku i6eriği değişir. Gland6ler doku azalır. Meme dokusu yağ dokusu, bağ dokusu ve duktuslardan zengindir. Eğer yağ dokusunda azalırsa memede pitoz olur. Sonu6ta meme boyut olarak k666l6r.

Asimetrik bir görünüm alabilir. Doku içeriğindeki değişimden dolayı palpasyonla düzensiz meme yapısı palpe edilebilir. Erkeklerde meme dokusu puberteye kadar kadın olduğu gibi gelişir fakat puberte ile östrojen ve progesteron hormonlarının olmaması nedeniyle lobüller yapı gelişmez ve rudimenter kalır. Meme dokusu duktuslardan oluşur. Bu yüzden erkeklerde meme kanseri gelişirse histolojik olarak bu kanser duktal karsinomdur (12).

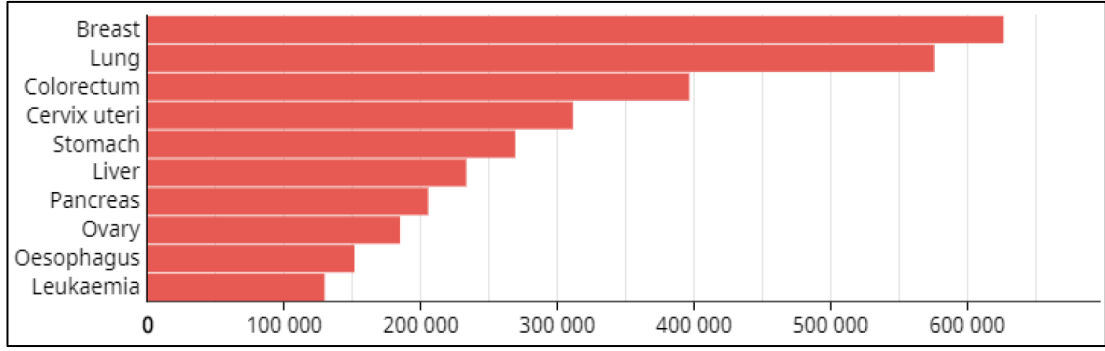
II. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Tarihte ilk defa M.Ö. 2500-3000 yıllarına ait bir papirüste meme kanserinden bahsedildiği düşünülmektedir. Bu papirüs bilinen en eski yazılı tıp ve cerrahi metni olup 48 adet vaka tanı, tedavi, prognozları ile birlikte anlatılmaktadır. Bahsedilen hasta erkek bir hasta olmasına rağmen yazıtta bahsedilen tüm klinik verilerin meme kanseri ile uyumlu olduğu düşünülmüş ve hastalık için hekim “bunun hiçbir tedavisi yoktur” ifadesini kullanmış (13).

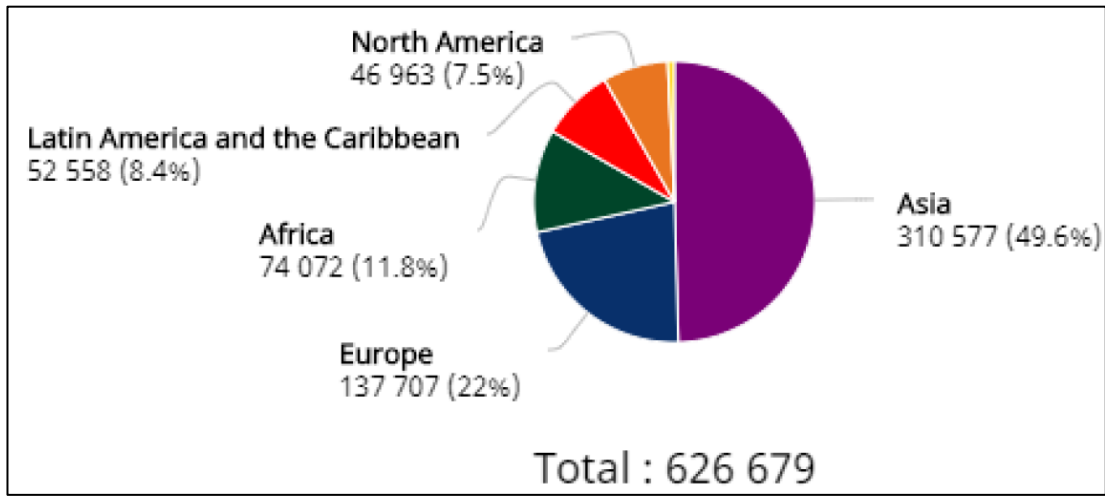
Günümüzde ise tüm dünyada meme kanseri sıklığını devam ettirmektedir. GLOBOCAN 2018 verilerine göre bu yıl dünyada 18,1 milyon yeni kanser vakası olmuştur. Yaklaşık 9,6 milyon ise kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir (14). Mevcut verilere göre kadın cinsiyette ise halen en sık görülen kanser meme kanseridir. Her geçen gün vaka sayısı ise artmaktadır. Dünyada kanser tanısı alan her dört kadından biri meme kanseri tanısı almaktadır (14).

Kanser kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyadaki en sık 2. ölüm nedenidir. Dünyada yaklaşık her altı ölümden biri, ülkemizde ise her beş ölümden biri kansere bağlı meydana gelmektedir (15). Kanserden ölümlerin yaklaşık %70'i ise düşük ve orta gelir düzeyli ülkelerde olmaktadır. Meme kanserinin gelişmiş ülkelerdeki mortalitesi azalmış olsa da kadınlarda mortalitesi en yüksek kanser olmaya devam etmektedir (Şekil-2). Mortalitenin en fazla olduğu yerler sırasıyla;

- > Asya kıtası
- > Avrupa kıtası
- > Afrika'dır (Şekil-3).



Şekil-2: 2018 Yılı Kadınlarda Kansere Bağlı Ölüm (16)

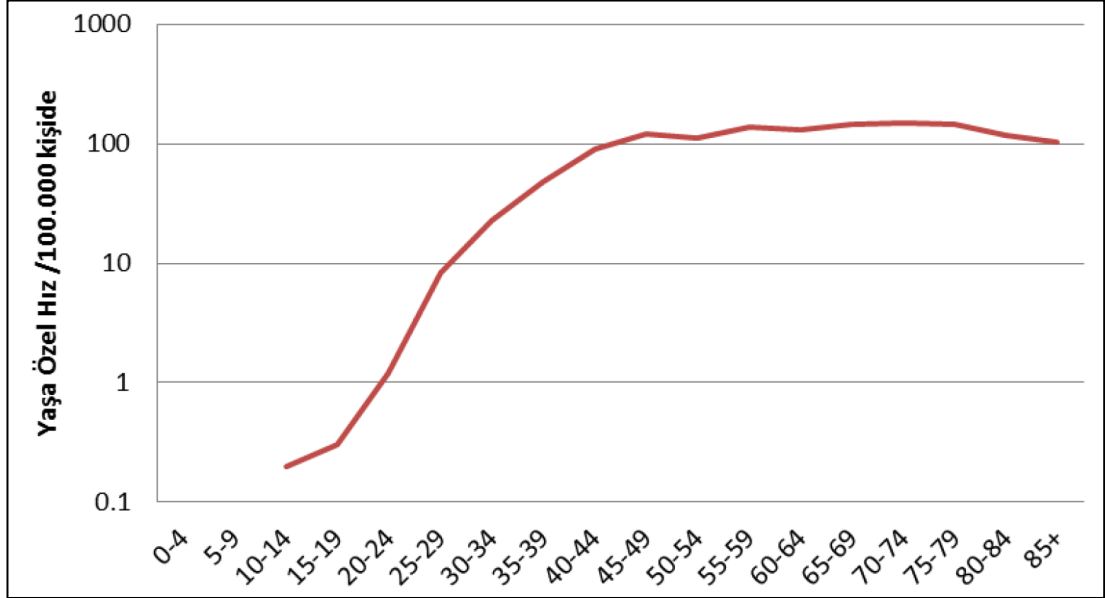


Şekil-3: 2018 Yılı Kıtalar Göre Meme Kanseri Tahmini Ölüm (16)

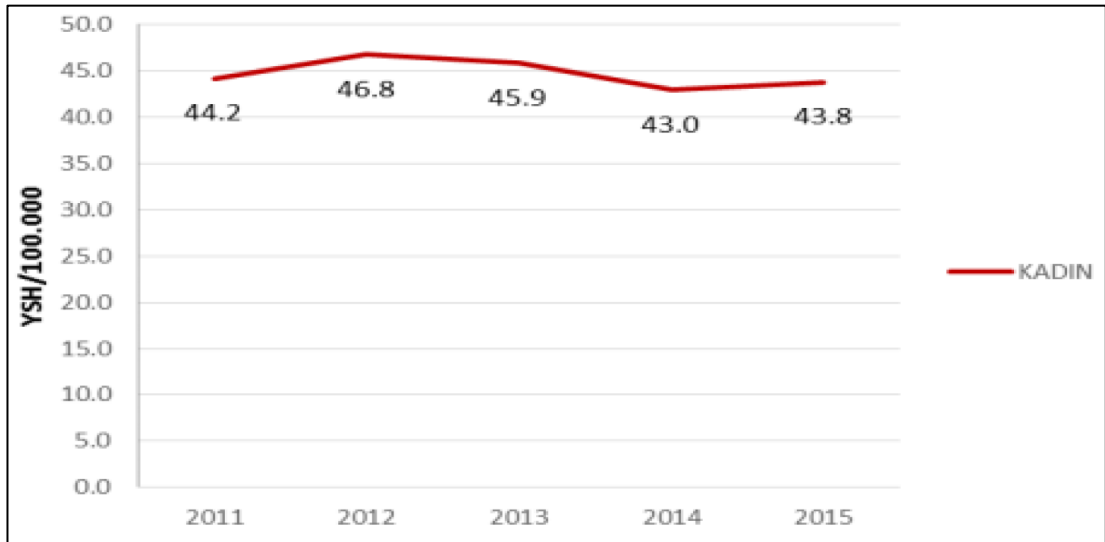
Kanser tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de ciddi bir sağlık problemidir. Sık görülmesi, ölüm ve sakatlık oranlarının yüksek olması kanseri önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir. Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015 verilerine göre; erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla; akciğer, prostat ve kolorektal kanserlerdir. Kadınlarda ise en sık görülen kanserler sırasıyla; meme, tiroid, kolorektal kanserlerdir.

30 yaş öncesi meme kanseri görülme sıklığı azdır. Bununla beraber 30 yaş sonrası reproduktif dönem boyunca özellikle menopoza öncesi 40-50 yaş civarı artış eğilimindedir. Menopoz döneminde muhtemel östrojen seviyesindeki azalmaya bağlı olarak insidansında hafif bir düşüş görülür. Ardından menopoz sonrası yıllarda yavaş bir eğimle sürekli devam eden artış

ortaya çıkar (Şekil-4 ve Şekil-5) (17).Türkiye’de meme kanserinin tanı anında %43.0 bölgesel,%45.5 lokalize ve %11.5 uzak metastaz şeklindedir (18).



Şekil- 4: Türkiye’de Meme Kanserinin Yaş Özel Hızları (18)



Şekil- 5: Kadınlarda Görülen Meme Kanserin Yaş Standardize İnsidans Hızlarının 2011-2015 Yılları Arasındaki Dağılımı (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide) (18)

III. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörleri şu şekilde kategorize edilebilir:

1. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, ırk gibi)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum öyküsü ve yaptığı doğum sayısı, ilk hamilelik yaşı, menopoz yaşı, emzirme öyküsü, infertilite, düşük yapma öyküsü gibi)
3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüpheli edilen genetik mutasyonlar)
4. Çevresel faktörler (HRT, alkol kullanımı, 30 yaşından önce toraks bölgesine ışın alma öyküsü, vb.)
5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, memede premalign lezyonlar, dens meme yapısı, VKİ gibi) (22).

Demografik Özellikler

Kadın olmak meme kanseri için en önemli risk faktörüdür ve kadınlarda meme kanseri riski 100 kat artmıştır (19). Ayrıca yaş da önemli bağımsız risk faktörü olup cinsiyet kadar önemlidir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte meme kanseri insidansı artar. İnsidans eğrisi menopoza kadar her on yılda iki kat artar, 50 yaşında plato yapar ancak sonradan yine dik bir şekilde yükselir. Tüm hayatı boyunca bir kadının invaziv meme kanserine yakalanma riski 8’de 1 iken non-invaziv meme kanserine yakalanma riski 6’da 1’dir (19).

Meme kanseri beyaz kadınlarda zencilere göre %20 oranında fazla görülür ancak mortalite oranı zencilerde daha fazladır. Meme kanserindeki bu önemli paradoksun ırkların sosyoekonomik durumu ve yaşam tarzı ile ilgisi olduğu düşünülmektedir (19).

Ülkemizde meme kanseri insidansı doğu bölgeler ile batı bölgeler karşılaştırıldığında batı bölgelerinde 2 kat daha fazladır. Batı bölgelerindeki bu farklılık o bölgelerdeki yaşam tarzının batı toplumlarına benziyor olmasından kaynaklanmaktadır (20).

Reprodüktif Öykü

Menopoz öncesi dönemde östrojenin ana kaynağı overlerdir ancak menopoz sonrası dönemde ana kaynak adrenal bezlerden salgılanan dehidroepiandrosteron (DHEA)'dur. DHEA periferik yağ dokusunda aromatisasyonla östradiol ve östrona dönüştürülür. Östrojen hormonuna maruz kalma süresi arttıkça meme kanseri gelişme riski artar. Östrojene maruz kalma süresinin az olması ve gebelik döneminde görülen meme epitelinin terminal diferansiasyonu ise meme kanserine karşı koruyucudur. Bundan ötürü ilk doğumunu erken yaşta yapmak meme kanserine karşı koruyucu iken hiç doğum yapmamış olmak da meme kanseri riskini arttırır (21). Emzirmek ise meme kanserine karşı koruyucudur ve bu etkisi özellikle premenopozal kadınlar üzerinde daha belirgindir (22).

Ailesel/Genetik Risk Faktörleri

Farklı kanserlerin üzerinde yapılan çalışmalar bir kişide kanser geliştiği takdirde o kişinin birinci ve ikinci derece yakınlarında kanser riskinin normal kişilere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (23, 24). Kalıtsal kanser türlerinde tanı daha erken yaşta konur ve genelde çift olan organlarda bilateral olma eğilimindedir, ebeveynlerin ikisinden de kalıtılabilir ayrıca diğer tümör tipleri ile birlikte görülür (25). Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili tanımlanmış genlerin en önemlileri BRCA1/BRCA2, TP53 (tümör protein geni 53) ve PTEN genleridir. Bunların dışında STK11 (serin/treonin kinaz 11), CDH-1 (cadherin-1), CHEK2 (checkpoint 2) ve PALB2 (partner and localizer of BRCA2) genlerindeki mutasyonlar da meme kanseri riskini arttırır (26). Meme kanseri vakalarının % 5- 10'unu ailesel meme kanserleri oluşturur (27). Meme kanseri açısından önemli risk faktörü aile öyküsüdür. Birinci derece bir akrabada meme kanseri olması meme kanseri riskini 1,80 kat, birinci derece akrabada iki tane meme kanseri olması ise riski 2,9 kat arttırır. Akrabalarda meme kanseri tanı konulma yaşı da çok önemli olup 30 yaşından önce tanı alınması 2,9 kat, 60 yaşından sonra tanı alınması ise riski 1,5 kat arttırır (28).

Çevresel Faktörler

Sosyoekonomik Düzey: Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan toplumlarda meme kanseri gelişme riski 2 kat artmıştır. Bu durum bağımsız bir risk faktörü olmayıp yüksek sosyoekonomik düzeyin doğurganlık üzerine olan etkisiyle ilişkilidir (29).

Radyasyona Maruz Kalma: Özellikle memenin aktif olarak geliştiği 10-14 yaşları arasında radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini artırır. 30 yaşına kadar göğüs bölgesine tedavi amaçlı radyoterapi almak da meme kanseri riskini artırır. Fakat 45 yaşından sonra radyoterapi almak ya da radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini etkilemez (30).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve Oral Kontraseptif Kullanımı: Yapılan çalışmalar HRT alan kadınlarda, meme kanserine yakalanma riskinin tedavi yöntemi ve tipinden bağımsız olarak arttığını göstermiştir. Verilen tedavinin tipinden ve yönteminden bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir (31, 32). Yapılan çalışmalar oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterememiştir (33).

Alkol Kullanımı: Alkol kullanımı serum östradiol seviyesini yükseltir. Yapılan çalışmalar kullanılan alkol miktarı ve alkol kullanım süresinin meme kanseri riskini arttırdığını göstermektedir. Yapılan birçok çalışma her gün 1-2 kadeh gibi orta düzeyde alkol alımının meme kanseri insidansını %30-50 oranında arttırdığını göstermiştir (34).

Egzersiz: Artmış fiziksel aktivite özellikle premenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azaltır (35).

Beslenme Alışkanlığı: Yağ içeriği yüksek besinlerin uzun süreli kullanımı serum östrojen seviyelerini yükselterek meme kanseri riskinde artış yapabilir. Bazı çalışmalar haftada 5 kez kırmızı et yemenin meme kanseri riskini arttırdığını (36, 37), D vitamininin ise meme kanserine karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir (38). Meme kanseri ile sigara arasındaki ilişki çelişkili olup çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bu da sigaranın eşlik eden diğer faktörlerle birlikte meme kanseri riskini arttırdığını düşündürmektedir (39).

Diğer Faktörler

Beden Kitle İndeksi (BKİ): Yapılan bir çalışmada 80 kg üzerinde olan postmenopozal kadınlarda, 60 kg altı kadınlarla karşılaştırıldığında meme kanseri riskinin 80 kg ve üzerinde olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (40). Loi ve arkadaşları 2005 yılında yaptığı bir çalışmada obezitenin postmenopozal kadınlarda meme kanseri için bir risk faktörü olduğu ve meme kanseri tanısı konulduktan sonra kilo alımının sağkalımı azalttığı ve büyük tümör yükü ve daha yüksek grade gibi daha kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (41). Bununla birlikte Breast International Grup (BIG) 02-98 çalışmasının verilerine görede hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım açısından obezitenin bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (42).

Meme kanserli obez hastalardaki kötü prognostik süreci açıklayan çeşitli biyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar östrojen sentezi, insülin direnci, değiştirilmiş adipokin ve sitokin üretimidir (43). Hormon replasman tedavisi (HRT) verilmeyen postmenopozal kadınlar menopozdan sonra 10 kg veya üzerinde kilo verdiği takdirde kilo vermeyenlere göre daha az meme kanseri riski taşırlar (44). Obez premenopozal kadınlarda ise meme kanseri riski obez olmayanlara göre daha düşüktür (45).

Proliferatif Meme Lezyonları (Atipi içermeyen ve içeren): Fibrokistik değişiklik, soliter papillom, fibroadenom gibi tek non-proliferatif lezyonlarda meme kanseri riskinde artış olmaz fakat çok sayıda non-proliferatif lezyon varlığında hafif bir risk artışı olur. Atipi içeren proliferatif meme lezyonları hem non invaziv hem de invaziv meme kanseri için risk oluştururlar. Kompleks fibroadenom, orta düzeyde veya florid hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papillom gibi atipi içermeyen proliferatif lezyonlarda meme kanseri riskinde hafif bir artış olur. Multifokal atipi varlığında ise meme kanseri riski 10 kat artar (46).

Kişisel Meme Kanseri Öyküsü: Bir kişide invaziv veya in situ meme kanseri öyküsü olması karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riskini artırır. In situ lezyon varlığında karşı memede invaziv meme kanseri açısından risk 10 yılda %5'dir (47). İnvaziv meme kanseri varlığında ise karşı memede

meme kanseri gelişme riski postmenopozal kadınlarda ise yıllık % 0.5, premenopozal kadınlarda ise yıllık %1 artar (19).

