



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**POSTMENOPOZAL MEME KANSERLİ OLGULARDA AROMATAZ
İNİHİTÖRLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Alev İNCE

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2020



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**POSTMENOPOZAL MEME KANSERLİ OLGULARDA AROMATAZ
İNİHİTÖRLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Alev İNCE

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fatma Jale İRDESEL

BURSA – 2020

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	22
Tartışma ve Sonuç.....	30
Kaynaklar.....	36
Teşekkür.....	40
Özgeçmiş.....	41

ÖZET

Bu çalışmada amacımız, adjuvan tedavide kullanılan aromataz inhibitörleri'nin (Aİ) postmenopozal meme kanserli hastalarda kemik üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Çalışmaya, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan Aİ kullanan 100 çalışma hastası ve kemoterapi (KT) alan 26 kontrol meme kanserli hasta alınarak retrospektif değerlendirildi. Çalışma grubundaki 100 hasta için; hormonoterapi başlandığı zaman ve kontrol grubundaki 26 hastanın ise KT öncesi bakılan kemik mineral yoğunluğu (KMY), serum kalsiyum , 25(OH)vit D , parathormon (PTH) değerleri ve 1. yılın sonundaki değerleri incelendi.

Aİ grubundaki 100 hastanın başlangıç KMY ölçümlerinde 44'ünün normal, 56'sının osteopenik olduğu saptandı. 1. yıl sonunda yapılan değerlendirmede başlangıçta KMY'si normal olan 44 hastanın 17'sinde osteopeni, 1'inde osteoporoz (OP); başlangıçta osteopenik olan 56 hastanın ise 6'sında OP geliştiği belirlendi. Tedavi öncesi ve sonrasında KMY değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Aİ grubunda, tedavi sonrasında lomber total, femur boyun ve femur total T skoru ölçümünde azalma saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubunda; tedavi öncesi ve sonrasında KMY değerlendirmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=1,000$). Letrazol ve anastrozol grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası bakılan KMY ölçümleri karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık saptanmadı.

Adjuvan KT ve Aİ tedavisinin kemik üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılan değerlendirmede; Aİ alan grupta femur total ve lomber total T skorundaki düşüş, KT alan gruba göre daha fazladır (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,013$).

Sonuç olarak Aİ'lerin, KMY üzerine olumsuz etkilerini çalışmamız desteklemektedir. Çalışmamızda farklı Aİ'lerin KMY üzerine etkilerinin benzer olduğu belirlendi. Yalnızca KT alan grupta KMY değerlerindeki azalma daha düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, Meme Kanseri, Aromataz İnhibitörleri, Kemik Mineral Yoğunluğu.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF AROMATASE INHIBITORS ON BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL BREAST CANCER PATIENTS

The aim of this study is to evaluate the effects of aromatase inhibitors (AI) used in adjuvant treatment on bone in patients with postmenopausal breast cancer.

A retrospective data analysis was performed on 100 study patients using AI and 26 control patients receiving chemotherapy (CT) who met the inclusion and exclusion criteria. Initial (before the initiation of the hormonal therapy and CT) and first year follow-up serum calcium, 25(OH) vitamin D, parathormone (PTH) and bone mineral density (BMD) levels were determined in the study group and the control group.

Initial BMD measurements of the 100 study patients in the AI group yielded 44 normal and 56 osteopenic patients. First year follow-up evaluation of 44 patients with initial normal BMD revealed osteopenia in 17 patients and osteoporosis (OP) in 1 patient; while 6 of 56 patients who were initially osteopenic were found to develop OP. A statistically significant difference was found in terms of BMD assessment before and after treatment ($p < 0,001$). In the AI group, there was a decrease in the measurements of lumbar total, femur neck and femur total T scores after treatment ($p < 0,001$). No statistically significant difference was found in the control group in terms of BMD assessment before and after treatment ($p = 1,000$). Comparison of BMD measurements before and after treatment yielded no significant difference between letrozol and anastrozole groups.

In evaluation to compare the effects of adjuvant CT and AI treatment on bone; the decrease in femur total and lumbar total T scores in the group receiving AI was higher than the group receiving CT. (respectively $p = 0,002$, $p = 0,013$).

In conclusion, our study supports the negative effects of AIs on BMD. In our study, we showed that the effects of different AIs on BMD are similar and the decrease in BMD values was lower in the CT only group.

Key words: Osteoporosis, Breast Cancer, Aromatase Inhibitors, Bone Mineral Density.

GİRİŞ

1. Giriş ve Amaç

Meme kanseri kadınlar arasında görülen en yaygın kanser türüdür ve 2015 yılında yeni tanı konmuş tüm kanser olgularının %39'unu oluşturmaktadır (1). Son 10 yılda görüntüleme, tanı ve tedavideki ilerlemelere bağlı olarak meme kanserli hastaların sağ kalım süresi daha önceki yıllara göre daha uzundur (2). Dolayısıyla birçok hasta bu süre içinde bazı komorbid hastalıklarla karşı karşıya kalır. Bu hastalıklardan biri olan osteoporoz (OP) özellikle ileri yaş kadınlarda sık karşılaşılan bir hastalık olmasının yanı sıra meme kanserli hastaların da sorunudur. Çünkü meme kanserli kadınların yarısından fazlası adjuvan kemoterapi (KT) aldıkları aylar içerisinde prematür over yetmezliğine girerler (3,4). Meme kanserli kadınların yaklaşık %50-60'ında kullanılan metotreksat, siklofosamid, 5-fluorourasil ve doksorubisin gibi ajanlar, prematür menopoza neden olurlar ve hastalarda çok daha erken yaşta osteoporotik kırık gelişme riski doğar (5). Bunun yanı sıra meme kanserli kadınların büyük çoğunluğu östrojen reseptörü (ER) pozitif yada negatifliğine bakılmaksızın hormon replasman tedavisi (HRT) kullanamazlar (3). Östrojen kullanamayan bu hasta grubunda bu durum daha uzun süreli östrojensiz postmenopozal dönem anlamına gelmektedir. Gerek erken menopoz, gerekse östrojen kullanım kontrendikasyonu olması OP için daha büyük risk oluşturur.

Premenopozal hastalarda östrojenin temel kaynağı overlerdir. Menopozdaki hastalarda dolaşımdaki östrojen yağ dokusu, karaciğer ve kas dokusunda androjenlerin östrojene aromatzasyonu sonucu oluşur. Bu dokularda bulunan aromataz enzimi, bir sitokrom p 450 enzimi olup östrojen sentezinin son basamağını katalize eder. Ek olarak çoğu meme tümör dokusunda lokal östrojen kaynağı oluşturan aromataz enzim aktivitesinin varlığı gösterilmiştir (6). Aromataz inhibitör'leri (AI) bu enzimi bloke ederek östrojen düzeyini düşürür. Hormon reseptörü (HR) pozitif meme kanseri olan postmenopozal hastaların adjuvan tedavisinin bir aşamasında AI kullanılması

mevcut tedavi rehberlerinde önerilmektedir (7). Aİ'lerin yan etkilerinin çoğu östrojenin belirgin derecede supresyonu ile ilişkilidir. Bir kadının yaşamı boyunca görülen toplam kemik kaybının %75'i menopoza sonrası dönemde meydana gelmekte ve özellikle menopoza sonrası ilk 15–20 yıl içerisinde total vücut kemik kütlesi yaklaşık %30 oranında azalmaktadır (8). Bu kaybın %52–66 kadarı östrojen eksikliğine, geri kalanı ise yaşlanmaya bağlı olarak oluşmaktadır (9). Bu nedenlerden ötürü Aİ kullanımının yaygınlaşmasıyla, menopoza sonrası dönemde dolaşımdaki östrojen düzeyi düşmesi ile birlikte kemik mineral yoğunluğu'nda (KMY) belirgin azalma olduğu öngörülmektedir.

2017 yılında yapılan bir çalışmaya; en az 6 ay süreyle Aİ alan, daha önceden bilinen OP tanısı olmayan, evre 1-3 meme kanseri tanısı olan 1164 hasta dahil edilmiş ve bazal ve Aİ aldıktan sonraki KMY ölçümleri değerlendirilmiştir. İlk yıl %38'ine OP tanısı konulmuş, hastaların ilk yıl %5,7'sinde kırık gözlenmiş ve bu oranın 2. yıl %14'e yükseldiği görülmüştür (10).

Aİ kullanan hastalarda vertebral kırıkların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise; Aİ alan 94 hasta ile almayan 169 hasta karşılaştırılmış ve vertebral kırık oranlarında gruplar arası fark anlamlı ($p=0,02$) bulunmuştur. Aİ ile tedavi edilen hastalarda, Aİ almayan hastalara oranla total kalçada ($p=0,01$) ve lomber omurgada ($p=0,03$) KMY ölçümünde belirgin azalma saptanmıştır. Serum D vitamini ($p<0,001$) ve parathormon (PTH) ($p = 0,006$) değerleri Aİ alan grupta daha yüksek bulunmuştur (11).

Postmenopozal kadınlarda letrozol, anastrozol ve eksemestan arasındaki farklılığın araştırıldığı LEAP çalışmasında, 6 ay sonra yapılan değerlendirmede kemik yıkımı yönünden bir farklılık bulunmamıştır (12).

Aİ ilişkili kemik kaybı, aynı yaş grubunda sağlıklı postmenopozal kadınlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada 2-3 kat daha yüksek bulunmuş, Aİ kullanan grupta kırık insidansının daha fazla olduğu görülmüştür (13).

Başka bir çalışmada ise; 2 yıllık anastrozol tedavisinden sonra KMY'deki azalmaya ek olarak, lomber omurga trabeküler kemik skorunda da anlamlı derecede azalma olduğu belirlenmiştir (14).

