

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ VE KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
KAPESİTABİN İLE BİRLİKTE PPI KULLANIMININ SAĞKALIMA
ETKİSİ**

DR. TAHSİN FURKAN POLAT

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ VE KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
KAPESİTABİN İLE BİRLİKTE PPI KULLANIMININ SAĞKALIMA
ETKİSİ**

DR. TAHSİN FURKAN POLAT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. MEHMET ARTAÇ

KONYA 2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk başta olmak üzere tüm hocalarım

Tez çalışmam boyunca büyük bir özveriyle bilimsel ve manevi açıdan destek olan, deneyimleri ile yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Artaç'a

Tüm hayatım boyunca bana güvenen, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim yanımda olan sevgili aileme en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

MEME KANSERLİ VE KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA KAPESİTABİN İLE BİRLİKTE PPI KULLANIMININ SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. TAHSİN FURKAN POLAT

UZMANLIK TEZİ, KONYA 2022

Amaç: Meme kanseri ve kolorektal kanser dünya genelinde en sık görülen başlıca kanserlerdendir. Kolorektal kanserli ve meme kanserli hastalarının tedavisinde kapesitabin içeren tedavi rejimleri oldukça önemli bir kısmı kapsamaktadır. Kapesitabin oral olarak alındığından diğer ilaçlar ile eş zamanlı kullanıldığında etkileşim gösterebilmektedir. Yapılan sınırlı çalışmalarda kapesitabin ile eş zamanlı ppi kullanımının sağkalımı azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar daha çok kolon kanseri üzerine yoğunlaşmış olup, bu alanda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışma ile kolon kanserli ve metastatik meme kanserli hastalarda kapesitabin eş zamanlı ppi kullanımının sağkalım üzerine negatif etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniğinde takip ve tedavisi yapılan 66 neoadjuvan-adjuvan kolon kanseri, 40 metastatik kolon kanseri ve 60 metastatik meme kanseri tanıli hasta demografik özellikler ve ppi kullanımına göre retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya 66'sı adjuvan-neoadjuvan kolon kanseri, 60'ı metastatik meme kanseri, 40'ı metastatik kolon kanseri olan toplam 166 hasta dahil edildi. Metastatik kolon kanseri olan hastaların %62,50'si (n=25) erkek, %37,50'si (n=15) kadındı. Bu gruptaki hastaların yarısı ppi kullanırken yarısı ppi kullanmıyordu. Metastatik kolon kanserli hastalar grubunda PPI kullanan hastaların ortalama sağkalım süresi 39,47 (CI: 30,06-48,87) ay, PPI kullanmayan hastaların 44,29 (CI: 33,77-54,81) ay olarak belirlendi. PPI kullanımının sağkalım üzerine etkisi istatistik olarak anlamlı bulunmadı (p=0,39)

Metastatik kolon kanserli hastalar grubunda PPI kullanan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 15,92 (CI: 9,73-22,12) ay, PPI kullanmayan hastaların 21,88 (CI: 12,39-31,36) ay olarak belirlendi. PPI kullanımının progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,80)

Adjuvan- neoadjuvan kolon kanseri olan hastaların %63,60'ı (n=42) erkek, %36,40'ı (n=24) kadındı. Bu grupta 26 kişi ppi kullanırken, 40 kişi ppi kullanmıyordu. Adjuvan-neoadjuvan kolon kanserli hastalar grubunda PPI kullanan hastaların ortalama sağkalım süresi 84,44 (CI: 62,64-106,24) ay, PPI kullanmayan hastaların 78,58 (CI: 70,37-86,78) ay olarak belirlendi. PPI kullanımının sağkalım üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,85)

Metastatik meme kanserli hastaların tamamı kadındı. 33 kişi ppi kullanırken, ppi kullanmayan 27 kişi vardı. Meme kanserli hasta grubunda PPI kullanan hastaların sağkalım süresi ortalama 105,21 (CI: 77,37-133,05) ay, PPI kullanmayan hastaların 139,13 (CI: 100,86-177,39) ay olarak belirlendi. Meme kanserli hastalarda PPI kullanımının sağkalım üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,12) Meme kanseri grubunda PPI kullanan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 19,53 (CI: 12,99-26,06) ay, PPI kullanmayan hastaların 36,91 (CI: 21,44-52,39) ay olarak belirlendi. PPI kullanımının progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,34)

Sonuç: Çalışmamızda kapesitabin ile eş zamanlı ppi kullanımının kolon kanserli ve meme kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalıma ve ortalama genel sağkalıma anlamlı negatif etkisi bulunmamıştır. Bu çalışmadaki en önemli kısıtlayıcı faktör hasta sayısının az olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanser, meme kanseri, ppi, kapesitabin, sağkalım

ABSTRACT

EFFECT ON SURVIVAL OF PPI USE WITH CAPECITABIN IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AND COLORECTAL CANCER

Dr. TAHSİN FURKAN POLAT

SPECIALTY THESIS, 2022

Aim: Breast cancer and colorectal cancer are among the most common cancers worldwide. In the treatment of patients with colorectal cancer and breast cancer, capecitabine-containing treatment regimens cover an especially important part. Since capecitabine is taken orally, it may interact with other drugs when used simultaneously. Limited studies have shown that concomitant use of ppi with capecitabine reduces survival. Studies have focused on colon cancer, and studies in this area are limited. In this study, we aimed to examine the negative effect of simultaneous ppi use of capecitabine on survival in patients with colon cancer and metastatic breast cancer.

Materials and methods: Between January 2015 and December 2020, 66 patients with neoadjuvant-adjuvant colon cancer, 40 metastatic colon cancer and 60 metastatic breast cancer patients who were followed up and treated in Meram Medical Faculty Oncology Clinic were evaluated retrospectively according to demographic characteristics and ppi use.

Results: A total of 166 patients, 66 of whom had adjuvant-neoadjuvant colon cancer, 60 metastatic breast cancer, 40 metastatic colon cancer, were included in this study. Of the patients with metastatic colon cancer, 62.50% (n=25) were male and 37.50% (n=15) were female. While half of the patients in this group were using ppi, half were not using ppi. In the group of patients with metastatic colon cancer, the mean survival time of patients using PPI was 39,47 (CI: 30.06-48.87) months, and patients not using PPI were 44,29 (CI: 33.77-54,81) months. The effect of PPI use on survival was not statistically significant (p=0.39)

The mean progression-free survival time of patients using PPI in the group of patients with metastatic colon cancer was 15,92 (CI: 9,73-22,12) months, and 21.88 (CI: 12.39-31.36) months in patients not using PPI . The effect of PPI use on progression-free survival was not statistically significant (p=0.80)

Of the patients with adjuvant-neoadjuvant colon cancer, 63.60% (n=42) were male and 36.40% (n=24) were female. In this group, 26 people were using ppi, while 40 people were not using ppi. In the adjuvant-neoadjuvant colon cancer patients group, the mean survival time of patients using PPI was 84,44 (CI: 62.64-106,24) months, and patients not using PPI were 78,58 (CI: 70.37-86.78) months. The effect of PPI use on survival was not statistically significant (p=0.85)

All patients with metastatic breast cancer were women. While 33 people used ppi, there were 27 people who did not use ppi. In the breast cancer patient group, the mean survival time of patients using PPI was 105,21 (CI: 77.37-133,05) months, and 139,13 (CI: 100,86-177,39) months in patients not using PPI. The effect of PPI use on survival in breast cancer patients was not statistically significant (p=0.12). The mean progression-free survival time of patients using PPI in breast cancer group was 19,53 (CI: 12,99-26.06) months, and patients not using PPI were 36,91 (CI: 21,44-52.39) months. determined. The effect of PPI use on progression-free survival was not statistically significant (p=0.34)

Conclusion: In our study, concomitant use of capecitabine and ppi did not have a significant negative effect on progression-free survival and mean overall survival in patients with colon and breast cancer. The most important limiting factor in this study is the small number of patients.

Keywords: colorectal cancer, breast cancer, ppi, capecitabine, survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER TABLOSU	xi
KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 KOLOREKTAL KANSER.....	2
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.2. RİSK FAKTÖRLERİ.....	2
2.1.3 KORUYUCU FAKTÖRLER.....	4
2.1.4. KLİNİK BULGULAR	5
2.1.5. TANI	6
2.1.6. EVRELEME.....	7
2.1.7. TEDAVİ.....	10
2.2 MEME KANSERİ	13
2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	13
2.2.2. RİSK FAKTÖRLERİ.....	13
2.2.3. KORUYUCU FAKTÖRLER.....	16
2.2.4. KLİNİK BULGULAR	16
2.2.5. PROGNOStİK FAKTÖRLER.....	17
2.2.6. EVRELEME.....	19
2.2.7. TEDAVİ.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	43
6. KAYNAKLAR.....	47

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Kolorektal kanser TNM evrelemesi (T)	7
Tablo 2. Kolorektal kanser TNM evrelemesi (N).....	8
Tablo 3. Kolorektal kanser TNM evrelemesi (M).....	9
Tablo 4. Kolorektal kanser TNM evrelemesi prognostik evre	9
Tablo 5. Kolorektal kanser TNM evrelemesi histolojik grade	10
Tablo 6. Meme kanseri TNM evrelemesi.....	19
Tablo 7. Metastatik Olmayan Meme Kanserinde Sistemik Tedavi.....	24
Tablo 8. Metastatik Meme Kanserinde Sistemik Tedavi	25
Tablo 9. Metastatik Kolon Kanseri Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri.....	27
Tablo 10. Metastatik Kolon Kanseri Hastalarının Tedavi ve Prognostik Özellikleri.....	28
Tablo 11. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanseri Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri	29
Tablo 12. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanseri Hastalarının Tedavi ve Prognostik Özellikleri.....	30
Tablo 13. Meme Kanseri Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri	31
Tablo 14. Meme Kanseri Hastalarının Tedavi ve Prognostik Özellikleri	32
Tablo 15. Metastatik Kolon Kanseri Hastalarında PPI Kullanımına Göre Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 16. Metastatik Kolon Kanseri Hastalarında PPI Kullanımına Göre Tedavi ve Prognostik Özelliklerin Karşılaştırılması	34
Tablo 17. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanseri Hastalarında PPI Kullanımına Göre Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması	35
Tablo 18. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanseri Hastalarında PPI Kullanımına Göre Tedavi ve Prognostik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 19. Metastatik Meme Kanseri Hastalarında PPI Kullanımına Göre Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 20. Metastatik Meme Kanseri Hastalarında PPI Kullanımına Göre Tedavi ve Prognostik Özelliklerin Karşılaştırılması	38

ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1. Metastatik Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Sağkalım Üzerine Etkisi.....	39
Şekil 2. Meme Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Sağkalım Üzerine Etkisi.....	39
Şekil 3. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Sağkalım Üzerine Etkisi	40
Şekil 4. Metastatik Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi	41
Şekil 5. Meme Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi.....	41
Şekil 6. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi	42

KISALTMALAR

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

APR: Abdominoperineal rezeksiyon

BMD: Kemik mineral yoğunluğu

BMI: Vücut kitle endeksi

CAPEOX: Kapesitabin+ Oksaliplatin

CEA: Karsinoembriyojenik antijen

DM: Diabetes Mellitus

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epidermal büyüme faktör reseptörü

ER: Östrojen reseptörü

FAP: Ailesel Adenomaosis Poliposis

FOLFIRI: 5-FU+ İrinotekan

FOLFOX: 5-FU + Oksaliplatin

GSK: Genel Sağlıkım

HR: Hormon reseptörü

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KRK: Kolorektal kanser

LAR: Low Anterior Rezeksiyon

MRM: Modifiye radikal mastektomi

NSAID: Non- steroid anti inflamatuvar ilaç

PSK: Progresyonsuz Sağlıkım

PPI: Proton pompa inhibitörü

PR: Progesteron reseptörü

RSK: Rekürrenssiz Sağkalım

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser ve meme kanseri dünya genelinde en sık görülen kanser türlerindedir. İnsidansı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte her iki kanserin de görülme sıklığı giderek artmaktadır[1, 2].

Kanser görülme sıklığı artarken, sağkalım ve tedavi üzerine yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmıştır. Tedavide kullanılabilen yeni kemoterapötik ajanların sayısı günden güne artmaktadır. Aynı zamanda halen kullanılmakta olan birçok ajanın etkinliğinin artırılması ve mevcut sağkalım sürelerinin iyileştirilebilmesi için dünya genelinde çok sayıda araştırma yürütülmektedir.

Meme kanseri ve kolorektal kanserin sistemik tedavisinde oldukça sık kullanılan kapesitabin tedavide önemli yer edinmektedir. Kapesitabin, oral olarak kullanılabilen bir ön ilaçtır. Vücuda alındıktan sonra çeşitli enzimatik aktivasyonlardan sonra aktif formu olan 5-FU ya (5-florourasil) dönüşerek sitotoksik etki göstermektedir. Oral olarak kullanılabilmesi diğer sistemik ajanlara göre avantaj sağlamaktadır. Fakat her ilaçta olduğu gibi birlikte kullanılan bazı ilaçlar ile etkileşim gerçekleşebilmektedir. Bu etkileşim sonucu kimi zaman ilacın yararlanımı artarken kimi zaman da ilacın etkinliği azalabilmektedir[3].

Proton pompa inhibitörleri, midede H^+/K^+ ATPaz proton pompasını inhibe ederek gastrik asit üretimini baskılamaktadır. Mide asiditesini azaltarak başlıca peptik ülser, gastroözofageal reflü olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılabilir. Onkolojik hastalarda da dispeptik şikayetlere yönelik ppi kullanımı oldukça yaygındır[4].

Bu çalışmamızda oldukça sık kullanımı olan kapesitabin ve proton pompa inhibitörlerinin meme kanseri ve kolorektal kanserde sağkalım üzerine etkilerini araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KOLOREKTAL KANSER

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Kolorektal kanser (KRK), oldukça sık görülen bir kanserdir ve ölümlere yol açmaktadır. GLOBOCAN verilerine göre kolorektal kanser dünya genelinde erkeklerde en sık görülen üçüncü, kadınlarda ise en sık görülen ikinci kanserdir. Mortalite ve görülme sıklığı kadınlara göre erkeklerde daha fazladır. Dünya genelinde her iki cinsiyette akciğer kanserinden sonra en sık ölüme yol açan ikinci kanserdir. 2020 yılı içerisinde 1,9 milyondan fazla yeni kolorektal kanser vakası saptanmıştır ve kolorektal kansere bağlı 935 bin ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir [5].

2.1.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Kolorektal kanser gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. [6] Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, beslenme alışkanlıkları, obezite, sigara, alkol, inflamatuvar bağırsak hastalıkları başlıca risk faktörlerindedir [7].

2.1.2.1 Yaş, Irk ve Cinsiyet

40 yaş altında kolorektal kanser görülme sıklığı daha az iken 40 yaşından sonra kolorektal kanser görülme sıklığı belirgin artmaktadır [8]. Erkeklerde, kadınlara göre kolorektal kanser mortalitesi %25 daha fazladır [9]. Afrikalı Amerikalılar, ABD içerisindeki tüm etnik gruplar arasında en yüksek kolorektal kanser görülme oranına sahiptir. Kolorektal kanser mortalitesi Afrikalı Amerikalılarda beyaz Amerikalılara göre %20 daha fazladır [10].

