

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ANA BİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. Ali DEMİR

MEME KANSERLİ HASTALARDA AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNİN SERUM
ÖSTRADİOL, LEPTİN, İNSÜLİN, IGF-1 DÜZEYLERİNE VE
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERE ETKİSİ

Dr. Dudu AŞKIN BİLİM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet ARTAÇ

KONYA-2010

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Risk Faktörleri	3
2.1.4. Meme Kanserinde Tanı	7
2.1.5. Meme Kanseri Tedavisi	9
2.2. Leptin	16
2.2.1. Leptin ve Meme Kanseri	19
2.3. Östrojen	20
2.3.1. Östrojen Karsinogenezi	20
2.3.2. Östrojen ve Leptin	24
2.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)	24
2.5. İnsülin	24
2.6. Antropometrik Ölçümler	25
2.6.1. Boy	25
2.6.2. Kilo	26
2.6.3. Vücut Kitle İndeksi	26
2.6.4. Bel Kalça Oranı	26
3. AMAÇ	28
4. MATERYAL VE METOD	29
5. BULGULAR	30
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	39
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT	44
9. KAYNAKLAR	45
10. TEŞEKKÜR	53

TABLolar

SAYFA NO

Tablo 1. Yağ Dokusundan Salgılanan Sitokinler ve Fonksiyonları (17)	6
Tablo 2. BIRADS Sınıflaması	8
Tablo 3. ATAC Çalışmasında Anastrozol ve Tamoksifenle İlişkili Yan Etki İnsidansı	12
Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Parametreleri	31
Tablo 5. Antropometrik Ölçümler ile Hormon Düzeyleri Arasındaki İlişki	32
Tablo 6. Serum Östradiol, Leptin, İnsülin, İGF-1 Düzeylerinin ve Antropometrik Ölçümlerin Bazale Göre 3. ve 6. Aylardaki Değişimi	33
Tablo 7. Vücut Kitle İndeksine (VKİ) Göre Östradiol Düzeyi Değişimi	34
Tablo 8. Vücut Kitle İndeksine (VKİ) Göre Leptin Düzeyi Değişimi	34

ŞEKİLLER

SAYFA NO

Şekil 1. Aromataz İnhibitörlerinin Moleküler Yapısı	10
Şekil 2. Leptin Reseptörü	17
Şekil 3. Leptin Ob-Rb Reseptörü Etki Mekanizması	18
Şekil 4. Östrojen Karsinogenez Yolakları	22
Şekil 5. Östrojenin Oksidatif Metabolizması	23

GRAFİKLER

SAYFA NO

Grafik 1. 0. 3. ve 6. Aylardaki Kilo Değişimi	35
Grafik 2. 0. 3. ve 6. Aylardaki Bel Kalça Oranı Değişimi	35
Grafik 3. 0. 3. ve 6. Aylardaki Vücut Kitle İndeksi Değişimi	36
Grafik 4. 0. 3. ve 6. Aylardaki Östradiol Düzeyi Değişimi	36
Grafik 5. 0. 3. ve 6. Aylardaki Leptin Düzeyi Değişimi	37
Grafik 6. 0. 3. ve 6. Aylardaki İnsulin Düzeyi Değişimi	37
Grafik 7. 0. 3. ve 6. Aylardaki İGF-1 Düzeyi Değişimi	38

KISALTMALAR

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

WHI: Women Health Initiative

IL-6: Interlökin 6

HB-EGF: Hepar binding epidermal growth faktör

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

HGF: Hepatosit growth faktör

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

ATAC: Arimidex, Tamoksifen Alone or In Combination

VKİ: Vücut kitle indeksi

MR: Manyetik rezonans

ACR: American College of Radiology

BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

BIG: Breast International Group

ER: Östrojen reseptörü

PR: Progesteron reseptörü

Cerb B2: İnsan epidermal growth faktör reseptörü

STAT: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri

MAPK/ERK: Mitojen aktivite eden protein kinaz/ekstraselüler sinyal regüle eden kinaz

SOCS-3: Sitokin sinyal baskılayıcısı-3

JAK-2: Janus protein kinaz-2

SHP-2: SH2 içeren fosfataz(bir tirozin fosfataz S)

E1: Östron

E2:Östradiol

2-OH-E1: 2 Hidroksiöstron

2-OH-E2: 2 Hidroksiöstradiol

4-OH-E1: 4 Hidroksiöstron

4-OH-E2: 4 Hidroksiöstradiol

16-0H-E1: 16 Hidroksiöstron

COMT: Katekol O-metiltransferaz

GST: Glutatyon S-transferaz

BKO: Bel-kalça oranı

1. GİRİŞ

Ülkemizde meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından yapılan istatistiksel verilere göre kadınlarda meme kanseri rölatif frekansı 2004 yılında %24,4, 2005 yılında %23,3, 2006 yılında %23,7'dir. 2009 verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde 2,5 milyondan fazla kadın meme kanseri ile yaşamaktadır. Meme kanserli hastalarda 50 yaşın üzerinde östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği daha fazladır ve adjuvan endokrin tedavi kullanılmaktadır.

Adjuvan endokrin tedavinin hedefi östrojen ve progesteron reseptörü pozitif meme kanseri hücrelerinde büyüme ve yayılmayı engellemektir. Mekanizma, peritümoral östrojen inhibisyonunu ve memedeki lokal östrojen konsantrasyonunun azaltılmasını içerir.

Aromataz, sitokrom P-450 enzim ailesinin bir üyesi ve sitokrom P-19 gen ürünüdür. Androstenedionun östrona dönüşümünde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur. Sitokrom P-19 geni insan plasentası ve over foliküllerinin granülosa hücrelerinde fazlaca eksprese edilir. Subkutan yağ dokusu, karaciğer, kas, beyin, normal meme dokusu ve meme kanseri dokusu düşük düzeyde aromataz aktivitesine sahiptir. Aromataz inhibitörleri androjenden östrojen oluşumunu bloke ederler. Sonuçta endojen östrojen düzeylerinde % 95'lik azalma sağlanır. Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri aromataz enzimi için spesifiktir. Tamoksifenin etkinliği ise aromataz inhibitörlerinden farklıdır. Etkisini, kompetitif inhibisyonla östrojen reseptörüne bağlanıp östrojen etkisini bloke ederek gösterir.

Aromataz inhibitörleri steroidal ve non-steroidal olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Eksemestan bir steroidal aromataz inhibitörüdür ve geri dönüşümsüz inhibisyon yapar. Letrozol ve anastrozol ise non-steroidal aromataz inhibitörleridir. Aromataz enzimine geri dönüşümlü olarak bağlanırlar.

Obezite postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riskiyle ilişkilidir. Menopoz sonrası obez kadınlarda artmış östrojen üretimi yüksek östrojen düzeylerinden sorumludur. Meme kanseri riski ve prognozunda östrojen dışında obezite ile ilişkili diğer faktörler, insülin, leptin ve adiponektin gibi adipositokinler, inflamatuvar belirteçler ve interlökinler etkilidir.

Postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde artış antropometrik değişkenlerin düzeylerinde artışla birliktelik göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı aromataz inhibitörü kullanan meme kanserli hastalarda östradiol, leptin, insülin ve IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) düzeylerinde meydana gelen değişimler ile bunların antropometrik ölçümlerle olan ilişkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Meme kanseri tüm dünyada kadınlar için major halk sağlığı problemidir. Ülkemizde 2006 yılında Sağlık Bakanlığı verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir (1). Amerika'da da kadınlarda en sık görülen kanser olmakla birlikte kanserden ölümlerin ikinci en sık sebebidir. Avrupa'da da 2006 yılında en sık görülen kanser türü meme kanseridir. 429,900 yeni meme kanseri vakası tespit edilmiş olup tüm yeni kanser vakalarının %13,5' ini oluşturmuştur. 1990 yılından beri Amerika'da meme kanserinden ölümler %24 azalmış ve benzer oran diğer ülkelerde de görülmüştür. Mamografi, adjuvan kemoterapi ve tamoksifen bu gelişmeye katkıda bulunmuştur (2).

2.1.2. Etiyoloji

İnsanlarda meme kanserinin kesin sebebi bilinmemektedir. Genetik, çevresel, hormonal, sosyobiyojik ve psikolojik etkenlerin oluşumunda rol aldığı kabul edilmekle birlikte meme kanserli kadınların %80'i bu risk faktörlerine sahip değildir (3).

2.1.3. Risk Faktörleri

Ailesel Faktörler

Aile hikâyesi uzun süre önce tanımlanmış olup meme kanserli kadınların bayan akrabalarının daha yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir. Macklin meme kanserli kadınların annelerinin meme kanseri oluşumu açısından normal popülasyona oranla 2 kat ve kız kardeşlerinin ise 2,5 kat daha fazla riske sahip olduğunu göstermiştir. Bu riskin sadece anne ve kız kardeş için değil anne baba tarafındaki tüm kadın akrabalar için geçerli olduğu bilinmektedir (4).

Aile hikayesi olan kadınlarda meme kanserinin ortaya çıkma yaşı daha erken olup hastalık bilateral olmaya meyillidir ve hastalığın erken ortaya çıkışı özellikle annesinde meme kanseri olanlarda daha belirgindir (5).

Genetik Etkenler

BRCA-1 ve BRCA-2 genlerindeki mutasyonlar meme ve over kanserinde belirgin risk artışı ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar otozomal dominant olarak kalıtılır. BRCA-1 de 700' den fazla BRCA-2 de ise 300 den fazla mutasyon tespit edilmiştir. Erkek meme kanseri, fallop tüp kanseri ve prostat kanserinin de BRCA-1 ve BRCA-2 de mutasyonları içerdiği gösterilmiştir. BRCA-2 aynı zamanda melanom ve mide kanserinde risk artışıyla ilişkilidir (2).

BRCA-1 ile ilişkili kanserler sporadik vakalara göre daha az östrojen ve progesteron reseptörü eksprese ederler (2). BRCA-1, BRCA-2 ailevi olgularda, hastalığın ortaya çıkışında ve bilateral kanser gelişiminde rol oynar (6).

Beslenme Alışkanlığı

Liften zengin besinlerin barsaktan östrojen absorpsiyonunu azaltarak meme kanseri oluşumuna karşı koruyucu etkisi olabileceği düşünülmeyle birlikte hayvan çalışmalarında lifli besinlerden zengin beslenmenin meme kanseri sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Alkolün meme kanseri riskini artırdığı alkol alımının orta yaştan sonra bırakılmasının artmış olan riski azalttığı gösterilmiştir (7,8).

Radyasyon

Hodgkin hastalığı nedeniyle çocukluk çağında meme dokusunu içine alan radyoterapi uygulanan kişilerde erişkin yaşlarda meme kanseri sıklığında artış bildirilmiştir. Yine artmış meme kanseri sıklığı akciğer tüberkülozu nedeniyle tekrarlanan fluoroskopik tetkiklere maruz kalan hastalarda da bildirilmiştir. Maksimum risk artışı 10-14 yaş arası bu tetkiklere maruz kalan kişilerde görülmüştür (9,10).

Hormonal Faktörler

Kadın reproduktif hormonlarının meme kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarla artmış endojen östrojene maruz kalmanın meme kanseri risk faktörleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Erken yaşta başlayan menarş, hiç doğum yapmamış olmak ya da ilk gebeliğin geç yaşta olması, geç başlangıçlı menopoz meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Postmenopozal kadınlarda obezite ve postmenopozal hormon replasman tedavisi ki bunlar plazma östrojen düzeyinde artışa sebep olmakla birlikte meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir (2).

Kombine östrojen ve progesteron hormon replasman tedavisi, artmış meme kanseri riskiyle ilişkilidir. Women Health Initiative (WHI)'de 50–79 yaş arası 168,688 postmenopozal kadına konjuge östrojen (0,625 mg) ve medroksiprogesteron asetat(2,5 mg) verilerek plasebo ile karşılaştırılmıştır. Hormon replasman kullanımının meme kanseri riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir ($p<0,01$). Çalışmada hormon replasman tedavisi kullanımının birinci yılında anormal mamogram görüntüleri, ikinci yılın sonunda ise meme kanseri insidansında artış not edilmiştir. Hormon replasman tedavisi kullanan grupta plaseboya göre lenf nodu metastazı ve uzak metastaz daha fazla görülmüştür (2).

Obezite

Obezite kanser gelişimi ve prognozunu etkileyen önemli bir problemdir. 2003 yılında yapılan bir çalışmada 50 yaş ve üstü Amerikan kadınlarında, kilo artışı kanserden ölümlerin %20' sinden sorumlu tutulmuştur (11). Obezite, postmenopozal kadınlarda meme kanseri için risk faktörüdür (12,13). Obeziteye ikincil hormonal değişiklikler ve östrojen üretiminde artış kanser riskinde artıştan sorumlu tutulmaktadır (14). Yüksek endojen östrojen düzeyleri postmenopozal meme kanseri gelişimine katkıda bulunmaktadır (15). Meme kanseri tedavisinin önemli bir komponentini östrojen aktivitesinin farmakolojik supresyonu oluşturmaktadır (16).

Adipöz doku, yağ asidi ve adipositokin salgılayan aktif bir endokrin organdır. Bu biyolojik aktif faktörler glukoz ve yağ asidi metabolizması, insülin direnci, inflamasyon ve immün cevapta etkilidir. Obesite adipositokin değişimi ile ilişkilidir. Adipositokin değişimi ise hücre proliferasyonunda artış, invaziv büyüme ve anjiyogenezi etkiler. Meme tümörü

gelişmesinden sorumlu önemli adipositokinler ise leptin, hepatosit büyüme faktörü ve adiponektindir (17).

Tablo 1. Yağ Dokusundan Salgılanan Sitokinler ve Fonksiyonları (17)

Adipositokinler	Metabolik etkileri
Leptin	Metabolik regülatördür. Proliferasyon ve anjiyogenezi artırır.
Adiponektin	Metabolik regülatördür. Anjiyogenezi inhibe eder. Antiinflamatuardır.
IL-6	Inflamatuvar sitokindir. Anjiyogenezi uyarır. İnsulin duyarlılığını düzenler.
HB-EGF	Anjiyogenezi uyarır.
TNF- α	Inflamatuvar sitokindir. Leptini regüle eder. Anjiyogenezi uyarır. İnsulin duyarlılığını artırır.
HGF	Mitojenik ve anjiyogenik büyüme faktörüdür.
VEGF	Anjiyogenik büyüme faktörüdür.

IL-6: İnterlökin 6 HB-EGF: Hepar binding epidermal growth faktör TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa HGF: Hepatosit growth faktör VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

Obesite postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde artışa neden olduğu gibi rekürrens riskinde artış ve sağkalım süresinde azalmayla da ilişkilidir. Arimidex, Tamoksifen Alone or in Combination (ATAC) çalışmasında, VKİ (vücut kitle indeksi) ve meme kanseri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Boy ve kilo ölçümleri yapılan postmenopozal hormon reseptörü pozitif 4939 hasta ortalama 100 ay süreyle takip edilmiş. Tamoksifen kolunda ortalama VKİ 27,7 kg/m² iken anastrozol kolunda 27,4 kg/m² idi. Ortalama 100 aylık takip sonunda 878 kadında rekürrens gelişmiştir. Yüksek VKİ (VKİ>35 kg/m²)'ye sahip hastalar düşük VKİ (VKİ<23 kg/m²)'ye sahip hastalarla karşılaştırıldığında yüksek VKİ'ye sahip hastalarda meme kanseri rekürrensini belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine uzak rekürrens VKİ yüksek olan hastalarda daha fazla olduğu ve rekürrens sonrası ölümün bu vakalarda daha çok görüldüğü gösterilmiştir. Tüm VKİ düzeylerinde, anastrozol kullanan hastalarda tamoksifen kullanan gruba göre % 27 daha az rekürrens görülmüştür. Zayıf kadınlarda anastrozolün yararının daha fazla olduğu, VKİ 30 kg/m² den daha fazla olan kadınlarda etkinliğin, VKİ 28 kg/m² den düşük olanlara göre daha az olduğu tespit edilmiştir (18).