Tüm bu veriler ışığında; primer amacımız Aİ'lerin postmenopozal meme kanserli hastalarda kemik üzerine etkilerini değerlendirmek, bu bağlamda KMY'yi değerlendirmek, kemik metabolizması ile ilgili laboratuvar parametrelerinde değişikliği belirlemektir.

Sekonder amacımız ise; adjuvan tedavide kullanılan farklı Aİ'lerin (anastrozol-letrozol) kemik üzerine etkilerini karşılaştırmak, postmenopozal meme kanserli hastalarda adjuvan KT'nin kemik üzerine etkilerini değerlendirmek ve Aİ ile etkilerini karşılaştırmaktır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Kanser Cemiyeti'nin 2019 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta ölüme yol açan kanser türüdür. 2019 yılında sadece ABD'de 268,000 yeni meme kanseri olgusu saptanmıştır. Meme kanserlerinin %82'si 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda teşhis edilir ve hastalığa bağlı ölümlerin %90'ı bu yaş grubunda meydana gelir. Yine bu verilere göre; kadınların yaklaşık %13'üne (8'de 1) yaşamları boyunca invaziv meme kanseri teşhisi konulacağı öngörülmüştür (15).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2018 yılında yayınladığı Türkiye Kanser İstatistikleri raporuna göre ise; tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'inin 50-69 yaş arasında olduğu, %40,6'sının ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Tanı konulma ortanca yaşı ise 53 olarak bulunmuştur. Meme kanseri evreleri incelendiğinde olguların %11,5'i ileri evrededir. Bir yıl içinde toplam 17.183 kadına meme kanseri tanısı konulmuştur (16).

2.1.2. Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Meme kanseri tek bir nedene bağlanamamış olup, genetik ve çevresel birçok neden incelenmiştir. Bunlar arasında; ailede meme kanseri öyküsü bulunması, ileri yaş, diyet, endojen ve eksojen östrojen maruziyeti, kişisel

invaziv veya in situ meme lezyonu öyküsü, reproduktif öykü ve karsinojenlere maruziyet sayılabilir. Doğum sayısının fazla olması, ilk doğum yaşının erken yaşlarda gerçekleşmesi ve emzirme koruyucu etkiye sahip olup, meme kanseri riskini azaltmaktadır. Alkol ve fiziksel inaktivite ise riski artırmaktadır (17). Vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üzeri olan postmenopozal kadın hastalarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmesine karşın premenopozal hastalarda bu risk gösterilmemiştir (18). Meme kanseri riski postmenopozal obezitesi olan bireylerde obez olmayan kişilere göre %30-50 kadar artmıştır (19).

2.1.3. Tarama ve Tanı Yöntemleri

ABD Kanser Cemiyeti rehberine göre ciddi risk faktörü olmayan 45 yaş üstü kadınlarda, olanak varsa 40 yaş üstü kadınlarda, 54 yaşına kadar yıllık mamografi, 55 yaş sonrası için 2 yılda bir veya imkan varsa yıllık mamografi ile tarama önerilmektedir. Yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olduğu sürece mamografi ile taramanın devam edilmesi önerilmektedir (20).

Meme kanserinin tanısı hikaye, fizik muayene, meme görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konur. Kitlenin kistik veya solid ayırımında ultrason kullanılmaktadır. Kistik kitle aspire edilmeli, kanlı aspirat var ise malignite şüphesi ile biyopsi yapılmalıdır (21). İnce iğne aspirasyon biyopsisi ucuz, hızlı ve daha az invazivdir ancak yalancı negatif sonuç verebilmektedir. Eksizyonel biyopsi ise maliyetli ve invaziv bir yöntemdir ama tedavi öncesi daha iyi bilgi vermesi nedeni ile tercih edilmektedir (20).

2.1.4. Meme Kanseri Histopatolojisi

Meme kanseri standart patolojik kriterlere göre yapılan histolojik bir tanıdır. En sık görülen meme kanseri histolojisi, invaziv duktal karsinomdur (hastaların %50-75'i), bunu invazif lobüler karsinom (hastaların %5-15'i) izler, kalan hastalar karışık duktal / lobüler karsinomlar ve diğer nadir histolojileri oluşturur (22).

Grade ise tümör hücresinin normal meme hücresine ne kadar benzediğini belirleyen bir nitelemedir ve günümüzde morfolojik tipine bakılmaksızın invaziv karsinomların tümünün grade'lenmesi önerilmektedir. En çok kullanılan grade'leme sistemi modifiye Bloom-Richardson sistemidir. Bu sistemde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tubulus

yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir. 10 yıllık sağkalım oranı grade I tümörler için %85, grade II için %60, grade III için %15'dir (23).

2.1.5. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

- 1) Tümör boyutu
- 2) Hastanın yaşı
- 3) Lenf nodu tutulumu
- 4) ER, PR, HER2/neu
- 5) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru
- 6) Menopoz yaşı
- 7) Komorbid hastalıklar (24).

Günümüzde biyolojik moleküler prognostik faktörlere daha fazla önem verilmektedir, çünkü erken evre meme kanseri olan hastaların önemli bir kısmı tanı anında mikroskobik metastaz barındırmaktadır. ER ve PR gibi hormon reseptörleri ile Her-2/neu, meme kanseri olgularının sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılan en uygun klinik biyobelirteçlerdir (25).

Hormon reseptörleri (ER ve PR reseptörleri):

ER ve PR durumu meme kanseri için önemli bir prognostik faktör olduğu gibi endokrin tedaviye yanıtı belirleyen prediktif bir faktördür. Kadınların yaşam döngüsünde meme dokusu önemli fizyolojik değişimlere uğrar ve östrojen bu değişimlere aktif olarak aracılık eder. ER, ER α ve ER β olmak üzere iki tiptir. ER α reseptörü, meme kanserinde iyi bilinen bir prognostik ve prediktif faktördür. ER β 'nin prognostik önemi iyi tanımlanmamıştır. ER-pozitif meme kanserlerinin çoğunluğu hem ER α hem de ER β alt tiplerini içerir; bununla birlikte, bazı kanserler sadece ER β ifadesine sahiptir. Bu, farklı klinik davranışlara ve yanıtla yol açabilir. ER α 'nın aksine meme karsinogenezinde ER β ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir.

PR, PR-A ve PR-B olmak üzere iki tiptir. Progesteron, östrojen fonksiyonunun bir modülatörü gibi davranır. PR ekspresyonu olmayan ER-pozitif meme kanserlerinin, PR pozitif olanlara göre hormonal tedaviye daha az yanıt verdiği gözlenmiştir. ER ve PR'nin stabil fenotipler olmadığı da

görülmektedir. Bunlar hastalığın doğal seyrinde veya tedavinin sonucu olarak değişebilir (25).

2.1.6. Meme Kanseri Evrelemesi

Tümör evreleme sistemleri kanserin yayılımı ve ciddiyeti hakkında belli standartlara göre bilgi edinilmesini sağlar. TNM Evreleme Sisteminde tümörleri sınıflamak için kullanılan kriterler; tümör boyutu(T), aksiller lenf nodlarına yayılım(N) ve uzak bölgelere yayılımdır(M). Daha önceden tanımlanmış kriterlere göre bu üç özellik belirlenip kombine edilerek, tümör için son TNM evresi hesaplanır. Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren çok önemli bir prognostik faktördür (26).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) periyodik olarak evreleme standartlarını günceller.

2.1.7. Meme Kanseri Tedavisi

Meme kanseri tedavisi, metastatik olmayan (erken evre meme kanseri ve lokal ileri evre meme kanseri) ve metastatik meme kanseri tanısına göre yapılmaktadır. Metastatik olmayan meme kanserinde lokal tedavi ve sistemik tedavi yapılmaktadır. Lokal tedavi; meme koruyucu cerrahi, mastektomi, aksiller lenf bezi örnekleme veya diseksiyonu ve radyoterapiyi (RT) içermektedir. Sistemik tedavi ise preoperatif (neoadjuvan), postoperatif (adjuvan) veya neoadjuvan+adjuvan şeklinde birlikte verilebilmektedir.

Sistemik tedavi; HR pozitif hastalara verilen endokrin tedavileri, HER-2 pozitif olan hastalara verilen HER-2 hedefli tedavileri ve sistemik KT tedavileri kapsamaktadır. Metastatik meme kanserinde tedavide yaşam süresinin uzatılması ve semptomların palyasyonu amaçlanmaktadır. Metastatik meme kanserinde lokal tedaviler (cerrahi ve RT) sadece palyasyon amacıyla yapılmaktadır. Sistemik tedaviler ise tedavi amacına uygun verilmektedir (22).

Cerrahi Tedavi

Meme kanserinde anatomik uygunluğa göre iki farklı cerrahi yaklaşım bulunmaktadır. Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi uygulanan cerrahi tedavi yöntemleridir. Bu iki cerrahi yöntem arasında nüks ve genel sağkalım

arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Meme koruyucu cerrahi sonrası hastalara RT verilmesi gerekmektedir (27).

Radyoterapi

Meme kanserinde RT; meme koruyucu cerrahi sonrası memeye, mastektomi sonrası göğüs duvarına ve bölgesel lenf bezlerine uygulanabilmektedir. Metastatik meme kanserinde palyatif tedavi olarak RT uygulanmaktadır. Meme koruyucu cerrahi sonrası RT verilmesi standart tedavi seçeneklerinden biridir (28).