Yoğun Meme Yapısı: Yoğun meme yapısına sahip olmak mamografi değerlendirmesini güç haline getirmesinin yanında bağımsız bir risk faktörü olarak meme kanseri riskini artırır. Epidemiyolojik çalışmalarda mamografik olarak dens meme yapısına sahip olmak meme kanseri riskini 4-5 kat arttırmaktadır (48). Yoğun meme yapısının meme kanseri riskini nasıl arttırdığı bilinmemekle birlikte hem östrojen reseptörü pozitif hem de negatif tümörlerde benzer etkiye sahiptir.

NSAİ (Non-steroid anti-inflamatuvar) Kullanımı: Aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların kolonda hem benign hem de malign tümör oluşumunu inhibe ettiği bilinmekte ancak meme kanseri riskini azalttığı konusundaki bilgiler çelişkilidir. Sadece bir randomize çalışmada düşük doz aspirin kullanımının meme kanserinden koruyucu etkisi gösterilebilmiştir (49). Ayrıca 38 çalışmadan elde edilen bir meta-analizde NSAİ kullanımının meme kanseri riskinde belirgin şekilde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (50).

IV. Meme Kanseri Klinik Bulgular

Meme kanseri tarama programlarının yaygın olduğu ülkelerde hastaların çoğu anormal mamografi görüntülemeleri ile tanı alır. Bununla birlikte meme kanseri tanısı alan kadınların %15'inde ise memede ele gelen kitle olmasına rağmen mamografide görüntülenemeyebilir, buna mamografik olarak gizli hastalık denir, bunun dışında %30'luk kısmında ise iki mamografi görüntülemesi arasındaki sürede memede kitle gelişebilir (51). Buna ek olarak mamografi tarama programlarına alınmayan, 40 yaşın altındaki kadınlar da memede veya koltuk altında kitle ile başvurabilirler.

Birçok erken evre meme kanseri genelde klinik bulgu vermez, tarama programları sayesinde tanı konulur. Meme kanserinde genelde ağrı veya rahatsızlık olmadığından daha büyük tümörler de ağrısız kitle olarak ortaya çıkabilir. Meme muayenesi yapılırken hasta dik durmalı ve kollarını kaldırmalıdır. Eğer memede ele gelen bir kitle yoksa meme boyutunda ve şeklinde değişiklik olması, meme cildinde kızarıklık ve şişme gibi değişiklikler

olması, meme başında ülser, spontan kanlı akıntı olması ve koltuk altında ele gelen kitle varlığı meme kanserini düşündürülebilir. Ayrıca meme muayenesi sırasında memede kitle ve sınır düzensizliği, meme cildinde gerginlik, meme başı çöküklüğü, memede dilate venlerin varlığı, ödem veya portakal kabuğu görünümü de meme kanserini düşündürülebilir.

Memede kitle: Meme kanserli olguların yaklaşık %70'inde ağrısız ele gelen kitle mevcuttur (52). Yaklaşık 1 cm den büyük ve yüzeye yakın kitleler palpe edilebilir. 40 yaşından sonra muayene ile ele gelen meme kitleleri aksi ispat edilene kadar malign kabul edilir ve bundan sonra yapılacak işlemlerde hastanın yaşı ve risk faktörleri değerlendirilerek belirlenir. Amaç meme kanserini ekarte etmek olmalıdır. Meme kanserinde oluşan kitleler sıklıkla üst dış kadrantadır. Üst dış kadranda memenin glandüler dokusunun daha fazla olması nedeniyle kitleler sıklıkla bu bölgeye yerleşir. Bu bölgeyi santral, üst iç, alt dış, alt bölgeler takip eder (52). Meme kanserinde palpe edilen kitleler genellikle sert, ağrısız, düzensiz sınırlı ve çevre dokuya yapışıktır. Medüller meme kanserleri ise düzgün yüzeyli ve hareketlidir. Papiller meme kanserleri ise sıklıkla uzun süre boyunca sebat eden ağrısız kitleler olarak bilinirler. Bu iki kanser benign meme kitlelerine benzer özellikler göstermekte bu açıdan tanıda dikkatli olunmalıdır.

Memede ağrı: Mastalji değerlendirilirken menstrüasyon ile ilişkisi ve şiddeti değerlendirilir. Sıklık mastaljiler; sıklıkla menstrüasyondan 5 gün önce başlayan şiddetli ağrı yakınması olur. Genellikle menopoza sonrası şikâyetler geriler. Non- sıklık mastalji sıklıkla tek taraflıdır. Sıklıkla spontan geriler. Meme kanserinde ise ağrı çok beklenen bir bulgu değildir. Sıklıkla ileri evrelerde görülür.

Memede retraksiyon: Meme kanserinde fibrozis süreç içerisinde gelişip tümör ve çevresindeki dokuda çekilmeye neden olabilir. Büyüyen kitle Cooper ligamanını infiltre edip ligamanın boyunu kısaltır. Bu da retraksiyona yol açar. Yağ nekrozu, duktal ektazi gibi hastalıklarda da memede retraksiyon olabilir. Memede areola bölgesi altındaki lezyonlarda fibrozis olursa meme başında içe çökme olabilir. Göğüs duvarı yüzeyel venlerinin tromboflebiti olan

Mondor hastalığında ani başlangıçlı kordon şeklinde ağrılı ven yanında vertikal sulkus şeklinde çöküntü olabilir (52).

Meme başı akıntısı: Benign meme başı akıntıları sıklıkla bilateral olup manipülasyonla akıntı gelir (52). Akıntı rengi değişkendir ve çoklu duktal yapıdan kaynaklanır. Patolojik meme başı akıntıları ise tek taraflı, spontan ve tek duktus kaynaklıdır. Berrak, seröz ve hemorajik olabilir. Meme başı akıntısının en önemli nedeni meme kanseridir. Her zaman muayenede kitle palpe edilemeyeceği unutulmamalıdır.

Memede Eritem ve Deri Ödemi: Meme kanserinde artmış venöz değişikliklere bağlı olarak lokalize kızarıklık olabilir. Bunun dışında inflamatuvar meme kanserinde memede yaygın ve geniş bir eritem vardır. Meme gergin bir görünümündedir. İnflamatuvar meme kanseri en az görülen meme kanseri tipi olup belirgin kitle olmaksızın birkaç hafta içinde ortaya çıkan tüm memede yaygın kızarıklık, ödem ve ısı artışı ile kendini gösterir. Gerçek bir mastitten ayırmak zordur.

Meme kanserinde lenf nodlarının tümör hücreleri tarafından infiltrasyonuna bağlı olarak deride ödem olabilir. Ödemin az olduğu durumlarda inspeksiyonla fark edilmesi zor olabilir. Hasta sırtüstü yatarken ödem olan bölgeye parmak ile bastırıldığında portakal kabuğu görünümü oluşur.

Memede ülserasyon: Meme kanserinde tümör hücrelerinin deriyi infiltre etmesi sonucu meme derisinin beslenmesi bozulur. Buna bağlı olarak deri yüzeyinde yer yer nekroz alanları içeren pis kokulu akıntılı ülserasyon alanları oluşur. İdiopatik granülomatöz mastit; memenin nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, klinik ve radyolojik olarak meme kanserini taklit edebilen benign bir hastalıktır (52). Akut dönemde inflamasyon benzeri (ısı artışı, kızarıklık, ödem...) belirti ve bulgular olur. Kronikleşirse ülser, apse formasyonu görülebilir. Biyopside non-kazeifiye granülomlar ile tanı konulur.

Satellit deri nodülleri ve cilt metastazları: Kadınlarda görülen kanserler içerisinde en sık deri metastazı yapan meme kanseridir (52). Uzak cilt metastazları olabilmektedir. Bu en sık hematogen yolla olmaktadır. En sık cilt metastazları ise göğüs ön duvarına olmaktadır. Bu metastazlar lokal

infiltrasyon veya direkt invazyon yolu ile olabilir. Genellikle ileri evrelerde cilt metastazı görülür. Bazen hastanın ilk tanındaki tek bulgusu olabilir. Memedeki primer tümörün çevresinde satellit nodüller yerleşebilir. Bu nodüller büyüyüp ülser olabilir. Genellikle ileri evrelerde görülür.

Aksiller lenf nodu: Memenin fizik muayenesinde meme ile birlikte mutlaka aksilla da değerlendirilmelidir. Aksillar lenf nodlarının değerlendirilmesi yanında supraklavikular, infraklavikular ve servikal lenf nodları da değerlendirilmelidir. Supraklavikular lenf nodu palpe edilmesi her zaman patolojiktir (52). Lenf nodlarına boyut, kıvam, hareketlilik ve ağrı açısından ayrıntılı bir muayene yapılmalıdır. Sert ve fikse lenf nodlarında kanser metastazı olasılığı yüksektir. Meme kanserinde en sık level-1 lenf nodları tutulur. Meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumu en önemli prognositik faktördür. Aksiller lenf nodlarının tutulumu sonrası kolda ödem görülebilir.

Forgue Belirtisi: Memenin üst dış ve üst iç kadrantındaki kitlelerde meme başının kitleye doğru çekilmesine bağlı olarak gelişir. Önden bakıldığında kanserli memenin başı daha yüksektir.

Tillaux belirtisi: Göğüs duvarına doğru yayılan tümör hücreleri önceden derin fasyaya daha sonra m. pektoralis major'e ilerleyerek memenin hareket yeteneğinin kaybolmasına neden olur. Buna tillaux belirtisi denir.

V. Meme Kanserinde Tarama ve Tanı

Meme kanserine yaklaşımda diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi non-invazivden invaziv girişimlere doğru bir sıralama gözetilmelidir. Sıralama ilk olarak öykü ve fizik muayene ile başlamalı, gerekirse görüntüleme ve gerekli olduğu takdirde de biyopsi yapılmalıdır.

Mamografi, meme görüntülemesi için kullanılan düşük dozlu röntgen tabanlı bir yöntemdir. Mevcut görüntüleme yöntemleri arasında erken evre meme kanseri tanısı için en iyi toplum tabanlı görüntüleme yöntemidir. Meme boyutları arasında asimetri olması, mikrokalsifikasyonlar, memede kitle veya yapısal bozukluklar maligniteyi düşündüren mamografik özelliklerdir.

Meme kanseri taramaları için en fazla kabul edilen öneriler Amerika Kanser Derneği'nin önerileridir. Ekim 2015'te güncellenen öneriler normal riske sahip kadınlar için şu şekildedir:

- 40-44 yaş arası isteğe bağlı yıllık mamografi çekilmesi,
- 45-54 yaşları arasında kesinlikle yıllık mamografi çekilmesi,
- 55 yaş ve üzeri kadınlarda ise 2 yılda bir mamografi takibi veya hastanın isteğine bağlı yıllık mamografi çekimine devam edilmesi,
- Tetkikin hastanın sağlıklı olduğu ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olduğu sürece yapılması öneriliyor (53).

Ancak;

- Kişide BRCA 1 veya BRCA 2 gen mutasyonu olması,
- Kişinin 1. derece akrabalarında (anne-baba, kardeş veya çocuk) BRCA 1 veya BRCA2 gen mutasyonu olması ve kişinin kendisinin mutasyon analizi yaptırmamış olması,
- 10-30 yaşları arasında göğüse radyoterapi verilmiş olması,
- Li-fraumeni, Cowden veya Bannayan-riley-ruvalcaba sendromundan birinin olması veya 1. Derece yakınlarında bu sendromlardan herhangi birinin olması, durumunda ise meme kanseri riski %20-25 oranında artmaktadır. Bu kadınlarda taramaya 30 yaşından itibaren başlanması ve taramada yıllık mamografi görüntülemeye ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi öneriliyor (54).

Kendi kendine meme muayenesi ve klinik meme muayenesinin ise yararı gösterilemediğinden yapılması önerilmiyor (53).

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), klinikte mamografiye yardımcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle mamografi veya fizik muayenede tespit edilen şüpheli bir lezyonun tanımlanmasına yardımcı olmak için kullanılır. Ultrasonografi solid kitlelerin ve memede bulunan diğer lezyonların niteliği ve yayılımı hakkında detaylı bilgi verir, ayrıca aksiller bölgenin evrelemesine de yardımcı olur.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

İşaretili metabolitlerin kullanılarak (örn: florlanmış glikoz (18 FDG) metabolik aktivite, vaskülarizasyon, oksijen tüketimi ve tümör reseptörü durumundaki değişiklikleri saptayabilen bir görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme yöntemi anatomik lokalizasyona yardımcı olmak için bilgisayarlı tomografi (BT) ile kombine edilir. PET-BT ile elde edilen görüntüler lokal ileri ve inflamatuvar meme kanserinde neoadjuvan tedaviye başlamadan önce ve yüksek riskli hastalarda lokal veya uzak yayılımların evrelendirmesi için kullanılır.

VI. Meme Kanserinde Histopatolojik Sınıflama

Meme kanseri genellikle duktal veya lobüler orijinli epitelyal tümörlerdir. Meme kanseri farklı mikroskopik görünümleri ve biyolojik davranışları olan bir grup hastalık olsa da tek hastalık olarak değerlendirilir.

Histolojik olarak meme karsinomları in situ ve invaziv karsinomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İn situ karsinomlarda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı kalırken, invaziv karsinomda malign hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon gösterir. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme yeteneğine sahiptir.

Meme kanseri aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- Duktal karsinoma in situ (DCIS)
- Lobüler karsinoma in situ (LCIS)
- İnvaziv duktal karsinom
- İnvaziv lobüler karsinom
- Mikroinvaziv karsinom
- Tubüler karsinom
- Müsinöz (kolloid) karsinom
- İnvaziv kribriform karsinom
- Papiller karsinom
- Medüller karsinom

- İnflamatuvar meme kanseri
- Metaplastik karsinom
- Filloides tümör
- Memenin Paget hastalığı

Meme kanserleri hormon reseptör durumları ve c-erbB-2 onkoprotein over ekspresyon durumuna göre;

- Luminal A (ER +, PR+ ve HER-2 -),
- Luminal B (ER+ ve/veya PR+ ve HER-2 +),
- HER-2 pozitif (ER ve PR -, HER-2 +)
- Basal-like/bazal/bazaloid (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği),
- Null tip veya sınıflandırılmayanlar (tüm belirteçler negatif), olarak gruplandırılır.

Yapılan çalışmalar bu grupların prognozunun farklı olduğunu göstermiştir. Luminal özellik taşıyan tümörler daha iyi prognozlu iken, bazaloid ve HER-2 pozitif grup en kısa hastalıksız ve genel sağkalıma sahiptir (55).

Duktal Karsinoma In Situ

Duktal karsinoma in situ meme kanallarının içinden köken alan noninvaziv meme kanseridir. DCIS terimi, klinik, histolojik görüntüsü ve biyolojik potansiyeli farklı olan heterojen bir lezyon grubunu kapsar. DCIS, rutin ışık mikroskopik incelemesinde çevresindeki stroma invazyon bulgusu olmayan meme duktal sistemi içindeki muhtemelen malign epitel hücrelerinin çoğalması ile karakterizedir.

DCIS klasik olarak morfolojik patternlere göre sınıflandırılır. Buna göre komedo, kribriform, mikropapiller, papiller ve solid olarak beş ana tipi vardır. intraduktal signet ring hücreli karsinom, clinging karsinom, ve kistik hipersekretuar duktal karsinom ise daha az görülen tipleridir.

Lobüler Karsinoma In Situ

Malignite olarak kabul edilmeyen lobüler karsinoma in situ, duktusların sonundaki lobülden kaynaklanır ve memede diffüz olarak dağıldığından çoğunlukla palpe edilemeyen bir kitle olarak ortaya çıkar. Pik insidansı, 40-50

yaşlarındaki kadınlarda görülür. Tran-Thanh ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, prolaktin reseptörü geninin, lobüler neoplazinin patogeneğinde ve ilerlemesinde potansiyel olarak önemli faktör olduğu bulunmuştur. Duktal karsinomlarda bu gen potansiyel olarak daha az önemli bulunduğundan, lobüler ve duktal karsinomların ayrı yollar üzerinden geliştiği sonucuna varılmıştır (56).

İnvaziv Duktal Karsinom (IDC)

İnvaziv duktal karsinom (IDC) en sık görülen meme kanseridir. İnvaziv meme karsinomlarının %75-80'ini oluşturur (57). Ortalama görülme yaşı 50'dir.

Histolojik olarak anaplastik duktus epitel hücrelerinden oluşmuştur. Tümörler tanı anında ortalama 2 cm çapındadırlar. Bazen 4-5 cm hatta daha fazla büyüklüğe ulaşabilirler, oldukça sert ve sınırları kolay seçilir. Lezyon çoğunlukla çevre dokulara infiltratif olarak büyür. Palpasyonda kitlelerin 1/3'ü sınırlı, 2/3'ü ise düzensiz sınırlıdır. Meme başında çekilme, portakal kabuğu (peau d'orange) görünümü veya masif kitleler olarak görülebilir.

İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC)

İnvaziv lobüler karsinom tüm invaziv meme kanserlerinin %0.7-14'ünü oluşturur. Küçük hücrelerin lineer büyüme paterni ile karakterizedir (58). ILC, ortalama yaşı 45-57 olup 26-86 yaşları arasında görülür. 35 yaş altı kadınlardaki meme kanserlerinin %2'sini, 75 yaş üstündekilerde ise %11'ini oluşturur. Hastaların çoğunluğunda palpabl bir kitle bulunur. Daha geniş tümörler üzerindeki deriye infiltre olabilir veya meme başı retrakte olabilir. Tümör hücrelerinin diffüz büyüme paterni nedeniyle düzgün sınırlı bir kitle oluşturmaz bu nedenle bazı lobüler karsinomların tanınması zor olabilir. Bazen lezyonlar klinik olarak dansite gösteren bir alan olarak palpe edilebilir, ancak, mamografik olarak görüntülenemeyebilir. Kalsifikasyonun olmaması, sınırlarının belirgin olmayışı ve multifokalite nedeni ile mamografik olarak görüntülenemeyebilir. Hastaların %6-28'i bilateraldir. Sonradan kontralateral karsinom gelişme riski %9-14 olup bunların %50'si invazivdir (59).

Memenin Paget Hastalığı

Memenin Paget hastalığı (MPH) ilk olarak 1874 yılında Sir James Paget tarafından, meme başında ekzamatöz değişiklikler ile karakterize, nadir bir meme kanseri formu olarak tanımlanmıştır (60). Paget, meme başındaki lezyonun başlamasından yaklaşık olarak 1 yıl sonra memede kanser ortaya çıktığından, lezyonun kendisinin benign olmasına rağmen altta yatan maligniteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hastalık meme başı ve/veya areola epidermisinde lokalize bir adenokarsinom olarak tarif edilebilir.

MPH, nadir görülen bir durumdur ve tüm meme kanserleri içinde görülme oranı %0.7-4.3 arasındadır (61). Hastalık çoğunlukla hayatın altıncı dekatında ortaya çıkar ve hastaların %70'i postmenopozal kadınlardır. Meme başı ve areolada; üzeri pullu, çatlaklı, sızıntılı ve eritemli cilt lezyonları yavaş bir şekilde gelişir. Meme başı retraksiyonu ve ülserasyonu sık görülür. Lezyonlar çoğunlukla tek taraflı olarak görülür. Aynı anda iki memede hastalığın görülmesi ise çok nadir bir durumdur (62). Hastaların yaklaşık % 25'inde kaşıntı, yanma, ağrı, hipersensitivite gibi semptomlar görülebilir. Hastaların yaklaşık olarak yarısında (%30-60) altta yatan ve palpe edilebilen bir meme tümörü olabilir. Palpe edilebilen tümörü olan hastaların cilt lezyonları daha çok ülsere veya nodüler yapıdadır. Buna karşılık olarak egzama benzeri cilt lezyonlarının varlığında genellikle palpe edilebilen bir tümör yoktur (63). MPH'na eşlik eden tümör genellikle areola yakınında yerleşir ve sıklıkla multifokaldir. Palpe edilebilen tümörü olan hastalarda lenf nodu tutulumu daha sık görülür (64).