2.1.4. Meme Kanseri Tanı

Meme kanserinin tanısında klinik, radyolojik ve patolojik tanı basamakları esastır. Tanısal yaklaşımda, meme lezyonlarını

- 1) Klinik olarak normal, tarama ile saptanan ele gelmeyen lezyonlar
- 2) Fizik muayene bulgusu veren, ele gelen lezyonlar olarak iki grupta ele almak gerekir.

Mamografi memenin temel görüntüleme yöntemidir. Etkin bir tarama aracı olması yanında tanısal amaçla da yaygın olarak kullanılır. Ultrasonografi mamografiyi tamamlayıcı, genç yaş grubunda ise primer olarak kullanılan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Meme MR (Manyetik rezonans) son yıllarda giderek artan sıklıkta kullanılan, mamografiyi tamamlayıcı diğer bir yöntemdir. MR' nin iyi bilinen kullanım alanları yanında tartışmalı endikasyonları da bulunmaktadır.

Mamografi raporlarındaki terminolojinin standardizasyonu, lezyonların standart kriterlere göre kategorizasyonu ve tarama mamografilerinde saptanan nonpalpabl

lezyonların izlem protokollerinin belirlenmesi için American College of Radiology (ACR) tarafından BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) geliştirilmiştir.

Tablo 2. BIRADS Sınıflaması

Kategori 0	İlave görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç var
Kategori 1	Normal mamogram
Kategori 2	Benin bulgular
Kategori 3	Muhtemelen benin bulgular
Kategori 4	Şüpheli bulgular 4A: hafif derecede kuşkulu 4B: orta derecede kuşkulu 4C: ileri derecede kuşkulu
Kategori 5	Yüksek olasılık ile malinite düşündüren bulgular
Kategori 6	Malin olduğu bilinen (biyopsi ile doğrulanmış) ancak henüz kesin tedavi uygulanmamış olgular

Fizik Muayenede Ele Gelen Kitleye Yaklaşım

Memede kitlesi olan hasta 35 yaşın üzerinde ise öncelikle mamografi elde edilir. Lezyon BIRADS sınıflamasına göre 1, 2, 3 kategorisine giren hastada kitlenin ultrasonografi yapılarak solid ya da kistik olup olmadığı değerlendirilir. Mamografideki lezyon ultrasonografide görüntülenemiyor ise hasta 1 ya da 2 yıl boyunca 3 ila 6 ayda bir klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile izlenebilir. Lezyon büyürse doku biyopsisi gereklidir. Kitlesi olan 35 yaşından küçük hastada, klinik kuşku çok zayıf ise bir iki menstrüel siklus sonunda tekrar değerlendirilmesi yanlış olmaz. Bu süre sonunda kitle kayboldu ise rutin izlem yeterli olacaktır. Kitle varlığı devam ediyorsa ya ultrasonografi ya da aspirasyon ile sitolojik inceleme yapılmalıdır. Kitle çapında artış varsa ya da tanımlanamayan ve ya kuşkulu durumdaki lezyonlarda doku tanısı sağlamak için biyopsi yapılmalıdır.

BIRADS 4 ve 5 olan olgularda tavsiye edilen ince iğne aspirasyonu ya da kor biyopsidir. Her ikisi de cerrahi biyopsi olasılığını azaltır. İnce iğne aspirasyonunun değeri

uydu lezyonlar ve malin ya da kuşku kalsifikasyonlarda sınırlıdır. Histolojik evre ve invazyon hakkında bilgi vermez. Yanlış salımlık oranı %31' lere kadar ulaşır. Ayrıca invaziv karsinom ile insitu karsinom ayrımı konusunda da yetersiz kalır.

Ele Gelmeyen Solid Kitle ve Mikrokasifikasyonlarda Yaklaşım

Radyolojik olarak saptanan ancak palpe edilemeyen kitlesi olan hastada, ince iğne aspirasyonu, kor biyopsi veya tel ya da iğne ile işaretlenerek eksizyonel biyopsi önerilir. Tel ya da iğne ile işaretleme yapılarak gerçek yerleşimin belirlenmesi ve çevre dokunun en az hacimle çıkarılması sağlanabilir. Bu yöntemle palpe edilemeyen lezyonların %14 ile 30' unda malinite saptanmıştır (19).

2.1.5. Meme Kanseri Tedavisi

Meme Kanserinin Hormonal Tedavisi

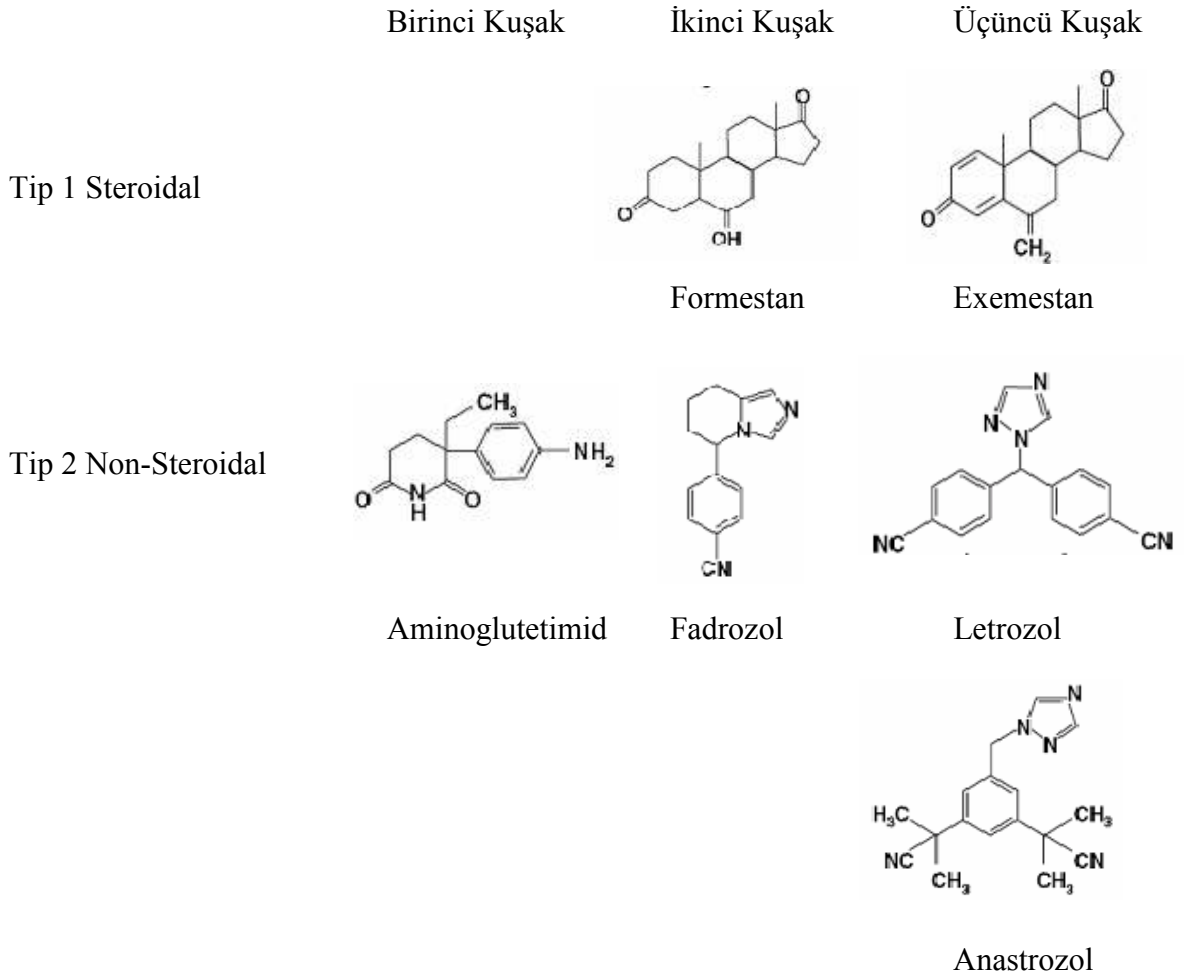
Meme kanseri endokrin tedavisinde overlere cerrahi müdahale ya da radyoterapi uygulaması son 25 yılda yerini östrojen sentezi ya da etkinliğini bloke eden ilaçlara bırakmıştır. Premenopozal kadınlarda östrojenin temel kaynağı overlerken menopozdaki kadınlarda östrojen; adipöz doku, karaciğer ve kas dokusunda andojenlerin aromatisasyonu sonucu meydana gelir. Bir sitokrom p450 enzimi olan aromataz enzimiyle östrojen sentezinin son basamağı katalizlenir. Günümüzde menopozdaki meme kanseri hastalarında bu enzimi hedef alarak östrojen sentezini bloke eden aromataz inhibitörleri giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Hormon reseptörü pozitif menopozdaki meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisinde aromataz inhibitörü kullanımı mevcut tedavi kılavuzlarında önerilmektedir (20).

Aromataz İnhibitörleri

Meme kanseri tedavisinde kullanılan ilk aromataz inhibitörü aminoglutetimid daha önceleri bir antiepileptik olarak kullanılmaktaydı. Adrenal steroid sentezini bloke ettiği anlaşılması üzerine meme kanseri tedavisinde kullanılması düşünülmüştür. Seçiciliği düşük olması nedeniyle glukokortikoid sentezini engeller ve beraberinde tedaviye hidrokortizon eklenmesi gerekmektedir. Daha sonra ise ikinci kuşak aromataz inhibitörleri,

fadrozol ve formestan geliştirilmiş olup aminoglutetimidden daha potanttir ve seçiciliği yüksektir. Son olarak üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri olan letrozol, anastrozol ve eksemestan geliştirilmiştir. Bu ilaç grubunun potensi daha yüksek ve yarı ömürleri daha uzun olmakla birlikte intratümöral aromatazı da inhibe ettikleri düşünülmektedir (21). Letrozol 0.1mg/gün dozunda 2 haftada dolaşımdaki östrojen düzeyini %95 azaltırken kortizol ve aldosteron sentezinde değişiklik oluşturmaz. Yine anastrozolün 1 ve 10 mglık dozları %96.7 ve %98.1 oranında aromataz enzim inhibisyonu sağlayarak dolaşımdaki östrojen düzeyini ölçülemeyecek seviyeye getirir (22).

Şekil 1. Aromataz İnhibitörlerinin Moleküler Yapısı



Aromataz inhibitörleri, etki mekanizması ve yapılarına göre 2 gruba ayrılırlar. Tip 1 (geri dönüşümsüz) aromataz inhibitörleri enzimin substrat bağlayan kısmıyla etkileşirler ve androjen yapısındadırlar. Eksemestan ve Formestan bu gruba dahil olup steroidal inhibitörler de denmektedir. Tip 2 (geri dönüşümlü) inhibitörler sitokrom p450 ile ilişkili olup azol yapısındadır ve non-steroidal inhibitörler denir.

Aromataz İnhibitörü Farmakolojisi

Eksemestan, letrozol ve anastrozol etkin dozları eksemestan için günlük 25 mg, anastrozol için 1 mg, letrozol için ise 2,5 mg'dır. Günde tek doz oral yoldan alınır. Eksemestan ile ortalama 7 günde maksimum östrojen supresyonu sağlanırken anastrozol ve letrozol ile 2-4 günde maksimum östrojen supresyonu sağlanır. Eksemestanın yarı ömrü 27 saat, anastrozolün 41 saat letrozolün yarı ömrü ise 4 gündür. Letrozolün anastrozole göre plazma ve doku östrojen düzeylerini daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (23). Hem peritümoral hücrelerin hem de meme kanseri hücrelerinin aromataz aktivitesine sahip olduğu bilinmekle birlikte üç ilacın da tümör dokusunda aromataz inhibisyonu yaptığı bilinmektedir (24).

Aromataz İnhibitörleri Yan Etkileri

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin ciddi yan etkileri az görülmekle birlikte iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Sık görülen yan etkiler, sıcak basması, baş ağrısı, vajinal kuruluk, kas iskelet sistemi ağrılarıdır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bu yan etkiler tamoksifen tedavisinde de benzer sıklıkta görülmektedir. ATAC çalışmasında ki aromataz inhibitörleri ile yapılan en büyük çalışmadır, her iki ilacın da iyi tolere edilebildiği anastrozol kullananlarda sıcak basması, vajinal kanama ve venöz tromboembolilerin belirgin şekilde daha az sıklıkta, kas iskelet sistemine ait yan etkilerin ve fraktürlerinse daha fazla sıklıkta görüldüğü gözlemlenmiştir.

Tablo 3. ATAC Çalışmasında Anastrazol ve Tamoksifenle İlişkili Yan Etki İnsidansı

Yan Etki	Anastrazol (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)	P değeri
Sıcak Basması	34.3	39.7	<0.0001
Bulantı ve Kusma	10.5	10.2	0.7
İştahsızlık	15.6	15.2	0.5
Duygu durum değişikliği	15.5	15.2	0.7
Kas iskelet sistemi rahatsızlıkları	27.8	21.3	<0.001
Vajinal kanama	4.5	8.2	<0.001
Vajinal akıntı	2.8	11.4	<0.001
Endometrium kanseri	0.1	0.5	0.02
Fraktür	5.9	3.7	<0.001
Kalça	0.4	0.4	
Omurga	0.7	0.3	
Bilek veya Radyus	1.2	0.8	
İskemik Kardiyovasküler Hastalık	2.5	1.9	0.14
İskemik Serebrovasküler Olay	1.0	2.1	<0.001
Venöz Tromboembolik Olay	2.1	3.5	<0.001
Pulmoner Emboliyle Birlikte Derin Ven Trombozu	1.0	1.7	0.02
Katarakt	3.5	3.7	0.6

Kas İskelet Sistemi Yan Etkileri

Aromataz inhibitörü kullanımına bağlı osteoporoz riskinde artış görülmektedir. Kemik yoğunluğu östrojen ile ilişkilidir. Postmenopozal kadınlarda tamoksifen agonist etkiyle kemik demineralizasyonunu azaltır. Kısa süreli letrozol kullanımı idrar ve plazmada kemik rezorpsiyon belirteçlerinde artışla ilişkiliyken anastrozol kullanımında da adjuvan tamoksifen kullanımına göre fraktür insidansında artış gözlemlenmiştir. Fakat osteopeni, tedaviye bifosfonat eklenerek engellenebilmektedir.

Kardiyovasküler Yan Etkiler

Kardiyovasküler sisteme ait yan etkiler iyi bilinmemekle birlikte tamoksifen östrojen agonistik etkisiyle düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL) azaltırken yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL) artırır. Fakat lipidler üzerindeki bu olumlu etkisinin klinik yansımaları henüz kesin değildir. Bazı çalışmalar tamoksifenin koroner arter hastalığını azalttığını gösterse de henüz büyük çalışmalarla konfirme edilmemiştir. Aromataz inhibitörlerinin östrojen azaltıcı etkisi plazma lipid profilini de etkiler. Küçük bir çalışmada postmenopozal meme kanseri vakalarında 16 hafta letrozol kullanımı sonrası total kolesterol, LDL, apolipoprotein B de artış gözlenmiştir (21).

Sıcak Basması

Postmenopozal kadınlarda östrojen yoksunluğu sonucu sıcak basması geliştiği iyi bilinmektedir. Meme kanserinde adjuvan hormonal tedavinin yan etkisi olarak geliştiği de gösterilmiştir. Tamoksifenle ilgili çalışmalarda sıcak basması %57 ila %85 oranında görülmektedir. Aromataz inhibitörleri de sıcak basmasına sebep olurlar. Tamoksifenden daha fazla ateş yüksekliğine sebep olurlar. ATAC çalışmasında anastrozol kullananlarda ve tamoksifen kullananlarda sıcak basması insidansında belirgin artış görülmüştür. (%35.7, %39.7) Breast International Group (BIG) 1-98 çalışmasında da benzer bulgular tespit edilmiş. Letrozol kullananlarda %32,8 oranında sıcak basması tamoksifen kullananlarda ise %37,3 oranında sıcak basması rapor edilmiştir (25).