Endokrin tedavi

Endokrin tedavinin amacı HR pozitif meme kanserinde östrojenin tümör büyümesine etkisini yok etmektir. Standart endokrin tedavi 5 yıl oral anti-östrojen tedavisini içermektedir. Menopoz durumuna göre başka endokrin tedavi seçenekleri de eklenmektedir. Tamoksifen selektif östrojen reseptör modülatörü olup östrojenin östrojen reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe etmektedir. Aİ'ler androjenin östrojene dönüşümünü inhibe ederek östrojen dolaşımını azaltarak etki etmektedirler. Tamoksifen premenopozal ve postmenopozal hastalarda tedavide verilebilirken, Aİ'ler postmenopozal hastalarda ve medikal overyan süpresyon veya ooferektomi yapılan hastalarda verilmektedir (22).

Sistemik Kemoterapi

Meme kanserinde sistemik KT kısa ve uzun dönem risklerine rağmen evre 1-3 meme kanserlerinde rekürrensi önlemek için uygulanan temel tedavi yöntemlerinden biridir. Triple negatif meme kanserlerinde sadece sistemik KT verilirken, HR pozitif ve/veya HER-2 pozitif olan hastalarda sistemik KT endokrin tedavi ve/veya HER-2 hedefli tedavilerle birlikte verilmektedir. Meme kanserinde neoadjuvan ve adjuvan tedavide birçok farklı KT rejimleri yer almaktadır (29).

Dosetaksel/siklofosamid, adriamisin/siklofosamid, siklofosamid/metotreksat/5-fluorourasil düşük riskli meme kanserlerinde kullanılan kemoterapötik rejimlerdir. Yüksek riskli meme kanserinde antrasiklin ve taksanı (adriamisin/siklofosamid takiben paklitaksel tedavisi gibi) birlikte içeren KT rejimleri ile en fazla risk azalması sağlanmaktadır (30).

Hedefe Yönelik Tedavi

Hedefe yönelik tedavi özellikle HER-2 hedefli tedaviyi içermektedir. Trastuzumab HER-2 hedefli monoklonal antikor olup klinikte ilk kullanılan ajandır. Trastuzumab, HER-2 pozitif meme kanseri tedavisine standart adjuvan KT'ye eklenmesi ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı bir yarar sağlamaktadır. HER-2 hedefli tedavide; pertuzumab, neratinib, trastuzumab-emtansin ve lapatinib kullanılan diğer ajanlardır (31).

2.1.8. Meme Kanseri Tedavisinde Aromataz İnhibitörleri

Aİ'ler overlerde ve periferik dokularda östrojen üretimini baskılamaktadır. Aİ'lerin en önemli etki mekanizması tümör içi aromataz etkisidir. Aromataz, östrojen üretiminde son basamağı katalize eden ve androjenlerin östrojenlere dönüşmesini sağlayan sitokrom p 450 hemoprotein içeren bir enzimdir. Östrojen üretimi son basamak olduğu için aromataz selektif inhibisyonda önemli bir hedefdir. Aİ'ler androjenlerin östrojenlere dönüşmesini bloke eder, overlerde ve periferik dokularda östrojen üretimini baskılar. Oral olarak kullanılırlar, kullanımları kolaydır, rölatif olarak ucuzdur ve minör yan etkilere sahiptirler (32).

Aromataz, östrojen biyosentezindeki önemli bir yolak olmasından dolayı selektif inhibisyon için en iyi hedefdir. Aİ'ler esas olarak postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir. Aİ'ler değişik şekillerde sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Bunlardan en başarılı ve tercih edilen 3. kuşak Aİ'lerdir (33).

Tablo-1: Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması

Jenerasyon	Nonsteroidal/Reversible	Steroidal/İrreversible
1. jenerasyon	Aminoglutetimid	-
2. jenerasyon	Fadrozol	Formestan
3. jenerasyon	Anastrozol Letrozol	Eksemestan

Son Kuşak Aİ'lerin avantajları;

- Aromataz enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederler.
- Diğer steroidogenez enzimlerinde belirgin inhibisyon yapmadan aromataz enzimi üzerinde spesifik inhibitör etkileri vardır.
- Oral kullanılırlar. Oral kullanım sonrası biyoyararlanımları %100'dür.
- Vücuttan hızlı bir şekilde atılırlar (yarı ömürleri yaklaşık 45 saat), ilaç ve metabolitleri vücutta birikmez. Belirgin aktif bir metabolitleri yoktur.
- Günlük kullanımı yıllarca tolere edilebilir, az sayıda orta dereceli yan etkilere ilaveten yüksek toleransı vardır.
- Aİ kullanımına bağlı önemli bir kontrendikasyon yoktur, güvenlidir, diğerlerine oranla ucuzdur (34).

Premenopozal kadınlarda over hiperstümüülasyonuna neden olduklarından kullanılmazlar. Postmenopozal hastalarda Aİ'ler; hem metastatik hastalıkta ve hem de tamoksifenden daha etkin gözükmektedir (35).

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Osteoporozun Tanımı ve Epidemiyolojisi

OP ilk kez Lobstein tarafından 1829'da gözenekli kemik (porous bone) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1948'de Albright 'too little bone in bone' (kemik içinde çok az kemik) şeklinde tanımlamıştır. İlk yıllarda histolojik olarak normal yapısından daha fazla gözenekli hale gelmiş kemik hastalığı tanısına OP (porous bone) denilmiştir (36).

Günümüzde ise OP düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan ilerleyici bir metabolik kemik hastalığı olarak tanımlanmaktadır (37).

Tüm dünyada yaşam süresinin uzaması ve yaşlanan nüfusun artması ile, OP giderek önemli bir sağlık sorunu olmuştur. Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir (38).

2.2.2. Osteoporoz Patofizyolojisi

Kemik çok dinamik bir organdır; sürekli kaybedilip (rezorpsiyon), yeniden yapılır (formasyon). Kemik kütlesi, doğumdan ergenliğe kadar

şekillenir ve büyür (modellinq). Bu büyüme, kızlarda puberte sırasında 12-13, erkeklerde ise 16-17 yaşlarında maksimal düzeylere (Doruk Kemik Kütlesi =DKK) ulaşır. Daha sonra kemik sağlığının idamesi için, kemik devamlı yenilenir (remodelling). Kemiğin yapım ve yıkım döngüsü yaşam boyunca devam eder. Yaşlılardaki kemik kütlesi, 18-25 yaşlarında doruğuna ulaşmış olan kütleden, kaybedilmiş eksiği kadardır. Kemik kütlesindeki azalmalar, kırıklarla orantılıdır (39).

Kemik kaybı postmenopozal ilk 10 yıl içinde hızlanır. Genellikle yılda %1, bazı kadınlarda yılda %5'e kadar kayıp oluşur ve 60 yaşlarında daha yavaşlayarak devam eder. Postmenopozal ilk yıllardaki hızlı kemik kaybının direkt östrojen eksikliği ile ilgili olduğu düşünülür, ancak daha ileri yıllardaki kayıp beslenme ve diğer etmenlere bağlıdır (40).

2.2.3. Osteoporoz İçin Risk Faktörleri

OP uzun süre sessiz ve asemptomatik seyrettiği için risk faktörlerinin bilinmesi, sorgulanması, erken tanımlanması ve önleme programlarının geliştirilmesi; hastalığın artışı durdurmak, kırıkları önlemek ve maliyeti en aza indirmek için gereklidir. Çünkü risk faktörlerinin tanımlanması ile kimlerin risk altında olduğu belirlenebilmekte, kırık ve diğer komplikasyonlar önlenmektedir. Bu nedenle değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 2) (41).

Tablo 2: Osteoporoz için risk faktörleri

Değiştirilebilen risk faktörleri	Değiştirilemeyen risk faktörleri
Kötü beslenme	İleri yaş
Düşük vücut kitle indeksi	Kadın cinsiyet
Yetersiz kalsiyum alımı	Beyaz ırk
D vitamini eksikliği	Erken menopoz (40 yaş altı)
Devam eden sigara kullanımı	Aile öyküsü
İmmobilizasyon	Düşük enerjili kırık öyküsü
Alkol (günde 3 birim ve fazlası)	Birinci derece yakınlarında kalça kırığı öyküsü
	3 ay ve daha uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımı (>5 mg/gün prednizolon veya eş değeri)
	Düşük kemik yoğunluğuna neden olan hastalıklar

Meme kanserli kadınlarda da kemik kaybına katkıda bulunan faktörlerin saptanması OP tanısı için yararlıdır. Bu nedenle meme kanserli kadınlarda OP ve kırık riskini arttırabilen faktörleri belirlemek ve bunlara yönelik önlemlerin alınmasında büyük yarar vardır (Tablo 3) (42).

Tablo-3: Osteoporotik kırıklar ve meme kanseri için risklerin karşılaştırılması

Osteoporotik kırıklar için risk faktörleri	Meme kanseri için risk faktörleri
Östrojen azalması ile ilgili faktörler	Aşırı östrojene maruz kalma ile ilgili faktörler
Geç menarş	Erken menarş
	Menarş sonrası düzenli menstrual siklus
Uzamış sekonder amenore	İlk gebeliğin geç yaşta olması
Erken menopoz	Geç menopoz
Menopozda vücut ağırlığı <55 kg	Menopoz sonrası obezite
Düşük vücut kitle indeksi <19 kg / m ²	
Annede kırık öyküsü	Ailede meme kanseri öyküsü (ER-)
45 yaş öncesi hastada kırık varlığı	
Çevresel faktörler	
Uzun süre glukokortikoid tedavisi	
Kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar	
Minör faktörler (sigara gibi)	
Yüksek düşme riski	
Düşük KMY	
Yaş (ortalama kırık yaşı 69)	Postmenopozal kadınlarda ortalama kanser tanı yaşı 67

2.2.4. Osteoporoz Sınıflaması

OP, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder OP olarak sınıflandırılmıştır.

Primer OP iki başlık altında incelenir;

1-Tip I OP (İnvolusyonel OP Tip I): Menopoz sonrası, endojen östrojen eksikliğine bağlı, esas olarak trabeküler kemik kaybını ifade eder. Postmenopozal OP olarak da adlandırılır.

