



T.C

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TAMOKSİFEN TEDAVİSİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARDA  
CYP2D6 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Osman JAFARLI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2022**



**T.C**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TAMOKSİFEN TEDAVİSİ ALAN MEME KANSERLİ HASTALARDA  
CYP2D6 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Osman JAFARLI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. M. Şehsuvar GÖKGÖZ**

**Bursa - 2022**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet .....	iv
1. Giriş .....	1
2. Gereç ve Yöntem.....	32
3. Bulgular .....	40
4. Tartışma ve Sonuç .....	58
Kaynaklar .....	66
Teşekkür.....	80
Özgeçmiş.....	81

## ÖZET

### **Tamoksifen Tedavisi Alan Meme Kanserli Hastalarda CYP2D6 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması**

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserdir. Meme kanserlerinin yaklaşık %75-80'i hormon pozitifdir. Tamoksifen, hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında yüksek tedavi etkinliği olan bir seçici östrojen reseptör modülatörüdür. Bir ön ilaç olan Tamoksifen karaciğerde CYP2D6 enzimi ile en aktif metaboliti olan Endoksifen'e dönüştürülür. CYP2D6 genindeki polimorfizmler nedeniyle Tamoksifen'in farmakolojik aktivitesinde bireyler arası farklılıklar meydana gelir. CYP2D6 allelleri ve Tamoksifen tedavisinin etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada CYP2D6 genotiplenmesi ve bunun Tamoksifen tedavisinde klinik etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Çalışmaya katılan 65 hastanın periferik venöz kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. CYP2D6 allelik varyantlarının (rs16947, rs35742686, rs3892097, rs5030655, rs5030656, rs1065852, rs28371706, rs28371725) belirlenmesi TaqMan® Universal PCR Master Mix ve TaqMan® Drug Metabolism Genotyping Assay Mix ile Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Genotip sonuçlarına göre metabolize edici gruplar belirlenerek, hastaların klinik, patolojik özellikleri ve sağkalım analizleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması  $40,71 \pm 7,68$  yıl, ortalama takip süresi  $84 \text{ ay} \pm 42,06$  (6-243 ay) idi. Genotiplenme sonucu 35(%53,8) hasta Normal Metabolizör ve 30(%46,2) hasta Orta Metabolizör olarak tespit edildi. Metabolizör gruplarla hastaların menopozal durumu, vücut kitle indeksleri, histopatolojik özellikleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında genel sağkalım, nüks ve ölüm açısından da anlamlı fark saptanmadı.

Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, normal ve orta metabolizör gruplar arasında patolojik özellikler, nüks, ölüm ve genel sağkalım

açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tamoksifen tedavisinin bireyselleştirilmesi ve optimizasyonu için örneklem ve incelenen allel sayısının artırılarak yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, Tamoksifen, CYP2D6, Polimorfizm

## SUMMARY

### **Investigation of CYP2D6 Gene Polymorphisms in Patients With Breast Cancer Treated With Tamoxifen**

Breast cancer is the most common cancer among women and the most common cause of death from cancer in the world. Approximately 75-80% of breast cancers are hormone positive. Tamoxifen is a selective estrogen receptor modulator with high therapeutic efficacy in hormone receptor positive breast cancer patients. Tamoxifen, a prodrug, is converted to its most active metabolite endoxifen by the CYP2D6 enzyme in the liver. Interindividual differences occur in the pharmacological activity of tamoxifen due to polymorphisms in the CYP2D6 gene. Numerous studies have been conducted evaluating the efficacy of CYP2D6 alleles and Tamoxifen therapy. Conflicting results have been obtained in studies. In this study, it was planned to investigate CYP2D6 genotyping and its clinical effect in Tamoxifen treatment.

DNA isolation was performed from peripheral venous blood samples of 65 patients participating in the study. Identification of CYP2D6 allelic variants (rs16947, rs35742686, rs3892097, rs5030655, rs5030656, rs1065852, rs28371706, rs28371725) was performed by applying TaqMan® Universal PCR Master Mix and TaqMan® Drug Metabolism Genotyping Assay Mix by Real Time Chain Polymerase (RT-PCR). The metabolizing groups were determined according to the genotype results, and the clinical, pathological characteristics and survival analyzes of the patients were compared between the groups.

The mean age of the patients was  $40.71 \pm 7.68$  years, and the mean follow-up period was  $84 \text{ months} \pm 42.06$  (6-243 months). As a result of genotyping, 35 (53,8%) patients were determined as Normal Metabolizer and 30 (46,2%) patients as Intermediate Metabolizer. There was no significant difference between the metabolizer groups and the menopausal status, body mass indexes, and histopathological features of the patients. There was no

significant difference between the groups in terms of overall survival, recurrence and death.

Consistent with previous studies, no significant difference was found between the Normal and Intermediate metabolizer groups in terms of pathological features, recurrence, death, and overall survival. For the individualization and optimization of tamoxifen treatment, prospective studies are needed by increasing the sample and the number of alleles examined.

**Keywords:** Breast cancer, Tamoxifen, CYP2D6, Polymorphism

## 1. GİRİŞ

Meme kanseri dünyada ve Türkiye’de kadınlar arasında en sık görülen, aynı zamanda ölüme en sık neden olan kanserdir (1). Bütün meme kanserlerinin yaklaşık %75-80’i hormon pozitifdir (2). Tamoksifen, 5 yıllık adjuvan kullanımı östrojen reseptörü (ER) pozitif hastalarda ilk 10 yıl boyunca nüks oranını %30-50, ilk 15 yıl boyunca meme kanserinden ölüm oranını %30 azaltan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (SERM) (3). Tedavi süresi ile ilgili yapılan başka bir çalışmada, 10 yıllık Tamoksifen tedavisinin nüks ve mortaliteyi 5 yıllık tedaviye göre %15-30 daha fazla azalttığı gösterilmiştir (4). Bir ön ilaç olan Tamoksifen, karaciğerde esas olarak CYP2D6 enzimi ile metabolize edilir. Böylece, aktif metaboliti olan ve östrojen reseptörüne Tamoksifen’den yaklaşık 100 kat daha fazla afinite gösteren endoksifene dönüştürülür (5, 6). Hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastaların tedavisinde nüks ve mortalite üzerine yüksek etkinliği olmasına rağmen, Tamoksifen kullanan hastaların yaklaşık 1/3’de tedaviye direnç görülmektedir(5). Bireyler arasında olan genetik farklılıklar bu dirence sebep olan faktörlerdendir.

CYP2D6 enzimi sık kullanılan ilaçların yaklaşık olarak %25’nin metabolizmasında yer almaktadır (6). Tamoksifen metabolizmasında en önemli rol oynayan bu enzimi kodlayan CYP2D6 geni 22q13.2 kromozomunda yerleşmiş, polimorfik bir gendir. CYP2D6 geni ile ilişkili olarak yaklaşık 150 tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotid Polimorphism-SNP) ve 100 allelik varyantı tanımlanmıştır (7). CYP2D6 allelleri fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak iki ayrı grupta incelenmektedir. Fonksiyonel grup alleller bireyler ve popülasyonlar arası farklı enzim aktivitesine sebep olan normal, azalmış ve artmış fonksiyon gösteren allellere ayrılmaktadır (8). CYP2D6 \*3,\*4,\*5,\*6 allelleri enzim aktivitesinin olmamasına, \*9,\*10,\*17,\*41 allelleri ise azalmış enzim aktivitesine neden olan allellere örnek gösterilebilir. Temelde bu genetik farklılıklar, bireylerin genotipe bağlı olarak zayıf (ZM), orta (OM), normal (NM) ve ultra hızlı metabolizör (UM) şeklinde sınıflandırılan geniş bir enzim aktivite



spektrumunu oluşturur (11, 12). CYP2D6 allellerinin farklı etnik gruplara özgü görülme sıklıkları mevcuttur. Kafkasyalı bireylerde CYP2D6\*2,\*3,\*4,\*5,\*6,\*10 ve \*41 allelleri, Afrika popülasyonlarında \*2 ve \*17, Asya etnik kökenine mensup bireylerde ise \*10 alleli daha fazla görülmektedir (9). Bireyler arası bu genetik farklılıklar nedeniyle CYP2D6 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla tedavi zamanı azalmış terapötik etki veya artmış yan etki riski görülebilir (10).

Farmakogenomi bireysel ilaç yanıtı ile ilişkili genetik farklılıkları tanımlamayı hedefler. İlaç yanıtı hem somatik yani tümör genomu hem de bireyin germ hattı genomu tarafından etkilendiğinden, farmakogenomik bilgiler kanser tedavisinde advers ilaç reaksiyonlarını azaltmak ve ilaç etkinliğinin artırılması açısından önemli yere sahiptir (11). Tamoksifen, germ hattı farmakojenik ilişkisi araştırılan ve onkolojik tedavide kullanılan 125 ilaç arasında bu ilişkinin ortaya konulduğu 6 ilaçtan biridir(12). Amerikan Klinik Farmakoloji ve Terapötikler Derneği (American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics) tarafından 2010'da yapılan bir anket sonucuna göre gen/ilaç çiftleri arasında CYP2D6/Tamoksifen çifti en önemli ikinci gen/ilaç tipi olarak değerlendirilmiştir (13).

Meme kanserinde Tamoksifen tedavisinin optimizasyonuna yönelik CYP2D6 ile ilgili ilk genetik çalışmaların 2005 yılında yayınlanmasına rağmen bunun klinik uygulamaya geçirilmesi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir (18, 19). Adjuvan Tamoksifen tedavisi alan hastaların CYP2D6 genotipleri ve tedavi sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren ve 2012'de yayınlanan iki çalışma ile bu tartışma daha da arttı (20, 21). Bu çalışmalardan sonra karşıt görüşlü birkaç araştırmacı yazılarında bu iki çalışmanın sonuçları ile ilgili şüpheli bulguların olduğunu belirttiler (22-24). CYP2D6 genotipinin tedavi sonuçları üzerine etkilerini ortaya koymak için 2013'te yapılan meta-analizlerde de çelişkili sonuçlar elde edildi (25-27). Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu (CPIC- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) tarafından meme kanserli hastalarda Tamoksifen tedavisi için CYP2D6 genotipleme ile ilgili 2018 yılında yayınlanan tavsiyeler tedavide CYP2D6 geninin önemini ortaya koymaktadır (14).

Dünyada en yaygın kanser olan kadın meme kanserinin, 2040 yılına kadar nüfus artışı ve yaşlanma faktörlerinin etkisi ile 3 milyon yeni tanı ve kansere bağlı 1 milyon ölüme neden olacağı tahmin ediliyor (15).

Bu bilgiler, bireyselleştirilmiş meme kanseri tedavisine giden yolda Tamoksifen'in etkilerine yönelik CYP2D6 geninin araştırılmasının önemli bir basamak olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, Tamoksifen tedavisi alan meme kanserli hastalarda popülasyonlar arasında farklılık gösteren ve ilaç metabolizmasında önemli bir rol oynayan CYP2D6 \*2,\*3,\*4,\*6,\*9,\*10,\*17\* ve \*41 allellerine ait varyantlarla, hastalardaki Tamoksifen tedavisinin etkinliği arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **1. Meme Kanseri**

### **1.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

Meme kanseri meme dokusundaki duktus veya lobüllerde olan epitelyal hücrelerin malign proliferasyona uğraması sonucu gelişen bir hastalıktır.

Dünyada ve aynı zamanda Türkiye'de de kadınlar arasında en çok görülen ve ölüme en sık neden olan kanser türü meme kanseridir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılı kanser verilerine göre Türkiye'de meme kanseri insidansı 24175, dünyada ise 2261419 olarak saptanmıştır. Amerika'da kadınlarda yaşam boyunca meme kanseri gelişme olasılığı 1/8'dir (16). Düşük ve orta gelirli ülkeler dahil tüm dünyada en sık teşhis edilen ikinci kanser olan meme kanserinin insidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda ve Avrupa'da en yüksek, Asya ve Afrika'da ise en düşük düzeydedir (30-33). Oranlardaki bu farklılıkların endüstriyel gelişmelerin popülasyon üzerinde oluşturduğu sosyokültürel değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (17)

### **1.2. Risk Faktörleri**

Meme kanseri vakalarının yaklaşık yarısı reproduktif faktörler ve proliferatif meme hastalığı gibi bilinen risk faktörleri ile açıklanabilir. Aile öyküsü ve genetik faktörler vakaların yaklaşık %10'unda risk faktörü olarak

karşımıza çıkmaktadır. Meme kanseri ile ilişkili daha ön plana çıkan risk faktörleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

a) Yaş: Meme kanseri ileri yaşlarda daha fazla görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde verilere göre bir kadının hayat boyu meme kanserine yakalanma olasılığı ile yaş arasında aşağıdaki gibi bir ilişki mevcuttur (18):

- Doğumdan 49 yaşına kadar - %2,1 (49 kadından biri)
- 50 – 59 yaş arası - %2,4 (42 kadından biri)
- 60 – 69 yaş arası - %3,5 (28 kadından biri)
- 70 yaş ve üstü - %7 ( 14 kadından biri)
- Tüm hayat boyunca - %12,9 (8 kadından biri)

b) Cinsiyet: Kadın cinsiyeti meme kanseri için risk faktörüdür. Meme kanseri kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha fazla görülmektedir (18).

c) Irk/etnik köken: Beyaz ırkta meme kanseri olasılığı daha fazladır. Irksal farklılıkların altında yatan nedenlerin çoğu yaşam tarzı ile ilişkili görülmektedir. Siyah kadınlarda ileri evre meme kanseri ve kanserden ölüm oranları daha fazladır (19).

d) Erken menarş/geç menopoz: Erken menarş yaşı meme kanseri riskinde artışa neden olur. İlk adet yaşı 15 yaş ve sonrası olan kadınlarda, ilk adet yaşı 13 yaştan önce olan kadınlara göre hormon pozitif meme kanseri gelişme ihtimali daha azdır. Geç menopoz da artmış meme kanseri riski ile ilişkili olup, 55 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda meme kanseri riskinin iki kat daha fazla olduğu saptamıştır (37, 38).

e) Nulliparite: Doğum yapmış kadınlarla kıyaslandığında nullipar kadınlar meme kanseri açısından daha fazla risk taşımaktadırlar. Doğum yapmış kadınlarda meme kanseri riski doğumdan sonra ilk birkaç yılda nullipar kadınlara göre daha yüksek olmakla beraber sonraki on yıllar içinde bu riskin azaldığı ve bu nedenle doğum yapmanın kadınlar için meme kanserinden koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (20).

f) İlk gebelik yaşı: Bir çalışmada menopoz dönemine yakın ve doğum yapmamış kadınlarla kıyaslandığında 70 yaşına kadar meme kanserinin kümülatif insidansı ilk doğumunu 20 yaşında yapmış kadınlarda %20, ilk doğumu 25 yaşında yapmış kadınlarda %10 daha az, ilk doğumu 35 yaşında olan kadınlarda ise %5 daha fazla idi. Herhangi bir yaşta doğum yapmamış bir kadınla ilk doğumu 35 yaşında yapmış bir kadın için meme kanseri riski aynıdır (20).

g) Boy ve kilo: Uzun boy hem premenopozal, hem de postmenopozal kadınlar için meme kanseri riskini artırır. Mekanizması tam bilinmemekle beraber çocukluk ve ergenlik dönemindeki beslenme ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (37, 40). Menopoz sonrası yüksek vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olan kadınlar veya perimenopozal kilo alımı meme kanseri riskinde artışa neden olur. Aksine premenopozal dönemde özellikle erken yetişkinlik döneminde artan VKİ daha düşük meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (41, 42).

h) Benign meme lezyonları: Bu lezyonlardan proliferatif meme lezyonları özellikle histolojik atipili lezyonlar meme kanseri için 1,5-7 kat artmış risk oluştururlar (21).

l) Hormonal faktörler: Yüksek endojen östrojen seviyeleri hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde artışa neden olur (22).

i) Kişisel ve aile öyküsü: Kişisel bir invaziv veya in situ meme kanseri öyküsü karşı memede invaziv kanser için artmış riskle ilişkilidir. Bir çalışmada primer meme kanseri olan hastaların 7,5 yıllık takibinde karşı memede kanser gelişme insidansının %4 olduğu saptanmıştır (23). Meme kanseri yönünden pozitif aile öyküsü olan kadınlarda artmış meme kanseri riski mevcuttur ve bu risk etkilenen birinci derece akraba sayısı ve tanı yaşı ile güçlü bir ilişki göstermektedir. Tek bir birinci derece pozitif akraba öyküsü olanlarda meme kanseri riski yaklaşık 2 kat artarken, iki birinci derece akraba öyküsü olanlarda risk 3 katına çıkmaktadır (24).

j) Genetik faktörler: Meme kanseri ile ilişkili spesifik genetik mutasyonlar nadirdir. Meme kanserine yatkınlık oluşturan BRCA 1/2 genindeki patojenik değişimler tüm meme kanserlerinin yaklaşık %6 gibi düşük bir bölümü ile ilişkilendirilmiştir (25).

### **1.3. Meme Kanserinin Sınıflandırılması**

#### **1.3.1 Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması**

Histopatolojik açıdan memenin malign lezyonları non-invaziv ve invaziv karsinomlar olarak iki esas gruba ayrılır. Non-invaziv lezyonlar veya in situ karsinomlar da duktal ve lobüler olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu lezyonlarda malign hücreler bazal membran invazyonu yapmadan duktus ve asinüsler içinde sınırlı kalır.

İnvaziv meme kanserleri de kendi içinde histopatolojik açıdan birkaç alt tipe ayrılır. Ulusal Kanser Enstitüsünün SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanına istinaden 135157 meme kanserli kadın hastasından oluşan popülasyonda invaziv meme kanserinin yaklaşık yüzde oranları şu şekildedir:

- İnvaziv duktal karsinom (İDK) - %76
- İnvaziv lobüler karsinom (İLK) - %8
- Duktal/Lobüler- %7
- Müsinöz (kolloid) - %2,4
- Tübüler karsinom - %1,5
- Medüller karsinom - %1,2
- Papiller karsinom - %1

Bunun dışında metaplastik, invaziv mikropapiller, filloid tümörler, Paget hastalığı, inflamatuvar meme hastalığı gibi diğer invaziv meme kanseri tipleri tüm vakaların yaklaşık %5'inden düşük bir bölümünü içerir (26).

### **1.3.1.2 Meme Kanserinin Moleküler Alt Tipleri**

Meme kanserinin moleküler sınıflaması gen ekspresyon çalışmalarına dayanarak prognoz ve tedavi hedefleri açısından farklılık gösteren meme kanseri alt tiplerinin tanımlanması ile oluşmuştur (27).

1. Luminal A: Alt tipler içinde en iyi prognoza sahip olan bu grup kanserler tüm meme kanserleri içinde yaklaşık olarak %40 oranında görülmektedir. ER gen ekspresyonu yüksek, HER2 (Human Epidermal Reseptor-2) ve proliferasyon ilişkili gen ekspresyonunun düşük olması ile karakterizedir.

2. Luminal B: Yaklaşık %20 oranında görülen bu alt tipte, ER ile ilgili genler daha düşük, HER2 gen kümesi değişken şekilde, proliferasyon kümesi daha fazla eksprese edilmektedir. Luminal A kanserlere kıyasla daha kötü prognoz sergilemektedir.

3. HER2 pozitif grup: Bu grup kanserler yaklaşık %10-15 oranında görülen, HER2 gen ekspresyonunun yüksek ve genellikle ER/PR ekspresyonu olmayan kanserlerdir.

4. Bazal alt tipler: Bu tümörlerde ER, PR ve HER2 gen ekspresyonu olmadığı için üçlü negatif meme kanseri başlığı altında incelenmektedir. Üçlü negatif meme kanserleri tanı konulan meme kanserlerinin %15'lik bir bölümünü içermektedir. Bu da yıllık yaklaşık 200 000 vakanın üçlü negatif meme kanseri grubunda olduğu anlamına gelir (28).

### **1.4 Meme Kanserinde Evreleme**

Tümör – Nod - Metastaz (TNM) sistemi birçok kanserde olduğu gibi meme kanseri tanısı almış hastalarda da hastalığın evresini belirlemek için kullanılan uluslararası bir sistemdir. Bu sisteme göre belirlenmiş hastalığın evresi hastalık prognozunu ve yönetimini belirlemekte, aynı zamanda tedavi ve prognoz ile ilgili tartışmalarda ortak dil oluşturmaktadır. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından 1 Ocak 2018 tarihinden itibaren geçerli olan TNM sisteminin 8. versiyonu yayınlanmıştır (29). Tablo 1 ve 2'de AJCC TNM sınıflaması ve TNM anatomik evre grupları verilmiştir.