Bilişsel Fonksiyonlar

Beynin belirli kısımlarında östrojen reseptörleri tanımlanmış olup bilişsel fonksiyonlar üzerinde önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Östrojen supresyonunun bilişsel fonksiyonlar üzerine uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Tamoksifen ve letrozol ile tedavi edilen erken evre meme kanserli 31 kadının dahil edildiği küçük bir çalışmada verbal ve visüel öğrenmenin anastrazol ile tedavi edilen kadınlarda daha kötü ve hafızanın da daha zayıf olduğu görülmüştür (25).

Anastrazol

Prelinik çalışmalar anastrozolün yüksek seçiciliği olan potent bir aromataz inhibitörü olduğunu göstermiştir. Yine yapılan klinik çalışmalarda anastrozolün megestrol asetata göre üstün olduğu gösterilmiştir. Adjuvan tedavide ATAC çalışmasının sonucunda ER (Östrojen reseptörü) pozitif postmenopozal meme kanserli kadınlarda anastrozol tamoksifene göre üstün bulunmuştur. Ve bu çalışmada hormon reseptörü pozitif postmenopozal meme kanseri hastalarında anastrozolün cerrahi sonrası ilk 5 yılda başlangıç adjuvan tedavisi olarak kullanılabileceği önerilmektedir. Adjuvan olarak tamoksifen almaya devam eden meme kanseri vakalarıyla 2–3 yıldan sonra tamoksifenin anastrazol ile değiştirilerek karşılaştırıldığı vakalarda anastrazol ile tedaviye devam edilmesinin daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Etkinliğin daha yüksek olduğu ve anastrazolün tamoksifene göre daha iyi tolere edilebildiği rapor edilmiştir (26).

Letrozol

Letrozol seçici bir non-steroidal aromataz inhibitörüdür. Letrozol potent bir östrodiol baskılayıcısı olup anastrazole göre daha fazla östrojen supresyonu sağlar (82). Postmenopozal hormon reseptörü pozitif meme kanseri vakalarında başlangıç tedavisinde, lokal ileri evre ya da metastatik hastalıkta letrozol tamoksifene göre üstün bulunmuştur. Yine hormon reseptöründen zengin lokal ileri evre meme kanserinde neoadjuvan tedavide letrozol kullanılmaktadır. Çok merkezli bir neoadjuvan tedavi çalışmasında letrozol tamoksifene göre üstün bulunmuştur. İyi tolere edilebilen bir ilaç olmakla birlikte sıcak basması, artralji ve osteoporoz rapor edilmiştir (26).

Aromataz İnhibitörleri ve Neoadjuvan Tedavi

Postmenopozal meme kanseri hastalarında tümör yükü büyükse başlangıç tedavisi olarak aromataz inhibitörleri kullanılabilir. Özellikle yan etkilerinin kemoterapiye oranla düşük olması göz önünde tutulduğunda yaşlı ve hormon reseptörü kuvvetli pozitif olan meme kanseri vakalarında neoadjuvan tedavide kullanılabilir.

Aromataz İnhibitörleri ve Adjuvan Tedavi

ATAC çalışmasında postmenopozal meme kanseri hastalarında adjuvan aromataz inhibitörü kullanımı ile ilgili ilk veriler bildirilmiştir. 9366 hastanın dahil edildiği çalışmada sistemik kemoterapisi tamamlanmış hastalara 5 yıl süreyle tamoksifen, anastrazol ve kombinasyon tedavisi verilmiş. 33 aylık tedavi sonunda kontrol grubu ve kombinasyon tedavisi sonuçları benzer olması nedeniyle kombinasyon tedavisi durdurulmuş. Tedavi 68 aya tamamlandığında anastrazol kolunda hastaliksız sağ kalım tamoksifen tedavisine oranla %13 artmış, rekürrens riski ise %21 azalmıştır. Yine anastrazol kolunda karşı memede meme kanseri gelişme riski %42 azalmıştır. Anastrazol bu çalışma sonucunda postmenopozal meme kanseri hastalarında adjuvan tedavi için FDA onayı almıştır (27).

BIG 1-98 çalışmasında ise adjuvan tedavide letrozol ve tamoksifen kullanımı karşılaştırılmış ve ortalama 25,8 ay sonunda letrozolün tamoksifene oranla rekürrens riskinde %19 azalma sağladığı gösterilmiştir. Fakat genel sağ kalımda fark gösterilememiştir (28).

Aromataz İnhibitörleri ve Tamoksifen Sonrası Adjuvan Tedavi

Tamoksifen nonsteroidal trifeniletillen bir antiöstrojen olup son 4 dekaddır meme kanseri hormonal tedavisinde tercih edilmektedir. Batı ülkelerinde tamoksifen kullanımıyla meme kanseri mortalitesinde azalma görülmüştür. Tamoksifen etkisini, östradiolün ER' ye bağlanmasında östrodiol ile yarışarak gösterir. Karaciğer ve endometrium gibi dokularda östrojen agonisti gibi etki göstererek endometrial polip, endometrial hiperplazi, endometrial karsinom ve sarkom gelişimine ve koagülasyon gelişimini aktive ederek derin ven trombozu ve inmeye neden olabilir. Östrojenik etkilerine bağlı olarak kemik mineral

yoğunluğu, kan lipid düzeyi üzerine (kolesterolün aterojenik fraksiyonunu azaltarak) yararlı etkileri mevcuttur (26).

Tamoksifenin uzun süre kullanımına ikincil direnç gelişimi ve yan etkileri nedeniyle tamoksifenden aromataz inhibitörü tedavisine geçiş araştırılmıştır. Anastrozol ile yapılmış ARNO ve ABCSG8 çalışmalarında tamoksifenin aromataz inhibitörüyle değiştirilmesinin hastalıksız sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiş (29). Hormon reseptörü pozitif meme kanseri vakalarında tamoksifen tedavisinin 2–3. yılında aromataz inhibitörüne geçilmesi önerilmektedir. Fakat tedaviye direk aromataz inhibitörüyle mi başlanması ya da tamoksifen kullanımı sonrası aromataz inhibitörü eklenmesi üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Aromataz İnhibitörleri ve Uzamış Adjuvan Tedavi

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri vakalarında 5 yıl tamoksifen sonrası tedaviye tamoksifenle devam edilmesinin yararı olmadığı bildirilmiştir. 5 yıl tamoksifen sonrası aromataz inhibitörü kullanımı ile ilgili yapılan MA-17 çalışmasında tamoksifen sonrası letrozol verilen hastalarda rekürrens ve uzak metastazın, karşı memede kanser gelişiminin azaldığı gösterilmiştir (30).

Aromataz İnhibitörleri ve Metastatik Hastalık Tedavisi

Postmenopozal dönemdeki metastatik meme kanseri vakalarında aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır. Metastatik meme kanserinde üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin tamoksifenle karşılaştırıldığı çalışmalarda progresyonsuz sağ kalımı aromataz inhibitörlerinin, tamoksifene göre daha fazla uzattığı gösterilmiştir (31).

2.2. Leptin

Leptin ilk kez 1984 yılının sonunda sinyal faktörü olarak tanımlanmıştır. Yunanca ince zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir (32). Leptin öncelikle adipositlerden üretilir ve sekrete edilir. İkincil olarak ise plasenta, mide ve iskelet kasından üretilir. Leptin ekspresyonu obezite, insülin, TNF- α ve glukokortikoidler tarafından indüklenir (33). Obez insanlarda yüksek plazma leptin düzeyleri artmış yağ kütlesi ve

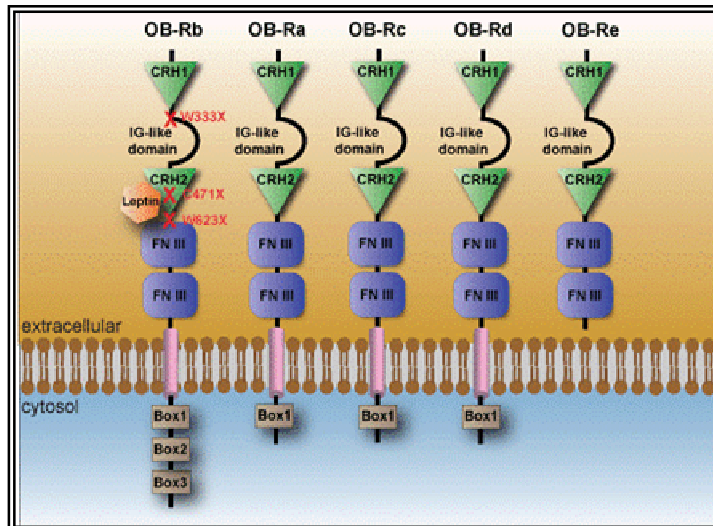
insülin rezistansı gelişimiyle koreledir (34,35). Serum leptin seviyesi kadınlarda erkeklerinkinden daha yüksektir (36). Leptin ekspresyonunu östrojen artırırken testosteron azaltır (37,38,39). Leptin birçok periferik organı mitojen, metabolik düzenleyici ve anjiyogenik faktör olarak etkiler (40).

Leptin spesifik membran reseptörlerine bağlanarak etki eder. Leptin reseptörünün altı izoformu tanımlanmıştır. (obRa-obRf) Leptin normal ve malin dokularda hücre proliferasyonunu düzenler. Lösemi hücrelerinde, akciğer ve mide kanser hücrelerinde leptin reseptör ekspresyonu bulunmuştur (41,42,43). Leptin ve reseptörleri (obRa ve obRb) meme kanser hücrelerinde artmış olarak bulunur. Yine insan normal meme bezlerinde de leptin ekspresyonu rapor edilmiş olup epitelial meme hücrelerinde artmış leptin ekspresyonunun tümör gelişimi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (44).

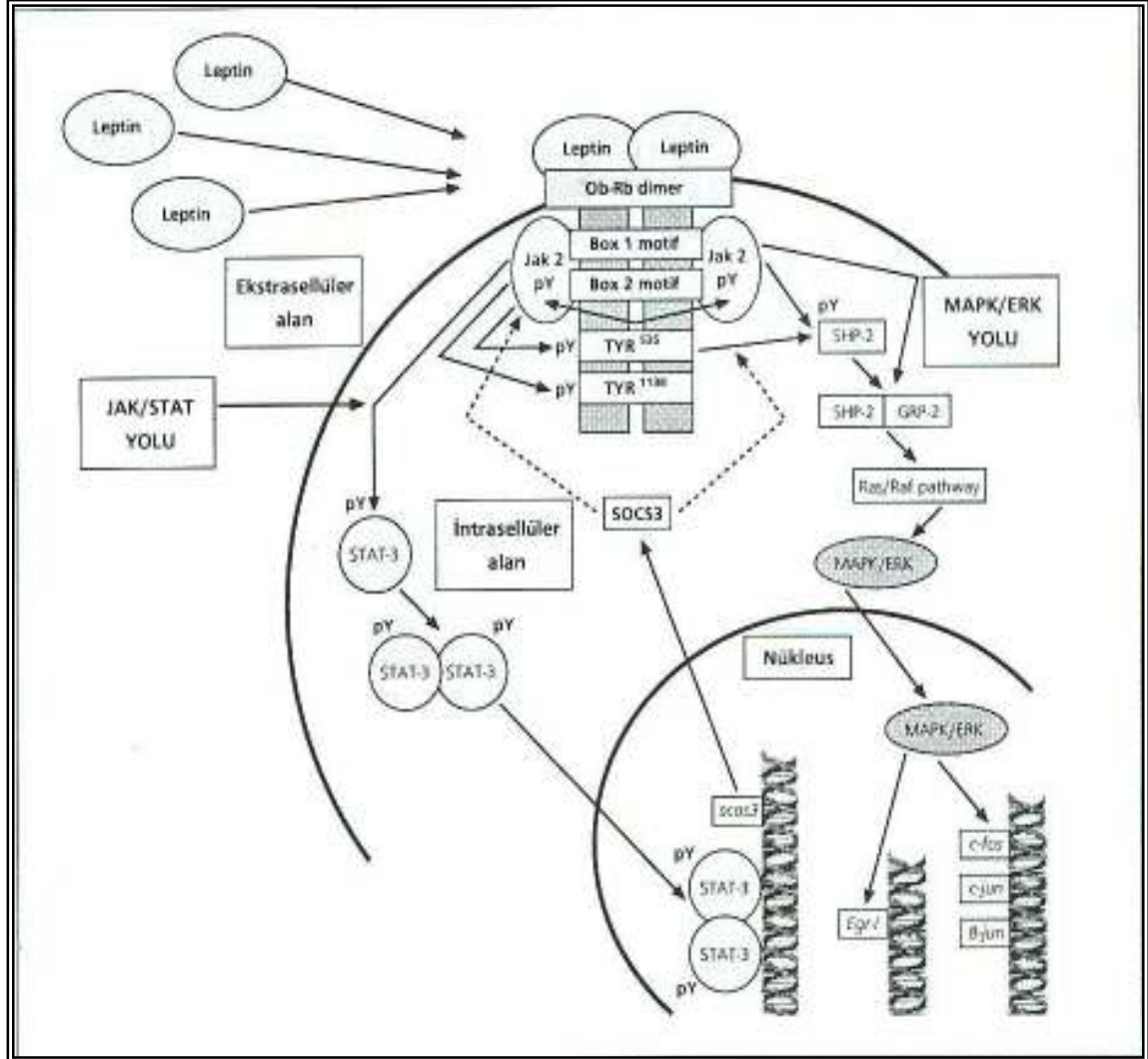
İki tip leptin reseptörü tanımlanmıştır. Birincisi uzun formu olan Ob-Rb primer olarak hipotalamusta eksprese edilir. Kısa formları ise Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf dir. Bunlar ise tüm vücutta eksprese edilir (45). Ob-Rb leptinin hücre içi sinyalinden sorumludur (32). Bu sinyal iletimi sonucu reseptör aracılı Janus kinaz aktivasyonu ve STAT (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri) gibi moleküllerin fosforilasyonu gerçekleşmektedir (46).

Leptin reseptörünün uzun formu; büyük bir ekstraselüler kısım, kısa bir hidrofobik transmembran ve oldukça kısa bir intraselüler kısımdan oluşur.

Şekil 2. Leptin Reseptörü



Şekil 3. Leptin Ob-Rb Reseptörü Etki Mekanizması



MAPK/ERK: Mitojen aktivite eden protein kinaz/ekstraselüler sinyal regüle eden kinaz
SOCS-3: Sitokin sinyal baskılayıcısı-3 JAK-2: Janus protein kinaz-2 SHP-2: SH2 içeren fosfataz (bir tirozin fosfataz) STAT: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri, c-fos, c-jun, B-jun Egr-1: Transkripsiyon faktörleri GRB-2: Ras/raf-MAPK/ERK döngüsünde yer alan bir molekül Box1,2: Ob-Rb reseptörünün JAK-2 aktivasyonundan sorumlu bölgeleri

1. Ob-Rb reseptörünün ekstraselüler kısmına leptin bağlanmasıyla sinyal başlatılır.
2. Box-1 ve Box-2 bölgelerine JAK-2 bağlanması sonucu JAK-2 transfosforilasyonu ve aktivasyonu oluşur.
3. Tyr 985 ve Tyr 1138 aminoasitleri aktive JAK-2 tarafından fosforile edilir
4. Fosforile olmuş Tyr 985 ve Tyr 1138 aminoasitlerine sırasıyla SHP-2 ve STAT-3 bağlanır. Sonrasında bunlar da JAK-2 tarafından fosforile edilir.
5. SHP-2 GRB-2 ye bağlanır ve sonucunda Ras/Raf-MAPK/ERK döngüsünün aktivasyonu sağlanır.
6. MAPK/ERK nukleusta c-fos, c-jun, B-jun ve Erg-1 in aktivasyonunu sağlar.
7. Fosforile STAT-3 e cevap veren SOCS-3 gibi genlerin transkripsiyonu ve translasyonu gerçekleşir. Sentezlenen SOCS-3 proteini fosforile Tyr 985 e bağlanarak SHP-2/MAPK/ERK döngüsünü inhibe edebilir. JAK-2 ye direk bağlanarak leptin reseptör sinyalini negatif yönde düzenleyebilir (47).

2.2.1. Leptin ve Meme Kanseri

Meme kanseri ve obezite arasındaki ilişki yıllar önce tanımlanmış. Obezitenin karsinogenezde etkisi premenopozal ve postmenopozal kadınlarda farklılık göstermektedir. Premenopozal kadınlarda kilo artışı ve meme kanseri arasında ters bir ilişki varken postmenopozal kadınlarda obezite meme kanseri riskinde belirgin artışa neden olmaktadır (48).

Leptin, içerisinde meme kanserinin de bulunduğu değişik karsinomların gelişmesinde etkilidir. Leptin, tümör hücre büyümesine, migrasyonuna, invazyonuna, anjiyogeneze neden olarak meme kanserinin progrese olmasına sebep olmaktadır (49,50).

Leptin ve Leptin Reseptör Ekspresyonu

Normal meme dokusuyla karşılaştırıldığında primer ve metastatik meme kanserinde leptin ve Ob-R ekspresyonu artmış olarak bulunur (49). Laud ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada T47-D ve MCF-7 meme kanseri hücre serisini içeren 20 meme tümör dokusunda leptin reseptörlerinin uzun ve kısa izoformlarının ekspresyonu incelenmiş ve tüm tümoral dokularda eksprese olduğu gösterilmiş. Çoğalan meme kanseri epitelyum hücrelerinde

leptin reseptörleri tespit edilmiş (51). Revillion ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 322 meme kanserinde Ob-Ra ve Ob-Rb reseptör ekspresyonu ölçülmüş. 318 tümörde leptin ekspresyonu ve hepsinde leptin reseptör ekspresyonu tespit edilmiş (52). Ob-Ra ekspresyon artışı gösterenlerde relapsın daha geç olduğu Ob-Rb/Ob-Ra artışının ise kısa sürede relapsla sonuçlandığı bildirilmiştir. Birçok analiz Ob-Ra'nın pozitif prognostik değeri olduğunu göstermiştir (53).

2.3. Östrojen

Östrojen insan normal meme epitel dokusunda proliferasyona neden olan ve bu etkisini klasik nükleer reseptörü ER- α ile gösteren bir tür steroid hormondur. Meme kanserlerinin %70'inde ER- α ekspresyonunda artış görülmekle birlikte en önemli mekanizmanın ER- α gen amplifikasyonu olduğu görünmektedir (2). Bugün, ER- α (ER- α eksprese eden tümörlerde) meme kanseri tedavisinde önemli bir biyolojik hedefdir.

Obezite postmenopozal kadınlarda meme kanseri için risk faktörüdür (12,13). Artmış endojen östrojen seviyelerinin postmenopozal meme kanseri gelişimini artırdığı gösterilmiştir (14). Menopoz sonrası östrojen üretimi C-19 steroid androstenedionun adipöz dokuda aromatisasyonu sonrası östrona, östronun ise over dışı organlarda daha potent bir hormon olan östradiole dönüşümüyle sağlanmaktadır (54,55). Menopoz sonrası obez kadınlarda androstenedion ve östrona dönüşümü artmıştır. Obeziteyle ilişkili östrojen artışı meme kanseri riskinde artışa ve östrojen reseptörü pozitif meme kanseri progresyonuna neden olmaktadır (14).

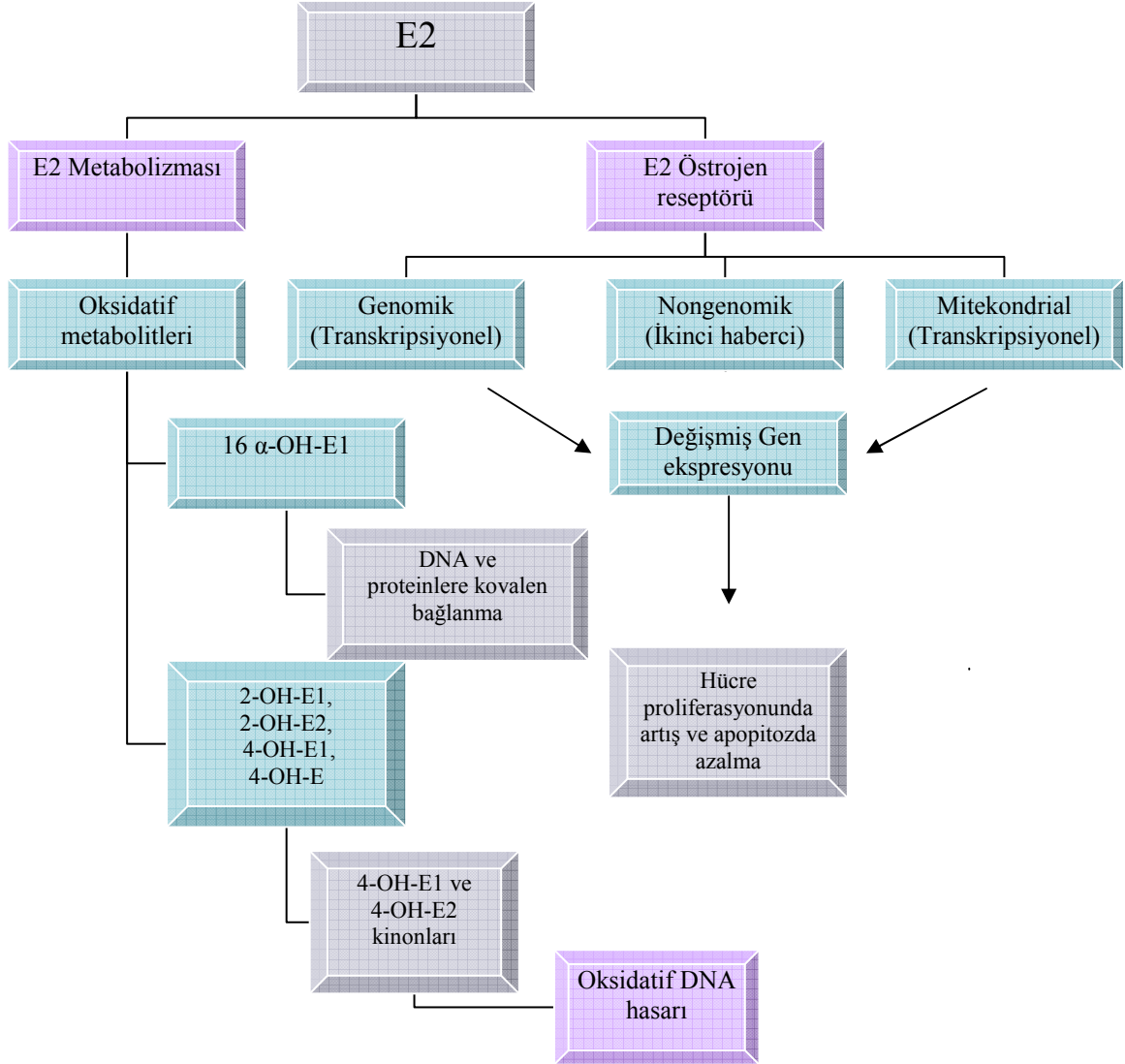
2.3.1. Östrojen Karsinogenezi

Farelerle yapılan çalışmalarda östrojen ve katekol metabolitlerinin böbrek, karaciğer, uterus ve meme bezlerini içeren çeşitli dokularda karsinojen olduğu gösterilmiştir.

Östron ve östrodiol insan ve farelerde birtakım sitokrom P-450 enzimleriyle 2-hidroksikatekol östrojen veya 4-hidroksi katekol östrojene katalize olurlar. Sitokrom P-450 1B1 meme, overler, adrenal bezler, uterus ve diğer dokularda eksprese olur. Östrojen 3,4-kinon DNA'da adenin ve guaninin anstabil birleşimine ve mutasyonlara neden olur. Östrojen kinonların hidrokinon ve katekollere indirgenmesiyle redoks döngüsünün

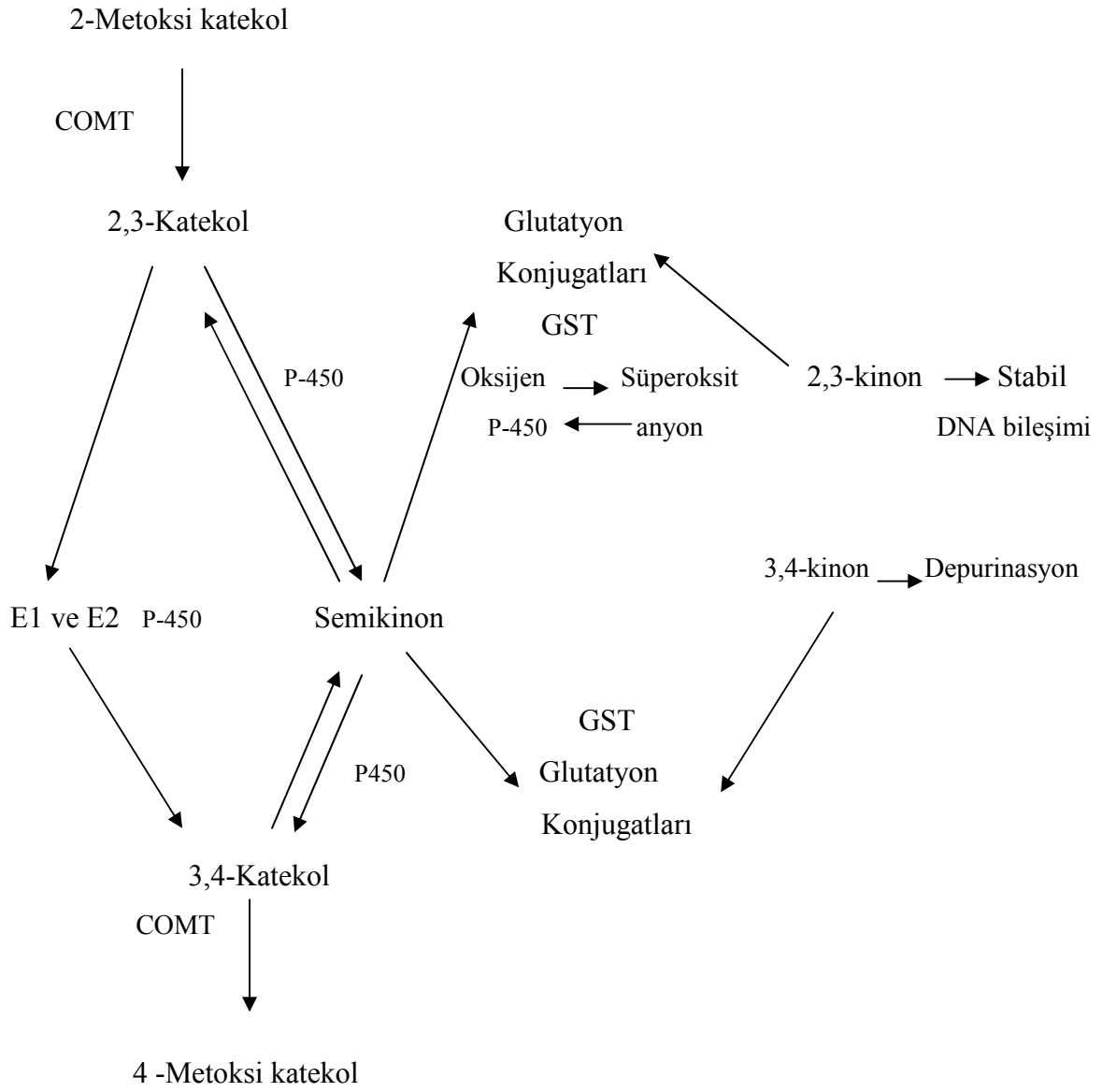
başlaması ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşması sağlanır. Sulfasyon, metilasyon ve glutasyon ile reaksiyonu içeren Faz 2 detoksifikasyon yolağıyla meme dokusunda endojen ve ekzojen kimyasalların reaktif metabolitleriyle oluşan hasar önlenir. Hormon replasman tedavisi preparatları equin östrojen içerirler. Equilenin reaktif katekol metaboliti olan 4-hidroksiequilenin ise glutasyon S-transferaz P1-1 ve katekol O-metiltransferaz gibi detoksifikasyon enzimlerini inhibe eder. Reaktif equine östrojen metabolitleri, koruyucu faz 2 enzimleri inhibisyonuyla meme kanseri riskini artırır. Hayvan çalışmaları ve hücre kültürleriyle yapılan çalışmalarda östrodiol ve metabolitlerinin biyolojik etkileri incelenmiş. Bu çalışmalar östrojenin oksidatif metabolitlerinin genotoksik, mutajenik ve karsinojenik potansiyellerinin olduğu ve insanlarda karsinogenik oluşumu başlattığı veya ilerlettiği hipotezini desteklemektedir. Daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (56).

Şekil 4. Östrojen Karsinogenez Yolakları



İki değişik yolak birlikte etki ederek östrojen karsinogenezine ve böylelikle meme kanseri oluşumu veya progresyonuna katkıda bulunurlar. E1: Östron E2:Östradiol 2-OH-E1: 2 Hidroksiöstron 2-OH-E2: 2 Hidroksiöstradiol 4-OH-E1: 4 Hidroksiöstron 4-OH-E2: 4 Hidroksiöstradiol 16-0H-E1: 16 Hidroksiöstron

Şekil 5. Östrojenin Oksidatif Metabolizması



E1: Östron E2: Östradiol COMT: Katekol O-metiltransferaz P 450: Sitokrom P-450
GST: Glutatyon S-transferaz

2.3.2. Östrojen ve Leptin

Leptin adipöz dokuda aktivite aromataz aktivitesini artırarak androstenediondan östrojen üretimini artırır. Beraberinde östrojen bağımlı meme kanserinde progresyona neden olur (57).

Leptin MCF-7 hücre serisinde MAPK yolağı üzerinden ER- α aktivitesini artırır (58). Leptin meme kanseri hücrelerinde antiöstrojen tedaviye dirence yol açabilir. Garofalo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MCF -7 meme kanseri hücre serilerinde leptinin antiöstrojen ICI182,780 (fulvestran)' in etkisini azalttığı gösterilmiştir (59).

2.4. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)

IGF-1 70 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir (60). Meme kanserini de içeren birçok hücre tipinde proliferasyona, diferansiyasyona ve apoptoza yol açar (61,62). IGF-1 tümör büyümesi ve metastazında ilerlemeye sebep olur (63). IGF-1 tümör büyüme ve gelişmesinden ER- α ile birlikte sorumludur (64,65). ER- α pozitif meme tümöründe ER- α ve IGF-1 R birlikte eksprese edilir ve östrojen maksimum hücre büyümesinde IGF-1 ile birlikte etki gösterir (66,67). Östrojen, IGF-1 reseptör ekspresyonunu uyarır. IGF-1 de ER yi aktive eder. ER aktivatörlerini ve ER düzenleyici proteinleri fosforile etmek yoluyla ER bağımlı transkripsiyonu etkili hale getirir (68,69).

2.5. İnsülin

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. Prekürsör bir molekül olan preproinsülin 11500 molekül ağırlığında bir peptiddir. Pankreasın beta hücresinin granüler endoplazmik retikulumu içerisinde preproinsülin mRNAsı ile kodlanır. Mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Proinsülin klatriin ile kaplanmış salgı granüllerinin bulunduğu golgi aparatında depolanır. Salgılanan molekülün olgunlaşması klatriin kılıfının kaybı ve proinsülinin insülin ve her iki peptid zincirini bağlayan bir peptid olan C peptide proteolitik parçalanması ile oluşur.

İnsülin etkisi insülinin hedef hücre membran yüzeyindeki reseptörüne bağlanması ile başlar. Vücuttaki birçok hücre yüzeyinde spesifik insülin reseptörü vardır. Yağ,

karaciğer ve kas hücrelerinin biyolojik yanıtları, insülinin membran reseptörüne bağlanması ile oluşur (70).

Obezite, yüksek karbonhidrat alımı ve devamlı dış kaynaklı aşırı insülin tedavisi gibi haller, dolaşımdaki insülin düzeyinin yüksekliği ve reseptöre bağlanmasının düşüklüğü ile karakterizedir (70).

Birçok Kuzey Amerikalı, aşırı kilolu ve fiziksel olarak inaktif olup yağlı ve yüksek glisemik indeksli karbonhidratla beslenmektedir. Bunlar insülin direnci ve hiperinsülinemiye neden olur (71,72). Yüksek insülin düzeyi kalp hastalıkları, diabetes mellitus ve kanseri de içeren bir takım dejeneratif hastalığa sebep olur (73,74,75). Obezite, kilo artışı (76,77) ve fiziksel inaktivite (78,79) insülin direncinin önemli çevresel nedenlerindendir. Dünya Sağlık Organizasyonu çalışma raporlarında obezitenin ve egzersiz yokluğunun kolon, meme, böbrek ve sindirim sistemi kanserlerini dörtte bir ile üçte bir oranında artırdığı belirtilmiştir (80). Obezite ve inaktivite postmenopozal meme kanseri gelişiminin önlenabilir en önemli nedenlerindendir.

Hiperinsülinemi ER durumuna bakılmaksızın meme kanseri rekürrens riski, mortalite ve VKİ (vücut kitle indeksi) ile koreledir (81).

2.6. Antropometrik Ölçümler

Vücut ölçümü ve meme kanserini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Meme kanseri risk artışı menopozal duruma göre değişmekle birlikte premenopozal kadınlarda fazla kilo ve yüksek VKİ düşük riskle ilişkiliyken postmenopozal kadınlarda risk artışıyla ilişkilidir (82).

2.6.1. Boy

Birçok çalışmada meme kanseri ve boy arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (83). Li ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada büyüme hormonu ve IGF-1'in gecikmiş etkisi incelenmiştir. Hipotezlerine göre bir kadın maksimum boya geç ulaşıyorsa meme maturasyonunun da geciktiği meme proliferasyonundan korunduğu belirtilmiştir (84).

Stoll ve arkadaşları iyi beslenmenin adolesan dönemde IGF-1 düzeyini ve büyümeyi artırdığını öne sürmüşler. IGF-1 ve seks steroidlerinin gelişen meme dokusunda mitojenik etkileri olduğunu ve epitelyal atipi ve karsinogenez riskini artırdığını düşünmüşlerdir (85).

2.6.2. Kilo

Birçok vaka kontrol çalışmasında postmenopozal kadınlarda kilo ve meme kanseri arasında belirgin pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (83). Kilolu postmenopozal kadınlarda periferik yağ dokusunda androjenin östrojene dönüşümü plazma östrojen düzeyinde artış, seks hormonu bağlayan globulinde azalma ve meme kanseri riskinde artış ile ilişkilidir. Kilolu premenopozal kadınlarda ise düzensiz menstrual sikluslar ve anovuluar dönemlerin artışı riski azaltmaktadır (86).

2.6.3. Vücut Kitle İndeksi

Menopoz sonrasında östrojen üretimi subkutan yağ dokusundan sağlanmaktadır. Postmenopozal kadınlarda periferik aromataz aktivitesi ve plazma östrojen düzeyleri ile vücut kitle indeksi koreledir. Aromataz, östrojen biyosentezinde, vücut yağ dağılımı ve düzenlenmesinde kritik rol oynar (87). Vücut kitle indeksi premenopozal kadınlarda meme kanseri riskiyle ters ilişkili iken post menopozal kadınlarda meme kanseri ile vücut kitle indeksi arasında pozitif ilişki vardır (47).

Peacock ve arkadaşları ilk olarak vücut kitle oranı, meme kanseri ve yaş arasındaki ilişkiyi incelemişler. 21–35 yaş arasında meme kanseri ve vücut kitle oranı arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. 36–45 yaş grubunda ise herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (88).

2.6.4. Bel Kalça Oranı

Birçok çalışmada artmış abdominal yağ depolanması veya santral adipozitenin postmenopozal meme kanseri riskinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir (82).

Santral vücut yağ dağılımı insülin direnci, hiperinsülinemi, seks hormonu bağlayan globulin düzeyinde azalma, androjen düzeylerinde artış ve adipoz dokuda androjenden

östrojene dönüşümde artışı içeren birçok hormonal ve metabolik değişiklikle ilişkilidir (89). Santral adipoziteye sahip kadınlarda, yağ dağılımının alt ekstremitelerde, kalça, baldırda daha fazla olduğu kadınlara göre meme kanseri riski artmıştır. Abdominal yağ depolanması diabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile de ilişkilidir (90).

Nurses Health Study’de 30–55 yaş arası kadınlarda bel çevresi ve bel kalça oranının meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (91).

Vaka kontrol çalışmalarında bel çevresi ve bel kalça oranının postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Premenopozal meme kanseri vakaları incelendiğinde ise meme kanseri riskiyle bel kalça oranı arasında zayıf bir ilişki tespit edilmiş ya da ilişki bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda bel kalça oranının ve bel çevresinin meme kanseri riski için vücut kitle oranına göre daha güçlü bir prediktif faktör olduğu bildirilmiştir (82). Bel çevresinin ise bel kalça oranına göre meme kanseri riskiyle daha çok ilişkili olduğu tespit edilmiştir (91).

Sonuç olarak postmenopozal kadınlarda artmış santral obeziteye sahip olmanın düşük santral yağlanmaya sahip olmaya göre meme kanseri riskini 1,4–5,2 kat artırdığı gösterilmiştir (89).

3. AMAÇ

Obesite postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişimi için risk faktörüdür. Meme kanseri gelişimi yanında sağ kalımın azalmasıyla da ilişkilidir (18). Postmenopozal obez kadınlarda adipöz dokuda androstenediondan östron oluşumu ve yüksek östrojen düzeyleri sonucunda meme kanseri riskinde artış görülmektedir. Yine adipöz dokuda üretilen ve adipositokin olan leptinin tümör hücre büyümesine migrasyonuna, invazyonuna, anjiyogeneze neden olarak meme kanserinin progrese olmasına sebep olduğu bilinmektedir (49,50).

Üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri, postmenopozal hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında kullanılmaktadır (18). Aromataz inhibitörleri postmenopozal kadınlarda aromatazı inhibe veya inaktive ederek plazma östrojen düzeylerini azaltır (21). Postmenopozal kadınlarda periferal aromataz aktivitesi ve plazma östrojen düzeylerinin vücut kitle indeksiyle korele olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı aromataz inhibitörü kullanan postmenopozal meme kanserli hastalarda östrodiol, leptin, insülin ve IGF-1 düzeylerinde meydana gelen değişimler ile bunların kilo, vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranı gibi antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

4. MATERYAL VE METOD

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilmiş ve adjuvan aromataz inhibitörü (letrozol, anastrozol) kullanacak olan, hormon reseptörü pozitif postmenopozal meme kanserli 39 hasta çalışmaya alındı. Yaş, tümör patolojisi, grade, hormon reseptör pozitifliği (ER, PR, Cerb B2), adjuvan kemoterapi ya da radyoterapi uygulanması bilgilerine Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşiv dosyalarından ulaşıldı.

Çalışma öncesi bazal, 0, 3 ve 6. aylarda kilo, boy, bel- kalça oranı (BKO), vücut kitle indeksi (VKİ) ölçülerek kaydedildi. Bel çevresi 12. kosta alt sınırı ile spina iskiadika arasındaki mesafenin tam ortasından ölçüldü. Kalça ölçümü ise kalçanın en geniş yerinden trokanter majorlerden ölçüldü. Vücut kitle indeksi Qutelet indeksi kullanılarak hesaplandı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından aynı ölçüm aletleri kullanılarak yapıldı.

$$\text{Qutelet indeksi} = \text{kilo (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$$

Serum östradiol, leptin, insülin ve IGF 1 düzeyleri çalışmak için 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Bu kanlar santrifüj edilip serumlarına ayrıldıktan sonra -70 C'de saklandı. Daha sonra hepsinde ilgili hormon düzeyleri çalışıldı. Venöz kan örnekleri 3. ve 6. aylarda yeniden alınarak -70 C'de saklandı. Çalışma sonunda tüm kanlar Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında topluca çalışıldı.

Leptin ve IGF-1 düzeyleri AssayMax Human Leptin (Cat. No: EL2001-1) ve Assay Max Human IGF-1 (Cat. No: EI1001-1) (Assay Pro, USA) kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. İnsülin ve Östradiol analizleri ise Cobas Insulin (Lot No: 1201547) ve Östradiol (Lot No: 03000079) (Roche Diagnostics, Germany) kitleri kullanılarak Modüler E170 analizöründe (Roche Diagnostics, Germany) kemilüminesan yöntemle gerçekleştirildi.

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 29.05.2010 tarihinde 2009 / 278 karar sayısı ile onay alındı.

İstatiksel Analiz:

Çalışmanın istatistiği Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi İstatistik Bölümünde yapıldı. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapılırken ortalama, standart deviyasyon, ortanca ve güven aralığı bulundu. Normal dağılıma uyan parametreler Student T test, normal dağılıma uymayan parametreler ise Mann Whitney U, Wilcoxon testleri ile değerlendirildi. Vücut kitle indeksine göre leptin ve östradiol değişimine varyasyon analizi ile bakıldı. Antropometrik ölçümler ve hormonal değerler arasındaki ilişkiye Pearson korelasyon analizi ile bakıldı. Tüm analizler SPSS 15.0 for Windows istatistik programında % 95 güven düzeyinde yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya aromataz inhibitörü kullanan 39 meme kanseri hastası dahil edildi. Hastaların 20'si (% 51) letrozol, 18'i (% 46) anastrozol, 1'i (%3) ise eksemestan kullandı. Hastaların median yaşı 61 (47–84), kilo değeri 79 (49-105), bel ölçümü 108 (84-135), kalça ölçümü 108 (85-140), bel kalça oranı 0,94 (0,77-1,20), vücut kitle indeksi 31,2 (22,5-43,5), östradiol değeri 16,2pg/ml (5,05-46,04), leptin değeri 5,6 ng/ml (1,97-74,04), insülin değeri 5,78 μ U/ml (0,97-22,2) ve IGF1 değeri 94 ng/ml (62,27-369,5) olarak tespit edildi (bkz. Tablo 4).

Antropometrik ölçümler ile östradiol, leptin, insülin, IGF-1 arasında ilişki olup olmadığı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kilo ile bel ölçümü, kalça ölçümü, VKİ arasında 0. , 3. ve 6. aylarda pozitif korelasyon olduğu görüldü. Kilo ölçümü ve leptin düzeyinde 3. ayda pozitif korelasyon, bel ölçümü ile kalça ölçümü ve VKİ arasında tüm aylarda pozitif korelasyon tespit edildi. 0 ve 3. ayda bel ölçümü ile leptin arasında pozitif korelasyon mevcuttu.. Kalça ölçümü ve VKİ arasında 3. ve 6. aylarda pozitif korelasyon, kalça ölçümü ile leptin ve insülin arasında 3. ayda pozitif korelasyon olduğu görüldü. Yine 3. ayda VKİ'nin leptin düzeyi ile korele olduğu tespit edildi (bkz Tablo 6).

Östradiol düzeylerinin 0. ile 3. ay ($p < 0.05$) ve 0. ile 6.ay ($p < 0.05$) karşılaştırılması sonucu anlamlı olarak azaldığı saptandı. Leptin düzeylerinde görülen artışın 0. ile 3. ay

arasında anlamlı olmadığı ancak 0. ile 6. ay değerler karşılaştırıldığında ($p < 0.05$) arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu. İnsülin ve IGF 1 değerlerinin takip süresince anlamlı olarak değişmediği gösterildi. (bkz. Grafik 1,2,3,4,5,6,7) Kilo, bel kalça oranı, bel çevresi, VKİ ölçümlerinde de anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Yine başlangıç kilosunu fazla, VKİ yüksek ($VKİ > 29$) olan hastalarla, bu değerleri düşük ($VKİ \leq 29$) tespit edilen hastalar arasında leptin ve östrodiol düzeyi baskılanması arasındaki ilişkiye bakıldı. VKİ'ye göre östrodiol baskılanması arasında anlamlı fark bulunmazken ($p > 0,05$) VKİ 30 ve üzeri olanlarda 3. ayda leptin düzeyindeki artışın anlamlı olduğu tespit edildi.(bkz. Tablo7-8)

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Klinik Parametreleri

	Hasta sayısı (n)	%
ER pozitif	34	87
PR pozitif	38	97
Cerb B2 pozitif	14	35
Grade		
1	2	5
2	21	54
3	1	3
Bilinmeyen	15	38
Patoloji		
İnvaziv duktal karsinom	22	57
Diğerleri	17	43
Aromataz İnhibitörü		
Anastrazol	18	46
Letrozol	20	51
Eksemestan	1	3
Adjuvan Kemoterapi	32	82
Adjuvan Radyoterapi	14	36

Tablo 5. Antropometrik Ölçümler ile Hormon Düzeyleri Arasındaki İlişki *

	0. AY		3. AY		6. AY	
	r	p	r	p	r	p
Kilo-E2	0,2	0,1	0,06	0,8	-0,2	0,3
Kilo-leptin	0,2	0,2	0,4	<0,05	0,2	0,5
Kilo-insülin	0,2	0,2	0,4	0,07	0,2	0,5
Kilo-IGF 1	-0,1	0,4	0,1	0,4	-0,01	0,9
Bel ölçümü-E2	0,2	0,2	0,009	0,9	-0,2	0,4
Bel ölçümü-leptin	0,4	<0,05	0,6	<0,05	0,02	0,9
Bel ölçümü-insülin	0,1	0,3	0,4	0,06	-0,05	0,8
Bel ölçümü- IGF 1	-0,1	0,5	-0,1	0,5	-0,1	0,6
BKO-E2	-0,05	0,7	-0,3	0,2	-0,3	0,2
BKO- Leptin	0,1	0,5	0,2	0,3	0,1	0,7
BKO- İnsülin	-0,1	0,5	0,1	0,5	0,02	0,9
BKO- IGF1	0,02	0,9	0,06	0,8	0,1	0,6
VKİ- E2	0,1	0,5	-0,03	0,9	-0,3	0,3
VKİ- Leptin	0,1	0,4	0,5	<0,05	-0,09	0,7
VKİ- İnsülin	0,05	0,7	0,4	0,05	-0,1	0,6
VKİ- IGF1	-0,08	0,6	-0,2	0,3	-0,1	0,6

* Analizler Pearson Korelasyon Analizi ile yapılmıştır.