2-Tip II OP (İnvolusyonel OP Tip II) : Yaşa bağlı (senil) OP da denilir. Kortikal ve trabeküler kemiğin, her iki cinsten yaşa bağlı kaybını ifade eder.

Primer OP 'da erkek kadın oranı 4/5,7'dir (37). Sekonder OP; çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında görülen osteoporozdur (Tablo 4). Bu sınıflamaya dahil olmayan OP tiplerini juvenil OP, gebelik OP'u, premenopozal OP, lokalize OP ve idiyopatik OP oluşturmaktadır.

Tablo-4: Sekonder osteoporoz nedenleri

Yaşam stili ile ilgili durumlar	Romatolojik ve otoimmün Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">• Sigara kullanımı (aktif veya pasif)• İmmobilizasyon• Düşük Ca alımı• Fazla tuz kullanımı• Yetersiz fizik aktivite• Fazla Vitamin A• Vitamin D eksikliği• Sık düşmeler• Aşırı zayıflık• Alkolizm	<ul style="list-style-type: none">• Ankilozan spondilit• Diğer romatolojik ve otoimmün hastalıklar• Romatoid artrit,SLE
Genetik hastalıklar	Nörolojik ve Kas-İskelet Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Kistik fibrozis• Ehler Danlos hastalığı• Hemakromatozis• Glikojen depo hastalığı• Marfan sendromu• Homosisteinüria	<ul style="list-style-type: none">• Epilepsi• Multipl skleroz• Muskuler distrofi• Parkinson hastalığı• Spinal kord yaralanmaları• İnme

<ul style="list-style-type: none"> • Hipofosfatazya • Porfiriya • Osteogenezis imperfekta • Menkes Steely Hastalığı • Gaucher hastalığı • Riley–Day sendromu 	
Hipogonadal durumlar	Çeşitli Durumlar
<ul style="list-style-type: none"> • Androjen insensitivitesi • Anoreksiya nervosa • Atletik Amenore • Hiperprolaktinemi • Panhipopituitarizm • Erken menopoz • Turner & Klinefelter sendromları 	<ul style="list-style-type: none"> • AIDS / HIV • Amiloidozis • Kronik metabolik asidoz • Kronik obstruktif akciğer hastalığı • Konjestif kalp yetmezliği • Depresyon • Böbrek yetmezliği • Hiperkalsüri • İdyopatik skolyoz • Post transplant kemik hastalığı • Sarkoidoz • Kilo kaybı
Endokrin hastalıklar	İlaçlar
<ul style="list-style-type: none"> • Cushing sendromu • Diabetes mellitus (tip 1 ve tip 2) • Hiperparatiroidi • Tirotoksikoz 	<ul style="list-style-type: none"> • AI 'ler • Antikonvülzan • Kemoterapötikler • GnRH (Gonadotropin saliverici hormon agonistleri) • Glukokortikoidler (>5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, >3 ay)

	<ul style="list-style-type: none"> • Depo medroksiprogesteron • Alüminyum • Barbütiratlar • Antikoagulanlar • Lityum • Siklosporin A ve tacrolimus • Metotreksat • Parenteral beslenme • Proton pompa inhibitörleri • Selektif serotonin reuptake inhibitörleri • Tamoksifen (Premenopozal)
Gastrointestinal hastalıklar	Hematolojik Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"> • Çölyak hastalığı • Gastrik bypass • Gastrointestinal cerrahi • İnflamatuvar barsak hastalığı • Malabsorpsiyon • Pankreatik hastalık • Primer biliyer siroz 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemofili • Lösemi ve lenfoma • Monoklonal gamopatiler • Multipl myeloma • Orak hücreli anemi • Sistemik mastositoz • Talasemi

2.2.5. Osteoporoz Tanı

OP tanısı KMY ölçümü ya da düşük enerjili bir travma sonucu bir kırık gelişmesi ile konur. Detaylı bir öykü, fizik muayene, KMY ölçümleri ve vertebral kırıklar açısından görüntüleme yöntemlerinin kullanımı tanıda gereklidir. OP tanısı için geniş kapsamlı bir yaklaşım önerilir (37).

OP tanısı için önerilen, KMY'nin DXA yöntemi ile ölçülmesidir. OP tanısı için DXA dışındaki kantitatif ultrasonografi, konvansiyonel komputere tomografi gibi yöntemlerin kullanılması çok önerilmemektedir.

DXA ile KMY ölçümü sadece tanıda değil, kırık riskini belirlemede, farmakolojik tedaviye başlama kararında, tedavi monitorizasyonunda da yararlıdır. KMY kemik gücü ile yakın ilişkilidir; kırık riski KMY'de her bir standart deviasyon azalması ile iki misli artmaktadır (43).

DXA'nın en önemli dezavantajı, çekim tekniğine ve alet kalibrasyonuna bağlı çekim hataları olabilmesidir. Ölçüm sırasında maruz kalınan radyasyon miktarı çok düşüktür. DXA tekniği ile KMY alansal olarak ölçülür ve her santimetre kareye düşen mineral miktarını gram olarak ifade eder (g/cm²). Dünya Sağlık Örgütü tarafından OP tanısında bu tekniğin referans teknoloji olarak seçilmesi önerilmektedir (44).

KMY Sonuçlarının Yorumlanması

DXA ile taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu ölçülmektedir (g/cm²). Fakat DXA sonuçları OP açısından yorumlanırken KMY değil, T ve Z skorları kullanılır. T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifadesidir. T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde OP tanısı için kullanılmalıdır.

Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifadesidir. Z skoru, premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde OP tanısı için kullanılmalıdır. Z skoru -2 SD ve altı ise "kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi", -2'nin üstünde ise "kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden" bahsedilir (39).

Kemik yoğunluğu ölçümüne dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü OP tanımını Tablo 5'te vermiştir (39).

Tablo-5: Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1,0 ve 2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2,5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2,5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

2.2.6. Meme Kanseri Tedavisinin Kemik Üzerine Etkileri

Adjuvan kemoterapinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi

Adjuvan KT'nin KMY üzerine etkilerini ortaya çıkaran az sayıda araştırma vardır. Bir çalışmada tedaviye bağlı prematür menopozu olan lenfomalı genç kadınların sağlıklı aynı yaştaki kontrollerden anlamlı olarak daha düşük KMY düzeylerine sahip oldukları belirlenmiştir (45). Benzer bir sonuç Hodgkin hastalığı olan kadınlar için de bildirilmiştir. Over yetmezlikli olanlarda, prematür over yetmezliği olmayanlara göre radius, lomber omurga ve femur boynu KMY anlamlı olarak azalmıştır (46). Bu kadınlar HRT almayan normal postmenopozal kadınlarla karşılaştırılmıştır. KT'yi takiben prematür over yetmezliği gelişen kadınlarda KMY, aynı yaştaki KT almayan meme kanserli kadınlardan daha düşük bulunmuştur (5).

Sağlıklı kadınlarla yapılan çeşitli çalışmalardaki KMY bulguları ile KT ile tedavi edilen kadınlar karşılaştırıldığında KT uygulananların 55 yaşında normal bir kadında beklenenden %7 daha düşük KMY'ye sahip oldukları belirlenmiştir. Meme kanserli hasta grubunda KT'ye bağlı over yetmezliğinin

12 ay içinde, kalça ve vertebrada kemik kaybı oranının anlamlı ölçüde arttığı bulunmuştur (2).

Metotreksat ve doksorubisinin kemik kaybı oluşturma etkileri farelerde araştırılmıştır. Kemik histomorfometrisinde osteoblast yüzeyinde değişiklik olmaksızın total osteoid hacminde azalma görülmüştür ve bunun tedavinin osteoblastlar tarafından üretilen matriks miktarını azaltabileceği düşünülmüştür. Trabeküler kemik hacmi bu ilaçlarla ciddi ölçüde azalır (47). Bu nedenle KT'nin kemik döngüsünü özellikle kemik yapımını direkt bozucu etkiye sahip olduğu söylenebilir, ancak bu durum insanlarda kanıtlanmamıştır (42).

Meme kanserinde hormon tedavisinin KMY üzerine etkileri

Overler menopozda östrojen üretmeyi durdururlar ve dolaşan östrojen düzeyleri düşerek kemik kaybı oranında artma olur. Ancak periferik dokuda bulunan bir enzim olan aromataz tarafından adrenal androjenlerin periferik konversiyonu ile düşük düzeylerde östrojen üretilir. Meme kanserinde hormon tedavisi ile östrojenin inhibe edilmesi hem premenopozal, hem de postmenopozal kadınlarda kemik dokusuna olumsuz etki oluşturur. Östrojen inhibisyonu ya periferik dokularda östrojen reseptörleri ile, ya da dolaşımdaki östrojenlerin üretiminin bloke edilmesi ile saptanır. Tamoksifen meme kanseri tedavisinde kullanılan sentetik bir östrojen inhibitörüdür. Nüks oranını anlamlı olarak azaltır ve sağ kalım süresini arttırır. Premenopozal kadınlarda kemik dokusu üzerine östrojen etkisini inhibe ederek kemik kaybı oluşturur (48). Menopoz sonrası ise kemik dokuda östrojen benzeri etki ve meme dokusunda östrojen inhibe edici etkiye sahiptir. Bu nedenle postmenopozal kanserli hastalarda kemik kaybını önler (48,49)

Aromataz İnhibitörlerinin Kemik Metabolizmasına Etkileri

Aİ'ler, adrenal androjenlerin östrojene dönüşümünü önleyerek dolaşımdaki östrojen düzeylerinde hızlı bir düşmeye neden olur. Aİ'lerin kemik üzerindeki olumsuz etkilerinin nedeni, östrojen düzeylerinde neden oldukları bu hızlı düşmedir.