2.1.2.2 Genetik Faktörler

Kolorektal kanserli hastaların %5-7'lik kısmında kolorektal kanser için genetik yatkınlık vardır. Çoğu otozomal dominant kalıtılan bazı genetik bozukluklarda kolon kanseri gelişme riski oldukça artmıştır. Herediter kolorektal kanser sendromları polipozis olmayan (Lynch sendromu ve ailesel kolorektal kanser) ve polipozis sendromları olarak ayrılır [7, 11].

2.2.2.3 Ailesel adenomatöz polipozis

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), tipik olarak çok sayıda kolorektal adenomatöz polip varlığı ile karakterizedir. Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %1 kadarını oluşturur [12, 13]. FAP, 5q21-5q22 kromozomunda yer alan tümör baskılayıcı gen

olan adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki patolojik varyantlar sonucu oluşur. APC geninin FAP ile ilgili 1000 kadar farklı mutasyonu saptanmış olup bunların çoğu çerçeve kayması ve dur kodonlarındaki değişiklik kaynaklıdır [11, 14].

FAP hastalarının çoğu kolorektal kanser semptomları ile başvurana kadar asemptomatiktirler. Genellikle gastrointestinal kanama, diyare ve karın ağrısı ile başvururlar. Çoğu hastaya 20-40 yaşları arasında tanı konulur ve bu hastaların büyük çoğunluğu semptomatiktir [15].

2.1.2.4 Lynch Sendromu

Lynch sendromu, kalıtsal kolorektal kanserlerin en sık nedenidir ve otozomal dominant olarak kalıtılır. Yeni tanı alan kolorektal kanserlerin yaklaşık %3 ünü oluşturur. [16]

Lynch sendromu, DNA onarım genlerinden (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) birindeki mutasyonun veya EPCAM genindeki bir delesyona bağlı olarak MSH2 ekspresyonunun kaybolması sonucu oluşur [17].

Lynch sendromuna bağlı gelişen kolorektal kanserler, daha çok sağ kolon kaynaklıdır ve daha çok genç hastalarda görülürler. Hastaların yaklaşık %10 unda senkron veya metakron kanserler vardır [18]. Lynch sendromunda kolon dışı en sık görülen kanser endometriyal kanserdir. Lynch sendromlu kişiler ayrıca mide, ince bağırsak, over, pankreatobiliyer sistem ve genitoüriner sistem kanserleri açısından yüksek risk taşımaktadırlar [19].

2.1.2.5 Ailede kolorektal kanser veya polip öyküsü

Tanımlanmış genetik bir sendromun dışında bile aile öyküsü, kolorektal kanser için önemli bir risk faktörüdür. Kolorektal kanser öyküsü olan 1.derece akrabası olanlar, normal popülasyona göre yaklaşık 2 kat daha fazla risk altındadır. Adenomatöz polipli aile üyesi olan kişiler de adenom veya kanser açısından yüksek risk altındadırlar [20].

2.1.2.6 İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde kolorektal kanser gelişme riski toplumun geneline göre artmıştır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda kolorektal kanser gelişme yaşı, sporadik kolorektal kansere göre daha düşüktür [21, 22].

Ülseratif koliti olan hastalarda hastalığın süresine, yaygınlığına ve aktivitesine göre

kanser riski değişmektedir. Artmış enflamasyon, erken hastalık başlama yaşı ve yaygın kolit olması kolorektal kanser için risk faktörlerindedir [21, 23].

Crohn hastalığına bağlı pankolit, yaygın ülseratif kolit ile benzer risklere sahip olduğu gösterilse de bu alandaki veriler sınırlıdır.

2.1.2.7 Obezite

Aşırı kilo birçok kanser türü için artmış risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda ABD’de 2014 yılındaki kanserlerin yaklaşık %40 ının obezite ve aşırı kilo ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir [24].

Obezite ve aşırı kilo kansere bağlı mortaliteyi de artırmaktadır. Mortalite ve insidanstaki artışa yönelik başlıca mekanizmalar insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü seviyeleri ile adipokin düzeyindeki değişikliklerdir [25].

2.1.2.8 Sigara ve alkol kullanımı

Sigara kullanımı hem kolorektal kanser insidansını hem de kansere bağlı mortaliteyi artırmaktadır. Sigara kullanımı kolonik polipler için de risk faktörüdür [26]. 27 kohort ve 34 vaka kontrol çalışmasının meta analizinde orta düzey alkol kullananlar (günde 2-3 içecek) ve ağır içicilerde (günde 4 ve üzerinde içecek içenler) kolorektal kanser riskinde artış olduğu izlenmiştir. Bunun dışında farklı bir çalışmada hafif içicilerde (günde 1 yada daha az içecek) bile kolorektal kanser riskinin %7 arttığı izlenmiştir [27, 28].

2.1.2.9 İşlenmiş kırmızı et tüketimi

Yapılan çalışmalarda işlenmiş kırmızı et tüketiminin kolorektal kanser ile ilişkisi açısından farklı sonuçlar bulunmaktadır. Genel olarak yüksek miktarda işlenmiş kırmızı et tüketiminin kolorektal kanser için risk faktörü olduğu kabul görmektedir. [29]

2.1.3 KORUYUCU FAKTÖRLER

2.1.3.1 Fiziksel aktivite

21 çalışmanın meta analizinde gün içerisinde fazla aktif kişiler ile çok az aktif kişiler kıyaslandığında, kolon kanseri riskinde yaklaşık %27 lik azalma izlenmiştir. Altta yatan mekanizma net olarak bilinmese de yapılan çalışmalarda fiziksel aktivitenin kolorektal kanserden korunma ile ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır [30].

2.1.3.2 Beslenme ve diyet

Pek çok epidemiyolojik çalışmada meyve ve sebze yönünden zengin diyetle kolorektal kanserden korunma arasında ilişki gösterilmiştir. Fakat yüksek meyve, sebze tüketimi ile kolorektal kanserden korunma ile ilgili literatürde uyumsuz veriler de mevcuttur [31, 32].

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler folatın birçok dokuda kanser patogenezi inhibe ettiğini göstermektedir. Bununla beraber folik asit takviyesinin kolorektal kanserin önlenmesinde bir rolü olup olmadığı belirsizdir [33].

Diyetle B6 vitamini (pidoksin) ve magnezyum alımının kolorektal kanser riskini azalttığına yönelik yapılan çalışmalar mevcuttur. Diyetle kalsiyum alımının araştırıldığı bazı çalışmalarda, kalsiyum alımı ile adenom riskinin azaldığı yönünde veriler mevcuttur. Fakat kolorektal kanser riski ve kalsiyum alımı arasında bir ilişki gösterilememiştir [34, 35].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan bir çalışmada D vitamin eksikliği ile kolorektal kanser arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmada düşük D vitamin düzeyinin kolorektal kanser riskini arttırdığı saptanmıştır. Ancak mevcut bulgular, D vitamin takviyesinin kolorektal kanserden koruduğunu söylemek için yetersizdir [36].

2.1.3.3 İlaçlar

Yapılan çok sayıda çalışmaya göre aspirin ve NSAID (Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç) düzenli kullanımının kolorektal kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. NSAID ve aspirin kullanımının hangi mekanizmalarla koruyucu olduğu net olarak açıklanamamakla birlikte siklooksijenaz-2 inhibisyonu ve artmış apoptozun tümör hücrelerinin büyümesini engellediği düşünülmektedir. Ancak verilecek aspirinin doz ve süresi halen belirsizdir. Ayrıca aspirinin hangi yaş gruplarında ve hangi kolorektal kanser alt tiplerinde etkili olduğu net olarak aydınlatılamamıştır [37, 38].

Statin, bifosfonat ve kadınlarda hormon tedavisinin kolorektal kanser ile ilişkili olduğu gösterilse de bu konuda yapılan çalışmalardaki sonuçlar çelişkilidir [39, 40].

2.1.4. KLİNİK BULGULAR

Kolorektal kanserler 3 farklı şekilde ortaya çıkabilirler. Şüpheli belirtilerle (karın ağrısı, dışkılamada değişiklik vb.), rutin taramalar sırasında semptom vermeden ve bağırsak perforasyonu gibi akut karın bulguları ile ortaya çıkabilir. Artan kanser taramalarının sonucunda asemptomatik olarak tespit edilen kolorektal kanser vakaları

artmış olsa da kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %70 i semptomların başlamasından sonra tanı alır [41].

Kolorektal kanser ilişkili başlıca semptomlar arasında gastrointestinal kanamalar (hematokezya, melena), karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik gösterilebilir. Daha az sıklıkla görülen semptomlar arasında abdominal distansiyon, bulantı ve kusma yer alır. %74 ile en sık görülen semptom bağırsak alışkanlıklarında değişikliktir [42, 43].

ABD’de tanı anında kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %20 si metastatiktir [44]. Kolorektal kanser hematojen, lenfatik ve periton aracılığıyla yayılabilir. En sık metastaz yerleri ise lenf nodları, akciğer, karaciğer ve peritondur. Hastalar bu organlardan herhangi birinin tutulumuna bağlı belirti ve semptomlar ile sağlık kuruluşlarına başvurabilirler. Sağ üst kadranda ağrısı, abdominal distansiyon, erken doyumluk hissi, supraklavikular lenf nodu varlığı gibi semptomlar daha çok ilerlemiş metastatik hastalığı gösterir.

Kolonun venöz drenajı daha çok portal sistem aracılığıyla olduğundan hematojen olarak ilk metastaz yeri karaciğerdir. Daha az sıklıkla akciğer, kemik ve SSS metastazları görülmektedir [45].

2.1.5. TANI

Kolorektal kanser tanısı genellikle cerrahi olarak alınan numunenin histopatolojik olarak incelenmesi, çeşitli radyolojik tetkikler veya kolonoskopik yöntemler ile konulur.

Kolonoskopik yöntemler ile lezyon tespit edilip, biyopsi veya polip eksizyonu yapılabildiğinden çok yönlü bir tanı aracıdır. Flexible kolonoskopi ile proksimal kolon değerlendirilemediğinden tam kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Eksik kolonoskopik incelemeye sahip hastalarda kapsül endoskopi de kullanılabilir [46].

Bir diğer tanı yöntemi ise BT kolonografidir. Kolonoskopiyi tolere edemeyen veya kolonoskop ile tümöre ulaşamayan durumlarda BT kolonografi tercih edilebilir. BT kolonografi daha az invaziv olmasına rağmen kolonoskopi ile biyopsi, eksizyon gibi işlemlerin yapılabilmesi olmasından dolayı kolonoskopi, kolorektal kanser tanısı için altın standart kabul edilmektedir [47].

Laboratuvar testlerinden CEA ve CA 19-9 kolorektal kanser ile ilişkilendirilmiş olup kolorektal kanser tanısında ve taramasında kullanılmamaktadırlar. CEA ve CA 19-9

düzeylerinin kolorektal kanser tanısı alan hastaların takibinde ve prognozunun gösterilmesinde değerli olduğu gösterilmiştir [48, 49].

2.1.6. EVRELEME

Kanserlerin prognozunun belirlenmesi ve tedavi planının düzenlenebilmesi için evreleme sistemi kullanılmaktadır. Kolorektal kanser için en sık Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulan TNM (Tümör, lenf nodu, metastaz) evrelemesi kullanılmaktadır.

Tablo 1. Kolorektal kanser TNM evrelemesi (T)

Primer Tümör(T)	
T kategorisi	T kriterleri
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> , intramukozal karsinom (muskularis mukoza yoluyla uzantısı olmayan lamina propria tutulumu)
T1	Tümör submukozayı invaze eder (muskularis mukoza yoluyla ama muskularis propriaya değil)
T2	Tümör muskularis propriaya invaze olur.
T3	Tümör, muskularis propria yoluyla perikolorektal dokulara invaze olur.
T4	Tümör, visseral peritonu invaze etmiş* veya komşu organ veya yapıya [¶] invaze olmuş veya yapışık
T4a	Tümör, visseral peritonu istila eder* (tümör yoluyla bağırsağın büyük perforasyonu ve inflamasyon alanları yoluyla tümörün visseral periton yüzeyine sürekli invazyonu dahil)
T4b	Tümör komşu organlara veya yapılara doğrudan invaze* veya [¶] yapışır

	<p>* T4'teki doğrudan invazyon, mikroskopik incelemede (örneğin, sigmoid kolonun bir çekum karsinomu tarafından invazyonu) veya retroperitoneal veya subperitoneal lokasyondaki kanserler, muskularis proprianın ötesine uzanarak diğer organ veya yapıların doğrudan invazyonu (yani, sırasıyla, inen kolonun arka duvarında sol böbreği veya lateral karın duvarını istila eden bir tümör; veya orta veya prostat, seminal veziküller, serviks veya vajina invazyonu olan distal rektum kanseri).</p> <p>¶ Diğer organlara veya yapılara büyük ölçüde yapışık olan tümör cT4b olarak sınıflandırılır. Ancak adezyonda tümör yoksa mikroskopik olarak duvar invazyonunun anatomik derinliğine göre sınıflama pT1-4a olmalıdır. Vasküler veya lenfatik invazyon olup olmadığını belirlemek için V ve L sınıflandırması kullanılmalı, perinöral invazyon için PN prognostik faktörü kullanılmalıdır.</p>
--	---

Tablo 2. Kolorektal kanser TNM evrelemesi (N)

Bölgesel Lenf Nodu (N)	
N kategorisi	N kriterleri
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bir ila üç bölgesel lenf nodu pozitifdir (lenf nodlarında ≥ 0.2 mm'lik tümör) veya herhangi bir sayıda tümör birikimi mevcut ve tanımlanabilir tüm lenf nodları negatif
N1a	Bir bölgesel lenf düğümü pozitif
N1b	İki veya üç bölgesel lenf düğümü pozitif
N1c	Hiçbir bölgesel lenf düğümü pozitif değildir, ancak şunlarda tümör birikintileri vardır: alt seroza , mezenter ,peritona invaze olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular
N2	Dört veya daha fazla bölgesel düğüm pozitif
N2a	Dört ila altı bölgesel lenf düğümü pozitif
N2b	Yedi veya daha fazla bölgesel lenf düğümü pozitif

Tablo 3. Kolorektal kanser TNM evrelemesi (M)

Uzak Metastaz (M)	
M kategorisi	M kriterleri
M0	Görüntüleme vb. ile uzak metastaz yok; uzak bölgelerde veya organlarda tümör kanıtı yok. (Bu kategori patoloğlar tarafından atanmamıştır.)
M1	Bir veya daha fazla uzak bölgeye veya organa metastaz veya peritoneal metastaz tanımlanır
M1a	Bir bölgeye veya organa metastaz, peritoneal metastaz olmadan tanımlanır
M1b	İki veya daha fazla bölgeye veya organa metastaz, peritoneal metastaz olmadan tanımlanır
M1c	Peritoneal yüzeye metastaz tek başına veya diğer bölge veya organ metastazları ile tanımlanır

Tablo 4. Kolorektal kanser TNM evrelemesi prognostik evre

Prognostik Evre Grupları			
T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC

T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	IVC

Tablo 5. Kolorektal kanser TNM evrelemesi histolojik grade

Histolojik Grade (G)	
G	G tanımı
GX	Değerlendirilemez
G1	İyi diferansiye
G2	Orta diferansiye
G3	Kötü diferansiye
G4	Diferansiye olmamış

Kolorektal kanser cerrahisi sonrası prognozun en önemli göstergesi, tanı anındaki patolojik evredir. Patolojik evrenin haricinde lenfovasküler ve perinöral invazyon, histolojik farklılaşma derecesi, ameliyat öncesi serum CEA düzeyleri, mikro satellit kararsızlığı ve RAS, BRAF mutasyonları önemli prognostik belirleyicilerdir [50].