Tablo 6. Serum Östradiol, Leptin, İnsülin, IGF-1 Düzeylerinin ve Antropometrik Ölçümlerin Bazale Göre 3. ve 6. Aylardaki Değişimi

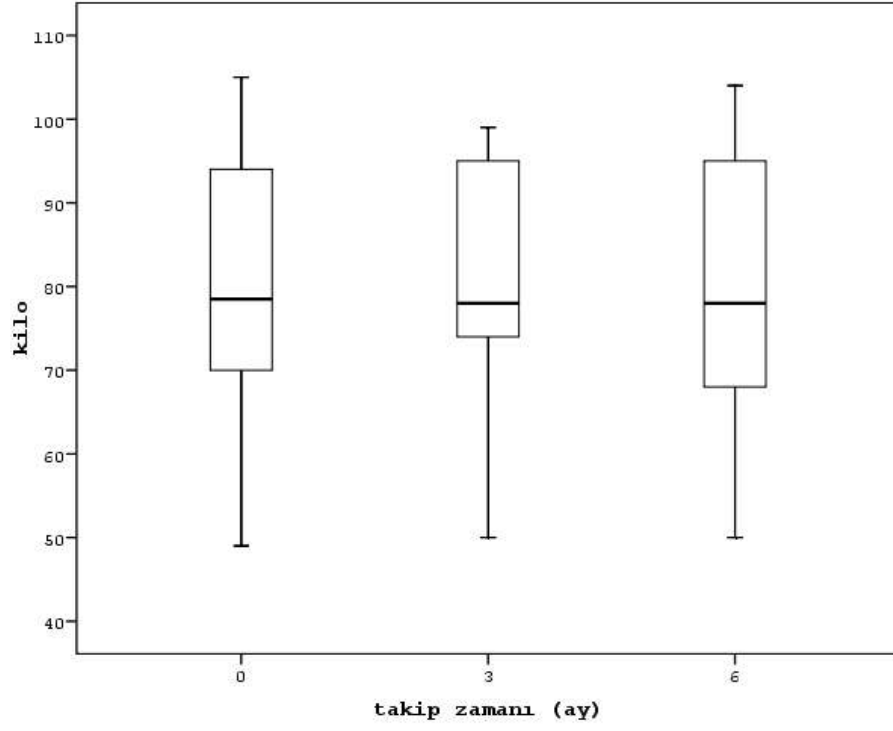
	0. ay (Mean ± SD) (min-max)	3. ay (Mean ± SD) (min-max)	6. ay (Mean ± SD) (min-max)	p (0-3)	p (0-6)
Kilo	81,7 ± 13,5 (49-105)	82 ± 13,3 (50-99)	80,6± 16,2 (50-104)	0,49	0,24
Bel Ölçümü	107,1 ± 14,0 (84-135)	107 ± 13,3 (85-133)	106,2±14,3 (83-135)	0,7	0,5
Kalça Ölçümü	106,7 ± 11,9 (85-140)	107,6 ± 11,3 (85-130)	107,1 ± 13,2 (85-132)	0,2	0,01
BKO	0,99 ± 0,08 (0,7-1,2)	0,98 ± 0,09 (0,8-1,2)	0,99 ± 0,09 (0,9-1,1)	0,3	0,01
VKİ	33,1 ± 6,1 (24,5-43,5)	33,2 ± 6,08 (24,5-43,5)	32,5±6,22 (24,5-43)	0,4	0,13
Östradiol (pg/ml)	17,9 ± 10,3 (5-46)	8,49 ± 5,78 (5-35,3)	10,39±8,0 (5-35,4)	<0,05	<0,05
Leptin (ng/ml)	12,8 ± 13,9 (1,9-74)	20,3 ± 24,9 (1,4-106,7)	23,2 ± 28,7 (2,5-99,5)	0,1	<0,05
İnsülin (µU/ml)	7,5 ± 5,8 (0,97-27)	7,7 ± 6,1 (0,2-3)	6,8 ± 5,5 (2,1-26,7)	0,9	0,35
IGF-1 (ng/ml)	111,1 ± 68,9 (62,2-169,5)	108,1 ± 78,6 (2,2-462)	87,5 ± 16,1 (64,5-374)	0,7	0,5

Tablo 7. Vücut Kitle İndeksine (VKİ) Göre Östrodiol Düzeyi Değişimi

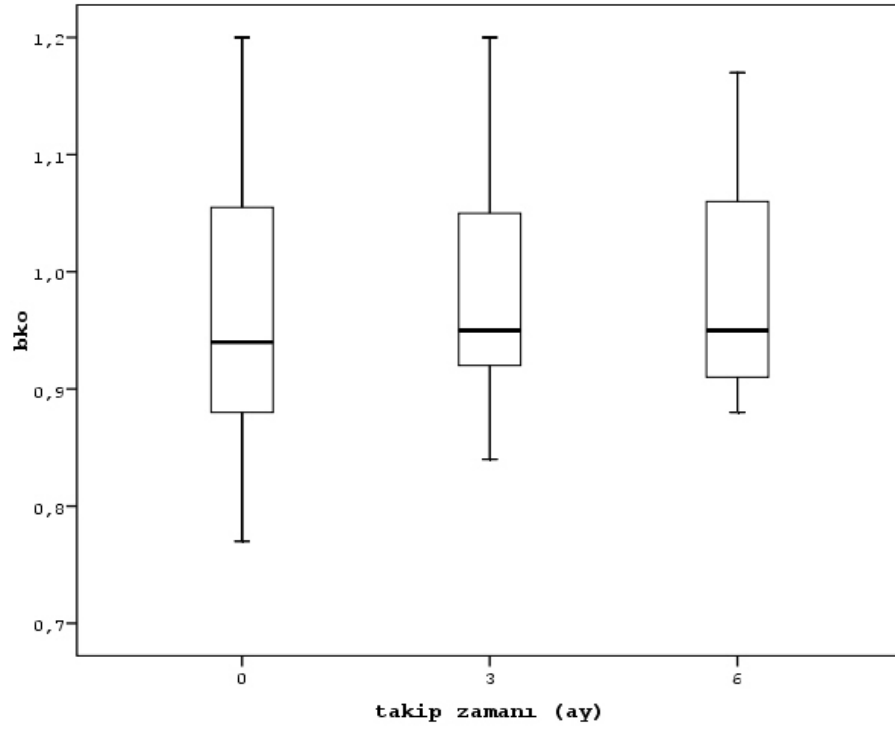
	n	VKİ ≤ 29	n	VKİ ≥ 30	F	p
Östradiol (pg/ml)						
Başlangıç	17	17,3±9,5	19	18,5±10,4	–	–
3. ay	15	7,5±3,4	16	9,5±7,5	0,91	>0,05
6. ay	10	10,8±7,3	10	11,0±9,4	0,16	>0,05

Tablo 8. . Vücut Kitle İndeksine (VKİ) Göre Leptin Düzeyi Değişimi

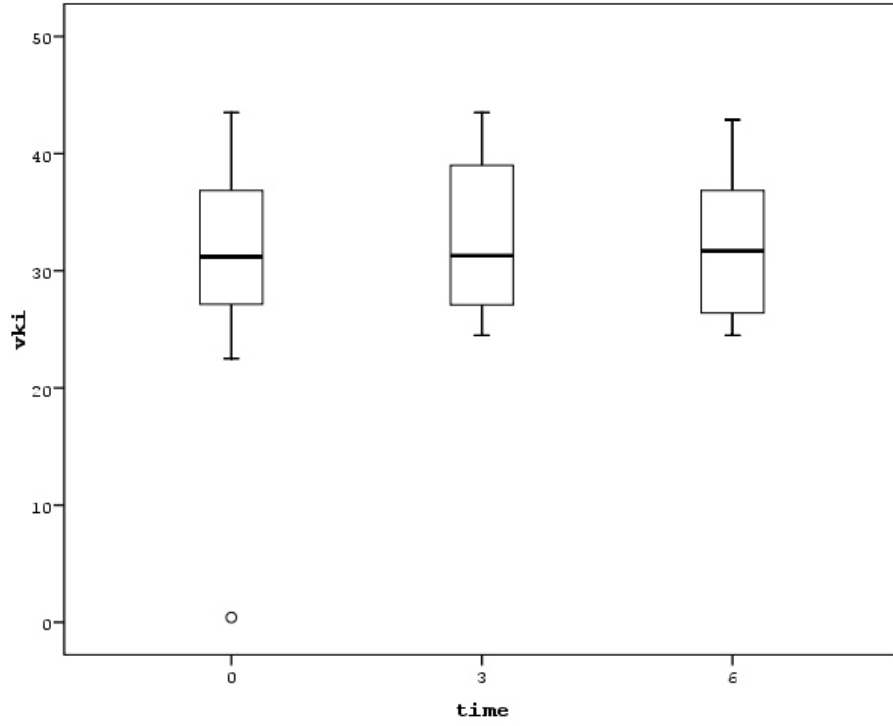
	n	VKİ ≤ 29	n	VKİ ≥ 30	F	p
Leptin (ng/ml)						
Başlangıç	17	10,4±16,7	19	15,0±11,8	–	–
3. ay	15	9,1±6,8	16	26,7±24,4	6,53	<0,05
6. ay	10	20,7±33,5	10	24,2 ±27,3	0,76	>0,05



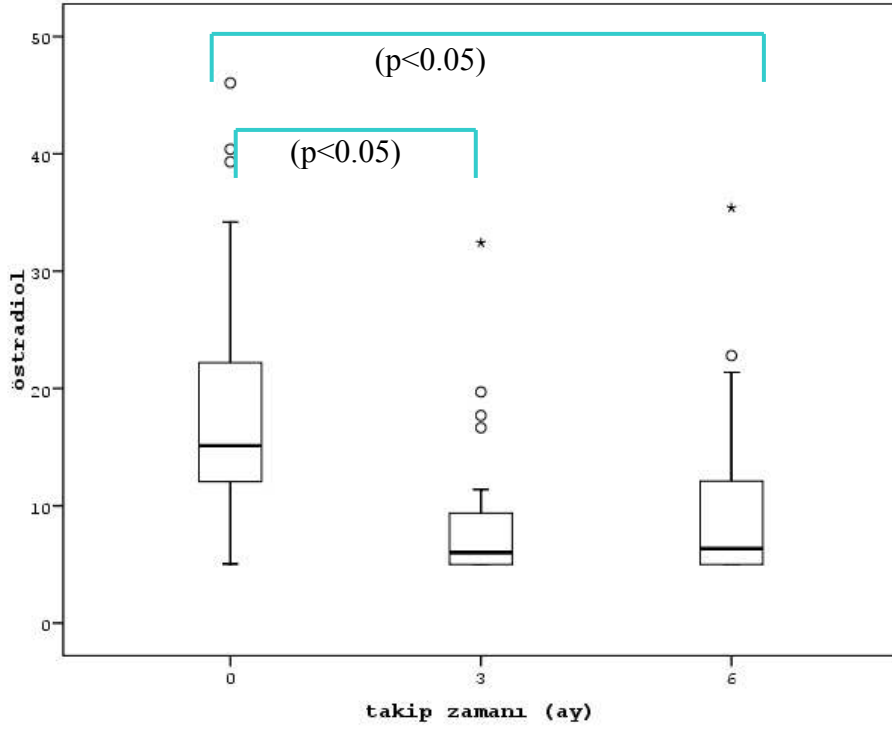
Grafik 1. 0. , 3. ve 6. Aylardaki Kilo Değişimi



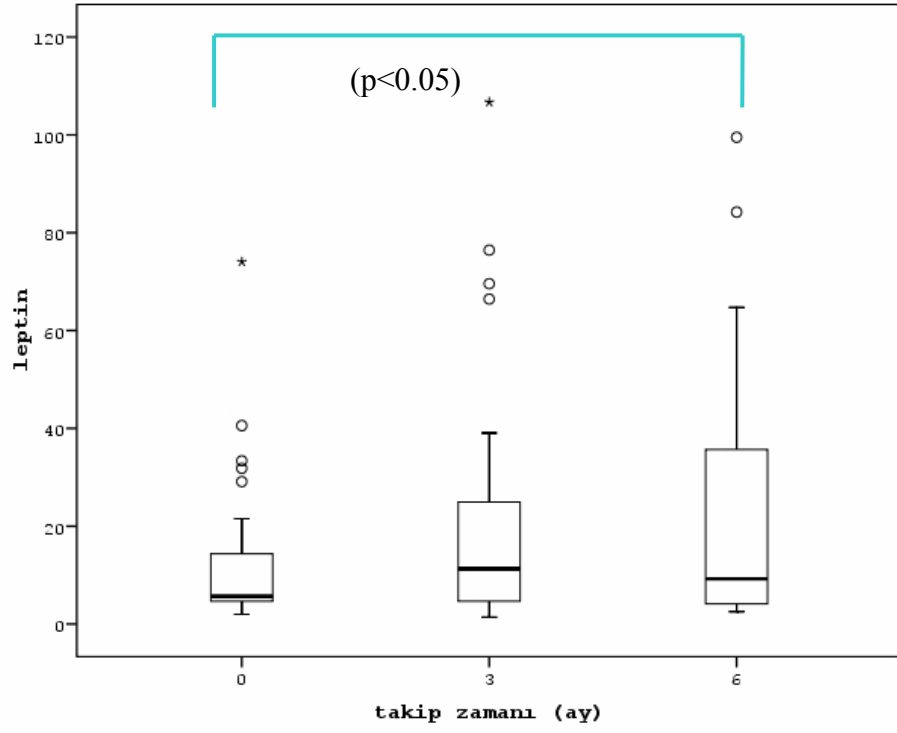
Grafik 2. 0. , 3. ve 6. Aylardaki Bel Kalça Oranı Değişimi



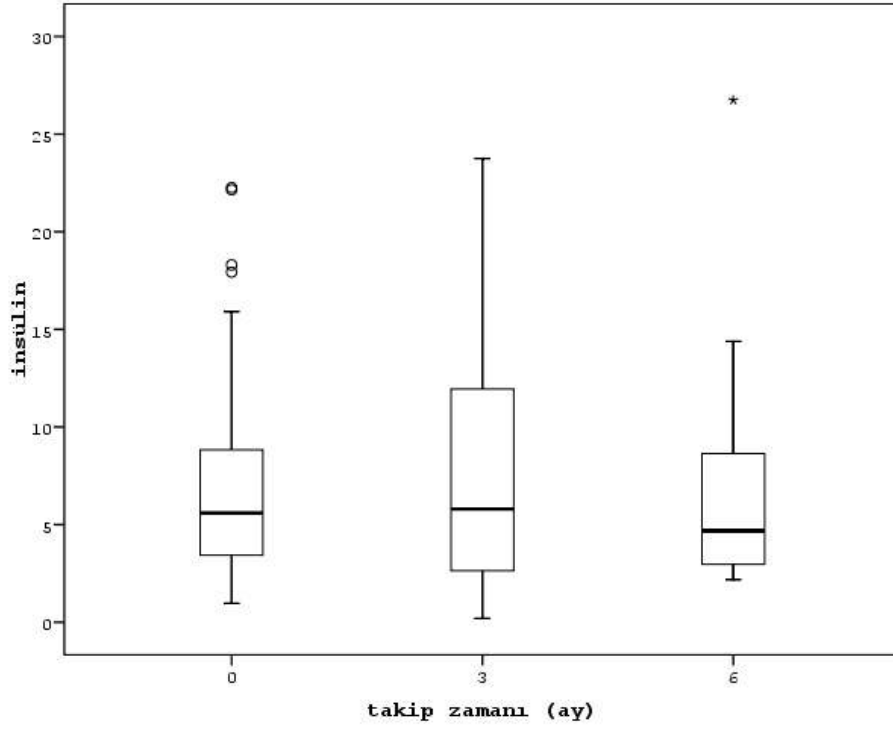
Grafik 3. 0. , 3. ve 6. Aylardaki Vücut Kitle İndeksi Değişimi



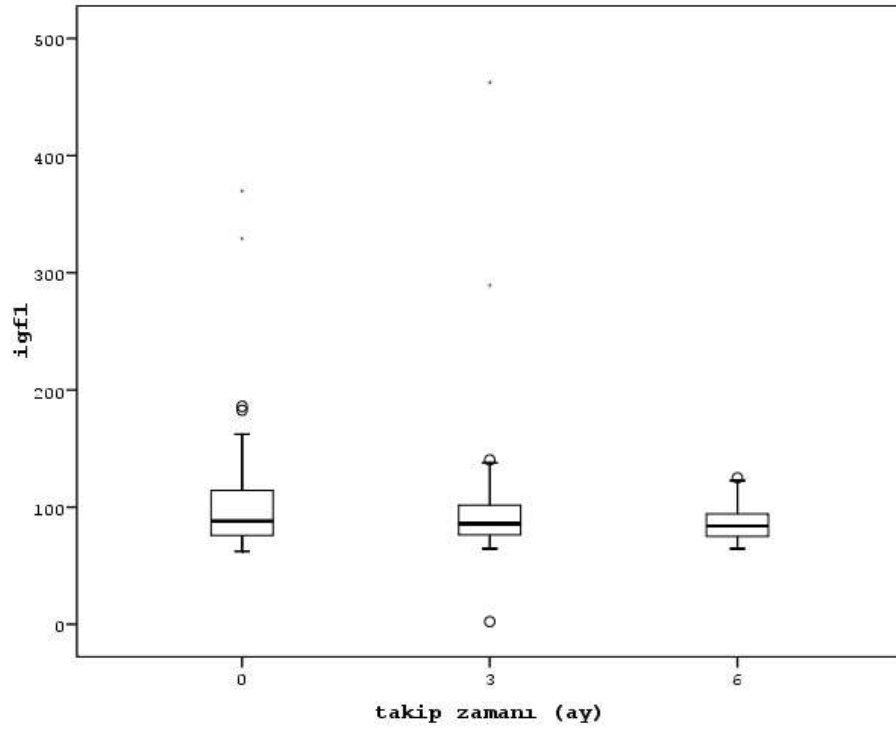
Grafik 4. 0. , 3. ve 6. Aylardaki Östradiol Düzeyi Değişimi



Grafik 5. 0. , 3. ve 6. Aylardaki Leptin Düzeyi Değişimi



Grafik 6. 0. , 3. ve 6. Aylardaki İnsulin Düzeyi Değişimi



Grafik 7. 0, 3. ve 6. Aylardaki İGF-1 Düzeyi Değişimi

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite, postmenopozal kadınlarda meme kanseri için risk faktörü olmakla birlikte rekürrens riskinde artışla da ilgilidir (18). Menopoz sonrası obez kadınlarda artmış östrojen üretimi meme kanseri riskiyle ilişkilidir. Meme kanseri riski ve prognozunda östrojen dışında obezite ile ilişkili diğer faktörler, insülin, leptin ve adiponektin gibi adipositokinler, inflamatuvar belirteçler ve interlökinler etkilidir (92). Meme kanseri ve obezite arasındaki ilişki kompleks olup östrojen, insülin, IGF-1 ve leptin gibi faktörler de meme kanseri patolojisinde rol alırlar (93). Aromataz inhibitörü kullanan meme kanserli hastalarda bu faktörlerin değişimini irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda aromataz inhibitörü ile tedavi edilen 39 postmenopozal meme kanseri hastasının 6 ay sonundaki antropometrik ölçümleri, serum leptin, östrodiol, IGF- 1 ve insülin düzeyleri değerlendirildi. Hastaların 0. , 3. ve 6. ay östrodiol değerleri ölçüldüğünde 3. ve 6. ayda östrodiol düzeyinde azalma leptin değerlerinde ise (6. ayda) hafif bir artış tespit edildi. Antropometrik ölçümlerin ise takipte değişmediği gözlemlendi.

Adipöz dokudan salgılanan leptinin hücre proliferasyon, anjiyogenez ve invazyonunu aktive ettiği gösterilmiştir (53,59). Östrojen ve leptinin birbirini etkilediği, östrojenin adipositlerde leptin mRNA ve protein sentezini upregüle ettiği Ob R ekspresyonunu düzenlediği bilinmektedir. Catalano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MCF- 7 meme kanseri hücre serilerinde leptinin aromataz aktivitesini indüklediği, östrodiol sentezini artırdığı ve östrojen bağımlı meme kanseri progresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (58).

MCF- 7 hücre serilerinde leptin reseptörü eksprese edildiği ve leptinin hücre büyümesini artırdığı tespit edilmiştir. Garafalo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MCF- 7 hücre serisi bir antiöstrojen olan ICI 182.780 (fulvestran) 'e maruz bırakılmış. ICI 182.780 'in E2 reseptör alfa bozunmasını indüklediği ve nükleer östrojen reseptör alfa ekspresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Çalışmanın devamında bu hücrelere leptin eklenmiştir. Leptinin, ICI 182.780'in E2 reseptör alfa üzerindeki etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Yüksek leptin düzeylerinin obez meme kanseri hastalarında antiöstrojen direnci gelişmesine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (59).

Tessitore ve Vizio'nun meme kanseri hastalarında yaptığı çalışmada meme kanserli hastalarda plazma leptin ve yağ dokuda m RNA ekspresyonu sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş. Plasma leptin düzeyinin, meme kanseri hastalarında prognostik işaret olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (94). Marttunen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 postmenopozal meme kanseri hastası tamoksifen ve toremifen ile tedavi edilmiş. 6 haftalık tedavi sonrası serum leptin konsantrasyonunun belirgin arttığı gösterilmiş. Antiöstrojenlerin serum leptin sentez ve salınımını artırdığı düşünülmüştür (95). Yine Özet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre meme kanseri hastalarında serum leptin düzeyleri yüksek bulunurken tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarında bu yüksekliğin daha belirgin olduğu gösterilmiş. Bu yükselmenin mekanizmasının açık olmadığı tamoksifenin östrojen reseptörü üzerinden leptin m RNA sentezini artırabileceği düşünülmüştür (96).

Aromataz inhibitörleri ve tamoksifenle yapılan diğer bir çalışmada ise 89 postmenopozal metastatik meme kanseri hastasında tamoksifen, anastrozol, letrozol, formestan ve eksemestan tedavisi verilerek leptin düzeyleri karşılaştırılmış. 3 aylık takip sonrasında diğer aromataz inhibitörleri ve tamoksifenle tedavi edilenlerde leptin düzeyleri değişmezken eksemestan ile tedavi sonrası leptin düzeylerinde azalma tespit edilmiş. Bu azalmanın eksemestanın zayıf androjenik etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (97). Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda aromataz inhibitörü kullanan meme kanserli hastalarda leptin ile birlikte östradiol, insülin ve IGF-1 düzeyleri de değerlendirildi. 6 aylık takip sonrası östradiol düzeylerinde azalma tespit edilirken leptin düzeyinde 3. ayda fark yokken 6. ayda artış tespit edildi. Leptin reseptörlerinin de etkinliği düşünüldüğünde leptin düzeyindeki artışın leptin reseptör ekspresyonundaki değişme ile birlikte olup olmadığı ve aromataz inhibitörü tedavisine dirençle ilişkisi araştırma konusudur.

ATAC çalışmasının retrospektif analizinde Sestak ve arkadaşları VKİ'nin prognostik etkilerini rapor etmişler. VKİ >35 kg/m² olan hastalarda rekürrens ve uzak rekürrens VKİ < 23 kg/m² olan hastalara göre daha fazla görülmüş. Anastrozol alan kadınlarda da yüksek VKİ rekürrens riskiyle ilişkilendirilmiş. Fakat tamoksifen alanlarda bu ilişki tespit edilmemiş (18). Pfeiler ve arkadaşları Austrian Breast Cancer Study' de benzer bulguları rapor etmişler (98). Anastrozol kullanan kilolu hastalarda kilo fazlalığı rekürrens ve ölümle ilişkiliyken aynı ilişki tamoksifen kullananlarda tespit edilmemiş.

Kilolu ve obez hastalarda sağ kalım üzerinde anastrozol tamoksifenden daha az etkili görülmüş. Goodwin P. bu bulgunun obez kadınlarda standart doz anastrozolün yetersiz aromataz supresyonu yaptığı şeklinde açıklanabileceğini ve bu bulgular ve görüş doğruysa aromataz inhibitörü dozunun artırılmasıyla tedavinin daha etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Goodwin tarafından belirtilen diğer bir düşünce ise kilolu kadınlarda IGF- 1 ve insülin gibi obezite ile ilişkili diğer faktörlerin yüksek olması ve bunların östrojen sinyal yolakları ile ilişkisiyle tümör büyümesinin stimule edildiğidir. Bu düşünce çalışmalarla doğrulanırsa obeziteyle ilişkili faktörler tedavide hedef olacaktır (99).

Çalışmamızda başlangıç kilosu fazla, VKİ yüksek olan hastalarla, bu değerleri düşük tespit edilen hastalar arasında leptin ve östrodiol düzeyi baskılanması açısından fark bulunamadı. Kilolu meme kanseri hastalarında, standart doz aromataz inhibitörünün östrojen düzeylerinde tam supresyon yapabilmesi için yeterli olabileceği gösterildi. Bundan sonra yapılacak çalışmalar, daha agresif östrojen supresyon tedavisiyle obez meme kanserli hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilip edilemeyeceğini gösterecektir.

Birçok vaka kontrol çalışmasının dahil edildiği havuz analizde postmenopozal meme kanseri ile kilo arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (100). Nurses Health Study' de 333097 hasta 1986- 1994 yılları arasında takip edilmiş. Kalça evresi ve premenopozal meme kanseri arasında ters ilişki tespit edilirken postmenopozal kadınlarda bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı meme kanseri risk artışıyla ilişkili bulunmuştur. Bu pozitif ilişki hormon replasman tedavisi kullanmayan kadınlarda daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda bel çevresi ve VKİ arasında yüksek korelasyon tespit edilmiştir. VKİ ve postmenopozal meme kanseri riski arasında da pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (91). Dutch Dom kohort çalışmasında ortalama 10,6 yıl takip sonunda bel- kalça oranının postmenopozal meme kanseriyle pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (101). Yine Iowa Women's Health Study'de bel- kalça oranı postmenopozal meme kanseri riskiyle ilişkili bulunmuş (102). Pozitif aile hikayesi olan kadınlarda bu ilişkinin daha kuvvetli olduğu belirtilmiştir (103).

Artaç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aromataz inhibitörüyle tedavi edilen 60 metastatik meme kanseri hastasında VKİ, bel- kalça oranı, leptin ve östrodiol arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Leptin düzeyinin > 19,4 pg/ ml olduğu hastalarda bel kaça oranının prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bel- kalça oranı < 0.92'de sağkalım 726 gün iken

Bel- kalça oranı > 0.92'de 1184 gün olarak rapor edilmiştir. Aromataz inhibitörü ile tedavi edilen metastatik meme kanseri hastalarında serum leptin düzeyinin ve bel- kalça oranının birlikte prognostik belirteç olabileceği gösterilmiştir (104).

Bu çalışma literatürde aromataz inhibitörü kullanan meme kanserli hastalarda antropometrik ölçümler ile hormonal değişimlerin ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Mevcut bulgular ışığında meme kanseri, obezite, obezite ile ilişkili faktörler (IGF-1 ve insülin gibi) ve leptin arasındaki ilişki kompleks olup henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada 6 aylık takip süresince antropometrik ölçümlerde, insülin ve IGF-1 düzeylerinde anlamlı fark tespit edilmezken östradiol düzeyinde azalma leptin düzeyinde ise 6. ayda anlamlı artış tespit edildi. VKİ 30 ve üzerinde olanlarda 3. aydaki leptin düzeyi artışı istatistiki olarak anlamlı saptandı. Bu sonuçlar; VKİ ile leptin düzeyi arasında ilişki olduğunu ortaya koyan diğer çalışmalarla korele bulundu. Aromataz inhibitörü kullanan hastalarda BKO, VKİ, leptin ve östradiol düzeylerinin prognostik bir belirteç olup olmadıklarını belirlemek için daha fazla hastayı kapsayan ve daha uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Aromataz enzimi östrojen üretimi yanında vücut yağ dağılımının düzenlenmesinde rol oynar. Post menopozal kadınlarda periferal aromataz aktivitesi ve plazma östrojen düzeylerinin vücut kitle indeksiyle korole olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı aromataz inhibitörü kullanan meme kanserli hastalarda östradiol, leptin, insülin ve IGF-1 düzeylerinde meydana gelen değişimler ile bunların kilo, vücut-kitle indeksi ve bel-kalça oranı gibi antropometrik ölçümler arasındaki ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilmiş ve adjuvan aromataz inhibitörü (letrozol, anastrozol) kullanacak olan, hormon reseptörü pozitif postmenopozal meme kanserli 39 hasta çalışmaya alındı. Çalışma öncesi bazal, 3. ve 6. aylarda kilo, boy, bel-kalça oranı (BKO), vücut-kitle indeksi (VKI) ölçülerek kaydedildi ve serum östrodiol, leptin, insülin ve IGF-1 düzeyleri çalışmak için 12 saat açlık sonrası kan alındı. Bu kanlar santrifüj edilip serumlarına ayırdıktan sonra -70°C 'de saklandı ve daha sonra hepsinde ilgili hormon düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Hastaların median yaşı 61 (47-84) olarak bulundu. Hastaların 21'i (%51) letrozol, 18'i (%46) anastrozol, 1'i (%3) eksemestan kullandı. Takip süresince kilo, BKO, VKI ölçümlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Östradiol düzeylerinin 0. ile 3. ay ($p<0.05$) ve 0. ile 6. ay ($p<0.05$) karşılaştırılması sonucunda anlamlı olarak azaldığı saptandı. Leptin düzeylerinde görülen artışın 0. ile 3. ay arasında anlamlı olmadığı, ancak 0. ile 6. ay arası değerler karşılaştırıldığında ($p<0.05$) aradaki farkın anlamlı olduğu bulundu. İnsülin ve IGF-1 değerlerinin takip süresince anlamlı olarak değişmediği gösterildi.

Sonuç: Aromataz inhibitörlerini kullanan meme kanserli hastalarda belirgin kilo, BKO ve VKI değişimi olmadığı gösterildi. Östradiol düzeylerindeki azalmanın ve leptin düzeylerindeki artışın prognostik bir anlamı olup olmadığını belirlemek için hastalarımızın daha uzun süreli takibi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, aromataz inhibitörleri, leptin, östradiol, insülin, IGF-1, antropometrik ölçümler

8. ABSTRACT

Background: Aromatase enzyme produces estrogen and also takes role in setting up the distribution of adipose tissue in the body. It has been showed that peripheral aromatase activity and plasma estrogen levels correlates with body mass index in post menopausal women. The aim of this study is to define estradiol, leptin, insulin, IGF-1 level changes in women with breast cancer taking aromatase inhibitor and the relationship of these with anthropometric measurements like weight, body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR).

Material-Methods: This study includes 39 patients with hormone receptor positive breast cancer treated adjuvant aromatase inhibitor (letrozol, anastrozol) followed at Selcuk University Department of Medical Oncology policlinic. We measured weight, height, waist to hip ratio (WHR), body mass index (BMI) at the begining of the study and in 3. and 6. months. Blood samples taken to assay serum estradiol, leptin, insulin, IGF-1 levels after 12 hours hunger. After centrifugation the serum samples kept in -70°C and then samples used for assay.

Results: The median age of patients was 61 (range 47-84). 21 patients used letrozol (51 %), 18 patients used anastrozol (46 %), 1 patient used exemestane (%3). During the follows weight, WHR, BMI measurements did not show statistically meaningful difference. Estradiol levels compared 0. and 3. month ($p<0.05$) also 0. and 6. month ($p<0.05$). Statistically meaningful decrease found in estradiol levels. Increase in leptin level wasn't meaningful in the 0. and 3. month compares. But in the 0. and 6. month compares leptin level increase was meaningful. ($p<0.05$) Insulin and IGF-1 levels did not change during the follow up.

Conclusion: This study showed that weight, WHR, BMI didn't significantly changed in patients with breast cancer using aromatase inhibitors. In order to have an idea about the prognostic value of decrease in estradiol levels and increase in leptin levels we need long term follow up of these patients.

Keywords: Breast cancer, aromatase inhibitor, leptin, estradiol, insulin, IGF-1, anthropometric measurement

KAYNAKLAR

- 1) T. C Sağlık Bakanlığı, Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı, 2004- 2006 Yılları Türkiye kanser insidansı
- 2) Conzen S.D, Grushko T.A and Olopade O.I, Cancer of the breast, 1595- 1654
- 3) Tannock IF, Hill RP 1992 The basic science of Oncology. 2end ed. Newyork, Mc Graw-Hill
- 4) Macklin MT. 1959Comparison of the number of breast cancer deaths observed in relatives of patients and the number expected on the basis of mortality rates. JNCI. 22 927- 940
- 5) Ottman R, King M, Pike Vic et al: Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. Lancet ii: 556–559, 198.
- 6) Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. 1994. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA- 2 to chromosome 13q. Science 265: 2088- 2090
- 7) Cohen LA, Kendal ME, Zang E et al: Modulation of N-nitrosomethylurca induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. JNCI 1991; 83: 496–498
- 8) Reichman ME, Judcl JT, Lonscope C et al.1993. Effects of alcohol consumption plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. J Natl Cancer Inst;85: 722- 726
- 9) Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. 1993. Breast cancer after treatment of Hodgkins disease. JNCI 85: 25- 29
- 10) Kvens JS, Wennberg JE, McNeil BJ. 1986.The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. N Eng J Med 315: 810- 815
- 11) Calle EE, Rodriquez C, Walker- Thurmond K, Thun MJ. 2003 Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Eng J Med 348: 1625- 1638
- 12) Cleary MP, Maihle NJ. 1997. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. Proc Soc Exp Biol Medical 216: 28- 43
- 13) Harvie M, Hooper L, Howell AH. 2003. Central obesity and breast cancer risk a systematic review. Obes Rev 4: 157- 173
- 14) Stephenson GD, Rose DP. 2003. Breast cancer and obesity: an update. Nutr Cancer. 45: 1- 16

- 15)** Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. 2002 Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 94: 606- 616
- 16)** Miller WR. 2004. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18: 1- 32
- 17)** Obesity, Adipocytokines, and Breast Cancer
www.rndsistemas.com/cb_detail_objectname_cb08i3_ObesityAdipocytokines.aspx
- 18)** Sestak I, Distler W, Forbes F. J, Dowsett M, Howell A, Cuzick J.2010. Effect of Body Mass Index on Recurrences in Tamoxifen and Anastrozole Treated Women: An Exploratory Analysis From the ATAC Trial. *American Society of Clinical Oncology*
- 19)** Haydaroğlu A. 2007. 1. Ulusal meme kanseri konsensusu, 16- 19
- 20)** Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. 2005 American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer status report 2004. *J Clin Oncol*;23.619–29
- 21)** Smith E. I, Dowsett M. 2003. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 348: 2431- 42
- 22)** Geisler J, King N, Dowsett M, Ottestad L, Lundgren S, Walton P, et al. 1996 Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer*; 74, 1286–91
- 23)** Geisler J, Helle H, Ekse D, Duong NK, Evans DB, Nordbo Y, et al. 2008 Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. *Clin Cancer Res*; 14, 6330–5
- 24)** Njar VC, Brodie AM. 1999 Comprehensive pharmacology and clinical efficacy of aromatase inhibitors. *Drugs*; 58. 233–55
- 25)** Flies A.J, Ko G. M, Pruthi S. 2010. Managing aromatase inhibitors in breast cancer survivors: Not just for oncologists. *Mayo Clin Proc*; 85(6):560- 566
- 26)** Furr B.J.A, 2008, Aromatase inhibitors, 2nd ed, 50- 121
- 27)** Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. 2005 Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*;3 65,60–2
- 28)** Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. 2007 Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrineresponsive early breast cancer: update of study BIG 1–98. *J Clin Oncol*; 25. 486–92

- 29)** Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. 2005 Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*; 366: 455–62
- 30)** Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. 2005 Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*; 97, 1262–71
- 31)** Goss PE, Strasser K. 2001 Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol*; 19. 881–94
- 32)** Teker Z, Ozer G, Topaloğlu K, Mungan NO, Yuksel B. Leptin yapı ve fizyolojisi. *Arşiv* 2002; 11: 30- 40
- 33)** Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. 1995. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83: 1263- 1271
- 34)** Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. 1996. Serum Immunoreactive- leptin concentration in normal- weight and obese humans. *N Engl J Med* 334: 292- 295
- 35)** Kahn BB, Flier JS. 2000. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 106: 473- 481
- 36)** Havel PJ, Kasım- Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. 1996. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 2(9): 949- 949. 50.
- 37)** Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J et al. 1997. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (9): 2904- 2910
- 38)** Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Frolich M, Meinders AE, Gooren LJ. et al. 1997. Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross- sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 82(10): 3267- 3270
- 39)** Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, Muller-Wieland D, Reinwein D. et al. 1997. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 82(8): 2510- 2513
- 40)** Wauters M, Considine RV, Van Gool LF. 2000. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 143: 23- 311.
- 41)** Tsuchiya T, Shimizu H, Horie T, Mori M. 1999. Expression of leptin receptor in lung: Leptin as a growth factor. *Eur J Pharmacol* 365: 273- 279

- 42) Hino N, Nakao T, Yamane T, Ohta K, Takubo T, Tatsumi N. 2000. Leptin receptor and leukemia. *Leuk Lymphoma* 36: 457- 461
- 43) Mix H, Widjaja A, Jandl O, Cornberg M, Kaul A, Goke M et al. 2000. Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the human stomach. *Gut* 47: 481- 486
- 44) O'Brien SN, Welter BH, Price TM. 1999. Presence of leptin in breast cell lines and breast tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 259: 695- 698
- 45) Sandoval DA, Davis SN. Leptin: Metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications*. 2003. 17: 108- 113
- 46) Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Bone T et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540- 543
- 47) Brann DW, Wade MF, Phandapani KM, Mahesh VB, Buchanan CD. 2002. Leptin and reproduction. *Steroids* 67: 95- 104
- 48) Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. 2004. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obese Rev* 5: 153- 165
- 49) Garofalo C, Surmacz E. 2006. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 207: 12- 22
- 50) Surmacz E. 2007. Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer? *Breast Cancer Res* 9: 301
- 51) Laud K, Gourdou I, Pessemeesse L, Peyrat JP, Djiane J. 2002. Identification of leptin receptors in human breast cancer: Functional activity in the T47- D breast cancer cell line. *Mol Cell Endocrinol* 188: 219- 226
- 52) Revillion F, Charlier M, Lhotellier V, Hornez L, Giards, Baranzelli MC et al. 2006. Messenger RNA expression of leptin and leptin receptors and their prognostic value in 322 human primary breast cancers. *Clin Cancer Res* 12(7): 2088- 2094
- 53) Donatello C, Anna Maria R, Raffaele la M, Antonio G, Nicola N. 2008. Leptin signaling in breast cancer: An overview. *J Cell Biochem* 105: 956- 964
- 54) Rose DP. Diet, hormones and cancer. 1993 *Annu Rev Public Health* 14: 1-17
- 55) Bulun SE, Mahendro MS, Simpson ER. 1994. Aromatase gene expression in adipose tissue: relationship to breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 49: 319- 326
- 56) Yager D. J, Davidson E. N. 2006. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*; 354: 270- 82
- 57) Catalano S, Marsico S, Giordano C, Mauro L, Rizza P, Pano ML et al. 2003. Leptin enhances, via AP- 1, expression of aromatase in the MCF- 7 cell line. *J. Biol Chem* 278(31):28668- 28676

- 58)** Catalano S, Mauro L, Marsico S, Giordano C, Rizza P, Rago V et al. 2004. Leptin Induces, via ERK1/ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor α in MCF – 7 Cells. *J. Biol Chem* 279: 19908- 19915
- 59)** Garofalo C, Sisci D, Surmacz E. 2004. Leptin interferes with the effects of the antiestrogen ICI 182,780 in MCF- 7 breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 10: 6466- 6475
- 60)** Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG et al. 2002 Circulating levels of IGF- 1 directly bone growth and density. *J Clin Investing* 110: 771- 81
- 61)** Furstenberger G, Senn HJ. 2002 Insulin like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 3: 298- 302
- 62)** Moschos SJ, Mantzoros CS. 2002 The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology (Basel)* 63: 317- 32
- 63)** Wu Y, Yakar S, Zhao L, Hennighausen L, Le Roith D. Circulating insulin- like growth factor- 1 levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res* 2002; 62: 1030- 5
- 64)** Aronica, S. M, and Katzenellenbogen, B. S. 1993. Stimulation of estrogen receptor-mediated transcription and alteration in the phosphorylation state of the rat uterine estrogen receptor by estrogen, cyclic adenosine monophosphate, and insulin-like growth factor-I. *Mol Endocrinol* 7; 743- 752
- 65)** Surmacz E, and Bartucci M. 2004. Role of estrogen receptor alpha in modulating IGF-I receptor signaling and function in breast cancer *J. Exp. Clin Cancer Res.* 23; 385- 394
- 66)** Surmacz E, 2000. Function of the IGF-I receptor in breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 5, 95- 105
- 67)** Jerome L, Shiry L, and Leyland- Jones B 2004. Anti-insulin-like growth factor strategies in breast cancer. *Semin. Oncol.* 31, Suppl. 3, 54- 63
- 68)** Edvards D. P, Weigel N. L, Nordeen S. K, and Beck C. A 1993. Modulators of cellular protein phosphorylation alter the trans-activation function of human progesterone receptor and the biological activity of progesterone antagonists. *Breast Cancer Res. Treat.* 27, 41- 56
- 69)** Weigel N. L, and Zhang Y. 1998. Ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *J. Mol. Med.* 76, 469- 479
- 70)** Gardner G.D, Shoback D, 2009, Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 2end ed. 662- 666

- 71)** Borkman M, Campbell LV, Chisholm DJ, Storlien LH. 1991 Comparison of the effects on insulin sensitivity of high carbohydrate and high fat diets in normal subjects. *J Clin Endocrinol & Metab* 72: 432- 7
- 72)** Sevak L, McKeigue PM, Marmot MG. 1994 Relationship of hyperinsulinemia to dietary intake in South Asian and European men. *Am J Clin Nutr*; 59: 1069- 74
- 73)** Giovannucci E. Insulin and colon cancer. 1995 *Cancer Causes and Control* 6: 164-79
- 74)** Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595- 607
- 75)** Stoll B.A. 2002 Upper obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 747- 53
- 76)** Stoll BA. Perimenopausal weight gain and progression of breast cancer precursors. 1999 *Cancer Detect Prev* 23: 31- 6
- 77)** Jernstrom H, Barret- Connor E. 1999 Obesity, weight change, fasting insulin, proinsulin, C- peptide, and insulin- like growth factor- 1 levels in women with and without breast cancer: the Rancho Bernardo Study. *J Women's Health Gend Based Med*;8: 1265- 72
- 78)** Stoll BA. 1996 Diet and exercise regimens to improve breast carcinoma prognosis. *Cancer*; 78: 2465- 70
- 79)** Zimmet PZ. Hyperinsulinemia- how innocent a bystander? 1993 *Diabetes Care*; 16 Suppl 3: 56- 70
- 80)** WHO. Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization; 2002
- 81)** Goodwin PJ, Enis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y et al. 2002 Fasting insulin and outcome in early- stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*; 20: 42- 51
- 82)** Friedenreich C. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. 2001 *Eur J Cancer Prev*; 10: 15- 32
- 83)** Cold S, Hansen S, Overvad K, Rose C. 1998. A woman's build and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 34: 1163- 74
- 84)** Li CI, Malone KE, White E, Daling JR. 1997. Age when maximum height is reached as a risk factor for breast cancer among young U.S. women. *Epidemiology* 8: 559- 65
- 85)** Stoll BA. 1998. Teenage obesity in relation to breast cancer risk. *Int J Obes* 22: 1035- 40

- 86)** Lahmann P. H, Hoffmann K, Allen N, Van Gils H. C, Khaw K, Tehard B et al. 2004. Body size and breast cancer risk: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition(epic) *Int J Cancer*: 111, 762- 771
- 87)** Artaç M, Bozcuk H, Afacan B, Ozdogan M, Samur M. 2008. The impact of waist-to- hip ratio on clinical outcomes in metastatic breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *The Breast* 17: 418- 422
- 88)** Peacock SL, White E, Daling JR, Voigt LF, Malone KE. 1999. Relation between obesity and breast cancer in young women. *Am J Epidemiol* 149: 339- 46
- 89)** Ballard- Barbash R. 1994. Anthropometry and breast cancer. Body size- a moving target. *Cancer* 74: 1090- 100
- 90)** Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE et al. 2000. Associations of general and abdominal obesity with multiple health out-comes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 160: 2117- 28
- 91)** Huang Z, Willet WC, Colditz GA et al. 1999. Waist circumference, waist: hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 150: 1316- 24
- 92)** Goodwin J. P, Lenunfeld S. 2010. Obesity and hormone therapy in breast cancer: An unfinished puzzle. *J Clin Oncolog*: 3405- 3410
- 93)** Ray A, Nkhata J. K, , Cleary P. M 2007. Effects of leptin on human breast cancer cell lines in relationship to estrogen receptor and HER2 status *Int J Oncolog* 30,1499– 1509
- 94)** Tessitore L, Vizio B. 1998. Leptin: a novel marker for breast cancer progression. In: 2nd Balkan Congress on Oncology, İzmir; 163- 7
- 95)** Marttunen MB, Anderson S, Hietanen P, et al. 2000. Antiestrogenic tamoxifen and toremifene increase serum leptin levels in postmenopausal breast cancer patients. *Maturitas*; 35: 175- 9
- 96)** Ozet A, Arpaci F, Yılmaz I. M, Ayta H, Ozturk B, Komurcu S. 2001. Effects of tamoxifen on the serum leptin level in patients with breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31 (9) 424- 427
- 97)** Geisler J, Ekse D, Lonning E. P, 2006. The aromatase inactivator exemestane (aromasin) decreases plasma leptin levels in postmenopausal breast cancer patients, *Proc Amer Assoc Cancer Res*, Volume 47
- 98)** Pfeiler G, Königsberg R, Singer CF, et al. 2010. Impact of body mass index on endocrine therapy in premenopausal breast cancer: an analysis of the ABCSG- 12 trial. *J Clin Oncol* 28(15S) (Abst 512)
- 99)** Goodwin J. P 2010. Commentary on: Effect of obesity on survival in women with breast cancer: systematic review and meta- analysis. Melinda Protani, Michael Coory, Jennifer H.Martin

- 100)** Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun S- S et al. 2000. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 152: 514- 27
- 101)** Kaaks R, van Noord PA, den Tonkelaar I, et al. 1998. Breast cancer incidence in relation to height, weight and body fat distribution in the Dutch DOM cohort. *Int J Cancer*; 76: 647- 51
- 102)** Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, et al. 1990. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*; 131: 794- 803
- 103)** Sellers TA, Kushi LH, Potter JD, et al. 1992. Effect of family history, body-fat distribution and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Eng J Med*; 326: 1323- 9
- 104)** Artac M, Bozcuk H. S, Kiyici A, Eren O. O, Boruban M. C, Ozdogan M. 2010. Correlation of serum leptin level and waist- to- hip ratio (WHR) with overall survival of patients with metastatic breast cancer (MBC) treated with aromatase inhibitors (AIs) *J Clin Oncol* 28: 15s

10. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda olan eşime ve aileme, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, önerileriyle tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan hocam Doç. Dr. Mehmet Artaç'a teşekkürlerimi sunarım.