Anastrozol, letrozol, eksemestan gibi ilaçlarla yapılan tüm çalışmalarda 2-5 yıllık periyotta kalça, ve vertebrada kemik kaybı gösterilmiştir.

Çalışmalarda gözlemlenen kırıkların çoğunluğunu vertebra kırıkları oluşturmaktadır. Aİ başlanmadan önce, risk faktörleri, bazal KMY, D vitamini durumu ve kalsiyum alımı değerlendirilmelidir. KMY'si normal olan ve diğer risk faktörleri bulunmayan kadınlarda ilaç kullanımı sırasında risk ve KMY değerlendirmesi her iki yılda bir tekrarlanmalıdır. Aİ kullanan kadınların düzenli egzersiz yapmaları, sigara içiyorlarsa bırakmaları, kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (800-1500 IU/gün) desteği kullanmaları önerilmelidir. İki ya da daha fazla risk faktörü olan (aile öyküsü, düşük vücut ağırlığı gibi), önceden osteopenisi olan veya OP saptanmış kadınlarda bisfosfonat tedavisi düşünülmelidir. Eğer Aİ başlanmadan önce OP mevcutsa OP tedavisine başlanması gereklidir. Aİ'ye bağlı kemik kaybına yönelik olarak, öncelikle bisfosfonat tedavisi önerilir. Denosumab RANKL'a (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) karşı monoklonal bir antikör olup, Aİ'ye bağlı kemik kaybını önlemede etkili bulunmuştur. Oral ya da i.v. bisfosfonat tedavisini tolere edemeyen olgularda denosumab tedavisi uygulanmalıdır (39).

Aromataz İnhibitörleri kullanan hastalar için TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) Önerileri aşağıdaki gibidir.

- Aİ başlanmadan önce, risk faktörleri, bazal KMY, vitamin D durumu ve kalsiyum alımı değerlendirilmelidir (Sınıf B).
- KMY'si normal olan ve diğer risk faktörleri bulunmayan kadınlarda ilaç kullanımı sırasında risk ve KMY değerlendirmesi her yıl tekrarlanmalıdır (Sınıf B).
- İki ya da daha fazla risk faktörü olan ve önceden osteopenisi olan ya da OP saptanmış kadınlarda bisfosfonat tedavisine başlanmalıdır (Sınıf B).
- Eğer Aİ'ye başlamadan önce OP mevcutsa, OP tedavisine de başlanması gereklidir (Sınıf A) (39).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde yapıldı ve BUÜTF Tıbbi Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi ve FTR polikliniğine Haziran 2013-Ağustos 2018 tarihleri arasında başvuran, meme kanseri tanısı almış, metastaz bulgusu olmayan, 50 yaş ve üzeri, postmenopozal 126 meme kanserli hasta dahil edildi. Hastalar çalışma ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışma grubu olarak en az 1 yıl kesintisiz Aİ tedavisi almış HR pozitif, 100 meme kanserli hasta alındı. Kontrol grubu olarak çalışmamıza; Aİ almayan, HR negatif olan, KT alan 26 meme kanserli olgu dahil edildi. Çalışma grubundaki 74 hasta letrozol, 25 hasta anastrozol, 1 hasta eksemestan kullanıyordu. Hastaların dosyaları taranarak; yaşı, VKİ, evresi, grade ve HR pozitifliği, aldıkları Aİ tipi, ilaç başlandığı zaman ve tedavinin 1. yılında ölçülen serum kalsiyum, PTH, 25-OH D vitamini değerleri ve DXA ile belirlenen lomber ve kalça total ve femur boyun T skorları kaydedildi. Hastaların KMY değerleri Hologic Horizon Wi DEXA(140kV 2,5mAs S/N 201290, MA,USA) cihazı ile ölçüldü.

Hem Aİ grupları arasındaki KMY ölçüm sonuçları hem de kontrol ve çalışma grubu arasındaki KMY ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Kemik yoğunluğu ölçümüne dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü OP tanımlamalarına göre T skoru; -1 ve üzeri olanlar normal , -1 ile -2,5 arasında olanlar osteopeni, -2,5 ve altında olanlar osteoporoz olarak değerlendirildi. Hem osteoporoz tanımlamalarına göre, hem de DXA ile ölçülen T skoru sonuçlarına karşılaştırmalar yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

-Haziran 2013-Ağustos 2018 tarihleri arasında BÜUTF tıbbi onkoloji ve FTR polikliniğine başvurmuş olmak

-50 yaş ve üzeri, Postmenopozal, Erken evre (evre 1-3) meme kanseri tanısı almış

-Çalışma grubu için en az 1 yıl kesintisiz Aİ tedavisi almış olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Meme kanseri tanısı almadan önce OP tanısı almış hastalar
- 2. KMY ölçümü sırasında metastatik olması
- Tanı anında uzak organ metastazının olması
- Ağır kronik hastalıklar
- Hipertroidi
- Celiac hastalığı ve diğer malabsorbsiyon sendromları
- Kronik kortikosteroid, TSH'yı baskılayan dozda tiroid hormon tedavisi kullanıyor olmak
- Sistemik inflamatuvar hastalıklar: Örn: RA, Ankilozan Spondilit, Amiloidoz.

Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17/10/2018 tarih ve 2018-15/9 nolu kararı ile onaylandı.

İstatistiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi uygulandı. Tekrarlı ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında başlangıç ölçüme göre yüzde değişim ve fark değerleri hesaplanarak yapıldı. Ayrıca bağımlı örneklemelerin grup içi karşılaştırmasında Wilcoxon İşaret sıra testi kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Bağımlı kategorik değişkenler için McNemar testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

BULGULAR

Hastaların özellikleri Tablo 6 ve 7’de görülmektedir.

Tablo-6: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

n = 126	Ort ± SS
Boy (cm)	158±10
Kilo (kg)	76,5±15,1
VKİ (kg/m ²)	32,4±2,9
Yaş	60,0±6,2

n: hasta sayısı Ort ± SS: ortalama±standart sapma

Tablo-7: Kontrol ve çalışma grubu hasta özellikleri

		Kontrol (n=26)	Çalışma (n=100)	p
Yaş	Medyan(min- maks)	57(46-75)	60(51-77)	0,128
Boy (cm)	Medyan(min- maks)	160(151- 170)	160(66-175)	0,479
Kilogram (kg)	Medyan(min- maks)	80(50-106)	73(51-155)	0,254
VKİ (kg/m ²)	Medyan(min- maks)	31,0(20,7- 41,4)	28,8(19,5- 35,8)	0,358

n: hasta sayısı

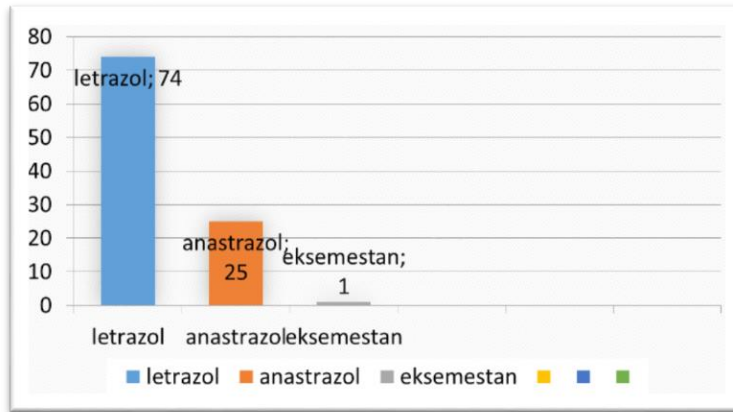
Hastaların evre ve grade dağılımı tablo 8’de görülmektedir. Grade açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda yer alanların grade 0 oranı çalışma grubunda yer alanlara göre daha yüksekti. (Tablo-8)

Tablo-8: Evre ve grade dağılımı

		Kontrol (n=26)	Çalışma (n=100)	p
Evresi (n;%)	insitu	6(%23,1)	14(%14)	0,218
	evre 1	10(%38,5)	33(%33)	
	evre 2a	10(%38,5)	31(%31)	
	evre 2b	0(%0)	11(%11)	
	evre 3a	0(%0)	8(%8)	
	evre 3c	0(%0)	3(%3)	
Grade (n;%)	Grade 0	6(%23,1)	2(%2)	0,002*
	Grade 1	6(%23,1)	31(%31)	
	Grade 2	8(%30,8)	50(%50)	
	Grade 3	6(%23,1)	17(%17)	

n: hasta sayısı

Çalışma grubundaki 100 hastanın 74'ü letrazol, 25'i anastrazol, 1 tanesi eksemestan kullanıyordu (şekil-1). Kontrol grubundaki 26 hasta Aİ almayan, KT alan hastalardan oluşmaktaydı.



Şekil-1: Çalışma grubunda aromataz inhibitörlerinin dağılımı

Çalışma grubunda yer alan 100 hastanın Aİ başlanmadan önce ve tedavinin 1. yılında ölçülen DXA değerlerine göre sınıflandırılması tablo 9'da görülmektedir. Aİ başlanmadan önce yapılan ölçümlerde; 44'ünün normal, 56'sının osteopenik olduğu saptandı. 1. yıl sonunda yapılan değerlendirmede başlangıçta KMY'si normal olan 44 hastanın 17'sinde osteopeni, 1'inde ise OP geliştiği saptandı. Başlangıçta osteopenik olan 56 hastanın 6'sında OP geliştiği tespit edildi. Başlangıçta normal olup ve 1. yıl sonundaki değerlendirmede osteopenik olan ve başlangıçta osteopenik olup 1. yıl sonunda OP gelişen hasta sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). (Tablo-9) .