2.1.7. TEDAVİ

2.1.7.1 Cerrahi

Primer kolorektal kanserlerdeki cerrahinin amacı; tümör dokusunun tamamının, etkilenen majör vasküler dalların ve etkilenmiş olan kolonun lenfatik drenaj bölgesinin çıkarılmasıdır. Lokalize kolorektal kanserler için asıl tedavi yöntemi kitlenin cerrahi olarak rezeksiyonudur. Metastatik evredeki bazı seçilmiş vakalarda da cerrahi uygulanabilmektedir [51].

Yapılan çalışmalarda açık ve laparoskopik cerrahi karşılaştırılmış olup onkolojik olarak bir fark saptanmamıştır. Fakat laparoskopik kolektominin, açık kolektomiye göre yara iyileşmesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir [52].

Rektumdaki kanserlerde de tek küratif tedavi cerrahidir. Yüzeysel olarak invaziv (T1), küçük boyutlu rektal kitleler lokal cerrahi yöntemler kullanılarak rezeke edilebilir. Üst ve orta rektumdaki tümörlerde temiz bir cerrahi sınır elde edilebiliyorsa sfinkter koruyucu cerrahi olarak LAR (low anterior rezeksiyon) yapılmaktadır. Alt rektumdaki tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi yöntemler ile distalde temiz cerrahi sınır elde edilemez ise abdominoperineal rezeksiyon (APR) uygulanmaktadır. APR ile sigmoid kolon, anüs ve rektum tamamen rezeke edilip, sonrasında kalıcı bir kolostomi oluşturulmaktadır [53].

2.1.7.2 Kemoterapi

Kemoterapiler neoadjuvan, adjuvan ve palyatif olmak üzere üç farklı şekilde uygulanabilmektedir.

Lokal olarak rezeke edilemeyen kolorektal kanserli hastalarda tümör boyutunu küçültmek veya lokal nüksü azaltmak amacıyla neoadjuvan kemoterapi verilebilmektedir. Neoadjuvan tedavi tek başına kemoterapi olarak verilebildiği gibi radyoterapi ile kombine edilerek de verilebilir. Neoadjuvan olarak 5-florourasil (5-FU) veya oral kapesitabin kullanılabilir.

Küratif cerrahi rezeksiyon geçiren hastalarda, cerrahi sırasında da mevcut olduğu düşünülen gizli mikrometastazlardan nükslerin geliştiği düşünülmektedir. Cerrahi sonrası nüks gelişme ihtimalini azaltmak amacıyla bazı hasta gruplarına adjuvan tedavi verilmektedir. Erken evre tümörlerde lenf nodu rezeksiyonu ile radikal hemikolektomi yapılması yeterlidir. Serozayı invaze eden veya bölgesel lenf nodu tutulumu olan tümörlerin nüks riski daha yüksektir ve adjuvan tedavi gerektirir.[54]

Kemoterapi rejimleri ile ilgili tahmini sağkalım ve nüks riski değerlendirirken yüksek riskli klinikopatolojik özelliklerin varlığı, cerrahi olarak 12'den az lenf nodu çıkarılmış olması, perfore tümör, kötü farklılaşmış histoloji, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, uyumsuz mismatch onarım enzim durumu göz önüne alınmalıdır. Risk faktörleri olmayan evre 2 hastalarda 5-FU veya kapesitabin ile yapılan adjuvan tedavide

sağkalım kazancı %2 civarında olmakla birlikte, risk durumuna göre oksaliplatin eklenmesi tartışmalıdır [55, 56].

Floropirimidin bazlı adjuvan kemoterapi ile nüks riskinde %30'luk azalma, mortalitede yaklaşık %22-%32'lik bir azalma ile en çok fayda evre 3 hastalıkta gösterilmiştir [57].

2018 NCCN kılavuzuna göre evre 3 hastalıkta adjuvan olarak CAPEOX (Kapesitabin + oxaliplatin) veya FOLFOX rejimi tedavide tercih edilmektedir. Düşük risk grubunda (T1-T3 N1) tedavi süresi 3 ay iken, yüksek riskli hastalarda (T4 N1-N2 veya tümör boyutuna bakılmaksızın N2) 6 aylık tedavi önerilmektedir [58].

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda semptomları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak ve genel sağkalımı arttırmak amacıyla kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar, immunoterapi, radyoterapi ya da palyatif cerrahi uygulanabilmektedir.

Opere edilemeyen metastatik kolorektal kanserli hastalarda başlangıç tedavisini seçerken RAS ve BRAF mutasyon durumu, primer tümörün yeri ve hastanın eşlik eden ek hastalıkları dikkate alınmaktadır. Birinci basamak tedavi olarak floropirimidinler, irinotekan, oksaliplatin tercih edilmekle birlikte kombine rejimlerin kullanılması sağkalım üzerine olumlu etki etmektedir. Uygun hastalarda FOLFOX(5-FU+OKSALİPLATİN), FOLFIRI(5-FU+İRİNOTEKAN),CAPEOX(KAPESİTABİN+OKSALİPLATİN) protokolleri başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır [59].

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda mevcut tedaviye hedefe yönelik ajanların eklenmesi ile progresyonsuz sağkalımı arttırmaktadır. Hedefe yönelik ajanlar içerisinde en sık panitumumab, cetuximab ve bevacizumab kullanılmakta olup bunların haricinde ramicurumab, regorafenib, aflibercept, nivolumab ve pembrolizumab da hedefe yönelik olarak kullanılabilen ajanlardır.

Panitumumab ve cetuximab epidermal büyüme faktör reseptörüne (EGFR) karşı geliştirilmiş olan monoklonal antikorlardır. RAS mutasyonu saptanan hastalarda anti-EGFR ile tedaviye direnç olması nedeniyle bu ajanlar RAS wild olan metastatik kolorektal kanserli hastalarda kullanılabilir [59].

Vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan bevacizumab için daha etkin olduğu herhangi bir alt grup saptanmamıştır [60].

Stromal, anjiojenik ve onkojenik kinaz reseptörü inhibitörü olan ve oral olarak kullanılan regorafenib ise sistemik tedavi sonrası progresyon gelişen metastatik kolorektal kanserli hastalarda kullanılabilir [61].

Pembrolizumab ve nivolumab programlanmış ölüm reseptörü-1 (PD-1) üzerinden inhibisyon yaparak etki etmektedir. Mismatch DNA tamir proteinleri eksik olan ve mikrosatellit instabilite düzeyi yüksek olan metastatik kolorektal kanserli hastalarda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır [62].

Kapesitabin, oral olarak kullanılabilen bir ön ilaçtır. Vücuda alındıktan sonra çeşitli enzimatik aktivasyonlardan sonra aktif formu olan 5-FU ya (5-florourasil) dönüşerek sitotoksik etki göstermektedir. Kolorektal kanser, meme kanseri ve bazı gastrointestinal kanserlerde kapesitabin kullanılabilir. Kapesitabin ilişkili başlıca yan etkiler ise ishal, trombositopeni ve el-ayak sendromudur [3].

2.1.7.3 Radyoterapi

Radyoterapi kolorektal kanserlerde hem palyatif hem küratif olarak kullanılabilir. Rektal kanser tedavisinde cerrahi olarak geniş cerrahi sınır elde etmenin zor olması ve lokal nüksün çok olması sebebiyle radyoterapi tedavide önemli yer etmektedir. Rezekte edilemeyen invaziv rektal tümörlü hastalarda, tümör boyutunun küçültülerek cerrahiye olanak sağlaması nedeniyle perioperatif dönemde kemoterapi ile birlikte radyoterapi kullanılabilir [63].

2.2 MEME KANSERİ

2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Meme kanseri tüm dünyada yıllık 2 milyondan fazla yeni vaka ile en çok tanı alan kanser olmanın yanı sıra tüm dünyada kadınlarda en çok ölüme neden olan kanser türüdür [64]. GLOBOCAN verilerine göre 2020 yılında ülkemizde 233834 yeni kanser vakası tespit edilmiştir. Bu vakaların %10,3 kadarını meme kanseri oluşturmaktadır [5].

2.2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.2.1 Cinsiyet

Meme kanseri kadınlarda, erkeklere göre yüz kat daha sık görülmektedir. ABD’de her yıl yaklaşık 280 bin kadına invaziv meme kanseri tanısı konulurken, erkeklerde yılda 3000 yeni tanı meme kanseri görülmektedir [64].

2.2.2.2 Boy ve Kilo

Postmenopozal kadınlarda artan vücut kitle indeksi meme kanseri oranında artış ile ilişkili bulunmuştur. Buna sebep olarak yağ dokudaki östrojen öncüllerinin periferik dokularda östrojene dönüşmesi ve artmış östrojen düzeyleri gösterilmektedir [65]. Menopoz öncesi kadınlarda ise vücut kitle indeksinin artması ile meme kanseri riskinin azaldığı gösterilmiş fakat bunun mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır [66]. Hem postmenopozal hem de premenopozal kadınlarda artan boy meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiş fakat altta yatan mekanizma net olarak bilinmemektedir [67].

2.2.2.3 Meme Dokusunun Yoğunluğu

Meme dokusunun yoğunluğu, glandüler dokunun yağ dokusuna göre miktarını yansıtmaktadır. Mamografik olarak değerlendirilen kadınlarda dens meme dokusuna sahip olanlar, daha az dens meme dokusuna sahip aynı yaş kadınlara göre artmış meme kanseri riskine sahiptir [68, 69].

Meme yoğunluğunun belirli bir meme kanseri alt tipi ile ilişkisi gösterilememiştir [70]. Ayrıca meme yoğunluğu ile daha yüksek kanser mortalitesi arasında ilişki gösterilememiştir [71].

2.2.2.4 Kemik Mineral Dansitesi

Kemik dokusu östrojen reseptörü içerdiğinden BMD (kemik mineral yoğunluğu) uzun süreli endojen ve eksojen olarak östrojene uzun süre maruz kaldığını göstermektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda kemik mineral yoğunluğu fazla olan hastalarda meme kanseri riski daha yüksek saptanmıştır [72, 73].

2.2.2.5 Hormonal Faktörler

Daha yüksek endojen östrojen düzeyleri hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir.

Kombine östrojen/progesteron kullanımının sağlam uterusu olan kadınlarda ER pozitif meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte daha önce histerektomi geçiren kadınlarda tek ajan östrojen kullanımı meme kanseri riski ile ilişkilendirilememiştir. Kombine oral kontraseptif ilaçların yakın zamanlı kullanımı ile meme kanseri riski geçici olarak artmaktadır. Fakat ilaç kesildikten iki ile beş yıl sonrasında bu risk artışı ortadan kalkmaktadır [74, 75].

Erken menarş veya geç menopoz daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda 15 yaş ve sonrasında adet gören kadınlarda meme kanseri gelişme riski, 13 yaş ve altında adet gören kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Menopoz girme yaşı arttıkça meme kanseri gelişme riski daha fazla bulunmuştur [76].

Nulliparite tek başına meme kanseri için artmış risk ile ilişkilidir. Doğum yapmamış olan kadınlar, doğum yapanlara göre meme kanseri açısından daha fazla risk altındadır [77].

2.2.2.6 Aile Öyküsü ve Genetik Mutasyonlar

Pozitif aile öyküsü ile ilişkili meme kanseri riski, kanserli birinci derece akrabaların sayısından ve teşhis edildiği yaştan etkilenmektedir. Kadının meme kanserinden etkilenen birinci derece bir akrabası var ise risk yaklaşık 2 kat artmıştır. Etkilenen birinci derece akraba sayısı iki ise risk yaklaşık üç kat artmış olarak gösterilmiştir. Kanserden etkilenen birinci derece akrabaya 30 yaşından önce tanı konulmuşsa meme kanseri riski 3 kat artarken, 60 yaşından sonra tanı konulmuş ise risk artışı 1,5 kat olarak gösterilmiştir [78].

Meme kanserli bireylerin çoğu kalıtsal nedenli kanserden ziyade sporadik meme kanserine sahiptir. Kalıtsal meme kanseri olan hastaların çoğunda BRCA1 veya BRCA2 genlerinde patojenik varyant saptanmıştır. Kalıtsal meme kanserinin çok nadir nedenleri ise p53 ve PTEN genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkili Cowden ve Li-Fraumeni sendromlarıdır [79, 80].

2.2.2.7 Alkol ve Sigara Kullanımı

Alkol ve sigara kullanımının meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hem düşük düzeyde alkol tüketenlerde (günde <1 içki) hem de yüksek düzeyde alkol tüketenlerde (günde 3 ve üzeri içki) alkol tüketmeyenlere göre meme kanseri riski artmış bulunmuştur [81].

2.2.2.8 Radyasyon

Bazı malignitelerin tedavisinde veya nükleer santral kazalarından kurtulanlarda görüldüğü üzere özellikle genç yaşta iyonize radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini artırmaktadır. 45 yaşına kadar radyasyona maruz kalmak kanser riskini bariz olarak arttırırken, puberte öncesi (10-14 yaş arası) en riskli dönemdir [82].

2.2.3. KORUYUCU FAKTÖRLER

Yapılan çeşitli çalışmalarda emzirmenin meme kanserinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Emzirmenin koruyucu etkisi için varsayılan mekanizma, ovulatuvar siklusun yeniden kurulmasını geciktirebilmesidir [83].

Yapılan gözlemsel çalışmalarda fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Artan fiziksel aktivite ile serum östrojen, insülin ve IGF-1 düzeylerinin azalarak meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir [84, 85].

2.2.4. KLİNİK BULGULAR

Memede bir kitle, hasta tarafından tesadüfen ya da klinisyen tarafından rutin muayene sonrası tespit edilebilir. Fizik muayenede ele gelen meme kitlesi yumuşak ya da sert kıvamlı olabilir. Hareketli olabilir ya da göğüs duvarına sabit olabilir. Kitle iyi tanımlanmış veya net olmayan sınırlara sahip olabilmektedir. Ekimoz, eritem, portakal kabuğu görüntüsü ve ciltte çukurlaşma gibi klinik bulgular izlenebilir. Yapılan birçok çalışmanın sonucu olarak meme kanserinin en sık üst dış kadranda meydana geldiği belirtilmiştir [86, 87].

Çoğu meme malignitesi epitelyal kökenlidir ve karsinom olarak adlandırılır. Memenin in situ karsinomları duktal ya da lobülerdir. Bu ayrım, lezyonların meme duktal-lobüler sistem içerisindeki anatomisinden ziyade sitoloji ve büyüme paterni özelliklerine dayanmaktadır. Meme kanserinde en sık görülen histojik tip invaziv duktal karsinom, ikinci sık olarak invaziv lobüler karsinom görülür [88]. İnvaziv meme kanserleri histolojik olarak birkaç alt tipten oluşmaktadır;

-İnfiltratif duktal karsinom

-İnvaziv lobüler karsinom

-Duktal/Lobüler

-Müsinöz(kolloid)

-Tübüler

-Medüler

-Papiller

2011' de yapılan St. Galen Konsensusuna göre meme kanserinin moleküler alt tipleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır [89]:

-Luminal A (ER+/PR+/HER2-/düşük Ki-67)

-Luminal B (ER+/PR+/HER2-/+/yüksek Ki-67)

-HER2 pozitif (ER-/PR-/HER2+)

-Üçlü negatif meme kanseri (ER-/PR-/HER2-)

Bazal benzeri meme kanseri alt tipi ise üçlü negatif meme kanseri olup CK 5/6 ekspresyonu pozitifdir. Ki-67 eşik değerinin %20 den az olması Luminal A kabul edilirken, %20 den fazla olması Luminal B olarak kabul edilmektedir [90]. Luminal A en sık görülen alt tiptir ve hormonal tedaviden iyi yanıt görürken kemoterapiden pek fayda görmezler. Üçlü negatif meme kanseri ise daha çok siyah ırkta ve genç yaşta görülmekle birlikte relaps açısından ilk 3-5 yıl yüksek risklidir [91].

2.2.5. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.2.5.1. Yaş

Hem genç yaş hem de ileri yaş meme kanseri için kötü prognoz göstergesidir.35 yaş altındaki kadınlarda genel sağkalım ve nüksüz sağkalım daha kötü bulunmuştur [92]. Yapılan farklı bir çalışmada 65 yaş ve üzeri hastalarda meme kanseri mortalitesinin arttığı gösterilmiştir [93].

2.2.5.2. Sigara

Meme kanseri teşhisinden önce veya sonra sigara içenlerin karşılaştırıldığı çalışmada sigara içenlerin, içmeyenlere oranla mortalitesi daha yüksek saptanmıştır [94].

2.2.5.3. Evre

Meme kanserinde evre arttıkça prognozu kötü etkilemektedir. Meme tümörünün en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu, erken dönemde meme kanserinde önemli prognostik faktördür. Tümör boyutu, tanı anında ne kadar büyük ise rekürrens o kadar sık görülmekte olup, kötü prognostik göstergedir [95].

Metastatik olmayan sadece memeye lokalize hastalığı olanlar ile bölgesel lenf nodu tutulumu olanlar arasındaki 5 yıllık sağkalım %99 ve %85 bulunmuştur. Erken evre meme kanserleri için en önemli prognostik prognostik faktör lenf nodu tutulumudur. 5 yıllık

sağkalım lenf nodu negatif hastalarda %82 iken, 13 ve üzeri lenf nodu pozitifliğinde bu oran %28 e düşmektedir [96].

2.2.5.4. Tümör Morfolojisi ve Histolojisi

Meme kanseri alt tipleri arasında en yaygın olan yaklaşık %70 ile invaziv duktal karsinomdur. Bunu yüzde 10 ile invaziv lobüler karsinom izler. Takiplerinin ilk 6 yılında invaziv lobüler karsinom invaziv duktal karsinoma göre %16 daha düşük nüks göstermekte iken, 6 yıldan sonraki uzun süreli takipte invaziv lobüler karsinomda %54 daha yüksek nüks izlenmiştir [97].

İnvaziv meme kanserinin diğer alt tiplerinden tübüler, papiller, müsinöz, medüller ve adenoid kistik karsinom iyi prognoz gösterirken, mikropapiller ve metaplastik karsinomlar daha kötü prognoz göstermektedirler.

Mitotik indeks, pleomorfizm ve farklılaşma 1'den 3'e kadar puanlanıp toplanarak yapılan skorlama sistemine göre sınıflama yapılmaktadır. Toplam skoru 3-5 arası olanlar iyi diferansiye, 6-7 arası olanlar orta diferansiye,8-9 olanlar ise kötü diferansiye kabul edilmektedir. Kötü diferansiye tümörler daha agresif seyir gösterme eğilimindedir [96].

Ki-67, bir nükleer korteks proteinidir. Hücre siklusunda G1, S, G2 ve M fazlarında eksprese edilmektedir fakat G0 fazında eksprese edilmemektedir. Bu özelliği sayesinde proliferen olan hücreler için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Ki-67 düzeyi sıklıkla kanserlerin klinik gidişi ile ilişkilidir. Meme kanserinde Ki-67 proliferasyon indeksinin kötü klinik gidişle ilişkili olduğu gösterilmiştir [98].

2.2.5.5. Hormon Reseptörleri

Yapılan çalışmalarda genel sağkalım ve hastalısız sağkalım sürelerinin ER ve PR seviyeleri ile pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir [99]. ER pozitif kanserler için yıllık nüks oranının ER negatif kanserlere göre ilk beş yıl içinde daha düşük olduğu gösterilmekle birlikte daha uzun takip süresi ile nüks oranının ER pozitif kanserlerde ER negatif olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [100]. ER pozitif tümörler histolojik olarak daha iyi diferansiye olma eğilimi göstermektedirler. Ayrıca p53, HER gibi meme kanseri ilişkili gen mutasyonu olma ihtimali daha düşüktür [101].

PR durumu ER den bağımsız prognostik bir faktördür.ER pozitif olup PR negatif olan hastalarda hem ER hem de PR pozitif olanlara kıyasla genel sağkalım ve hastalısız sağkalım daha düşük bulunmuştur [102].

İnsan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) aşırı ekspresyonu daha agresif meme kanseri ile ilişkilidir. HER2 bakılmasının asıl faydalarından biri de hangi hastaların HER2 için uygun tedavi alması gerektiğini göstermesidir [102].

2.2.5.6. Rekürrens

Tanı sonrası erken nüks, rekürrens veya metastaz gelişmiş olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [103].

2.2.6. EVRELEME

Meme kanserinde uluslararası kabul görmüş olan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Amerikan Kanser Ortak Komitesinin (AJCC) 8.baskı TNM evrelemesi güncel olarak kullanılmaktadır.

Tablo 6. Meme kanseri TNM evrelemesi

EVRE	Tümör	Nod	Metastaz
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
2A	T0	N1	M0
	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
3C	Herhangi bir T	N3	M0
4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

TNM evreleme sisteminde; T tümör büyüklüğünü, N lenf nodu tutulumunu, M metastaz varlığını gösterir. (29)

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör kanıtı mevcut değil.

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS): Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget's): Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

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

T1mi: En büyük çapı 0,1 cm veya daha küçük mikroinvazyon

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

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

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

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

T3: En büyük çapı 5 cm'den büyük tümör

T4: Herhangi bir boyutta göğüs duvarı (a) veya sadece cilde (b) direkt olarak yayılmış, aşağıda özellikleri belirtilen tümör

T4a: Göğüs duvarına yayılım

T4b: Ödem (peau d'orange dâhil) veya meme cildinin ülserasyonu veya aynı memeye sınırlı satelit cilt nodülleri

T4c: T4a ve T4b'nin özelliklerini de taşıyan tümör

T4d: Memenin inflamatuvar karsinomu

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Klinik olarak:

cNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (daha önceden çıkarılmış)

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil.

cN1: İpsilateral hareketli level 1 ve/veya level 2 aksiller lenf nodlarına metastaz

cN1mi : Mikrometastaz

cN2: İpsilateral fikse veya konglomere level 1 ve/veya level 2 aksiller lenf nodlarına metastaz veya aksiller metastaz olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz

cN2a: İpsilateral fikse veya konglomere level 1 ve/veya level 2 aksiller lenf nodlarına metastaz

cN2b: Aksiller metastaz olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz

cN3: Level 1 ve/veya Level 2 aksiller metastaz tutulumu ile birlikte olan/olmayan ipsilateral level 3 lenf nodlarına metastaz; veya Level 1 ve/veya Level 2 aksiller lenf nod metastazıyla birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumu; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu tutulumu

cN3a: Level 1 ve/veya Level 2 aksiller metastaz tutulumu ile birlikte olan/olmayan ipsilateral level 3 lenf nodlarına metastaz

cN3b: Level 1 ve/veya Level 2 aksiller lenf nod metastazıyla birlikte ipsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumu

cN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu tutulumu

Patolojik olarak:

pNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (daha önceden çıkarılmış veya patoloji çalışmasına gönderilmemiş)

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya sadece izole tümör hücreleri

pN0(i+): Bölgesel lenf nodu/nodlarında 0.2 mm den büyük olmayan malign hücreler (Hematoksilen-Eosin boyama veya immunohistokimyasal yöntemlerle tespit edilmiş izole tümör hücreleri dâhil)

pN0(mol+): Pozitif moleküler bulgular (Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu [RT-PCR], ancak histoloji veya immunohistokimyasal yöntemlerle tespit edilmiş bölgesel lenf nodu metastazı yok)

pN1: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz veya mikrometastaz, ve/veya internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisiyle tespit edilip klinik olarak negatif mikro/makrometastazlar

pN1mi: Mikrometastazlar (Yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm den büyük ancak 2.0 mm den küçük).

pN1a: 1-3 aksiller lenf noduna metastaz en az 1 tane metastaz 2.0 mm den büyük

pN1b: İpsilateral internal mammarian sentinel noda metastaz, izole tümör hücreleri hariç

pN1c: pN1a ve pN1b kombinasyonu

pN2: 4-9 aksiller lenf noduna metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda görüntüleme pozitif ipsilateral internal mammarian lenf nodu

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

pN2b: Patolojik olarak negatif aksiller lenf nodu olup klinik olarak sadece internal mammarian lenf nodunda mikroskopik doğrulama ile birlikte/değil metastaz tespit edilmesi

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler (level 3 aksiller) lenf nodlarında veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği varlığında klinik olarak 13

görülür ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarında veya 3'den fazla aksiller lenf nodları ve internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak negatif ancak sentinel lenf nodu biyopsisinde tespit edilmiş mikro veya makrometastaz veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az 1 tümör depoziti 2 mm'den daha büyük) veya infraklavikuler (level 3 aksiller) lenf nodlarında metastaz

pN3b: cN2b (görüntüleme pozitif internal mammaryan lenf nodu) varlığında pN1a veya pN2a, veya pN1b varlığında pN2a

pN3c: Ipsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

Uzak metastaz (M)

Mx: uzak metastaz değerlendirilemiyor .

M0: uzak metastaz mevcut değil .

M1: uzak metastaz mevcut.

2.2.7. TEDAVİ

Meme kanseri tedavisi lokal ve sistemik tedavi şeklinde ayrılmaktadır. Cerrahi ve radyoterapi lokal tedaviler olarak sınıflandırılmaktadır. Endokrin tedaviler, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler ise sistemik tedavi olarak sınıflandırılmaktadır.

2.2.7.1 Cerrahi

Meme koruyucu cerrahi, basit mastektomi ve modifiye radikal mastektomi olarak ayrılmaktadır. Modifiye radikal mastektomide (MRM) meme ve pektoralis majör kasının fasyasına ek olarak seviye 1 ve 2 lenf nodlarının tamamı çıkarılmaktadır. Basit mastektomiden farkı lenf nodu diseksiyonu yapıyor olmasıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda basit mastektomi ile MRM arasında sağkalım açısından fark tespit edilmemiştir [104].

Meme koruyucu cerrahi ise primer tümör dokusunun çıkarılması ve aksiller lenf nodlarının incelenmesini kapsamaktadır. Yapılan çalışmalarda mastektomi ile meme koruyucu cerrahi arasında sağkalım açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir [105].

Hangi cerrahi işlemin seçileceğine hastanın beklentisi, yaşı, tümörün boyutu ve biyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

2.2.7.2 Radyoterapi

Lokal nüksü azaltmak ve genel sağkalımı artırmak amacıyla meme koruyucu cerrahi veya mastektomi yapılan hastalarda cerrahiyi takiben radyoterapi uygulanmaktadır [105]. Yüksek riskli meme kanserli hastalara internal mammarian lenf nodu dahil verilen radyoterapi yaşam süresini artırmaktadır [106].

2.2.7.3 Sistemik Tedavi

Meme kanserinde sistemik tedavi kemoterapi, hormon tedavisi veya biyolojik ajan kullanımından oluşur. Hangi tedaviden hangi hastanın fayda göreceği tümör özelliklerine göre belirlenir. Hormon reseptörü pozitif olan hastalar endokrin tedaviden daha çok fayda görürken, HER-2 pozitif olan hastalar trastuzumab tedavisinden daha çok fayda sağlamaktadırlar.

HR+/ERBB2 – olan hastalarda endokrin tedavi birinci seçenektir. Standard endokrin tedavi 5 yıl süreyle oral olarak alınan anti östrojenler ile olmaktadır. Tamoksifen, östrojenin ER'ye bağlanmasını yarışmalı şekilde inhibe ederek hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınlarda etkili olan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür. Aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, exemestan) androjenlerin östrojene dönüşümünü inhibe ederek dolaşımdaki östrojen seviyelerini azaltarak etki gösterirler ve sadece post menopozal kadınlarda etkilidirler[107]. HR+ hastalarda tamoksifen kullanımı, ilk beş yıl içerisinde rekürrens riskini endokrin tedavi almayanlara kıyasla %50 oranında azaltmaktadır [108].

Tablo 7. Metastatik Olmayan Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Moleküler Alt Tipler	Tedavi
(HR+)/ERBB2 -	*Endokrin tedavi (Tüm hastalara) *Kemoterapi (Belirli hastalara): •Adriamisin/Siklofosfamid(AC) •Adriamisin/Siklofosfamid/Paklitaksel (AC-T) •Dosetaksel/Siklofosfamid (TC)
ERBB2+ (HR+ veya HR-)	*Kemoterapi ve ERBB2 ye yönelik tedavi (Tüm hastalara): • Paklitaksel/Trastuzumab (TH) •Adriamisin/Siklofosfamid/Paklitaksel/ Trastuzumab± Pertuzumab (AC- TH±P) •Dosetaksel/Karboplatin/Trastuzumab ± Pertuzumab (TCH±P) *Endokrin tedavi (HR + hastalara)
Üçlü Negatif	*Kemoterapi (Tüm hastalara): • AC • AC-T • TC

ERBB2(-) metastatik olmayan meme kanserli hastalarda birinci tercih adjuvan kemoterapi adriamisin, siklofosfamid ve sonrasında paklitaksel tedavisidir. Özellikle üçlü negatif hastalar ve lenf nodu tutulumu çok olan hastalarda bu tedavinin kullanımı daha önemlidir [109].

Olumsuz prognoz göz önüne alındığında, aksiller lenf nodu negatif olsa bile genellikle 5 mm'den daha büyük kitlesi olan üçlü negatif tüm hastalara kemoterapi uygulanmaktadır [110].

ERBB2(+) metastatik olmayan hastalarda, monoklonal antikor olan trastuzumab tedavide kullanılmaktadır. ERBB2(+) pozitif olgularda trastuzumab bir yıl süre ile haftada bir ya da 3 haftada bir olacak şekilde tedaviye eklenmelidir. Yapılan çalışmalarda erken evre ERBB2 pozitif meme kanseri görülen hastalarda 2 yıllık adjuvan trastuzumab tedavisinin 1 yıllık tedaviye göre daha etkili olmadığı gösterilmiştir. 1 yıllık tedavinin standart tedaviye kıyasla belirgin oranda hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalım üzerinde pozitif etkisi olduğu bulunmuştur [110].

HR+/ERBB2- metastatik meme kanserli hastalarda öncelikli olarak tedaviye dirençli olana kadar endokrin tedavinin devamı önerilmektedir. Endokrin tedaviye direnç

gelişmesi sonrası ise tek ajan kemoterapi rejimleri önerilmektedir. Yaygın metastazı olan bazı hastalarda tek ajan kemoterapi yerine kombine kemoterapiler de seçilebilmektedir. Başlıca kullanılan ajanlar ise taksanlar, antrasiklinler, kapesitabin, eribulin, vinorelbin, gemsitabin, etoposid ve platin içeren ajanlardır. Üçlü negatif metastatik meme kanserli hastalarda tek seçenek kemoterapidir ve kullanılan ajanlar hormon reseptörü pozitif olan hasta grubu ile benzerdir [110].

ERBB2+ olan metastatik meme kanserli hastalarda ERBB2 hedefleyen ajanlara ek olarak kemoterapi veya HR+ ise endokrin tedavi verilir. Öncelikli olarak taksan+ trastuzumab+ pertuzumab tedavisi tercih edilir. Bu tedaviyi alamayan hastalarda ise ilk tercih olarak ado-trastuzumab emtansin (T-DM1) tercih edilir [110].

Tablo 8. Metastatik Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Moleküler Alt Tipler	İlk Sıra Tedavi	Sonraki Tedaviler
(HR+)/ERBB2 -	*Aromataz inhibitörleri + CD4/6 inhibitör	*Fulvestrant ± Everolimus *Exemestane + Everolimus *Tamoksifen *Abemaciclib *Olaparip veya talazoparib(BRCA 1/2 pozitif ise) *Hormonal tedaviye dirençli ise kemoterapi
ERBB2+ (HR+ veya HR-)	*Taxane + Trastuzumab +Pertuzumab *Ado-trastuzumab emtansine	*Trastuzumab+kemoterapi *Trastuzumab+endokrin tedavi *Lapatinib+ Kapesitabin
Üçlü Negatif	*Taxane *Platinler *Antrasiklinler	*Kapesitabin *Eribulin *Vinorelbine *Gemsitabine *Olaparip veya Talazoparib(BRCA 1/2 pozitif ise)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması retrospektif bir çalışma olup Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15/04/2022 tarihli 2022/3740 karar sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Bu çalışma İç Hastalıkları uzmanlık bitirme tezi olarak hazırlanmıştır.

1.Hastaların Belirlenmesi

01/Ocak/2015-31/Aralık/2020 tarihleri arasındaki dönemde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında tedavi edilen, meme kanseri veya kolorektal kanser olan ve kapesitabin tedavisi alan 18 yaş ve üzeri hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma öncesinde meme ve kolorektal kanser tanısı olan toplam 958 hasta belirlenmiş olup bu hastalardan e-nabız ve e-reçete bilgilerine ulaşamayan, düzenli olarak hastanemizde takiplere gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İstenen kriterlere uyan 106 kolorektal kanser tanılı hasta ve 32 metastatik meme kanseri hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Meme kanseri grubunda çalışma için yeterli hasta sayısına ulaşamadığından, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniğinde takip ve tedavisi yapılan istenen kriterlere uyan 28 metastatik meme kanseri hastası da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları ve reçete bilgileri retrospektif olarak incelenerek veriler toplanmıştır.

2.İstatiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (1-3. çeyrek), %95 güven aralığı (CI) kullanılarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (X^2) testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Sample's T testi ile, bağımsız iki grupta normal dağılmayan verilerin dağılımı Mann Whitney U analizi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grupta sayısal verilerin dağılımı Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test sonucu anlamlı fark bulunan verilerin post hoc analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı ve Dunn Bonferoni düzeltmesi yapıldı. Her bir değişken faktörün sağkalım süresi üzerine

olan etkisini belirlemek için Kaplan-Meier analizi yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 66'sı adjuvan-neoadjuvan kolon kanseri, 60'ı metastatik meme kanseri, 40'ı metastatik kolon kanseri olan toplam 166 hasta dahil edildi. Metastatik kolon kanseri olan hastaların %62,50'si (n=25) erkek, %37,50'si (n=15) kadındı. Yaş ortalaması $60,60 \pm 10,35$ yıl, vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması $27,81 \pm 5,51$ kg/m^2 olarak belirlendi. Bu hastaların %45,00'ında (n=18) ek hastalık mevcuttu ve en sık görülen hastalık %32,50 (n=13) oranıyla hipertansiyon olarak saptandı. Metastatik kolon kanserli hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 9'da özetlendi.

Tablo 9. Metastatik Kolon Kanseri Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri

	Ortalama \pm SS	Ortanca (1-3. Çeyrek)
Yaş (yıl)	60,60 \pm 10,35	62,00 (55,25-68,75)
BMI (kg/m²)	27,81 \pm 5,51	26,76 (24,16-30,06)
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	15	37,50
Erkek	25	62,50
Ek Hastalık		
Var	18	45,00
Yok	22	55,00
Ek Hastalık*		
Hipertansiyon	13	32,50
Diabetes Mellitus	6	15,00
Koroner Arter Hastalığı	6	15,00
Astım/ KOAH	3	7,50
ECOG Performans Skoru		
ECOG 0	2	5,00
ECOG 1	37	92,50
ECOG 2	1	2,50
Tamda Evre		
Evre 2	1	2,50
Evre 3	5	12,50
Evre 4	34	85,00
Metastaz Yeri		
Karaciğer	16	40,00
Akciğer	8	20,00
Diğer	5	12,50
Birden çok	11	27,50
Toplam	40	100,00

BMI: Body Mass Index, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

*: Bazı hastalarda birden çok komorbidite mevcuttu.

Metastatik kolon kanserli hastaların tedavi ve prognostik özellikleri Tablo 2’de verildi. Kapesitabin tedavisi sırasında metastatik kolon kanserli hastaların %2,50’si (n=1) famodin, %50,00’ı (n=20) PPI (proton pompa inhibitörü) kullanmıştı. En sık kullanılan PPI %20,00 (n=8) ile pantoprazole olarak bulundu. Metastatik kolon kanserli hastaların kapesitabin tedavisi sonrası %57,50’sinde (n=23) stabil hastalık, %30,00’ında (n=12) progresyon, %12,50’sinde (n=5) parsiyel yanıt gözlenmiştir. Bu hastaların ortalama sağkalım süresi 32,47±14,30 ay, ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 11,76±10,02 ay olarak bulundu.

Tablo 10. Metastatik Kolon Kanseri Hastalarının Tedavi ve Prognostik Özellikleri

	n	%
Famodin Kullanımı		
Evet	1	2,50
Hayır	39	97,50
PPI Kullanımı		
Evet	20	50,00
Hayır	20	50,00
PPI (n=20)		
Pantoprazole	8	20,00
Rabeprazole	5	12,50
Lansoprazole	4	10,00
Esomeprazole	3	7,50
Kapesitabin Yanıtı		
Stabil Hastalık	23	57,50
Progresyon	12	30,00
Parsiyel Yanıt	5	12,50
Kapesitabin Sonrası Progresyon		
Var	29	72,50
Yok	11	27,50
Son Durum		
Exitus	22	55,00
Hastalıklı Yaşıyor	18	45,00
K-ras Gen Mutasyonu		
Pozitif	21	52,50
Negatif	19	47,50
N-ras Gen Mutasyonu		
Pozitif	2	5,00
Negatif	38	95,00
Toplam	40	100,00

Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyrek)

Kapesitabin Tedavi Süresi (ay)	6,00±6,52	4,88 (2,40-8,80)
Progresyonsuz Sağkalım Süresi (ay)	11,76±10,02	8,95 (5,80-13,70)
Sağkalım Süresi (ay)	32,47±14,30	31,01 (19,79-40,03)

Adjuvan- neoadjuvan kolon kanserli hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 11’de sunuldu. Adjuvan- neoadjuvan kolon kanseri olan hastaların %63,60’ı (n=42) erkek, %36,40’ı (n=24) kadındı. Bu hastalarda yaş ortalaması 60,48±9,90 yıl, BMI ortalama 26,30±4,70 kg/m² olarak tespit edildi. Bu hastaların %40,90’ında (n=27) ek hastalık mevcuttu ve en sık görülen hastalık %27,30 (n=18) ile hipertansiyondu. Bu hastaların %50,00’inin (n=33) ECOG performans skoru ‘0’ olarak bulundu.

Tablo 11. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanseri Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri

	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyrek)
Yaş (yıl)	60,48±9,90	59,50 (53,75-68,00)
BMI (kg/m²)	26,30±4,70	26,06 (23,27-28,62)
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	24	36,40
Erkek	42	63,60
Ek Hastalık		
Var	27	40,90
Yok	39	59,10
Ek Hastalık*		
Hipertansiyon	18	27,30
Diabetes Mellitus	10	15,20
Koroner Arter Hastalığı	8	12,10
Astım/KOAH	3	4,50
ECOG Performans Skoru		
ECOG 0	33	50,00
ECOG 1	31	47,00
ECOG 2	2	3,00
Tanıda Evre		
Evre 1	1	1,50
Evre 2	33	50,00
Evre 3	32	48,50
Metastaz Yeri		
Karaciğer	9	13,60
Akciğer	5	7,60
Diğer	2	3,00
Toplam	66	100,00

BMI: Body Mass Index, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

*: Bazı hastalarda birden çok komorbidite mevcuttu.

Adjuvan-Neoadjuvan kolon kanserli hastaların kapesitabin tedavisi sırasında %10,60'ında (n=7) famodin, %39,40'ında (n=26) PPI kullanımını belirlendi. Bu hastaların %16,70'inde (n=11) k-ras gen mutasyonu, %4,50'sinde (n=3) n-ras gen mutasyonu tespit edildi. Son takiplerine göre bu hastaların ortalama sağkalım süresi 32,47±14,30 ay, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 11,76±10,02 ay olarak bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanseri Hastalarının Tedavi ve Prognostik Özellikleri

	n	%
Famodin Kullanımı		
Evet	7	10,60
Hayır	59	89,40
PPI Kullanımı		
Evet	26	39,40
Hayır	40	60,60
PPI		
Pantoprazole	16	24,20
Rabeprazole	4	9,10
Lansoprazole	6	6,10
Kapesitabin Yanıtı		
Stabil Hastalık	19	28,80
Parsiyel Yanıt	16	24,20
Progresyon	3	4,50
Tam Yanıt	2	3,00
Kapesitabin Sonrası Progresyon		
Var	20	30,30
Yok	46	69,70
Son Durum		
Exitus	5	7,60
Hastalıklı Yaşıyor	61	92,40
K-ras Gen Mutasyonu		
Pozitif	11	16,70
Negatif	11	16,70
N-ras Gen Mutasyonu		
Pozitif	3	4,50
Negatif	19	28,80
Toplam	66	100,00

	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyrek)
Kapesitabin Tedavi Süresi (ay)	6,49±5,33	6,00 (3,73-8,95)
Hastaliksız Sağkalım Süresi (ay)	34,44±15,74	28,86 (24,04-42,51)
Sağkalım Süresi (ay)	37,31±17,56	31,25 (25,56-45,06)

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

Metastatik meme kanserli kadın hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 5'te özetlendi. Bu hastaların yaş ortalaması 50,42±11,65 yıl, BMI ortalaması 28,45±5,68 kg/m² olarak bulundu. Meme kanserli hastaların %40,00'ında (n=24) ek hastalık mevcuttu ve en sık görülen hastalık %31,70 (n=19) ile hipertansiyondu. Bu hastaların %70,00'minin (n=42) ECOG performans skoru '1' olarak tespit edildi. Bu hastaların %50,00'minin (n=30) tanı anındaki evresi '4' olarak belirlendi. Bu hastalardaki en sık metastaz yeri %26,60 (n=16) ile kemik olarak kaydedildi.

Tablo 13. Meme Kanseri Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri

	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyrek)
Yaş (yıl)	50,42±11,65	50,00 (41,50-58,00)
BMI (kg/m²)	28,45±5,68	27,64 25,37-31,00)
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	60	100,00
Ek Hastalık		
Var	24	40,00
Yok	36	60,00
Ek Hastalık*		
Hipertansiyon	19	31,70
Diabetes Mellitus	9	15,00
Astım/KOAH	7	11,70
Koroner Arter Hastalığı	3	5,00
ECOG Performans Skoru		
ECOG 0	13	21,70
ECOG 1	42	70,00
ECOG 2	4	6,70
ECOG 3	1	1,70
Tanıda Evre		
Evre 1	2	3,30
Evre 2	6	10,00
Evre 3	22	36,70
Evre 4	30	50,00
Metastaz Yeri		
Kemik	16	26,60
Akciğer	10	16,70
Karaciğer	7	11,70
Beyin	6	10,00
Diğer	6	10,00
Birden çok	15	25,00

Toplam	60	100,00
---------------	----	--------

BMI: Body Mass Index, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

*: Bazı hastalarda birden çok komorbidite mevcuttu.

Metastatik meme kanserli hastaların kapesitabin tedavisi sırasında %10,00'ında (n=6) famodin, %55,00'ında (n=33) PPI kullanımını olduğu kaydedildi. Meme kanserli hastaların kapesitabin tedavisi sonrası %40,00'ında (n=24) stabil hastalık, %35,00'ında (n=21) parsiyel yanıt, %25,00'inde (n=15) progresyon belirlendi. Bu hastaların son takiplerinde %58,30'unun (n=35) exitus olduğu belirlendi. Bu hastaların %71,70'inde (n=43) östrojen reseptörü (ER), %53,30'unda (n=32) progesteron reseptörü (PR), %40,00'ında (n=24) c-erbB-2 pozitifliği tespit edildi. Son takiplerine göre bu hastaların ortalama sağkalım süresi 83,26±51,82 ay, ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 14,53±15,00 ay olarak bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Meme Kanseri Hastalarının Tedavi ve Prognostik Özellikleri

	n	%
Famodin Kullanımı		
Evet	6	10,00
Hayır	54	90,00
PPI Kullanımı		
Evet	33	55,00
Hayır	27	45,00
PPI		
Pantoprazole	19	31,70
Lansoprazole	9	15,00
Esomeprazole	4	6,70
Rabeprazole	1	1,70
Kapesitabin Yanıtı		
Stabil Hastalık	24	40,00
Parsiyel Yanıt	21	35,00
Progresyon	14	23,30
Tam Yanıt	1	1,70
Kapesitabin Sonrası Progresyon		
Var	52	86,70
Yok	8	13,30
Son Durum		
Exitus	35	58,30
Hastalıklı Yaşıyor	25	41,70
ER Mutasyonu		
Pozitif	43	71,70
Negatif	17	28,30
PR Mutasyonu		
Pozitif	32	53,30

Negatif	28	46,70
c-erbB-2 Mutasyonu		
Pozitif	24	40,00
Negatif	36	60,00
Toplam	60	100,00

	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyrek)
Kapesitabin Tedavi Süresi (ay)	10,89±10,76	7,46 (3,36-15,52)
Progresyonsuz Sağkalım Süresi (ay)	14,53±15,00	8,66 (4,55-18,69)
Sağkalım Süresi (ay)	83,26±51,82	69,56 (44,91-109,46)

PPI: Proton Pompa İnhibitörü, **ER:** Östrojen Reseptörü, **PR:** Progesteron Reseptörü

Metastatik kolon kanserli hastalarda PPI kullanım durumuna göre sosyodemografik özelliklerin dağılımında istatistiksel fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Metastatik Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımına Göre Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Metastatik Kolon Kanserli Hastalar (n=40)	PPI Kullanımı Var (n=20)	PPI Kullanımı Yok (n=20)	p
Cinsiyet			
Kadın	9 (60,00)	6 (40,00)	0,327*
Erkek	11 (44,00)	14 (56,00)	
Yaş (yıl)	60,35±10,95	60,85±10,00	0,881**
BMI (kg/m²)	28,68±5,59	26,94±5,43	0,323**
Ek Hastalık			
Var	9 (50,00)	9 (50,00)	1,000*
Yok	11 (50,00)	11 (50,00)	
HT			
Var	6 (46,20)	7 (53,80)	0,736*
Yok	14 (51,90)	13 (48,10)	
DM			
Var	4 (66,70)	2 (33,30)	0,661***
Yok	16 (47,10)	18 (52,90)	
KAH			
Var	2 (33,30)	4 (66,70)	0,661***
Yok	18 (52,90)	16 (47,10)	
Astım/KOAH			
Var	2 (66,70)	1 (33,30)	1,000***
Yok	18 (48,60)	19 (51,40)	
ECOG Performans Skoru			
ECOG 0	0 (0,00)	2 (100,00)	-
ECOG 1	19 (51,40)	18 (48,60)	
ECOG 2	1 (100,00)	0 (0,00)	
Tanıda Evre			
Evre 2	0 (0,00)	1 (100,00)	-
Evre 3	4 (0,00)	1 (20,00)	

Evre 4	16 (47,10)	18 (52,90)
Metastaz Yeri		
Akciğer	3 (37,50)	5 (62,50)
Karaciğer	8 (50,00)	8 (50,00)
Diğer	2 (40,00)	3 (60,00)
Birden çok	7 (63,60)	4 (36,40)

HT: Hipertansiyon, **DM:** Diabetes Melitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **PPI:** Proton Pompa İnhibitörü, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Student's T Testi

***: Fisher Exact Testi

Metastatik kolon kanserli hastalarda PPI kullanım durumuna göre tedavi ve prognostik özelliklerin dağılımında istatistiki fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Metastatik Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımına Göre Tedavi ve Prognostik Özelliklerin Karşılaştırılması

Metastatik Kolon Kanserli Hastalar (n=40)	PPI Kullanımı Var (n=20)	PPI Kullanımı Yok (n=20)	p
Famodin Kullanımı			
Evet	0 (0,00)	1 (100,00)	1,000*
Hayır	20 (51,30)	19 (48,70)	
Kapesitabin Sonrası Progresyon			
Var	17 (58,60)	12 (41,40)	0,077**
Yok	3 (27,30)	8 (72,70)	
Son Durum			
Exitus	12 (54,50)	10 (45,50)	0,525**
Hastalıklı Yaşıyor	8 (44,40)	40 (55,60)	
K-ras Gen Mutasyonu			
Pozitif	9 (42,90)	12 (57,10)	0,342*
Negatif	11 (57,90)	8 (42,10)	
N-ras Gen Mutasyonu			
Pozitif	1 (50,00)	1 (50,00)	1,000*
Negatif	19 (50,00)	19 (50,00)	
Kapesitabin Tedavi Süresi (ay)	4,88 (2,87-10,13)	4,31 (1,30-8,30)	0,265***
Progresyonsuz Sağkalım Süresi (ay)	9,26 (5,80-13,70)	8,83 (3,85-17,20)	0,758***
Sağkalım Süresi (ay)	31,01 (18,45-40,99)	29,76 (22,50-38,96)	0,678***

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

*: Fisher Exact Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

***: Mann Whitney U Testi

Adjuvan-neoadjuvan kolon kanserli hastalarda PPI kullanım durumuna göre sosyodemografik özelliklerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımına Göre Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanserli Hastalar (n=66)	PPI Kullanımı Var (n=26)	PPI Kullanımı Yok (n=40)	p
Cinsiyet			
Kadın	12 (50,00)	12 (50,00)	0,183*
Erkek	14 (33,30)	28 (66,70)	
Yaş (yıl)	59,46±10,16	61,15±9,80	0,503**
BMI (kg/m²)	27,55±5,10	25,48±4,30	0,081**
Ek Hastalık			
Var	9 (33,30)	18 (66,70)	0,402*
Yok	17 (43,60)	22 (56,40)	
HT			
Var	6 (33,30)	12 (66,70)	0,537*
Yok	20 (41,70)	28 (58,30)	
DM			
Var	3 (30,00)	7 (70,00)	0,728****
Yok	23 (41,10)	33 (58,90)	
KAH			
Var	3 (37,50)	5 (62,50)	1,000****
Yok	23 (39,70)	35 (60,30)	
Astım/KOAH			
Var	1 (33,30)	2 (66,70)	1,000****
Yok	25 (39,70)	38 (60,30)	
ECOG Performans Skoru			
ECOG 0	15 (45,50)	18 (54,50)	-
ECOG 1	10 (32,30)	21 (67,70)	
ECOG 2	1 (50,00)	1 (50,00)	
Tanıda Evre			
Evre 1	0 (0,00)	1 (100,00)	-
Evre 2	13 (39,40)	20 (60,60)	
Evre 3	13 (40,60)	19 (59,40)	
Metastaz Yeri			
Akciğer	3 (33,30)	6 (66,70)	-
Karaciğer	1 (20,00)	4 (80,00)	
Diğer	2 (100,00)	0 (0,00)	

HT: Hipertansiyon, **DM:** Diabetes Melitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **PPI:** Proton Pompa İnhibitörü, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Student's T Testi

***: Fisher Exact Testi

Adjuvan-neoadjuvan kolon kanserli hastalarda PPI kullanım durumuna göre tedavi ve prognostik özelliklerinin dağılımı Tablo 11’de incelendi. Tedavi ve prognostik özelliklerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 18. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımına Göre Tedavi ve Prognostik Özelliklerin Karşılaştırılması

Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanserli Hastalar (n=66)	PPI Kullanımı Var (n=26)	PPI Kullanımı Yok (n=40)	p
Famodin Kullanımı			
Evet	1 (14,30)	6 (85,70)	0,231*
Hayır	25 (42,40)	34 (57,60)	
Kapesitabin Sonrası Progresyon			
Var	6 (31,60)	13 (68,40)	0,373**
Yok	20 (43,50)	26 (56,50)	
Son Durum			
Exitus	2 (40,00)	3 (60,00)	1,000*
Hastalıklı Yaşıyor	24 (39,30)	37 (60,70)	
K-ras Gen Mutasyonu			
Pozitif	5 (45,50)	6 (54,50)	1,000*
Negatif	4 (36,40)	7 (63,60)	
N-ras Gen Mutasyonu			
Pozitif	3 (100,00)	0 (0,00)	0,055*
Negatif	6 (31,60)	13 (68,40)	
Kapesitabin Tedavi Süresi (ay)	7,38 (5,19-9,45)	5,41 (1,44-8,16)	0,051***
Hastaliksız Sağkalım Süresi (ay)	28,10 (25,89-35,85)	29,40 (23,34-46,17)	0,684***
Sağkalım Süresi (ay)	31,48 (28,17-40,55)	30,81 (24,42-48,57)	0,689***

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

*: Fisher Exact Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

***: Mann Whitney U Testi

Metastatik meme kanserli hastalarda PPI kullanım durumuna göre sosyodemografik özelliklerin dağılımı Tablo 19’de verildi. Bu özelliklerin dağılımında istatistiki fark belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 19. Metastatik Meme Kanserli Hastalarda PPI Kullanımına Göre Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Metastatik Meme Kanserli Hastalar (n=60)	PPI Kullanımı Var (n=33)	PPI Kullanımı Yok (n=27)	p
Cinsiyet			
Kadın	33 (55,00)	27 (45,00)	-
Yaş (yıl)	52,73±10,47	47,59±12,58	0,090*
BMI (kg/m²)	28,16 (25,73-30,42)	26,10 (25,00-32,42)	0,444**
Ek Hastalık			
Var	13 (54,20)	11 (45,80)	0,916***
Yok	20 (55,60)	16 (44,40)	
HT			
Var	11 (57,90)	8 (42,10)	0,759***
Yok	22 (53,70)	19 (46,30)	
DM			
Var	5 (55,60)	4 (44,40)	1,000****
Yok	28 (54,90)	23 (45,10)	
KAH			
Var	0 (0,00)	3 (100,00)	0,085****
Yok	33 (57,90)	24 (42,10)	
Astım/KOAH			
Var	4 (57,10)	3 (42,90)	1,000****
Yok	29 (54,70)	24 (45,30)	
ECOG Performans Skoru			
ECOG 0	4 (30,80)	9 (69,20)	
ECOG 1	26 (61,90)	16 (38,10)	-
ECOG 2	3 (75,00)	1 (25,00)	
ECOG 3	0 (0,00)	1 (100,00)	
Tanıda Evre			
Evre 1	1 (50,00)	1 (50,00)	
Evre 2	3 (50,00)	3 (50,00)	-
Evre 3	13 (59,10)	9 (40,90)	
Evre 4	16 (53,30)	14 (46,70)	
Metastaz Yeri			
Kemik	9 (56,30)	7 (43,70)	
Akciğer	7 (70,00)	3 (30,00)	
Karaciğer	7 (100,00)	0 (0,00)	-
Beyin	1 (16,70)	5 (83,30)	
Diğer	1 (16,70)	5 (83,30)	
Birden çok	8 (53,30)	7 (46,70)	

HT: Hipertansiyon, **DM:** Diabetes Melitus, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **PPI:** Proton Pompa İnhibitörü, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

*: Student's T Testi

** : Mann Whitney Testi

***: Pearson Ki-kare Testi

****: Fisher Exact Testi

Metastatik meme kanserli hastalarda PPI kullanım durumuna göre tedavi ve prognostik özelliklerin dağılımı Tablo 20’de sunuldu. Bu özelliklerin dağılımında istatistiki fark belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 20. Metastatik Meme Kanserli Hastalarda PPI Kullanımına Göre Tedavi ve Prognostik Özelliklerin Karşılaştırılması

Metastatik Meme Kanserli Hastalar (n=60)	PPI Kullanımı Var (n=33)	PPI Kullanımı Yok (n=27)	p
Famodin Kullanımı			
Evet	2 (33,30)	4 (66,70)	0,394*
Hayır	31 (57,40)	23 (42,60)	
Kapesitabin Sonrası Progresyon			
Var	29 (55,80)	23 (44,20)	1,000*
Yok	4 (50,00)	4 (50,00)	
Son Durum			
Exitus	22 (62,90)	13 (37,10)	0,148**
Hastalıklı Yaşıyor	11 (44,00)	14 (56,00)	
ER			
Pozitif	22 (51,20)	21 (48,80)	0,342**
Negatif	11 (64,70)	6 (35,30)	
PR			
Pozitif	19 (59,40)	13 (40,60)	0,466**
Negatif	14 (50,00)	14 (50,00)	
c-erbB-2			
Pozitif	12 (50,00)	12 (50,00)	0,525**
Negatif	21 (58,30)	15 (41,70)	
Kapesitabin Tedavi Süresi (ay)	8,56 (3,45-16,95)	7,40 (3,30-11,90)	0,645***
Progresyonsuz Sağkalım Süresi (ay)	9,80 (4,03-20,10)	7,60 (4,90-18,26)	0,864***
Sağkalım Süresi (ay)	57,43 (38,81-114,16)	85,93 (54,20-97,56)	0,147***

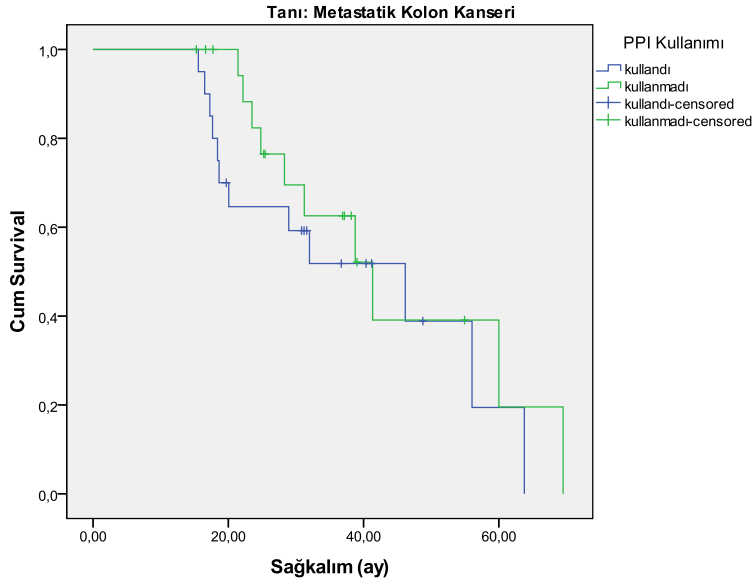
PPI: Proton Pompa İnhibitörü, **ER:** Östrojen Reseptörü, **PR:** Progesteron Reseptörü

*: Fisher Exact Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

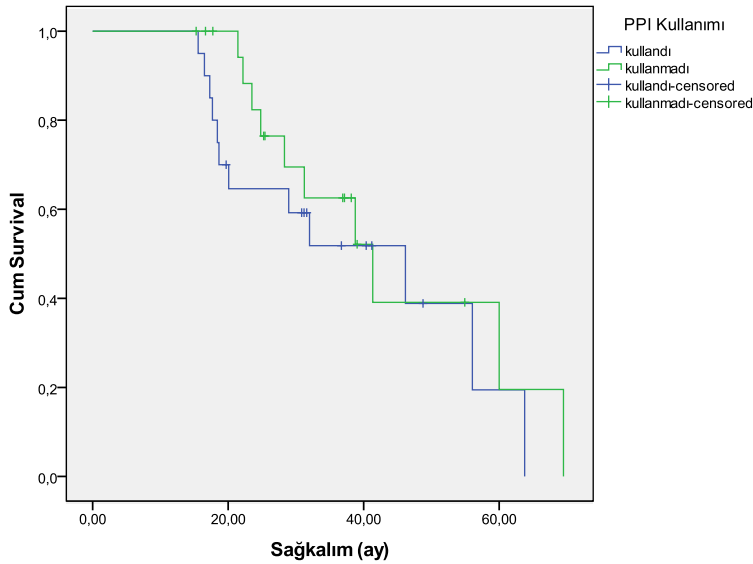
***: Mann Whitney U Testi

Metastatik kolon kanserli hastalar grubunda PPI kullanan hastaların ortalama sağkalım süresi 39,47 (CI: 30,06-48,87) ay, PPI kullanmayan hastaların 44,29 (CI: 33,77-54,81) ay olarak belirlendi. PPI kullanımının sağkalım üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,392$) (Şekil 1).



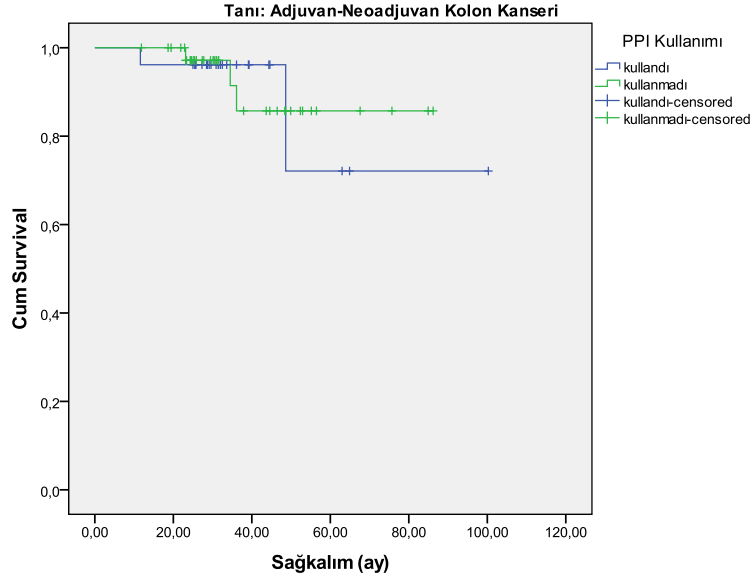
Şekil 1. Metastatik Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Sağkalım Üzerine Etkisi

Meme kanseri hasta grubunda PPI kullanan hastaların sağkalım süresi ortalama 105,214 (CI: 77,37-133,05) ay, PPI kullanmayan hastaların 139,13 (CI: 100,86-177,39) ay olarak belirlendi. Meme kanserli hastalarda PPI kullanımının sağkalım üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,122$) (Şekil 2).



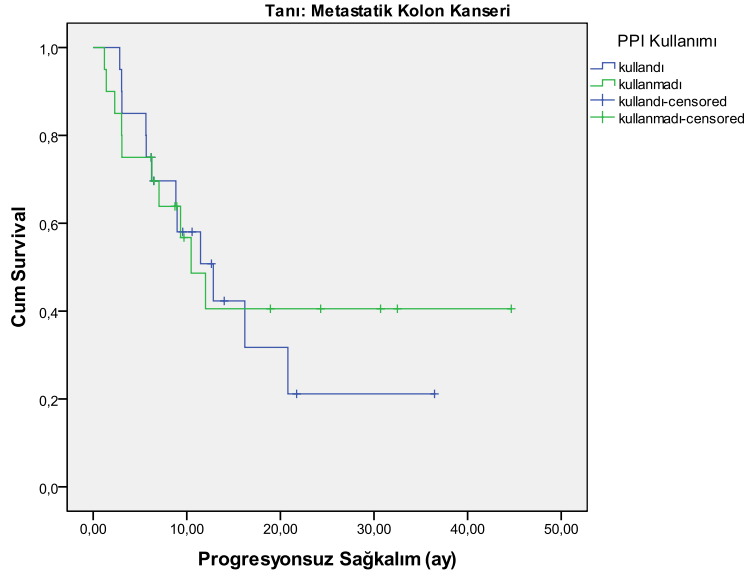
Şekil 2. Meme Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Sağkalım Üzerine Etkisi

Adjuvan-neoadjuvan kolon kanserli hastalar grubunda PPI kullanan hastaların ortalama sağkalım süresi 84,44 (CI: 62,64-106,24) ay, PPI kullanmayan hastaların 78,58 (CI: 70,37-86,78) ay olarak belirlendi. PPI kullanımının sağkalım üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,853$) (Şekil 3).



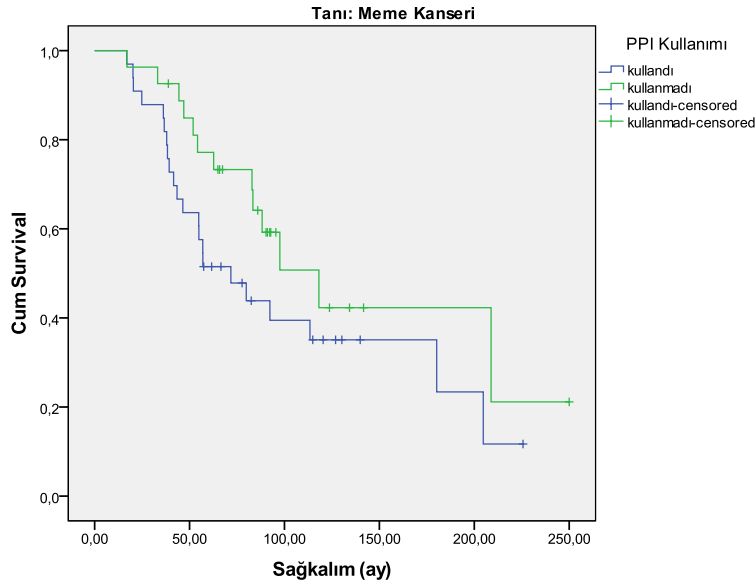
Şekil 3. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Sağkalım Üzerine Etkisi

Metastatik kolon kanserli hastalar grubunda PPI kullanan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 15,92 (CI: 9,734-22,120) ay, PPI kullanmayan hastaların 21,88 (CI: 12,39-31,36) ay olarak belirlendi. PPI kullanımının progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,809$) (Şekil 4).



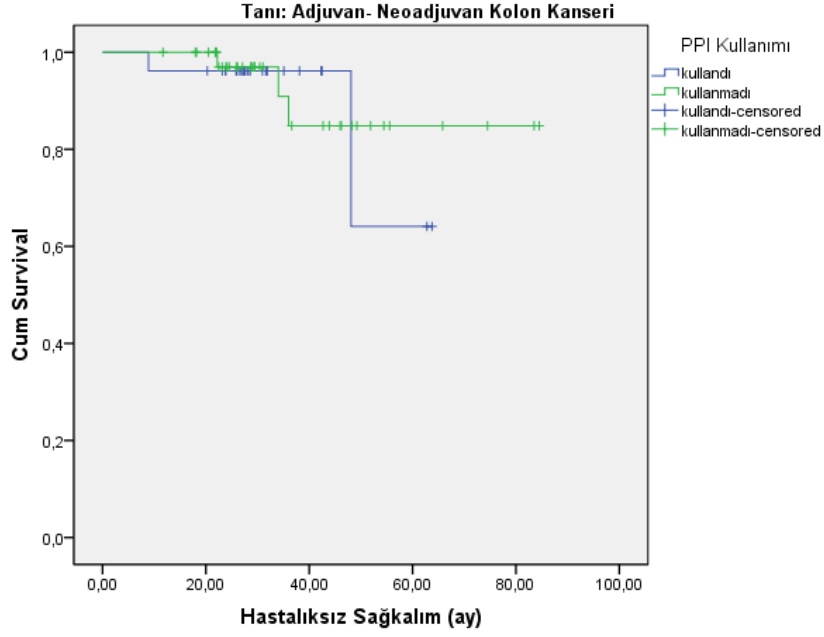
Şekil 4. Metastatik Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Progressyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Meme kanser grubunda PPI kullanan hastaların ortalama progressyonsuz sağkalım süresi 19,53 (CI: 12,99-26,06) ay, PPI kullanmayan hastaların 36,91 (CI: 21,44-52,39) ay olarak belirlendi. PPI kullanımının progressyonsuz sağkalım üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,342$) (Şekil 5).



Şekil 5. Meme Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Progressyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi

Adjuvan-neoadjuvan kolon kanserli hastalar grubunda PPI kullanan hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 56,63 (CI: 47,80-65,46) ay, PPI kullanmayan hastaların 76,61 (CI: 68,17-85,05) ay olarak belirlendi. PPI kullanımının hastaliksız sağkalım üzerine etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,741$) (Şekil 6).



Şekil 6. Adjuvan-Neoadjuvan Kolon Kanserli Hastalarda PPI Kullanımının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

5. TARTIŞMA

Kapesitabin birçok kanser türünde kullanılabilen 5-fluorourasilin oral ön ilacı olan sitotoksik etkili bir kemoterapötiktir. Başlıca gastrointestinal kanserlerde ve meme kanserinde kullanılmaktadır. Diğer oral olarak kullanılan ilaçlarda olduğu gibi emilimini bozabilecek diğer ilaçlarla etkileşebilmektedir. Kanser hastaları kemoterapi ilişkili ya da kemoterapinin etkisinden bağımsız olarak mevcut olan gastrit veya gastroözofageal reflü nedeniyle proton pompa inhibitörlerini kullanabilmektedirler[111].

Proton pompa inhibitörleri, mide pariyetal hücrelerindeki H^+/K^+ Adenozin trifosfat kanallarının inaktivasyonunu sağlayarak mide asit sekresyonunu engellemektedir. Mide pH düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak kapesitabin emiliminin azaldığı ve dolaylı olarak sağkalım üzerine etki ettiği düşünülmekle beraber kapesitabin ve ppi arasındaki etkileşim henüz net olarak aydınlatılamamıştır[112].

Çalışmamızda kapesitabin tedavisi ile proton pompa inhibitörü kullananlar ve kullanmayanlar genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirilmiştir. Kapesitabin tedavisi alan toplam 166 hasta tedavi ve metastaz durumuna göre 3 farklı gruba ayrılmıştır. Bu gruplar metastatik kolorektal kanserli hastalar, adjuvan kapesitabin alan kolorektal kanserli hastalar ve metastatik meme kanserli hastalardan oluşmaktaydı. Her grup kendi içerisinde ppi kullanım durumuna göre sağkalım açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda adjuvan/neoadjuvan grupta 66 hasta bulunmaktaydı. 66 hastadan 26 tanesi kapesitabin tedavisi ile ppi kullanmaktaydı. Ppi kullananlar ile kullanmayanlar arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

2018 yılında Wong ve arkadaşları tarafından 389 evre 2-3 kolorektal kanserli hastayı içeren çalışmasında, ppi kullanımının kapesitabin + oksaliplatin (CapeOx) ve FOLFOX rejiminde sağkalım üzerine etkisi incelenmiş. CapeOx tedavisi alanlarda bakılan 3 yıllık rekürrensiz sağkalım (RSK), eş zamanlı ppi kullananlarda daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (%69,5 vs %82,6 p:0.029). FOLFOX tedavisi alan hastalar da ppi kullanma durumuna göre değerlendirilmiş ve 3 yıllık RSK eş zamanlı ppi kullananlarda daha düşük bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (%61,7 vs %82,9 p:0.066). Yine bu hastalarda ppi kullananlar ile kullanmayanlar arasında genel sağkalım (GSK) karşılaştırılmış olup hem CapeOx alanlarda hem de FOLFOX

alanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır[112]. Bu çalışmadaki en önemli sınırlamalar tek merkezli yapılan sınırlı hasta sayılı bir çalışma olması ve reçete bilgilerinin yeterli doğrulukta olmayabileceğidir.

2015 yılında Sun ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada erken evre kolorektal kanser tanısı olup kapesitabin alan 298 hasta değerlendirilmiş. Bu hastalarda ppi kullananlar ve kullanmayanlar arasında RSK ve GSK açısından değerlendirme yapılmıştır. 5 yıllık RSK eş zamanlı ppi kullananlarda daha düşük bulunmuştur (%74 vs %83 p:0.03). Genel sağkalıma bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır[113]. Önceki çalışmaya benzer şekilde tek merkezli retrospektif bir çalışma olması bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcısıdır.

2022 yılında yayınlanan, Kitazume ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli çalışmada evre 2-3 kolorektal kanser tanılı ve kapesitabin tedavisi alan 606 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 54 tanesi eş zamanlı ppi kullanırken geri kalan 554 hasta ise ppi kullanmamaktaydı. 5 yıllık rfs ve genel sağkalım değerlendirildiğinde, ppi kullanan grupta daha düşük RSK ve GSK değerleri saptanmış fakat her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır[114]. Bu çalışmada ppi kullanan ve kullanmayan hasta sayısı dengeli olmadığından istatistiksel olarak anlamlı bulunamamış olabilir.

Çalışmamızda metastatik kolorektal tanılı 40 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların yarısı eş zamanlı ppi kullanırken yarısı ppi kullanmıyordu. Bu hastalar ppi kullanım durumlarına göre genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) açısından değerlendirildi. Progresyonsuz sağkalım süresi ppi kullananlarda median değer 9,2 ay iken ppi kullanmayanlarda median değer 8,8 ay olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,758). Genel sağkalım ppi kullananlarda ortalama 31 ay iken, ppi kullanmayanlarda 29,7 ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,678).

2017 yılında Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada evre 4 kolorektal kanserli hastalarda CapeOx ve FOLFOX ile eş zamanlı ppi kullanımının sağkalım üzerine etkisi bakılmış. FOLFOX grubundaki 259 hasta ppi alırken, 48 hasta ppi almıyordu. CapeOx grubunda ise 215 hasta ppi alırken, 149 hasta ppi almıyordu. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da ppi kullanımının sağkalım üzerine etkisi saptanmadı[115].

Floropirimidin bazlı kemoterapi alan 5 binden fazla hastanın değerlendirildiği 6 farklı randomize kontrollü çalışmada ppi kullanımı daha kötü progresyonsuz sağkalım ile

ilişkilendirilmiştir (düzeltilmiş HR 1,20, %95 GA 1,05–1,37; p = 0,009). Bu 6 randomize kontrollü çalışmanın sadece birinde kapesitabin kullanılmış olup, 5-FU kullananlar ile kıyaslandığında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır[116].

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak metastatik meme kanserli hastalarda kapesitabin ile eş zamanlı ppi kullanımının sağkalım üzerine etkisini de araştırdık. 32 si Meram Tıp Fakültesi hastanesinde takipli iken 28 hasta Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde takipli hastaydı. Toplam 60 hastanın 33 ü ppi kullanırken 27 hasta ppi kullanmıyordu. Bu hastalar PSK ve GSK açısından değerlendirildi. Eş zamanlı ppi alan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 19,53 (CI: 12,99-26,06) ay iken ppi kullanmayanların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 36,918 (CI: 21,444-52,391) ay olarak belirlendi. Sayısal olarak ppi kullanmayanlarda sağkalım daha iyi idi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:0,342). Eş zamanlı ppi kullanlarda ortalama genel sağkalım 105,21 (CI: 77,37-133,05) ay iken ppi kullanmayanlarda 139,13 (CI: 100,86-177,39) ay olarak belirlendi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p:0,122). Literatürde kapesitabin ile ppi kullanımının sağkalım üzerine etkisini baz alarak çeşitli çalışmalar yapılmış olup, bunların çoğu kolorektal kanserli hastalar üzerindedir. Literatürde metastatik meme kanserli hastalarda kapesitabin ile eş zamanlı ppi kullanımının etkisini konu alan henüz çalışma yoktur. Bizim çalışmamıza göre kapesitabin ile ppi kullanımının metastatik meme kanserli hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım ve ortalama genel sağkalım süresini düşürdüğü belirlenmiştir fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Bunun başlıca nedenleri çok kısıtlı hasta sayısı üzerinde çalışılmış olması olabilir.

Yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda eş zamanlı ppi kullanımının mide pH'ını değiştirerek kapesitabinin çözünme hızını, dolayısıyla kapesitabinin emilimini azaltarak sağkalım üzerine olumsuz etki ettiği öne sürülen başlıca mekanizmalardandır. Kapesitabinin bazik ortamda daha uzun sürede çözüneceği öne sürülmektedir fakat ppi kullanımı ile midede bazik bir ortam oluşturacak kadar Ph düzeyinde artış beklenmemektedir. İn vitro yapılan çalışmalarda kapesitabininin çok büyük kısmının 2 ile 6.8 pH değerleri arasında 30 dakika içerisinde çözüldüğü ifade edilmektedir. Ppi ile ulaşılabilen en yüksek pH değeri 5 olduğundan, ppi kullanımının kapesitabin çözünmesini önemli ölçüde etkilemeyeceği düşünülmektedir[117].