**Tablo-1:** Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması ((AJCC) evrelemesi, 8. baskı)

<b>T – Primer Tümör</b>
Tx- Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0- Primer tümörle ilgili kanıt yok.
Tis (DKİS)- Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)- İnvaziv duktal karsinom ve/veya invaziv karsinom ile ilgili olmayan meme başı Paget Hastalığı
T1- Tümörün en büyük çapı $\leq 20$ mm
T1mi- Tümörün en büyük çapı $\leq 1$ mm
T1a- Tümörün en büyük çapı $> 1$ mm ama $\leq 5$ mm ( $>1-1,9$ mm'e kadar herhangi bir ölçümü 2'ye yuvarlayın)
T1b- Tümörün en büyük çapı $> 5$ mm ama $\leq 10$ mm
T1c- Tümörün en büyük çapı $> 10$ mm ama $\leq 20$ mm
T2- Tümörün en büyük çapı $> 20$ mm ama $\leq 50$ mm
T3- Tümörün en büyük çapı $> 50$ mm
T4- Herhangi bir boyutta göğüs duvarı ve/veya cilde yayılım gösteren (ülserasyon veya makroskopik nodüller); sadece dermise invazyon T4 olarak nitelendirilmez.
T4a- Göğüs duvarına invazyon; göğüs duvarına invazyon olmadan pektoral kasa invazyon veya yapışma T4 olarak nitelendirilmez.
T4b- İnflamatuar karsinom özelliklerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya ödem (peau d'orange dahil)
T4c- T4a ve T4b birlikteliği
T4d- İnflamatuar karsinom

**Tablo-2:** Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması ((AJCC) evrelemesi, 8. baskı)

<b>cN - Klinik Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu</b>
cNx- Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örn. daha önce çıkarılmış).
cN0- Bölgesel lenf nodu metastazı yok (görüntüleme veya klinik muayene ile)
cN1- Hareketli ipsilateral aksiller seviye I ve II'de metastatik lenf nodları
cN1mi- Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0,2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
cN2- İpsilateral aksiller seviye I ve II'de hareketsiz lenf nodları veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz
cN2a- İpsilateral aksiller seviye I ve II lenf nodlarında birbirine veya diğer yapılara yapışık lenf nodları
cN2b- Aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarına metastaz
cN3- Aksiller seviye I-II lenf nodlarının tutulumu olan veya olmayan ipsilateral infraklavikuler (aksiller seviye III) lenf nodu metastazı; aksiller I ve II lenf nodu tutulumu ile beraber internal mammarian lenf nodu metastazı; aksiller lenf nodu veya internal mammarian lenf nodu tutulumu olan veya olmayan ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
cN3a- İpsilateral infraklavikuler lenf nodu metastazı
cN3b- İnternal mammarian ve aksiller lenf nodu metastazı
cN3c- İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı



**Tablo-3:** Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması ((AJCC) evrelemesi, 8. baskı)

<b>pN – Patolojik Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu</b>
pNx - Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0 - Bölgesel lenf nodu tutulumu yok veya sadece izole kanser hücreleri
pN0(i+) - Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'i geçmeyen izole kanser hücre kümesi
pN0(mol+) - Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) ile pozitif sonuçlar, izole kanser hücresi yok
pN1 - Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya klinik negatif internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar
pN1mi - Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)
pN1a - En az 1 metastazın 2 mm'den büyük olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı
pN1b - İpsilateral sentinel mammarian lenf nodunda izole kanser hücreleri hariç metastaz
pN1c - pN1a ve pN1b kombinasyonu
pN2 - 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya görüntüleme ile aksiller lenf nodu metastazı olmadan görüntüleme ile ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz
pN2a – 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı)
pN2b - Patolojik negatif aksiller lenf nodu ile beraber mikroskopik olarak doğrulama ile beraber veya doğrulama olmaksızın klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu

**Tablo-4:** Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması ((AJCC) evrelemesi, 8. baskı)

<p>pN3 - 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz veya seviye I ve II'de 1 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastaz varlığında pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodları veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda ve klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodunda sentinel lenf nodu örnekleme ile mikro veya makrometastazlar veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodları</p> <p>pN3a - 10 ve üzerinde aksiller lenf nodunda metastaz (en azından birinde 2 mm'den büyük tümör varlığı) veya infraklavikuler (aksiller seviye III) metastaz</p> <p>pN3b - cN2b varlığında pN1a veya pN2a veya pN1b varlığında pN2a</p> <p>pN3c - İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı</p>
--

**Tablo-5:** Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması ((AJCC) evrelemesi, 8. baskı)

<p><b>Uzak Metastaz –M</b></p> <p>M0- Klinik veya radyolojik uzak organ metastazı yok</p> <p>cM0 (i+)- Metastaz semptom ve işaretleri olmayan hastalarda mikroskopik olarak tespit edilebilen 0,2 mm'den büyük birikim olmadan veya moleküler yöntemlerle kan, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında tümör hücreleri varlığında klinik veya radyolojik uzak organ metastazı olmaması</p> <p>M1- Klinik ve radyolojik uzak organ metastazı (cM) ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik metastaz (pM)</p>
--

**Tablo-6:** AJCC TNM Anatomik evre grupları

Evre	TNM
Evre 0	Tis N0M0
Evre 1A	T1N0M0
Evre 1B	T0-1 NmicM0
Evre 2A	T0-1N1M0 ya da T2N0M0
Evre 2B	T2N1M0 ya da T3N0M0
Evre 3A	T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0
Evre 3B	T4N0-2M0
Evre 3C	T1-4N3M0
Evre 4	T1-4N0-3M1

## 1.5 Meme Kanserinde Tanı ve Tedavi

Anamnez/Fizik muayene: Detaylı bir anamnez (şikayetin başlama zamanı, komorbid hastalıklar, alışkanlıklar, özgeçmiş, soy geçmiş vd.) hastada olası meme kanseri risk faktörlerinin ortaya konulması ve aynı zamanda ilerleyen dönemde yapılacak tedavi sürecinin yönlendirilmesi açısından önem arz etmektedir. Hastalar genellikle memede ve/veya koltuk altında kitle, memebaşı akıntısı, memede ağrı gibi şikayetlerle başvururlar. Fizik muayenede her iki memenin simetrikliği, meme cildinde patolojik değişiklikler (ciltte çekinti, ülserasyon, portakal kabuğu görünümü vd.), meme başı akıntısı (akıntının rengi, karakteri vd.), aksiller lenfadenopatiler ve diğer olası patolojik bulgular açısından değerlendirme yapılmalıdır.

Görüntüleme: Memede malign lezyonların tanısı genellikle semptomatik bir patolojinin (memede kitle, ağrı, akıntı vd.) araştırılması veya rutin tarama esnasında konulmaktadır. Bir tarama mamografisinde şüpheli bulgular saptanması durumunda hastaya ileri tetkik amaçlı tanısal mamografi ve ultrason yapılmaktadır. Bu tetkikleri sonucunda saptanan lezyon Meme Görüntüleme –Raporlama ve Veri Sistemine (BI-RADS) göre kategorize edilir.

- BI-RADS 1 veya 2: Normal/benign bulgular. Rutin taramaların devamı önerilir.

-BI-RADS 3: Muhtemel benign bulgular. Altı ay sonra mamografi tekrar önerilmektedir.

- BI-RADS 4: Bu lezyonlar %3 -94 arası malignite potansiyeli taşırlar.

- BI-RADS 5: Malignite potansiyeli %95'in üzerinde olan lezyonlar.

- BI-RADS 6: Patolojik tanısı olan malignite.

Mamografi tetkiki meme kanserinde mortalite oranlarında düşmeye neden olan tek tarama yöntemidir. Bu tarama yöntemi ile bütün hastalarda mortalitede yaklaşık %19 azalma görülmektedir. Mortalitedeki bu azalma 40 yaş civarı kadınlarda %15, 60 yaşında ise yaklaşık %32 oranındadır (30).

Biyopsi: Görüntüleme şüpheli bulgular veya muayenede malignite şüphesi uyandıran palpabl lezyon mevcutsa tanı için perkütan biyopsi yapılması gerekmektedir. Palpasyon veya görüntüleme eşliğinde perkütan biyopsi yapılamayacaksa cerrahi biyopsi yapılmalıdır(31). Minimal invaziv olduğu ve aynı zamanda yeterli doku örneği sağladığı için ilk tercih olarak tru-cut (kor biyopsi) biyopsi yapılmaktadır. Bir meta-analiz sonucuna göre ultrason yardımıyla veya stereotaktik kılavuzluğunda yapıldığında kor biyopsinin duyarlılığı %87, özgüllüğü %98'lerde olmaktadır (32). İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile hızlı bir ön tanı elde edilmesine rağmen, bu yöntemle in situ ve invaziv kanser ayrımı yapılamamaktadır. Kanser teşhisinde İİAB'nin duyarlılığı kor biyopsiden azdır. Palpabl lezyonlarda İİAB'nin yetersiz/tanısal olmayan örnekleme oranı %4 ile %13 arasında, nonpalpabl lezyonlarda ise bu oran %36'larda görülmektedir (33). Palpe edilemeyen fakat cerrahi rezeksiyon/eksizyon gerektiren lezyonlarda mamografi, ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) klavuzluğunda lezyon tel ile lokalize edilerek çıkarılabilir. Kor biyopsi esnasında şüpheli alana yerleştirilen bir klip daha sonra bu lezyonun tel ile lokalizasyonunu kolaylaştırır (34).

Meme kanseri tanısı alan hastanın tedavi süreci tanı anında hastalığın evresi, kanserin moleküler özelliği ve hastanın genel sağlık durumu göz önünde bulundurularak multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmektedir. Tedavide lokal (cerrahi tedavi ve radyoterapi) ve sistemik tedavi(kemoterapi, hedefe yönelik terapi ve endokrin tedavi) yaklaşımları uygulanmaktadır.

Cerrahi tedavi: Erken evre meme kanserinde temel tedavi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahide ana hedef tümör dokusunun çıkarılması ve evrelemenin yapılmasıdır. Mastektomi, meme koruyucu cerrahi (MKC) ve onkoplastik cerrahi tedaviler arasında sağkalım açısından fark bulunmadığı için günümüzde radikal mastektomiden meme koruyucu cerrahiye yönelim artmıştır (35). Erken evre meme kanserli hastalarda meme ve bölgesel lenf nodlarına yönelik cerrahi tedavi (radyoterapi olsun veya olmasın) ana tedavi yöntemi olmakla birlikte, bazı erken evre invaziv kanser tanılı hastalarda (HER2 pozitif veya üçlü negatif moleküler alt tipe sahip hastalar) neoadjuvan tedavi verilerek daha sonra cerrahi tedavi yapılabilir. Lokal ileri hastalığı

olanlarda en iyi tedavi sonuçları sistemik ve lokal tedavilerin kullanıldığı multimodal tedavi uygulamaları ile alınmaktadır. Lokal ileri kanserlerde neoadjuvan tedavi sayesinde cerrahi öncesi tümör yanıtı başlatılır ve MKC'ye olanak sağlanır

**Radyoterapi:** Adjuvan radyasyon tedavisinde hedef, MKC veya mastektomi yapılmış hastalarda rezidü tümör hücrelerinin yok edilmesidir (36). Bu tedavi lokal nüksü azaltır, aynı zamanda meme kanserine bağlı sağkalımı ve genel sağkalımı artırır. Sadece MKC ile karşılaştırıldığında cerrahi sonrası radyoterapi alan hastalarda 10 yıllık nüks oranında %50 azalma saptanmıştır. Nüks oranında radyoterapiden sonraki bu azalma daha çok lokal nüks oranlarında görünmektedir. Aynı zamanda 15 yıllık meme kanserine bağlı ölüm riskinde de azalma olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir (36). Neoadjuvan tedavi almış hastalara MKC'den sonra patolojik yanıtlarından bağımsız olarak radyoterapi uygulanmaktadır, çünkü retrospektif çalışmalarla da gösterilmiştir ki, bu hastalar lokorejyonel nüks açısından yüksek risk taşırlar (37).

**Sistemik tedavi:** Meme kanserinde sistemik tedavi kararı hastalığın evresi, lezyonun patolojik ve moleküler özelliği, hastanın komorbid faktörlerinin detaylı değerlendirildiği multidisipliner yaklaşımla verilmelidir. Sistemik tedavi kemoterapi, hedefe yönelik tedavi, endokrin tedavi veya bunların kombinasyonunu içermektedir.

**Adjuvan kemoterapi:** Triple negatif meme kanseri alt grubuna dahil olan hastalarda adjuvan kemoterapi agresif kanser özelliklerinden dolayı tümör çapı 0,5 cm'den büyük olan ve/veya lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda önerilmektedir. Tümör çapının 0,5 cm'den az ve lenf nodu tutulumu olmayan üçlü negatif meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi kararının hasta bazında verilmesi önerilmektedir. HER2 pozitif alt grup meme kanserli hastalarda anti-HER2 (Trastuzumab) tedavisi ve kemoterapi kombinasyonu temel tedavi yöntemidir. Bu grup hastalarda tümör çapı 1 cm'nin üzerindeyse ve lenf nodu pozitifliği mevcutsa kemoterapi ile beraber Trastuzumab tedavisi başlanmalıdır. Hormon reseptörü (ER/PR) pozitif ve HER2 negatif moleküler alt tipe sahip meme kanserli hastalar için standart tedavi endokrin tedavidir.

Bu grup hastalarda tümör çapı 0,5 cm'nin altındaysa endokrin tedavi yeterli olmaktadır. St. Gallen 2019 konsensüs önerileri doğrultusunda evre III meme kanserli ve  $\geq 4$  lenf nodu pozitif olan hastalara endokrin tedaviye kemoterapi rejimlerinin eklenmesi önerilir. Lenf nodu pozitifliği olmayan veya 1-3 lenf nodunda tutulum saptanan, çapı  $>0,5$  cm olan hastalarda genomik test sonuçları ve risk skorlaması ile karar verilmesi önerilmektedir (38).

Hedefe yönelik tedaviler: Meme kanserinin moleküler özelliklerinin daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik tedavi ilaçları ile ilgili çalışmalar da artmıştır. Meme kanserlerinde %15-20 oranında HER2 ekspresyonu vardır ve bu olumsuz prognoza sebep olmaktadır (39). Bu alt grup kanserlerin tedavisinde Trastuzumab, Pertuzumab, Neratinib ve Lapatinib gibi ilaçlar onaylanmıştır (40). Trastuzumab tedavi süresi ile ilgili HERA çalışmasında 5000'den fazla hastanın 11 yıllık takip süresinde 1 yıl ve 2 yıl süre ile tedavi alan hastaların 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarında herhangi fark saptanmadı. Bu nedenle adjuvan Trastuzumab tedavisi için ideal süre 1 yıl olarak belirlenmiştir (41).

Endokrin tedavi: Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %75-80 oranında büyük bir bölümü hormon pozitifdir (2). Endokrin tedavi rejimleri bu grup hastalarda nüks ve mortalite üzerine olumlu sonuçlar veren esas tedavi yöntemidir (42). Hormon tedavisi olarak da bilinen endokrin tedavisi ER pozitif meme kanserli hastalarda hem neoadjuvan hem de adjuvan tedavi seçeneği olarak kullanılır ve primer tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrası bu tedavi 10 yıl süre ile devam ettirilir (4, 65, 66). Hormonal tedavi ile ilgili tarihsel süreç 19. yüzyılın sonlarında Beatson ve arkadaşlarının ooforektominin meme kanseri üzerine olan tedavi edici etkisinin ortaya çıkarmaları ile başladı (43). Daha sonra bu süreç hücreler üzerindeki östrojen sinyallerinin farklı şekillerde hedeflendiği üç esas endokrin tedavi stratejisinin oluşturulmasıyla ilerledi. Bu tedaviler, selektif östrojen reseptör modülatörleri(örn.Tamoksifen), selektif östrojen downregulatörleri (SERD) (örn. Fulvestrant) ve anastrozol inhibitörleri (AI) (örn. Letrozol) ile gerçekleştirilmektedir.

En erken endokrin tedavi ilacı olarak kullanılmaya başlanan SERM'ler 1970'lerin sonuna yakın onay aldı (44). SERM'ler ER $\alpha$  için ligand bağlanma bölgesinde yarışmalı inhibitör olarak etki eder ve reseptör aktivasyonunu engellerler (45). Meme dokusunda antagonist etki gösteren bu ilaçlar over ve kemik dokuları üzerinde parsiyel agonist etki ederler (68, 69). Tamoksifen, Toremifen ve Raloksifen FDA tarafından ER $\alpha$  meme kanserli hastaların tedavisinde kullanım için onay almış SERM grubu ilaçlardır (46).

SERM'lerin aksine Fulvestrantın tek onaylı ilaç olarak dahil olduğu SERD grubu, agonistik etkisi olmayan, ER antagonizmi gösteren etkiye sahiptir. Fulvestrantın birinci ve ikinci basamak tedavi seçeneği olarak ileri evre meme kanserinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (71, 72).

Endokrin tedavide kullanılan diğer üçüncü grup ilaç olan AI'ler vücutta östrojen üretiminin bloklanmasına neden olarak terapötik etki eder. Son on yılda hormon reseptör pozitif meme kanserli postmenopozal hastalar için adjuvan tedavide Tamoksifen, AI'leri veya bu ilaçların sıralı kullanıldığı çeşitli tedavi protokolleri geliştirildi. Meme kanseri için birincil koruma amaçlı Anastrozol ve Eksemestanın plaseboya göre değerlendirildiği çalışmalarda her iki ilacın yeni meme kanserinde azalmaya neden olduğu gösterildi (47)–(49). Postmenopozal meme kanserli hastalarda adjuvan Tamoksifen, Letrozol ve bu iki ilacın sıralı kullanımı karşılaştıran Breast International Group 1-98 (BIG 1-98) çalışmasında 8,1 yıllık takip sonucunda Letrozol ile tedavi edilen hastalarda hastalısız sağkalım açısından daha iyi sonuçlar elde edildi. Letrozolün kontralateral meme kanserini ilk 10 yılda azalttığı, fakat 10 yıldan daha uzun sürede bu etkinin görülmediği saptandı (50).

## **2. Tamoksifen**

On dokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru meme kanserlerinin premenopozal hastalarda ooferektomiye yanıt verdiğini bulan Beatson'dan sonra östrojenle ilişkili tümörlerin gelişiminin hormonal bloklama sayesinde kısıtlanabileceği öngörüldü. Yirminci yüzyılda adrenalectomi ve hipofizektomi gibi cerrahi girişimlerin meme kanseri tedavisinde uygulanmasına rağmen,

hastalık tedavisi için nonoperatif yaklaşımların bulunmasına olan ihtiyaç bu yönde çalışmaların artmasına neden olmuştur.

MER-25 ve Klomifen 1950'li yıllarda geliştirilen iki anti-östrojen madde idi. Walpole ve arkadaşları, 1963'te hormon ilişkili kanserlerin tedavisinde kullanılması amacıyla Klomifen üzerinde yaptıkları bir dizi kimyasal değişikliklerle ürettikleri ve Klomifenden farklı olarak katarakt gelişimine neden olmayan ICI 46474 molekülünü geliştirdiler. Daha sonra Tamoksifen olarak isimlendirilen bu molekülün meme kanserli hastalar üzerindeki faydasının araştırılmasına yönelik yapılan ilk klinik çalışma 1969'da postmenopozal 46 hasta ile gerçekleştirildi. Hastalara en az 3 ay olmakla, 10-20 mg Tamoksifen verildi. Bu çalışma ile başlayan ve sonra devam eden araştırmalar Tamoksifenin meme kanseri üzerine olan faydalarını ortaya çıkarması ile birlikte 1977'de Tamoksifen postmenopozal ileri evre meme kanserli hastalarda hormonal tedavi için onay aldı (51).

Tamoksifenin sentez ve saflaştırma aşamasında bu maddenin birbirinden farklı etkiye sahip iki izomeri olduğu görüldü. Trans izomeri anti-östrojenik etki gösterirken, cis izomeri saf östrojenik etkiye sahiptir (52).

Tamoksifenin tümör hücreleri üzerinde oluşturduğu anti-tümöral etkilerin hedef hücreler üzerindeki anti-östrojenik özellikleri nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Östrojenin hedef hücrelerdeki östrojen reseptörüne bağlanması sonucu hücrelerde bir takım değişiklikler oluşmaktadır. Östrojen-ER kompleksi, östrojen yanıt elemanları olarak da adlandırılan DNA dizilerinde kimyasal değişime neden olur ve bu DNA dizilerine bağlanır.

Koaktivatörlerle birleşmesi sonrası RNA polimeraz II aktive olarak hücrelerde gen aktivitesi düzenlenir. Bu moleküler olaylar zincirinde Tamoksifen östrojenin ER'ne bağlanmasını yarışmalı şekilde inhibe ederek etki gösterir. Tamoksifen ile ER bağlanması sonucu oluşan kompleks östrojene hassas genlerin östrojen yanıt elemanlarına bağlanır. Bu kimyasal etkileşim sonucu hedef hücrelerde aktivasyon fonksiyonu yapan AF2 molekülü etkisiz duruma gelir ve sadece AF1 molekülü kendi fonksiyonunu korur. Tamoksifen etkisi altında hedef hücrelerde gerçekleşen tüm bu moleküler ve

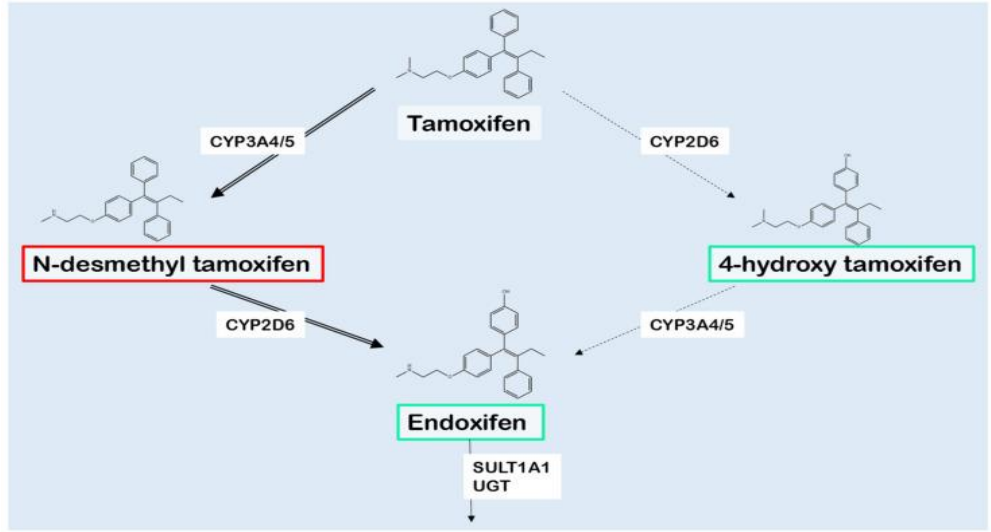


kimyasal değişiklikler hücresele döngünün G1 aşamasının bloklanması ve hücre proliferasyonunun yavaşlaması ile sonuçlanır (53), (54).

Bu esas etki mekanizması dışında Tamoksifenin bazı yardımcı etki mekanizmaları ile de hücre döngüsüne etki ettiği gösterilmiştir. Sitokin seviyesindeki lokal veya sistemik değişimlere neden olarak neoplastik meme epitel hücreleri üzerinde etki gösterebilir (55). Tamoksifen neoplastik meme hücreleri üzerine negatif parakrin etki gösteren Transforme Büyüme Faktörü – beta (TGF-  $\beta$ ) sentezinde artmaya neden olur (56). Meme kanserinde malign hücreler üzerinde mitojenik etki gösteren insülin benzeri büyüme faktörünün(IGF-1) sentezi Tamoksifen etkisi altında azalmaktadır. Tamoksifen aynı zamanda anti-anjiojenik etki yapar (57), (58).