Tablo-9: Aromataz inhibitörü alan grupta tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılı ölçülen DXA değerlerine göre hastaların sınıflandırılması

Çalışma grubu (n: 100)		1. Yıl DXA				p
		Normal	Osteopeni	Osteoporoz	Toplam	
Tedavi Başlangıcı DXA	Normal	26 (%26)	17 (%17)	1(%1)	44(%44)	<0,001
	Osteopeni	0(%0)	50 (%50)	6 (%6)	56(%56)	
	Osteoporoz	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	Toplam	26 (%26)	67 (%67)	7 (%7)	100(%100)	

* Tedavi başlangıcında DXA Osteoporozlu hasta olmaması nedeniyle Osteopeni ve Osteoporozlu hastaların frekansları birleştirilerek karşılaştırma yapılmıştır.
*n: hasta sayısı

Kontrol grubundaki hastalar KT öncesi ve 1. yıl DXA değerlerine göre sınıflandırıldığında; tedavi başlangıcında 12 hastanın normal, 14 hastanın osteopenik olduğu belirlendi. Başlangıçta normal olan 12 hastanın yalnızca 1 tanesinde osteopeni gelişti. Kontrol grubunda tedavi sonrası OP gelişen hasta yoktu. Tedavi öncesi ve sonrasında KMY değerlendirmesi açısından hasta sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=1,000$) (Tablo-10)

Tablo-10: Kemoterapi alan grupta tedavi başlangıcı ve tedavinin 1. yılında ölçülen DXA değerlerine göre hastaların sınıflandırılması

Kontrol grubu		1. Yıl DXA				p
		Normal	Osteopeni	Osteoporoz	Toplam	
Tedavi Başlangıcı DXA	Normal	11(%42,3)	1(%3,8)	0(%0)	12(%46,1)	1,000
	Osteopeni	0(%0)	14(%53,9)	0(%0)	14(%53,9)	
	Osteoporoz	0(%0)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
	Toplam	11(%42,3)	15(%57,7)	0(%0)	100(%100)	

Kontrol ve çalışma grupları için, ayrı ayrı başlangıç ve tedavinin 1. yılında DXA ile ölçülen T skorları karşılaştırıldığında kontrol grubunda yer alanlar için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışma grubundaki 100 hastanın Aİ başlangıcında ve 1. yılda ölçülen lomber total, femur boyun ve femur total T skorları karşılaştırıldığında açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$) (Tablo-11). Tedavinin 1.yılında her üç T skorunda da azalma mevcuttu.

Tablo-11: Çalışma ve kontrol grubunun başlangıç ve tedavinin 1. yılı KMY T skoru ölçümlerinin değerlendirilmesi

DXA T SKORU		Kontrol (n=26)			Çalışma (n=100)		
		Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum
Lomber	Başlangıç	-0,45	-1,80	1,50	-0,60	-2,30	2,70
Total	1.yıl	-0,40	-2,00	1,40	-1,10	-3,50	2,40
P		0,623			<0,001		
Femur	Başlangıç	0,05	-2,50	2,50	-0,55	-2,30	2,60
Boyun	1.yıl	-0,25	-2,10	2,50	-0,80	-2,50	2,10
P		0,079			<0,001		
Femur	Başlangıç	0,55	-1,30	3,00	0,10	-1,80	3,10
Total	1.yıl	0,35	-1,40	3,10	-0,15	-2,80	3,00
P		0,414			<0,001		

n: hasta sayısı

Çalışma ve kontrol grupları arasında tedavi öncesi ve 1.yıl DXA T skoru sonuçları karşılaştırılığında; tedavinin 1. yılında ölçülen lomber total ve femur total T skorlarındaki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,013$) (Tablo-12). Femur total ve lomber total T skorundaki düşüş, Aİ alan grupta KT alan gruba göre daha fazladır.

Aİ kullanan çalışma grubundaki hastalar değişik Aİ'ler kullanmaktaydı. Çalışma grubundaki 100 hastanın 74'ü letrazol, 25'i anastrozol, 1'i eksemestan kullanıyordu (şekil-1). Eksemestan kullanan hasta sayısı yetersiz olduğu için değerlendirmeye dahil edilmedi. Farklı Aİ'lerin DXA T skorları üzerine etkileri incelendiğinde letrazol ve anastrozol grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-13).

Tablo-12: Çalışma ve kontrol grupları arasında başlangıç ve 1. yıl DXA T skoru ölçümlerinin karşılaştırılması

DXA T skorları		Kontrol (n=26)			Çalışma (n=100)			p
		Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum	
Lomber Total	Başlangıç	-0,45	-1,80	1,50	-0,60	-2,30	2,70	0,673
	1.yıl	-0,15	-0,90	1,30	-0,25	-3,80	1,10	,002
Femur Boyun	Başlangıç	0,05	-2,50	2,50	-0,55	-2,30	2,60	,201
	1.yıl	-0,15	-1,40	0,70	-0,30	-1,80	1,10	,518
Femur Total	Başlangıç	0,55	-1,30	3,00	0,10	-1,80	3,10	,215
	1.yıl	0,15	-1,80	1,50	-0,20	-2,50	1,00	,013

n: hasta sayısı

Tablo-13: Letrazol ve anastrozol kullananlarda başlangıç ve tedavinin 1. yılındaki DXA T skoru ölçümlerindeki değişimin karşılaştırılması

DXA T Skorları		Letrazol			Anastrozol			p
		Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
Lomber Total	Başlangıç	-,75	-2,20	2,70	-,50	-2,30	1,80	0,971
	1.yıl	-,30	-3,80	,80	-,20	-3,80	1,10	0,530
Femur Boyun	Başlangıç	-,55	-2,10	2,60	-,70	-2,30	1,80	0,527
	1.yıl	-,35	-1,80	1,00	,00	-,90	1,10	0,110
Femur Total	Başlangıç	,10	-1,80	3,10	,00	-1,80	2,90	0,444
	1.yıl	-,20	-2,50	1,00	-,20	-1,30	,70	0,419

Kontrol ve çalışma grupları için, ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavinin 1.yılı ölçülen serum kalsiyum, PTH, D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışma grubunda ise PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. 1. yıl ölçümünde azalma meydana gelmiştir (p=0,027). (Tablo-14)

Tablo-14: Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve tedavi sonrası 1. yıl serum kalsiyum, parathormon, 25 OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

		Kontrol (n=26)			Çalışma (n=100)		
		Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum
Kalsiyum (mg/dL)	Başlangıç	9,15	8,60	10,40	9,45	8,40	11,00
	1.yıl	9,35	8,30	10,40	9,40	8,50	10,40
P		0,317			0,661		
Parathormon (ng/L)	Başlangıç	68,00	32,00	123,00	69,10	17,00	198,00
	1.yıl	67,00	35,00	168,00	65,50	20,00	151,00
P		0,829			0,027		
Serum 25(OH) D (ng/mL)	Başlangıç	17,70	7,90	48,00	18,30	5,90	77,00
	1.yıl	20,00	8,00	53,00	22,00	5,40	80,00
P		0,258			0,356		

n: hasta sayısı

Çalışma ve kontrol grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum, PTH, D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında tedavi sonrasındaki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo-15)

Tablo-15: Çalışma ve kontrol grupları arasında başlangıç ve tedavinin 1. yılı ölçülen serum kalsiyum, parathormon, 25 OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

		Kontrol (n=26)			Çalışma (n=100)			p
		Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum	
Kalsiyum (mg/dL)	Başlangıç	9,15	8,60	10,40	9,45	8,40	11,00	0,076
	1.yıl	0,01	-0,06	0,13	0,00	-0,11	0,10	0,256
Parathormon (ng/L)	Başlangıç	68,00	32,00	123,00	69,10	17,00	198,00	0,926
	1.yıl	-0,11	-0,50	2,18	-0,08	-0,71	1,83	0,682
Serum 25 (OH) D vit (ng/mL)	Başlangıç	17,70	7,90	48,00	18,30	5,90	77,00	0,237
	1.yıl	0,26	-0,60	2,16	0,11	-0,69	3,38	0,656

Letrazol ve anastrozol grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası serum Ca, 25 (OH) vit D, PTH düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.(Tablo-16)

Tablo-16: Letrazol ve anastrozol kullananlarda başlangıç ve tedavinin 1. yılında ölçülen serum kalsiyum, parathormon, 25 OH vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

		LETRAZOL			ANASTRAZOL			p
		Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
Kalsiyum (mg/dL)	Başlangıç	9,45	8,40	11,00	9,50	8,40	10,00	0,689
	1.yıl	-,01	-,11	,10	,00	-,06	,08	0,897
Parathormon (ng/L)	Başlangıç	69,10	17,00	162,00	67,30	18,00	198,00	0,535
	1.yıl	-,09	-,50	,65	-,02	-,71	1,83	0,496
Serum 25 (OH) vit D (ng/mL)	Başlangıç	20,20	8,00	77,00	17,00	5,90	50,00	0,545
	1.yıl	,13	-,69	3,38	-,09	-,54	2,53	0,448

TARTIŞMA VE SONUÇ

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2018 yılında yayınladığı Türkiye kanser istatistikleri raporuna göre; tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %45'inin 50-69 yaş arasında olduğu, %40'ının ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir (16). Bizim çalışmamızda olgularımızın ortalama yaşı 60,0±6,2'dir. Aİ alan hastaların ortalama yaşı 60, Aİ almayan 26 hastanın ortalama yaşı ise 57'dir.

VKİ'ye bağlı meme kanseri riski, postmenopozal dönemde daha yüksek iken (50), premenopozal dönemde daha düşük olduğu öne sürülmektedir (51). Bizim çalışmamızda; tüm olguların ortalama VKİ 32,4±2,9'dur. Aİ alan grupta ortalama VKİ 28,8; Aİ almayan grupta 31 olup ülkemizde benzer yaş grubundaki kadın popülasyonun VKİ değerlerine yakındır (52).