2022 yılında yayınlanan derlemede kapesitabin ile ppi arasındaki etkileşim üzerine daha önce bu konuda yapılan bazı çalışmalar değerlendirilmiştir. Geçmiş çalışmalar değerlendirildiğinde eş zamanlı ppi kullanımı ile sağkalımın azaldığını ifade eden çalışmalar olduğu kadar eş zamanlı ppi kullanımının sağkalımı etkilemediği gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kapesitabin ile ppi arasında sağkalıma etki edecek düzeyde etkileşim olası gözükmemekle birlikte daha önce yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu retrospektif çalışmalar olduğundan bu konuda daha detaylı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır[118].

Sonuç olarak kolorektal kanserli hastalarda, kapesitabin eş zamanlı ppi kullanımının ppi kullanmayanlara göre PSK, GSK VE RSK üzerine olumsuz etkileri olduğunu gösteren güncel çalışmalar literatürde daha ağırlıklıdır. Bizim çalışmamız da sayısal olarak benzer sonuçlara sahip olsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi. Metastatik meme kanserli hastalarda da benzer şekilde kapesitabin ile ppi kullanımının PSK ve GSK üzerine olumsuz etki ettiği gösterilmiştir fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Hasta sayısının az olması, doğru reçete bilgilerine ulaşmadaki zorluklar bu çalışma için en önemli kısıtlayıcı faktörlerden olmuştur. Bu konu ile ilgili daha geniş hasta sayısı, daha çok merkez ile birlikte yapılan ve özellikle kanser evrelerine göre çeşitlendirilen daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Arnold, M., et al., *Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality*. Gut, 2017. **66**(4): p. 683-691.
2. Siegel, R.L., et al., *Cancer Statistics, 2021*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. **71**(1): p. 7-33.
3. Reigner, B., K. Blesch, and E. Weidekamm, *Clinical pharmacokinetics of capecitabine*. Clin Pharmacokinet, 2001. **40**(2): p. 85-104.
4. Sachs, G., J. Shin, and C. Howden, *The clinical pharmacology of proton pump inhibitors*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2006. **23**: p. 2-8.
5. Sung, H., 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**(3): p. 209-249.
6. Chan, A.T. and E.L. Giovannucci, *Primary prevention of colorectal cancer*. Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2029-2043.e10.
7. Dekker, E., et al., *Colorectal cancer*. Lancet, 2019. **394**(10207): p. 1467-1480.
8. Cram, P., et al., *The Impact of a Celebrity Promotional Campaign on the Use of Colon Cancer Screening: The Katie Couric Effect*. Archives of Internal Medicine, 2003. **163**(13): p. 1601-1605.
9. Schoenfeld, P., et al., *Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia*. N Engl J Med, 2005. **352**(20): p. 2061-8.
10. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. **60**(5): p. 277-300.
11. Randall W. Burt, M.D., M.D. James A. DiSario, and, and P.D. Lisa Cannon-Albright, *GENETICS OF COLON CANCER: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk*. Annual Review of Medicine, 1995. **46**(1): p. 371-379.
12. Vasen, H.F., I. Tomlinson, and A. Castells, *Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. **12**(2): p. 88-97.
13. Björk, J., et al., *Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Sweden: changes over time and differences in phenotype between males and females*. Scand J Gastroenterol, 1999. **34**(12): p. 1230-5.
14. Laurent-Puig, P., C. Béroud, and T. Soussi, *APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines*. Nucleic Acids Res, 1998. **26**(1): p. 269-70.
15. Croner, R.S., et al., *Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis*. BMC Cancer, 2005. **5**: p. 24.
16. Moreira, L., et al., *Identification of Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer*. JAMA, 2012. **308**(15): p. 1555-1565.
17. Win, A.K., et al., *Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. **26**(3): p. 404-412.
18. Parry, S., et al., *Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery*. Gut, 2011. **60**(7): p. 950-7.
19. Watson, P., et al., *The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome*. Int J Cancer, 2008. **123**(2): p. 444-449.
20. Tuohy, T.M., et al., *Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah*. Cancer, 2014. **120**(1): p. 35-42.
21. Olén, O., et al., *Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study*. Lancet, 2020. **395**(10218): p. 123-131.
22. Munkholm, P., et al., *Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates*. Digestion, 2006. **73**(1): p. 11-9.
23. Gupta, R.B., et al., *Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study*. Gastroenterology, 2007. **133**(4): p. 1099-105; quiz 1340-1.

24. Steele, C.B., et al., *Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity - United States, 2005-2014*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017. **66**(39): p. 1052-1058.
25. Scully, T., et al., *Obesity, Type 2 Diabetes, and Cancer Risk*. Front Oncol, 2020. **10**: p. 615375.
26. Botteri, E., et al., *Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis*. Jama, 2008. **300**(23): p. 2765-78.
27. Fedirko, V., et al., *Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies*. Ann Oncol, 2011. **22**(9): p. 1958-1972.
28. McNabb, S., et al., *Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer*. Int J Cancer, 2020. **146**(3): p. 861-873.
29. Chao, A., et al., *Meat consumption and risk of colorectal cancer*. Jama, 2005. **293**(2): p. 172-82.
30. Boyle, T., et al., *Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(20): p. 1548-61.
31. Kim, Y.I. and J.B. Mason, *Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review*. Nutr Rev, 1996. **54**(9): p. 259-79.
32. Koushik, A., et al., *Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(19): p. 1471-83.
33. Choi, S.W. and J.B. Mason, *Folate and carcinogenesis: an integrated scheme*. J Nutr, 2000. **130**(2): p. 129-32.
34. Larsson, S.C., L. Bergkvist, and A. Wolk, *Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women*. Jama, 2005. **293**(1): p. 86-9.
35. Larsson, S.C., N. Orsini, and A. Wolk, *Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies*. Jama, 2010. **303**(11): p. 1077-83.
36. Chung, M., et al., *Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2011. **155**(12): p. 827-38.
37. Rothwell, P.M., et al., *Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials*. Lancet, 2011. **377**(9759): p. 31-41.
38. McNeil, J.J., et al., *Effect of Aspirin on Cancer Incidence and Mortality in Older Adults*. J Natl Cancer Inst, 2021. **113**(3): p. 258-265.
39. Sacks, F.M., et al., *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators*. N Engl J Med, 1996. **335**(14): p. 1001-9.
40. Rennert, G., et al., *Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(9): p. 1146-50.
41. Moreno, C.C., et al., *Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation*. Clin Colorectal Cancer, 2016. **15**(1): p. 67-73.
42. Speights, V.O., et al., *Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations*. South Med J, 1991. **84**(5): p. 575-8.
43. Thompson, M.R., et al., *Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI)*. Br J Surg, 2017. **104**(10): p. 1393-1404.
44. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2022*. CA Cancer J Clin, 2022. **72**(1): p. 7-33.
45. Sundermeyer, M.L., et al., *Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2005. **5**(2): p. 108-13.
46. Brenner, H., C. Stock, and M. Hoffmeister, *Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review*

- and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ : British Medical Journal*, 2014. **348**: p. g2467.
47. Kim, D.H., et al., *CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(14): p. 1403-12.
 48. Liu, Z., et al., *A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer*. *PLoS One*, 2014. **9**(8): p. e103910.
 49. Konishi, T., et al., *Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome*. *JAMA Oncol*, 2018. **4**(3): p. 309-315.
 50. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. *CA Cancer J Clin*, 2017. **67**(2): p. 93-99.
 51. Vogel, J.D., et al., *The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer*. *Dis Colon Rectum*, 2022. **65**(2): p. 148-177.
 52. Bonjer, H.J., et al., *Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis*. *Arch Surg*, 2007. **142**(3): p. 298-303.
 53. Murrell, Z.A., et al., *Contemporary indications for and early outcomes of abdominoperineal resection*. *Am Surg*, 2005. **71**(10): p. 837-40.
 54. Stintzing, S., *Management of colorectal cancer*. *F1000Prime Rep*, 2014. **6**: p. 108.
 55. Gray, R., et al., *Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study*. *Lancet*, 2007. **370**(9604): p. 2020-9.
 56. Sargent, D.J., et al., *Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(20): p. 3219-26.
 57. Sargent, D., et al., *Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(6): p. 872-7.
 58. Benson, A.B., et al., *NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018. **16**(4): p. 359-369.
 59. Van Cutsem, E., et al., *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(8): p. 1386-422.
 60. Lambrechts, D., et al., *Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(9): p. 1219-30.
 61. Grothey, A., et al., *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2013. **381**(9863): p. 303-12.
 62. André, T., et al., *Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(23): p. 2207-2218.
 63. Hoffe, S.E., R. Shridhar, and M.C. Biagioli, *Radiation Therapy for Rectal Cancer: Current Status and Future Directions*. *Cancer Control*, 2010. **17**(1): p. 25-34.
 64. Siegel, R.L., et al., *Cancer Statistics, 2021*. *CA Cancer J Clin*, 2021. **71**(1): p. 7-33.
 65. Lahmann, P.H., et al., *Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC)*. *Int J Cancer*, 2004. **111**(5): p. 762-71.
 66. Schoemaker, M.J., et al., *Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women*. *JAMA Oncol*, 2018. **4**(11): p. e181771.
 67. Green, J., et al., *Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(8): p. 785-94.
 68. McCormack, V.A. and I. dos Santos Silva, *Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. **15**(6): p. 1159-69.

69. Wong, C.S., et al., *Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population*. Br J Cancer, 2011. **104**(5): p. 871-4.
70. Yaghjian, L., et al., *Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(15): p. 1179-89.
71. Gierach, G.L., et al., *Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(16): p. 1218-27.
72. Zhang, Y., et al., *Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women*. N Engl J Med, 1997. **336**(9): p. 611-7.
73. Chen, Z., et al., *Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative*. Cancer, 2008. **113**(5): p. 907-15.
74. Chlebowski, R.T., et al., *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial*. Jama, 2003. **289**(24): p. 3243-53.
75. Burchardt, N.A., et al., *Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the Nurses' Health Study II: a prospective cohort study*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2022. **226**(6): p. 821.e1-821.e26.
76. Ritte, R., et al., *Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study*. Int J Cancer, 2013. **132**(11): p. 2619-29.
77. *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*. Lancet Oncol, 2012. **13**(11): p. 1141-51.
78. *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease*. Lancet, 2001. **358**(9291): p. 1389-99.
79. Couch, F.J., K.L. Nathanson, and K. Offit, *Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention*. Science, 2014. **343**(6178): p. 1466-70.
80. Lu, H.M., et al., *Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing*. JAMA Oncol, 2019. **5**(1): p. 51-57.
81. Bagnardi, V., et al., *Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis*. Br J Cancer, 2015. **112**(3): p. 580-93.
82. Henderson, T.O., et al., *Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer*. Ann Intern Med, 2010. **152**(7): p. 444-55; w144-54.
83. *Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease*. Lancet, 2002. **360**(9328): p. 187-95.
84. Pizot, C., et al., *Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies*. Eur J Cancer, 2016. **52**: p. 138-54.
85. Fairey, A.S., et al., *Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. **12**(8): p. 721-7.
86. Santen, R.J. and R. Mansel, *Benign breast disorders*. N Engl J Med, 2005. **353**(3): p. 275-85.
87. *The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists*. Cmaj, 1998. **158 Suppl 3**: p. S3-8.
88. Li, C.I., D.J. Uribe, and J.R. Daling, *Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer*. Br J Cancer, 2005. **93**(9): p. 1046-52.

89. Goldhirsch, A., et al., *Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(8): p. 1736-47.
90. Goldhirsch, A., et al., *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(9): p. 2206-23.
91. Peppercorn, J., C.M. Perou, and L.A. Carey, *Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer*. *Cancer Invest*, 2008. **26**(1): p. 1-10.
92. Billena, C., et al., *10-Year Breast Cancer Outcomes in Women \leq 35 Years of Age*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021. **109**(4): p. 1007-1018.
93. van de Water, W., et al., *Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer*. *Jama*, 2012. **307**(6): p. 590-7.
94. Passarelli, M.N., et al., *Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(12): p. 1315-22.
95. Giuliano, A.E., S.B. Edge, and G.N. Hortobagyi, *Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2018. **25**(7): p. 1783-1785.
96. Cianfrocca, M. and L.J. Goldstein, *Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer*. *Oncologist*, 2004. **9**(6): p. 606-16.
97. Pestalozzi, B.C., et al., *Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(18): p. 3006-14.
98. Trihia, H., et al., *Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors--a surrogate marker?* *Cancer*, 2003. **97**(5): p. 1321-31.
99. Harvey, J.M., et al., *Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(5): p. 1474-81.
100. Colleoni, M., et al., *Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(9): p. 927-35.
101. Pawlowski, V., et al., *Prognostic value of the type I growth factor receptors in a large series of human primary breast cancers quantified with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay*. *Clin Cancer Res*, 2000. **6**(11): p. 4217-25.
102. Purdie, C.A., et al., *Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study*. *Br J Cancer*, 2014. **110**(3): p. 565-72.
103. Meretoja, T.J., et al., *Outcome of patients with ductal carcinoma in situ and sentinel node biopsy*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(7): p. 2345-51.
104. Fisher, B., et al., *Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(8): p. 567-75.
105. Veronesi, U., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
106. Stemmer, S.M., et al., *The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(14): p. 2713-8.
107. Joshi, H. and M.F. Press, *22 - Molecular Oncology of Breast Cancer*, in *The Breast (Fifth Edition)*, K.I. Bland, et al., Editors. 2018, Elsevier. p. 282-307.e5.

108. Davies, C., et al., *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials*. *Lancet*, 2011. **378**(9793): p. 771-84.
109. Blum, J.L., et al., *Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(23): p. 2647-2655.
110. Waks, A.G. and E.P. Winer, *Breast Cancer Treatment: A Review*. *Jama*, 2019. **321**(3): p. 288-300.
111. Chu, M.P., et al., *Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer: Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGiC Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncol*, 2017. **3**(6): p. 767-773.
112. Wong, G.G., et al., *Effects of Proton Pump Inhibitors on FOLFOX and CapeOx Regimens in Colorectal Cancer*. *Clin Colorectal Cancer*, 2019. **18**(1): p. 72-79.
113. Sun, J., et al., *Concomitant Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated With Increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients*. *Clin Colorectal Cancer*, 2016. **15**(3): p. 257-63.
114. Kitazume, Y., et al., *Proton pump inhibitors affect capecitabine efficacy in patients with stage II–III colorectal cancer: a multicenter retrospective study*. *Scientific Reports*, 2022. **12**(1): p. 6561.
115. Wang, X., et al., *Proton pump inhibitors increase the chemosensitivity of patients with advanced colorectal cancer*. *Oncotarget*, 2017. **8**(35).
116. Kichenadasse, G., et al., *Proton Pump Inhibitors and Survival in Patients With Colorectal Cancer Receiving Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021. **19**(9): p. 1037-1044.
117. Cheng, V., et al., *Concomitant use of capecitabine and proton pump inhibitors - Is it safe?* *J Oncol Pharm Pract*, 2019. **25**(7): p. 1705-1711.
118. Jeong, S.H., et al., *Re-thinking the possible interaction between proton pump inhibitors and capecitabine*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2022. **90**(5): p. 381-388.