### **2.1. Tamoksifen Metabolizması**

Tamoksife vücutta farmakolojik aktivitesini gösterebilmesi için karaciğerde bir-birini izleyen ve çeşitli enzimlerin rol aldığı reaksiyonlarla aktif metabolitlerine dönüştürülür. Metabolitlerinin hedef hücreler üzerindeki etkisi Tamoksifenden daha fazla olduğu için Tamoksifenin bir ön ilaç olduğu kabul edilir (45). Tamoksifenin faz I metabolizması karaciğerde esas olarak CYP2D6 enzimi ile hidrosilasyon ve demetilasyon aşamalarından sonra 4-hidroksi-tamoksifen (4-OH-TAM) ve N-desmetil-tamoksifen oluşması ile gerçekleşir (59). Sonraki aşamada bu iki metabolit Tamoksifen metabolitleri arasında en güçlü etkiye sahip metabolit olan endoksifene (4-hidroksi-N-desmetil tamoksifen) dönüştürülür. Tamoksifen ile kıyaslandığında 4-OH-TAM ve endoksifen östrojen reseptörlerine yaklaşık 100 kat daha fazla afinite ile bağlanmaktadır. Fakat endoksifenin plazma konsantrasyonu 4-OH-TAM'a göre 5-10 kat daha fazla olduğu için Tamoksifenin ana metaboliti olarak kabul edilmektedir. Bu metabolik süreçlerde CYP2D6 enzimi ile beraber diğer CYP izoformları da (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2)metabolizmaya katılmaktadırlar (Şekil 1) (60).



**Şekil-1:** Tamoksifen ve metabolitlerinin ana biyotransformasyon şeması (61)

Karaciğerde Tamoksifen ve metabolitleri faz II konjugasyon reaksiyonları ile (sülfatlama ve glükronidasyon) elimine edilirler. Elimine edilecek maddelerin çözünürlük ve atılımının kolaylaşması için sülfotransferaz enzimi aracılığıyla sülfonil grubunun nükleofilik gruplara transferi gerçekleştirilir. Tamoksifenin glükronidasyon yolu ile detoksifikasyonu ise yine karaciğer hücrelerinde Tamoksifenle glükronik asitin konjugasyonu ile gerçekleşmektedir (62).

## 2.2. Tamoksifenin Meme Kanserinde Yeri

Meme kanserinde adjuvan Tamoksifen tedavisi ile ilgili 2011 yılında yayınlanan Early Breast Cancer Collaborative Group (EBCTCG) çalışmasında (54523 hasta, ortalama takip süresi 15 yıl), Tamoksifen tedavisi alan ve almayan hastaların izlem sonuçlarına göre 5 yıl Tamoksifen verilmiş 21457 hastanın incelendiği 20 çalışmada ER pozitif hastalarda 5 yıllık Tamoksifen tedavisinin meme kanserine bağlı ölüme riskinde %30 ve nüks riskinde ise %38 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (63). Tamoksifenin bu etkisi hasta yaşından, progesteron reseptör durumundan, menopozal durum, kemoterapi rejimi ve tümör özelliklerinden bağımsız olarak tüm hastalarda görülmekte idi. Beş yıl süre ile adjuvan Tamoksifen tedavisinin 0-4 yıl arası nüks görülme riskini yarı-yarıya, sonraki 5-9 yıllık tedavi sürecinde ise bu riski 1/3 oranında azalttığı izlendi.

Medyan 15 yıllık izlem sonucunda kontrol grubu ve 5 yıl Tamoksifen tedavisi almış grup karşılaştırıldığında:

- Kanser nüksü açısından %13 azalma
- Meme kanserine bağlı ölüm riski ile ilgili %9 azalma
- Tüm yaş gruplarında kontralateral meme kanseri riskinde azalma (%3,2'lik azalma)

- Endometrium kanserinde 2,4 kat artış görülmüş olup, özellikle postmenopozal kadınlarda daha fazla olmakla, 45 yaş altı kadınlarda risk minimum idi

- Serebrovasküler olay(SVO), tromboembolik ve kardiyovasküler patolojiler için değerlendirildiğinde gruplar arasında belirgin fark yoktu

Tamoksifen adjuvan tedavi olarak hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda kullanılmaktadır. Meme kanserinin endokrin tedavisindeki amaç östrojen hormonunun yapım veya fonksiyonunun engellenmesidir. Bu nedenle adjuvan Tamoksifen tedavisi verilen premenopozal hastalarda tedavi sürecinde over ablasyonu (OA) veya over supresyonu (OS) yapılmalıdır. EBCTCG'nin 2005'te 15 yıllık takip verilerinin sonuçlarına göre OA veya OS'nin meme kanseri tedavisinde nüks riskini %4,3 ve ölüm riskini ise %3,2 azalttığı gösterilmiştir (64).

Meme kanseri alt grupları arasında hormon reseptörü pozitif grup uzun süre sessiz şekilde devam edebilen kronik seyirli hastalık olduğu için, bu hastalarda görülen nükslerin %50'si ve ölümlerin ise %66'sı ameliyattan sonraki 5 yıldan sonra izlenmektedir (65), (66). Bu nedenle endokrin tedavi sürelerinin uzatılmasına ait çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmalardan NSABP (National Surgical Adjuvan Breast and Bowel Project) B14 çalışmasına dahil edilen ER pozitif ve lenf nodu metastazı olmayan 5 yıllık adjuvan Tamoksifen tedavisi almış 1172 hasta plasebo ve 5 yıl daha Tamoksifen alacak gruplara ayrıldı. Yedi yıllık ortanca takip süresinde plasebo grubunda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilgili sonuçlar

Tamoksifen grubuna göre daha iyi izlendi. Tamoksifen grubunda yan etkiler (endometriyal kanser, iskemik kardiyak patolojiler ve SVO) daha çok izlenmiştir (67).

Uzun süreli Tamoksifen tedavisi ile ilgili diğer bir çalışma olan ATLAS (Adjuvan Tamoxifen Longer Against Shorter) çalışmasında hastalar iki grupta incelendi. Bunlar, 5 yıl Tamoksifen kullanan ve tedavisi sonlanan grup ve ikinci grup 5 yıl tedavi sonrasında 5 yıl daha Tamoksifen kullanan grup şeklinde randomize edildi. Östrojen reseptör pozitif 6846 hasta nüks ve sağkalım açısından değerlendirildi. Tamoksifen tedavisine devam edilen kolda nüks riskinin %3,7 ve meme kanserine bağlı ölümlerde anlamlı düşüş izlendi (%12,2'ye karşı %15). İlk dokuz yılda meme kanserine bağlı mortalitede gruplar arasında fark izlenmedi, fakat 10-14. yıllar arasında uzatılmış Tamoksifen tedavisi alan grupta anlamlı azalma izlendi (4).

NCCN kılavuzlarında da meme kanserli premenopozal hormon reseptörü (ER) pozitif hastalarda adjuvan endokrin tedavi olarak 5 yıl süre ile Tamoksifen ± OA/OS veya AI ± OA/OS tedavisi önerilen (kategori 1) tedavi rejimidir (Tablo 3) (68).

**Tablo-7:** Erken Evre Hormon Reseptör Pozitif Meme Kanserinde Menopoz Durumuna Göre Adjuvan Endokrin Tedavi Seçimi, Süresi ve Kanıt Düzeyleri (NCCN v.1 2019)

Tanıda menopoz durumu	İlk tedavi seçenekleri	İlk tedavi sonrası menopoz durumu	Tedavinin devamı
<b>Premenopozal</b>	Tamoksifen 5 yıl (kategori 1) ± OA veya OS (kategori 1)	Postmenopozal	AI 5 yıl (kategori 1) veya +5 yıl tamoksifen düşün (toplam 10 yıl)
	AI + OA veya OS (kategori1)	Premenopozal	+5 yıl tamoksifen düşün (toplam 10 yıl) veya Tedavisiz izlem

Tanıda menopoz durumu	İlk tedavi seçenekleri	İlk tedavi sonrası menopoz durumu	Tedavinin devamı
<b>Postmenopozal</b>	<p>AI 5 yıl (kategori 1) veya AI 2-3 yıl (kategori 1) veya Tamoksifen 2-3 yıl</p> <p>Tamoksifen 4,5-6 yıl</p> <p>AI kullanması kontrendike olan, veya AI tolere edememiş veya AI kullanmak istemeyen hastalar</p>		<p>AI +5 yıl düşün</p> <p>Tamoksifen'le ET'yi 5 yıla tamamlama (kategori1)</p> <p>AI ile ET'yi 5 yıla tamamlama, (kategori 1) veya</p> <p>AI'yi 5 yıla kadar kullan (kategori 2B) AI 5 yıl (kategori 1) veya</p> <p>Tamoksifen'i +5 yıl düşün, 10 yıla tamamlama</p> <p>5 yıl tamoksifen (kategori 1) veya 10 yıla kadar tamoksifen düşün</p>

**OA:** Ovaryan ablasyon; **OS:** Ovaryan supresyon; **AI:** Aromataz İnhibitörleri  
Kanıt düzeyi belirtilmemiş olanlar: Kategori 2A.

### 2.3. Tamoksifenin Yan Etkileri ve Tamoksifen Direnci

Tamoksifen antiöstrojenik özelliği nedeniyle meme dokusunda epitelyal hücreler üzerinde antiproliferatif etki göstermektedir (69). Aynı zamanda dokuya özgü olarak ER agonisti veya antagonisti şeklinde etkileri olduğu için ilacın kullanımı zamanı hastalarda çeşitli yan etki profilleri görülmektedir.

- Sıcak basmaları: Tamoksifenin en yaygın ve diskomfort oluşturan etkilerindedir. Antiöstrojenik etki ile santral sinir sisteminde termoregülatuar fonksiyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir (70).

- Cinsel işlev bozuklukları: Vajinal atrofi ve akıntı, vajinal kuruluk, disparoni gibi etkiler görülmektedir (71)

- Venöz trombemboli: Tamoksifen kullanımı trombemboli ile ilgili rölatif riskte 2-3 kat artışa neden olmaktadır. Tedavi sürecinde derin ven trombozu(DVT) ve pulmoner emboli (PE) riski için en riskli zaman ilk iki yıldır. Tamoksifen tedavisi alan ve almayan kadınlar karşılaştırıldığında tedavi alan grupta DVT/PE riski %1,2, almayan grupta ise %0,50 idi (72).

- Uterin patolojiler: Endometriyal polipler Tamoksifen tedavisi ile ilişkili en yaygın görülen endometrium patolojisidir. Dört yıldan fazla tedavi gören hastaların yaklaşık %11'inde polipler görülmektedir. NSABP –P2 çalışmasında incelenen 4693 postmenopozal hastanın Tamoksifen kullanımı zamanı endometriyal kanser oranı yıllık 2.25/1000, endometriyal hiperplazi 4.40/1000, endometriyal polip oranı ise 21.06/1000 olarak saptandı (73).

- Göz hastalıkları: Tamoksifenle tedavi sırasında gözde en sık katarakt riskinde artışa (%3,7) neden olmasının yanı sıra, daha az oranda reversibl makula ödemi ve kornea pigmentasyonu, irreversibl görme kaybı yarata bilen retinal birikmelere de neden olmaktadır(74).

Son birkaç dekatta endokrin tedavi meme kanserli hastaların sağ kalımında önemli rol olsa da, bu tedavilere gelişen direnç hastalığın mortal seyirinde ana sebeplerdendir (75). Meme kanserinde etkili bir tedavi olmasına

rağmen, uzun süreli Tamoksifen kullanımı hastaların yaklaşık 1/3'de direnç gelişimine neden olabilir(5).

Endokrin tedaviye direncin olası mekanizmaları:

- Tedavinin erken sonlandırılması ve uyumsuzluk
- İlaç metabolizmasını etkileyen tek nükleotid polimorfizmleri
- ER reseptör kaybı
- ESR 1 mutasyonları
- ER modifikasyonları
- Koaktivatör ve koruyucu moleküllerin bağlanma değişiklikleri
- Alternatif onkogenik yollar - artan büyüme faktör ekspresyonu (HER, EGF, İGF, MAPK, mTOR) (76).

### **3. Farmakogenetik**

Farmakogenetik, kalıtsal farklılıklar nedeniyle ilaçların bireyler arasındaki farklı metabolizma ve etkilerini araştıran alandır (77). Farmakogenomik ise insanın karmaşık genetik yapısının genom dizinlemesi ile ortaya konulması ve yeni genlerin keşfi ile beraber bu genetik altyapıya dayalı ilaçların geliştirilmesi ile ilgilenen bilim dalıdır. Çoğu zaman bu iki terim literatürde birbirinin yerine kullanılmaktadır (78). Farmakogenetik çalışmalarda vücutta ilaç metabolizması farklılıklarına neden olan genetik polimorfizmlerle ilgili araştırmalara daha çok yer verilmektedir. Polimorfizm bireyler arasındaki DNA dizilim varyasyonlarıdır. Genom üzerine yapılan incelemelerde yaklaşık 2000 – 2500 nükleotidde bir, insanlar arasında varyasyonun saptandığı tek nükleotid polimorfizmi olduğu düşünülmektedir (79).

#### **3.1. Polimorfizm ve SNP**

Tek bir genetik lokus tarafından kodlanan iki allel tarafından kalıtılan bir özelliğin kalıtımına katılan bu allellerden en az görülen allelin popülasyonda %1 ve daha fazla oranda görülmesi genetik polimorfizm olarak

bilinmektedir(80). Bu genetik değişimin büyük bir bölümü SNP'ler tarafından oluşturulur. Tüm insan genomunun yaklaşık olarak üç milyar nükleotid içerdiği ve değişimler 300 baz çiftinde bir olduğu için SNP sayının yaklaşık olarak 10 milyon civarı olduğu tahmin edilmektedir. Tüm bu polimorfizmlerin sadece %1'lik bir bölümü fonksiyonel sonucu olan gen dizilimi oluşturur. Kabaca hesaplanırsa bu insanlar arasındaki sonsuz kombinasyonların oluşturulabileceği 100 000 polimorfik alana denk gelir. İlaç metabolizmasını ilgilendiren genetik polimorfizmler bu polimorfik değişimlerin çok küçük bir kısmını oluşturur (81).

Tek nükleotid polimorfizmleri etkileri aminoasit kodlanmasında değişimler şeklinde görülebileceği gibi(nonsinonim SNP), herhangi değişiklik oluşturmayan SNP'ler(sinonim SNP) de mevcuttur. Ayrıca gen ekspresyonunda, mRNA stabilitesinde, mRNA veya proteinlerin hücresel yerleşiminde değişiklikler yaparak hastalık oluşturabilirler (82).

### **3.2 CYP2D Gen Ailesi**

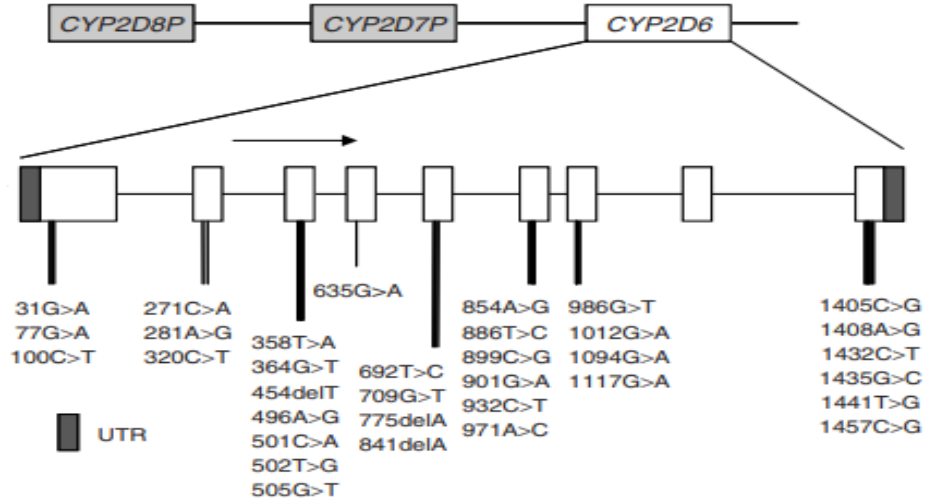
#### **3.2.1 CYP2D Gen Lokusu**

CYP2 ailesi 16 psödogen ve 16 normal gen tarafından oluşturulan 13 alt familyayı kapsamaktadır. Kimura ve arkadaşları tarafından ilk defa izole edilen ve spesifik baz dizilimi ortaya konan CYP2D lokusunda yerleşmiş olan CYP2D CYP2 ailesinin bir alt ailesidir. İnsan genomunun analizi 57 gen kodlanmasında rol alan 18 sitokrom P450(CYP) ailesinin olduğunu göstermiştir. Bu 18 aile içinden en çok gen içerenler CYP2, CYP3 ve CYP4 aileleridir (83). CYP2D6, CYP2D alt ailesine ait olup, insan genomunda bu alt ailenin fonksiyonelliği olan tek gendir.CYP2D6 geni CYP2D7 ve CYP2D8P ile beraber 22q13.1 kromozomunda lokalizedir. Bu lokusta yerleşmiş 3 gen arasında %92-97 oranında nükleotid benzerliği mevcut olsa da, CYP2D7 ve CYP2D8P genlerine tam inaktivasyon mevcuttur. CYP2D8P psödogenine kıyasla CYP2D7P psödogeni CYP2D6 geni ile daha fazla benzerlik göstermektedir. CYP2D7P'ye ait 1. ekzonda oluşan insersiyon translasyonun erken sonlanmasına neden olan okuma çerçevesi değişikliğine sebep olur.



CYP2D8P ise kendisinde birçok insersiyon ve delesyonları barındıran, okuma çerçevesinin kapalı olduğu bir psödogenidir.

CYP2D6 geni 497 aminoasitten oluşan protein kodlanmasında görev alan 4 383 baz çiftine sahip 7 intronla birbirinden ayrılmış 9 ekzon içerir (Şekil 2) (84), (85).



Şekil-2: CYP2D gen kümesi ve CYP2D6'nın ortak SNP'leri (86).

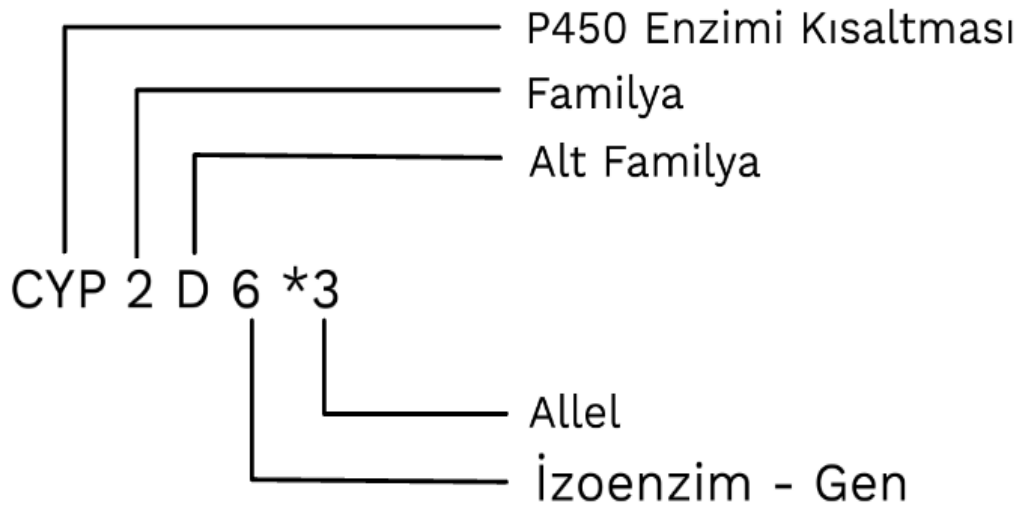
CYP: Sitokrom P450, UTR: Çevrilmemiş bölge

### 3.2.2 CYP2D6 Geni ve Adlandırılması

CYP2D6 çok sayıda allele sahip olduğu için, ortak dil oluşturmak adına genotip ve fenotip özellikleri de göz önünde bulundurularak oluşturulmuş uluslararası bir terminoloji kılavuzu kullanılmaktadır. Kılavuza göre, CYP2D6'ya ait alleller CYP2D6'dan sonra yazılan yıldız işareti (\*) ile belirtilir. Alleller arasında ortak mutasyonlu, fakat farklı gen dizini değişimi saptanan alt üyeleri allel numarasından sonra yazılan bir harf ile belirtilir (Örnek: CYP2D6\*10B). Adlandırılmada kullanılan sisteme göre baktığımızda; CYP2D6\*3 kısaltmasında CYP sitokrom P450'yi, 2 rakamı familya numarasını, D harfi ait olduğu alt familyayı, 6 rakamı spesifik izoenzimi, \*3 ise alleli ifade etmektedir. Diğer taraftan gen duplikasyonları CYP2D6\*MxN sistemi ile gösterilir. Buradaki N kopya sayısını gösterir (Şekil 3) (87).

CYP2D6 geni nokta mutasyonları, insersiyon, duplikasyon ve delesyon sonucu oluşan ve kodlanan enzimde enzim aktivitesini artırıcı, azaltıcı veya aktivite değişikliğine neden olmayan etkiler gösterebilen 100'den fazla allelik varyantına sahiptir (85), (88), (89).

Aminoasit değişikliklerine sebep olarak sentez edilen enzimin aktivitesini, stabilliğini, substrata olan spesifikliğini değişmesine neden olan CYP2D6 genine ait nokta mutasyonları ilaç metabolizması ile ilişkili enzimlerde en sık saptanan fonksiyonel mutasyonlardır (85).



**Şekil-3:** CYP2D6 gen ve allellerinin adlandırılması

CYP2D6 tarafından metabolizması sağlanan ilaçların/substratların çoğu lipofilik bazlar, antidepressanlar, antiaritmik ilaçlar, antiemetikler, beta-blokerler, opioidler grupuna dahildir (90).

### 3.2.3 CYP2D6 Allelleri

Fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak iki grupta incelenen CYP2D6 allellerinden fonksiyonel gruba ait olan alleler de birey ve popülasyonlar arasındaki farklı enzim aktivitesine sebep olan normal, azalmış ve artmış fonksiyon gösteren allellere ayrılmaktadır (8). Null veya boş alleller olarak da adlandırılan nonfonksiyonel alleller tarafından fonksiyonel protein kodlanması olmadığı için enzim aktivitesi de göstermedikleri bilinmektedir (91).

Gen diziliminde herhangi değişim saptanmayan durumlarda CYP2D6 için \*1 alleli atanarak, bu gen dizilimine sahip bireyin normal enzim aktivitesi göstereceği düşünülür. Aynı zamanda \*2, \*33 ve \*35 alleleri de normal aktivite gösteren alleller olarak kabul edilmektedir. Azalmış aktivite gösteren enzim sentezlenmesine neden olan fonksiyonel alleller içinde \*9, \*10, \*17 ve \*41 alleleri vardır. \*3,\*4,\*5 ve \*6 alleleri ise inaktif enzim kodlanmasına neden olurlar (Tablo 4). Yapılan çalışmalarda allelerin görülme sıklığında belirgin etnik farklılıklar olduğu görülmüştür. Afrika'da \*17 alleli, Asya'da \*10 alleli ve Kafkasya'da ise \*3,\*4,\*6 ve \*41 allellerinin daha sık görüldüğü saptanmıştır (9), (92).

**Tablo-8:** Fonksiyon durumuna göre alel dağılımı (Seçilmiş CYP2D6 alellerinin aktivite durumları) (Dean, 2012) (99)

<b>Alel tipi</b>	<b>CYP2D6 alelleri</b>
Normal fonksiyon gösteren ya da yabancı tip aleller	*1, *2, *33, *35, *48, *53
Azalmış aktivite gösteren aleller	*9, *10, *14B, *17, *29, *41, *49, *50, *54, *55, *59, *72
Aktivite göstermeyen alleller (inaktif alel)	*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *15, *19, *20, *21, *36, *38, *40, *42, *44, *47, *51, *56, *62
Gen Duplikasyonu	*1xN, *2xN, *35xN

Bireylerin sahip olduğu farklı allellerin çeşitli kombinasyonları sonucu oluşan CYP2D6 genotipine göre 4 farklı metabolizör fenotip grubu belirlenmiştir (89), (91):

- Zayıf metabolizör (Poor Metabolizers) – ZM (PM)
- Orta metabolizör (Intermediate Metabolizers) – OM (IM)
- Normal metabolizör (Extensive Metabolizers) – NM (EM)
- Hızlı metabolizör (Ultrarapid Metabolizers) – HM (UM)

Normal metabolizör grup bireyler arasında en sık (%70-80) rastlanan fenotip grubudur. Genotip olarak bu bireyler 2 normal fonksiyon gösteren allel

(\*1/\*1) veya 1 normal ve 1 azalmış fonksiyon gösteren allele(\*1/\*41) sahiptirler (93).

Orta metabolizör bireyler 2 azaltılmış fonksiyonel aktivite gösteren allel veya 1 aktif ve 1 inaktif allel kombinasyonlarından oluşan genotipe sahiptir (89).

Zayıf metabolizör, genotipinde tam aktivite gösteren allel bulundurmayan bireylerdir (1 azalmış fonksiyon/1 fonksiyon göstermeyen - \*4/\*41 veya 2 adet fonksiyonel olmayan allel taşıyan \*4/\*4). Bu bireylerde enzimatik aktivite ya yoktur, ya da minimal seviyededir (91).

Hızlı metabolizör, 2'den fazla normal fonksiyon gösteren allel kopyasına sahip bireylerdir. Bu bireyler, ultra hızlı metabolizörler (UM) olarak sınıflandırılır. UM bireyler normalden daha fazla metabolize edici etkileri olduğu için ilaç metabolizmasının ve dolayısıyla eliminasyonun hızlanmasına ve tedavi başarısında azalmaya neden olabileceği gibi, vücutta ilaç metabolitlerinin artmasına bağlı yan etki görülme sıklığı artar (94).

#### **3.2.4. CYP2D6 Gen Polimorfizmi ve Tamoksifen**

CYP2D6 karaciğerde tüm sitokrom proteinlerin sadece %2 gibi küçük bir kısmını oluşturmasına rağmen, sık kullanılan ilaçların yaklaşık olarak %25'lik bir bölümünün metabolik sürecinde yer almaktadır (6). CYP2D6 bir ön ilaç olan Tamoksifenden esas aktif metaboliti olan endoksifenin oluşturulmasından sorumludur(95). Bireyler arasındaki CYP2D6 ilişkili genetik çeşitlilik, endoksifen oluşumu ve buna bağlı tedavi sonuçlarında farklılık oluşturan enzim aktivitesine sebep olmaktadır. Şimdiye kadar CYP2D6 geni ile ilişkili olarak yaklaşık 150 SNP ve 100 allelik varyantının olduğu bildirilmiştir (7). Allel kombinasyonlarına bağlı olarak bireyler farklı enzim aktivitesine sahip olmaları nedeniyle zayıf, orta, normal ve ultrahızlı metabolizör gruplar şeklinde gruplanmasına ek olarak, diğer bir yaklaşım ise her bir allel için aktivite puanı verilerek bireylerin genotipe dayalı olarak fenotipinin belirlenmesidir. Bu yaklaşımda normal fonksiyon gösteren allelere 1 puan, azalmış fonksiyon gösteren allelere 0,5 puan ve fonksiyon göstermeyen boş allellere ise 0 puan atanır. Diplotipi belirlenen bireyin fenotipe atanması bu aktivite puanlarının

toplamına göre hesaplanan aktivite skoruna uygun olarak yapılmaktadır. Zayıf metabolize edici fenotipde aktivite skoru 0, orta metabolize edici bireylerin aktivite skoru 0,25-1, normal metabolize edici bireyler 1,25-2,25, ultrahızlı metabolize edici bireylerde ise hesaplanan aktivite skoru 2,25'den büyüktür(14).

CYP2D6 geninde olan bireyler arası varyasyon Tamoksifenin aktif metaboliti olan endoksifenin plazma konsantrasyonunda olan farklılıkların yaklaşık olarak %50'lik bir kısımdan sorumlu bir etken olarak düşünülüyor(96).

Tamoksifen tedavisinde CYP2D6 polimorfizmlerine bağlı kötü tedavi sonuçlarına ek olarak, tedavi sürecinde CYP2D6 enzim inhibisyonuna neden olan ilaçların kullanımı da tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle tedavi sırasında gelişen sıcak basmaları için kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörü antidepressan ilaçlar, homozigot vahşi tip genotipe sahip hastalarda bile değiştirilmiş Tamoksifen aktivitesi görülmesine neden olabilmektedir (61). Tablo 5'te CYP2D6'yı inhibe eden ilaçların bazıları gösterilmiştir.

**Tablo-9:** CYP2D6 enzimini inhibe eden ilaçlar (97)

<b>CYP2D6 İnhibitörleri</b>	
<b>Güçlü İnhibitörler</b>	<b>Zayıf İnhibitörler</b>
Bupropion	Duloksetin
Fluoksetin	Mirabegron
Paroksetin	Darifenasin
Kinidin	Sinakalset
Tipranavir	Terbinafin
Dakomitinib	Tioridazin

Meme kanseri tedavisinde Tamoksifen ve CYP2D6 genotipi ile ilişkili yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışma grubu ve gönüllülerden oluşan, klinikte tedavi süreci ve hasta bakımı ile ilgili olarak farmakogenetik testlerin kullanımı ile ilgilenen uluslararası bir konsorsiyum olan Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu tarafından CYP2D6 genindeki varyasyonların neden olduğu enzimatik aktiviteye bağlı olarak Tamoksifen tedavisi için kılavuz oluşturmuştur. Periyodik olarak güncellenen bu kılavuzun

amacı, CYP2D6 ile ilgili genetik testlerin yorumlanması için bilgilerin elde edilmesi ve klinisyenler için bu bilgiler doğrultusunda Tamoksifen tedavisine rehberlik edecek önerilerin hazırlanmasıdır. Kılavuza göre ultrahızlı ve normal metabolize edici fenotipe sahip hastalarda, önerilen standart Tamoksifen alımından sonra serum endoksifen düzeyleri terapötik konsantrasyona ulaştığı için bu hastalarda doz değişikliği yapılmasına gerek yoktur. Zayıf ve orta metabolizör fenotipe sahip bireylerde normal metabolizörlere kıyasla daha düşük endoksifen seviyesi ve hastalısız sağkalım beklenir. CPIC kılavuzlarında bu hastalar için postmenopozal dönemde aromataz inhibitörü, premenopozal dönemde ise over supresyonu ile birlikte aromataz inhibitörü kullanımı önerilmektedir. Eğer aromataz inhibitörü kullanımı için kontrendikasyon varsa Tamoksifen dozunun 40 mg/gün'e kadar artırılması önerilmektedir (14).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın deneysel süreçleri Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma Helsinki bildirisine kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlanmıştır. Çalışma öncesi Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma Etik Kurulu'ndan 2022 – 7/49 numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

### 2.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

#### 2.1.1. Kullanılan Cihazlar

Soğutmalı Santrifüj (Beckman Coulter, ABD)

Vorteks (VELP Scientifica, İtalya)

-80°C derin dondurucu (Panasonic, Japonya)

-20°C derin dondurucu (Bosch, Türkiye)

UV-Vis Spektrofotometre/Nano Drop (Beckman Coulter, ABD)

Class II Laminar Flow Steril Kabin (Labogene, Danimarka)

StepOnePlus™ System Real Time- PCR (Applied Biosystems, ABD)

Plate santrifüj (Thermo Fisher Scientific, ABD)

#### 2.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Etanol (Sigma Aldrich, ABD)

İzopropanol (Sigma Aldrich, ABD)

E.Z.N.A.® Blood DNA Mini Kit (Omega Bio-tek, ABD)

MicroAmp™ Optical 96-Well (Thermo Fisher Scientific, ABD)

TaqMan® SNP primer Assays (Thermo Fisher Scientific, ABD)

TaqMan® TaqPath ProAmp Master Mix (Thermo Fisher Scientific, ABD)

MicroAmp™ Optical Adhesive Film (Thermo Fisher Scientific, ABD)

10 µl, 200 µl ve 1000 µl steril pipet ucu (Isolab, Almanya)

1.5 ml ve 0.75ml ve 0.2 steril eppendorf tüp (Isolab, Almanya)

## **2.2 Yöntem**

### **2.2.1 Hastaların Seçimi**

Çalışmaya 2008 – 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi kliniğinde östrojen reseptörü pozitif meme kanseri tanısı olan, meme kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış ve adjuvan endokrin tedavi olarak Tamoksifen tedavisi almış 65 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, tanı tarihleri, ek sistemik hastalıkları, ailede kanser hastalığı öyküsü, kullandıkları ek ilaçlar, menopozal durumları, tümör lokalizasyonu, yapılan cerrahi tedavi yöntemi ve tarihleri, tümörün histopatolojik özellikleri, lenf nodu durumu, lokal nüks, sistemik metastazlar, nüks ve mortalite tarihleri, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi tedavileri, adjuvan radyoterapi tedavileri, hedefe yönelik tedavileri, Tamoksifen başlama tarihleri ve kullanım süreleri, sağkalım süreleri kaydedildi. Çalışmada, 65 hastaya ait kan materyalinden elde edilen DNA örnekleri kullanılmıştır.

### **2.2.2 Kan Materyallerinin Toplanması**

Kullanılan periferik kan örnekleri 65 hasta bireyin her birinden onam alındıktan sonra, kontrol kan tetkikleri ile birlikte 1 kez, 2 tüp (toplam 6 ml) olacak şekilde mor kapaklı EDTA'lı tüplere alınmıştır. Kan alma işlemi Bursa Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi AD'da gerçekleştirilmiştir. Kan örnekleri etiketlenerek, DNA izolasyonunun yapılacağı işlem basamağına kadar -80°C'de saklanmıştır.

### **2.2.3 Periferik Kandan DNA İzolasyonu**

Mevcut tez çalışması dahilinde toplanan periferik kan materyallerinden DNA izolasyonu için E.Z.N.A.® Blood DNA Mini Kit (Omega Bio-tek, ABD) protokolü takip edilmiştir. Bu protokol dahilinde, kit içeriğinde yer alan 1000 µl NL buffer 1.5 ml'lik eppendorf tüp içerisine alınır. 400 µl kan örneği NL buffer



üzerine eklenir. Bu karışım 5 kez tüp alt-üst edilerek karıştırılır. Karışım, 10.000 g'de 30 sn santrifüj edilir. Üst kısımda kalan süpernatant dökülür. Dipte kalan pellet üzerine her bir örnek için 200 µl XL buffer ve 2 µl proteinaz K karışımı eklenir ve 30 sn vortekslenir. 65°C'de 5 dk inkübe edilir. Örnek rengi kırmızıdan yeşile döndüğünde 200 µl %100 izopropanol eklenir. Tüp 20-30 kez nazikçe çevrildikten sonra 14.000 g'de 5 dk santrifüj edilir. Sonraki aşamada süpernatant dökülür ve pellet üzerine 200 µl %70'lik etanol eklenir ve vorteks gerçekleştirilir. 14.000 g'de 2 dk santrifüj edilir. Süpernatant dökülür. 5-10 dk inkübasyondan sonra 100 µl dH<sub>2</sub>O eklenir ve 1 dk vortekslenir. 65°C'de 1 saat inkübe edilir. Bir sonraki deney aşamasına kadar +4°C'de saklanır.

#### 2.2.4 Spektrofotometre ile DNA Kalite Tayini

UV-VIS spektrofotometre, elektromanyetik spektrumun ultraviyole ve görünüm aralıklarını ölçmeye yarayan bir cihazdır. DNA'nın bilinen spektrum aralığı 260 nm'dir. DNA miktarı incelenirken bu aralık kullanılır. Bu aralığın bulunması için spektrometre ile tüm aralıklarda örneğe ışın gönderilir. Spektrometre'den gönderilen ışık ile fotometreye ulaşan ışık arasındaki fark bize absorblanma miktarını verir. Maksimum 100 µl elüsyon hacminde elde edilen DNA'ların kalite tayininde spektrofotometrik A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> oranı, µg/ml cinsinden konsantrasyonları analiz edilmiştir (Tablo 6).

**Tablo-10:** Elde edilen DNA'lara ait kalite, konsantrasyon ve miktarsal veriler

Hasta	Stok	Optik dansite (OD)	Konsantrasyon	200 ng
H1	100 µl	1,8	95,3	2,098636
H2	100 µl	1,7	143	1,398601
H3	100 µl	1,63	405	0,493827
H4	100 µl	1,4	124,2	1,610306
H5	100 µl	1,3	315	0,634921
H6	100 µl	1,2	114	1,754386
H7	100 µl	1,9	98	2,040816
H8	100 µl	2,1	62	3,225806
H9	100 µl	1,7	118	1,694915

<b>Hasta</b>	<b>Stok</b>	<b>Optik dansite (OD)</b>	<b>Konsantrasyon</b>	<b>200 ng</b>
H10	100 µl	1,3	56	3,571429
H11	100 µl	1,9	211	0,947867
H12	100 µl	1,3	146	1,369863
H13	100 µl	1,8	243	0,823045
H14	100 µl	1,74	127,5	1,568627
H15	100 µl	1,5	609	0,328407
H16	100 µl	1,6	256,3	0,780336
H17	100 µl	1,7	112	1,785714
H18	100 µl	1,8	80	2,5
H19	100 µl	1,7	146	1,369863
H20	100 µl	1,8	53	3,773585
H21	100 µl	1,4	24,1	8,298755
H22	100 µl	1,2	159,11	1,256992
H23	100 µl	1,6	144	1,388889
H24	100 µl	1,3	44	4,545455
H25	100 µl	1,7	341	0,58651
H26	100 µl	1,8	240	0,833333
H27	100 µl	1,9	336	0,595238
H28	100 µl	1,7	175	1,142857
H29	100 µl	1,76	214,88	0,930752
H30	100 µl	1,783	105,7	1,892148
H31	100 µl	1,4	92,915	2,152505
H32	100 µl	1,7	251	0,796813
H33	100 µl	1,87	129,9	1,539646
H34	100 µl	1,5	86,44	2,313744
H35	100 µl	1,8	192	1,041667
H36	100 µl	1,3	132	1,515152
H37	100 µl	1,6	214	0,934579
H38	100 µl	1,7	33,46748	5,97595

<b>Hasta</b>	<b>Stok</b>	<b>Optik dansite (OD)</b>	<b>Konsantrasyon</b>	<b>200 ng</b>
H39	100 µl	1,8	43	4,651163
H40	100 µl	1,3	60	3,333333
H41	100 µl	1,2	53	3,773585
H42	100 µl	1,2	132	1,515152
H43	100 µl	1,48	103	1,941748
H44	100 µl	1,7	332	0,60241
H45	100 µl	1,7	45	4,444444
H46	100 µl	1,6	48	4,166667
H47	100 µ	2	82	2,439024
H48	100 µl	1,2	119	1,680672
H49	100 µ	1,4	295	0,677966
H50	100 µl	1,73	291	0,687285
H51	100 µl	1,8	102	1,960784
H52	100 µl	1,2	132	1,515152
H53	100 µl	1,6	156	1,282051
H54	100 µl	1,6	45	4,444444
H55	100 µl	1,7	76	2,631579
H56	100 µl	1,6	87	2,298851
H57	100 µl	1,7	431	0,464037
H58	100 µl	1,7	298	0,671141
H59	100 µl	1,3	413	0,484262
H60	100 µl	1,345	182	1,098901
H61	100 µl	1,7	245	0,816327
H62	100 µl	1,7	356	0,561798
H63	100 µl	1,8	55	3,636364
H64	100 µl	1,7	111	1,801802
H65	100 µl	1,8	312	0,641026

### 2.2.5 CYP2D6 Genotipleme Analizi

Geleneksel olarak genotipleme, moleküler araçlar kullanılarak biyolojik popülasyonları tanımlamak için DNA sekanslarının kullanılmasıdır. Bir bireyin ebeveynlerinden miras aldığı alelleri ortaya çıkarır. Genotip analizi, TaqMan® TaqPath ProAmp Master Mix ve TaqMan® SNP primerleri ile rs16947, rs35742686, rs3892097, rs5030655, rs5030656, rs1065852, rs28371706 ve rs28371725 bölgeleri incelenmiştir. Analiz için kullanılan reaksiyon (rxn) içeriği şu şekildedir (Tablo 7);

**Tablo-11:** Primerlerin analizi için kullanılan reaksiyon içeriği

<b>Reaksiyon miktarı</b>	<b>10 µL</b>
TaqPath™ ProAmp™ Master Mix	5.0 µL
TaqMan™ SNP Genotyping Assay (20X)	0.5 µL
Genomik DNA	2 µL (minimum 0,2 ng/µL)
Nükleaz içermeyen dH <sub>2</sub> O	2.5 µL
Total rxn miktarı	10 µL

İncelenen SNP primerlerine ait rs numaraları ve incelenen polimorfizmlere ait bilgiler Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo-12:** SNP primerlerine ait bilgiler

No	SNP ID	Rs (Referen ce SNP)	Polimorfi zm	Sekans
*2	C27102425_ 10 SNP ID: CYP2D6	rs16947	A/G Transition Substitution	GAGAACAGGTCAGCCACCACTATGC[ A/G]CAGGTTCTCATCATTGAAGCTGC TC
*3	C32407232_ 50 SNP ID: CYP2D6	rs35742686	T/- Insertion Deletion	GGCTGGGCTGGGTCCCAGGTCATCC[ T/]GTGCTCAGTTAGCAGCTCATCCAC
*4	C27102431_ D0 SNP ID: LOC102723 72	rs3892097	C/T Transition Substitution	AGACCGTTGGGGCGAAAGGGGCGTC[ C/T]TGGGGGTGGGAGATGCGGGTAA GGG
*6	C32407243_ 20 SNP ID: LOC102723 72	rs5030655	A/- Insertion Deletion	AGGCAGGCGGCCTCCTCGGTCACCC[ A/- ]CTGCTCCAGCGACTTCTTGCCCAGG
*9	C32407229_ 60 SNP ID: CYP2D6	rs5030656	CTT/- Insertion Deletion	CCCCACCGTGGCAGCCACTCTCAC[C TT/- ]CTCCATCTCTGCCAGGAAGGCCTC
*10	C11484460_ 40 SNP ID: LOC102723 72	rs1065852	A/G Transition Substitution	CCGGGCAGTGGCAGGGGGCCTGGTG [A/G]GTAGCGTGCAGCCCAGCGTTGG CGC
*17	C2222771_A 0 SNP ID: LOC102723 72	rs28371706	G/A Transition Substitution	ACGCGGCCCGAAACCCAGGATCTGG[ G/A]TGATGGGCACAGGCGGGCGGTC GGC
*41	C34816116_ 20 SNP ID: CYP2D6	rs28371725	C/T Transition Substitution	TTCATGGGCCCCCGCCTGTACCCTT[ C/T]CTCCCTCGGCCCTGCACTGTTT CC

### 2.2.6 İstatistiksel Analizler

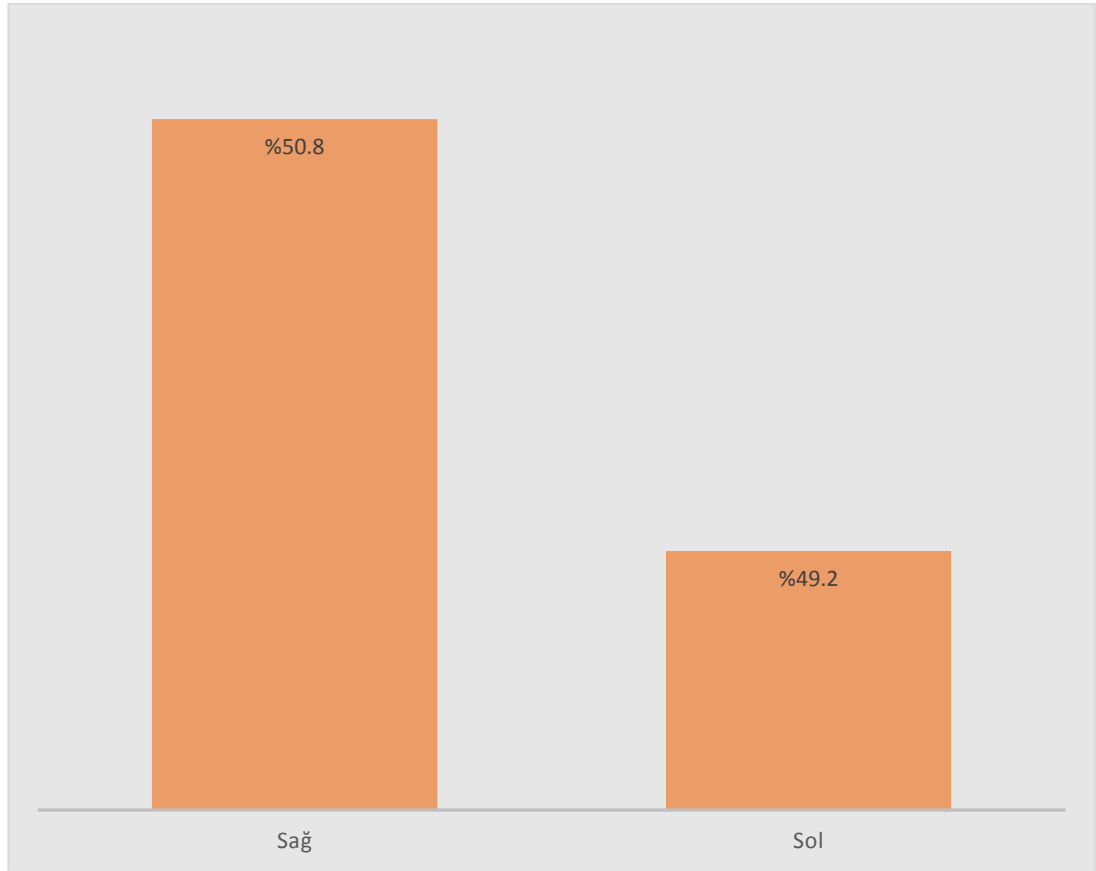
Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum: maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n(%) şeklinde ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre, gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler gruplar arasında ki-kare testi, Fisher'in kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Genel sağkalım süresine göre farklılıkları araştırmak amacıyla Kaplan-Meier analizi yapılmıştır ve yaşam eğrileri log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS ( IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21,0. Armonk, NY: IBM Corp. ) programı kullanılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya 2008 – 2021 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğinde meme kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan ve Tamoksifen tedavisi almış 65 kadın hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalar ER pozitif hastalar idi.

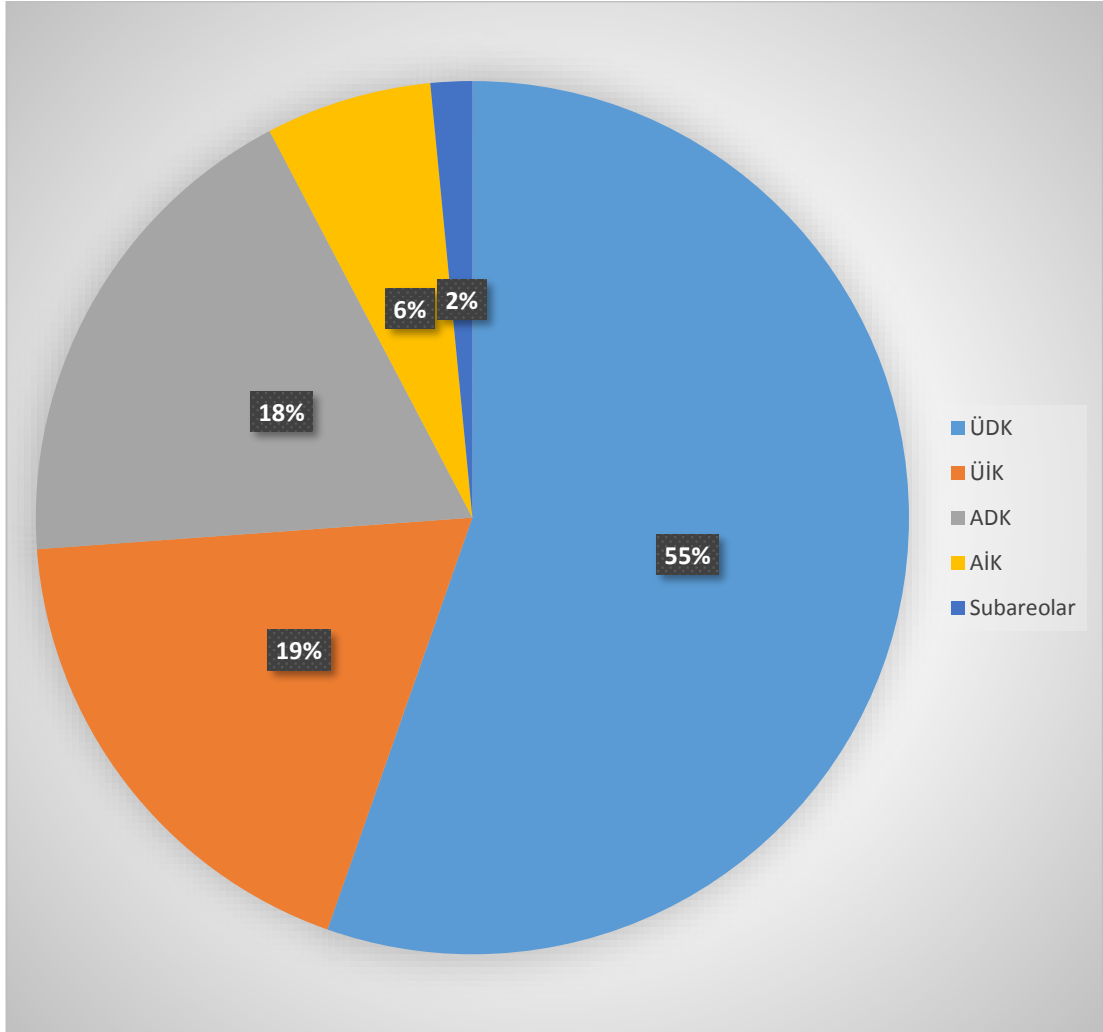
Hastaların yaş ortalaması  $40,71 \pm 7,68$  yıl, en genç hasta 24, en yaşlı hasta 65 yaşında idi. 62 hasta memede ele gelen kitle, iki hasta koltuk altında ele gelen kitle şikayeti ile başvurdu. Bir hasta ise rutin kontrol için yapılan tetkiklerde meme kanseri tanısı aldı. Hastaların ortalama takip süresi  $84 \text{ ay} \pm 42,06$  (6-243 ay) idi.

Tümör lokalizasyonu 33(%50,8) hastada sağ meme, 32(%49,2) hastada sol memede idi (Şekil 4).



Şekil-4: Hastaların meme kanseri lokalizasyonuna göre dağılımı

Tümörün memede yerleşim yerine göre %55 (n=36) ÜDK, %19 (n=12) ADK, %19 (n=12) ÜİK, %6 (n=2) AİK, %2 (n=1) subareolar yerleşimli idi (Şekil 5).

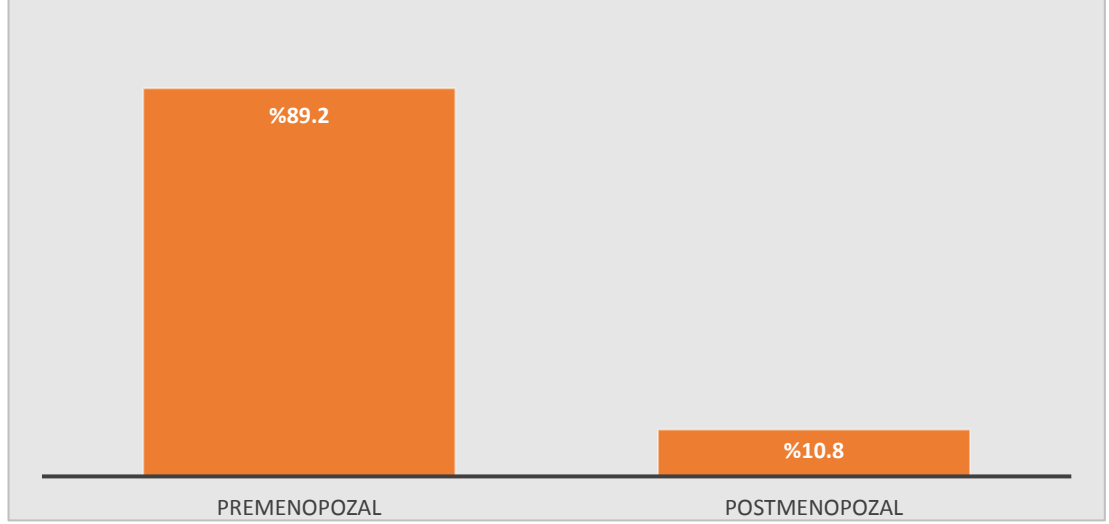


**Şekil-5:** Tümörün memede yerleşimine göre dağılımı

Hastaların vücut kitle indeksleri ortalama  $25,62 \pm 4,49$  kg/m<sup>2</sup> idi. Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 13 hastanın anamnezinde yandaş hastalık öyküsü vardı. Aile öyküsünde kanser tanısı olan 25 (%38,5) hasta vardı. Birinci derece akrabasında meme kanseri olan dört hasta vardı.

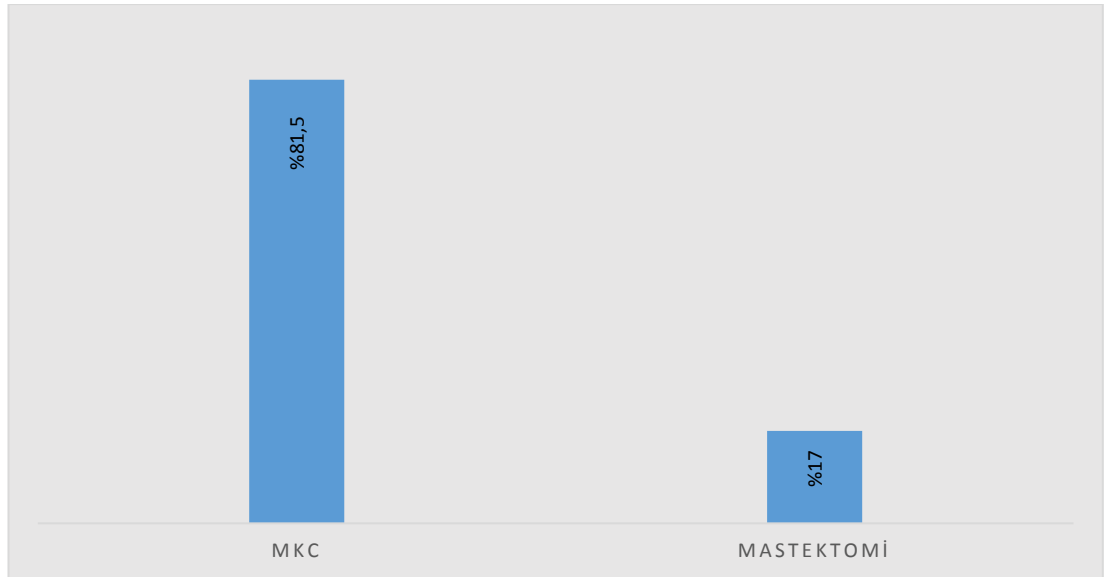


Hastaların 58'i (%89,2) premenopozal, 7'si (%10,8) postmenopozal idi (Şekil 6). 16 (%24,6) hastanın sigara kullandığı kaydedildi.



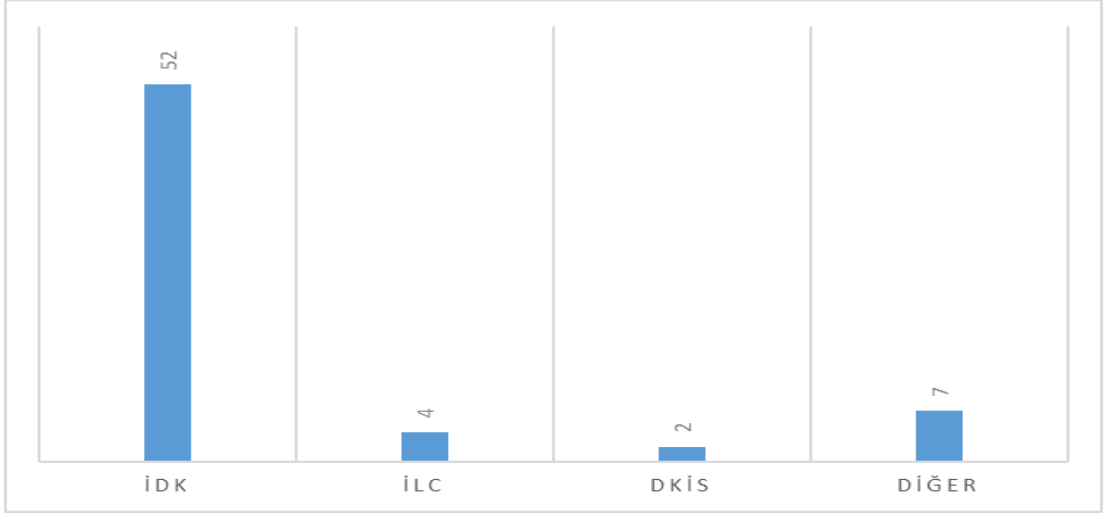
**Şekil-6:** Hastaların menopoz durumuna göre dağılımı

53 (%81,5) hastaya meme koruyucu cerrahi (MKC), 11 (%17) hastaya mastektomi uygulanmıştır (Şekil 7). Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılan hasta sayısı 44 (%67,7), aksiller diseksiyon yapılan hasta sayısı 21(%32,3) idi.



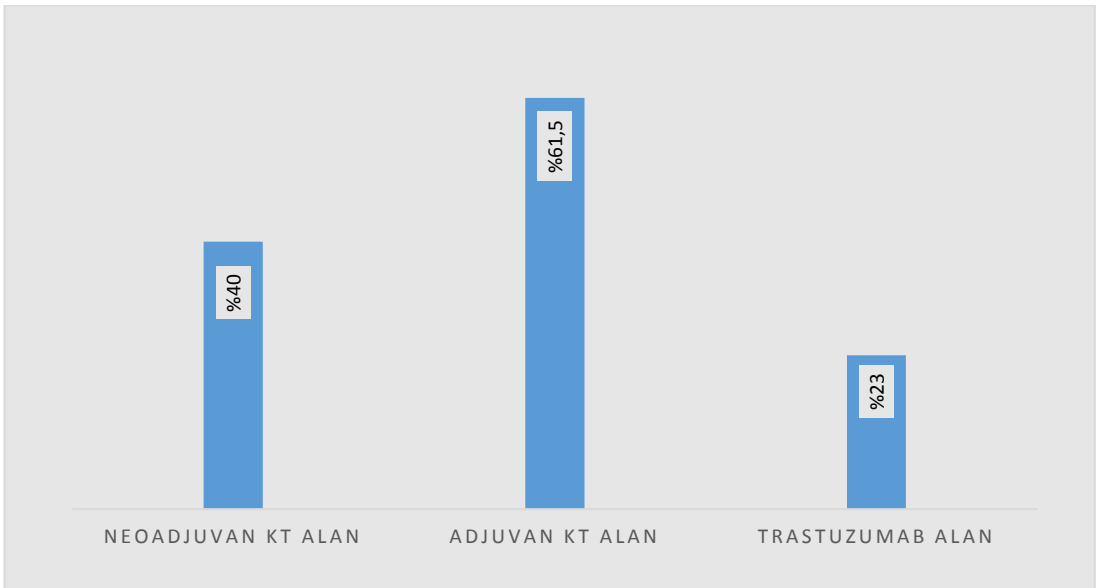
**Şekil-7:** Uygulanan cerrahi tekniklerin dağılımı

Patoloji verileri incelendiğinde 52 (%80) hastanın İDK, dört hastanın (%6,2) İLK, iki hastanın (%3,1) DKİS ve 7 (%10,8) hastanın daha az görülen diğer tümör tiplerine ( Papiller karsinom –iki hastada, Musinoz karsinom –iki hastada, Mikst tip –iki hastada, Tübüler karsinom bir hastada) sahip olduğu görüldü (Şekil 8).



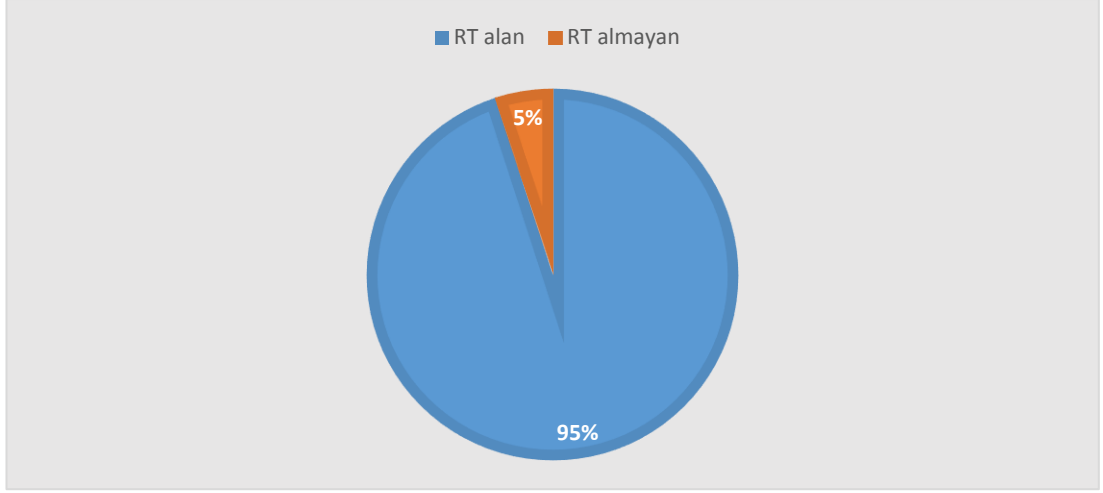
**Şekil-8:** Hastaların tümör tiplerine göre dağılımı

26 (%40) hasta neoadjuvan kemoterapi aldı, 40 (%61,5) hasta adjuvan kemoterapi aldı. 15 (%23) hasta Trastuzumab tedavisi aldı (Şekil 9).



**Şekil-9:** Hastaların sistemik tedavi açısından dağılım grafiği

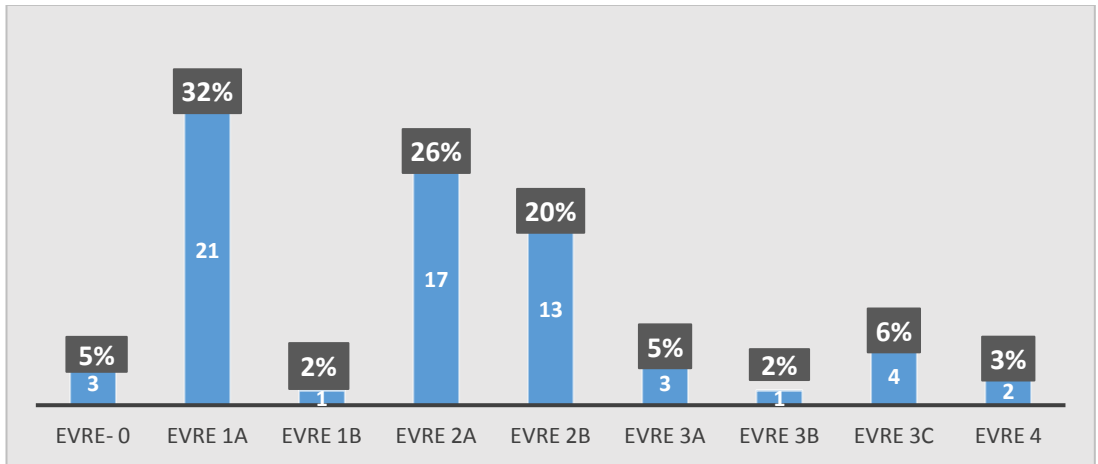
Hastaların %95'i (n=62) adjuvan radyoterapi aldı (Şekil 10).



**Şekil-10:** Radyoterapi alan ve almayan hastaların dağılımı

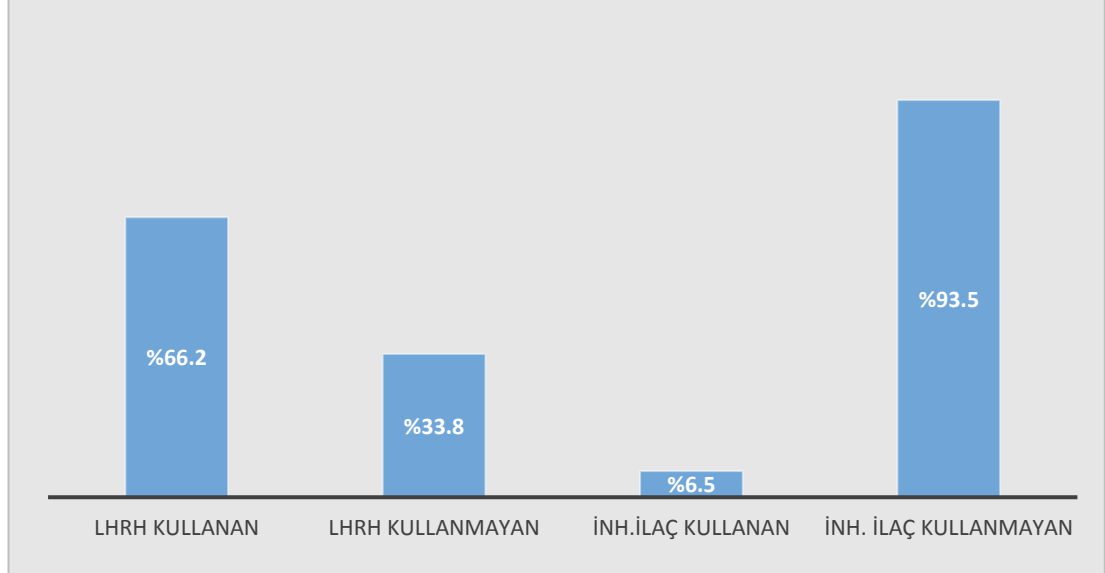
Hastaların Tamoksifen tedavi süreleri ortalama  $59,35 \pm 30,74$  ay (6 – 120 ay) idi. 25 (%38,5) hasta 1-5 yıl, 18 (%27,6) hasta 5 yıl, 17 (%26,2) hasta 5-10 yıl, dört hasta (%6,2) 10 yıl, bir (%1,5) hasta 6 ay Tamoksifen tedavisi almıştır. Tamoksifen tedavisini takiben 15 (%24,6) hasta Letrozol, 6 (%9,2) hasta Anastrozol ve bir hasta (%1,5) Eksemestan tedavisi aldı.

Üç (%5) hastada evre 0, 21 (%32) hastada evre 1A, bir (%2) hastada evre 1B, 17 (%26) hastada evre 2A, 13 (%20) hastada evre 2B, üç (%5) hastada evre 3A, 1 (%2) hastada evre 3B, dört (%6) hastada evre 3C, iki (%3) hastada evre 4 hastalık izlendi (Şekil 11).



**Şekil-11:** Hastaların evrelere göre dağılımı

Hastalardan %33,8'i (n=22) LHRH analogu kullanmadı, %66,2 (n=43) LHRH analogu kullandı. CYP2D6 enzim inhibitörü ilaç kullanan hasta sayısı dört (%6,5), kullanmayan hasta sayısı 61 (%93,5) idi (Şekil 12).



**Şekil-12:** LHRH ve CYP2D6 inhibitör ilaç kullanımına göre hasta dağılımı

Patoloji incelemesinde 26 (%40) hastada tümör çapı <2 cm idi, 37 (%57) hastada >2 cm idi, iki (%3) hastada tümör çapı bilinmiyordu. 10 (%15,4) hastada grade I, 33 (%50,4) hastada grade II, 14 (%21,5) hastada grade III tümör izlendi. 8 (%12,3) hastada tümör grade'i bilinmiyordu. Östrojen reseptör durumuna göre 62(%95,4) hasta yüksek pozitif, bir (%1,5) hasta düşük pozitif, iki (%3,1) hastada ER durumu bilinmiyordu. Progesteron reseptör durumuna göre hastaların 57'si (%87,7) pozitif, 6'sı (%9,2) negatif idi. İki (%3,1) hastada progesteron reseptör durumu bilinmiyordu. 25 (%38,5) hastada Ki67 değeri <%14, 40 (%61,5) hastada >%14 idi. HER2 51 (%78,5) hastada negatif, 14 (%21,58) hastada pozitif idi.

Aksiller lenf nodu tutulumu açısından 37 (%57) hastada metastatik lenf nodu saptanmadı, 27 (%41,5) hastada metastatik lenf nodu vardı. Bir (%1,5) hastanın lenf nodu durumu bilinmiyordu.

Takip süresince 14 (%21,5) hastada nüks gelişti. Dört hastada lokal nüks, bir hastada akciğer metastazı, bir hastada karaciğer metastazı, iki hastada kemik metastazı, bir hastada kemik, akciğer ve karaciğer metastazı, bir hastada akciğer metastazı ve lokal nüks, bir hastada kemik metastazı ve

lokal nüks, bir hastada kemik ve karaciğer metastazı, iki hastada ise kemik ve akciğer metastazı saptandı.

### **CYP2D6 Gen Polimorfizmleri ile İlgili Bulgular**

Belirtilen şartlara göre 65 hastada kan örnekleri incelenerek \*2,\*3,\*4,\*6,\*9,\*10,\*17,\*41 allelleri tek nükleotid polimorfizmleri açısından değerlendirilmiştir. Her bir allel için sonuçların değerlendirilmesinde Homozigot (Yabanıl), Heterozigot ve Homozigot Mutant (SNP'ye sahip) olarak sınıflandırma yapılmıştır. Genotipleme sonrası hastalar metabolizör gruplara ayrılmıştır. Aşağıdaki tabloda her bir allel için saptanan yabanıl, heterozigot ve mutant değişim sayıları gösterilmiştir (Tablo 9).

**Tablo-13:** Allel değişimlerinin sayısal dağılımı

Allel	Homozigot Yabanıl(Wild)	Heterozigot	Homozigot Mutant(Varyant)
*2 A>G (rs16947)	7	35	23
*3 T/- (rs35742686)	64	1	0
*4 C>T (rs3892097)	50	14	1
*6 A/- (rs5030655)	64	1	0
*9 CTT/- (rs5030656)	61	4	0
*10 C>T (rs1065852)	3	16	46
*17C>T (rs28371706)	63	2	0
*41C>T (rs28371725)	45	15	5

Tablo 10'da hastalarda çalışılan her bir allel için saptanan yabancı, heterozigot ve mutant değişimler gösterilmiştir.

**Tablo-14:** Hastalarda saptanan allel değişimleri

Hasta No	CYP2D6							
	*2	*3	*4	*6	*9	*10	*17	*41
H1	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H2	Y	Y	Y	Y	Y	M	Y	M
H3	H	Y	Y	Y	Y	H	Y	Y
H4	H	Y	Y	Y	Y	M	H	Y
H5	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H6	H	Y	H	Y	Y	H	Y	H
H7	Y	Y	Y	Y	Y	M	Y	M
H8	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	H
H9	H	Y	H	Y	Y	H	Y	Y
H10	H	Y	Y	Y	Y	H	Y	H
H11	Y	Y	Y	Y	Y	M	Y	M
H12	H	Y	Y	Y	H	M	Y	H
H13	M	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H14	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H15	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H16	Y	Y	Y	Y	Y	M	Y	M
H17	M	Y	H	Y	H	H	Y	Y
H18	H	Y	Y	Y	H	M	Y	Y
H19	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	H
H20	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	H

**H:** Heterozigot allel    **Y:** Yabancı allel    **M:** Mutant allel

**Tablo-10:** Hastalarda saptanan allel değişimleri

H21	M	Y	H	Y	Y	H	Y	Y
H22	M	Y	M	Y	Y	Y	Y	Y
H23	M	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H24	H	Y	Y	H	Y	M	Y	Y
H25	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H26	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	H
H27	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H28	M	Y	H	Y	Y	H	Y	Y
H29	M	Y	H	Y	Y	Y	Y	Y
H30	M	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H31	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H32	H	Y	H	Y	Y	Y	Y	H
H33	M	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H34	M	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H35	H	Y	H	Y	Y	H	Y	Y
H36	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H37	M	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H38	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H39	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H40	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H41	M	Y	H	Y	Y	H	Y	Y
H42	M	Y	Y	Y	H	M	Y	Y
H43	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	M
H44	M	Y	Y	Y	Y	M	H	Y
H45	Y	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y

**H:** Heterozigot allel    **Y:** Yabaniil allel    **M:** Mutant allel

**Tablo-10:** Hastalarda saptanan allel değişimleri

H46	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	H
H47	M	Y	H	Y	Y	H	Y	Y
H48	M	Y	H	Y	Y	H	Y	Y
H49	H	Y	H	Y	Y	H	Y	H
H50	Y	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H51	M	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H52	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	H
H53	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	H
H54	M	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H55	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	H
H56	M	Y	Y	Y	Y	H	Y	Y
H57	H	H	Y	Y	Y	M	Y	H
H58	M	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H59	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H60	M	Y	H	Y	Y	H	Y	Y
H61	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	H
H62	Y	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H63	H	Y	Y	Y	Y	M	Y	Y
H64	M	Y	Y	Y	Y	H	Y	Y
H65	M	Y	H	Y	Y	H	Y	Y

**H:** Heterozigot allel    **Y:** Yabani allel    **M:** Mutant allel



Çalışmada tespit edilen alleller \*2-\*3-\*4-\*6-\*9-\*10-\*17-\*41 sırası ile ve karşılıklarına hasta sayısı gelecek şekilde yazıldığında: H-Y-Y-Y-Y-M-Y-Y – sırası 13 hastada, M-Y-Y-Y-Y-M-Y-Y- sırası 9 hastada, M-Y-Y-Y-Y-Y-Y-Y-Y-Y-M-Y-Y- sırası üç hastada, H-Y-Y-Y-Y-M-H-Y- sırası bir hastada, M-Y-Y-Y-Y-Y-M-H-Y- sırası bir hastada, H-Y-Y-Y-Y-M-Y-H – sırası 9 hastada, H-Y-Y-Y-Y-H-Y-H – sırası bir hastada, H-Y-Y-Y-Y-M-Y-M – sırası bir hastada, H-Y-H-Y-Y-Y-H-Y-Y – sırası iki hastada, M-Y-H-Y-Y-H-Y-Y – sırası 7 hastada, H-Y-H-Y-Y-Y-Y-H – sırası bir hastada, H-Y-Y-H-Y-M-Y-Y sırası bir hastada, H-Y-Y-Y-H-M-Y-Y – sırası bir hastada, M-Y-Y-Y-H-M-Y-Y – sırası bir hastada, H-Y-H-Y-Y-H-Y-H – sırası iki hastada, H-Y-Y-Y-H-M-Y-H – sırası bir hastada, M-Y-H-Y-H-H-Y-Y – sırası bir hastada, H-H-Y-Y-Y-M-Y-H –sırası bir hastada tespit edilmiştir.

Nüks gelişen 14 (%21,5) hastanın aynı şekilde allel sonuçları yazıldığında:

H-Y-Y-Y-Y-M-H-Y – sırası bir hastada, H-Y-Y-Y-Y-M-Y-H – sırası iki hastada, H-Y-Y-Y-H-M-Y-H – sırası bir hastada, Y-Y-Y-Y-Y-M-Y-M – sırası bir hastada, H-Y-Y-H-Y-M-Y-Y – sırası bir hastada, H-Y-Y-Y-Y-M-Y-Y – sırası iki hastada, M-Y-H-Y-Y-H-Y-Y – sırası üç hastada, H-Y-H-Y-Y-Y-Y-H – sırası bir hastada, Y-Y-Y-Y-Y-M-Y-Y – sırası bir hastada, M-Y-Y-Y-Y-M-Y-Y – sırası bir hastada tespit edilmiştir.

Nüks izlenen (dirençli) ve nüks izlenmeyen (dirençsiz) gruplarda \*2 allelik varyantı açısından karşılaştırıldığında dirençli grupta iki (%14,3) yabancı, 8 (%57,1) heterozigot, dört (%28,6) mutant birey saptanmıştır. Dirençsiz grupta 5(%9,8) yabancı, 27 (%53) heterozigot, 19 (%37,2) mutant birey saptanmıştır (Tablo 11).

**Tablo-15:** Dirençli ve dirençsiz gruplarda CYP2D6\*2 allel dağılımı

CYP2D6 * 2	Nüks izlenmeyen hastalar	Nüks izlenen hastalar	P değeri
Yabancı	5(%9,8)	2(%14,3)	,753*
Heterozigot	27(%52,9)	8(%57,1)	
Mutant	19(%37,3)	4(%28,6)	

\*Fisher-Freeman-Halton exact test

Dirençli grupta \*3 alleli tüm hastalarda yabancı olarak saptanmış olup, heterozigot ve mutant değişim izlenmemiştir. Dirençsiz grupta ise 50 (%98) bireyde yabancı, bir (%2) heterozigot olarak saptanmış, mutant değişim izlenmemiştir (Tablo 12).

**Tablo-16:** Dirençli ve dirençsiz gruplarda CYP2D6\*3 allel dağılımı

CYP2D6 * 3	Nüks izlenmeyen hastalar	Nüks izlenen hastalar	P değeri
Yabancı	50(%98)	14(%100)	- *
Heterozigot	1(%2)	0	
Mutant	0	0	

\*Veri sayısı yetersiz olduğu için analiz yapılmadı

Dirençli grupta \*4 allelik varyantı 10 (%71,4) bireyde yabancı, dört (%28,6) bireyde heterozigot saptanmış, mutant değişim izlenmemiştir. Dirençsiz grupta ise 40 (%78,4) yabancı, 10 (%19,6) heterozigot, bir mutant (%2) değişim saptanmıştır (Tablo 13).

**Tablo-17:** Dirençli ve dirençsiz gruplarda CYP2D6\*4 allel dağılımı

CYP2D6 * 4	Nüks izlenmeyen hastalar	Nüks izlenen hastalar	P değeri
Yabancı	40(%78,4)	10(%71,4)	0,596*
Heterozigot	10(%19,6)	4(%28,6)	
Mutant	1(%2)	0	

\* Fisher-Freeman-Halton exact test

Dirençli grupta \*6 allelik varyantı 13 (%92,9) bireyde yabancı, bir bireyde (%7,1) heterozigot olarak saptanmış, mutant değişim izlenmemiştir. Dirençsiz grupta olan 51 hastanın tümünde \*6 alleli yabancı olarak saptanmış, heterozigot ve mutant değişim izlenmemiştir (Tablo 14).

**Tablo-18:** Dirençli ve dirençsiz gruplarda CYP2D6\*6 allel dağılımı

CYP2D6 * 6	Nüks izlenmeyen hastalar	Nüks izlenen hastalar	P değeri*
Yabancı	51(%100)	13(%92,9)	- *
Heterozigot	0	1(%7,1)	
Mutant	0	0	

\*Veri sayısı yetersiz olduğu için analiz yapılmadı

Dirençli grupta \*9 alleli 13 (%92,9) bireyde yabancı, bir bireyde (%7,1) heterozigot değişim saptanmış, mutant allel izlenmemiştir. Dirençsiz grupta ise 48 (%94,1) yabancı, üç heterozigot (%5,9) birey saptanmış, mutant allel izlenmemiştir (Tablo 15).

**Tablo-19:** Dirençli ve dirençsiz gruplarda CYP2D6\*9 allel dağılımı

CYP2D6 * 9	Nüks izlenmeyen hastalar	Nüks izlenen hastalar	P değeri*
Yabancı	48(%94,1)	13(%92,9)	-*
Heterozigot	3(%5,9)	1(%7,1)	
Mutant	0	0	

\*Veri sayısı yetersiz olduğu için analiz yapılmadı

Dirençli grupta \*10 alleli bir bireyde (%7,1) yabancı, üç bireyde (%21,4) heterozigot, 10 (%71,4) bireyde ise mutant olarak saptanmıştır. Dirençsiz grupta ise iki bireyde (%3,9) yabancı, 13 (%25,5) bireyde heterozigot, 36 (%70,6) bireyde mutant değişim saptanmıştır (Tablo16).

**Tablo-20:** Dirençli ve dirençsiz gruplarda CYP2D6\*10 allel dağılımı

CYP2D6 * 10	Nüks izlenmeyen hastalar	Nüks izlenen hastalar	P değeri
Yabancı	2(%3,9)	1(%7,1)	0,756*
Heterozigot	13(%25,5)	3(%21,4)	
Mutant	36(%70,6)	10(%71,4)	

\*Fisher-Freeman-Halton exact test

Dirençli grupta \*17 alleli 13 (%92,9) bireyde yabancı, bir bireyde (%7,1) heterozigot saptanmış, mutant değişim izlenmemiştir. Dirençsiz grupta ise 50 (%98) bireyde yabancı, bir bireyde (%2) heterozigot saptanmış, mutant değişim görülmemiştir (Tablo 17).

**Tablo-21:** Dirençli ve dirençsiz gruplarda CYP2D6\*17 allel dağılımı

CYP2D6 * 17	Nüks izlenmeyen hastalar	Nüks izlenen hastalar	P değeri*
Yabancı	50(%98)	13(%92,9)	-*
Heterozigot	1(%2)	1(%7,1)	
Mutant	0	0	

\*Veri sayısı yetersiz olduğu için analiz yapılmadı

Dirençli grupta \*41 alleli 9 (%64,3) bireyde yabancı, dört bireyde (%28,6) heterozigot, bir bireyde (%7,1) ise mutant olarak izlenmiştir. Dirençsiz grupta ise 36 (%70,6) bireyde yabancı, 11 (%21,6) bireyde heterozigot, dört bireyde (%7,8) ise mutant olarak izlenmiştir (Tablo 18).

**Tablo-22:** Dirençli ve dirençsiz gruplarda CYP2D6\*41 allel dağılımı

CYP2D6 * 41	Nüks izlenmeyen hastalar	Nüks izlenen hastalar	P değeri*
Yabancı	36(%70,6)	9(%64,3)	0,881*
Heterozigot	11(%21,6)	4(%28,6)	
Mutant	4(%7,8)	1(%7,1)	

\*Fisher-Freeman-Halton exact test

Nüks gelişen 14 hastada incelenen 8 allelin görülme dağılımı tablo 19'da gösterilmiştir.

**Tablo-23:** Nüks izlenen hastalarda allel dağılımı

Allel	Yabancı	Heterozigot	Mutant
*2	2	8	4
*3	14	0	0
*4	10	4	0
*6	13	1	0
*9	13	1	0
*10	1	3	10
*17	13	1	0
*41	9	4	1

Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın 5'i (%7,7) takip süresinde yaşamını yitirmiştir. Ölen hastalar için alleler \*2-\*3-\*4-\*6-\*9-\*10-\*17-\*41 sırası ile ve karşılıklarına hasta sayısı gelecek şekilde yazıldığında H-Y-Y-Y-Y-M-Y-H – iki hasta, H-Y-Y-Y-Y-M-Y-Y –iki hasta, M-Y-H-Y-Y-H-Y-Y -bir hasta tespit

edilmiştir. Normal enzim aktivitesi gösteren \*2 alleli açısından değerlendirildiğinde ölen 5 hastanın hiçbirinde \*2 alleli yabancı olarak saptanmamıştır. Hastalarda \*2 allelinde dört hastada heterozigot, bir hastada ise mutant değişim olduğu izlenmiştir. Fonksiyon göstermeyen \*3 ve \*6 allellerinde ölen hastalar arasında değişim saptanmamıştır. Fonksiyon göstermeyen \*4 alleli bir hastada heterozigot, dört hastada yabancı olarak izlenmiştir. Azalmış enzim aktivitesi ile ilişkili olan \*9 ve \*17 allellerinde de ölen hastalar arasında değişim saptanmamıştır. Ölen 5 hasta azalmış aktivite ile ilişkili \*10 alleli açısından değerlendirildiğinde dört hastada mutant, bir hastada ise heterozigot değişim saptanmıştır. Azalmış aktivite gösteren \*41 alleli iki hastada heterozigot, üç hastada yabancı olarak izlenmiştir.

CYP2D6 gen polimorfizmleri saptanan 65 hastanın 35'i (%53,8) normal metabolizör, 30'u (%46,2) orta metabolizör hasta grubunda idi. Diplotipler değerlendirildiğinde, \*2/\*10 diplotipi 35 (%53,8) hastada, \*10/\*41 diplotipi 17 (%26,2) hastada, \*4/\*10 diplotipi üç (%4,6) hastada, \*10/\*10 diplotipi üç (%4,6) hastada, \*2/\*4 diplotipi iki (%3,1) hastada, \*4/\*41 diplotipi iki (%3,1) hastada, \*6/\*10 diplotipi bir (%1,5) hastada, \*9/\*10 diplotipi bir (%1,5) hastada, \*10/\*17 diplotipi bir (%1,5) hastada tespit edildi.

Metabolizör gruplar arasında menopozal durum açısından anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 20).

**Tablo-24:** Metabolizör gruplar arasında menopozal durumun karşılaştırılması

Menopozal durum	Normal Metabolizör	Orta Metabolizör	P değeri
Premenopozal	30(%85,7)	28(%93,3)	0,437*
Postmenopozal	5(%14,3)	2(%6,7)	

\*Fisher's Exact Test

Metabolizör gruplarla hastaların vücut kitle indeksleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 21).

**Tablo-25:** Metabolizör gruplarla VKİ arasındaki ilişki

		<b>Metabolizör Gruplar</b>		
		<b>Normal</b>	<b>Orta</b>	<b>P değeri</b>
<b>VKİ</b>	<18.5	0	2(%6,7)	
	≥18.5-24,9	16(%45,7)	12(%40)	0,278*
	≥25-29,9	11(%31,4)	13(%43,3)	
	≥30	8(%22,9)	3(%10)	

\*Fisher's Exact Test

Metabolizör gruplarla hastalığın evresi (Lokal, lokal ileri ve metastatik olarak ayrıldı), T ve N evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 22).

**Tablo-26:** Metabolizör gruplarla hastaların evrelerinin karşılaştırılması

		<b>Metabolizör Gruplar</b>		
		<b>Normal</b>	<b>Orta</b>	<b>P değeri</b>
<b>Evre</b>	Lokal	30(%85,7)	25(%83,3)	
	Lokal ileri	4(%11,4)	4(%13,3)	>0,99*
	Metastatik	1(%3,3)	1(%2,9)	
<b>T</b>	T0	4(%11,4)	1(%3,3)	
	T1	12(%34,3)	17(%56,7)	
	T2	16(%45,7)	10(%33,3)	0,064*
	T3	3(%8,6)	0	
	T4	0	2(%6,7)	
<b>N</b>	N0	18(%51,4)	20(%66,7)	
	N1	13(%37,1)	5(%16,7)	0,115*
	N2	1(%2,9)	4(%13,3)	
	N3	3(%8,6)	1(%3,3)	

\*Fisher's Exact Test

Metabolizör gruplar ile hastaların patolojik özellikleri (ER, HER2, Grade ve Ki67) arasında karşılaştırma yapıldı. ER ekspresyon yüzdeleri hastalarda <%50, %50-80, %81-90 ve >%90 olmakla 4 gruba ayrıldı. ER ekspresyonu ile metabolizör gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 23).

**Tablo-27:** ER ekspresyon seviyesi ile metabolizör grupların karşılaştırılması

		Metabolizör Gruplar		
		Normal	Orta	P
<b>Östrojen Reseptörü</b>	<%50	5(%14,7)	4(%13,8)	<b>0,971*</b>
	%50-80	22(%64,7)	17(%58,6)	
	%81-90	5(%14,7)	6(%20,7)	
	>%90	2(%6,9)	2(%6,9)	
	Bilinmeyen	1	1	

\*Fisher's Exact Test

Tümör Grade'i, HER2 durumu ve Ki67 indeksi ile metabolizör gruplar karşılaştırıldı. HER2 açısından hastalar pozitif ve negatif olarak, Ki67 indeksi ise >%14 ve <%14 olmakla iki gruba ayrılarak metabolizör gruplarla karşılaştırıldı. Gruplar arasında Grade, HER2 ve Ki67 indeksi açısından anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 24).

**Tablo-28:** Tümör Grade'i, HER2 ve Ki67 indeksi ile metabolizör grupların karşılaştırılması

		Metabolizör Gruplar		
		Normal	Orta	P
HER2	Pozitif	8(%20)	5(%16,7)	<b>0,730*</b>
	Negatif	27(%80)	25(%83,3)	
Ki67	>%14	20(%42,9)	20(%66,7)	<b>0,431*</b>
	<%14	15(%57,1)	10(%33,3)	
Grade	1	8(%25)	2(%8)	<b>0,245*</b>
	2	17(%53,1)	16(%64)	
	3	7(%21,9)	7(%28)	
	Bilinmeyen	3	5	

\*Pearson Chi-Square test

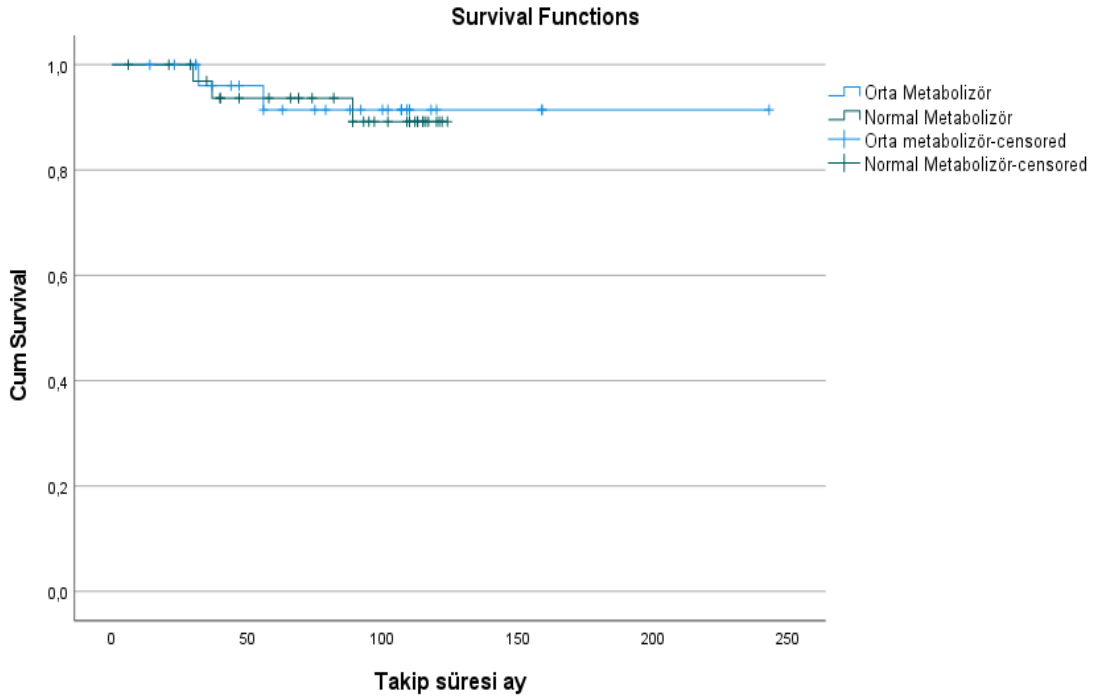
Normal metabolizör grupta 35 hastanın 6'sında (%17,1), orta metabolizör grupta ise 30 hastanın 8'inde (%26,7) nüks izlenmiştir. Normal metabolizör grupta üç hastada (%8,6), orta metabolizör grupta ise iki hastada (%6,7) ölüm izlenmiştir. Normal ve orta metabolizör gruplar arasında nüks ve ölüm açısından anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 25).

**Tablo-29:** Metabolizör gruplarla nüks ve ölüm izlenen hastaların karşılaştırılması

		Metabolizör Gruplar		P
		Normal	Orta	
Nüks	Var	6(%17,1)	8(%26,7)	0,352*
	Yok	29(%82,9)	22(%73,3)	
Ölüm	Var	3(%8,6)	2(%6,7)	>0,99**
	Yok	32(%91,4)	28(%93,3)	

\*Pearson Chi-Square test \*\*Fisher's Exact Test

Metabolizör gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı(Şekil 13).



**Şekil-13:** Metabolizör gruplar arasında genel sağkalım eğrisi



#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Meme kanseri kadınlar arasında görülen en sık malign hastalıktır (1). Tamoksifen östrojen resptörü pozitif meme kanserli hastalarda nüks ve ölüm riskini azaltan bir ön ilaçtır (63). Etkin bir tedavi seçeneği olmasının yanı sıra Tamoksifen tedavisi alan bir grup hastada tedaviye direnç geliştiği izlenmektedir. Çeşitli direnç mekanizmalarının olmasına rağmen, bir ön ilaç olan Tamoksifenin aktif metaboliti olan Endoksifene dönüşümünde genetik değişikliklerden kaynaklanan metabolik süreçlerdeki bireyler arası farklılığın bu dirençte önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, Tamoksifen metabolizmasında rol alan CYP2D6 enzim aktivitesinde farklılığa neden olan allel polimorfizmlerini ve bu polimorfizmlerin klinik seyir üzerindeki etkilerini araştırdık.

Hormonoterapiye yanıt ile CYP2D6 gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi detaylı bir şekilde ele alan ilk çalışma North Central Cancer Treatment Group Adjuvant Tamoxifen Study (NCCTG) bağlamında Goetz ve arkadaşları (120) tarafından yapılmıştır. Çalışma kapsamında postmenopozal, ER pozitif olan ve 5 yıl süre ile adjuvan Tamoksifen tedavisi almış 256 hasta incelenmiştir. Bu hastaların tümör dokusundan çalışılan DNA analizi ile inaktif alleller olan \*4 ve \*5 allel polimorfizmleri araştırılmış ve sonuç olarak, CYP2D6\*4 alleli homozigot olan hastalarda ölüm veya nüks açısından yaklaşık olarak 3 kat daha fazla risk taşıdıkları izlenmiştir.

En yaygın olarak tespit edilen alleler içerisinde olan CYP2D6\*2 alleli normal fonksiyon gösteren allel grubunda yer almaktadır (98). Allel frekanslarının incelendiği bir çalışmada Amerika'da \*1 allelinden sonra en fazla tespit edilen allel CYP2D6\*2 alleli olmuştur (99). Japonya ve Almanya'da yapılan çalışmalarda ise \*2 alleli sırasıyla %14,6 ve %32,4 olarak tespit edilmiştir (100), (101). Türkiyede 404 bireyin genotip analizinin yapıldığı çalışmada CYP2D6\*2 allel sıklığı %35 olarak tespit edilmiştir (102). Bizim çalışmamızda \*2 alleli yabancıl %10,8, heterozigot %53,8 ve mutant %35,4 olarak saptanmıştır. Nüks izlenen 14 hastadan sadece 2 hastada \*2 alleli

yabanıl olarak izlenmiş, geri kalan hastalardan 8 hastada heterozigot, 4 hastada ise mutant olarak saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda bireyler arasında en sık mutasyonu görülen polimorfik CYP2D6 allelleri arasında \*3, \*4, \*10, \*17 allelleri tespit edilmiştir. Farklı Asya ülkelerindeki popülasyonlarda yapılan genetik incelemelerde bu 4 allelin en sık rastlanan mutant allel olduğu görülmüştür (103)–(105).

CYP2D6\*3 alleli Almanya’da yapılan 2 farklı çalışmada %2 ve %1,5 oranında tespit edilmiştir(100), (106). Bir inaktif allel olan \*3 allelinin beyaz ırkta %2, Çin, Japon ve Afrika toplumlarında ise %0 oranında izlendiği tespit edilmiştir (107). Türkiyede yapılan farklı çalışmalarda ise \*3 alleli %1, %2,5 ve %6 oranlarında tespit edilmiştir (108)–(110). Çalışmamızda \*3 alleli %1,5 oranında (sadece 1 hastada heterozigot olarak) saptanmıştır.

CYP2D6\*3 alleli ZM fenotipe sahip bireylerin belirlenmesinde önemli role sahiptir. Bu allel \*4,\*5 ve \*6 alleli ile beraber çalışıldığında %86-100 gibi bir oranla ZM fenotiplerin tespitinde başarılı olduğu gösterilmişti (100). ZM fenotipe sahip hasta saptanmayan çalışmamızda \*3 allelinin saptanma oranı literatürle örtüşmektedir.

CYP2D6\*4 alleli enzim aktivitesi göstermeyen ve ZM fenotip oluşmasına neden olan inaktif alleldir. Beyaz ırkta CYP2D6\*4 allelinin tespit edilme oranının %12-21, siyah ırka mensup toplumlarda %2, Asya toplumlarında ise %1 olduğu bildirilmiştir (84). Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda ise \*4 alleli %10-11 oranında tespit edilmiştir (108), (110). Çalışmamızda \*4 allelinde değişim saptanan hasta oranı %23 (n=15) olup, %21,5 (n=14) heterozigot, %1,5 (n=1) mutant varyant saptanmıştır. CYP2D6\*4 alleli nüks izlenen 14 hastanın 4’ünde heterozigot olarak saptanmıştır. Çalışmamızda nüks izlenen hastalarla nüks izlenmeyen hastalar arasında \*4 alleli açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

CYP2D6\*6 alleli zayıf metabolizör fenotipe neden olan inaktif enzim oluşturan 3. ekzonda yerleşmiş 1707 T delesyonunun sebep olduğu değişimdir. Türk popülasyonunda 100 bireyin CYP2D6\*3, \*4, \*5, \*6 ve \*10

alleleri açısından incelendiği bir çalışmada CYP2D6\*6 alleli %2,5 olarak saptanmıştır (108). Çalışmamızda \*6 alleli 65 hastadan sadece 1 (%1,5) hastada heterozigot olarak saptanmıştır.

Azalmış enzim aktivitesi gösteren fonksiyonel allel grubunda yer alan CYP2D6\*9 alleli ilk kez OM fenotipe sahip bireylerde tespit edildi. Kafkasyalı bireylerde bu allel yaklaşık olarak %1-2 gibi düşük bir oranda görülmektedir (91). Aynacioğlu ve arkadaşları (125) tarafından Türk popülasyonunda 404 birey üzerinde yapılan çalışmada CYP2D6\*9 alleli %0,62 oranında tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalar arasında \*9 allelinin mutant değişimi saptanmamış olup, sadece 4 (%6,2) hastada heterozigot değişim saptanmıştır.

Azalmış aktivite gösteren allel grubuna dahil olan CYP2D6\*10 alleli beyaz ırkta %1,5-5 oranında görülürken, bu oranın Çin'de %47-70, Japon popülasyonunda %43, Afrika'da ise %6 olduğu bildirilmiştir (107). Türk popülasyonuna ait bir çalışmada CYP2D6\*10 allel sıklığı %6 oranında saptanmıştır (102). Diğer bir çalışmada 100 birey üzerinde yapılan genetik analizde \*10 alleli Türk popülasyonunda %14,5, homozigot mutant \*10 allel oranı ise %4 olarak saptanmıştır (108). Türk popülasyonunda allel frekanslarının araştırıldığı ve 200 bireyin dahil edildiği başka bir çalışmada ise \*10 alleli %26 oranında tespit edilmiştir (110). Çalışmamızda \*10 alleli %4,6 (n=3) yabanıl, %24,6 (n=16) heterozigot, %70,8 (n=46) oranında ise mutant olarak saptanmıştır. Nüks izlenen 14 hasta \*10 alleli açısından değerlendirildiğinde 10 hastada mutant, 3 hastada heterozigot, 1 hastada ise yabanıl olarak saptanmıştır.

CYP2D6\*17 alleli Afrika kökenli bireylerde daha yaygın saptanan azaltılmış enzim fonksiyonu ile ilişkili alleldir. Bu allel için homozigot olan bireyler OM gruba dahil edilirler. Afrika popülasyonuna ait bireylerde \*17 alleli yaklaşık %30 oranında görülmektedir (111). Aynacioğlu ve ark. (125) tarafından yapılan çalışmada ise \*17 alleli Türk popülasyonunda %1,11 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda \*17 alleli %3,1 (n=2) oranında

saptanmıştır. Hastalardaki bu değişim heterozigot değişim olup, \*17 allelinin mutant değişimi görülmemiştir.

CYP2D6\*41 alleli azaltılmış enzim aktivitesi ile ilişkili fonksiyonel alleldir. Allel frekansına baktığımızda bütün popülasyonlarda \*41 alleli % 8, beyaz ırka mensup olan orta metabolizör bireylerde ise %50 oranında saptanmaktadır (91). Bizim çalışmamızda \*41 alleli %7,7 oranında mutant, %23,1 oranında heterozigot olarak saptanmıştır. \*41 alleli nüks izlenen grupta sadece 1 hastada heterozigot olarak saptanmış olup dirençli ve dirençsiz gruplar arasında \*41 alleli açısından fark saptanmamıştır.

Ayrı-ayrı allelerin popülasyonlarda görülme oranının bilinmesi, yapılacak farmakogenetik ve genetik testler için yararlı bilgiler sağlasa da, klinik pratikte bireysel öneriler fenotipe dayalı olarak verilmektedir. Global olarak baktığımızda bireyler arasında en sık tespit edilen fenotipler NM ve OM fenotiplerdir. Popülasyonlarda NM fenotipler yaklaşık olarak %43-67, OM fenotipler ise %10-44 oranında tespit edilmektedir (112). Gaedigk ve ark. tarafından yapılan bir literatür taramasında büyük etnik gruplarda allel frekansları ve fenotipler özetlenmiştir. Belirlenmiş etnik gruplara baktığımızda, ZM fenotip Yahudi ve Avrupalı nüfusta %5,9-5,4, Afrikalı Amerikanlarda %2,3, Afrika popülasyonunda %2,8 ve diğer etnik gruplarda %1 veya daha düşük oranda saptanmıştır. Hızlı metabolizör fenotiplerin görülme oranı en sık Yahudi ve Orta Doğu popülasyonlarında (~%11), en az ise Doğu Asya'da (~%1) olduğu saptanmıştır (88). Aynacıoğlu ve ark. (125) tarafından Türk popülasyonunda (n=404) yapılan çalışmada UM fenotipe sahip bireyler %8,66, NM fenotip %66,1, OM fenotip %23,8, ZM fenotip ise %1,49 oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastalarda normal fonksiyon gösteren alleller kopya sayısı açısından değerlendirilmediğinden UM fenotip birey tespit edilmemiştir. Değerlendirdiğimiz hastaların %53,8'i NM, %46,2'si OM fenotipe sahip olup, ZM fenotip tespit edilmemiştir.

Park ve ark. (136) tarafından yapılan bir çalışmada 110 hasta 14 allel test edilerek genotiplendirildi. Hastaların NM, OM ve ZM gruplara ayrılarak klinikopatolojik özellikleri (yaş, T evresi, grade, ER, PR, HER2)

karşılaştırıldığında, T evresi ve lenf nodu tutulumu dışında gruplar arasında anlamlı sonuçlar saptanmadı. ZM grubundaki hastalarda T evresi yüksek ve nodal tutulum daha fazla idi. ZM grubunda diğer iki grupla karşılaştırıldığında, nüksüz ve genel sağkalım daha kötü, NM ve OM grupları arasında ise bu açıdan anlamlı farklılık yoktu. Bizim çalışmamızda da NM ve OM gruplar arasında histopatolojik özellikler (T ve N evresi, Grade, ER, HER2, Ki67) açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki grup arasında genel sağkalım açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

Schroth ve ark. (137) tarafından yapılan bir çalışmada Tamoksifen tedavisi alan 206 hasta ve Tamoksifen tedavisi almayan veya sadece kemoterapi alan 280 hasta CYP2D6 (\*4,\*5,\*10,\*41 allelleri), CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9 ve CYP3A5 için genotiplendirildi. Bu iki grubun karşılaştırılmasında CYP2D6 ve CYP2C19'un allelik varyantları ile Tamoksifen tedavisi uygulanan hastaların klinik seyirleri arasında anlamlı sonuçlar izlenmiştir. Hormon tedavisi almayan grupta ise bu açıdan ilişkili sonuçlar görülmemiştir. İnaktif alleller olan \*4 ve \*5 allel taşıyıcıları normal CYP2D6 allelerine sahip hastalarla karşılaştırıldıklarında nüks riskinin yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu izlenmiştir. İM fenotipi ile ilişkili \*10 ve \*41 allel taşıyıcılarında da relapssız dönemlerin daha kısa olduğu ve rekürrens riskinin daha fazla olduğu görülmüştür. Nowell ve ark. (138) tarafından yapılan bir çalışmada ise Tamoksifen tedavisi alan 162 meme kanseri hastası ile hormon tedavisi almayan 175 hastanın \*4 alleli açısından değerlendirilmesi sonucunda her iki çalışma kolunda nüks ve genel sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda \*4 alleli ile dirençli ve dirençsiz hastalar arasında anlamlı fark görülmedi.

Uluslararası Meme Grubu (The Breast International Group 1-98 Trial/BIG 1-98 Trial ) çalışmasında, genotiplemeye dahil edilen postmenopozal 4393 hastanın ZM, OM ve NM gruplara ayrılarak CYP2D6 genotipi ile Tamoksifen tedavisi arasındaki ilişki incelendi. CYP2D6\*2, \*3, \*4, \*6, \*7, \*10, \*17, \*41 alleleri açısından değerlendirilen hastalarda ZM fenotip %8, OM fenotip %30 ve NM fenotip ise %62 oranında idi. CYP2D6 genotipi ile hastalısız sağkalım arasında ilişki saptanmayan bu çalışmada, aynı zamanda

NM fenotip ile ZM ve OM fenotiplerin nüks açısından karşılaştırılmasında da anlamlı fark saptanmadı. CYP2D6 genotipi ile ilgili çalışmalarda değerlendirilmesi gereken önemli hususlar inhibitör ilaç kullanımı ve Tamoksifen tedavisinin 5 yıla tamamlanıp tamamlanmadığıdır. Bu çalışmada eş zamanlı kullanılan ilaçlar hakkında bilgi toplanmaması nedeniyle CYP2D6 enzimini inhibe eden ilaçların olası etkilerinin ortaya konulamaması çalışmanın sınırlaması olarak değerlendirilmiştir (113)

CYP2D6\*10 polimorfizminin Asyalı adjuvan Tamoksifen tedavisi alan kadınlar üzerinde etkisinin incelendiği ve 15 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 1794 hasta değerlendirilmiş ve sonuç olarak, 20mg/gün Tamoksifen tedavisi alan hastalarda \*10/\*10 (TT) genotipinin hastalısız sağkalım ve nüks ile anlamlı ilişkisinin olduğu izlendi (114).

Çin'de Lan ve ark. (140) tarafından yapılan bir çalışmada Han popülasyonundan olan adjuvan Tamoksifen (n=325) ve Aromatoz İnhibitörü (n=453) alan toplam 778 meme kanseri tanılı hastanın SNP genotipleri hastalısız sağkalım ve klinikopatolojik özellikler ile ilişkisi incelendi. Çalışmanın sonucuna göre, Tamoksifen tedavisi alan grupta \*10 allelinin homozigot mutant (T/T) taşıyıcıları C/C ve C/T genotipe sahip hastalarla kıyaslandığında 5 yıllık hastalısız sağkalım oranlarının daha düşük olduğu tespit edildi (%54,9'a karşı %70,9, p=0,007). Bizim çalışmamızda dirençli ve dirençsiz hastalar arasında \*10 alleli açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Dirençli grupta olan 14 hastadan 10 hasta T/T (Mutant), 3 hasta C/T (Heterozigot) ve 1 hasta C/C (Yabanıl) genotipe sahip idi.

CYP2D6 ve Tamoksifen tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin altında yatan bazı temel nedenler şunlardır; İlk olarak, çalışmalarda incelenen allel sayıları farklıdır. Bazı çalışmalarda sadece bir allel (\*4 veya \*10) açısından değerlendirme yapılması veya seçilen birkaç allelin değerlendirilmesi hastaların yanlış sınıflandırılmasına neden olur. İkincisi, incelenen CYP2D6 gen polimorfik allellerinin etnik gruplar arasında görülme oranı farklıdır ve bu farklılık yapılan çalışmalarda sonuçları pozitif veya negatif yönde etkileyecek heterojeniteye neden olabilir. Üçüncüsü, meme

tümör hücrelerinde görülen heterozigotluk kaybı – kromozomal kararsızlık - nedeniyle yanlış genotiplendirme ile ilişkilidir (115). Heterozigotluk kaybı germline DNA’da bulunan allel kaybını tanımlar. Bu nedenle, heterozigotluk kaybına uğramış dokudan yapılan genotipleme psödohomozigot oluşmasına neden olacaktır. Tamoksifen neoplastik meme hücrelerinde değil, karaciğerde metabolizmaya uğradığı için kan örneklerinden alınan DNA’nın incelenmesi genotipleme için en doğru sonucu verecektir (116). Dördüncüsü, çalışmalarda eş zamanlı kullanılan ilaçların kaydedilmemesi, CYP2D6 enzim inhibitörü ilaçların metabolizma ve sonuçlar üzerindeki negatif etkilerinin atlanmasına ve sonuçlarda tutarsızlıklara neden olabilir (117).

Kanser hastalarında bireyselleştirmiş tedavilerin geliştirilmesi için genetik testlere olan ihtiyaç, bu alanda yapılan çalışmaların artırılması ve geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Biz de çalışmamızda, hormon pozitif meme kanserli hastalarda uzun yıllardır önemli bir endokrin tedavi seçeneği olan Tamoksifenin, bireyler ve popülasyonlar arası farklı tedavi etkinliğine neden olan CYP2D6 gen polimorfizmlerini araştırdık. Örneklem sayısının az olması ve UM fenotip belirlenmesi için gerekli olan fonksiyonel allel kopya sayısı analizi yapılmaması çalışmanın kısıtlılıkları olarak kabul edilebilir. Çalışmamızda inhibitör ilaçların kaydedilmesi, Tamoksifen kullanım süresinin %60 hastada 5 yıl ve üzeri olması, genotip analizi için kan örneklerinin kullanılması yukarıda belirtildiği gibi, CYP2D6 geni ile ilgili yapılan çalışmalarda tutarsız sonuçlara neden olan negatif faktörleri dışlamaktadır. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda en fazla tespit edilen fenotip %53,8 oranla NM fenotiptir. Daha önce Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda da NM fenotipin en sık tespit edilen fenotip olarak saptanması, bu popülasyona ait hastalarda Tamoksifen metabolizmasında tedaviyi negatif yönde etkileyecek önemli değişikliklerin izlenmeyeceğine işaret etmektedir. Çalışmada %46,2 oranla tespit edilen OM grup hastalarla NM grup arasında tümörün histopatolojik özellikleri, genel sağkalım açısından, literatürle uyumlu olarak, anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Her iki grup arasında nüks ve ölüm açısından da anlamlı fark izlenmedi. Türk popülasyonunda 404 birey üzerinde yapılan bir çalışmada(102) ZM fenotip %1,49 gibi düşük bir oranda

tespit edilmiştir. ZM fenotiplerin tespiti için önemli olan \*3,\*4,\*5 ve \*6 allellerinden \*5 alleli dışında diğer allellerin incelendiği çalışmamızda bu fenotipe ait bireyin tespit edilmemesi örneklem sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, meme kanserinde Tamoksifen metabolizmasının CYP2D6 ilişkili genetik temellerinin kapsamlı bir şekilde aydınlatılması için daha geniş popülasyonlarda ve daha fazla allel sayısı incelenerek yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. World Health Organization G. Estimated crude incidence and mortality rates in 2018.
2. N. Howlader, S. F. Altekruse, C. I. Li, et al. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*.2014; 106:5.
3. Davies C. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011; 378: 771–84.
4. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013;381:805-16.
5. M. D. Johnson, H. Zuo, K.-H. Lee, et al. Pharmacological Characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl Tamoxifen, a Novel Active Metabolite of Tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85, 151–59.
6. A. B. Sanchez-Spitman, J. J. Swen, V. O. Dezentje, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12: 523–36.
7. H. M. Oosterkamp, E. M. Hijmans, T. R. Brummelkamp, et al. USP9X Downregulation Renders Breast Cancer Cells Resistant to Tamoxifen *Cancer Res* 2014; 74; 3810–20.
8. V. S. Susanne Briest. Tamoxifen metabolism and its effect on endocrine treatment of breast Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009; 7: 185-92.
9. PharmVar.Cyp2d6.[(29 Ağustos 2022'de erişildi)];Çevrimiçi olarak erişilebilir: <https://www.pharmvar.org/gene/cyp2d6> [ Referans listesi ].
10. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25: 534–53.
11. D. P. Cronin-Fenton and P. Damkier. Tamoxifen and CYP2D6: A Controversy in Pharmacogenetics. *Advances in Pharmacology* 2018; 83: 65–91.

12. U. M. Zanger, S. Raimundo, and M. Eichelbaum. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 369: 23–37.
13. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans, and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 229–43.
14. A. L. del Tredici, A. Malhotra, M. Dedek, et al. Frequency of CYP2D6 Alleles Including Structural Variants in the United States. *Front Pharmacol* 2018; 9: 305
15. M. v. Relling and W. E. Evans. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015; 526: 343–50.
16. R. Wellmann, B. A. Borden, K. Danahey, et al. Analyzing the clinical actionability of germline pharmacogenomic findings in oncology. *Cancer* 2018; 124: 3052–65.
17. M. v Relling and T. E. Klein. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89: 464–7.
18. M. P. Goetz, K. Sangkuhl, H.-J. Guchelaar, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103: 770–7.
19. F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1194–1220.
20. J. M. Rae, S. Drury, D. F. Hayes, et al. CYP2D6 and UGT2B7 Genotype and Risk of Recurrence in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2012; 104: 452–60.
21. M. M. Regan, B. Leyland-Jones, M. Bouzyk, et al. CYP2D6 Genotype and Tamoxifen Response in Postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Breast Cancer: The Breast International Group 1-98 Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2012; 104: 441–51.
22. V. Stanton. Re: CYP2D6 Genotype and Tamoxifen Response in Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Breast Cancer: The

- Breast International Group 1-98 Trial. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2012;104:1265–6.
23. C. M. Kelly and K. I. Pritchard. CYP2D6 Genotype as a Marker for Benefit of Adjuvant Tamoxifen in Postmenopausal Women: Lessons Learned. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2012; 104: 427–8.
  24. P. D. P. Pharoah, J. Abraham and C. Caldas. Re: CYP2D6 Genotype and Tamoxifen Response in Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Breast Cancer: The Breast International Group 1-98 Trial and Re: CYP2D6 and UGT2B7 Genotype and Risk of Recurrence in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2012; 104: 1263–4.
  25. D. W. K. Lum, P. Perel, A. D. Hingorani, and M. v. Holmes. CYP2D6 Genotype and Tamoxifen Response for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2013; 8: 76648.
  26. Z. Zeng, Y. Liu, Z. Liu, et al. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta-analysis. Cancer Chemother Pharmacol 2013; 72: 287–303.
  27. J.A. Jung and H.-S. Lim. Association between CYP2D6 genotypes and the clinical outcomes of adjuvant tamoxifen for breast cancer: a meta-analysis. Pharmacogenomics 2014; 15: 49–60.
  28. M. Arnold, E. Morgan, H. Rungay, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. The Breast 2022; 66: 15–23.
  29. [Seer.cancer.gov/csr/1975-2000/results merged/topic lifetime risk](http://seer.cancer.gov/csr/1975-2000/results_merged/topic_lifetime_risk).
  30. H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71: 209–249.
  31. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2018 statistics. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>.

32. B. O. Anderson, C.-H. Yip, R. A. Smith, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries. *Cancer* 2008; 113: 2221–43.
33. World Health Organization (WHO). Breast cancer: prevention and control. [www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html](http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html)
34. R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7–34.
35. R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, and A. Jemal. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7–33.
36. R. T. Chlebowski, Z. Chen, G. L. Anderson, et al. Ethnicity and Breast Cancer: Factors Influencing Differences in Incidence and Outcome. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 439–48.
37. R. Ritte, A. Lukanova, A. Tjønneland, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: A cohort study. *Int J Cancer* 2013; 132: 2619–29.
38. L. C. Hartmann, T. A. Sellers, M. H. Frost, et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 229–37.
39. G. A. Colditz. Cumulative Risk of Breast Cancer to Age 70 Years According to Risk Factor Status: Data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 950–64.
40. M. Ahlgren, M. Melbye, J. Wohlfahrt, and T. I. A. Sorensen. Growth Patterns and the Risk of Breast Cancer in Women. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1619–26.
41. P. H. Lahmann, K. Hoffmann, N. Allen, et al. Body size and breast cancer risk: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111: 762–71.
42. M. J. Schoemaker, H. B. Nichols, L. B. Wright, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1771.
43. B. Fisher, J. P. Costantino, D. L. Wickerham, et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant

- Breast and Bowel Project P-1 Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 1998; 90: 1371–88.
44. T. J. Key, P.N Appleby, G. K. Reeves et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids* 2015; 99: 49–55.
  45. H. B. Nichols, A. B. de González, J. v. Lacey et al. Declining Incidence of Contralateral Breast Cancer in the United States From 1975 to 2006. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 1564–9
  46. 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. *The Lancet* 2001; 358: 1389
  47. K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum, et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation–Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 2654–63.
  48. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds). *Diseases of the Breast*. 4th edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009; 386.
  49. K. Yu, C. H. Lee, P. H. Tan, and P. Tan. Conservation of Breast Cancer Molecular Subtypes and Transcriptional Patterns of Tumor Progression Across Distinct Ethnic Populations. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 5508–17.
  50. Swain S. Triple-Negative Breast Cancer: Metastatic Risk and Role of Platinum Agents 2008 ASCO Clinical Science Symposium. 2008.
  51. Amin MB. American Joint Committee on Cancer. *Breast*. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. Springer. 2017; 589–636.
  52. L. E. Pace and N. L. Keating. A Systematic Assessment of Benefits and Risks to Guide Breast Cancer Screening Decisions. *JAMA* 2014; 311: 1327.

53. L. G. Gutwein, D. N. Ang, H. Liu, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. *Am J Surg* 2011; 202:127-32.
54. M. Wang, X. He, Y. Chang et al. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *The Breast* 2017; 31: 157–166.
55. S. Masood. Occult breast lesions and aspiration biopsy: a new challenge. *Diagn Cytopathol.* 1993; 9: 613–4.
56. S. W. Phillips, H. Gabriel, C. E. Comstock, and L. A. Venta. Sonographically guided metallic clip placement after core needle biopsy of the Breast. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1353–5.
57. U. Veronesi, N. Cascinelli, L. Mariani, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2022; 347: 1227–32.
58. S. Darby, P. McGale, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–16.
59. S. K. Swisher, J. Vila, S. L. Tucker et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 749–56.
60. H. J. Burstein, G. Curigliano, S. Loibl, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1541–57.
61. S. Menard, S. Fortis, F. Castiglioni, R. Agresti, and A. Balsari. HER2 as a Prognostic Factor in Breast Cancer. *Oncology* 2001; 61: 67–72.

62. D.Y. Oh and Y.J. Bang. HER2-targeted therapies - a role beyond breast Cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17: 33–48.
63. D. Cameron, M. J. Piccart-Gebhart, R. D. Gelber et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet* 2017; 389: 1195–1205.
64. I. E. G. van Hellemond, S. M. E. Geurts, and V. C. G. Tjan-Heijnen. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Current Treat Options in Oncology* 2018; 19: 26.
65. G. T. Beatson. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1896; 15: 153–79.
66. P. Y. Maximov, T. M. Lee, and V. Craig Jordan. The Discovery and Development of Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) for Clinical Practice. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8: 135–55.
67. V. C. Jordan, M. M. Collins, L. Rowsby, and G. Prestwich. A Monohydroxylated Metabolite Of Tamoxifen With Potent Antioestrogenic Activity. *Journal of Endocrinology* 1977; 75: 305–16.
68. T. A. Grese, J. P. Sluka, H. U. Bryant, et al. Molecular determinants of tissue selectivity in estrogen receptor modulators. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997; 94: 14105–10.
69. T. D. Rachner, R. Coleman, P. Hadji, and L. C. Hofbauer. Bone health during endocrine therapy for Cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 901–10.
70. E. A. Waters, T. S. McNeel, W. M. Stevens, and A. N. Freedman. Use of tamoxifen and raloxifene for breast cancer chemoprevention in 2010. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 875–80.
71. M. J. Ellis, A. Llombart-Cussac, D. Feltl, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 3781–7.

72. E. Ciruelos, T. Pascual, M. L. Arroyo Vozmediano, et al. The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast Cancer. *Breast* 2014; 23: 201–8.
73. J. Cuzick, I. Sestak, J. F. Forbes, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1041–8.
74. J. Cuzick, I. Sestak, J. F. Forbes, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet* 2020; 395: 117–22.
75. P. E. Goss, J. N. Ingle, J. E. Alés-Martínez, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 2381–91.
76. T. Ruhstaller, A. Giobbie-Hurder, M. Colleoni, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 105–14.
77. M. Clemons, S. Danson, and A. Howell. Tamoxifen ('Nolvadex'): a Review. *Cancer Treat Rev.* 2002; 28: 165–80.
78. M. J. K. Harper and A. L. Walpole. Contrasting Endocrine Activities of cis and trans Isomers in a Series of Substituted Triphenylethylenes. *Nature.* 1966; 212: 87.
79. A. Howell, C. K. Osborne, C. Morris, and A. E. Wakeling. ICI 182,780 (Faslodex?). *Cancer* 2000; 89: 817–25.
80. A. E. Wakeling, B. Valcaccia, E. Newbould, and L. R. Green. Non-steroidal antioestrogens—Receptor binding and biological response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cancer cells. *J Steroid Biochem.* 1984; 20: 111–20.
81. A. A. Colletta, J. R. Benson, and M. Baum. Alternative mechanisms of action of anti-oestrogens. *Breast Cancer Res Treat.* 1994; 31: 5–9.



82. Anju Butta; Kenneth MacLennan; C. Kathleen et al. Induction of Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 in Human Breast Cancer in Vivo following Tamoxifen Treatment. *Cancer Res* 1992; 52: 4261-4.
83. G.H. Ho, C.Y.Ji, B.H. Phang, et al. Tamoxifen alters levels of serum insulin-like growth factors and binding proteins in postmenopausal breast cancer patients: A prospective paired cohort study. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 361–7.
84. E. Furman Haran; A. F. Marezek; I. Goldberg et al. Tamoxifen Enhances Cell Death in Implanted MCF7 Breast Cancer by Inhibiting Endothelium Growth. *Cancer Res* 1994; 54: 5511–4.
85. Y. Jin, Z. Desta, V. Stearns, et al. CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 30–9.
86. A. Fernández-Santander, M. Gaibar, A. Novillo, et al. Relationship between Genotypes Sult1a2 and Cyp2d6 and Tamoxifen Metabolism in Breast Cancer Patients. *PLoS One* 2013; 8:e70183.
87. C. G. Davies. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2011; 378: 771–84.
88. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
89. R. C. Jankowitz and N. E. Davidson. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer: how long is long enough ?. *Oncology (Williston Park)* 2013; 27: 1210–6.
90. H. J. Burstein, A. A. Prestrud, J. Seidenfeld, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 3784–96.

91. B. Fisher, J. Dignam, J. Bryant, N. Wolmark. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 684-90.
92. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer v4.2018 (NCCN.org).
93. B. L. Riggs and L. C. Hartmann. Selective Estrogen-Receptor Modulators — Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 618–29.
94. V. Stearns, L. Ullmer, J. F. López, et al. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360: 1851–61.
95. J. Baumgart, K. Nilsson, A. Stavreus-Evers et al. Urogenital disorders in women with adjuvant endocrine therapy after early breast Cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 26.e1-e7.
96. R. K. Hernandez, H. T. Sorensen, L. Pedersen et al. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Cancer* 2009; 115: 4442–9.
97. C. D. Runowicz, J. P. Costantino, D. L. Wickerham et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205: 535.e1-e5.
98. S. Pyrhonen, J. Ellmen, J. Vuorinen, et al. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56: 131–41.
99. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group(EBCTCG) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet* 2015; 386: 1341–52.
100. K. Tryfonidis, D. Zardavas, B. S. Katzenellenbogen, and M. Piccart. Endocrine treatment in breast cancer: Cure, resistance and beyond. *Cancer Treat Rev.* 2016; 50: 68–81.
101. Jain KK. Textbook of personalized medicine. Springer. 2015: 101-2.

102. Kalow W & Bertilsson L. Interethnic factors affecting drug response. *Adv Drug Res.* 1994; 23: 53.
103. M. Ingelman-Sundberg. Genetic and environmental causes for interindividual variability in drug pharmacokinetics. *International Congress Series* 2001;1220:175–86.
104. S. Ismail and M. Essawi. Genetic polymorphism studies in humans. *Middle East Journal of Medical Genetics* 2012; 1: 57–63.
105. W. Sadee. Pharmacogenomics. *BMJ.* 1999; 319: 1286.
106. B. S. Shastri. Impact on Gene Function and Phenotype. *Single Nucleotide Polimorphisms* 2009; 2: 3–22.
107. D. W. Nebert, K. Wikvall, and W. L. Miller. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2013; 368: 1612.
108. M. Ingelman-Sundberg. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 6–13.
109. L. K. Teh and L. Bertilsson. Pharmacogenomics of CYP2D6: Molecular Genetics, Interethnic Differences and Clinical Importance. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27: 55–67.
110. S.F. Zhou. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 689–723.
111. A. K. Daly, J. Brockmoller, F. Broly, et al. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 193–201.
112. A. Gaedigk, K. Sangkuhl, M. Whirl-Carrillo et al. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genetics in Medicine* 2017; 19: 69–76.
113. Marechal JD, Kemp CA, Roberts GC et al. Insights into drug metabolism by cytochromes P450 from modelling studies of CYP2D6-drug interactions. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 82–9.
114. L. Dean. Tamoxifen Therapy and CYP2D6 Genotype. *Medical Genetics Summaries.*2014; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247013/>.

115. Y. Yang, M. R. Botton, E. R. Scott, and S. A. Scott. Sequencing the CYP2D6 gene: from variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics* 2017; 18: 673–85.
116. B. Sobrino, M. Brion, and A. Carracedo. SNPs in forensic genetics: a review on SNP typing methodologies. *Forensic Sci Int* 2005; 154: 181–94.
117. P. H. Saladores, J. C. Precht, W. Schroth et al. Impact of metabolizing enzymes on drug response of endocrine therapy in breast Cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13: 349–65.
118. W. Schroth, S. Winter, T. Mürdter, et al. Improved Prediction of Endoxifen Metabolism by CYP2D6 Genotype in Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Front Pharmacol* 2017; 8: 582.
119. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-etkileşim-çalışmaları-sitokrom-p450-enzim-ve-taşıyıcı-aracılı-ilaç-etkileşimleri> (10 Ağustos 2022'de erişildi).
120. M. P. Goetz, S. K. Knox, V. J. Suman, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 113–21.
121. A. Gaedigk, S. Simon, R. Pearce, et al. The CYP2D6 Activity Score: Translating Genotype Information into a Qualitative Measure of Phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 234–42.
122. J. Karle, J. Bolbrinker, S. Vogl, et al. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 553–60.
123. C. Sachse, J. Brockmöller, S. Bauer, and I. Roots. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 284–95.
124. T. Yagihashi, M. Mizuno, B. Chino, et al. Effects of the CYP2D6\*10 alleles and co-medication with CYP2D6-dependent drugs on risperidone metabolism in patients with schizophrenia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2009; 24: 301–8.

125. A. Aynacioglu, C. Sachse, A. Bozkurt, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 66: 185–92.
126. F. W. Chin, S. C. Chan, S. Abdul Rahman et al. CYP2D6 Genetic Polymorphisms and Phenotypes in Different Ethnicities of Malaysian Breast Cancer Patients. *Breast J* 2016; 22: 54–62.
127. Y. Nishida, T. Fukuda, I. Yamamoto, and J. Azuma. CYP2D6 genotypes in a Japanese population: low frequencies of CYP2D6 gene duplication but high frequency of CYP2D6\*10. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 567–70.
128. P. Rungwanonchai, D. Ayudhya, N. Areepium et al. Prevalence of CYP2D6\* 10 Genotype in Thai Breast Cancer Patients. *Wetchasan phat Thahan Bok* 2012; 65: 113–8
129. K. Grasmeder, P. Verwohlt, M. Rietschel, et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 329-36.
130. M. Lhermitte, D. Allorge, and F. Broly. Xenobiotic-metabolizing polymorphic enzymes. An opportunity for individualized drug treatment. *Bull Acad Natl Med* 2006; 190: 55–69.
131. A. Serin, H. Canan, B. Alper, and M. Gulmen. The frequencies of mutated alleles of CYP2D6 gene in a Turkish population. *Forensic Sci Int* 2012; 222: 332–4.
132. M. Aydin, O. Hatirnaz, N. Erensoy, and U. Ozbek. CYP2D6 and CYP1A1 mutations in the Turkish population. *Cell Biochem Funct* 2005;23:133–5.
133. B. Taskin, F. E. Percin, and M. A. Ergun. Investigation of CYP2D6 Gene Polymorphisms in Turkish Population. *Psychopharmacol Bull* 2016; 46: 67–72.
134. C. Masimirembwa, I. Persson, L. Bertilsson et al. A novel mutant variant of the CYP2D6 gene (CYP2D617) common in a black African population: association with diminished debrisoquine hydroxylase activity. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 713–9.

135. CYP2D6 allele functionality table [Cited 25 July 2022]. Available from: [https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2D6\\_allele\\_functionality\\_reference.xlsx](https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2D6_allele_functionality_reference.xlsx)
136. H.S. Park, J.Y. Choi, M.J. Lee et al. Association between Genetic Polymorphisms of CYP2D6 and Outcomes in Breast Cancer Patients with Tamoxifen Treatment. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1007.
137. W. Schroth, L. Antoniadou, P. Fritz et al. Breast Cancer Treatment Outcome With Adjuvant Tamoxifen Relative to Patient CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 5187–93.
138. S. A. Nowell, J. Ahn, J. M. Rae et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91: 249–58.
139. J. Lu, H. Li, P. Guo et al. The effect of CYP2D6 \*10 polymorphism on adjuvant tamoxifen in Asian breast cancer patients: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10: 5429–37
140. B. Lan, F. Ma, X. Zhai et al. The relationship between the CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen efficacy in adjuvant endocrine therapy of breast cancer patients in Chinese Han population. *Int J Cancer*. 2018; 143: 184–9.
141. R. E. Ellsworth, D. L. Ellsworth, S. M. Lubert et al. High-throughput loss of heterozygosity mapping in 26 commonly deleted regions in breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 915–9.
142. J. L. Borgna and H. Rochefort. Hydroxylated metabolites of tamoxifen are formed in vivo and bound to estrogen receptor in target tissues. *J Biol Chem* 1981;256: 859–68.
143. S. Borges, Z. Desta, L. Li et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: Implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 61–74.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yoğun çalışma temposuyla geçen ve neredeyse hastane dışına çıkamadığım ilk zamanlarımda her akşam vizite geldiğinde “Osman, hala burada mısınız?” diyerek beni yanına çağırıp, elini omuzuma atarak, beraber gezdiğimiz vizit boyunca cerrahi ve hayata dair paha biçilemez tüyolar veren, cerrahi teknik, hekim hasta ilişkilerine dair kendisinin kazandırdığı tecrübelerle ufkumu genişleten ve tüm eğitimim boyunca elini omuzumda hissettiğim değerli Hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Şehsuvar Gökgöz’e teşekkür ediyorum.

En yoğun çalışma zamanlarında bile kapısını vurduğumda kendi işini bir kenara bırakarak beni dinleyen, her karşılaştığım sorunda kendimi karşısında çözüm yolları dinlerken bulduğum, ilişkilerinde ünvanından arınmış mütevazı kişiliği, karakteri, cerrahi bilgi ve becerisi ile kendisini rol modeli olarak gördüğüm değerli abim Doç. Dr. Kazım Şenol’a teşekkür ediyorum.

Azerbaycan’dan yola çıkarak Genel Cerrahi eğitimi için geldiğim kardeş ülkemiz Türkiye’de bu zorlu süreci kolay kılan, tüm zor zamanlarımda desteklerini esirgemeyen, aktardıkları bilgi ve becerilerle omuzlarında yükseldiğim, kendilerine olan minnet ve şükran duygularımı ifade etmekte kelimelerin kifayetsiz kaldığı değerli Hocalarım; Prof. Dr. Halil Bilgel’e, Prof. Dr. Yılmaz Özen’e, Prof. Dr. Sadık Kılıçturgay’a, Prof. Dr. Tuncay Yılmazlar’a, Prof. Dr. Ekrem Kaya’ya, Prof. Dr. Türkay Kırdak’a, Prof. Dr. Ersin Öztürk’e, Doç. Dr. Pınar Taşar’a, Doç. Dr. Ercüment Gürlüler’e, Doç. Dr. H. Ziya DüNDAR’a, Doç. Dr. Özgen Işık’a sonsuz teşekkür ediyorum.

Asistanlık süresince beraber çalıştığım, genellikle yoğun ve yorucu olmasına rağmen, o yıllara dönüp bakarken hep güzel anıların hatırlanmasına neden olan, onlarla çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma, her problemimizi içtenlikle halleden bilgi işlem ve sekreterlikte görevli çalışma arkadaşlarıma sevgi ve saygıyla teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamın her aşamasında desteklerini veren Prof. Dr. Gülşah Çeçener'e, Dokt. Öğr. Havva Tezcan Ünlü ve çalışma arkadaşlarına teşekkür ediyorum.

Paylaştığı bilgilerle yolumu açan Doç.Dr. Güven Yenmiş'e desteklerinden dolayı teşekkür ediyorum.

Bana cerrahi sanatını sevdiren, ömrüm boyunca yapacağım genel cerrahi ihtisasını seçmemde en büyük payı olan, daha öğrenciliğimin ilk yıllarında beni ameliyatlarda karşısına alarak temel cerrahi becerileri aşıl原因, beni her zaman daha ileriye gitmeye teşvik eden, çalışma disiplini ve azmini hep örnek aldığım Hocam Cebi İsmayılov'a saygı ve minnetle teşekkür ediyorum.

Her zaman düzgün karakterin ve eğitimin önemini vurgulayan, bulunduğum konuma gelmemi ona borçlu olduğum sevgili Dayım Urfullah'a, başladığım bu yolda her zaman desteklerini hissettiğim Annem, Babam ve abilerime en kalbi duygularıyla teşekkür ediyorum.

Bu süreçte iyi günlerin onlarla daha iyi olduğu, tüm zorlukları beraber atlattığımız sevgili Eşim Güler'e, eve her girdiğimde beni sevgi dolu gözlerle kapıda karşılayan ve "çok yorgunsan bugün oynamayalım, yarın oynarız" diyerek tüm yorgunluğumu tek cümleyle alan oğlum Muhammed'e ve bu sürecin sonunda aramıza katıldığı için çoğu şeyden habersiz olan kızım İnci'ye ne kadar teşekkür etsem azdır.



## **ÖZGEÇMİŞ**

19 Nisan 1990 tarihinde Nahçıvan Özerk Cumhuriyeti'nde (Azerbaycan) doğdum. İlkokul ve ortaokulu Nahçıvanda okudum. 2013'de Nahçıvan Devlet Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2017 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu kurumda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.