Meme kanserinin kemik sağlığı üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Kemik üzerine olan etkilerin birçoğu, KT ve ovaryan ablasyon ile indüklenen erken menopoz ve postmenopozal HR pozitif hastalara başlanan Aİ tedavisi sonucu gelişebilmektedir.

Erken evre meme kanseri tedavisinde kullanılan Aİ tedavisi ile kemik sağlığı arasındaki ilişkiyi göstermeyi hedefleyen bazı önemli çalışmalar mevcuttur. Postmenopozal meme kanseri tedavisinde kullanılan Aİ'lerin kemik üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla, evre 1-3 meme kanseri hastaları üzerinde 2008-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada en az 6 ay süreyle Aİ alan ve daha önceden bilinen OP tanısı olmayan ve bifosfonat kullanmayan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların bazal ve Aİ aldıktan sonraki takip eden yıllarda KMY ölçümleri yapılmıştır. 1164 hastanın bazal ve takip eden 2 yıl süreyle KMY değerleri ölçülmüş, hastaların ilk yıl %38'ine OP tanısı konulmuş ve %5,7'sinde kırık gözlenmiş ve bu oranın 2. yıl %14'e yükseldiği görülmüştür (10). Bizim çalışmamızda ise; Aİ alan 100 hastanın başlangıç DXA T skoru sınıflandırmasına göre; 44'ü normal, 56'sı osteopenik olarak

değerlendirildi. 1. yıl sonunda yapılan değerlendirmede başlangıçta KMY'si normal olan 44 hastanın 17'sinde osteopeni, 1'inde ise OP geliştiği saptandı. Başlangıçta osteopenik olan 56 hastanın ise 6'sında OP geliştiği belirlendi. Başlangıç ve 1. yıl sonundaki KMY değerlendirmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). (Tablo-9) Ancak osteopeni ve OP gelişme oranı olarak daha az bulmamızın nedeni çalışmamızın retrospektif olması, izlem süresi ve hasta sayısının daha az olmasına bağlanmıştır.

ATAC çalışmasında ise invaziv meme kanserli postmenopozal kadınlara anastrozol, tamoksifen ve anastrozol-tamoksifen kombinasyonu gruplarına eşit şekilde çift-kör randomizasyon yapılmıştır. Çalışmaya anastrozol kullanan 3092 hasta ve tamoksifen kullanan 3094 hasta dahil edilmiştir. Ortalama 33,3 aylık izlemin ardından ilk sonuçlar anastrozol grubunda kas-iskelet sistemiyle ilişkili yan etkiler ve çoğunlukla omurga ve bilek yerleşimli kırıklar olduğunu göstermiştir. Tüm kırıkların sıklığı anastrozol grubunda %5,9; tamoksifen grubunda %3,7 olarak hesaplanmıştır ($p<0,0001$). Çalışmanın birinci yılı sonunda, anastrozolle tedavi edilen hastaların vertebra KMY'de %2,6; kalça KMY'de ise %1,7'lik düşme saptanmıştır. Buna karşılık, tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla omurga ve kalça KMY değerlerinde %1 ve %0,5'lik artış gözlenmiştir (53). Çalışmamızda Aİ alan grup ve kontrol grupları arasında bazal ve 1.yıl KMY değerleri karşılaştırıldığında; Aİ alan grupta 1.yıl lomber total ve femur total T skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,013$). Bu sonuçlara göre anastrozolun bizim çalışmamıza benzer şekilde; menopoz sonrası kadınlarda KMY'yi düşürdüğü söylenebilir.

2015 yılında yayınlanan 31,920 HR pozitif postmenopozal hastayı içeren Aİ ve tamoksifen etkilerinin karşılaştırıldığı metaanalizde, Aİ kolunda, kemik kırıkları tamoksifen kolundan daha fazla olduğu tespit edilmiştir (5-yıllık risk %8,2) (54). Bizim çalışmamızda Aİ ve KT alan grupları karşılaştırılmış, tamoksifen kullanan hasta grubu olmadığı için Aİ ve tamoksifen tedavisi arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

NSAS-BC 03 çalışmasında ise; çalışmaya alınan HR pozitif postmenopozal meme kanserli hastalar 1-4 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi

sonrasında iki gruba ayrılmış, bir grup tamoksifen ile devam etmiş diğer grubun tedavisi ise anastrozol ile değiştirilmiş. 706 hastanın ortalama 42 aylık takibi sonucunda yaşam kalitesi, tamoksifenle devam edilen kolda anastrozol koluna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Tamoksifen kolunda tromboembolik olaylar, anastrozol kolunda kemik kırıkları daha fazla görülmüştür (55).

MA.27 çalışmasına ortanca yaşları 64 olan 7576 HR pozitif postmenopozal meme kanserli hasta alınmış ve hastalar cerrahi sonrası 5 yıl anastrozol veya eksemestan kollarına randomize edilmiştir. Ortanca 4.1 yıllık izlem sonucunda 4-yıllık olaysız sağkalım (sırasıyla %91,2 ve %91) saptanmış, istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Yan etkilere bakıldığında anastrozol kolunda trigliserid ve kolesterol yüksekliği, vajinal kanama ve OP daha fazla görülürken; eksemestan kolunda karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, nadir atriyal fibrilasyon atakları ve akne ve/veya androjenik değişiklikler (yüzde kıllanma gibi) daha fazla görülmüştür. Her iki grupta kırıklar açısından fark saptanmamış fakat OP yan etkisi anastrozol kolunda daha fazla olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucuna göre HR pozitif postmenopozal meme kanserinin adjuvan tedavisinde eksemestan, özellikle kemik toksisitesinin de daha az olması nedeniyle, başlangıç tedavisi olarak önerilebilir yorumu yapılmıştır (56). Bizim çalışmamızda eksemestan alan hasta sayısı yeterli olmadığı için karşılaştırma yapılamamış, anastrozol ve letrozol arasında OP açısından fark görülmemiştir (Tablo 13).

Pedersini ve arkadaşlarının Aİ kullanan hastalarda vertebral kırıkların değerlendirildiği bir çalışmada Aİ alan 94 hasta ile almayan 169 hasta karşılaştırılmış ve gruplar arasındaki vertebral kırık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur ($p=0,02$). Başlangıçta KMY'si normal olan kadınlarda bile kırık prevalansının yüksek olduğunu ve kırık oranının kullandıkları Aİ süresinden bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada D vitamini seviyesi normal olmasına karşın Aİ tedavisi sırasında PTH'da artış gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda retrospektif kısıtlılık nedeni ile kırık oranları değerlendirilememiştir. Aİ grubunda PTH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tedavi sonrası ölçümünde azalma meydana gelmiştir ($p=0,027$). Biz çalışmamıza bifosfonat

tedavisi almamış olan hastaları dahil edilmiştir ancak hastaların tedavi süresince düzenli olarak D vitamini ve kalsiyum replasmanına devam edip etmedikleri hastane kayıtlarından net olarak elde edilmemekle birlikte tedavi başlangıcında kalsiyum ve D vitamini replasmanı verilmiş olduğu ve buna bağlı olarak PTH'da azalma olabileceği düşünülmüştür.

Perez ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada MA-17'nin bir kemik alt çalışması oluşturulmuş ve 226 hasta alınmıştır (122 letrozol,104 plasebo). Ortanca 6,3 yıllık izlem sonucunda letrozol kolunda yeni gelişen OP, kemik ağrıları ve kırık gibi kemik toksisiteleri plasebo kolundan daha fazla görülmüştür. Letrozol ile 24 aylık tedavinin ardından hem lomber vertebra ($p=0,008$) hem de kalça ($p=0,044$) KMY değerlerinde çalışmamıza benzer şekilde belirgin bir düşüş gözlenmiştir (57).

Postmenopozal HR pozitif 102 meme kanserli olguda letrozol, anastrozol ve eksemestan arasındaki farklılığın araştırıldığı LEAP çalışmasında ise; letrozol kullanan 29, anastrozol kullanan 29, eksemestan kullanan 32 hasta 6 ay boyunca takip edilmiş ve kemik yıkımı yönünden Aİ'ler arasında bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada Aİ'lerin genel olarak tolerabilitelerinin iyi olduğu yan etki profillerinin benzer olduğu görülmüş ve yararları yanında yan etkilerin göz ardı edilebileceği üzerinde durulmuştur (12). Bizim çalışmamızda Aİ alan 100 hastanın 74'ü letrozol, 25'i anastrozol, 1 tanesi eksemestan kullanmaktaydı. Letrozol ve anastrozol grupları arasında bazal ve 1. yıl KMY ölçümleri ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında LEAP çalışmasına benzer biçimde kemik metabolizması üzerine yaptıkları etkiler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Eksemestan alan hasta sayısı yetersiz olduğu için değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde; Aİ grubunda, tedavi sonrası 1. yıl lomber total, femur boyun ve femur total T skoru ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu gösterildi ($p<0,001$). Farklı Aİ etkilerini karşılaştırdığımızda; letrozol ve anastrozol grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl KMY ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. (tablo-13)

Premenopozal kadınlarda KT'ye bağlı amenore; KMY üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir. Siklofosamid, doksorubisin ve metotreksat gibi KT rejimleri prematür ovaryan yetmezlik yapar. KT alan premenopozal meme kanseri hastalarının %60'tan fazlasının 1 yıl içinde menopoza girdiği bildirilmiştir. KT sonrası 1. yıl KMY ölçümlerinde omurgada %6-%7,5; kalçada %2-%4,5 azalma olduğu gösterilmiştir.(58)

Erken evre meme kanserli premenopozal 49 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, KT'ye bağlı ovaryan yetmezliğin KMY üzerine etkileri incelenmiştir. 6.ayda yapılan değerlendirmede 35 hastanın menopoza girdiği ve bu hastaların KMY ölçümlerinde belirgin azalma olduğu, buna karşın menopoza girmeyen 14 hastanın KMY ölçümlerinde anlamlı azalma olmadığı gösterilmiştir. KT sonrası gelişen ovaryan yetmezlikte östrojen seviyelerinde, doğal menopoz sürecine göre daha hızlı ve fazla düşüş olması nedeni ile KMY üzerine etkileri daha erken ortaya çıkmaktadır (2).

