TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE BEDEN KÜTLE İNDEKSİ İLE HASTALIK PROGNOZU İLİŞKİSİ

Dr. Umut MOUSA
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Handan ONUR

ANKARA
2008

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, destek veren sayın Prof. Dr. Handan Onur'a, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necati Örmeci'ye, İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli tüm öğretim üyelerine, istatistiksel analizlerde bana yardımda bulunan ve yol gösteren Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görevli sayın Zeynep Bıyıklı'ya, tez hastalarımın sağlanmasında bana katkıda bulunan Dr. Güngör Utkan'a, ihtisasım boyunca bana destek olan eşime ve kızıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr Umut Mousa

IÇİNDEKİLER

Sayfa No

Kabul Ve Onay ……...…… i

Önsöz……...……...……...ii

İçindekiler…….……..iii

Kısaltmalar Dizini…….....……...…….……..v

Şekiller Dizini…….……...……...vi

Tablolar Dizini……vii

1-GİRİS VE AMAÇ…….…… 1

2-GENEL BİLGİLER…….……3

2.1. Meme Kanseri…….…….. 3

2.1.1. Epidemiyoloji..…….....……...…….. .3

2.1.2. Patogenez Ve Risk Faktörleri ……...……. 3

2.1.3. Belirti Ve Bulgular ……...……..... ……... 6

2.1.4. Prognostik Faktörler ……...……6

2.1.4.1. Tümör Tipi Ve Grade…….…….. 6

2.1.4.2. Lenf Nodu Metastazları…….....7

2.1.4.3. Tümör Boyutu…….…….. 8

2.1.4.4. Lenfatik Ve Vasküler İnvazyon…….…….....8

2.1.4.5. ER/PR Statüs…….…….. 9

2.1.4.6. cERB B2……...……...……..9

2.1.4.7. Proliferasyon Parametreleri……..……...……...10

2.1.4.8. Etnik Özellikler Ve Yaş……...……...10

2.2. Obezite ……..……...…11

2.2.1. Obezitenin Ölçüm Metodları…..……...……...12

2.2.1.1. Beden Kütle İndeksi ……..13

2.2.2.. Insulin Rezistansı sendromu….....……..……..13

2.2.3. Obezite Ve Kanser……..……..…….....…14

2.2.3.1. Obezite Ve Meme Kanseri…….…15

3-HASTALAR VE YÖNTEM….……..……16

4-BULGULAR…….……..……..……17

4.1. Bilinen prognostik faktörlerle nüks/ölüm ilişkisi…….……22

4.2. Beden kütle indeksi ile nüks/ölüm ilişkisi……23

4.3. Beden kütle indeksinin meme kanserinin diğer prognostik faktörleriyle ilişkisi……....23

4.4. Menopoz durumuna göre beden kütle indeksi ve lipid parametrelerinin ……...…..24
hastalık nüksü ve ölüm ile ilişkişi

4.5. Beden kütle indeksine göre yaşam analizi……..……25
5-TARTIŞMA……..……..……..…….27
6-SONUÇLAR……..……30
ÖZET……...31
SUMMARY…….33
KAYNAKÇA……...35

KISALTMALAR DİZİNİ

Her2-neu : İntrinsik Tirozin Kinaz Aktivitesine Sahip Protoonkogen
EGF : Epidermal Büyüme Faktörü
ACS : Amerikan Kanser Cemiyeti
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VLDL : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
TG : Trigliserid
BMİ : Beden Kütle İndeksi
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
IGF-1 : Insulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
SEER : Survaillance Epidemiology And End Results
SCR : Scarff-Bloom-Richardson
ER : Estrojen Reseptörü
PR : Progesteron Reseptörü
uPA : Urokinaz Tip Plasminojen Activatörü
PAI : Plasminojen Activatör İnhibitörü
SHBG : Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
MRM : Modifiye Radikal Mastektomi
PPAR-γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
TNF-α : Tümör Nekroz Factorü-1
ATP : Adult Treatment Panel
NCEP : National Cholesterol Education Program

ŞEKİLLER DİZİNİ

NO	BAŞLIK	SAYFA NO
Şekil 4.5.1.:	Beden kütle indeksiyle hastalıksız yaşam süresi ilişkisi…….	26
Şekil 4.5.2.:	Beden kütle indeksiyle toplam yaşam süresi ilişkisi ……..	26

TABLOLAR DİZİNİ

NO	Başlık	Sayfa No
2.1.2.	Meme kanseri risk faktörleri……..……..	5
2.1.4.1.	Meme kanseri histolojik alt tipleri……..…..…	7
2.1.4.3.	Tümör boyutu ile aksiller lenf nodu metastazı ilişkisi…….....	8
2.1.4.	Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler…….....	10
2.2.	Obezitenin komplikasyonları…..…….....	12
2.2.1.	Obezite ölçüm metodları…….…….....	12
2.2.1.1.	Beden Kütle İndeksi Kategorileri…..……..	13
2.2.2.	Metabolik Sendrom tanı kriterleri…….……...…	14
2.2.3.	Obezitede Karsinogenez…….……...……	14
4.1.	Hasta bağımlı özellikler…….……...….	18
4.2.	Hastaların beden kütle indeksine göre dağılımı…….……...…	19
4.3.	Hastaların Total Kolesterol düzeyine göre dağılımı…….	19
4.4.	Hastaların LDL düzeyine göre dağılımı……	20
4.5.	Hastaların Trigliserid düzeyine göre dağılımı……	20
4.6.	Hastaların HDL düzeyine göre dağılımı……...…	20
4.7.	Hastaların VLDL düzeyine göre dağılımı…….....	21
4.8.	Primer nüks bölgeleri……...…….	21
4.3.1.	Beden kütle indeksi ile cERB B2 ilişkisi……..……..	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yapılan çalışmalar ve yeni tedavi modalitelerine rağmen meme kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Meme kanseri Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda en sık ölüme yol açan kanserlerde ikinci sırada yer almaktadır (1). Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS) tüm yeni tanı alan malign hastalıkların %29'unu, ölümlerin ise %16'sını meme kanserinin oluşturacağını tahmin etmektedir (2). Meme kanseri, kadınlarda tüm kanserlerin %30'unu oluşturmaktadır. Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen kanser türüdür (3).

Meme kanseri tanısı alan hastalarda prognostik faktörler hastanın yaşı, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulum derecesi, hastalık grade'i, tümörün estrojen ve progesteron ekspresyonu, tümörde intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip bir protoonkogen olan Her-2 neu ekspresyonu, epidermal büyüme faktörü (EGF) ekspresyonu, peritümöral lenfatik invazyon varlığı olarak sıralanabilir (4-6).

Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda erken evre meme kanserinde obezite ile toplam yaşam süresi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Obezitenin meme kanseri ile olan ilişkisi bu çalışmalarda birçok faktöre bağlanmıştır. Yağ dokusu bilindiği gibi androstenedion'un estron molekülüne aromatizasyonun gerçekleştiği organdır. Postmenopozal kadınlarda estradiol sentezinin azalması nedeniyle estrojenin çok büyük bir kısmı yağ dokusunda aromatizasyon yolu ile sentezlenmektedir. Obez hastalarda yağ dokusu artmış olduğundan estron düzeyinin artması meme kanseri için bir risk oluşturabilmektedir. Obez postmenopozal kadınlarda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri azalmaktadır, bu da serbest estrojen düzeylerinin artmasına neden olur. Obezite, insulin rezistansı sendromunun bir komponenti olarak da görülebilmektedir. Bu sendromda esas faktör olan hiperinsulinemi, insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yoluyla mitotik etki göstererek tüm neoplasmlar için kötü prognoza neden olabilmektedir. Bir diğer nokta obezite ile hiperkolesteroleminin sık birlikteliğidir. Bilindiği gibi kolesterol tüm steroid hormonların prekursörü olup estrojen de kolesterolden sentezlenmektedir. Meme kanseri de estrojen bağımlı bir kanserdir (7-9).

Bu konuda yapılan çalışmaların en geniş hasta spektrumuna sahip olanı G. Berclaz ve arkadaşlarının yaptığı 6972 erken evre meme kanserli hasta ile olan çalışmadır. Bu çalışmada normal beden kütle indeksine sahip hastaların toplam yaşam süreleri fazla kilolu ya da obez hastalara kiyasla daha uzun bulunmuştur (p=0.03). Çok değişkenli analiz yapıldığı zaman hastalıksız yaşam süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu ilişkiler hem premenopozal hem postmenopozal hastalarda gösterilmiştir. Aynı çalışmada obezite ile meme kanserinin diğer risk faktörleri (menopoz durumu, primer tümörün hormonal durumu, tümör boyutu, aksillar lenf nodu tutulumu, tedavi stratejileri) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda obez grupta, normal grupla kiyaslandığında nüks riskinde %14 ve ölüm riskinde %21 artış saptanmıştır (P <0.01) (10).

Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanısı alan opere meme kanseri olgularında tanı anı beden kütle indeksinin hastalık prognozu ile olan ilişkisini, ayrıca beden kütle indeksiyle meme kanserinin diğer prognostik faktörleri arasında olan ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri memedeki duktus ya da lobüllerde sıralanan epitelyal hücrelerden köken alan malign bir neoplazidir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 20000 yeni meme kanseri tanısı konmakta ve yılda 40000 kişi meme kanserine bağlı sebeplerden hayatını kaybetmektedir. Tüm kadınların %12,5 'unda meme kanseri gelişmektedir. Başka bir deyişle her sekiz kadından birisi meme kanseri tanısı almaktadır. Tahminlere göre dünyada yılda 1 milyon yeni meme kanseri tanısı konmaktadır. Batı ülkelerinde insidans daha fazlayken gelişmekte olan ülkelerde daha azdır (12). Bu durum sosyodemografik ve beslenme farklılıklarıyla açıklanmaya çalışılmaktadır (13-18). Tarama yöntemlerinin gelişmesi, kullanımının artmasıyla ve tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle meme kanseri mortalitesinde son yıllarda azalma gözlenmektedir.

2.1.2. Patogenez Ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin patogenezinde birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Meme kanseri insidansı yaşla birlikte dramatik olarak artmaktadır. A.B.D. de hastaların %50'sinden fazlası 60 yaşın üzerindedir (19). Erken menarş ve geç menopoz özellikleri kadınların menstrual siklus sayılarının fazlalığını gösteren ölçümlerdirler. Menstrual siklus sayılarında artış olması meme dokusundaki prolifere olan duktal hücrelerde DNA hasarını tetikleyebilir ve artmış mutasyonlar meme kanserine yol açabilir. Menarş'ta her bir yıl gecikme meme kanseri riskini %20 azaltmaktadır (20-23).

Eldeki veriler ışığında alınan diyetin içeriği meme kanseri patogenezinde önemli olabilir. Soya proteinleri bitkisel estrojen benzeri moleküller (fitoestrojenler) içerirler. Soya proteinleri tüketimi fazla olan popülasyonlarda hormona bağımlı kanserlerde (meme kanseri, prostat kanseri, endometrium kanseri) daha düşük bir oran gözlenmiştir (24-25).

Alkol alımı ile de risk tanımlanmıştır. Belli bir miktar alkol tüketimi olan kadınlarda hiç tüketmeyenlere göre daha fazla risk saptanmıştır (26-27).

Oral kontraseptif kullanımı da meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Bu ilişki özellikle 8 yıldan uzun düzenli olarak oral kontraseptif kullananlarda tanımlanmıştır. Postmenopozal kadınlarda 5 yıl veya daha uzun hormon replasman tedavisi alanlarda 1,5 kat daha fazla meme kanseri gözlenmiştir (28-29). Toraks duvarına ve mediasten bölgesine radyoterapi alanlarda da meme kanseri riski artmaktadır (30).

Meme kanseri tanısı alan kadınların %20'sinde aile öyküsü mevcuttur. Özellikle ortak çevresel maruziyet nedeniyle birinci dereceden meme kanseri akrabası olanlarda meme kanseri gelişme riski normal populasyona göre 1,5-3 mislidir. Bu olgularda meme kanseri daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Ancak genetik olarak gerçek anlamda herediter meme kanseri vakaları tüm olguların %5-10'unu oluşturur. Ailede en az 3 kişide meme kanseri vakası olması ya da 2 meme kanseri ve 1 over kanseri vakası olması herediter meme kanserinin araştırılmasını gerektirir. Bunların çoğunda BRCA-1 ya da BRCA-2 genlerinde mutasyon mevcuttur. Li-Fraumeni, Cowden ve Ataksia Telenjiektazi tanısı olan hastalarda da artmış meme kanseri riski mevcuttur (31-35). Bu olgularda meme kanseri 35-40 yaşlarında ortaya çıkar. Tablo 2.1.2.'de meme kanserinin risk faktörleri özetlenmiştir (12).

Tablo 2.1.2.: Meme kanseri gelişiminin risk faktörleri(12)

4 Kat Relatif Risk

- İleri Yaş
- Kuzey Avrupa ya da Kuzey Amerika'da doğmuş olma
- Yüksek Premenopozal kan IGF-1 düzeyi
- Yüksek Postmenopozal kan Estrojen düzeyi
- Anne veya Kızkardeşte meme kanseri öyküsü

2-4 Kat Relatif Risk

- Yüksek sosyoekonomik durum
- İlk doğumunun 30 yaşın üzerindeyken olması
- Bir memede kanser öyküsü olması
- Herhangi birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü olması
- Memede benign proliferatif hastalık olması, mamografide displastik değişiklikler görülmesi, ya da toraks ve mediasten bölgesine yüksek doz iyonize radyasyon öyküsü

1,1-1,9 Kat Relatif Risk

-Nulliparite
-Erken Menarş (<11 yaş)
-Geç Menapoz (>55 yaş)
-Postmenopozal Obezite
-Yüksek doymuş yağ diyeti
-Şehirde ve kuzey Amerika'da ikamet etme
-45 yaş üstü beyaz ırk
-45 yaş altı siyah ırk
-Endometriyum/ over kanseri öyküsü

Koruyucu Faktörler

-Fiziksel Aktivite
-Monoansature yağ tüketimi: Özellikle zeytin yağı tüketiminin fazla olduğu ülkeler
-İlk adetini 15 yaşından sonra görme
-Asya Irk'ı
-37 yaşından önce cerrahi kastrasyon
-Erken menopoz

2.1.3. Belirti Ve Bulgular

Meme kanseri ilk başta memede ele gelen kitle ya da mamografi ile saptanır. Ayrıca meme başında akıntı ve memede ağrı şeklinde de kendini gösterebilir. Meme başından spontan gelen kanlı ya da seröz akıntı genelde meme kanseriyle ilişkilidir. Süt rengi akıntı ise genelde benign sebeplere bağlıdır. Memede ağrı meme kanseri olan hastaların %10'unda görülmektedir. Premenopozal kadınlarda memede ağrı sık görülen premenstrual bir bulgudur. Eğer ağrı bir yere lokalize olup adet dönemi boyunca devam ediyorsa altta yatan hastalıktan şüphelenilmelidir. Hastaların çok az bir kısmı görüntüleme yöntemleriyle memede kitle olmadan aksillada kitle ile başvurmaktadır (36).

2.1.4. Prognostik Faktörler

2.1.4.1. Tümör tipi ve grade

Kötü differansiye tümörler (yüksek grade), iyi differansiye olanlardan (düşük grade) daha kötü prognoza sahiptirler. Birçok grade belirleme sistemi mevcut olup en sık kullanılanı Scarff-Bloom-Richardson (SCR) sistemidir. Bu sisteme göre grade; iyi differansiye (grade 1), orta differansiye (grade 2), kötü differansiye (grade 3) olarak sınıflandırılmıştır. Grade belirlemede histolojik olarak kanser dokusundaki tubül oluşum yüzdesi, mitoz oranı ve pleomorfism dikkate alınır. Grade'in prognostik özelliği vardır ve aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda tedavi kararını belirlemede önemlidir (36-37). Histolojik özellikler tedavi kararını etkileyebilir ama genelde evre tedavide daha önemli bir yer tutar. İnflamatuvar karsinomlar ise evreye bakılmaksızın kötü prognoza sahiptirler. En sık görülenler duktal adenokarsinomlar olup tüm meme kanserlerinin %78'ini oluşturmaktadır (tablo 2.1.4.1.) (36).

Tablo 2.1.4.1.: Meme kanserinin histolojik alt tipleri(36)

1-Duktal Adenokarsinomlar (%78)
2-Lobüler Karsinom (%9)
3-İyi Prognoza Sahip Spesifik Tipler (%10)(pür papiller, tübüler, müsinöz ve tipik medüller)
4-Komedokarsinomlar (%5)
5-Medüller Karsinom (%4)
6-Kolloid Karsinom (%3)
7-İnflamatuvar Karsinom (%1)
8-Memenin Paget Hastalığı

2.1.4.2. Lenf nodu metastazları

Aksiller lenf nodu metastazlarının varlığı erken evre meme kanserinde en önemli prognostik faktördür. Memenin lenfatik drenajından dolayı meme kanseri %95 oranında aynı taraf aksiller lenf nodlarına metastaz yapmaktadır. Ancak %5 oranında karşı taraf aksiller lenf nodlarına da metastaz görülebilmektedir. Tutulan lenf nodu sayısıyla uzak metastaz gelişme insidansı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Aksiller lenf nodu metastazları, mamografi ile lezyon saptanamayan vakalarda dahi tanı anında %55-70 oranında bulunmaktadır. Klinik olarak aksillası normal olan hastaların %40'ında histolojik olarak metastaz saptanmaktadır. Aksiller disseksiyonlar ile en az 10 lenf nodu çıkarılır ve prognoz histolojik olarak pozitif çıkanların sayısına bağlıdır. Çıkarılan toplam lenf nodu sayısına bağlı değildir. İmmünohistokimyasal tekniklerin gelişmesiyle mikrometastazlı daha fazla lenf nodunun saptanması sağlanmıştır. Son zamanlarda uygulanan bir yöntem sentinel lenf nodu biyopsisidir. Bu yöntemde tümör dokusuna radyoaktif bir madde ya da mavi bir boya enjekte edilir. Daha sonra bir tarayıcı kullanarak eğer tutulan bir lenf nodu saptanmışsa eksize edilir. Bu yöntemle gereksiz aksiller dissekiyondan kaçınılmış olur ve postoperatif morbidite azaltılmış olur. Hızlı büyüyen tümörler yavaş büyüyenlerden daha fazla aksiller lenf nodu metastazı yapmaktadırlar. Mammaria interna lenf nodu metastazı, lezyonu iç kadrandaki hastaların %26'sında mevcuttur. Dış kadran lezyonlarında bu oran %15'tir. Mammaria interna lenf nodlarına

metastazlar nadiren aksiller lenf nodu metastazı olmadan gelişirler (36,38). Yapılan klinik çalışmalarda lenf nodu evrelendirilmesi; lenf nodu metastazı yok, 1-3 pozitif lenf nodu, 4-9 pozitif lenf nodu, 10 ya da daha fazla pozitif aksiller lenf nodu şeklinde yapılmaktadır (39,40). Adjuvan sistemik tedavinin amacı olası uzak mikrometastazların eradike edilmesidir. Seçilecek adjuvan tedaviyi belirlemede en önemli kriter tutulan aksiller lenf nodu sayısıdır (36,39,40).

2.1.4.3. Tümör boyutu

Tümör boyutu aksiller metastaz varlığı ile yakından ilişkilidir. Bununla birlikte bağımsız bir prognostik faktördür. SEER veritabanında 13,464 lenf nodu negatif meme kanserinde <1cm tümör boyutu olanların 5 yıllık yaşam süresi %99, 1-3cm olanların %89, 3-5cm olanların %86 olarak saptanmıştır. Lenf nodu negatif olan erken evre meme kanseri olgularında en önemli prognostik kriter tümör boyutu olup adjuvan tedaviyi belirlemede önemlidir (36,41,42,43).

Tablo 2.1.4.3.: Tümör boyutu ile aksiller lenf nodu metastazı ilişkisi(41)

Tümör Boyutu (cm)	Pozitif Lenf Nodu (%)
<1	25
1-2	35
2-3	50
>3	55-65

2.1.4.4. Lenfatik ve vasküler invazyon

Yaygın peritümöral lenfatik ve vaskuler invazyon varlığının lokal ve uzak nüks gelişmesi üzerinde prognostik bir etkisi gösterilmiştir (12,36).

2.1.4.5. ER/PR statüs

İnvaziv meme kanseri dokusunda estrojen ve progesteron reseptörlerin varlığı hem prognostik hem prediktif önem arz eder (12,36,44). Bu reseptörler meme dokusunda epitelyal büyüme ve differensiyasyon görevini yaparlar. Postmenopozal kadınlarda %60-80 oranında pozitif olup premenopozal kadınlarda bu oran %30-60 arasında değişmektedir. Sistemik tedaviye gereksinimi olduğuna karar verilmiş hastada hangi sistemik tedavinin (kemoterapi mi, endokrin tedavi mi?) daha yararlı olabileceğine karar vermede önemlidir. Hormon reseptörü (estrojen ya da progesteron reseptörü) içeren tümörlerde ve postmenopozal kadınlarda toksisitesi daha düşük olan endokrin tedavilerin uygulanması, sistemik tedavi olarak erken evrede yeterli olabilir. Tümöründe hormon reseptörü yoğun bulunan ve yaşlı bir kadında, eğer kanser erken evrede yakalanmışsa kemoterapi gibi toksik bir tedaviye gerek duyulmaz. Çünkü böyle olgularda endokrin tedavi olguların %60'ında yanıt sağlar. Hormon reseptörü negatif saptanan vakaların %5-10'u endokrin tedaviden fayda görürler. Hormonal tedavi olarak antiestrojenler (tamoksifen, tamorifen, raloksifen) ve aromotaz inhibitörleri (anastrazol, letrazol, eksemestan) kullanılan ajanlardır. 1998 yılında yayınlanan 37,000 meme kanseri olgusunu içeren bir çalışmada, ER(+) olan tümöre sahip kadınlarda 5 yıl tamoksifen kullananların, kullanmayanlara göre nüks riskinde %47 ve mortalitede %26 azalma saptanmıştır. Bu azalma lenf nodu tutulum derecesinden bağımsız bulunmuş. ER(-) kadınlarda ise tamoksifen kullanımının bir üstünlüğü saptanmamıştır.

2.1.4.6. HER2/neu (cERB B2)

Her2/neu protoonkogen'i 17q21 kromozomunda lokalize olup intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Bu protein immunohistokimyasal olarak meme dokusunda saptanabilmektedir. Meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda amplifikasyonu ya da fazla ekspresyonu mevcuttur (46). Bu proteinin tümör dokusunda varlığı kötü prognostik bir özelliktir. cERB B2 amplifikasyonu ya da fazla ekspresyonu olan tümörler daha agresif seyir gösterip artmış nüks ve ölüm oranları ile ilişkilidirler. Bu proteinin aşırı ekspresyonu ile bazı sistemik tedavilere direnç arasında ilişki

belirlenmiştir. Son zamanlarda bu proteine karşı geliştirilen monoklonal antikor olan transtuzumab kullanıma girmiştir.

2.1.4.7. Proliferasyon parametreleri

Tümör hücrelerinin proliferasyon oranını belirlemede birçok parametre ortaya konmuştur. Bunlar S-faz fraksiyonu, timidine labelling indeks, mitotik indeks, ayrıca proliferasyon antijeni olan ki-67 ve proliferating cell nukleer antijenlere karşı antikorlarla imünohistomkimyasal yöntemlerdir (50-52). Son dönemlerde özellikle S-faz fraksiyonunun prognostik özelliğini ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (53,54).

2.1.4.8. Etnik Özellikler ve yaş

Afrikan Amerikalı kadınların beyaz ırka göre meme kanserinde toplam yaşam süreleri daha kısadır. Bu ilişki multifaktoriyel farklılıklara bağlanmıştır. Yaş ile ilgili yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ancak son dönemde yapılan iki büyük çalışmada 35 yaşından küçük olan meme kanseri vakalarında diğer prognostik özelliklere göre ayarlama yapıldığında dahi daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (55-57).

Tablo 2.1.4.: Meme kanserinde prognostik ve prediktif özellikler (58)

Faktör	*Prognostik*	*Prediktif*
Lenf Nodu Statüsü	Evet	
Tümör Boyutu	Evet	
Lenfovaskuler İnvazyon	Evet	
Proliferasyon parametreleri	Evet	
Etnik Özellikler	Olabilir	
Yaş	Evet	
ER/PR statüs	Evet	Evet
HER2/neu	Evet	Evet
uPA/PAI	Evet	Evet
Genetik Profil	Evet	Evet

2.2. Obezite

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Obezite, vücuttaki adipoz hücrelerde trigliseridlerin(TG) aşırı miktarda depolanmaları sonucunda oluşan adipoz doku fazlalığı ve bunun sonucunda vücut ağırlığının artmasıdır. Latince çok yemek ya da aşırı yenmiş yemek anlamında bir ifadedir. Komplikasyonları nedeniyle pek çok sağlık sorununun ortaya çıkmasına zemin hazırlar (59).

Erişkin erkeklerde vücudun %10'u, kadınlarda ise %15'i yağ dokusudur. Enerji alımının tüketimden fazla olduğu koşullarda fazla kalorinin adipoz dokuda depolanmasının artışı obezite ile sonuçlanmaktadır. Adipoz dokuda depolanmış olan yağ asitleri dolaşımdaki TG'den zengin lipoproteinlerden gelmektedir (Şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoprotein(VLDL)). Erkeklerde yağın gövdede (android obezite), kadınlarda ise ekstremite ve gluteal bölgelerde birikme eğilimi vardır (gynoid obezite) (59).

Obezite kadınlarda erkeklere göre daha sık gözlenmektedir. Bunun sebepleri gebelik esnasında alınan kiloların doğumdan sonra verilememesi, estrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi ve ev hanımlarının bedensel hareketlerinin kısıtlı olmasıdır (60).

Türkiye'de 59 yerleşim biriminde 3687 kişi üzerinde yapılan TEKHARF çalışmasında erişkin erkeklerin %9'u, kadınların %28.5'i obez olarak saptanmıştır. 40-59 yaş arası ise erkeklerin %16'sı, kadınların %47'si obez olarak saptanmıştır (61). Obezite birçok sağlık sorununa yol açabilmektedir (tablo 2.2.) (60).

Tablo 2.2. Obezitenin Komplikasyonları

1-	İnsulin Rezistansı ve diyabetes mellitus
2-	Hipertansiyon
3-	Dislipidemi
4-	Kardiyovasküler hastalıklar
5-	Pulmoner hastalıklar
6-	Kolelitiazis
7-	Gastroesofageal reflü hastalığı
8-	Hiperandrojenism
9-	Kemik ve eklem hastalıkları
10-	Gut hastalığı
11-	Malignite

2.2.1.Obezite Ölçüm Metodları

Obezitenin ölçümü için birçok metod olmakla beraber en sık kullanılanı beden kütle indeksidir (tablo 2.2).

Tablo 2.2.1.: Obezite Ölçüm metodları(59)

1- Beden Kütle İndeksi (Kg/m²)
2- Cit Kalınlığı Ölçümü
3- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
4- Magnetik Resonans Görüntüleme (MRG)
5-Biyoelektriksel empedans (TANİTA)
6- Su Altı Tartılma

2.2.1.1. Beden Kütle İndeksi

Hastanın vücut ağırlığının, boy'unun karesine bölünmesiyle hesaplanan bir obezite ölçütüdür (Kg/m²). Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre Beden kütle indeksine göre kategorizasyon yapılmıştır (Tablo 2.2.1.1.).

Tablo 2.2.1.1.: Beden Kitle İndeksi Kategorileri(60)

Beden Kütle İndeksi (Kg/m2)	
<18,5	Düşük Kilolu
18,5-24,9	Normal
25-29,9	Evre 1 obezite (fazla kilo'lu)
30-39,9	Evre 2 obezite
>40	Evre 3 obezite

2.2.2. İnsulin Rezistansı Sendromu (Sendrom X=Metabolik sendrom)

Gelişmekte olan toplumlarda her beş kişiden biri metabolik sendromdur. Endüstrileşme ile ortaya çıkan modern yaşam hastalığıdır. Esas patoloji insulin rezistansıdır. Sonuç olarak hiperglisemi ve hiperinsulinemiye bağlı komplikasyonlar ortaya çıkar. Adult Treatment Panel-III (ATP-III) kriterlerine göre beş kriterden üçünün varlığı metabolik sendrom tanısını koydurmaktadır (Tablo 2.2.2.) (63,64).

Tablo 2.2.2.: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri(63)

Risk Faktör	
Abdominal Obezite (Bel Çevresi) Erkek Kadın	 >102cm >88cm
Hipertrigliseridemi	≥150 mg/dl
Düşük HDL düzeyi Erkek Kadın	 <40mg/dl <50mg/dl
Hipertansiyon	≥130/ ≥85 mm/Hg
Açlık Kan Şekeri	≥110mg/dl

2.2.3. Obezite Ve Kanser

Obezite birçok kanser türününde insidansı artırmaktadır. Obez kadınlarda safra kesesi ve koledok kanseri, meme kanseri, endometriyum kanseri, serviks kanseri, over kanseri ve kolorektal kanserlerde artış gözlenirken obez erkeklerde esofagus kanseri, kolorektal kanser, pankreas kanseri, hepatoseluler kanser, prostat kanseri, safra kesesi ve koledok kanserlerinde artış gözelenmektedir (62).

Obezitenin karsinogenetik etkisi multifaktoriyeldir (tablo 2.2.3.) (62).

Tablo 2.2.3.: Obezitede karsinogenez (62)

1-Androjenlerin periferik yağ dokusunda estrojen'e aromatizasyonu
2-Artmış adrenal ve ovaryan androjen salınımı
3-Seks hormon bağlayıcı globulin(SHBG) düzeylerinin azalması ve sonucunda artmış serbest steroid hormon düzeyleri
4-Anovülasyon ve düşük progesteron düzeyi
5-İnsulin ve insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) artışı
6-Leptin düzeyinde artış
7-Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF-α)düzeyinde artış
8-Plasminojen aktivatör inhibitörü (PAİ) düzeyinde artış
9-Peroksisome Proliferated Aktivated Receptor (PPAR-γ) aktivitesinde artış
10-Kompleman düzeylerinde artış

2.2.3.1. Obezite ve meme kanseri

Obezite ile meme kanseri insidansı arasındaki ilişkiyi saptamak üzere brandt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 337,819 kadın takip edilmiştir. 4,385 vakada meme kanseri ortaya çıkmıştır. Menopoz durumuna göre alt grup çalışması yapıldığında postmenopozal 80 kg üzerinde vücut ağırlığına sahip kadınlarla 60 kg altındaki kadınlar karşılaştırıldığında meme kanseri ortaya çıkmasının relatif riski 1,25 olarak saptanmıştır. Premenopozal kadınlarda yine aynı kriterlerle karşılaştırılma yapıldığında relatif risk 0,58 olarak saptanmıştır (65). Bu çalışmanın sonucunda postmenopozal obezitenin meme kanseri için risk faktörü olduğu saptanmış olup biyokimyasal özelliklerle bu açıklanmaya çalışılmıştır. Premenopozal kadınlarda estrojen estradiol hakimiyetinde olup postmenopozal kadınlarda ise estrojen'in kaynağı yağ dokusunda bulunan aromotaz enzimi varlığı ile adrostenedion'dan aromatizasyon yoluyla oluşan estron'dur. Ayrıca SHBG düzeyleri tüm obezlerde azaldığından dolayı biyolojik olarak aktif hormon düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Obezite metabolik sendrom'un bir komponenti olabileceğinden gelişen hiperinsulinemi'nin tümör hücreleri üzerinde mitojenik etkisi olabilmektedir. Bir diğer nokta obezite ile hiperkolesteroleminin sık birlikteliğidir. Bilindiği gibi kolesterol tüm steroid hormonların prekursörü olup estrojen de kolesterolden sentezlenmektedir. Meme kanseri de estrojen bağımlı bir kanserdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda obez meme kanseri vakalarında mortalitenin daha yüksek olduğuna dair veriler mevcuttur (65-67).

3.HASTALAR VE YÖNTEM

Eylül 1988 ile Temmuz 2006 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 445 opere meme kanseri olgusu retrospektif olarak incelendi. 8 hasta takipte ikinci primer meme kanseri gelişmesi nedeniyle, 4 hasta da ikincil başka malignite gelişmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmanın sonlanım noktaları nüks ve ölüm olarak belirlendi. Tanı anı beden kütle indeksi, ER statüsü, PR statüsü, cERB B2 ekspresyonu, hastalık grade'i, hastanın yaşı, aksiller lenf nodu tutulum derecesi, tümör boyutu, menopozal durumu, operasyon tipi kaydedildi.

Beden kütle indeksi kategorileri Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre belirlendi: düşük ağırlıklı <18,5 kg/m²; normal sınırlar 18,5-24,9 kg/m²; grade 1 obezite 25-29,9 kg/m²; grade 2 obezite 30,0-39,9 kg/m²; grade 3 obezite >40kg/m². Çalışmaya dahil edilen hastalardan grade 3 obez hasta sayısının az olması nedeniyle, 17(%2,0), grade 2 obezite ve grade 3 obezite grupları birleştirildi ve >30 kg/m2 tek bir grup olarak çalışmaya alındı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, 'SPSS 13,0 for Windows' paket programı kullanılarak yapıldı Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında 'Mann-Whitney U testi', gruplar arası oranların karşılaştırılması için 'Pearson ki-kare testi', bağımlı değişkenleri etkileyen bağımsız değişkenlerin arasındaki ilişki 'Lojistik regresyon analizi' ile değerlendirildi. Hastalıksız yaşam ve toplam yaşam sürelerinin istatistiksel değerlendirilmesi için de kaplan-maier eğrileri çizdirildi. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Toplam 445 opere meme kanseri olgu dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bunlardan 8 tanesi (%1,7) takipte ikinci primer meme kanseri gelişmesi nedeniyle, 4 tanesi (%0,89) de ikincil başka malignite gelişmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 433 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri tablo 4.1. de görülmektedir. Tümörlerin çoğu T2 grubunda, aksiller lenf nodu negatif, estrojen reseptör pozitif, orta differansiye grubundalardı. Ortalama yaş 48,56 ± 11,34 (minimum 20, maksimum 75) yıl olarak saptandı.

Tablo 4.1.: Hasta bağımlı Özellikler

	Toplam
	433
Menopoz durumu	
Premenopozal	239 (%55,2)
Postmenopozal	199 (%44,8)
Lenf Nodu metastaz derecesi	
N0	179 (%41,3)
N1 (1-3)	131 (%30,3)
N2 (4-9)	69 (%15,9)
N3 (≥10)	49 (%12,5)
Tümör Çapı	
T1 (≤2cm)	72 (%16,6)
T2 (2-5cm)	304 (%70,2)
T3 (>5cm)	57 (%13,2)
Operasyon Tipi	
MRM	382 (%88,2)
Koruyucu	51 (%11,8)
cERB B2	
Pozitif	89 (%20,5)
Negatif	186 (%42,9)
Blinmeyen	158 (%36,6)
Estrojen Reseptör	
Pozitif	237(%54,7)
Negatif	169(%39,0)
Bilinmeyen	27(%6,3)
Progesteron Reseptör	
Pozitif	160(%37,0)
Negatif	176(%40,6)
Bilinmeyen	97(%22,4)
Grade	
Grade 1-iyi differansiye	96 (%22,2)
Grade 2 orta differansiye	172 (%39,7)
Grade 3 kötü differansiye	75 (%17,3)
Bilinmeyen	90 (%20,8)
Yaş, yıl	
Ortalama ± SD	48,56 ± 11,340
Range	20-85
Boy, cm	
Ortalama ± SD	157,43 ± 6,66
Range	140-191
Vücut Ağırlığı, Kg	
Ortalama ± SD	69,26 ± 12,28
Range	40-123

Ortalama beden kütle indeksi 28,05 ± 5,39 kg/m² olarak saptandı. 154 hastayla (%35,5) hastaların çoğunluğu 25-30 kg/m² grubunda olup 145 hasta (%33,7) >30 kg/m² grubundaydı. Toplamda 433 hastanın 299'unda (%69) beden kütle indeksi 25 kg/m²'nin üzerindeydi (tablo 4.2.).

Tablo 4.2.: Hastaların beden Kütle İndeksi Dağılımı

Beden Kütle İndeksi(kg/m²)	*Hasta Sayısı(%)*
<18,5	6 (%1,3)
18,5-24,9	128 (%29,5)
25-29,9	154 (%35,5)
>30	145 (%33,7)

179 hastanın tanı anı total kolesterol düzeylerine ulaşıldı. Ortalama total kolesterol düzeyi 215,72 ± 43,84 mg/dl olarak saptandı (tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hastaların total kolesterol düzeyine göre dağılımı

Total Kolesterol (mg/dl)	*Hasta Sayısı*
<200	62(%14,3)
200-240	80(%18,4)
>240	37(%8,5)
Bilinmeyen	254(%58,8)

97 hastanın tanı anı LDL-kolesterol düzeylerine ulaşıldı. Ortalama LDL-kolesterol düzeyi 133,82 ± 34,88 mg/dl olarak saptandı. NCEP ATP III kriterlerine göre hastaların 33'ü (%34)'ü optimal'e yakın, 33'ü (%34) sınırda yüksek sınırlarında tesbit edildi (tablo 4.4.).

Tablo 4.4.: Hastaların LDL- kolesterol düzeyine göre sınıflandırılmaları

LDL kolesterol (mg/dl)	*Hasta sayısı (%)*
<100	13(%3)
100-130	33(%7,6)
130-160	33(%7,6)
>160	18(%4,1)
Bilinmeyen	336(%77,7)

173 hastanın tanı anı trigliserid düzeylerine ulaşıldı. Ortalama trigliserid düzeyi 150,01 ± 86,9 mg/dl olarak saptandı (tablo 4.5.)

Tablo 4.5.: Hastaların Trigliserid düzeyine göre sınıflandırılmaları

Trigliserid(mg/dl)	Hasta Sayısı (%)
<150	111(%25,6)
150-200	31(%7,2)
>200	33(%7,2)
Bilinmeyen	173(%60)

97 hastanın tanı anı HDL-kolesterol düzeylerine ulaşıldı. Ortalama HDL-kolesterol düzeyi 56,59 ± 16,42 mg/dl olarak saptandı (tablo 4.6.).

Tablo 4.6.: Hastaların HDL düzeyine göre sınıflandırılmaları

HDL düzeyi (mg/dl)	*Hasta sayısı (%)*
<40	15(%3,5)
>40	82(%18,9)
Bilinmeyen	336(%77,6)

97 hastanın tanı anı VLDL-kolesterol düzeylerine ulaşıldı. Ortalama VLDL-kolesterol düzeyi 32,04 ± 22,99 mg/dl olarak saptandı (tablo 4.7.).

Tablo 4.7.: Hastaların VLDL düzeyine göre sınıflandırılmaları

VLDL düzeyi (mg/dl)	*Hasta sayısı (%)*
<30	59(%13,5)
>30	38(%8,8)
Bilinmeyen	336(%77,7)

Araştırma yapılırken dosyalarda kayıtlı, tanı anından 30 gün öncesi ve 30 gün sonrası dönemde bakılan lipid düzeyleri dikkate alındı. Kayıp verinin fazla olması nedeniyle mevcut veriler genel populasyonu yansıtamayacağından çalışmaya dahil edilmemiştir.

Ortanca takip süresi 6,78 yıl, ortanca hastalıksız yaşam süresi 6,04 yıl olarak saptandı. 433 hastanın 94'ünde (%21,7) nüks gerçekleşti. 41 hasta (%9,5) öldü. Nükslerin büyük bölümü %34 ile kemik bölgesinde gerçekleşti. Primer nüks bölgeleri tablo 4.8. de belirtilmiştir.

Tablo 4.8.: Primer nüks bölgeleri

Bölge	*Nüks Sayısı(%)*
Kemik	32 (%34,0)
Lokal	21 (%22,3)
Karaciğer	5 (%5,3)
Akciğer/plevra	8 (%8,5)
Orbita	1 (%1,1)
Aksilla	2 (%2,2)
Beyin	5 (%5,6)
Aksilla Dışı Lenf Nodu	2 (%2,2)
Periton	1 (%1,1)
Multipl	15 (%15,6)
Surrenal	1 (%1,1)

4.1. Bilinen Prognostik Fakörlerle Nüks/Ölüm İlişkisi

Prognostik faktörler ile nüks arasındaki ilişkiyi saptamak üzere Pearson Chi kare testi kullanılarak yapılan tek değişkenli analizlerde tümör çapı ile nüks arasında (T3 vs T1 p=0,01), nodal tutulum ile nüks arasında (N4 vs N1 p<0,001), hastalık grade'i ile nüks arasında (Grade 3 vs Grade 1 p<0,003), Estrojen reseptör negatifliği ile nüks arasında (ER(-) vs ER(+) p=0,026), cERB B2(+)'liği ile nüks arasında (cERB B2(+) vs cERB B2(-) p=0,044) istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. Menopoz durumu ile nüks arasında (premenopozal vs postmenopozal p=0,513), operasyon tipi ile nüks arasında (modifiye radikal mastektomi vs meme koruyucu cerrahi p=0,454), progesteron reseptör pozitifliği ile nüks arasında (PR(+) vs PR(-) p=0,198) istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Remisyon grubu ortalama yaş ile nüks grubu ortalama yaş arasındaki ilişkiyi saptamak üzere Mann-Whitney-U testi ile yapılan analizde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0,943).

Prognostik faktörler ile ölüm arasındaki ilişkiyi saptamak üzere Pearson chi kare testiyle yapılan tek değişkenli analizde nodal tutulum ile ölüm arasında (N4 vs N1 p<0,001), estrojen reseptör negatifliği ile ölüm arasında (ER(-) vs ER(+) p=0,013) istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. Tümör çapı ile ölüm arasında (T3 vs T1 p=0,378), hastalık grade'i ile ölüm arasında (Grade3 vs Grade1 p=0,465), progesteron reseptör pozitifliği ile ölüm arasında (PR(+) vs PR(-) p=0,330), cERB B2 pozitifliği ile ölüm arasında (cERB B2(+) vs cERB B2(-) p=0,218), menopoz durumu ile ölüm arasında (premenopozal vs postmenopozal p=0,477), operasyon tipi ile ölüm arasında (modifiye radikal mastektomi vs meme koruyucu cerrahi p=0,673) istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Hayatta olanların ortalama yaşı ile ölüm grubu ortalama yaşı arasındaki ilişkiyi saptamak üzere Mann-Whitney-U testi ile yapılan istatistiksel analizde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.(p=0,385).

4.2. Beden Kütle İndeksi ile Nüks/Ölüm ilişkisi

Beden kütle indeksi ile nüks arasındaki ilişkiyi saptamak üzere Mann-Whitney-U testi ile yapılan tek değişkenli analizde nüks grubu ortalama beden kütle indeksi ile remisyon grubu ortalama beden kütle indeksi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Remisyon grubu ortalaması: 28,1 ± 5,4 kg/m²; Nüks grubu ortalaması 27,8 ± 5,2 kg/m²: p=0,811). Beden kütle indeksine göre hastalar gruplara ayrıldığında da Pearson chi kare testi kullanıldığında Beden kütle indeksi ile nüks arasında ilişki saptanmadı (BMI>30kg/m² vs BMI 18,5-24,9 kg/m² p=0,291). Beden kütle indeksi <18,5 kg/m² olan hastaların istatistiksel analizi hücre başına veri sayısı %5'in altında olduğundan istatistiksel anlamlılık verilemedi.

Beden kütle indeksi ile ölüm arasındaki ilişkiyi saptamak üzere yapılan tek değişkenli analizde Mann-Whitney-U testi uygulandığında ölüm grubu ortalama beden kütle indeksi ile hayatta olanların ortalama beden kütle indeksi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Hayatta olanların ortalaması: 28,08 ± 5,3 kg/m², Ölüm grubu ortalaması 27,7 ± 5,4 kg/m² :p=0,644). Beden kütle indeksine göre hastalar gruplara ayrıldığında da Pearson Chi kare testi uygulandığında beden kütle indeksi ile ölüm arasında ilişki saptanmadı (BMI>30kg/m² vs BMI 18,5-24,9 kg/m² p=0,618). Yine BMI <18,5 kg/m² olan hastaların analizi hücre başına düşen veri sayısı %5'in altında olduğundan dolayı istatistiksel anlamlılık verilemedi.

4.3. Beden Kütle İndeksinin meme kanserinin diğer prognostik faktörleriyle ilişkisi

Beden kütle indeksinin meme kanserinin diğer prognostik faktörleriyle olan ilişkisi araştırıldı.

Beden kütle indeksi ile ER statüsü, grade, tümör çapı, aksiller lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,658; p=0,125; p=0,642; p=0,802 sırası ile). Ancak beden kütle indeksi ile cERB B2 pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ters yönlü ilişki saptandı. Beden kütle indeksi >30 kg/m² olan hastalarda diğer gruplara göre cERB B2 ekspresyonu daha az gözlendi (p <0,001). Özellikle düşük ağırlıklı grupta bu ilişki daha belirgindi.

Her grubun ortalama yaşı benzer saptandı.

Tablo 4.3.1: Beden kütle indeksi ile cERB B2 ilişkisi

Beden kütle İndeksi (kg/m²)	cERB B2 pozitifliği(%)
<18,5	%50
18,9-24,99	%36,1
25-29,99	%39,3
>30	%19

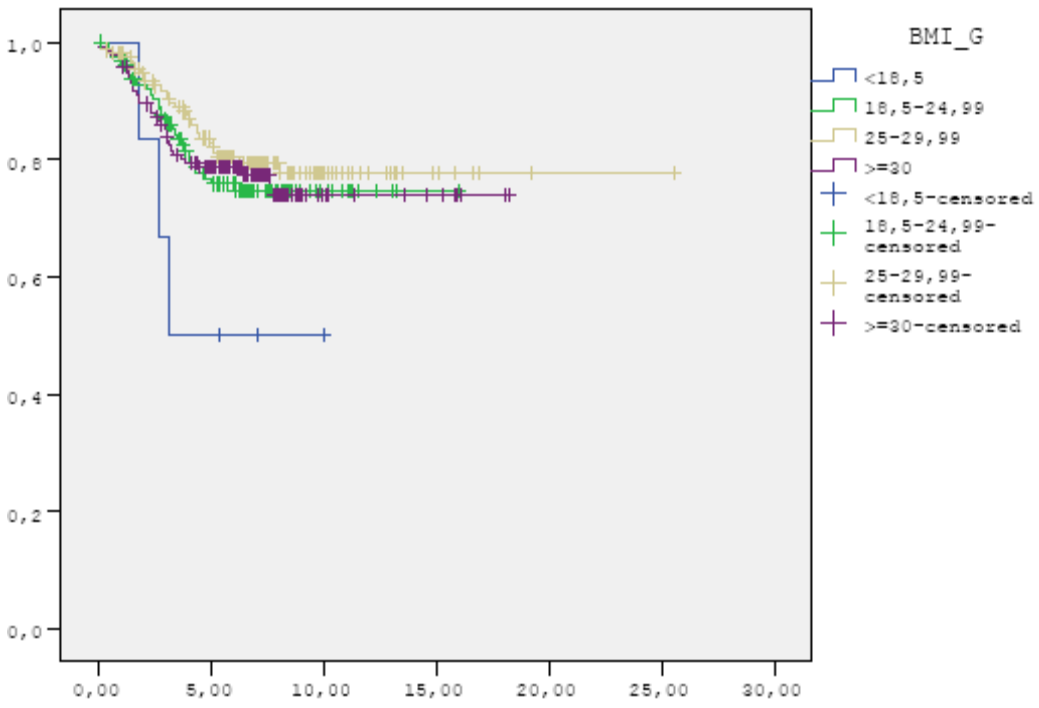
4.4. Menopoz durumuna göre Beden kütle indeksinin hastalık nüksü ve ölüm ile ilişkisi

Menopozal statüye göre hastalar iki gruba ayrıldı ve her grupta beden kütle indeksi ile nüks ve ölüm arasındaki ilişkiye bakıldı. Premenopozal ve postmenopozal gruplarda beden kütle indeksi ile nüks arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,193: p=0,666). Premenopozal ve postmenopozal gruplarda beden kütle indeksi ile ölüm arasındaki ilişki hücre başına düşen veri sayısının %5'in altında olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlam verilemedi. .

4.5. Beden Kütle indeksine göre yaşam analizi

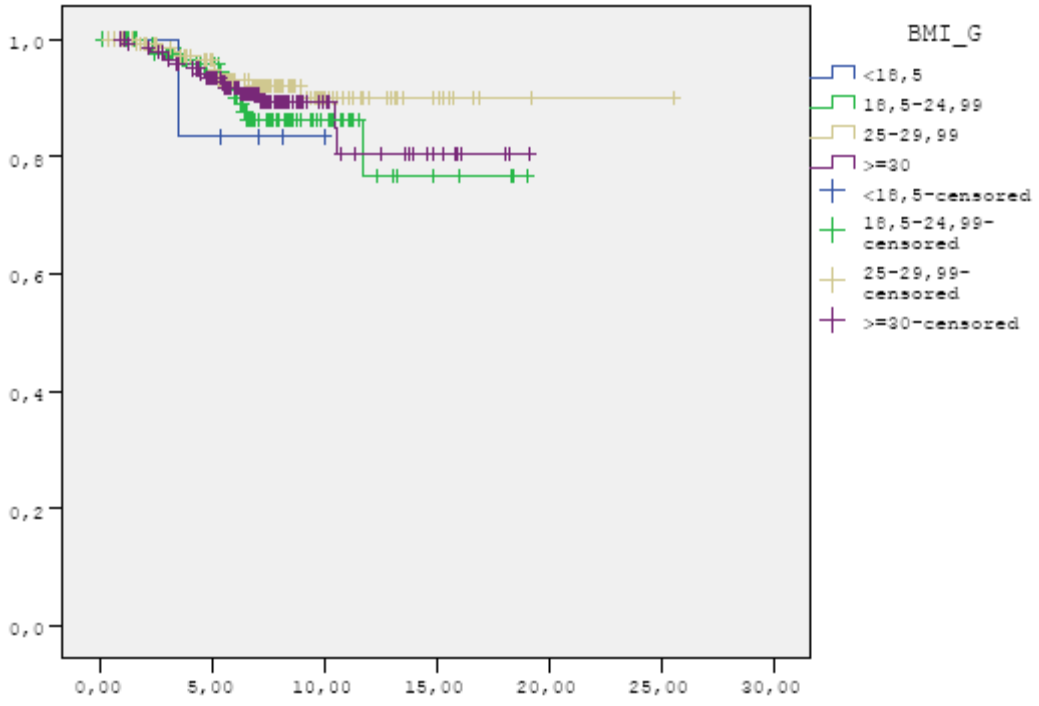
Beden kütle indeksinin hastalıksız yaşam süresi ve toplam yaşam süresi üzerindeki etkileri saptamak üzere kaplan maier eğrileri çizdirildi. Gruplar içerisindeki hastaların nüks ve ölüm oranlarının %50'nin altında olmaları nedeniyle ortanca hastalıksız yaşam ve toplam yaşam sürelerine ulaşılamadı. Ortancaya ulaşılamadığından analizlerde ortalama kullanıldı. <18,5 kg/m² ortalama hastalıksız yaşam süresi 6,27 yıl, 18,5-24,99 kg/m²: 12,69 yıl, 25-29,99 kg/m²: 20,67 yıl, >30 kg/m²: 14,33 yıl olarak saptandı. <18,5 kg/m² olan grupta hastalıksız yaşam süresi diğer gruplara göre kısa bulundu. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlam verilemedi. Diğer grupların kendi aralarında ise hastalıksız yaşam sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. (18,5-24,9 kg/m² vs 25-30 kg/m² p:0,858, 18,5-24,9 kg/m² vs >30 kg/m² p=0,924) (şekil 4.5.1.). Toplam yaşam sürelerinde de <18,5 kg/m2 olan hasta grubunun toplam yaşam süresi diğer gruplara göre daha kısa bulundu. Ancak yine hasta sayısının az olması nedeniyle bu grupta istatistiksel anlam verilemedi. <18,5 kg/m² ortalama toplam yaşam süresi 8,9 yıl, 18,5-24,99: kg/m² 16,4 yıl, 25-29,99 kg/m²: 23,55 yıl, >30 kg/m²: 16,79 yıl olarak saptandı. Diğer gruplar arasında ise toplam yaşam sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (18,5-24,9 kg/m² vs 25-30 kg/m² p:0,234, 18,5-24,9 kg/m² vs >30 kg/m² p=0,743) (şekil 4.5.2.).

Şekil 4.5.1.: Beden kütle indeksiyle hastalıksız yaşam süresi ilişkisi



Hastalıksız yaşam süresi

Şekil 4.5.2.: Beden kütle indeksiyle toplam yaşam süresi ilişkisi



Toplam yaşam süresi

4.TARTIŞMA

Bu çalışmada beden kütle indeksi ile nüks ve ölüm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Yaşam analizinde ise beden kütle indeksi 18,5 kg/m² altında olan hasta grubunun (düşük kilo'lu) diğer hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında ortalama hastalıksız ve toplam yaşam süreleri daha kısa bulundu. Ancak düşük ağırlıklı grupta hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlam verilemedi.

G. Berclaz ve arkadaşlarının 6972 hastayla yaptıkları çalışmada normal beden kütle indeksine sahip hasta grubunun, fazla kilo'lu ve obez hasta gruplarına göre hastalıksız yaşam süreleri ve toplam yaşam süreleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. G. Berclaz ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada düşük ağırlıklı hasta sayısının az olması nedeniyle normal kilolu grup ile düşük ağırlıklı grup birleştirilerek tek grup olarak değerlendirilmiştir. Bu yüzden düşük ağırlıklı hastalar için bir değerlendirme yapılmamıştır (10). Yine Petrelli ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada morbid obez olan postmenopozal meme kanseri vakalarının normal beden kütle indeksine sahip olanlara kıyasla mortalitenin daha fazla olduğu saptanmıştır (70). Marret ve arkadaşları tarafından 605 meme kanser hastasıyla yapılan bir çalışmada düşük kilolu olanların hastalıksız yaşam ve toplam yaşam süreleri diğer gruplara göre daha kısa bulunmuştur (68). Bununla ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Kendi çalışmamızda düşük kilolu 6 hasta olduğundan bununla ilgili yorum yapılabilmesi için daha fazla düşük kilolu hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır, ancak bu bulgu yine de dikkat çekicidir. Tanı anında düşük vücut ağırlığına sahip olan hastaların hastalık seyrinin daha kötü olabileceğine dair bir işaret olabilir. Halbert CH ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada meme kanseri tanısı alan hastaların %47'sinin kilo aldığı gösterilmiştir (69). Kendi çalışmamızda tanı anı beden kütle indeksine göre değerlendirme yapılmıştır. Beden kütle indeksine göre sadece düşük ağırlıklı hastalarda ilişki çıkmasının bir nedeni hastaların takipteki kilo değişiklikleri ve bunların çalışmaya dahil edilmemiş olması olabilir. Ancak bu çalışmada takipte hastaların kilo değişiklikleri kaydedilmediği için bu konuda yorum yapılamadı. Bizim çalışmamızda beden kütle indeksi >30 kg/ m2 olanlarda diğer

gruplara göre cERB B2 pozitiflik oranı daha az gözlendi, bu da istatistiksel açıdan anlamlıydı. Bu konuda en belirgin ilişki düşük ağırlıklı grupta gözlendi. Bu çalışmada 6 tane düşük ağırlıklı hastanın 3 tanesinde cERB B2 pozitif saptandı. Bu hastaların hastalıksız ve toplam yaşam sürelerinin diğer gruplara göre daha kısa olmasının nedeni olabilir.

G. Berclaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada obezite ile aksiller lenf nodu tutulumu ve tümör çapı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır. Kendi çalışmamızda böyle bir bulgu saptanmamıştır (10).

Bu araştırma retrospektif inceleme şeklinde yapıldı. Tanı anı lipid profili düzeylerine ulaşılmasında zorluk yaşandı. Hastanemizin laborotuvarında LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ölçülmesi 2000 yılından sonra yaygınlaştığından dolayı 2000 öncesi tanı alan vakalarda bu değerlere ulaşılamadı. 433 hastanın ancak 97'sinde tanı anı LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol değerlerine ulaşılabildi. Veri kaybının fazla olması nedeniyle mevcut lipid düzeyleri genel hasta populasyonunu yansıtamayacağından dolayı istatistiksel analiz yapılamadı.

Mala Bahl ve arkadaşlarının 520 meme kanseri olgusuyla yapılan çalışmada total kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda hastalıksız yaşam süreleri daha kısa bulunup istatistiksel açıdan anlam bulunmamıştır. Bu çalışmada trigliserid düzeyleriyle hastalıksız yaşam ve toplam yaşam süreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Mala Bahl ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada tanı anı insulin düzeyleri de çalışmaya dahil edilmiştir. Trigliserid düzeyiyle insulin ve beden kütle indeksi arasında ilişki saptanmıştır. Total kolesterol düzeyiyle yaş ve düşük grade arasında ilişki saptanmıştır. Total kolesterol ile insulin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (11). Kendi çalışmamıza dahil edilen hastaların tümünün lipid düzeylerine ulaşılabilseydi bu düzeylerle meme kanserinin prognozu ve diğer prognostik faktörleriyle ilişkisi araştırılıp olası bir ilişkide bu ilişkinin beden kütle indeksinden bağımsız olup olmadığı araştırılabilirdi.

Sonuç olarak birçok çalışmada beden kütle indeksi arttıkça hastalıksız yaşam süreleri ve toplam yaşam sürelerinin daha kısa olduğunu dair kuvvetli veriler vardır.
Bu araştırmalar yurt dışında yapılmıştır. Kendi çalışmamızda obezite ile nüks ve ölüm arasında ilişki çıkmamasının nedeni hasta sayısının az olması, hasta popülasyonunun

genetik özellikleri, takipteki olası kilo değişiklikleri, beden kütle indeksi ile cERB B2 ekspresyonu arasındaki ters ilişki, araştırmaya lipid ve insulin düzeylerinin dahil edilmemiş olması ile açıklanabilir. Beden kütle indeksiyle ile erken evre meme kanseri hastalık prognosu ilişkisi tanı anı lipid düzeylerini ve insulin düzeylerini de içeren daha kapsamlı çalışmalarla doğrulanmalıdır.

5.SONUÇLAR

1-) Nüks grubu, ölüm grubu ve remisyon grubu beden kütle indeksi ortalamaları benzer olarak bulundu.

2-) Beden kütle indeksine göre hastalar Dünya Sağlık Örgütünün kriterlerine göre gruplandırıldığında da beden kütle indeksi ile nüks ve ölüm arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı.

3-) Yaşam analizinde beden kütle indeksi 18,5 kg/m² altında olan hastaların ortalama hastalıksız ve toplam yaşam süreleri diğer hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında daha kısa bulundu. Ancak düşük ağırlıklı grupta hasta sayısının az olması nedeniyle bu grup istatistiksel analize dahil edilemedi. Diğer beden kütle indeksi gruplarında hastalıksız ve toplam yaşam süreleri benzer saptandı.

4-) Beden kütle indeksi ile meme kanserinin bilinen prognostik faktörleri arasında olan ilişkiye bakıldığında beden kütle indeksi ile ER statüsü, grade, tümör çapı, aksiller lenf nodu tutulumu arasında ilişki saptanmadı. Gruplar arasında yaş ortalaması benzer bulundu. Ancak beden kütle indeksi 30kg/m² üzerinde olan hastalarda cERB B2 ekspresyonu diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha az görüldü (p=0,009).

ÖZET

Erken evre meme kanserinde beden kütle indeksiyle hastalık prognozu ilişkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanısı alan opere meme kanseri olgularında tanı anı beden kütle indeksinin hastalık prognozu ile olan ilişkisini, ayrıca beden kütle indeksinin meme kanserinin diğer prognostik faktörleri ile olan ilişkisini araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Eylül 1988 ile Temmuz 2006 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 433 opere meme kanseri olgusu çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın sonlanım noktaları nüks ve ölüm olarak belirlendi. Tanı anı beden kütle indeksi, ER statüsü, PR statüsü, cERB B2 ekspresyonu, hastalık grade'i, hastanın yaşı, aksiller lenf nodu tutulum derecesi, tümör boyutu, menopozal durumu, operasyon tipi kaydedildi.

Bulgular: Nüks, ölüm ve remisyon grubu beden kütle indeksi ortalamaları benzer bulundu. Yaşam analizinde ise beden kütle indeksi 18,5 kg/m² altında olan hastaların ortalama hastalıksız ve toplam yaşam süresi diğer hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında daha kısa bulundu. Ancak düşük ağırlıklı hasta grubunda hasta sayısının az olması nedeniyle bu grup istatistiksel analize dahil edilemedi. Diğer beden kütle indeksi gruplarında ise ortalama hastalıksız ve toplam yaşam süresi benzer saptandı. 30 kg/m² üzerinde olan hasta grubunda cERB B2 ekspresyonu diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha az görüldü (p=0,009).

Sonuç: Birçok çalışmada beden kütle indeksi arttıkça hastalıksız yaşam süreleri ve toplam yaşam sürelerinin daha kısa olduğunu dair kuvvetli veriler vardır. Bu çalışmada böyle bir bulgu saptanmadı. Düşük ağırlıklı hastaların hastalıksız yaşam ve toplam yaşam süreleri diğer hasta gruplarına göre daha kısa bulundu. Ancak düşük vücut ağırlıklı hasta grubunda hasta sayısının az olması nedeniyle bu grup istatistiksel

analize dahil edilemedi. Kendi çalışmamızda obezite ile nüks ve ölüm arasında ilişki çıkmamasının nedeni hasta sayısının az olması, hasta popülasyonunun genetik özellikleri, takipteki kilo değişiklikleri, beden kütle indeksi ile cERB B2 ekspresyonu arasındaki ters ilişki, lipid ve insulin düzeylerinin çalışmaya dahil edilmemiş olması ile açıklanabilir. Beden kütle indeksiyle ile erken evre meme kanseri hastalık prognosu ilişkisi tanı anı lipid düzeylerini ve insulin düzeylerini de içeren daha kapsamlı çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Anahtar kelimeler**:** *meme kanseri, beden kitle indeksi, lipid profili, hastalık prognozu*

SUMMARY

Relationship of body mass index with breast cancer prognosis

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the relationship between body mass index and the prognosis of breast cancer together with the relationship of this parametre with known breast cancer prognostic indicators.

Patients and Method: 433 patients diagnosed as breast cancer at Ankara University Faculty Of Medicine was assembled from September 1988 to July 2006. The primary endpoints were relapse and death. Body mass index at the time of diagnosis, ER status, PR status, cERB B2 expression, tumor grade, patient age, axillary lymph node involvement, tumor stage, menapausal status, surgery details were used in the analysis.

Results: Body mass index means were similar in the remission, relapse and mortality groups. When survival analysis was performed patients with body mass index lower than 18,5 kg/m² had a shorter mean disease free survival and overall survival when compared to the other patient groups. Due to patient insufficiency in the low body weight group, this group was not included in the statistical analysis. Mean disease free and overall survivals were similar between the remaining groups. Patients with body mass index higher than 30 kg/m² had a lower percentage of cERB B2 expression when compared to the other body mass index categories (p=0,009).

Conclusion: Previous studies reported adverse breast cancer outcome with obesity. No such result was obtained in this study. In our study, patients with low body weight had a shorter mean disease free and overall survival when compared to the other patient groups. Due to patient insufficiency in the low body weight group, this group was not included in the statistical analysis. These results could be explained by the low number of patients in the study, genetic profile of the patient population, weight

change after treatment and the inverse relatıonship between body mass index and cERB B2 expression. The relatıonship between body mass index and breast cancer prognosis should be further analysed with larger population studies that include basal lipid levels and insulin levels in the analysis.

Key Words: Breast cancer, body mass index, lipid levels, disease prognosis

KAYNAKÇA

1. http://seer.cancer.gov/csr/1975-2001/results_merged/topic_year_lost.pdf
2. http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_0.asp?from=fast
3. http://www.saglik.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF71BE64510F6C8BC98F9873A8E009DA42
4. Dahlberg S, Liu PY: Prognostic factors in clinical trials. *Breast Cancer Research And Treatment* 1992; 22(3): 193-196
5. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1):181-187.
6. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experince from a large study with a long term follow up. *Histopathology* 1991; 19(5): 403-410
7. Rajala, M. W, Scherer, P. E. Minireview: the adipocyte -- at the Crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 3765-3773
8. Reaven, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 1988; 1595-1607
9. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews 2000;* 21(6): 697-738
10. Berclaz G, Li S, Price K. N, Coates A. S, Castliglione-Gertsch M, Rudenstam C, Holmberg S. B, Lindtner J, Erzen D, Collins J, Snyder R, Thürlimann B, Fey M.F, Mendiola C, Dudley Werner I, Simoncici E, Crivellari D, Gelber R.D, Goldhirsch A. Body mass index as a Prognostik feature in operable breast cancer: The International Breast Cancer Study Group experience. *Annals Of Oncology* 2004; 15: 875-884.

11. Bahl M, Enis M, Tannock F, Hux J, Pritchard I, Koo J, Goodwin P. Serum Lipids and outcome of early-stage breast cancer: Results of a Prospective cohort study.
Breast Cancer Research And Treatment 2005; 94: 135-144.

12. http://www.emedicine.com/med/topic2808.htm.

13. Chlebowski RT, Rose D, Buzzard IM, Blackburn GL, İnsull W Jr, Grosvenor M, Elashoff R, Wynder EL. Adjuvant dietary fat intake Reduction in postmenaposal breast cancer management. The Women's İntervention Nutriton Study (WİNS).
Breast Cancer Research And Treatment 1992; 20(2): 73-84

14. Gregerio DI, Emrich LJ, Graham S, Marshall JR, Nemoto T. Dietary fat consumption and survival among women with breast cancer.
Journal Of The National Cancer İnstitute 1985; 75(1): 37-41

15. Holm LE, Nordevang E, Hjalmar ML, Lidbrink E, Callmer E, Nilsson B. Treatment failure and dietary habits in women with breast cancer.
Journal Of The National Cancer İnstitute 1993; 85(1): 32-36

16. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and risk of breast cancer.
Journal Of The National Cancer İnstitute 1999; 91(17): 1512

17. Wiilet WC. Dietary fat and breast cancer. Nutritional epidemiology. 2nd edition. New York: Oxford Pres, 1998

18. Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S, Tzala L, Gnardellis C, Rimm E, Trichopoulos D. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece.
Journal Of The National Cancer İnstitute 1995; 87(2): 110-116

19. Philips KA, Gilendon G, Knight J. Putting the risk of breast cancer in perspective.
The New England Journal Of Medicine 1999; 340(2) :141-144

20. Macmahon B, Trichopoulos D, Brown J, Anderson AP, Cole P, deWaard F, Kauraniemi T, Polychronopoulou A, Ravnihar B, Stormby N, Westlund K. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk.

*International Journal Of Cancer 1*982; 30(4): 427-431

21. Macmahon B, Trichopoulos D, Brown J, Anderson AP, Aoki K, Cole P, deWaard F, Kauruneimi T, Morgan RW, Purde M, Ravnihar B, Stormby N, Westlund K, Woo NC. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk.
International Journal Of Cancer 1982; 29(1): 13-16

22. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis.
Breast Cancer Research And Treatment 1982; 2(1): 5-73

23. Russo J, Russo IH. Cellular basis of breast cancer susceptibility.
Oncology Research 1999; 11(4): 169-178

24. Clark R, Hilakivi-Clarke L, Cho E. Estrogens, phytoestrogens, and breast cancer. In: American Institute For Cancer Research, ed. Dietary phytochemicals in cancer prevention and treatment. New York: Plenum Publishing, 1996: 63

25. Bingham SA, Atkinson C, Liggins J, Bluck L, Coward A. Phyto-oestrogens:where are we now?
The British Journal Of Nutrition 1998; 79(5): 393-406

26. Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review.
Cancer Causes & Control 1994; 5(1): 73-82

27. Gapstur S, Potter JD, Sellers TA, Folsom AR. İncreased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenapausal women.
American Journal Of Epidemiology 1992; 136(10): 1221-1231

28. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States).
Cancer Causes & Control 1997; 8(1): 65-72

29. Collaborate Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborate reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies.

Lancet 1996; 347(9017): 1713-1727

30. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, Schaapveld M, van Derde P, Burgers JM, Somers R, Aleman BM. Long term risk of secondary malignancy in survivors of Hodgkin's Disease treated during adoloscence or young childhood.
Journal Of Clinical Oncology 2000; 18(3): 487-497

31. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, Ganguly A, Rebbeck T, Weber BL. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer.
New England Journal Of Medicine 1997; 336(20): 1409-1415

32. Robson M, Gilewski T, Haas B, Levin D, Borgen P, Hirschaut Y, Pressman P, Rosen PP, Lesser ML, Norton L, Offit K. BRCA-associated breast cancer in young women.
Journal Of Clinical Oncology 1998; 16(5): 1642-1649

33. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainski MA. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms.
Science 1990; 250(4985):1233-1238

34. Brownstein M, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer.
Cancer 1978; 41(6): 2393-2398

35. Swift M, Reitnauer PJ, Morrel D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia.
The New England Journal Of Medicine 1987; 316(21): 1289-1294

36. Hyman BM. Breast Cancer and differential diagnosis of benign lesions. In: Cecil Textbook Of Medicine. Ed: Goldman L, Ausiello D. 22nd Edition, Philadephia. 1230-1238

37. le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyratos F, Brunet M. Prognostic value of histological grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR): an improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invazive ductal cell carsinomas.

Cancer 1989; 64(9): 1914-1921

38. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 1989; 5(2): 102-110

39. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002; 95(4): 681-695

40. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal Of Clinical Oncology* 2008; 26(5): 778-785

41. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1): 181-187

42. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 1992; 326(26): 1756-1761

43. Tabar L, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Dean PB, Smith RA. A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b, and 10-14mm invazive breast cancers: a prospective study. *Lancet* 2000; 355(9202): 429-433

44. Adami HO, Graffman S, Lindgren A, Sallstrom J. Prognostic implication of estrogen receptor content in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1985; 5(3): 293-300

45. Hilsenbeck SG, Ravidin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998; 52(1-3): 227-237

46. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Lewin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.
Science 1987; 235(4785): 177-182

47. Borg A, Tandon AK, Siguidsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, Killander D, McGuire WL. HER-2/neu amplification predicted poor survival in node-positive breast cancer.
Cancer Research 1990; 50(14): 4322-4327

48. Paterson MC, Dietrich KD, Danyluk J, Paterson AH, Lees AW, Jamil N, Hanson J, Jenkins H, Krause BE, McBliain WA. Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer.
Cancer Research 1991; 51(2): 566-567

49. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer.
Cancer Research 1991; 51(3): 944-948

50. Brown RW, Allred CD, Clark GM, Osborne CK, Hilsenbeck SG. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node negative breast cancer.
Clinical Cancer Research 1996; 2(3): 585-592

51. Thor AD, Liu S, Moore DH 2nd. Comparison of mitotic index, in vitro bromodeoxyuridine labeling and MIB-1 assays to quantitate proliferation in breast cancer.
Journal of Clinical Oncology 1999; 17(2): 470-477

52. Amadori D, Silvestrini R. Prognostic and predictive value of thymidine labelling index in breast cancer.
Breast Cancer Research and Treatment 1998; 51(3): 267-281

53. Wenger CR, Clark GM. S-phase fraction and breast cancer- a decade of experience.
Breast Cancer Research and Treatment 1998; 51(3): 255-265

54. Bryant J, Fisher B, Gunduz N, Costantino JP, Emir B. S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of node-negative, estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998; 51(3): 239-253

55. Daly MB, Clark GM, McGuire WL. Breast Cancer prognosis in a mixed caucasion-hispanic population. *Journal of the National Cancer İnstitute* 1985; 74(3): 753-757

56. Ellredge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biological factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic and black women in the United States. *Journal of the National Cancer İnstitute* 1994; 86(9): 705-712

57. Pierce L, Fowble B, Solin LJ, Shultz DJ, Rosser C, Goodman RL. Conservative surgery and radiation therapy in black women with early age beast cancer. Patterns of failure and analysis of outcome. *Cancer* 1992; 69(11): 2831-2841

58. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 606-616

59. Bray GA. Medical consequences of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 2583-2589

60. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 16; 371(9612):569-578

61. Yumuk VD. Prevelence of obesity in Turkey. *Obesity reviews*. 2005; 6(1): 9-10

62. Hsu IR, Kim SP, Kabir M, Bergman RN. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86(3): 867-871

63. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3422

64. Strazazullo P, Barbato A, Siani A, Capuccio FP, Versiero M, Schiattarella P, Russo O, Avallone S, della Vale E, Farinaro E. Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparitive analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism* 2008; 57(3): 355-361

65. PA van den Brandt, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willet WC, Hunter DJ. Pooled analysis of prospevtive cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology* 2000; 152(6): 514-527

66. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86(3): 823-835

67. Reeves GK, Pirie K, Breaş V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women study Collaboration. Cancer İncidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *British Medical Jou*rnal 2007; 335(7630): 1134

68. Marret H, Perrotin F, Bougnoux P, Descamps P, Hubert B, Lefranc T, Le Floch O, Lansac J, Body G. Low body mass index is an independent predictive factor of local recurrence after conservative treatment for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2001; 66(1): 17-23

69. Halbert CH, Weathers B, Esteve R, Audrain-McGovern J, Kumanyika S, DeMichele A, Barg F. Experiences with weight change in African-American breast cancer survivors. *The Breast Journal* 2008; 14(2): 182-187

70. Petrelli JM, Calle EE, Rodriquez C, Thun MJ. Body mass index, height and postemenapausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women.
Cancer Causes Control 2002; 13(4): 325-332