VII. Meme Kanseri Evreleme

Kanser tanısı alan bir hastada izlenecek yolu belirleyen temel öge evrelemedir. Evreleme klinik gözlem ve çalışmalar sonucunda elde edilen objektif verilerle yapılır.

Hastalığın anatomik yayılımını esas alarak fizik muayene, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bilgilerle yapılan klinik evreleme prognoz tayininde her zaman doğru bilgiyi vermez. Klinik evreleme tümörün derecesi, hormon reseptör durumu, büyüme hızı gibi

prognozu etkileyen faktörler hakkında bilgi vermez. Klinik evrelemenin yanında materyalin cerrahi olarak çıkarılıp incelenmesi ile yapılan patolojik evreleme prognoz tayininde daha değerlidir.

1960'lerden itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir. 1977 ve 1992'de bazı değişiklikler yapılarak bugün dünyada oldukça yaygın kullanılan TNM sisteminde (T) tümör büyüklüğünü, (N) kanserin lenf nodlarına yayılıp yayılmadığını ve (M) tümörün vücudun herhangi bir yerine yayılıp yayılmadığını göstermektedir (65).

Tümör Boyutu (T)

Primer tümör değerlendirilmesi klinik bulgular (fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile) ve patolojik bulgulara (makroskopik ve mikroskopik) göre yapılır. Eğer tümör boyutu fizik muayene ile tespit edilirse T1, T2, T3 kullanılır, mamografik ya da patolojik ölçüm verildiğinde T1a, T1b, T1c gibi T1'in alt grupları kullanılır.

Fizik muayenede aşikâr tümör saptansa dahi, hem aynı memede hem de karşı memede gizli kanser varlığının araştırılması için mamografi görüntülemesi yapılmalıdır.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Evrelendirme için bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi sadece fizik muayene ile yapılır. İnvaziv kanserli hastalarda tümörle infiltrate olan aksiller lenf nodu sayısı en önemli prognostik faktördür.

Metastaz (M)

Meme kanseri saptanan hastalarda klinik evrelemenin bir parçası olarak uzak metastaz taramasının nasıl yapılması gerektiği net olmamakla birlikte ortak görüş klinik hikâye ve fizik muayene ile metastaz tespit edilmeyen hastalarda ileri görüntüleme testlerinin ya da diğer testlerin yapılmamasıdır. Uzak metastaz tespiti için hasta düzenli olarak fizik muayene ve şikâyetine yönelik radyolojik tetkikler ile takip edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinin anormal sonuçları varlığında karaciğere yönelik radyolojik tetkikler, alkalin fosfataz ya da kalsiyum yüksekliğinde olası kemik metastazı açısından kemik

görüntüleme ya da sintigrafisi görüntülenmesi yapılır. Açıklanamayan anemi ya da sitopeni varlığında kemik iliği biyopsisi yapılabilir. Meme kanserinin akciğer ve plevra metastazları sıklıkla asemptomatiktir, akciğer grafisinde parankimal dansite artışı veya plevral effüzyon olarak görülebilir.

İnvaziv meme kanserlerinde metastaz olasılığı çok yüksek olmasa da rutin klinik uygulamada akciğer grafisi, üst abdomen ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi istenmektedir. Bunun amacı sadece klinik evrelemeyi yapmak değil, aynı zamanda tedavi sonrası ortaya çıkabilecek patolojilerin karşılaştırılabilmesidir.

Meme Kanseri Evrelemesi için AJCC (American Joint Committee on Cancer) Evreleme Sistemi (65)

Primer Tümör (T)

Tx primer tümör değerlendirilemiyor T0 primer tümör kanıtı mevcut değil Tis karsinoma in situ Tis (DCİS) duktal karsinoma in situ Tis (LCİS) lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget's) tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

T1 en büyük çapı 2 cm veya daha küçük olan tümör

Tmic en büyük çapı 0,1 cm veya daha küçük mikroinvazyon

T1a en büyük çapı 0,1 cm'den büyük ancak 0,5 cm'den küçük tümör

T1b en büyük çapı 0,5 cm'den büyük ancak 1 cm'den küçük tümör

T1c en büyük çapı 1 cm'den büyük ancak 2 cm'den küçük tümör

T2 en büyük çapı 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük tümör T3 en büyük çapı 5 cm'den büyük tümör

T4 herhangi bir boyutta göğüs duvarı (a) veya sadece cilde (b) direkt olarak yayılmış, aşağıda özellikleri belirtilen tümör T4a göğüs duvarına yayılım

T4b ödem (peau d'orange dâhil) veya meme cildinin ülserasyonu veya aynı memeye sınırlı satelit cilt nodülleri T4c T4a ve T4b'nin özelliklerini taşıyan tümör T4d memenin enflamatuvar karsinomu

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Klinik olarak:

Nx bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor N0 bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil N1 ipsilateral, hareketli aksiller lenf nodu/larına metastaz

N2 ipsilateral, hareketsiz veya birbirine yapışık lenf nodlarına veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı kanıt olmaksızın klinik olarak görülür internal mammaryan lenf nodu metastazı

N2a ipsilateral, birbirlerine veya çevre yapılara yapışık aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu yokluğunda sadece klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında metastaz N3 aksiller lenf nodu tutulumlu/tutulumsuz ipsilateral infraklavikuler lenf nodu/larında veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı varlığıyla klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodu metastazı/ları veya aksiller ya da internal mamaryan lenf nodu tutulumlu/tutulumsuz ipsilateral supraklavikuler lenf nodu/larına metastaz

N3a ipsilateral infraklavikuler lenf nodu/larında metastaz

N3b ipsilateral internal mamaryan lenf nodu/larında ve aksiller lenf nodu/larında metastaz

N3c ipsilateral supraklavikuler lenf nodu/larında metastaz

Patolojik olarak:

pNx bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

pN0 histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil

pN0 (i-) immünohistokimyasal boyama ile negatif, histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil

pN0 (i+) immünohistokimyasal boyama ile pozitif veya histolojik olarak tanımlanmış izole tümör hücreleri, 0,2 mm'den büyük kümelenme mevcut değildir

pN0 (mol-) negatif moleküler bulgular, histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil (RT-PCR)

pN0 (mol+) pozitif moleküler bulgular, histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil (RT-PCR)

pN1 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak görülmeyen sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal mamaryan lenf nodlarında mikroskopik hastalık

pN1mi mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den küçük metastaz)

pN1a 1-3 aksiller lenf nodlarında metastaz

pN1b klinik olarak görülmeyen ancak sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal lenf nodlarında mikroskopik hastalık

pN1c 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak görülmeyen ancak sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanmış internal lenf nodlarında mikroskopik hastalık

pN2 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den daha büyük) ve/veya aksiller lenf nodunda metastaz yokluğunda klinik olarak görülür internal mamaryan lenf nodlarında metastaz/lar

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

pN2b aksiller lenf nodunda metastaz yokluğunda klinik olarak görülür internal mamaryan lenf nodlarında metastaz/lar

pN3 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklavikuler lenf nodlarında veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında veya internal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik hastalıkla 3'den fazla aksiller lenf nodlarında veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

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

pN3b 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliğinde klinik olarak görülür ipsilateral internal mamaryan lenf nodlarında veya internal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik hastalıkla 3'den fazla aksiller lenf nodlarında metastaz pN3c ipsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

Uzak metastaz (M)

Mx uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 uzak metastaz mevcut değil

M1 uzak metastaz mevcut

TNM Sınıflamasına göre evreler:

Evre 0: Tis, N0, M0

Evre IA: T1, N0, M0

Evre IB: T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0

Evre IIA: T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0

Evre IIB: T2, N1, M0 T3, N0, M0

EvreIIIA: T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0

Evre IIIB: T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0

Evre IIIC: Herhangi bir T, N3, M0

Evre IV: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

VIII. Meme Kanseriinde Prognostik Faktörler

Meme kanserli hastalardaki klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın nüks edebileceği yüksek riskli grubu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır. Prognostik faktörler:

- Yaş ve ırk gibi hastaya bağlı özellikler
- Tümör çapı, grade'i gibi patolojik özellikler
- Hormon reseptörleri ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü

(HER-2) gibi doku belirteçleri

• Ayrıca rutin kullanımda olmayan ve halen araştırılmakta olan 70-gen tümör profili, genomik derece (GGI) ve meme kanseri indeksleri gibi prognostik faktörler de mevcuttur.

Kişisel Faktörler

Yaş: Fredholm ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan çalışmasında 35-69 yaş arası kadınlar için 5 yıllık sağkalım % 83.8 ila 88.3 iken 35 yaş altı kadınlarda %74.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın verilerine göre 35 yaş altı hastaların genellikle ileri evrelerde tanı aldığı ve ER negatif

hastalık görülme oranının daha yüksek olduğu, bu hastaların daha agresif tedavi aldığı görülmüştür. 35 yaş ve altında tanı almanın bağımsız kötü bir prognostik faktör olduğu ifade edilmiştir (66). Yaş, luminal kanserlerinde diğer meme kanseri tiplerine göre prognostik açıdan daha önemli olabilir. Partridge ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan çalışmasında yaklaşık 17.500 Evre I-III arasında olan meme kanserli kadının taranmış ve tanı anında 40 yaş altı luminal A ve luminal B olan kadınların mortalitesi yaşlı hastalara göre yüksek bulunmuş ancak HER-2 pozitif hastalarda böyle bir farklılık görülmemiştir (67). Toplum tabanlı yapılan randomize çalışmalar, yaşlı hastalarda (> 65 yaş) meme kanseri mortalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir (68).

İrk: Meme kanseri ile ilişkili ırksal farklılıklar kısmen sosyoekonomik sebeplerle açıklanabilir, ancak aynı zamanda Afrikalı Amerikalılar arasında görülen daha agresif seyirli tümör biyolojisi ile de ilişkili olabilir. Veriler, Afrikalı Amerikalı kadınlar arasında meme kanseri tiplerinden daha agresif seyirli olan basal-like tipinin daha fazla görüldüğünü gösteriyor (69).

Sigara: Meme kanseri tanısından önce veya sonra sigara kullanımı meme kanseri mortalitesinde artış ile ilişkilidir. Metastatik olmayan meme kanserli 21.000 kadının alındığı bir çalışmada 12 yıllık takipte hastaların 2900'ü meme kanseri nedeni ile ölmüştür. Meme kanseri tanısından önce bir yıl boyunca aktif olarak sigara içen hastaların meme kanserine bağlı mortalite oranları hiç sigara içmeyenlere göre yüksek bulunmuştur. Bunun da ötesinde, meme kanseri tanısı konulduktan sonra sigara içmeye devam eden % 10'luk hasta grubunda hiç sigara içmeyenlere göre meme kanserine bağlı ölüm oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. Meme kanseri tanısı konulduktan sonra sigarayı bırakan hastalarda sigara içmeye devam eden grup ile karşılaştırıldığında meme kanseri mortalitesi daha düşüktür, bu da kanser tanısı aldıktan sonra sigarayı bırakmanın kansere bağlı sonuçları iyileştireceğini desteklemektedir (70).

Mamografik Özellikler

Görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan meme kanserleri klinik muayene ile tespit edilen kanserlerden daha iyi prognoza sahiptir (71). Bu durum tümörlerin genellikle tarama sırasında ortaya çıkmasına bağlı olarak

daha küçük olması ve lenf nodu metastazı olmamasından ötürü erken evrede tanı konulmasına bağlıdır. Mamografideki meme dansitesi meme kanseri için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen meme kanseri tanısı almış kadınlar için prognostik değildir (72). Multifokal (aynı meme kadranı içinde tanımlanan invaziv tümörler) veya multisentrik (ayrı göğüs kadranlarında tanımlanan invaziv tümörler) tümörlerin prognozu etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Bazı veriler kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ileri sürerken (73) diğer veriler multifokalitenin prognozu etkilemediğini göstermektedir (74).

Patolojik Faktörler

Tümör evresi: Evre genel bir prognostik faktördür. Bland ve arkadaşları, 1985-1996 yılları arasında 1,3 milyon meme kanserli hastanın evrelerini ve evrelere göre 10 yıllık yaşam sürelerini belirlemek üzere bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre evrelere göre prognozlar farklı olup Evre I-II hastalarda tanıdan sonraki 10 yıl içinde ölüm oranının % 5-10, Evre III hastalarda %60, Evre IV hastalarda ise %90 olduğu görülmüştür (75).

Tümör boyutu: Primer meme tümörünün en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu (T) meme kanserinde önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Carter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonlanım programındaki 24.740 hastanın beş yıllık meme kanseri sağkalım oranları $T < 2$ cm olanlarda %91, T 2-5 cm olanlarda %80 ve $T > 5$ cm olan tümörlerde ise %63 olarak bulunmuştur (76). Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ile korele olmakla birlikte, iki faktörün prognostik değeri birbirinden bağımsızdır. Triple negatif tümörlerde, tümör boyutu ile lenf nodu tutulumu ve prognoz arasındaki korelasyon çok daha zayıftır (77). İnflamatuvar meme kanseri (IBC, T4d) memede inflamasyonla giden ve kötü prognozla ilişkili olan nadir fakat oldukça agresif bir tümördür. Tanı koydurucu en önemli özellik dermal lenfatik tutulumunu gösteren cilt biyopsisidir. IBC, iyi bir prognostik özellik olarak kabul edilen tümör dokusunda inflamasyon veya inflamatuvar hücrelerin olması ile karıştırılmamalıdır.

Lenf nodu tutulumu: Lenf nodu tutulumu güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür. Yaklaşık 25.000 vakayı içeren bir seride beş yıllık

sağ kalım oranları, hastalar patolojik olarak nod-negatif, 1-3 lenf nodu pozitif ve dörtten fazla nodu pozitif olarak gruplandırılmış olup 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96, 86 ve 66 olarak bulunmuştur (76).

Metastaz: Metastatik hastalığın varlığı kötü bir prognostik faktördür. Yeni meme kanseri tanısı konulan ve klinik veya radyolojik olarak metastaz tespit edilen hastalar metastatik meme kanseri olarak değerlendirilmelidir. Bu tür hastalara cerrahi veya radyoterapi gibi bölgesel tedavilerin yapılıp yapılmayacağı net değildir.

Tümör morfolojisi: En sık görülen tip invaziv duktal karsinomdur (tüm vakaların %70'inden fazlasını oluşturur) ve ikinci en sık görülen %10 sıklığında görülen ILC'dir (78). Histolojinin prognostik etkisi zamanla değişmekle birlikte, ILC, IDC ile karşılaştırıldığında farklı bir biyoloji ve kliniğe sahiptir. Bu sonuç 9000 hastanın alındığı bir çalışmada gösterilmiş olup ILC ile IDC karsinom karşılaştırıldığında takipteki ilk 6 yıl nüks riski ILC grubunda %16 oranında düşük olup, sonraki 6 yıl ise, ILC tanılı hasta grubunda nüks riski %56 oranında yüksek olarak bulunmuştur (79). İnvaziv meme karsinomunun alt tipleri karşılaştırıldığında tubuler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom daha iyi prognozlu iken, mikropapiller ve metaplastik karsinom kötü prognoz ile ilişkilidir.

Histolojik grade: AJCC tümör gradelemesi için The Nottingham kombine histolojik gradeleme sisteminin kullanılmasını önermektedir. Burada dikkate alınan faktörler; tübül formasyonu, nükleer polimorfizm ve mitoz sayısıdır. Tümöre 1-3 arasında grade verilir. Grade 1 tümörünün prognozunun grade 2-3'e göre çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. Grade arttıkça diferansiyasyon derecesi azalır (80).

Peritümoral lenfovasküler invazyon: Lenfovasküler invazyon varlığı özellikle yüksek gradeli tümörlerde kötü prognoz göstergesidir. Herhangi bir sistemik adjuvan tedavi almayan 1704 hastanın alındığı bir kohort çalışmasında peritümöral lenfovasküler invazyonun lokal nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (81).

Tümör Profilerasyon Hızı: Patolojik olarak benzer kanserlerin farklı klinik tablolara sebep olmasının anlaşılabilmesi için değişik biyolojik

markerların prognostik önemi araştırılmıştır. Tümör profilerasyon hızı, erken ya da ileri evre meme kanserli hastalarda prognoz tahmin edilmesini sağlar. Yüksek proliferasyon hızı; yüksek grade, genç yaş, hormon reseptör negatifliği ve HER-2 pozitifliği ile pozitif bir ilişki içindedir. Yüksek proliferasyon hızı olan tümörlerde prognoz daha kötüdür.

Doku Belirteçleri

Hormon reseptörleri: ER ve progesteron reseptörü (PR) pozitifliği meme kanserinde iyi prognostik faktördür. Bir hastanın adjuvan endokrin tedavi alıp almayacağını belirlemek için ER kullanılmalıdır. Veriler ER ve PR düzeylerinin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süre ile pozitif ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (82). Bununla birlikte, ER pozitif kanserlerde tedaviden sonraki ilk 5 yılda nüks oranı ER negatif kanserlere kıyasla daha düşük olmakla birlikte, daha uzun süreli takipte nüks riskinin ER pozitif hasta grubunda daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (83). PR, ER'den bağımsız olarak prognostik faktör olarak görülmektedir (84). Thakkar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hormon reseptörü pozitif meme kanserinde luminal B (ER pozitif, PR negatif) olan hastaların daha agresif seyirli olduğu görülmüştür (85).

HER-2 Aşırı Ekspresyonu: HER-2 aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu için tahlil, tüm primer meme kanserlerinde tanının rutin bir parçasıdır (86). HER-2 aşırı ekspresyonu, özellikle hastalar kemoterapi ve HER-2'ye yönelik ajanlar ile tedavi edilmediği takdirde kötü prognostik faktördür. Bununla birlikte, HER-2'ye yönelik tedavilerle birlikte prognoz düzeldiğinden kötü prognostik faktör olduğu konusu tartışmalıdır (86). Meme kanserli hastalarda HER-2 testinin en önemli yararı, HER-2'ye yönelik tedavilerin hangi hastalara verileceğinin belirlenmesidir. Sistemik tedavinin yokluğunda, HER-2 aşırı ekspresyonu lenf nodu pozitif (87) ve lenf nodu negatif hastalarda kötü prognoz bir göstergesidir (88).

IX. Meme Kanseri Tedavi

1) Lokal tedavi.

- Cerrahi tedavi

- Radyoterapi
- 2) Sistemik Tedavi
- Kemoterapi
 - Hedefe yönelik tedavi
 - Endokrin tedavi

Meme Kanserinde Lokal Tedavi

Cerrahi Tedavi

Meme kanseri erken evrede yakalandığı zaman tamamen tedavi edilebilir bir hastalıktır. Günümüzde uygulanan en etkili tedavi tümörün ve tümör ile infiltrate olan lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Meme Kanserinde Uygulanan Cerrahi Girişimler

1. Memenin tamamen alınması (Total mastektomi)
2. Meme koruyucu cerrahi
3. Onkoplastik cerrahi

Mastektomi

Radikal mastektomi, cerrahi girişimde meme ile birlikte pektoral kaslar ve aksilladaki tüm dokuların en bloc rezeke edilmesidir. Bu girişim sonucunda özellikle toraks deformitesi, lenfödem, motor ve duyu kayıpları gibi ciddi komplikasyonlar olduğundan radikal mastektominin yerine, mastektomi gereken olgularda pektoral kasların korunduğu modifiye radikal mastektomi veya mümkün olan hastalarda meme koruyucu cerrahi yapılmaya başlanmıştır (89). Meme koruyucu cerrahi sonrası memede nüks gelişmesi durumunda yapılacak cerrahi mastektomidir.

Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) meme kanseri için en fazla yapılan ameliyattır. Halstedin radikal mastektomi ameliyatına bağlı yüksek morbidite nedeni ile cerrahlar öncelikle modifiye radikal mastektomi yaparak pektoral kasları korumaya yönelmişlerdir. MRM, tümörlü memenin, meme derisi, pektoral fasya, aksilladaki lenf nodları ve yumuşak doku ile birlikte çıkarılmasıdır. Morbidite oranının düşük olması, kozmetik yönden daha iyi sonuç vermesi, operasyon süresinin daha kısa olması ve rekonstrüksiyon için daha uygun olması yaygın olarak tercih edilme sebeplerindendir (90).

Meme Koruyucu Cerrahi

Evre I ve II meme kanserli hastalarda yapılan cerrahidir. Meme kanserli hastalarda, sadece tümörün (eğer tümör multifokal ise tümörlerin) etrafındaki en az 10 mm'lik sağlıklı meme dokusu ile birlikte çıkarılmasıdır. Bu cerrahi girişime lumpektomi, geniş tümör eksizyonu, segmental mastektomi, tilektomi de denilmektedir. Böyle bir operasyonun yapılabilmesi için meme /tümör oranının da uygun olması ve tümör çıkarıldıktan sonra geride tümör hücrelerinin bırakılmamış olması gereklidir.

Onkoplastik Cerrahi

Kanserli memeyi tedavi ederken plastik cerrahi teknikleri kullanılarak yapılan cerrahidir. Tümör alındıktan sonra meme estetik olarak tekrar yapılır. Eğer tüm meme alınmış ise de memenin yerine diğer memeye benzer bir meme yapılır.

Radyoterapi

Radyoterapi, kanserli hücreleri öldürmek veya çoğalmalarını engellemek için yüksek enerjili x-ışınları veya başka tür radyasyonun kullanıldığı tedavi türüdür. Radyoterapi verilirken dikkat edilmesi gereken şey tümörlü dokuyu tahrip ederken sağlam dokuların en az zarar görmesidir. Birçok hastaya meme koruyucu cerrahiden sonra radyoterapi verilir. Bazen mastektomi sonrasında da radyoterapi vermek gerekebilir. Uygulanan radyasyon o bölgede kalmış olabilen kanser hücrelerini yok eder.

Meme cerrahisinden sonra 6 ay içerisinde radyoterapi verilmelidir. 6 aydan daha uzun süre geçmesi radyoterapinin başarı şansını azaltır. Bu süre içinde kemoterapi veriliyorsa tedavinin ya bitmesi beklenir veya kemoterapiye ara verilerek radyoterapi verilir ve radyoterapi bittikten sonra tekrar kemoterapiye devam edilir. Radyoterapi ortalama 3 hafta devam eder. Sıklıkla hastanede yatmaya gerek olmadan, ayaktan hafta içi yapılır, hafta sonları ara verilir.

Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Kemoterapi

Kanser hücreleri ve normal hücrelerin yaşam döngüsü benzer olup aralarındaki en önemli fark kanser hücrelerinde çoğalmayı durduran bir mekanizma olmaması ve kanser hücrelerinin ölümsüz oluşudur. Kemoterapi, kanser hücrelerini öldüren ya da büyümesini kontrol altına alan, önleyen ajanlarla yapılan bir tedavi yöntemidir.

Kemoterapi ilaçları hücre siklusunun bir fazına spesifik etki eden ilaçlar ya da bütün fazlara etkili olan ilaçlar olarak iki gruba ayrılır:

1. Faz Spesifik İlaçlar

- **S fazını etkileyen ilaçlar (Antimetabolitler):** DNA sentezini ve hücre

metabolizmasını bozarak etki gösterirler. Methotrexate, 5Flourouracil, Cytarabine, Procarbazine, Tyoguanin, 6 Mercaptopurine gibi.

- **M fazını etkileyen ilaçlar (Bitki alkaloidleri):** Mitozun olmasını engelleyen ilaçlardır. Vincristine, Vinblastine bu gruptandır.

- **G2 fazını etkileyen ilaçlar (Antitümör antibiyotikler):** RNA, DNA ve protein sentezini bozarlar. Bleomisin, Acytinomycin-D, Daunorubisin gibi.

2. Faz Spesifik Olmayan İlaçlar

- **Alkilleyici ajanlar:** Hızlı çoğalan hücreleri etkilerler. Hücre çekirdeğini, DNA ve RNA sentezini bozarlar. Nitrojen mustard, Cisplatin, Cyclophosphamide, Procarbazine gibi

- **Hormonlar:** Tümörün ortamını değiştirerek büyümesini ve çoğalmasını engeller. Östrojenler, Kortikosteroidler gibi.

- **Antibiyotikler:** Adriamisin bu grupta olup DNA replikasyonunu bozarlar.

Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan sistemik tedavinin hedefi nükslerin önlenmesi ve tanı anında var olan mikrometastazları yok etmektir. Adjuvan tedavi verilirken adjuvan tedavi verilecek hastaların iyi belirlenmesi, kemoterapi toksisitesinden

kaçınmak ve gereksiz tedavilerden uzak durmak gereklidir. Tedavi seçiminde prognostik ve prediktif faktörler, komorbid hastalıklar ve tümörün biyolojik özellikleri dikkate alınmalıdır. Uygulanan tedavilerin psikososyal ve fiziksel birçok yan etkisi olduğu unutulmamalıdır. Şöyle ki bu etkilerin çoğunluğu kısa süreli ve geçici olsa dahi hastalar üzerinde travma oluşturabilir. Adjuvan sitotoksik kemoterapi çalışmaları 1960'lı yıllarda başlamıştır. Bonadonna ve arkadaşları 1976 yılında erken evre meme kanserlerinde adjuvan polikemoterapinin sağkalımı uzattığını yayınlamış olup o dönemden sonra bu konuda önemli gelişmeler olmuştur (91). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group tarafından yapılan ilk Oxford Metaanalizi 1995 yılından önce yapılmış 102 klinik çalışmayı değerlendirerek adjuvan tedavileri yönlendirmede önemli bir sonuç elde etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, adjuvan tedavi olarak tek ilaç ya da polikemoterapi karşılaştırıldığında kombine kemoterapi kullanılması tek ilaçla tedaviden üstün bulunmuştur (92).

Neoadjuvan Kemoterapi

Metastatik meme kanserinde veya operasyon sonrası adjuvan tedavide kemoterapi kullanımı önemli yararlar sağlamaktadır. Bununla birlikte tanı anında opere edilemeyecek meme kanserli olgularda veya memenin korunmasının istendiği büyük tümörlerde preoperatif (neoadjuvan) kemoterapi düşünülmelidir.

Neoadjuvan tedavinin;

- Erken dönemde kemoterapi verilmesinin metastatik odaklar çok küçükken ilacın daha etkili olmasını sağlayabilmesi,
- Tümörün cerrahi olarak çıkarılması sırasında kanser hücrelerinin yayılmasını önleyebilmesi,
- Tümör ve çevresindeki vasküler yapılar bozulmamışken kemoterapinin daha etkili olarak tümöre ulaşabilmesi,
- Daha sınırlı cerrahinin yapılabilmesi gibi faydaları olabilir.

Neoadjuvan tedavinin küratif tedavide gecikme, primer tümörde görülen yanıtın tümör mikrometastazlarında görülememesi, cerrahi evrelemenin eksik kalması ve ilaç direncine sebep olması gibi dezavantajları da vardır.

Ameliyat öncesi kemoterapi alacak hastalarda tümörden kor biyopsi (kalın iğne biyopsisi) yapılmalıdır. Neoadjuvan tedavi öncesi MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) çekilmesi daha sonraki dönemlerde önemli katkı sağlar (93).

Adjuvan ve neoadjuvan kemoterapide kullanılan ajanlar: Doksorubisin ve epirubisin gibi antrasiklinler, paklitaksel ve dosetaksel gibi taksanlar, 5-fluorourasil (5-FU), Siklofosfamid ve Karboplatin'dir.

Adjuvan olarak uygulanan kemoterapi protokolleri şöyledir:

CMF (Siklofosfamid 600 mg/m², Metotreksat 40 mg/m², 5 Fluorourasil 600 mg/m²),

AC (Doksorubisin 60 mg/m², Siklofosfamid 600 mg/m²),

TC (Taxotere 75 mg/m², Siklofosfamid 600 mg/m²),

FAC (Fluorourasil 500 mg/m², Doksorubisin 50 mg/m², Siklofosfamid 500 mg/m²),

FEC (Fluorourasil 500 mg/m², Epidoksorubisin 100 mg/m²,

Siklofosfamid 500 mg/m²),

TAC (Dosetaksel 75 mg/m², Doksorubisin 50 mg/m², Siklofosfamid 500 mg/m²),

AC → P (Doksorubisin 60 mg/m², Siklofosfamid 600 mg/m², ardından Paklitaksel 175 mg/m²),

FEC → D (Fluorourasil 500 mg/m², Epidoksorubisin 100 mg/m², Siklofosfamid 500 mg/m² ardından Dosetaksel 100 mg/m²)

Metastatik Hastalıkta Kemoterapi

Metastatik meme kanseri (MMK)'nin tedavisinde kemoterapinin önemli yeri vardır. Kemoterapi yaşam süresinin uzatılması, semptomların giderilmesi ve hayat kalitesinin artırılması amacıyla verilir. Ancak ciddi yan etkileri olduğundan metastatik hastalıkta hormona duyarlı olmayan ya da hormonoterapiye rezistans hastalık durumunda, birden fazla iç organ metastazında, tümöre bağlı ciddi semptom mevcudiyetinde ve hızlı ilerleyen hastalıkta kemoterapi verilebilir.

Kemoterapi verilmeden önce hastanın performansı ve kansere bağlı semptomlar değerlendirilmeli ve ayrıntılı evreleme tetkikleri yapılmalıdır. Her

kürde hastanın performansı ve semptomlar tekrar değerlendirilmeli ve 2-3 kürde bir de yanıt değerlendirilmesi yapılmalıdır. KT güvenliği için her kür öncesinde gerekli laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Kansere ilişkili semptomlarda düzelme ve kemoterapi ile ilişkili yan etkiler belirlenmelidir. Belirgin toksisite olduğunda veya tümör progresse olduğunda kemoterapi sonlandırılmalı, ardından yeni kemoterapi için değerlendirme yapılmalıdır.

MMK'nin tedavisinde, tedavinin progresyon gelişmesine kadar devam edilmesi veya belli bir noktada kesilip progresyon gelişince tekrar başlanması karşılaştırılmıştır. Bir seri randomize çalışmada kısa ve uzun süreli tedaviler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda uzun tedavilerin progresyona kadar geçen süreyi uzattıkları ancak ancak genel sağkalıma fazla bir katkısı olmadığı gösterilmiştir (94). Onbir randomize çalışma ve 2269 hastayı içeren meta-analizde progresyona kadar uygulanan kemoterapinin ölüm riskinde %9'luk sınırlı bir anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (95). Bu nedenle tedaviye progresyona kadar veya hasta tolere ettiği sürece devam edilmesinin çok güçlü bir kanıtı yoktur. Tedavi süresine hastanın semptomları, kemoterapi yan etkileri, hayat kalitesi ve hasta tercihleri göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Metastatik hastalıkta kullanılan kemoterapi ajanlar; paklitaksel, dosetaksel ve albumin bağlı paklitaksel (nab paklitaksel), doksorubisin, pegilasyonlu lipozomal doksorubisin ve epirubisin, platin ajanlar (cisplatin, karboplatin), vinorelbin, kapesitabin, gemesitabin, eribulin'dir.

Hedefe Yönelik Tedaviler

Meme kanseri sık görüldüğünden ve erken yaşta görüldüğünden daha uzun sağkalımı olan bir kanserdir. Bundan dolayı hedefe yönelik tedaviler öncelikli olarak meme kanserinde geliştirilmiş ve geliştirilmesine devam edilmektedir. Meme kanserinde hedefe yönelik tedaviler üç ana başlıkta incelenir:

1. HER-2 pozitif tümörlerde hedefe yönelik tedaviler,
2. Hormon reseptörü pozitif tümörlerde hedefe yönelik tedaviler,
3. HER-2 negatif tümörlerde hedefe yönelik tedaviler.

HER-2 Pozitif Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler

Trastuzumab: Hedefe yönelik tedavilerin sitotoksik tedavi ile karşılaştırıldığında daha az toksik olmaları ve daha iyi tolere edilebilmelerinden ötürü hem kullanımları hem de aday moleküllerin geliştirilmesi giderek artmaktadır. HER-2/neu, meme kanserinin en invaziv formundan sorumlu bir onkogen olup aynı zamanda hücre reseptörüdür. Meme kanserli hastaların %20'sinde bu reseptörü kodlayan gende amplifikasyon saptanmıştır. Kırk yaş altı hastalarda ise %38 oranında görüldüğünden genç hastalarda önemi daha büyüktür. HER-2'ye karşı geliştirilen trastuzumab dünyada piyasaya verilmiş ilk monoklonal antikanser antikorudur.

Trastuzumab tek başına kullanıldığında, diğer kemoterapötikler gibi kemik iliği baskılanması, bulantı-kusma ve saç dökülmesine sebep olmaz. Akut hipersensitivite benzeri reaksiyonlar, %10'dan daha az oranda görülür. Tedavi uygulandıktan sonraki sonraki ilk 24 saat içinde grip benzeri bir tablo görülebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda trastuzumab kullanımına bağlı konjestif kalp yetmezliğinin görüldüğü sporadik vakalar bildirilmiş (96). Antrasiklinler ile birlikte kullanımında kardiyotoksikite oranı % 27, dosetaksel ile birlikte kullanımında %13 ve tek başına kullanımında %5 olarak görülmüştür (97). Trastuzumab ile gözlemlenen kardiyak toksisite, antrasiklin toksisitesine benzer olup daha hafif ve daha hızlı geriye döner (96). Dozla ilişkili değildir, kümülatif toksisite görülmez. Trastuzumab kullanan hastalarda 3 aylık aralıklarla kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Tedavi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50 ve üzerinde olanlara başlanmalı ve % 10'luk bir ejeksiyon fraksiyonu düştüğünde tedaviye ara verilmelidir. Nadir olmakla birlikte bronkospazm, dispne, plevral efüzyon, pulmoner infiltrasyon, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve hipoksinin eşlik ettiği genelde ölümcül olan pulmoner toksisite bildirilmiştir.

Trastuzumab-DM1: Bir antimikrotubul ajanın, trastuzumaba bağlanması ile elde edilen ilk antikor ilaç konjugatıdır. Blackwell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha önce trastuzumab ve lapatinib tedavisi verilip, progrese olan, HER-2 pozitif 112 metastatik meme kanserli

hastada tek başına kullanılmış ve bu hastalarda %24 objektif yanıt elde edilmiştir (98).

Pertuzumab: Trastuzumab gibi HER-2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Trastuzumab tedavisi ile progrese olan hastalarda trastuzumab ile birlikte kullanıldığı bir faz 2 çalışmada %24.2'lik bir yanıt elde edilmiştir. Trastuzumab sonrası progrese olan hastalarda, tek başına kullanıldığı zaman cevap oranı % 3.4 gibi düşük düzeylerde kalmıştır. Ama yine de kombine HER-2 blokajının, trastuzumab sonrası progrese olan hastalarda direncin üstesinden gelmede etkili olabileceği düşünülmektedir (99).

Lapatinib: Oral olarak kullanılan HER-1/HER-2 tirozin kinaz inhibitörüdür. HER-2 inhibisyonu meme kanserinin ilerlemesini durdurmada, HER-1'den daha önemlidir (100). Meme kanserli trastuzumaba dirençli vakalarda tek başına etkilidir. Küçük bir molekül olduğundan trastuzumabdan farklı olarak santral sinir sistemine de geçebilir. En önemli yan etkisi ishaldir. Akneiform cilt döküntüsü, bulantı ve kaşıntı gibi yan etkiler de görülebilir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalması, intertisyel pnömoni ve hepatotoksisite tedavi sırasında görülen nadir yan etkilerdir

Neratinib: Oral yoldan kullanılan HER-1, HER-2, HER-4'ü irreversibl olarak inhibe eden tirozin kinaz inhibitörüdür. Maksimum tolere edilebilir dozu 320 mg/gündür. En sık görülen yan etkileri ishal, bulantı, kusma ve yorgunluktur. Doz sınırlandırması gerektiren grade 3 ishal nadiren görülebilir (93).

Hormon Reseptörü Pozitif Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler

Yaklaşık olarak her 3 meme kanserinden 2'si ER pozitif veya PR pozitifdir (101). Hormon pozitif meme kanserli hastalarda endokrin tedavi hem adjuvan hem de palyatif tedavide oldukça etkilidir ancak hastaların yarısında tedaviden bir süre sonra direnç gelişir (102).

Endokrin tedaviye dirençli metastatik meme kanserinde siklin bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörleri, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri, fosfatidilinozitol-3 kinaz (PIK3) inhibitörleri veya histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri kullanılabilir.

CDK 4/6 inhibitörleri: Palbociclib, ribociclib ve abemaciclib CDK 4/6 inhibitörleridir. Palbociclib FDA tarafından ilk onaylanan CDK 4/6 inhibitörüdür. Günde 1 kez oral 125mg dozunda kullanılır. 21 gün kullanılıp, 1 hafta ara verildikten sonra tedaviye tekrar başlanılır. Ribociclib de günde 1 defa 600 mg dozunda kullanılır. Kullanımı palbociclib gibi 21 gün kullanıp 1 hafta ara verme şeklindedir. Abemaciclib günde 2 defa 600 mg dozunda kullanılır ve sürekli alınır, tedaviye ara verilmez. Abemaciclib ayrıca kan-beyin bariyerini de geçebilir. Her üç ilacın en önemli yan etkisi nötropeni olup abemaciclib alan hastalarda tromboembolik olaylar da görülmüştür (103).

Everolimus: Everolimus mTOR inhibitörüdür ve ileri evre hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif meme kanserli postmenopozal kadınlarda kullanılır. Letrozol veya anastrozol ile tedavi edilirken progrese olan ya da bu ilaçlar kesildikten kısa zaman sonra tümör boyutlarında büyüme olan hastalarda eksemestan ile birlikte kullanılır. Ağız içinde yara, ishal, mide bulantısı, nefes darlığı ve öksürük yapabilir ayrıca everolimusa bağlı hiperlipidemi ve hiperglisemi de bildirilmiştir (104).

PI3K inhibitörleri: PI3K meme kanserlerinde genellikle mutasyona uğramıştır, bu mutasyonlar hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif tümörlerin yaklaşık % 30'unda görülür ancak hormon reseptörü negatif tümörlerde daha az görülür (105). PIK3 inhibitörlerinin endokrin tedavi ile birlikte kullanılması endokrin tedaviye dirençli kanserlerde yeni bir tedavi seçeneğidir. Buparlisib metastatik meme kanserinde kullanılan bir pan PI3K inhibitörüdür (103).

HIDAC inhibitörleri: Entinostat metastatik meme kanserinde oral olarak kullanılan bir HDAC inhibitörüdür (103).

HER-2 Negatif Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler

Bevasizumab: Vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) tümör anjiogenezinde en önemli düzenleyicidir ve bevasizumab dolaşımdaki VEGF'e karşı geliştirilen monoklonal antikordur. Metastatik kolon kanserinden sonra, skuamöz hücreli olmayan akciğer kanserlerinde, malign gliomada ve son olarak da metastatik meme kanserinde kullanımı onaylanmıştır. Metastatik hastalıktaki etkinliği, adjuvan tedavide gösterilememiştir. Küçük molekül VEGFR inhibitörleri olan sorafenib, sunitinib ve pazopanib HER-2 negatif

metastatik meme kanserinde kullanılan diğer ajanlardır. Motesanib ise faz 2 çalışmaları devam eden diğer küçük moleküllü VEGFR inhibitörüdür (93).

Poli (ADP Riboz) Polimeraz 1 (PARP) inhibitörleri: Olaparib PARP inhibitörü olarak bilinen bir ilaçtır. PARP proteinleri normalde hücrelerin içindeki hasarlı DNA'nın onarılmasına yardımcı olur. BRCA genleri (BRCA1 ve BRCA2) de DNA'yı onarmaya yardımcı olur, ancak bu genlerin birindeki mutasyon hasarlı DNA'nın onarılmasını engelleyebilir. PARP inhibitörleri, PARP proteinlerini bloke ederek etkisini gösterir (106).

Olaparib, BRCA mutasyonu olan kemoterapi almış, metastatik, HER-2 negatif meme kanserinde kullanılır. Bulantı, kusma, ishal, yorgunluk, iştahsızlık, tat değişiklikleri, anemi, karın ağrısı ve kas ve eklem ağrısı gibi yan etkileri olabilir. Nadiren, PARP inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda miyelodisplastik sendrom veya akut miyeloid lösemi geliştiği görülmüştür (106).

Endokrin Tedavi

Östrojen, kadınlarda meme kanserinin erkeklerden daha fazla görülmesinin ana sebebidir. Kadınlarda premenopozal dönemde overler östrojenin ana kaynağını oluştururken, postmenopozal dönemdeki östrojen surrenal, yağ dokusu, kas dokusu, karaciğer ve meme dokusundaki adrenal androjen öncüllerinin östrojenlere aromatisasyonu sonucu oluşur (107). Meme kanserinde verilen hormonal tedavide hedef östrojen yapımının veya fonksiyonunun engellenmesidir (107). Endokrin tedavi (ET) için tek prediktif faktör hormon reseptör (HR) pozitifliğidir. Hormon reseptörlerinin % 1 gibi zayıf pozitifliğinde bile endokrin tedavinin etkili olduğu söylenmektedir (108). Hormon reseptörü negatif olan hastalarda endokrin tedavi etkili olmaz.

Tamoksifen: Tamoksifen her evredeki meme kanserinin hormonal tedavisinde kullanılan sentetik nonsteroid yapıda bir antiöstrojen ajandır (109). Meme dokusu üzerinde antiöstrojenik etki gösterirken (110), serum lipitleri (111), kemik (112) ve endometrium (113) üzerinde belirgin östrojenik etki göstermektedir. Tamoksifen daha çok tümörostatik bir ilaç olduğundanve kısa süreli tedavi sonrası rekürrens olasılığı sebebiyle uzun süreli tedavinin (en az 5 yıl) en iyi klinik strateji olduğu söylenir (113, 114). 5-10 yıllık kullanım

sonucunda Tamoksifen'e karşı herhangi bir tolerans gelişmezken daha kısa süreli kullanımlarda nüks oranı artar (115). Sağ kalımı %10 oranında arttırdığı saptanmıştır. Kontralateral memede kanser gelişme riskini üçte bir oranında azalttığı bilinmekte (116). Şu anki tedavi protokolünde Tamoksifen, ER(+) ve ER(-) olan postmenopozal hastalarda nodal duruma bakılmaksızın verilebilir. Aynı şekilde nod negatif veya nod pozitif premenopozal hastalar eğer ER(+) ise tamoksifen adaydırlar. Günümüz tedavi şemasında sadece ER (-) premenopozal hastalara tamoksifen verilmemektedir (117). Son zamanlarda ER(-) olup PR (+) hastalara da tamoksifen tedavisi uygulanmaktadır. Tamoksifen'e karşı gelişen direnç, tedavide problem yaratmaktadır ve sebebi henüz netleştirilememiştir. Östrojen reseptör pozitifliğine rağmen tamoksifen direnci gelişen hastalarda, özellikle nükleer p21 aktive kinaz 1 (PAK1) ve Siklin D1 ekspresyonunun tespiti, bu markerlerin prediktif amaçlı kullanılabileceği görüşünü oluşturmuştur (118, 119).

Tamoksifenin etki mekanizmaları (120):

1- *Meme kanseri hücrelerine lokal antitümör etkisi:* Meme kanseri hücrelerinin östrojen reseptörüne bağlanan Tamoksifen östrojen tarafından uyarılan replikasyonu engeller ve reseptöre bağlı kaldığı sürece bu hücrelerde DNA replikasyonu olmaz. Sonuç olarak kanser hücreleri ölür ve tümör küçülür.

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

3- *Fizyolojik etkileri:* Meme dokusuna antiöstrojenik etkisi olan tamoksifenin postmenopozal kadınlarda kemik ve kan lipidleri düzeylerine östrojenik etkisi vardır. Bazı kadınlarda östrojenik etki oluşurken bazılarında tamamen antiöstrojenik etki görülür ve endometrial atrofi olur. En güçlü etkisi postmenopozal uterusu görülürken premenopozal uterusu pek etkisi yoktur.

4- *Diğer etkileri:* Tamoksifen meme kanserinde adjuvan kullanılan ilk hormonal ajandır (121, 122). Bugünkü tedavi protokolleri ile erken evre meme kanserli hastaların çoğunda kür beklenebilir. Fakat başka çalışmalarda

hastaların menopozla ilgili hastalıklarla karşı karşıya kaldığı ve osteoporoz ve kardiyak hastalıklardan kaybedildiği saptanmıştır (123). 50 yaşındaki bir kadının hayatı boyunca koroner kalp hastalığına yakalanma riski %46 ve bu hastalık nedeni ile ölme riski %31 olduğu hesaplanmıştır (124). Fakat östrojen kullanan kadınların hem koroner kalp hastalığına yakalanma hem de bu nedenle ölüm riski %50 azalmakta (125, 126).

Tamoksifen plazma lipidleri üzerinde östrojenik etki gösterir. 5 yıllık Tamoksifen kullanımı sonucu plazma trigliseridlerinde artış olurken, total kolesterol %13, LDL- kolesterol ise %19 azalır (111).

Tamoksifen kemik üzerinde östrojenik etki gösterir, özellikle 5 yıllık kullanım sonucunda kemik mineral dansitesinde anlamlı artışa neden olduğu saptanmıştır (112). Meme kanseri tanısı olan kadınların sağlam memelerinde kanser görülme riski meme kanseri olmayan kadınlara göre 3 kat artmıştır (127). 1500 kadını kapsayan 11 ayrı çalışmanın analizinde Tamoksifen alan kadınların sağlıklı memelerinde kanser görülme riskinin Tamoksifen almayanlarınkinin %36'sı kadar olduğu saptanmıştır (RR = 0,36) (116).

Toremifen: Tamoksifen'den tek farkı 4 pozisyonundaki ek klor atomu olan selektif östrojen reseptör modülatörü ailesindendir. Postmenopozal metastatik meme kanserli, ER+ veya ER durumu bilinmeyen hastalarda yapılan bir çalışmada tamoksifenle benzer etkide olduğu görüldükten sonra adjuvan endokrin tedavide de kullanılmıştır (128).

Overlerin Ablasyonu-Over Fonksiyonlarının Supresyonu: Pre-perimenopozal erken evre meme kanserli hastalarda over fonksiyonlarının supresyonu hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım yararı sağlar. Överlerin ablasyonu RT veya cerrahi ile yapılabilir (129). Cerrahi overyan ablasyonu hızlı ve kalıcı ovaryan yetmezlik sağlamanın yanında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kişilerde over kanseri riskini de yok eder. RT ile ise over fonksiyonlarının baskılanması tam olmayabilir veya gecikebilir (107).

Over fonksiyonunun supresyonu için LHRHa kullanılır. Metastatik HR+ meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada LHRHa ve ooferektomi'nin etkinliğinin eşit olduğu gösterilmiştir (130). LHRHa sentetik peptit yapılıdır. Endojen hormonlardan 50-100 kat daha aktiftir, reversibl olarak kimyasal

kastrasyon yapar (131). LHRHa'nin (goserelin, triptorelin, buserelin, leuprorelin) etkileri genellikle geri dönüşümlüdür, ilacı bıraktıktan sonra tekrar over fonksiyonlarının başlama ihtimali yaş ile ilişkilidir. Menopoz semptomlarına sebep olurlar. Erken menopoz osteoporoz ile ilişkili olabileceğinden kemik mineral dansitesi ölçülmelidir.

Aromataz İnhibitörleri: Postmenopozal kadınlardaki östrojenin kaynağı surrenal bezlerden salgılanan androjenlerdir. Androjenler periferik dokularda aromataz enzimiyle östrojene dönüştürülür. Aromataz inhibitörleri bu enzimi inhibe ederek östrojen sentezini engeller (129). Günümüzde kullanılan 3. kuşak aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol ve eksemestan) aromataz enzimini selektif olarak inhibe ederler. HR negatif meme kanseri akut seyirli bir hastalıktır ve 5 yıldan sonra nüks riski azdır. Fakat HR pozitif meme kanseri kronik seyirli bir hastalık tablosu gösterir. İlk 5 yılda genelde %60 oranında, 5 yıldan sonra (6-15. yıllar) ise %40 oranında nüks görülür (132).

Aminoglutetimid: İlk bulunan aromataz inhibitörüdür, metastatik meme kanserli hastaların ikinci basamak tedavisinde kullanılır. Anastrozol ve letrozol, aminoglutetimiden daha güçlü aromataz inhibisyonu yaparlar.

Anastrozol: Anastrozol, aminoglutetimide benzeyen bir triazol derivativesidir. Anastrozol, aromataz enzimine daha selektiftir ve non-steroid aromataz inhibitörü olduğundan adrenal steroid sentezini bozmaz. Bu nedenle anastrozol kullanan hastalara kortikosteroid tedavisi verilmesi gerekli değildir. Tamoksifene duyarlı metastatik meme kanserli postmenopozal kadınlarda anastrozol iki farklı dozda (1mg/gün ve 10mg/gün) ve megestrol asetat standart dozu (günlük 40mg/4kez oral yoldan) karşılaştırılmıştır. Bu tedaviler yanıt oranı ve hastalığın ilerlemesi yönünden karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmamış. Fakat ortalama 31 aylık takipte anastrozol kullanılan grupta genel sağkalımın megestrol asetata göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Fakat anastrozolün 10mg/gün ile 1mg/gün dozunda alan gruplar arasında genel sağkalım süresi açısından farklılık görülmemiş. Ortalama yaşam sürelerinin 1mg/gün anastrozol alan grupta 26,7 ay, 10mg/gün anastrozol alan grupta 25,5 ve megestrol asetat alan grupta 22,5 ay olduğu görülmüş. Ayrıca hastalar anastrozolu daha iyi tolere edebilmiştir (133).

Letrozol: Letrozol de bir triazol derivesidir. Postmenopozal hormon reseptörü pozitif olan hastaların alındığı bir çalışmada letrozol ile megestrol asetat'ın karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda letrozolün cevap oranını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca letrozolün 2,5 mg/gün dozunda kullanımının 0,5 mg/gün olarak kullanımından daha iyi cevap oranına sahip olduğu görülmüştür (134).

Eksemestan: FDA tarafından meme kanseri tedavisi için geliştirilen 3. kuşak ve piyasada bulunan tek steroidal yapıda aromataz inhibitörüdür. Geri dönüşümsüz olarak yaklaşık %98 oranında aromataz inhibisyonu sağlar. İleri evre postmenopozal meme kanseri hastalarında günlük 25 mg dozunda kullanılır.

X. Hepatosteatoz

Karaciğer yağlanması başlı başına bir hastalık olarak ele alınması, 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun "Nonalkolik steatohepatit" (NASH) ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır (135). Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeni ile isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan "Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı" (NAYKH) kavramı ön plana çıkarılarak NASH'ler bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır (136).

NAYKH tanısının geçerli olabilmesi için erkeklerde 30 g/gün, kadınlarda 20 g/günden az alkol alma koşulu aranmalı ve transaminite yol açabilen diğer durumlar ekarte edilmelidir (137).

Karaciğer yağlanması radyolojik ve/veya histolojik olarak gösterilebilir. Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlayan NAYKH histolojik olarak iki alt gruba ayrılır:

1. Nonalkolik steatoz (nonalkolik karaciğer yağlanması): Karaciğer yağlanmasına iltihabi infiltrasyon eşlik etmemektedir.

2. Nonalkolik steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi bulgular görülmektedir (138).

NASH hastalığının ilerleyici formu olup, siroz ve hepatoselüler karsinoma ile sonuçlanabilir. Doğal seyir çalışmaları hastalığın %42 ihtimalle ilerleyeceğini, %40 ihtimalle stabil kalacağını, sadece %18 ihtimalle gerileyebileceğini göstermektedir (139). İlerleyeceğini öngörmeye en önemli faktör, hastada diyabet varlığıdır (140).

2017 yılında yapılan bir metaanalize göre fibrozis evresi arttıkça ölüm riski artmaktadır (141). Fibrozis evrelerinin tahmini için NAYKH fibrozis skor, Fibrosis- 4 (FIB-4) skorlaması gibi biyokimyasal parametreler ile hesaplanabilen değerler poliklinikte rahatlıkla kullanılabilir. NAYKH fibrozis skoru yaş, BKİ, bozulmuş açlık glukozu / diyabet varlığı, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), trombosit sayısı (PLT) ve albumin düzeyi kullanılarak hesaplanır (142). FIB-4 skoru hesaplamasında ise yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı yer alır (143).

Transient elastografi de yağlanmanın kantitatif değerlendirilmesi ve fibrozis evresinin belirlenmesinde poliklinikte uygulanabilecek oldukça güvenilir bir yöntem olarak günlük pratiğimizde yer almaya başlamıştır (144).

Epidemiyoloji

NAYKH prevalansı çalışılan grup ve tanıda yararlanılan yöntemlere göre değişkenlik göstermektedir. Histolojik tanımlama ile yapılan çalışmalarda sıklık %20 - %51; USG ile yapılan çalışmalarda ise %17-%46 arasında bulunmuştur (145-147). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) manyetik rezonans (MR) spektroskopisi kullanılarak yapılan bir çalışmada genel toplumda sıklık %31 olarak saptanmıştır (148). Younossi ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde ise global prevalans %25.24 olarak bildirilmiştir. Bu değerlendirmede en yüksek sıklık Orta Doğu ve Güney Amerika'da saptanırken, en düşük sıklık Afrika'da gözlenmiştir (149). Erkeklerin kadınlardan daha yatkın olduğu bilinmektedir (148, 150-152).

Ülkemizde NAYKH sıklığına ilişkin geniş çaplı epidemiyolojik veri bulunmamaktadır; ancak belirli gruplarda sıklık daha yüksek saptanmaktadır. Diyabetik hastalarda % 58, metabolik sendrom tanısı alanlarda %70 oranında NAYKH bildirilmiştir. Tüm toplum için prevalansın ise en az %20 civarında olduğu düşünülmektedir (153).

Patogeneze

NASH tablosunun oluşumu, 1998 yılında iki darbe hipotezi (two-hit hypothesis) ile tanımlanmıştır. Buna göre ilk darbe steatoz, ikinci darbe ise lipid peroksidasyonu başlatabilecek oksidatif stres kaynaklarıdır (154).

Yağlı karaciğer hastalığının oluşumunda birinci darbe insülin direncidir (155). Steatohepatit ve siroza geçiş ile sonuçlanan hastalık seyrindeki ikinci darbenin ise oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tumor nekrozis faktör-alfa (TNF-a) gibi sitokinler ve leptin, adiponektin gibi bazı hormonlardan oluştuğu düşünülmektedir (156, 157).

İnsülin Direncinin Nash Etiyopatogenezindeki Rolü

İnsülin direnci, iskelet kasında glukoz alımını azaltarak hiperglisemiye yol açarken; adipoz dokuda insülinin anti-lipolitik etkilerini bozarak serbest yağ asidi salımını artırır. İnsülin, glukoz ve yağ asitlerinin plazma konsantrasyonlarının artması ile yağ asitlerinin beta (P) oksidasyonu bozulur; hepatik yağ asidi ve trigliseridlerin 'uptake'i artar, SREBP (sterol-regulatory element-binding protein) ve CCAAT/EBP (C/enhancer-binding protein) ekspresyonu ile de novo lipid sentezi artar. İnsülin direnci ayrıca glikolizi arttırmak yoluyla intra-hepatositik yağ asitlerinin miktarını artırır; apolipoprotein B-100 miktarında azalma yaratarak VLDL (very low density lipoprotein) 'export'unu bloke eder.

NAYKH'de insülin direnci gelişimi daha çok pro-insülin (adiponektin) ve anti-insülin (TNF- a) sitokinlerin arasındaki imbalans ile ilişkilendirilmektedir (158). İnsülin direnci adipoz dokuda periferik lipolizi arttırarak serbest yağ asitlerinin karaciğere taşınmasında ve de novo lipogenezde rol oynar (148, 159).

Ayrıca pankreatik P-hücrelerdeki lipid yükü ile insulin sekresyonu regülasyonu bozulur; peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-a, glukokinaz, glucose-transporter-2, pre-pro-insulin ve pankreatik duodenal homeobox-1 ekspresyonunda değişiklikler yoluyla yağ asitleriyle indüklenen P- hücre apoptozu gerçekleşir (160). Yani karaciğer yağlanması da insulin direncine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

İnsulin Direncinde Karaciğer Yağlanması Seyri

NAYKH yaygın, değişken ve yavaş seyirli bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkışıyla ilişkili risk faktörleri, aynı zamanda hastalığın seyrine de etkili görünmektedir. Bu hastalardaki en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (161).

İleri evre fibrozisin eşlik ettiği sirotik aşamadaki NAYKH sağkalım analizlerine bakıldığında, 10 yıllık genel sağkalım oranının %80'lerde olduğu bildirilmektedir (162). Dolayısıyla NAYKH'nın doğal seyri ve prognozunda, histopatolojik olarak karaciğerdeki yağlanmanın tek başına belirleyici olmadığı, eşlik eden inflamasyon ve fibrozisin etken olduğu dikkati çekmektedir.

Hastalığın gelişiminde önemli bir etken olan insulin direnci, çeşitli modellerde aynı zamanda hastalığın bir sonucu olarak da ortaya çıkmaktadır. Yağlı karaciğer seyrinde insulin direncinin aşikar diyabete ilerlemesi, NAYKH seyrini daha da şiddetlendirmektedir. NAYKH olan 991 hastanın izlendiği bir kohort çalışması göstermiştir ki, eşlik eden aşikar tip 2 diyabetes mellitus varlığı hem hepatosteatozun steatohepatite ilerlemesi, hem de mortalite için bağımsız risk faktörüdür (163).

Obezite NAYKH gelişiminde önemli etkenlerden birisidir. Hastalığın seyrine etkisi açısından bakıldığında, obezitenin süresi veya beden kitle indeksinin değil, visceral yağ yükünün asıl prognozu belirlediği bazı çalışmalarda dikkati çekmektedir (164).

NAYKH değişken seyirli bir hastalıktır. On bir çalışmanın dahil edildiği, 411 hastayı kapsayan bir meta-analiz göstermiştir ki, hastaların %33.6'sında progresif fibrozis, %43.1'inde stabil seyir, %22.3'inde histopatolojik regresyon söz konusudur (165).

Hastalığın seyrine yaş ve cinsiyetin etkisi açısından bakıldığında, yaş ilerledikçe fibrosis riski her dekatta 2.2 kat artmaktadır (166). Ayrıca NAYKH için farklı çalışmalarda her iki cinsiyet için de kötü prognoz söz konusu olabildiği bildirilmektedir. Kadınların NAYKH'den daha az etkilendiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi, bazı popülasyonlarda prevalans erkeklerde daha fazla bulunmuştur (147, 167).

Karaciğer Yağlanması Klinik Ve Laboratuvar

Nonalkolik karaciğer yağlanması klinik bulgular: Hastaların birçoğunda saptanabilen tek muayene bulgusu karaciğer büyümesidir. Karaciğer hastalığının diğer klinik muayene bulguları karaciğer sirozuna kadar ilerlemiş olgularda görülebilir (168).

Nonalkolik karaciğer yağlanması biyokimyasal bulgular: Şüphelenilen olgularda ilk yapılması gereken biyokimyasal testler ALT ve AST'dir. Ancak bunların normal olması NAYKH'nı dışlamak için yeterli değildir (169). Diğer tanıya yardımcı biyokimyasal testler plazma glukozu, GGT (gama glutamil transferaz), alkalen fosfataz (ALP), protrombin time (PT), albumin ve trombosit sayısıdır.

Ayırıcı tanıda serum elektrolitleri ve tiroid stimulan hormon (TSH); otoimmün karaciğer hastalığı ayırıcı tanısı için de otoantikörler bakılmalıdır (170).

ALT ve AST düzeyleri genellikle referans aralığının üst limitinin 1-4 katı olabileceği gibi normal de olabilir. Alkalen fosfataz ise referans aralığının üst limitinin iki katına çıkabilir ve GGT düzeyi de yükselebilir (171). AST/ALT oranı 1'in altındadır. Hastalık ilerledikçe ve sirotik hastalarda bu oran artar; 1'in üstüne çıkabilir (172). Hastalarda yapılması gereken biyokimyasal incelemeler Tablo-2'de özetlenmiştir (4). Bu tetkiklerin bir kısmı karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için gerekliken, HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), serolojik testler HbsAg (hepatit B surface antigen, antiHCV), demir parametreleri gibi bazı ölçümler karaciğer yağlanmasına neden olan metabolik bozuklukların araştırılması veya ayırıcı tanı için önem taşımaktadır.

Tablo-2: NAYKH’de laboratuvar incelemeleri

Karaciğer hastalığı açısından incelemeler	Metabolik bozukluklar ve ayırıcı tanı incelemeleri
ALT	Glukoz
AST	Lipid profili (HDL, LDL, trigliserid)
ALP	Oral glukoz tolrans testi
GGT	Açlık insülin düzeyi
Bilirubin	TSH, T4 (tiroksin)
Albumin	Demir, demir bağlama kapasitesi
PT	Ferritin, seruloplazmin Hepatit serolojisi (HbsAg, antiHCV) Otoantikörler

ALP;Alkalen Fosfataz, ALT; Alanin Aminotransferaz, AST;Asparta Aminotransferaz, PT; Protrombin Zamanı

NAYKH olgularında fibrozis riskinin ortaya koyulabilmesi için geliştirilen bazı skorlama sistemi bulunmaktadır. Evre 3-4 fibrozis için en sık kullanılan ve geçerliliği onaylanmış skorlama sistemleri NAYKH fibrozis skorlaması ve fibrosis 4’tür (FIB-4).

NAYKH fibrozis skorlamasında kullanılan parametreler yaş, BKİ, AST, ALT, trombosit sayısı, prediyabet ve diyabet varlığıdır.

Bu skorlamada olgular ileri evre fibrosis açısından yüksek (>0.676), orta ($-1.455-0.676$) ve düşük (<-1.455) riskli olarak sınıflandırılır (142).

FIB-4 skorlamasında ise yaş, ALT, AST ve trombosit sayısı kullanılır. FIB-4 skorunun <1.45 olmasının ileri fibrosis açısından negatif prediktif değeri %90’dır, >3.25 olması durumunda ise özgünlük %97, pozitif prediktif değer %65’tir (173). Sonuçta her iki testte de fibrosis riski düşük çıkan hastaların ileri incelenmesine gerek yoktur.

Nonalkolik karaciğer yağlanması biyokimyasal bulgular: USG, NAYKH taranmasında ilk kullanılması gereken yöntemdir (174). Karaciğer yağlanmasının ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler Tablo 3’te görülmektedir (175).

Tablo-3: Karaciğer yağlanmalarında ultrason bulguları

Grade 1	Hafif difüz ekojenite artışı mevcut; diafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı ile diafram ve intrahepatik damar duvarları görünümünde silinme mevcuttur.
Grade 3	Belirgin ekojenite artışı; diafram, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterior görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur.

Transient elastografi ise NAYKH hastalarında hem yağlanma hem de fibrozis düzeyinin saptanmasında kullanılabilmektedir (176, 177).

NAYKH'da transient elastografi ilk defa Yoneda ve arkadaşları tarafından 2007 yılında kullanılmış, karaciğer sertliği ve karaciğerfibrozisi arasında belirgin pozitif bir ilişki gösterilmiştir (178). Bu grubun dört yıllık izlemle hastalık progresyonunu araştırdığı çalışma, transient elastografi sonuçlarının diğer non-invaziv yöntemlerle korele olduğunu göstermiş ve ilk defa transient elastografinin hastalık takibinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (179).

Nonalkolik karaciğer yağlanmasında histopatolojik bulgular: Karaciğer yağlanmasının histopatolojik bulgusu hepatositler içerisinde mikroveziküler veya makroveziküler formda veya her iki özelliği de bir arada barındıracak şekilde yağ vakuollerinin görülmesidir. NASH ise daha özel bir histopatolojik bulgudur. Hteatoz, hepatoselüler hasar (balonlaşma, Mallory cisimleri) ve fibrozis paterni görülebilir (180).

1999 yılında Matteoni ve arkadaşları yağlı karaciğer hastalığının prognozu ve doğal seyri üzerinde etkili histopatolojik faktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada hastalığı dört tipe ayırmışlardır (181).

Tip 1: Sadece yağlanma bulunanlar (hepatosteatoz)

Tip 2: Yağlanma + lobuler inflamasyon

Tip 3: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu

Tip 4: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu + Mallory cisimciği veya fibrozis

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histopatolojik bulgular ve sınıflandırmayla ilgili kavramlar üzerinde tartışmalar devam etmektedir ve günümüze kadar farklı evrelendirme skalaları kullanıma girmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.04.2019 tarih, 2019-7/10 sayılı izni çerçevesinde 14 Ocak 2010 ile 14 Ocak 2018 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Onkoloji Polikliniği'nde takip edilen meme kanseri tanılı hastalardan Tamoksifen kullananlar ile retrospektif olarak yapıldı. Araştırma kapsamında 516 hasta dosyası taranmış ve dahil olma kriterlerini karşılayan 67 hasta araştırmaya alındı.

I. Dahil Olma Kriterleri

- 1- 18 yaş üstü olma,
- 2- Meme kanseri tanısı ile tamoksifene başlanmış olma ve takiplerinde laboratuvar tetkiklerinin ve görüntülemelerinin Uludağ Üniversitesinde yapılmış olma,
- 3- Tamoksifeni 20 mg/gün kullanıyor olma,
- 4- Hastaların çalışmayı kabul etme ve aydınlatılmış onam formunun imzalanma.

II. Dışlanma Kriterleri

- 1- Karaciğer metastazı,
- 2- Antilipit ilaç kullanıyor olma,
- 3- Steroit kullanıyor olma,
- 4- Çalışmaya katılmayı kabul etmeme.

III. Veri Toplama Yöntemi

Araştırma kapsamında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mia-Med Elektronik Kayıt Sistemi üzerinden 14 Ocak 2010 ile 14 Ocak 2018 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile takip edilen 516 hasta dosyası tarandı. Tarama işleminde hastaların yaşı, hepatosteatoza yönelik radyolojik görüntülemeleri (USG, BT ve MRG), beden kitle indeksi (BKİ), açlık kan şekeri (AKŞ), asparta aminotransferaz (AST), alanin

aminotransferaz (ALT), trombosit (PLT), albümin (ALB), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), HBsAg, Anti-HCV, total kolesterol (TK) ve trigliserit (TG) parametreleri tanı anı, tamoksifen kullanımının ikinci yılı ve beşinci yılı olmak üzere üç farklı tarih için kaydedildi. BKİ>30kg/m² olan hastalar obez grubuna alındı. Elde edilen bilgiler doğrultusunda hastaların NAFLD Fibrozis ve Fibrozis-4 skorları hesaplandı. Her iki skorum sisteminde de fibrozis riski düşük çıkan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

NAFLD Fibrozis Skoruması

Angulo ve arkadaşları (142) tarafından önerilen NAFLD fibrozis skorumasında kullanılan parametreler, yaş, BKİ, ALT, AST, trombosit sayısı, albümin ve prediyabet/diyabet varlığıdır. Hesaplama için aşağıdaki formül kullanılmaktadır.

$$1.675 + 0.037 \times \text{yaş (yıl)} + 0.094 \times BKI \left(\frac{kg}{m^2} \right) + 1.13 \times \text{prediyabet/diyabet (var = 1, yok = 2)} \\ + 0.99 \times \frac{AST}{ALT} - 0.013 \times PLT \left(\times \frac{10^9}{l} \right) - 0.66 \times ALB \left(\frac{g}{dl} \right)$$

Olgular, ileri evre fibrozis açısından yüksek (>0.676), orta (-1.455-0.676) ve düşük (<-1.455) riskli olarak sınıflandırılır (142).

FIB-4 Skoruması

Kim ve arkadaşları (182) tarafından önerilen FIB-4 skorumasında kullanılan parametreler yaş, ALT, AST ve trombosit sayısıdır. Hesaplama için aşağıdaki formül kullanılmaktadır.

$$\frac{Yaş \times AST}{PLT \times ALT^2}$$

FIB-4 skorunun <1.45 olmasının ileri fibrozis açısından negatif prediktif değeri %90, >3.25 olması durumunda ise özgünlük %97, pozitif prediktif değer %65'dir (182). Araştırma kapsamında FIB-4 skorları İshak ve arkadaşları (183) skoruması ile eşleştirilmiştir. Bu kapsamda 1.3'ten küçük FIB-4 skorları İshak

0-1, 1.3 ile 3.25 arasındaki FIB-4 skorları İshak 2-3 ve 3.25'ten büyük FIB-4 skorları İshak 4-6'ya karşılık gelmektedir.

IV. Verilerin Analizi

Araştırma verilerinin analizinde SPSS 23.00 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler hasta sayısı ve yüzde olarak ifade edildi. Tedavi öncesi ve sonrasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği sürekli değişkenler bağımlı örneklem t-test ile; süreksiz değişkenler için de Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Ölçüm sonuçları arasındaki uyum düzeyini belirlemek için Kappa istatistiği kullanıldı. Tüm sonuçlar %95 güven aralığı ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Araştırmada 67 hastanın 23 (%34.3)'ünde tedavi öncesi hepatosteatoz yok iken 2-5 yıl aralığında tamoksifen kullanımı sonrasında bu hastaların tümünde hepatosteatoz geliştiği gözlemlendi. Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 49.24 ± 9.40 olarak belirlendi. Hastaların BKİ ortalaması ise 29.03 ± 4.52 'di ve obez hastaların oranı %41.8'di.

Tablo-4: Tedavi öncesi ve sonrasında DM varlığının karşılaştırılması

Tedavi öncesi DM	Tedavi sonrası DM		p
	Yok	Var	
	Yok	57 (%98.3)	
	Var	0	

Tablo-4'e göre tedavi öncesinde DM'si olmayan hastalardan 1 tanesinde (%1.7) tedavi sonrasında DM gelişmişti. Tedavi öncesi ve sonrası grupları arasında DM bulunma yönünden anlamlı farklılık görüldü ($p < 0.05$).

Tablo-5: Tedavi öncesi ve sonrası kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
AKŞ	98.94 ± 29.94	108.91 ± 54.80	0.120
AST	21.67 ± 7.64	24.10 ± 18.15	0.244
ALT	23.24 ± 11.49	22.52 ± 13.23	0.644
TK	214.47 ± 40.42	211.21 ± 39.80	0.657
TG	150.28 ± 66.13	166.28 ± 82.24	0.455
PLT	282029.85 ± 270463.57	221283.58 ± 61853.89	0.068
ALB	4.10 ± 0.33	4.14 ± 0.33	0.491
ALP	88.69 ± 37.81	75.10 ± 26.28	0.053
GGT	36.74 ± 24.53	32.78 ± 21.21	0.405

AKŞ, AST, ALT, TK, TG, PLT, ALB, ALP ve GGT parametreleri için tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo-6. HBsAg'nın tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

	Tedavi sonrası HBsAg	
Tedavi öncesi HBsAg	Pozitif	Negatif
Pozitif	1 (%100)	0 (%0)
Negatif	0 (%0)	7 (%100)

Tedavi öncesi ve sonrasında HBsAg yönünden farklılık görülmedi. Hastalardan 1'i (%1.5) HBsAg(+) ve 7'si (%10.4) HBsAg(-) olarak belirlendi.

Tablo-7: Anti-HCV'nin tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

	Tedavi sonrası Anti-HCV	
Tedavi öncesi Anti-HCV	Pozitif	Negatif
Pozitif	1 (%100)	0 (%0)
Negatif	0 (%0)	7 (%100)

Tedavi öncesi ve sonrasında Anti-HCV yönünden farklılık görülmedi. Hastalardan 1'i (%1.5) Anti-HCV(+) ve 7'si (%10.4) Anti-HCV(-) olarak belirlendi.

Tablo-8: Radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre hepatosteatoz derecelerinin tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

	Tedavi sonrası hepatosteatoz			
Tedavi öncesi hepatosteatoz	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
Yok	7 (%30.4)	13(%56.5)	3(%13)	0.003
Grade1	12 (%40)	12 (%40)	6 (%20)	
Grade 2	1 (%10)	7 (%70)	2 (%20)	
Grade 3	0	1 (%25)	3 (%75)	

Tedavi öncesinde hepatosteatoz olmayan 23 hastanın tümünde hepatosteatoz gelişmişti. Bu hastaların %30.4'ünde Grade 1, %56.5'inde Grade 2 ve %13'ünde Grade 3 düzeyinde hepatosteatoz görüldü. Tedavi öncesinde hepatosteatoz düzeyi Grade 1 olan hastalardan %40'ı Grade 2 ve %20'si Grade 3 düzeyine yükselmişti. Tedavi öncesinde Grade 2 olan hastalardan %10'u tedavi sonrasında Grade 1'e gerilerken, %20'si Grade 3'e yükselmişti. Bununla birlikte tedavi öncesi Grade 3 hepatosteatoz tanılı

hastalardan %25'i Grade 2 düzeyine düşmüştü. Tedavi öncesi ve sonrasında hepatosteatoz seviyesi yönünden anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$).

Tablo-9: NAFLD-FS'nin tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

	Tedavi sonrası NAFLD-FS			p
Tedavi öncesi NAFLD-FS	Düşük	Orta	Yüksek	
Düşük	29 (%63)	16 (%34.8)	1 (%2.2)	0.000
Orta	0	17 (%89.5)	2 (%10.5)	
Yüksek	0	1 (%50)	1 (%50)	

NAFLD-FS'ye göre fibrozis riski tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaşmaktaydı. Buna göre tedavi öncesi düşük düzeyde bulunan hastaların %34.8'i tedavi sonrasında orta düzeye ve %2.2'si yüksek düzeye yükselmişti. Orta düzeyde bulunan hastalardan %10.5'inde fibrozis düzeyi artmıştı. Tedavi öncesi yüksek fibrozis riskine sahip hastalardan %50'si orta düzeye gerilemişti.

Tablo-10: FIB-4 skorunun tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

	Tedavi sonrası FIB-4 skoru		p
Tedavi öncesi FIB-4 skoru	0-1	2-3	
0-1	42 (%79.2)	11 (%20.8)	0.000
2-3	0	10(%100)	

Tedavi öncesi ve sonrası FIB-4 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Buna göre tedavi öncesinde 0-1 aralığında skorlanan hastalardan %20.8'inin fibrozis riskleri tedavi sonrasında 2-3 aralığına yükselmişti.

Tablo-11: NAFLD-FS ve FIB-4 skorlarının radyolojik görüntülemelerden elde edilen derecelendirmeler ile karşılaştırılması

		Radyolojik görüntüleme			Kappa
		Fark yok	Fark var	Toplam	
NAFLD-FS	Fark yok	16 (%72.7)	31 (%68.9)	47 (%70.1)	0.490
	Fark var	6 (%27.3)	14 (%31.1)	20 (%29.9)	
	Toplam	22 (%100)	45 (%100)	67 (%100)	
FIB-4	Fark yok	17 (%81)	35 (%83.3)	52 (%82.5)	0.536
	Fark var	4 (%19)	7 (%16.7)	11 (%17.5)	
	Toplam	21 (%100)	42 (%100)	63 (%100)	

Radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre tedavi öncesi ve sonrasında herhangi bir derece farkı olmayan hastaların %72.7'si NAFLD-FS tarafından doğru değerlendirilmişti. Radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre tedavi öncesi ve sonrasında fark olan hastaların NAFLD-FS tarafından doğru değerlendirilme oranı ise %31.1'di. Kappa istatistiğine göre radyolojik görüntüleme sonuçları ile NAFLD-FS arasında %49 oranında uyum görüldü.

Radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre tedavi öncesi ve sonrasında herhangi bir derece farkı olmayan hastaların %81'si FIB-4 tarafından doğru değerlendirilmişti. Radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre tedavi öncesi ve sonrasında fark olan hastaların FIB-4 tarafından doğru değerlendirilme oranı ise %16.7'yd. Kappa istatistiğine göre radyolojik görüntüleme sonuçları ile FIB-4 arasında %53.6 oranında uyum görüldü.

Tablo- 12: Obez ve obez olmayan hasta grupları arasında fibrozis skorlarının karşılaştırılması

	Obez olmayan	Obez	p
Radyolojik görüntüleme			
Grade 1	14 (%35.9)	6 (%21.4)	0.425
Grade 2	18 (%46.2)	15 (%53.6)	
Grade 3	7 (%17.9)	7 (%25)	
NAFLD-FS			
Düşük	22 (%56.4)	7 (%25)	0.016
Orta	14 (%35.9)	20 (%71.4)	
Yüksek	3 (%7.7)	1 (%3.6)	
FIB-4			
0-1	28 (%75.7)	14 (%53.8)	0.070
2-3	9 (%24.3)	12 (%46.2)	

Radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre obez olmayan hastaların %35.9'unda Grade 1, %46.2'sinde Grade 2 ve %17.9'unda Grade 3 düzeyinde hepatosteatoz tespit edildi. Obez hastaların ise %21.4'ünde Grade 1, %53.6'sında Grade 2 ve %7'sinde Grade 3 seviyesinde hepatosteatoz görüldü. Gruplar arasında radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre hepatosteatoz düzeyi yönünden anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

NAFLD-FS sonuçlarına göre obez olmayan hastaların %56.4'ünde düşük, %35.9'unda orta ve %7.7'sinde yüksek seviyede fibrozis riski görüldü. Obez hastaların ise %25'inde düşük, %71.4'ünde orta ve %3.6'sında yüksek seviyede fibrozis riski vardı. NAFLD-FS sonuçlarına göre obez ve obez olmayan hasta grupları arasında fibrozis riski düzeyi yönünden anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$).

FIB-4 sonuçlarına göre obez olmayan hastaların %75.7'sinde 0-1, %24.3'ünde 2-3 düzeyinde fibrozis riski tespit edildi. Obez hastaların %53.8'inde 0-1 ve %46.2'sinde 2-3 seviyesinde fibrozis riski görüldü. FIB-4 sonuçlarına göre obez ve obez olmayan hasta grupları arasında fibrozis riski derecesi yönünden anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Genel olarak hepatosteatoz meme kanseri hastalarında daha sık görülmektedir (184). Tamoksifen'in yan etkilerinden biri olduğu iyi bilinmektedir. Tamoksifen (Tamoksifen), selektif östrojen reseptör ailesinin bir üyesidir. Anti-östrojenik özelliğinden dolayı 1970'te meme kanserinin tedavisinde kullanılmasına yönelik araştırmalar başlanmış ve 1977'de FDA tarafından postmenopozal ileri evre meme kanseri tedavisinde kullanılması onaylanmıştır (185). Meme dokusunda antiöstrojenik iken kemik ve endometriyumda östrojenik etkilidir.

Tamoksifen, oral 20 mg/gün dozunda opere edilen hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda nüks riskini azaltmak ve yaşam süresini uzatmak için kullanılır. Ayrıca karşı memede yeni kanser gelişme riskini de azaltır. Erken evre premenopozal hastalarda adjuvan veya neoadjuvan olarak başlanılabilir ve genellikle 5 veya 10 yıl boyunca kullanılır. (186). Hormon reseptörü pozitif DCIS hastalarına da 5 yıl tamoksifen verilmesi DCIS nüksünü ve invaziv meme kanserine dönüşme riskini azaltır. Bunun yanında metastatik hastalıkta da hastalığın progresyonunu yavaşlatır (101).

Hepatosteatoz bazı hastalarda ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (187). Tamoksifen ile indüklenen hepatosteatozu, NASH gelişimi izleyebilir ve NASH siroza dönüşebilir (188). Tamoksifenin hepatosteatozu indüklediği mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Sebeplerin lipid profilindeki değişiklikler olabileceği öne sürülmüştür (189-191). İn vitro tamoksifenin mitokondriyal P-oksidasyon işlev bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (192, 193). Tamoksifene maruz kalan sıçanlarda gen ekspresyon profilinin değişmesi ve bunun hepatosteatoza yol açabileceği önerilmektedir (194). Ohnishi ve arkadaşları (195), CYP17 polimorfizminin, tamoksifen kullanan hastalarda yağlı karaciğer gelişimi olasılığını belirleyebileceğini savundu. Hastaları kullanan tamoksifende glukoz intoleransı hepatosteatoza neden olabilir (196). Önceki araştırmalarda kemoterapinin bu hepatosteatoz gelişiminde rolü olmadığı gösterilmiştir (197, 198).

Coşkun ve arkadaşları (199) premenopozal ve menopoz sonrası adjuvan tamoksifen kullanan hastaların altıncı ayda izlemde hepatosteatoz oranını %43 olarak bulmuştur. Saphner ve arkadaşları (200) hepatosteatozu tamoksifen kullanan hastalarda %2.2 oranında bulmuştur.

Akhondi-Meybodi ve arkadaşları (201) tarafından meme kanseri tanısı almış ve Tamoksifen kullanan 70 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların hepatosteatoz gelişimi 6 aylık periyotlarla ultrasonografik olarak ölçülmüştür. Bu hastaların 35 tanesinde takiplerinde hepatosteatoz gözlenmiştir (9'u grade 1.20'si grade 2.6 tanesi ise grade 3).

Pan ve arkadaşları (2) 406 hastayla yaptığı çalışmada 266 hasta tamoksifen alan grup ve 140 hastada almayan grup olarak seçilmiş; tamoksifen alan grupta hepatosteatoz gelişiminin yüksek olduğu tespit edilmiştir (HR:3.96; %95 CI 1,67-8,13).

Bizim araştırmamızda da 67 hastanın 23 (%34.3)'ünde tedavi öncesi hepatosteatoz yok iken 2-5 yıl aralığında tamoksifen kullanımı sonrasında bu hastaların tümünde hepatosteatoz geliştiği gözlemlendi. Bu sonuç hormonal tedavinin karaciğer yağlanmasını belirgin şekilde arttırdığı ortaya koymakta ve literatür ile paralellik taşımaktadır.

Hastalarımızın yaş ortalaması 49.24 ± 9.40 olarak belirlendi. Yıldırım ve arkadaşları (202) tarafından tamoksifene bağlı hepatosteatoz gelişen meme kanserli hastalarda yaş ortalaması 41.1 ± 8 olarak hesaplanmıştır. Pan ve arkadaşları (2) tarafından yapılan çalışmada da yaş ortalaması 52.9 ± 8.1 olarak hesaplanmıştır.

Literatürdeki çalışmalar obez hastalarda, tamoksifen kullanımı ile hepatosteatoz gelişme riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (203). Bununla birlikte aşırı kilolu veya obez bireylerde pek çok kanser türünün normal BKİ değerine sahip bireylere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (204, 205). Son kanıtlar özellikle meme kanseri (postmenapozal kadınlarda özellikle) riskinin kilo artışı ile arttığını düşündürmektedir (205). Obezitenin etken olduğu kanserler daha çok kadınları etkilemektedir ve yıllara göre obezite artışı ile meme kanserinin paralellik gösterdiğini işaret etmektedir (206). Yaman (207) tarafından 796 meme kanseri tanılı hasta ile yapılan

çalışmada hastaların tanı anında BKİ medyan değeri 27(16-52) olarak ölçülmüş ve BKİ30'un altında olanların sayısı 495(%62.2), 30 ve üstü olan yani obez grubunda olanların sayısı 301(%37.8) olarak hesaplanmıştır. Heo ve arkadaşları (208) tarafından yapılan bir diğer çalışmada obezite ile 17 kanser tipinin ilişkisi araştırılmış ve meme kanserinde BMI 30 kg/m²'nin üzerinde olmasının risk faktörü olduğu tespit edilmiş olup bu çalışma sonucunda adipoz doku ile meme kanserinin ilişkisi gözlenmiştir (190).

Bizim araştırmamızda da obez hastaların oranı %41.8 olarak hesaplanmış ve BKİ ortalaması ise 29.03±4.52 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar genel olarak hastalarımızın yaş ve BKİ değerlerinin literatürdeki diğer çalışmalar ile örtüştüğünü göstermektedir.

Epidemiyolojik kanıtlar DM tanılı hastalarda kanser gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu riskin ortaya çıkmasında DM ve kanser gelişimine neden olan ortak risk faktörlerinin bulunması, DM tedavisinde kullanılan ajanların kanser gelişimini etkilemesi ve DM gelişim sürecindeki patofizyolojik mekanizmaların kanser gelişiminde katkı sağlaması üzerinde tartışmaların bulunduğu görüşlerdir. DM kanser hastalarında prognozu kötüleştirmekte ve mortaliteyi anlamlı derecede etkilemektedir (209). DM ve kanser arasındaki biyolojik bağlantılar tam olarak anlaşılamamakla beraber epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen birçok kanıt bu iki hastalığın yakından ilişkili olduğunu yaş, cinsiyet, etnik köken gibi değiştirilemeyen risk faktörlerini ve obezite, diyet, fizik aktivite, alkol, sigara kullanımı gibi hayat tarzı değişikliği ile değiştirilebilen risk faktörlerini paylaştıklarını göstermektedir (210). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi karaciğer tarafından SHBG üretimini baskılar (211). Bu, serbest seks hormonlarının artmasına ve meme kanseri gibi seks hormon bağımlı kanserlerin gelişmesine yol açabilir (212).

Lipscombe ve arkadaşları (213) tarafından 14360 meme kanseri tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların 1445 (%10)'u 5.2 yıllık tedavi sürecinde DM geliştirmiştir. Çalışmada tamoksifen tedavisinin DM geliştirme riskinin tamoksifensiz gruptan anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. (OR: 1.24;% 95 güven aralığı; 1.08-1.42; p = 0.002).

Sun ve arkadaşları (214) tarafından yapılan bir diğer çalışmada meme kanseri hastalarında DM riskinin meme kanseri olmayan kontrol grubundan %14 daha yüksek olduğu belirlenmiştir (düzeltilmiş HR = 1.14,% 95 CI = 1.08-1.20). Bununla birlikte tamoksifen kullanıcıları, meme kanseri tanısı alan kadınlar arasında tamoksifen kullanmayan hastalara kıyasla, diyabet riskinde önemli bir artış sergilemiştir (düzeltilmiş HR = 1.31,% 95 CI = 1.19–1.45).

Bizim araştırmamızda da DM tanılı hasta oranı tamoksifen tedavisi öncesinde %13.4 iken bu oran tedavi sonrasında %14.9'a yükselmişti. Elde edilen bu bulgu literatürde yer alan diğer çalışma sonuçları ile paralellik taşımaktadır.

Hepatosteatozun kliniğinde ALT ve AST düzeyleri genellikle referans aralığının üst limitinin 1-4 katı olabileceği gibi normal de olabilir. Alkalen fosfataz ise referans aralığının üst limitinin iki katına çıkabilir ve GGT düzeyi de yükselebilir (171). AST/ALT oranı 1'in altındadır. Hastalık ilerledikçe ve sirotik hastalarda bu oran artar; 1'in üstüne çıkabilir (172). Bununla birlikte HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), serolojik testler HbsAg (hepatit B surface antigen, antiHCV), demir parametreleri gibi bazı ölçümler karaciğer yağlanmasına neden olan metabolik bozuklukların araştırılması veya ayırıcı tanı için önem taşımaktadır (4).

Yan ve arkadaşları (125) tarafından tamoksifen kullanımının hepatosteatoz üzerindeki etkisi çeşitli parametreler ile ilişkilendirilerek değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre hepatosteatoz riskinin artmasında TK %1.8, TG %2.93 ve ALT %1.69 oranında etkili olarak bulunmuştur.

Pan ve arkadaşları (2) tarafından yapılan bir diğer çalışmada 406 meme kanseri tanılı hastanın 266'sı tamoksifen ve 140'ı kontrol grubu olarak belirlenmiş ve gruplar arasında kan parametreleri karşılaştırılmıştır. Buna göre tamoksifen kullanan grupta TG ve AST düzeyinin anlamlı şekilde yüksek, TK düzeyinin ise anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte AKŞ ve ALT yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Bizim araştırmamızda da hastaların AKŞ, AST, ALT, TK, TG, PLT, ALB, ALP, HBsAg ve Anti-HCV değerleri tamoksifen tedavisi öncesi ve

sonrasında karşılaştırıldı. AKŞ, AST, ALT, TK, TG, PLT, ALB, ALP ve GGT parametreleri için tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık yoktu. Tedavi öncesi ve sonrasında HBsAg ve Anti-HCV yönünden farklılık görülmedi. Hastalardan 1'i (%1.5) HBsAg(+) ve Anti-HCV(+); 7'si (%10.4) HBsAg(-) ve Anti-HCV(-) olarak belirlendi.

Yağlı karaciğerin tespitinde USG, BT veya MRG tercih edilen yöntemlerdir. MRG hepatik steatozun gösterilmesinde daha etkilidir. Ancak, maliyetli ve erişilmesi zor olduğu için rutin bir test olarak kullanılmaz (216). Hepatosteatozun büyük kısmında tanı sürecini başlatan bulgu USG'de karaciğer yağlanması saptanması olmaktadır. Petroglannopoulos ve arkadaşları (217) yağlı karaciğer tanısında ultrasonun rolünü değerlendirirken obez ve orta derecede hepatomegalisi olan 15 vakanın 13'ünde hepatosteatoz bulunmuş ve bunun 12'sinde hepatosteatoz histolojik olarak tespit edilmiştir. Bunun sonucunda hepatosteatozun tespit edilmesinde USG'nin yüksek özgüllük ve duyarlılıkta noninvaziv ve güvenilir bir metod olduğu gösterilmiştir. Yağlı karaciğer tespitinde ultrasonografinin duyarlılığı %89, özgüllüğü % 93'tür (218). Bu nedenle USG, NAYKH taranmasında ilk kullanılması gereken yöntemdir (174). Karaciğer yağlanmasının ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde üçlü bir derecelendirme sistemi kullanılır. Grade 1'de hafif difüz ekojenite artışı mevcut; diafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir. Grade 2'de orta derecede ekojenite artışı ile diafram ve intrahepatik damar duvarları görünümünde silinme mevcuttur. Grade 3'te ise belirgin ekojenite artışı; diafram, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterior görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur (175).

Araştırmamızda hastaların radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre tedavi öncesinde hepatosteatoz olmayan 23 hastanın tümünde hepatosteatoz geliştiği belirlendi. Bu hastaların %30.4'ünde Grade 1, %56.5'inde Grade 2 ve %13'ünde Grade 3 düzeyinde hepatosteatoz görüldü. Tedavi öncesinde hepatosteatoz düzeyi Grade 1 olan hastalardan %40'ı Grade 2 ve %20'si Grade 3 düzeyine yükselmişti. Tedavi öncesinde Grade 2 olan hastalardan %10'u tedavi sonrasında Grade 1'e gerilerken, %20'si Grade 3'e yükselmişti. Bununla birlikte tedavi öncesi Grade 3 hepatosteatoz tanılı hastalardan %25'i

Grade 2 düzeyine düşmüştü. Tedavi öncesi ve sonrasında hepatosteatoz seviyesi yönünden anlamlı farklılık vardı.

Yıldırım ve arkadaşları (202) tarafından yapılan çalışmada ilk USG dört hastada (%13.3) grade 2 hepatosteatoz saptanmış ve tamoksifen tedavisinin hem altıncı ayında hem de birinci yılında yapılan USG’de bu hastalarda durum değişmemiştir. 7 hastaya (%23.3) ise ilk USG’de grade 1 hepatosteatoz tanısı koyulmuştur. Altıncı ayın sonunda 1 hastada hepatosteatoz saptanmış ve birinci yılın sonunda toplam 12 hastada (%40) hepatosteatoz oluşmuştur. Bu sonuç bulgumuzu desteklemektedir.

NAYKH olgularında fibrozis riskinin ortaya koyulabilmesi için geliştirilen bazı skorlama sistemi bulunmaktadır. Evre 3-4 fibrozis için en sık kullanılan ve geçerliliği onaylanmış skorlama sistemleri NAFLD-FS ve FIB-4’tür (142, 173). Angulo ve arkadaşları (142) tarafından önerilen NAFLD-FS kullanılan parametreler, yaş, BKİ, ALT, AST, trombosit sayısı, albümin ve prediyabet/diyabet varlığıdır. Kim ve arkadaşları (182) tarafından önerilen FIB-4 skorlamasında kullanılan parametreler yaş, ALT, AST ve trombosit sayısıdır. Her iki testte de fibrosis riski düşük çıkan hastaların ileri incelenmesine gerek yoktur.

Bizim araştırmamızda da hastaların fibrozis riskleri radyolojik görüntülemelerin yanında NAFLD-FS ve FIB-4 ile de değerlendirildi. NAFLD-FS’ye göre fibrozis riski tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaşmaktaydı. Buna göre tedavi öncesi düşük düzeyde bulunan hastaların %34.8’i tedavi sonrasında orta düzeye ve %2.2’si yüksek düzeye yükselmişti. Orta düzeyde bulunan hastalardan %10.5’inde fibrozis düzeyi artmıştı. Tedavi öncesi yüksek fibrozis riskine sahip hastalardan %50’si orta düzeye gerilemişti. Kappa istatistiğine göre tedavi öncesi ve sonrasındaki fibrozis risk farkında ilişkin radyolojik görüntüleme sonuçları ile NAFLD-FS arasında %49 oranında uyum görüldü. Bununla birlikte tedavi öncesi ve sonrası FIB-4 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Buna göre tedavi öncesinde 0-1 aralığında skorlanan hastalardan %20.8’inin fibrozis riskleri tedavi sonrasında 2-3 aralığına yükselmişti. Kappa istatistiğine göre tedavi öncesi ve sonrasındaki fibrozis risk farkında ilişkin radyolojik

görüntüleme sonuçları ile FIB-4 arasında %53.6 oranında uyum görüldü. Elde edilen bu sonuçlar NAFLD-FS ve FIB-4 derecelendirmelerinin radyolojik görüntüleme sonuçları ile düşük düzeyde uyum gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Obezite NAYKH gelişiminde önemli etkenlerden birisidir. Hastalığın seyrine etkisi açısından bakıldığında, obezitenin süresi veya beden kitle indeksinin değil, viseral yağ yükünün asıl prognozu belirlediği bazı çalışmalarda dikkati çekmektedir (164). Bizim araştırmamızda da obez ve obez olmayan hastalar arasında fibrozis riskleri NAFLD-FS ve FIB-4 derecelendirmeleri çerçevesinde karşılaştırıldı. FIB-4 skorlama sonuçlarına göre obez ve obez olmayan hastalar arasında fibrozis riski yönünden anlamlı farklılık görülmedi. Ancak NAFLD-FS sonuçlarına göre obez ve obez olmayan hasta grupları arasında fibrozis riski düzeyi yönünden anlamlı farklılık vardı. Buna göre obez olmayan hastaların %56.4'ünde düşük, %35.9'unda orta ve %7.7'sinde yüksek seviyede fibrozis riski görüldü. Obez hastaların ise %25'inde düşük, %71.4'ünde orta ve %3.6'sında yüksek seviyede fibrozis riski vardı.

Mustapic ve arkadaşları (219) tarafından 631 hasta ile yapılan çalışmada USG ile belirlenen fibrozis risklerine göre obez hastaların dağılımı incelenmiştir. Buna göre sağlıklı grupta obezite oranı %15.5, Grade 1 grubunda %40.4 ve Grade 2-3 grubunda %61.1 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında obez bireylerin oranı yönünden anlamlı farklılık bulunmuştur.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda da literatürü destekler bulgular elde edilmiştir. Bizim görüşümüz tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarının takiplerinde hepatosteatozun görüntülemeler ile birlikte noninvaziv olan NAFLD-FS ve FIB-4 ile de takip edilmesidir.

KAYNAKLAR

1. Ribeiro MP, Santos AE, Custódio JB. Mitochondria: the gateway for tamoxifen-induced liver injury. *Toxicology* 2014;323:10-8.
2. Pan HJ, Chang HT, Lee CH.(Association between tamoxifen treatment and the development of different stages of nonalcoholic fatty liver disease among breast cancer patients. *Journal of the Formosan Medical Association* 2016;115(6):411-17.
3. Leal S, Rocha L, Silva A, et al. Evaluation of progressive hepatic histopathology in long-term tamoxifen therapy. *Pathology-Research and Practice* 2018;214(12):2115-20.
4. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer Yağlanması ve Nonalkolik Steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji* 2011;15(2):98-106.
5. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10(8):837-58.
6. Türkiye Diyabet Vakfı. Nash Çalıştayı Sonuç Raporu. 2018. https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/NASH_2018_elit.pdf (Erişim tarihi: 05.10.2019).
7. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59(9):1265-9.
8. Girgin S, Meme Hastalıkları ve Tedavileri [internet]. <http://www.dicle.edu.tr/Contents/ebfe7385-9a82-4461-adfd-b131be04bf9f.pdf> (Erişim tarihi:12.10.2019).
9. Başoğlu M. Memenin anatomisi, embriyolojisi, histoloji ve fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Radyoloji -Special Topics* 2010;3(3):1-7.
10. Memenin Anatomisi [internet]. <http://www.ercumenttekin.com/tr/icerik/53/meme-anatomisi>. (Erişim tarihi: 12.10.2019).

11. Abacı A, Çatlı G, Aydın M. Normal Puberte ve Pubertal Bozukluklar. Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Ortak Kılavuzu; 2014.
12. Tarhan ÖT. Anatomisi [internet]. <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-anatomisi/> (Erişim tarihi: 12.10.2019).
13. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's Principles of Surgery. 10th Edition. McGraw-Hill Education; 2015.
14. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018 [internet]. <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf> (Erişim tarihi: 20.09.2019).
15. Cancer [internet]. World Health Organization <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Erişim tarihi: 10.10.2019).
16. Cancer Today [internet]. International Agency For Research on Cancer <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie> (Erişim tarihi: 17.09.2019).
17. Bray F, Mccarron P, Parkin M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Research 2004;6:229.
18. Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanseri İstatistikleri. Ankara 2018 [internet]. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye-Kanser-Istatistikleri-2015.pdf> (Erişim tarihi: 05.10.2019).
19. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, ark. Meme kanserlerinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. Meme Sağlığı Dergisi 2011;7: 47-67.
20. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, et al. Preparation of Early Detection and Screening Programms for breast cancer in Turkey. The report of Early Detection and Screening Committee of The Ministry of Health of Turkey. The Journal of Breast Health 2009;5: 125-34.

21. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology* 1994;139: 819-35.
22. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Archives of Internal Medicine* 2009;169: 1364-71.
23. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1990;15: 63-71.
24. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *Journal of the American Medical Association* 2004;292:1480-9.
25. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: The Utah population data-base. *Journal of the American Medical Association* 1993;270:1563-8.
26. Ertürk İ, Yıldız B, Karadurmuş N. Herediter meme kanseri, kalıtsal risk faktörleri ve genetik. *Türkiye Klinikleri-Tıbbi Onkoloji Dergisi* 2018;11: 8-12.
27. Ellisen L, Haber D. Hereditary breast cancer. *Annual Review of Medicine* 1998;49: 425-36.
28. Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358: 1389-99.
29. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, et al. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *Journal of The National Cancer Institute* 1981;67: 327-33.
30. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiologic Reviews* 1993;15: 157-62.
31. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy

- postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 2003;289: 3243-53.
32. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362: 419-27.
 33. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;346: 2025-32.
 34. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Annals Of Epidemiology* 2006;16:230-40.
 35. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, et al. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2007;16: 36-42.
 36. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Archives Of Internal Medicine* 2006;166: 2253-9.
 37. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade, JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *British Journal Of Cancer* 2007;96:1139-46.
 38. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2005;14: 1991-7.
 39. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *Journal of The National Cancer Institute* 2004;96: 29-37.
 40. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology* 2000;152: 514-27.

41. Loi S, Milne RL, Friedlander ML, et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2005;14:1686-91.
42. de Azambuja E, McCaskill-Stevens W, Francis P, et al. The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node-positive breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin containing adjuvant chemotherapy: The experience of the BIG 02-98 trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010;119:145-53.
43. Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, et al. Obesity and breast cancer: Status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer And Metastasis Reviews* 2010;29: 641-53.
44. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 2006;296:193-201.
45. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA: A Cancer Journal For Clinicians* 2008;58: 347-71.
46. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25: 2671-7.
47. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
48. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2007;356: 227-36.
49. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2005;294: 47-55.

50. Takkouche, B, Regueira-Mendez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Journal of The National Cancer Institute* 2008;100:1439-47.
51. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Research and Treatment* 2011;130: 725-34.
52. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, ark. Meme Hastalıktan Dernekleri Federasyonu Meme Hastalıkları. Güneş Tıp Kitapevleri; 2012. 33-8
53. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. 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.
54. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: A Cancer Journal For Clmtctans* 2007;57: 75-89.
55. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *Journal of Surgical Oncology* 1977;9: 71-85.
56. Tran-Thanh D, Arneson NC, Pintilie M, et al. Amplification of the prolactin receptor gene in mammary lobular neoplasia. *Breast Cancer Research and Treatment* 2011;128: 31-40.
57. Tulinius H, Bjarnason O, Sigvaldason H, et al. Tumours in Iceland, 10. Malignant tumours of the female breast. A histological classification, laterality, survival and epidemiological considerations. *Journal of pathology, microbiology and immunology* 1988;96: 229-38.
58. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 1982;6: 149-61.
59. Eusebi V, Pich A, Macchiorlatti E, Bussolati G. Morphofunctional differentiation in lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 1977;1: 301-14.
60. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *CA: A Cancer Journal For Chmctans* 1971;21: 303-4.

61. Chaudary M, Milis R, Lane E, Miller N. Paget's disease of the nipple: a ten years review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Research and Treatment* 1986;8: 139-46.
62. Bojian X, Haihong Z, Huanrong L, et al. Synchronous bilateral Paget's disease of the breast: A case report. *Oncology Letters* 2012;4: 83-5.
63. Kaelin CM. Paget Disease. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds.) *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 1007-13.
64. Kothari A, Beechey-Newman N, Hamed H, et al. Paget's disease of the nipple. A multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 2002;95: 1-7.
65. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:3628-36.
66. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *Plos One* 2009;4: 7646-95.
67. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al. Subtype- Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34: 3308-14.
68. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010;124: 801-7.
69. Keenan T, Moy B, Mroz EA, et al. Comparison of the Genomic Landscape Between Primary Breast Cancer in African American Versus White Women and the Association of Racial Differences With Tumor Recurrence. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33: 3621-7.
70. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34: 1315-22.

71. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *Journal of the American Medical Association* 2004;292: 1064-73.
72. Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Journal of The National Cancer Institute* 2012;104: 1218-27.
73. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Research and Treatment* 2010;122: 27-34.
74. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Annals of Oncology* 2012; 23: 3063-9.
75. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer* 1998;83: 1262-73.
76. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63: 181-7.
77. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009;117:199-204.
78. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British Journal of Cancer* 2005;93: 1046-52.
79. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, et al. International Breast Cancer Study Group. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:3006-14.

80. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up, *Histopathology* 1991;9: 403-10.
81. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994;24: 41-7.
82. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17: 1474-81.
83. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29: 4014-21.
84. Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, et al. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1983;309:1343-7.
85. Thakkar JP, Mehta DG. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative. *Oncologist* 2011;16: 276-85.
86. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25: 5287-312.
87. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10: 1049-56.
88. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26: 5697-704.

89. Vendrell-Torne E, Setoain-Quinquer J, Domenech-Torne FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *Journal of Nuclear Medicine* 1972;13: 801-5.
90. İğci A. Erken Evre Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2002;7: 67-77.
91. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1976;294: 405-10.
92. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352: 930-42.
93. Cabioğlu N. Memenin Anatomisi Ve Fizyolojisi; Aydın A. Neoadjuvan Kemoterapi; Çırak Y. Göker E. Hedefe Yönelik Tedaviler. İçinde: Özmen V, Cantürk Z, Güler N, ark. *Meme Hastalıkları Kitabı*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. 3-17; 473-79; 481-91.
94. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16: 1669-76.
95. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29: 2144-9.
96. Hudis CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *New England Journal of Medicine* 2007;357: 39-51.
97. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20: 1215-21.
98. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with

- ErbB2- positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28: 1124-30.
99. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 28:1138-44.
100. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 112: 533-43.
101. American Cancer society. Hormone Therapy for Breast Cancer. 2017. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html>. (Erişim Tarihi: 01.10.2019).
102. Clarke R, Liu MC, Bouker KB, et al. Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene* 2003;22: 7316-39.
103. Göksu SS, Coşkun HS. İleri evre hormon reseptör pozitif meme kanseri hastalarında tedavi seçenekleri; yenilikler, direnç ile baş etme yolları. *Türkiye Klinikleri-Tıbbi Onkoloji Dergisi* 2018;11: 47-52.
104. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2012 ;366: 520-9.
105. Cancer Genome Atlas Network, Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490: 61-70.
106. American Cancer society. Targeted Therapy for Breast Cancer. 2018. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/targeted-therapy-for-breast-cancer.html#references>. (Erişim Tarihi: 01.10.2019).
107. Harinhand-Herdt S, Zelnak A, O'Regan R. Endocrine Therapy for Breast Cancer. In Bland KI, Copeland III EM, Klimberg VS, Gradishar

- WJ. (eds.) The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders- Elsevier; 2009. 1263-85.
108. Allison KH. Estrogen receptor expression in breast cancer. we can not ignore the shades of gray. American Journal of Clinical Pathology 2008;130: 853-4.
 109. Jordan VC. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. Breast Cancer Res Treat, 1988;11:197- 209.
 110. Ward HWC. Antiestrogen therapy for breast cancer- A trial of tamoxifen at two dose levels. BrMedJ 1973;1: 13-4.
 111. Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C. Anti atherogenic effect of adjuvant antiestrogens: A randomised trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node - positive breast cancer. J Clin Oncol1996;14:429 -33.
 112. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. Arch Int Med 1994;154: 2585 – 8.
 113. Jordan VC, Dix CJ, Ailen KE. The effectiveness of long term treatment in laboratory model for adjuvant hormone therapy of breast cancer. In: Salman SE, Jones SE (eds). Adjuvant therapy of cancer 1979;19-24.
 114. Jordan VC. Laboratory studies to develop general principles for the adjuvant treatment of breast cancer with antiestrogens: Problem and potential for future clinical applications. Breast Cancer Res Treat 1983;3:73-86.
 115. Newman LA, Vogel VG. Breast cancer risk assessment and risk reduction. Surg Clin North Am 2007; 87(2): 307-16.
 116. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. Jama, 2000;283(5), 617-24.

117. Goldhirsch, Wood, Senn, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1441-5.
118. Holm C, Rayala S, Jirstrom K, et al. Association between Pak1 expression and subcellular localization and tamoxifen resistance in breast cancer patients, *J of National Cancer Institute* 2006;98:10.
119. Rayala SK, PR Molli, R Kumar. Nuclear pak 1 in breast cancer packs of tamoxifen sensitivity. *Cancer Res* 2006;66(12):5985-8
120. Jordan VC. Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. PRR Inc: New York; 1999.
121. Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from Breast Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. *Lancet* 1987;2(8552):171-5.
122. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320(8):479-84
123. Rosen PP, Greshen S, Kinne DW. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1NoMo / T2NoMo patients with long- tenn followup. *J Clin Oncol* 1993;11:2090-100.
124. Grady D, Rubin SM, Pettiti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann IntMed* 1992;117:1016 -37.
125. Sullivan JM, Vander ZR, Lemp UF. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann intMed* 1988;108:358 – 63.
126. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinics Program Follow -up Study. *Circulation* 1987;75:1102 -09.
127. Boring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 1993;43:4- 26.

128. Baumann CK, Castiglione-Gersch M. Estrogen receptor modulators and down regulators: optimal use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs* 2007;67: 2335-53.
129. Elias AD, Bowles D, Kabos P. Adjuvant systemic Therapy. In: Jacobs L, Finlayson CA. (eds). *Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Breast Cancer: Expert Consult*. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2011. 291-306.
130. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer. Results of a multicentric Italian study. *Annals of Oncology* 1994;5: 337-42.
131. Sanchez CAR. Adjuvant endocrine therapies for premenopausal women. *Clinical & Translational Oncology* 2007;9: 369-74.
132. Kennecke H, McArthur H, Olivotto IA, et al. Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer* 2008;112:1437-44.
133. Brodie AM, Njar VC. Aromatase inhibitors and breast cancer. *Seminars In Oncology* 1996;23: 10-20.
134. Dombernovsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozol new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer double-blind randomized trial showing a dose effect improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *Journal of Clinical Oncology* 1998;6: 453-61.
135. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7):434-8.
136. Saadeh S, Younossi ZM. The spectrum of nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to nonalcoholic steatohepatitis. *Cleve Clin J Med* 2000; 67:96-97, 101-4.
137. Hashimoto E, Tanai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(4):64-70.

138. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(5):837-47.
139. Mcpherson S, Henderson E, Hardy T, et al. Natural history of NAFLD: A study of 108 patients with paired liver biopsies. *Gut* 2014;63:A1-A288.
140. Bertot LC, Adams LA. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016;17(5): 774.
141. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65(5):1557-65.
142. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4):846-54.
143. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Use of the Fib4 Index for Non-invasive Evaluation of Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(10):1104-1112.
144. Kennedy P, Wagner M, Castera L, et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology* 2018;286:3.
145. Lee JY, Kim KM, Lee SG, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47(2):239 – 44.
146. Marcos A, Fischer RA, Ham JM, et al. *Transplantation* 2000;69: 2410-15.
147. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274 -85.
148. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.

149. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease - Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology* 2016 Jul; 64(1):73-84.
150. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014;6(5):274-83.
151. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study" *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-31.
152. Zhu JZ, Dai YN, Wang YM, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver diseasw and economy. *Dig Dis Sci* 2015;60(11):3194-202.
153. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-23.
154. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A Tale of Two "Hits"? *Gastroenterology* 1998;114(4):842-5.
155. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic F atty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007;91(6):1125-49.
156. Day C, Saksena S. Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;17: S 377-84.
157. Xiong MA, Zhiping LI. Sisheaansegshai Branch Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2006; 7:7-11.
158. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.

159. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol.* 2013;167:1109-17.
160. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;45:600-6.
161. Munteanu MA, Mircea PA. From NAFLD to Cardiovascular Disease. Is it (Still) the Metabolic Syndrome? *Clujul Medical* 2014; 87(2): 80-6.
162. Adams LA, Feldstein AE. Nonalcoholic Steatohepatitis: Risk Factors and Diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(5):623-35.
163. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut* 2010;59:1410-5.
164. Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 2014;20(28):9330-7.
165. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(4):643-54.
166. Adams LA, Lymp JF, Sauver JS, et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
167. Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21(1):138-43.
168. Dabhi AS, Brahmabhatt KJ, Pandya TP, Thorat PB, Shah MC. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine JIACM* 2008;9(1): 36-41.
169. Obika M, Noguchi H. Review Article: Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *xperimental Diabetes Research* 2012; 145754: 12.

170. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-23.
171. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am Fam Physician* 2006;73(11):1961-8.
172. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30(6):1356-62.
173. Hudson M, Sheron N, Rowe IA, Hirschfield GM. The use of the FIB-4 scoring system to rule out advanced fibrosis. *BMJ* 2017;358:j3233.
174. Khov N, Sharma A, Riley TR. *World J Gastroenterol* 2014; 20(22): 6821-25.
175. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123(3):745- 50.
176. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2012;36(1):13-20.
177. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2015;276: 3.
178. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, et al. Transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330-1.
179. Suzuki, K., Yoneda, M., Imajo, K., et al. Transient elastography for monitoring the fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease for 4 years. *Hepatology Research*, 2013; 43(9), 979-83.

180. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5):1202-19.
181. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-19.
182. Kim BK, Kim DY, Park JY, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver International*. 2010 April ; 30(4):546-53.
183. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
184. Chu C-H, Lin S-C, Shih S-C, et al. Fatty metamorphosis of the liver in patients with breast cancer: possible associated factors. *World J Gastroenterol* 2003;9(7):1618-20.
185. Clemons M, Danson S, Howel A. Tamoxifen ('Nolvadex'): a review. *Cancer Treatment Reviews* 2002;28: 165-80.
186. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381: 805-16.
187. Murata Y, Ogawa Y, Saibara T, et al. Unrecognized hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in adjuvant tamoxifen for breast cancer patients. *Oncol Rep* 2000;7(6):1299-304.
188. Kotiloglu G, Aki ZS, Ozyilkan O, Kutlay L. Tamoxifen-induced cirrhotic process *Breast J* 2001;7(6):442-3.
189. Hozumi Y, Kawano M, Miyata M. Severe hypertriglyceridemia caused by tamoxifen-treatment after breast cancer surgery *Endocr J* 1997;44(5):745-9.
190. Jonkers GH. Tamoxifen and hypertriglyceridemia. *Neth J Med* 1999;55(2):84-5.

191. Love RR, Newcomb PA, Wiebe DA, et al. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(16):1327-32.
192. Larosche I, Lettéron P, Fromenty B, et al. Tamoxifen inhibits topoisomerases, depletes mitochondrial DNA, and triggers steatosis in mouse liver. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321(2):526-35.
193. Gudbrandsen OA, Rost TH, Berge RK. Causes and prevention of tamoxifen-induced accumulation of triacylglycerol in rat liver. *J Lipid Res* 2006;47(10):2223-32.
194. Lee MH, Kim JW, Kim JH, et al. Gene expression profiling of murine hepatic steatosis induced by tamoxifen. *Toxicol Lett* 2010;199(3):416-24.
195. Ohnishi T, Ogawa Y, Saibara T, et al. CYP17 polymorphism as a risk factor of tamoxifen-induced hepatic steatosis in breast cancer patients. *Oncol Rep* 2005;13(3):485-9.
196. Elefsiniotis IS, Pantazis KD, Ilias A, et al. Tamoxifen-induced hepatotoxicity in breast cancer patients with pre-existing liver steatosis: the role of glucose intolerance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(6):593-8.
197. Liu CL, Huang JK, Cheng SP, et al. Fatty liver and transaminase changes with adjuvant tamoxifen therapy. *Anticancer Drugs* 2006;17(6):709-13.
198. Bilici A, Ozguroglu M, Mihmanli I, et al. A case- control study of non-alcoholic fatty liver disease in breast cancer. *Med Oncol* 2007;24(4):367-71.
199. Coşkun U, Törüner FB, Günel N. Tamoxifen therapy and hepatic steatosis. *Neoplasma* 2002;49(1):61-4.
200. Saphner T, Triest-Robertson S, Li H, Holzman P. The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer. *Cancer* 2009;115(14):3189-95.
201. Akhondi-Meybodi M, Mortazavy-Zadah MR, Hashemian Z, Moaiedi M. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis in females

- treated with tamoxifen for breast cancer. Arab J Gastroenterol 2011;12(1):34-6.
202. Yıldırım M, Parlak E, Süren D, et al. Tamoxifen-induced hepatic steatosis in premenopausal breast cancer patients. Gaziantep Medical Journal. 2011 Jul 1;17(3):133-6.
203. Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. BMJ 2005;330(7497):932.
204. World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective [article online]. London: World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research; 2007. Available at: <http://www.dietandcancerreport.org/>
205. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003;348:1625-38
206. Zhang Y, Qu Q, Mao Y, Shen K. Effect of body mass index on disease-free and overall survival in Chinese women with breast cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2015;37(5):395-9.
207. Yaman M. Meme kanserinde hormonal tedavi sonrası hepatosteatoz sıklığı ve metabolik hastalıkların (diyabetes mellitus ve obezite) meme kanserinde prognozla ilişkisi (Uzmanlık Tezi). Diyarbakır: Dicle Üniversitesi; 2016.
208. Heo M, Kabat GC, Strickler HD, et al. Optimal cutoffs of obesity measures in relation to cancer risk in postmenopausal women in the Women's Health Initiative Study. J Womens Health (Larchmt). 2015;24(3):218-27.
209. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008;300:2754-64.
210. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care 2010;33(7):1674-85.

211. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:460-04.
212. Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:841-09.
213. Lipscombe LL, Fischer HD, Yun L, et al. Association between tamoxifen treatment and diabetes: A population-based study. *Cancer* 2012;118(10):2615-22.
214. Sun LM, Chen HJ, Liang JA, et al. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer. *British journal of cancer* 2014;111(9):1836-42.
215. Yan M, Wang J, Xuan Q, et al. The relationship between tamoxifen-associated nonalcoholic fatty liver disease and the prognosis of patients with early-stage breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2017;17(3):195-203.
216. Siegelman ES, Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):71-80.
217. Petrogiannopoulos C, Zaharof A, Lambropoulos I, et al. The role of the ultrasound for the fatty liver. *Gastroenterology* 1994;107:1103-6.
218. Joseph AEA, Savarymuttu SH, Al-Sam S, et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31.
219. Mustapic S, Ziga S, Matic V, et al. Ultrasound Grade of Liver Steatosis Is Independently Associated with the Risk of Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi boyunca yetişmemde, tezimin oluşmasında büyük emeği olan hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr.Erdem Çubukçu'ya, mesleki eğitimimde büyük katkıları bulunan ve eğitimim boyunca bana her zaman destek olan diğer öğretim üyesi hocalarıma, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım arkadaşlarım Dr. Müge Karacakayalılar, Dr. Vijdan Erdem, Dr. Fatma Doğan İpek, Dr. Kürşat Şeviker, Dr Hikmet Öztop, Dr. İlbilge Asena Alyılmaz ve tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, bütün eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen babam Ahmet Nezih Kök'e , annem Dilek Kök'e , kardeşim Ömer Melih Kök 'e ve tüm aileme çok teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Münevver İrem KÖK

Bursa-2019

ÖZGEÇMİŞ

22 Ağustos 1989 yılında Ankara'da doğdum. 2003-2006 yılları arasında Erzurum İbrahim Hakkı Fen Lisesinde lise eğitimimi tamamladım. 2007-2014 yılları arasında 1 yılı İngilizce hazırlık olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Tıp Eğitimi aldım. 13 Temmuz 2015 tarihinden itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünde araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.