Diğer çalışmalardan farklı olarak kontrol grubu olarak KT alan hastaları seçtik; KT alan 26 hastanın başlangıç ve 1. yıl sonunda yapılan KMY ölçümlerini de değerlendirdik. Tedavi başlangıcında 12 hastanın normal, 14 hastanın osteopenik olduğu saptandı. Başlangıçta normal olan 12 hastanın yalnızca 1 tanesinde osteopeni geliştiği belirlendi. KT grubunda tedavi sonrası osteoporoz gelişen hasta yoktu.(tablo-10) Tedavi öncesi ve sonrasında DXA T skoru değerlendirmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=1,000$). Literatüre baktığımızda premenopozal kadınlarda KT'nin kemik üzerine olan etkilerinin değerlendirildiğini gördük, bizim çalışmamızda birincil olarak Al'lerin KMY üzerine etkileri araştırıldığı için çalışma ve kontrol grubu olarak postmenopozal hasta grubu alınmıştır. KT'nin araştırıldığı diğer çalışmalardan farklı sonuç elde etmemizin nedeni buna bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, yapılan karşılaştırmaların gücünü azaltmaktadır. Eksemestan kullanan tek hasta bulunması da sonuçların genellenmesi önünde bir başka engeldir. Hastaların bir kısmının 5 yıllık sürede düzenli takiplere gelmemeleri, bazı hastaların KMY ölçümlerinin zamanında yapılmaması ve retrospektif kısıtlılık nedeni ile aldıkları D vitamini

takviyeleri ve egzersiz ve kırık ile ilgili verilerin yetersiz olması bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Ancak bugüne dek literatürde Aİ ile postmenopozal KT alan hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışma olmamasının sonuçlarımızın değerini artırdığı kanısındayız. Daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hasta grubu ile yapılacak çalışmalarla daha objektif sonuçlara ulaşılabilir.

Sonuç olarak; bizim çalışmamız da diğer çalışmalara benzer şekilde Aİ'lerin, KMY üzerine olumsuz etkilerini desteklemektedir. Çalışmamızda farklı Aİ'lerin KMY üzerine etkilerinin benzer olduğu belirlendi. Yalnızca KT alan grupta KMY değerlerindeki azalma daha düşük bulundu. Aİ alan grupla karşılaştırıldığında özellikle lomber total ve femur total T skorundaki azalmanın daha anlamlı olduğu gösterildi. Fiziyatri pratiğinde karşılaştığımız meme kanseri hasta grubuna yaklaşımda, özellikle hastaların bilgilendirilmesi ve izlemi yapılırken, bu durumun göz önünde bulundurulması önerilir.

KAYNAKLAR

1. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:439-48.
2. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3306-11.
3. Headley JA, Theriault RL, LeBlanc AD, Vassilopoulou-Sellin R, Hortobagyi GN. Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest.* 1998;16(1):6-11.
4. Ali NS, Renee Twibell K. Barriers to osteoporosis prevention in perimenopausal and elderly women. *Geriatr Nurs (Minneap).* 1994;15(4):201-5.
5. Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Bakker M, et al. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *Br J Cancer.* 1990;61(2):308-10.
6. Organization WHO. Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence: World Health Organization;2013.
7. Yoon SH, Kim KS, Kang SY, et al. Usefulness of 18F-fluoride PET/CT in Breast Cancer Patients with Osteosclerotic Bone Metastases. *Nucl Med Mol Imaging.* 2013;47(1):27-35.
8. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, et al. Türkiye’de meme kanseri erken tanı ve tarama programlarının hazırlanması: “Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu.” *J Breast Heal.* 2009
9. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-Year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3259-65.
10. Stratton J, Hu X, Soulos PR, et al. Bone Density Screening in Postmenopausal Women With Early-Stage Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *J Oncol Pract.* 2017;13(5):505-15.
11. Pedersini R, Monteverdi S, Mazziotti G, et al. Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: A cross-sectional study. *Bone.* 2017;97:147-52.
12. McCloskey E V, Hannon RA, Lakner G, et al. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: Results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer.* 2007;43(17):2523-31.
13. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69(1):73-82.
14. Kalder M, Hans D, Kyvernitakis I, et al. Effects of exemestane and tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in

- comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast Cancer. *J Clin Densitom.* 2014;17: 66–71.
15. E. DeSantis, Jiemin Ma, M. Gaudet, et al. Breast cancer statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin* 2019;0:1–14.
 16. Gültekin M, Boztaş G, Şimşek Utku E et al. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara;2018.
 17. Mcpherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics Risk factors for breast cancer. *BMJ* 2000;321:624-8.
 18. 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(17):1625-38.
 19. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene.* 2004;23(38):6365-78.
 20. Rezanko T. Meme tümörlerinde tanısal algoritma ve üçlü test. *Meme Sağlığı Dergisi/ J Breast Health.* 2008;4(3):143-150.
 21. Kataja V, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20(4):10-4.
 22. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA,* 2019;321(3):288-300.
 23. İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi 2006;54:65-71.
 24. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: Current and new predictors of metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2001;6(4):375-92.
 25. Chand P, Anubha G, Singla V, Rani N. Evaluation of immunohistochemical profile of breast cancer for prognostics and therapeutic use. *Niger J Surg.* 2018;24(2):100-6.
 26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998;352(9132):930-42.
 27. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569-75.
 28. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567-75.
 29. Albain K, Anderson S, Arriagada R, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432-44.
 30. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in early breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2647-55.

31. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.
32. Karahan H, Kelicen EP. Aromatase inhibitors in breast cancer therapy. *Meme Sagligi Dergisi/ J Breast Health.* 2011;7(2):90-2.
33. Carpenter R, Miller WR. Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(1):1-5.
34. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase Inhibitors in Ovulation Induction. *Semin Reprod Med.* 2004;22(1):61-78.
35. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: New perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2007;18(6):63-5.
36. Güzin D, Ertüngealp E, Seyisoğlu H, (eds). *Menopoz ve Osteoporoz.* 1. Baskı. İstanbul; 2000.
37. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25(10): 2359–81.
38. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2(6):285-9.
39. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu* 14. Baskı. Ankara;2019.
40. Irdesel J. Postmenopozal Meme Kanseri ve Osteoporoz. *Turk J Phys Med Rehab.* 2005;51(1): 25-32.
41. Brown JP, Josse RG. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002;167(10):1-34.
42. Fontanges E, Fontana A, Delmas P. Osteoporosis and breast cancer. *Joint Bone Spine.* 2004;71(2):102-10.
43. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1033-10.
44. Sindel D, Turk G. Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *J Osteoporos* 2015;21(1):23-29.
45. Ratcliffe MA, Lanham SA, Reid DM, Dawson AA. Bone mineral density (BMD) in patients with lymphoma: The effects of chemotherapy, intermittent corticosteroids and premature menopause. *Hematol Oncol.* 1992;10(3-4):181-7.
46. Redman JR, Bajorunas DR, Wong G, et al. Bone mineralization in women following successful treatment of Hodgkin's disease. *Am J Med.* 1988;85(1):65-72.
47. Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66(4):602-7.
48. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry

- in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):78-84.
49. Love RR, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1992;326(13):852-6.
 50. Alsaker MDK, Janszky I, Opdahl S, Vatten LJ, Romundstad PR. Weight change in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer: The HUNT study of Norway. *Br J Cancer.* 2013;109(5):1310–7.
 51. Van Den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000;152(6):514–27.
 52. Işeri A, Arslan N. Obesity in adults in Turkey: Age and regional effects. *Eur J Public Health.* 2009;19(1):91–4.
 53. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365(9453):60-2.
 54. Bradley R, Burrett J, Clarke M, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341–52.
 55. Aihara T, Takatsuka Y, Ohsumi S, et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):379–87.
 56. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27 *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1398-404.
 57. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: A companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3629-35.
 58. Brufsky AM. Cancer Treatment-Induced Bone Loss: Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Oncologist.* 2008;13(2):187–95.

TEŞEKKÜR

BaŐta tez danıŐmanım Prof. Dr. F. Jale İrdesel olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım, Prof. Dr. Lale Altan'a, Prof. Dr. Alev Alp'e, Doç. Dr. Őüheda Özçakır'a ve Dr. Öğr. Üyesi Konçuy Sivrioğlu'na, görevim süresince birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bölüm hemŐirelerimize, fizyoterapistlerimize ve tüm sağlık personelimize teŐekkürü bir borç bilirim. Son olarak bugüne gelmemde büyük katkıları olan sevgili aileme sonsuz Őükranlarımı sunarım.

Dr. Alev İnce

ÖZGEÇMİŞ

3 Mayıs 1988'de Erzincan'da doğdum. İlköğretim ve ortaöğretim eğitimimi Azizbey Çiftliği Yüzüncüyıl İlköğretim Okulu ve Cumhuriyet İlköğretim Okulunda tamamladım. 2005 yılında Erzincan Milli Piyango Anadolu Lisesinden birincilikle mezun oldum. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım, 2011 yılında mezun oldum. Zorunlu hizmetimi Erzincan KETEM'de yaptım. Haziran 2013–Haziran 2016 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım. 6 Haziran 2016 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim.