

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TANI ANINDA BAKILAN SERUM 25 HİDROKSİ VİTAMİN D  
DÜZEYİNİN MEME KANSERİ PROGNOZU ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Burcu KIZILARSLANOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Kadri ALTUNDAĞ**

**ANKARA  
2015**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TANI ANINDA BAKILAN SERUM 25 HİDROKSİ VİTAMİN D  
DÜZEYİNİN MEME KANSERİ PROGNOZU ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Burcu KIZILARSLANOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Kadri ALTUNDAĞ**

**ANKARA  
2015**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında her aşamada bana destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Kadri Altundağ'a, çalışmanın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Sercan Aksoy olmak üzere tüm Medikal Onkoloji Bilim Dalı çalışanlarına, uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hakan Göker başta olmak üzere tüm öğretmenlerime ve arkadaşlarıma, hayat arkadaşım, eşim Muhammet Cemal Kızıllarslanoğlu'na, biricik oğlumuz Ömer'e ve hayatım boyunca hep yanımda olup maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen annem ve babama teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Kızıarslanoğlu B, Tanı Anında Bakılan Serum 25 Hidroksi Vitamin D Düzeyinin Meme Kanseri Prognozu Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.**

Meme kanseri kadınlarda en sık tanı alan kanserdir. Çalışmalarda D vitamininin meme kanseri prognozu üzerine etkisi olabileceği, hücre proliferasyonu ve anjiyogenezi inhibe ederek meme kanseri gelişimi ve progresyonunu inhibe edebileceği vurgulanmaktadır ancak net olarak gösterilememektedir. Bu çalışmanın amacı tanı anındaki serum D vitamini düzeyinin meme kanseri prognozu üzerine olan etkisinin incelenmesidir. Çalışmaya 2010-2013 tarihlerinde yeni meme kanseri tanısı almış 200 kadın hasta (TNM evreleme sistemine göre evre 1'den 54 hasta, evre 2'den 55 hasta, evre 3'ten 55 hasta, evre 4'ten 36 hasta) alınmıştır. Hastaların tanı anında alınıp -80 °C'de saklanan serumlarından 25 hidroksi vitamin D (25[OH]D) düzeyi çalıştırılmıştır. Serum D vitamini düzeyi ile meme kanseri prognostik faktörleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların ortalama takip süresi 38,7 aydır. Hastaların yaş ortalaması  $49,8 \pm 11,9$  yıl olarak bulunmuştur. Serum D vitamini yeterlilik durumları, ortalama serum D vitamini düzeyleri ile hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, meme kanseri histolojik tipleri, hormon reseptör ve HER2/neu durumu, uygulanan cerrahi ve medikal tedavi türleri, tedaviye verilen yanıtları, sağ kalım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Meme kanseri evresi ile serum D vitamini yeterlilik durumları karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0.033$ ). Evre 1 meme kanserinde 12 (%22,2), evre 2'de 1 (%1,8), evre 3'te 6 (%10,9), evre 4'te ise 6 hastada (%16,7) serum D vitamini düzeyi yeterli düzeydedir. Lenf nodu tutulumu olanlarda serum ortalama D vitamini düzeyi lenf nodu tutulumu olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur ( $7,6 \mu\text{g/L}$ 'e karşı  $12,4 \mu\text{g/L}$   $p=0,038$ ). Bu çalışmada meme kanseri hastalarında lenf nodu tutulumuyla serum D vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamaması ortalama takip süresinin kısa olmasına bağlı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, D vitamini, meme kanseri prognozu

## ABSTRACT

**Kızılarslanoglu B, Effect of Serum 25 Hydroxyvitamin D Level at the Time of Diagnosis on Breast Cancer Prognosis. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Thesis, Ankara, 2015.**

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women. In studies it has been shown that vitamin D may play a role in breast cancer prognosis. Vitamin D has been emphasized to inhibit development and progression of breast cancer by inhibiting tumor cell proliferation and angiogenesis but it has not been documented exactly. The purpose of this study is to investigate the effect of serum vitamin D level at the time of diagnosis on breast cancer. Two hundred women diagnosed with breast cancer between 2010-2013 years were included in the study (according to TNM classification, 54 patients in stage 1, 55 patients in stage 2, 55 patients in stage 3, 36 patients in stage 4). Serum 25 hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels were measured in the serum of patients which had been taken at the time of diagnosis of breast cancer and kept at -80 °C. The relationship between serum vitamin D level and breast cancer prognostic factors was investigated. Median follow-up time of patients was 38.7 months. Average age of patients was  $49.8 \pm 11.9$  years. There was no statistically significance between serum vitamin D sufficiency status, median vitamin D levels and patients' demographic characteristics, comorbidities, tumor histologic types, hormone receptor and HER2/neu status, medical and surgical therapy types, response to treatment, survival status. There was a statistically significant relationship between breast cancer stage and vitamin D sufficiency status ( $p=0.033$ ). Serum vitamin D levels were sufficient in 12 patients (22.2%) at stage 1, in 1 patient (1.8%) at stage 2, in 6 patients (10.9%) at stage 3 and in 6 patients (16.7%) at stage 4 breast cancer. Median serum vitamin D level was lower in patients with lymph node involvement than without ( $7.6 \mu\text{g/L}$  vs.  $12.4 \mu\text{g/L}$   $p=0.038$ ). In this study, a relationship has been shown between lymph node involvement and serum vitamin D level. No relationship between serum vitamin D level and breast cancer survival may depend on the short duration of follow-up period.

**Key words:** breast cancer, vitamin D, breast cancer prognosis

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Kanseri	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Risk Faktörleri	2
2.1.3 Tarama	3
2.1.4 Klinik Özellikler	4
2.1.5 Tanı ve Görüntüleme	4
2.1.5.1 Mamografi	4
2.1.5.2 Ultrasonografi	5
2.1.5.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme	5
2.1.5.4 Biyopsi	5
2.1.6 Histolojik Alt Tipler	5
2.1.7 Nüks Paterni	6
2.1.8 Evreleme	6
2.1.8.1 Tümör Boyutu ( T )	7
2.1.8.2 Bölgesel Lenf Bezleri ( N )	8
2.1.8.3 Uzak Metastaz ( M )	8
2.1.9 Tedavi	10
2.1.9.1 Primer veya Lokal – Bölgesel Tedavi	10
2.1.9.2 Adjuvan Kemoterapi	11
2.1.9.3 Monoklonal Antikor Tedavisi	12

	<u>Sayfa No:</u>
2.1.9.4 Hormonal Tedavi	13
2.1.10 Prognostik Faktörler	13
2.2 D Vitamini	14
2.2.1 Biyokimyası	14
2.2.2 Kaynakları	14
2.2.3 Metabolizması	15
2.2.4 Günlük D Vitamini İhtiyacı	16
2.2.5 D Vitamini Eksikliği ve Direnci	17
2.2.6 D Vitamini Fazlalığı	18
2.2.7 D Vitamini ve Kansere İlişkisi	18
2.2.8 D Vitamini ve Meme Kanseri İlişkisi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 Katılımcı Seçimi ve Verilerin Toplanması	21
3.2 İstatistiksel Yöntemler	22
3.3 Etik Kurul Onayı	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	52



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

25 (OH) D	:	25 Hidroksi Vitamin D
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
AC	:	Adriamisin - Siklofosfamid
ACR	:	American College of Radiology
AJCC	:	Amerikan Birleşik Kanser Kurulu
BI-RADS	:	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	:	BReast CAncer
CAF	:	Siklofosfamid - Adriamisin - Flouourasil
CEF	:	Siklofosfamid – Etoposid - Flouourasil
CMF	:	Siklofosfamid – Metotreksat - Flouourasil
DCIS	:	Duktal karsinoma in situ
EC	:	Epirubisin-Siklofosfamid
EGFR	:	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ER	:	Östrojen reseptörü
FGF23	:	Fibroblast büyüme faktörü 23
GnRH	:	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HER 1	:	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 1
HER 2	:	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
HPLC	:	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HT	:	Hormonoterapi
IGF-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IU	:	İnternasyonel ünite
IOM	:	Institute of Medicine
İİAB	:	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KAH	:	Koroner arter hastalığı
KMD	:	Kemik mineral dansitometresi
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	:	Kemoterapi
LN	:	Lenf nodu
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
MRM	:	Modifiye radikal mastektomi
p 53	:	Protein 53
PET	:	Pozitron emisyon tomografi
PR	:	Progesteron reseptörü
PTH	:	Paratiroid hormon
RT	:	Radyoterapi
SERM	:	Selektif östrojen reseptör modülatörü
SPSS	:	Statistical Packages for the Social Sciences
TAC	:	Dosetaksel - Adriamisin - Sisplatin
TC	:	Dosetaksel - Sisplatin
TNF-alfa	:	Tümör nekroz faktörü alfa
TNM	:	Tümör, nod, metastaz
uPA	:	Ürokinaz plazminojen aktivatörü

USG	:	Ultrasonografi
UV	:	Ultraviyole
VDR	:	Vitamin D reseptörü
VEGF	:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
WHI	:	Women's Health Initiative
VKI	:	Vücut kitle indeksi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü

## TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No:
<b>Tablo 2.1.</b> Meme Kanserinin Evrelemesi	9
<b>Tablo 2.2.</b> Meme Kanserinde Sık Kullanılan Adjuvan /Neoadjuvan Tedavi Rejimleri	12
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların Tanı Anında Yaş, Beden Kitle İndeksi, Menapoz Durumları ve Komorbiditelerine Göre Dağılımı	24
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların Sigara Kullanımı, Oral Kontraseptif Kullanımı ve Hormon Replasman Tedavisi Alma Öykülerine Göre Dağılımı	25
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların TNM Hastalık Evresi, Derecesi (Grad), Uygulanan Cerrahi Tedavi Türü, Histolojik Türü, Hormon Reseptör Durumu ve HER2/Neu Durumuna Göre Dağılımı	26
<b>Tablo 4.4.</b> Hastaların TNM Evreleme Sistemine Göre Özellikleri	28
<b>Tablo 4.5.</b> Hastaların Aldıkları Kemoterapi Türü, Kemoterapi Rejimi, Radyoterapi Alma Durumu ve Hormon Tedavisi Alma Durumlarına Göre Dağılımı	29
<b>Tablo 4.6.</b> Hastaların Tedavi Sonrası Sağkalım Durumları, Hastalısız Sağkalım Süreleri, Genel Sağkalım Sürelerine Göre Dağılımı	30
<b>Tablo 4.7.</b> Hastaların Tanı Anında Yaş, Beden Kitle İndeksi, Menapoz Durumları ve Komorbiditelerinin Hastalık Evrelerine Göre Karşılaştırılması	31

<b>Tablo 4.8.</b> Hastaların Sigara Kullanımı, Oral Kontraseptif Kullanımı ve Hormon Replasman Tedavisi Alma Öykülerinin Hastalık Evrelerine Göre Karşılaştırılması	32
<b>Tablo 4.9.</b> Hastalara Uygulanan Cerrahi Türü, Histolojik Türü, Hormon Reseptör Durumu ve HER2/Neu Durumunun Hastalık Evrelerine Göre Karşılaştırılması	33
<b>Tablo 4.10.</b> Hastaların Aldıkları Kemoterapi Türü, Kemoterapi Rejimi, Radyoterapi Alma Durumu ve Hormon Tedavisi Alma Durumlarının Hastalık Evrelerine Göre Karşılaştırılması	34
<b>Tablo 4.11.</b> Hastaların Tedavi Sonrası Sağkalım Durumları, Hastaliksız Sağkalım Süreleri, Genel Sağkalım Sürelerinin Hastalık Evrelerine Göre Karşılaştırılması	35
<b>Tablo 4.12.</b> Hastaların Tanı Anında Yaş, Beden Kitle İndeksi, Menapoz Durumları ve Komorbiditelerine Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri	38
<b>Tablo 4.13.</b> Hastaların Komorbidite Durumlarına Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri	39
<b>Tablo 4.14.</b> Hastaların Sigara Kullanımı, Oral Kontraseptif Kullanımı ve Hormon Replasman Tedavisi Alma Öykülerine Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri	40
<b>Tablo 4.15.</b> Hastaların TNM Evreleme Sistemine Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri	41
<b>Tablo 4.16.</b> Hastalara Uygulanan Cerrahi Tedavi Türü, Tümörün Histolojik Türü, Hormon Reseptör Durumu ve HER-2/Neu	

Durumlarına Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri	44
<b>Tablo 4.17.</b> Hastaların Tedavi Sonrası Sağkalım Durumları, Hastalısız Takip Süreleri, Genel Sağkalım Sürelerine Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri	45
<b>Tablo 4.18.</b> Hastaların Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyi ile Tanı Yaşı, Vücut Kitle İndeksi, Ortanca Hastalısız Takip Süre si ve Ortanca Takip Süresi Arasındaki Korelasyon Analizi	46

**ŞEKİLLER DİZİNİ****Sayfa No:**

<b>Şekil 4.1</b> Tüm Popülasyonda Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri Dağılımı	36
<b>Şekil 4.2</b> Meme Kanseri Evrelerine Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri Dağılımı	37
<b>Şekil 4.3.</b> Lenf Nodu Durumuna Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyi	43

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerde ikinci sırayı oluşturmaktadır <sup>1</sup>. Bu kadar sık görülmesine rağmen meme kanserinin patogenezi ve progresyonu hakkında açıklanamayan kısımlar bulunmaktadır. Meme kanserinin birçok çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Meme kanseri için bilinen risk faktörleri arasında östrojen maruziyeti, obezite, ailede meme kanseri öyküsü varlığı bulunmaktadır.

Tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kanserin etyopatogenezi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Yüksek enlemlerde yaşayan insanlarda kanser insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bu durum güneş ışığına maruziyetin az olup, yeterli miktarda D vitamini sentezlenememesi ile ilişkilendirilmiştir <sup>2</sup>. Kemik homeostazı üzerine önemli fonksiyonları olan D vitamininin birçok ekstraskeletal fonksiyonu da bulunmaktadır. İmmün sistem ve kanser üzerine olan etkileri bu fonksiyonlar arasındadır. Yapılan çalışmalarda D vitamininin içlerinde meme, kolorektal ve prostat kanseri olmak üzere birçok kanser türü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir <sup>3</sup>. D vitamini metabolitlerinin meme hücresi üzerinde apoptozisi önleyerek, anjiyogenezi inhibe ederek ve meme epitel hücrelerinin iyi diferansiye olmalarını sağlayarak antikarsinojenik etki gösterdiğini ortaya koyan laboratuvar çalışmaları mevcuttur <sup>4</sup>. Bu çalışmaların aksine D vitamininin meme kanseri riskini azaltmadığı, hatta prostat kanseri gibi bazı kanser türlerinde kanser riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur <sup>5</sup>. D vitamini bu etkisini aktif formu olan 1-25 dihidroksivitamin D şeklinde normal ve malign meme hücrelerinde bulunan nükleer vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak göstermektedir <sup>6</sup>.

D vitamininin meme kanseri riski üzerine etkisini araştıran çok çalışma olmasına rağmen, meme kanserinin prognozu üzerine etkisini gösteren çalışma sayısı sınırlıdır.

Bu çalışmanın amacı tanı anındaki serum 25 hidroksi D Vitamini düzeyinin meme kanseri prognozu üzerine etkisini araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Kanseri

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık tanı alan kanser olup, her yıl bir milyondan fazla hasta meme kanseri tanısı almaktadır <sup>7</sup>. Ayrıca kadınlarda kanser ölümlerinde ilk sırayı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadınlarda meme kanseri en sık görülen kanser olup, kanser ölümlerinin en sık ikinci nedenini oluşturmaktadır ve 20-59 yaş arasındaki kadınlarda en sık ölüm nedenidir. ABD'de her yıl 230.000 vakaya meme kanseri tanısı konmakta ve 40.000'den fazla insan meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir <sup>8</sup>. Meme kanseri insidansının en yüksek olduğu yerler Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda, Batı ve Kuzey Avrupa iken, Asya ve Sahra altı Afrika'da en düşüktür <sup>9</sup>. Türkiye'de de meme kanseri tüm yaş gruplarındaki kadınlarda görülen kanserlerin %23,4'ünü oluşturmaktadır ve kadınlarda görülen en sık kanser türüdür <sup>8</sup>.

#### 2.1.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri riski yaşla birlikte artmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha fazla görülmektedir <sup>9</sup>. ABD'de meme kanserinin beyaz ırkta daha sık görüldüğü saptanmıştır. Meme kanseri oranındaki bu etnik fark yaşam tarzı, sağlık hizmetlerine ulaşım imkanı ve genetik/biyolojik faktörlerden etkilenmektedir <sup>10</sup>. Postmenopozal kadınlarda yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ve/veya perimenopozal dönemde kilo artışı meme kanseri için yüksek riskli bulunmuştur. Premenopozal dönemde ise vücut ağırlığındaki artışın meme kanseri için riski düşüktür <sup>11</sup>. Boy uzunluğundaki artış premenopozal ve postmenopozal dönemde meme kanser için artmış risk faktörüdür <sup>11</sup>.

Yüksek endojen östrojen seviyesi tüm yaş gruplarında özellikle hormon reseptör-pozitif türler olmak üzere meme kanseri riskini artırmaktadır. Erken menarş, geç menopoz, nulliparite, ilk gebeliğin ileri yaşta olması meme kanseri riskini artırmaktadır. Menopozal dönemde uzun süre hormon replasman tedavisi meme kanseri riskini artırmaktadır.

Benign meme hastalıklarından proliferatif lezyonlar meme kanseri için artmış riske sahiptir. Mamografi ile incelendiğinde meme dokusu yoğunluğundaki artış meme kanseri riskinde artış ile ilişkilidir <sup>12</sup>.

Kemikte östrojen reseptörleri bulunmaktadır ve kemik dokusu dolaşımdaki östrojen seviyesine oldukça duyarlıdır. Bu nedenle kemik mineral dansitometresi (KMD) endojen veya ekzojen östrojen maruziyetinin derecesi hakkında fikir verebilir. Birçok çalışmada yüksek KMD'nin artmış meme kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir <sup>13</sup>.

Androjenlerin meme kanseri patofizyolojisinde poliferatif ve antiproliferatif etkileri vardır. Endojen insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in meme kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır <sup>14</sup>.

İn situ duktal karsinom veya invaziv meme kanseri varlığında diğer memede de invaziv meme kanseri riski artmaktadır. Meme kanseri riski, meme kanseri olan birinci derece akrabaların sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. Tüm meme kanserlerinin ancak %5-6'sı meme kanseri yatkınlık genlerinin kalıtımı ile ilişkilidir (BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, ATM)

Alkol, sigara, gece vardiyasında çalışmanın meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir <sup>15, 16</sup>.

Göğüs bölgesinin iyonize radyasyona maruziyeti meme kanseri riskini artırmaktadır. Ancak 45 yaşından sonra bu riskin artmadığı gösterilmiştir <sup>17</sup>.

### **2.1.3. Tarama**

Meme kanserini erken evrede yakalayabilmek için, kanser mortalitesini azalttığı düşünülen ve etkinliği kanıtlanmış tarama yöntemleri kullanılmaktadır. Meme kanseri taranmasındaki temel amaç, kanser gelişim sürecini, henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan erken evrede tespit etmek ve kadınlarda meme kanserine bağlı mortalite hızını düşürmektir <sup>18</sup>. Meme kanseri taraması 50-70 yaş arasındaki kadınlara önerilmektedir. Ancak ailede yakın akrabalarda genç yaşta meme kanseri öyküsü olan veya meme kanseri riskini artıran genlere sahip olanlarda daha genç yaşlarda tarama önerilmektedir <sup>19</sup>. Taramada fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir <sup>20</sup>. Yüksek riskli hastalarda mamografi ile birlikte manyetik rezonans görüntüleme de uygulanabilir <sup>21</sup>. Meme

kanseri taramasına 40 yaşında başlanan kadınlarda 50 yaşına kadar yıllık mamografi ile tarama yapılması önerilmektedir. Elli yaşından sonra ise 1-2 yılda bir tarama önerilmektedir.

#### 2.1.4. Klinik Özellikler

Hastanın en sık şikayeti ele gelen kitledir. Kitlenin özelliği sert, hareketsiz, ağrısız ve düzensiz sınırlı olmasıdır. Lokal ileri evre meme kanserinde aksiller lenfadenopati, ciltte eritem, kalınlaşma ve portakal kabuğu görünümü olabilir. Metastatik meme kanserinde ise organ tutulumuna bağlı kemik ağrısı, karın ağrısı, sarılık, nefes darlığı ve öksürük gibi semptomlar görülebilir <sup>22</sup>. Kitle en sık üst dış kadranda (%60) görülürken, %15'i üst iç kadranda, %15'i alt dış kadranda, %5'i alt iç kadranda %5'i ise areola etrafında görülür <sup>23</sup>.

#### 2.1.5. Tanı ve Görüntüleme

Meme kanserinde artan insidansa rağmen, son 10 yıl içerisinde yıllık mortalite oranı azalmıştır (1998-2007 yılları arasında yıllık %1,7 azalma) <sup>24</sup>. Mortalite oranında bu ciddi azalmada tarama amaçlı yapılan mamografinin rolü büyüktür <sup>9</sup>. Meme kanserlerinin büyük kısmı anormal mamografi bulguları sonucunda tanı alır. Meme kanseri şüphesi varlığında tanı koyma ve tedavi planlama aşamasında medikal onkologlar, radyasyon onkologları, patoloğlar, meme cerrahları ve radyologlardan oluşan multidisipliner yaklaşım tedavi planlanması ve hasta bakımının düzenli bir şekilde sağlanmasında önemlidir.

**2.1.5.1. Mamografi:** Meme kanserlerinin büyük kısmında anormal mamografik bulgular bulunmaktadır <sup>25</sup>. Mamografi taramasında anormal bir bulgu saptandığında ileri değerlendirme için ek mamografik görüntülemeler ve ultrasonografi (USG) kullanılabilir. Mamografi malignitenin meme içindeki yayılımını değerlendirmede ve intramamarian lenf nodunun önemini belirlemede de önemlidir <sup>25</sup>. Meme kanserinde mamografik bulgular yumuşak doku kitlesi ve mikrokalsifikasyon kümeleri şeklinde kendini göstermektedir.

BI-RADS tanısal kategorileri: Mamografik bulgular American College of Radiology (ACR) BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)

diagnostik değerlendirme kategorilerine göre değerlendirilerek normal, benign veya malignite şüphesi belirlenmektedir<sup>26</sup>.

BI-RADS mamografik değerlendirme kategorileri:

BI-RADS 0: inkomplet

BI-RADS 1: normal

BI-RADS 2: benign

BI-RADS 3: şüpheli benign

BI-RADS 4: şüpheli anormallik

BI-RADS 5: malignite için yüksek şüpheli

BI-RADS 6: biyopsi ile kanıtlanmış karsinom

**2.1.5.2. Ultrasonografi:** Ultrasonografi memede palpasyon veya mamografi ile tespit edilen kitlenin kistik/solid ayrımının yapılmasında faydalıdır. Ultrasonografi aksiller metastaz açısından şüpheli olan lenf nodlarını değerlendirme de kullanılabilir. Ayrıca aksilla veya memedeki şüpheli alanlara yapılacak olan girişimsel işlemlere kılavuzluk yapar.

**2.1.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** Manyetik rezonans görüntüleme meme kanseri tanısı koymadaki sensitivitesi yüksektir. Fizik muayene, mamografi veya ultrasonografi ile saptanamayan kanser odağını saptayabilir. İnvaziv meme karsinomlarının tama yakını gadolinyum içeren kontrastlı MRG ile görülür. Ancak benign meme lezyonlarını da saptaması MRG'nin meme kanseri tanısı koymadaki spesifitesini azaltmaktadır<sup>27</sup>.

**2.1.5.4. Biyopsi:** Şüpheli mamografik bulguları ve memede palpe edilen kitlesi olan hastaya tanı konulması için biyopsi yapılması gerekmektedir. Bu amaçla ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut biyopsi, tel ile işaretli biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yapılmaktadır.

### **2.1.6. Histolojik alt tipler**

Meme malignitelerinin çoğu epitelyal elemanlardan köken almaktadır. Memenin in situ karsinomu duktal ve lobüler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu ayrım lezyonun büyüme paterni ve sitolojik özelliklerine göre yapılmaktadır. İnvaziv meme karsinomları ise birçok histolojik alt tipten oluşmaktadır:

İnfiltratif duktal karsinom - % 76

İnvaziv lobüler karsinom - %8

Müsinöz (kolloid) karsinom - %2.4

Tübüler karsinom - %1.5

Medüller karsinom - %1.2

Papilller karsinom - %1

Metaplastik meme kanseri ve invaziv mikropapiller meme kanserini de içine alan diğer alt tipler - <%5

### **2.1.7. Nüks paterni**

Meme kanseri rekürrensi çoğunlukla tanı konulduktan sonraki ilk 5 yıl içerisinde görülür <sup>28</sup>. İnvaziv meme kanseri tedavisi alan hastalar lokorejyonel rekürrens ve metastaz gelişimi açısından risk altındadırlar. Mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastalarda rekürrens oranı % 4 ile 7 arasındadır <sup>29</sup>. Rekürrens göğüs duvarı, cilt veya bölgesel lenf nodlarında görülmektedir. Tedavisinde tümörün eksizyonu veya radyoterapi kullanılmaktadır. Ancak rekürrensin primer hastalığının tedavisinden sonraki iki yıl içerisinde gelişmesi durumunda uzak metastaz da olabileceğinden sistemik tedavi önerilmektedir <sup>30</sup>. Meme kanserinin en sık uzak metastaz yaptığı organlar kemik, karaciğer ve akciğerdir. Metastatik meme kanserinde surveyi uzatmak, semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için sistemik tedavi planlanmaktadır. Hormon reseptör durumu, HER2 overekspresyonu, tümör yükü ve hastalısız sağkalım süresi uygun tedaviyi seçmekte ve prognostik durumu belirlemede önemlidir.

### **2.1.8. Evreleme**

Hastalığın yayılımını belirlemek, tedavi seçimine karar vermek ve prognoz hakkında bilgi sahibi olmak için evreleme yapılmaktadır. Meme kanserinin evrelemede Amerikan Birleşik Kanser Kurulu (AJCC) tarafından belirlenen TNM sistemi kullanılmaktadır. T primer tümörün çapını, N bölgesel lenf nodu metastazını, M uzak metastazı gösterir. Tümörün evrelemesi klinik veya patolojik evreleme şeklinde yapılabilir. Meme kanseri evrelemesi 2010 yılında AJCC tarafından güncellenmiştir.

### 2.1.8.1. Tümör Boyutu (T)

Tümör boyutu biyopsi, lumpektomi veya mastektomi materyalleri ile elde edilen tümörün patoloğ tarafından değerlendirilmesi ile belirlenir. Tümörün uzun çapına göre değerlendirme yapılır <sup>22</sup>.

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör bulgusu yok.

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS): Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget): Tümör kitlesi olmayan meme başının Paget hastalığı

T1: Tümörün en geniş çapı 20 mm ve altında

T1mic: En geniş çapı 1 mm veya daha az olan tümör

T1a: En geniş çapı 1 mm'den daha büyük olup 5 mm'den fazla olmayan tümör

T1b: En geniş çapı 5 mm'den daha büyük olup 10 mm'den fazla olmayan tümör

T1c: En geniş çapı 10 mm'den daha büyük olup 20 mm'den fazla olmayan tümör

T2: En geniş çapı 20 mm'den büyük olup 50 mm'den fazla olmayan tümör

T3: En geniş çapı 50 mm'den büyük tümör

T4: Boyutu ne olursa olsun, göğüs duvarı veya cilde direkt yayılım gösteren tümör

T4a: Pektoral kas tutulumu olmadan göğüs duvarına yayılım

T4b: Meme derisinin demi (portakal kabuğu görünümü dahil), ülserasyonu veya aynı memeyle sınırlı satellit deri nodülleri

T4c: T4a ve T4b'deki bulguların bir arada olması

T4d: İnflamatuar karsinom (meme derisinin 1/3' veya daha fazlasını tutan tipik cilt değişiklikleri ile karakterizedir. Histolojik incelemede dermal lenfatik invazyon tanımı desteklemekle birlikte gerekli değildir)

### 2.1.8.2. Bölgesel Lenf Bezleri (N)

Bölgesel lenf bezleri aksiller, ipsilateral intramammarian, internal mammarian ve supraklavikular lenf nodlarını içermektedir. Servikal veya kontralateral lenf nodlarını da içine alan diğer lenf nodlarının tutulumu uzak metastaz olarak kabul edilmektedir (M1). Bölgesel lenf nodlarının klinik sınıflandırması aşağıda gösterilmiştir:

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (Örneğin; daha önceden alınmış olması gibi)

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1: Aynı tarafta mobil aksiller lenf bezi metastaz varlığı

N2: Birbirlerine veya çevre yapılara sabitlenmiş aynı taraftaki aksiller lenf bezleri veya aksiller lenf nodu metastazı olmayıp aynı taraf internal mammaryal lenf bezlerine metastaz varlığı

N2a: Birbirlerine veya çevre yapılara sabitlenmiş aynı tarafta aksiller lenf nodu metastazı varlığı

N2b: Klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın aynı taraftaki internal mammaryal lenf nodlarına metastaz varlığı

N3: Aynı taraftaki infraklaviküler lenf nodlarına metastaz veya hem aynı taraftaki internal mammaryal lenf nodlarına hem de aksiller lenf nodlarına metastaz ya da aynı taraftaki supraklaviküler lenf nodlarına metastaz varlığı

N3a: Aynı taraflı infraklaviküler lenf nodlarına metastaz varlığı

N3b: Aynı taraftaki internal mammaryal lenf nodlarına ve aksiller lenf nodlarına metastaz varlığı

N3c: Aynı taraftaki supraklaviküler lenf nodlarına metastaz varlığı

### 2.1.8.3. Uzak metastaz (M)

M0: Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz saptanmaması

MO (i+): Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz saptanmaması ancak kan dolaşımı, kemik iliği veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den küçük olan moleküler veya mikroskopik olarak tespit edilebilen, metastaz semptom ve bulguları vermeyen tümör hücreleri varlığı

M1: Klinik ve radyolojik ve/veya histolojik olarak tespit edilebilen 0,2 mm'den büyük uzak metastaz varlığı

**Tablo 2.1. Meme Kanserinin Evrelemesi**

Evre 0	Tis, N0, M0
Evre IA	T1 <sup>b</sup> , N0, M0
Evre IB	T0, N1mi, M0 T1 <sup>b</sup> , N1mi, M0
Evre IIA	T0, N1 <sup>c</sup> , M0 T1 <sup>b</sup> , N1 <sup>c</sup> , M0 T2, N0, M0
Evre IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Evre IIIA	T0, N2, M0 T1 <sup>b</sup> , N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
Evre IIIB	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
Evre IIIC	Herhangi bir T, N3, M0
Evre IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

Evre I, IIA ve IIB'nin alt grubu (T2N1): erken evre meme kanseri

Evre IIB, IIIA, IIIB, IIIC: lokal ileri evre meme kanseri

Evre IV: metastatik meme kanseri



### 2.1.9. Tedavi

Meme kanserinin onkolojik cerrahi, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji bölümlerinin multidisipliner yaklaşımıyla tedavisi mortaliteyi azaltmaktadır<sup>31</sup>.

Meme kanseri tedavisi; lokal hastalığın cerrahi, radyasyon veya her ikisi ile tedavisinden oluşan bölgesel tedavi ve sitotoksik kemoterapi, endokrin tedavi, biyolojik tedavi veya bunların kombinasyonlarını kapsayan sistemik tedaviden oluşmaktadır<sup>22</sup>.

Erken evre meme kanseri tedavisinde tümörün boyutu, multifokal tutulum olup olmaması ve memenin büyüklüğüne göre radyoterapi ile meme koruyucu cerrahi veya mastektomi tercih edilmektedir. Tümörün boyutu, derecesi, tutulan lenf nodu sayısı, östrojen ve progesteron reseptör durumu ve HER2 reseptör ekspresyonu gibi karakteristik özelliklerine göre lokal tedavinin ardından adjuvan tedavi yaklaşımları da bulunmaktadır.

Lokal ileri evre meme kanserinde ise cerrahi tedaviden önce neoadjuvan sistemik kemoterapi uygulanmaktadır. Bu sayede tümör yükü azaltılmakta ve meme koruyucu cerrahi yapma olasılığı artmaktadır.

Metastatik meme kanserinde ise surveyi uzatmak, semptomları iyileştirmek ve yaşam kalitesini artırmak için sistemik tedavi ve destek tedavisi uygulanmaktadır.

#### 2.1.9.1. Primer veya Lokal - Bölgesel Tedavi

Erken evre meme kanserinde uygulanan cerrahi yöntem meme koruyucu cerrahi veya mastektomidir. Meme koruyucu tedavi; meme koruyucu cerrahi (lumpektomi gibi) ve radyasyon tedavisinden oluşmaktadır. Meme koruyucu tedavi ile mastektomi karşılaştırıldığında sağkalım açısından belirgin fark görülmemiştir<sup>32</sup>. Meme koruyucu cerrahi için uygun olmayan hastalarda veya hasta tercih ettiğinde mastektomi yapılmaktadır. Lokal ileri evre meme kanserinde ise neoadjuvan sistemik tedaviden sonra klinik ve/veya radyolojik olarak tam yanıt alınmış olsa bile nüksü azaltmak ve meme koruyucu cerrahi olasılığını artırmak için cerrahi tedavi önerilmektedir.

Bölgesel lenf nodlarına metastaz riski tümörün boyutu, evresi ve primer tümör içinde lenfatik invazyon varlığına bağlıdır. Bölgesel lenf nodlarına cerrahi yaklaşım

aksillanın klinik olarak değerlendirilmesine göre planlanır. Aksiller bölgenin tutulumundan şüphe edilmesi durumunda ultrasonografi ve lenf nodu biyopsisi ile değerlendirme yapılarak metastaz saptandığında operasyon esnasında aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Lenf nodu biyopsisi negatif ise operasyon esnasında sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır.

Radyasyon tedavisi mastektomi sonrası lokal rekürrens riski yüksek olan hastalarda endikedir.

### **2.1.9.2. Adjuvan Kemoterapi**

Meme kanseri tedavisinde adjuvan kemoterapinin rekürrens riskini ve kanser ilişkili mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir<sup>23</sup>. Antrasiklin içeren kemoterapi rejimlerinin en az siklofosamid-metotreksat-5-fluorourasil (CMF) kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Taksan bazlı kemoterapi ajanları antrasiklin içeren kemoterapi protokollerine eklendiğinde hastalıksız sağkalım ve tüm sağkalımda iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Günümüzde taksan bazlı kemoterapi rejimleri erken evre meme kanserinde kemoterapi alan hastaların büyük kısmında kullanılmaktadır. Adjuvan kemoterapinin süresi net olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda sık kullanılan kemoterapi ajanları ile 3-6 ay süre kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Günümüzde kemoterapiye bağlı yan etkiler kontrol altına alınabilmektedir. Bulantı ve kusma doğrudan santral sinir sistemini etkileyen ondansetron ve granisetron gibi ilaçlarla kontrol altına alınabilmektedir. İnfertilite ve prematür ovaryan yetmezlik kemoterapinin sık görülen yan etkileridir. Kemoterapi ilişkili nötropeni granulosit-koloni stimüle edici faktör ile azaltılmaktadır. Meme kanseri tedavisinde sık kullanılan kemoterapi rejimleri Tablo 2.2’de özetlenmiştir<sup>33</sup>.

**Tablo 2.2. Meme kanserinde sık kullanılan adjuvan /neoadjuvan tedavi rejimleri**

<b>Antrasiklin Bazlı Tedavi Rejimleri</b>
AC (adriamisin/siklofosfamid)
EC (epirubisin/siklofosfamid)
FEC/CEF (florourasil/epirubisin/siklofosfamid)
FAC/CAF (florourasil/adriamisin/siklofosfamid)
<b>Taksan Bazlı Tedavi Rejimleri</b>
Paklitaksel
Dosetaksel
TC (dosetaksel/siklofosfamid)
<b>Taksan ve Antrasiklin İçeren Rejimler</b>
<b>-Sekansiyel</b>
AC→T (adriamisin/siklofosfamid sonrasında paklitaksel veya dosetaksel)
CEF→T (florourasil/epirubisin/siklofosfamid sonrasında dosetaksel)
<b>-Sekansiyel Olmayan</b>
TAC (dosetaksel/adriamisin/siklofosfamid)
<b>Diğer</b>
CMF (siklofosfamid/metotreksat/florourasil)

### 2.1.9.3. Monoklonal Antikor Tedavisi

Meme kanserinin yaklaşık %20'sinde insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2) overekspresyonu vardır. HER2 tirozin kinaz aktivitesi olan transmembran glikoprotein epidermal büyüme faktörü reseptörüdür. Bu reseptörün overekspresyonu hastalık rekürrensi için artmış risk ve kötü prognozla ilişkilidir. İmmünohistokimyasal boyama veya in situ hibridizasyon yöntemiyle tespit edilen yüksek derecede HER2 overekspresyon varlığı, hedefe yönelik tedavinin başarısını belirlemede yol göstericidir<sup>34</sup>. HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılabilecek HER2'ye karşı geliştirilmiş ajanlar 4 tanedir: trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin ve lapatinib.

Trastuzumab HER2'nin ekstraselüler kısmına bağlanan monoklonal antikordur. Pertuzumab HER2'nin ekstraselüler dimerizasyon kısmına bağlanarak HER2 reseptörünün diğer HER reseptörleri ile eşleşmesini önlemektedir. HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde trastuzumab ile kombine olarak verilmektedir. Trastuzumab emtansin, trastuzumabın tiyoeter bağı ile antimikrotübül ajanla birleşmesiyle oluşan antikor-ilaç konjügasyonudur. Lapatinib ise HER2 sinyal yolaklarını inhibe eden EGFR1 ve HER2'ye karşı geliştirilmiş tirozin kinaz inhibitörüdür.

HER2 pozitif metastatik meme kanserinde HER2'ye yönelik tedavi tek başına değil, kemoterapi ile birlikte verilmelidir<sup>35</sup>

#### **2.1.9.4. Hormonal Tedavi**

Meme kanseri, davranışı ve tedaviye yanıtı birbirinden farklı olan birçok biyolojik alt gruptan oluşmaktadır. Hormon reseptörü pozitif meme kanserleri (örneğin östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR)) en sık görülen türleri oluşturmaktadır. Birçok meta-analiz hormon reseptörü pozitif meme kanserlerinde hormonal tedavinin sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleri selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen, aromataz inhibitörleri olan anastrozol, letrozol ile ovaryan supresyon veya ablasyondur.

#### **2.1.10. Prognostik Faktörler**

Prognostik faktörler, tanı konulduğu anda tedaviden bağımsız olarak hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı etkilemektedir.

Erken ve geç yaşta tanı almak meme kanseri prognozunu olumsuz etkilemektedir<sup>36,37</sup>. Irksal farklılıklar da hastalığın seyrini etkilemektedir. Siyah kadınlarda meme kanseri insidansı daha düşük olmasına rağmen mortalitesi daha yüksektir<sup>38</sup>. Tarama esnasında tanı alan meme kanseri, fizik muayene ile fark edilip tespit edilen meme kanserine göre daha iyi prognozludur.

Tümörün evresi prognozla ilişkilidir. Tümörün büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığı prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir. Peritümöral lenfovasküler invazyonu olan tümörler de kötü prognozludur.

Tümörün morfolojisi de prognozla ilişkilidir. Dokuz bin hasta ile yapılan uzun süreli bir çalışmada ilk 6 yıllık takipte rekürrens oranının invaziv lobüler karsinomda, invaziv duktal karsinoma göre daha düşük olduğu, ancak 6 yıl sonra ise relaps riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir <sup>39</sup>. Östrojen ve progesteron reseptörü pozitif tümörler iyi prognoza sahiptir. HER2 overekspresyonunda ise prognoz kötüdür. Ki-67, ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA), p53, HER2 ekstraselüler kısmı gibi proliferasyon markerlarının yüksek saptanması kötü prognozla ilişkilidir <sup>40-42</sup>. E-kaderin, katenin, metalloproteinaz doku inhibitörü, osteopontin gibi invazyon ve metastaz markerları birçok retrospektif çalışmada prognoz belirleme açısından değerlendirilmiştir <sup>43</sup>. Allel kaybı, mikrosatellit instabilitesi, tümör supressör genin aktivitesini kaybetmesi prognoz açısından bilgi verebilir. Ancak bu belirteçlerin rutin kullanıma girmesi için ileri araştırma ve validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır <sup>44</sup>.

D vitamini meme kanseri gelişimi ve progresyonunda rol oynayan genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Düşük serum D vitamini düzeyinin meme kanseri rekürrensi ve ölüm riskini artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır <sup>45</sup>.

## **2.2. D Vitamini**

### **2.2.1. Biyokimyası**

D vitamini yağda çözünen ve 4 halkadan oluşan bir sterol türevidir. D vitamininin dolaşımında bulunan ana formu 25-hidroksi vitamin D'dir. Yarı ömrü 2-3 hafta kadardır. Kemik ve barsakta aktivite göstermektedir. Aktivitesi en yüksek olan D vitamin formu ise 1,25 dihidroksivitamin D'dir. Yarı ömrü yaklaşık 4-6 saattir. Hedef dokuda hücre içi reseptörlere bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenlemektedir <sup>46</sup>. Çekirdekli hücrelerde eksprese olan vitamin D reseptörü üzerinden etki göstermektedir. D vitamininin en önemli biyolojik aktivitesi enterosit diferansiasyonunu başlatmak ve kalsiyumun intestinal emilimini sağlamaktır. Diğer etkileri ise az oranda intestinal fosfat emilimini uyarmak, paratiroid hormon (PTH) sekresyonunu baskılamak, osteoblast fonksiyonunu düzenlemek ve osteoklast aktivasyonu ile kemik yıkımını uyarmaktır.

### 2.2.2. Kaynakları

D vitamini balık yağı, süt ve süt ürünleri, yumurta sarısı ve yulaf ezmesi gibi besinlerde bulunmaktadır. D vitamini esas olarak deride sentezlenmektedir. Deride güneş ışınının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden enzimatik olmayan yollarla previtamin D3 sentezlenir. Previtamin D3'ten ise vitamin D3 (kolekalsiferol) oluşmaktadır. Bu şekilde yeterli miktarda D vitamini sentezlenmektedir. Yüz ve kolların kısa bir süre güneş ışığına maruziyeti, bir günde 200 internasyonel ünite (IU) D vitamini alımına denktir<sup>47</sup>. D vitamini ihtiyacının karşılanması için ne kadar süre güneş ışığına maruz kalınacağı cildin özellikleri, coğrafik konum, mevsim ve gün içindeki zamana göre değişmektedir<sup>48</sup>. Güneş ışığına uzun süre maruziyette previtamin D3 ve vitamin D3 fotokonversiyon ile inaktif metabolitlere dönüşmektedir. Ayrıca güneş ışığı melanin yapımını indükleyerek ciltte D vitamini sentezini azaltmaktadır. Böylece toksik miktarda D vitamini sentezi önlenmektedir<sup>49</sup>. Bebeklerde, engelli insanlarda ve yaşlılarda yeterli miktarda D vitamini sentezi olmayabilir. Bu nedenle ABD'de süt, bebek mamaları ve tahıllara sentetik vitamin D2 eklenmektedir.

### 2.2.3. Metabolizması

Diyetle alınan D vitamini enterositler tarafından emilerek şilomikronlara alınmaktadır. Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreatik yetmezlik, kısa barsak sendromu gibi yağ malabzorpsiyonu olan durumlar düşük serum D vitamini seviyesi ile ilişkilidir.

Deride sentezlenen veya diyetle alınan D vitamini biyolojik olarak inaktiftir. Karaciğer ve dalakta enzimatik yollarla aktif metabolitlerine dönüşmesi gerekmektedir.

Diyetle alınan D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine bağlı bir şekilde şilomikron ve lipoproteinlerle birlikte karaciğere gelmektedir. Burada 25-hidroksilaz enzimi ile 25 (OH) D (kalsidiol) oluşmaktadır. 25-hidroksivitamin D2 ve D3, D vitamini bağlayıcı proteine bağlı bir şekilde dolaşıma katılarak böbreğe gelmektedir. Renal tübüler hücrelerince 1-alfa-hidroksilaz enzimi tarafından en aktif form olan 1-25 dihidroksivitamin D'ye veya 24-alfa-hidroksilaz tarafından inaktif metabolit olan

24,25 dihidroksivitamin D'ye dönüştürülmektedir. 1-alfa-hidroksilaz enzimi böbrek dışında gastrointestinal sistem, deri, meme epitel hücrelerinde, osteoblast ve osteoklastlarda da bulunmaktadır. Granulomatöz hastalıklarda böbrek dışı dokularda 1,25 dihidroksivitamin D sentezine bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülmektedir. Renal 1-alfa-hidroksilaz enzim aktivitesi temel olarak paratiroid hormonu (PTH), serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonları ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) tarafından düzenlenmektedir<sup>50</sup>. PTH sekresyonunda artış ve hipofosfatemi 1,25 dihidroksivitamin D sentezini artırmaktadır. 1,25 dihidroksivitamin D ise PTH'nun sentez ve sekresyonunu inhibe etmektedir. 1,25 dihidroksivitamin D sentezi hücre yüzeyindeki D vitamini reseptörlerinden de etkilenmektedir. Bu reseptörlerin down regülasyonu D vitamini aktivasyonunun düzenlenmesinde önemlidir<sup>51</sup>. FGF23 renal proksimal tübülde 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini azaltarak 1,25 dihidroksivitamin D üretimini inhibe etmektedir. Ayrıca 24-alfa-hidroksilaz aktivitesini artırarak inaktif metabolit olan 24,25 dihidroksivitamin D üretimini uyarmaktadır<sup>52</sup>.

1,25-dihidroksivitamin D ve 25(OH)D, 24-alfa-hidroksilaz tarafından hidroksillenerek yıkılmaktadır. 24-alfa-hidroksilaz aktivitesi 1,25-dihidroksivitamin D tarafından artırılmaktadır ve PTH tarafından azaltılmaktadır<sup>50</sup>.

#### **2.2.4. Günlük D Vitamini İhtiyacı**

Amerika Birleşik Devletleri Tıp Kurumu (Institute of Medicine) (IOM) 2010 yılında günlük alınması gereken kalsiyum ve D vitamini miktarı için bir rapor hazırlamıştır. Bu rapora göre çocuklar, 70 yaşına kadar olan yetişkinler, hamileler ve emziren kadınlar için günlük alınması gereken miktar 600 IU'dur (15 mcg). Yetmiş bir yaşından sonraki dönemde ise günlük 800 IU (20 mcg) D vitamini alınması önerilmektedir. D vitamini alımı diyetle veya D vitamini suplementasyonu ile sağlanmaktadır. Yaşlı insanlarda D vitamini alımı düşüktür ve güneş ışığına maruziyetleri yeterli değildir. Bu nedenle yaşlılara günlük 600-800 IU D vitamini desteği verilmesi önerilmektedir.

D vitamini miktarını en iyi gösteren laboratuvar testi serum 25 (OH) D konsantrasyonunun ölçümüdür. 25 (OH) D düzeyi için normalin alt sınırı coğrafik

bölge ve toplumun ortalama güneş ışığına maruziyet süresine göre değişmektedir. IOM'e göre serum 25 (OH) D konsantrasyonunun 20 ng/ml (50 nmol/L) olması genellikle yeterli bulunmuştur. Ancak diğer kılavuzlarda düşme ve kırık riskini en aza indirmek için günlük gerekli olan minimum miktar 30 ng/ml (75 nmol/L) olarak önerilmiştir<sup>53</sup>.

### 2.2.5. D Vitamini Eksikliği ve Direnci

D vitamini eksikliği veya direnci aşağıdaki nedenlerden birisine bağlı olarak gelişebilir:

- 1- Yetersiz D vitamini alımı, yağ malabzorpsiyon hastalıkları veya yetersiz güneş ışığına maruziyet sonucu D vitamini eksikliği
- 2- Karaciğerde hidroksilasyonun bozulmasına bağlı 25 (OH) D yapılamaması
- 3- Böbrekte hidroksilasyonun bozulmasına bağlı 1,25 dihidroksivitamin D yapılamaması
- 4- D vitaminine hedef organ duyarsızlığı

D vitamini eksikliği sonucu intestinal kalsiyum ve fosfor Emilimi azalmaktadır. Hafif D vitamini eksikliğinde (serum 25[OH]D düzeyi 15-20 ng/ml arasında) hastalar genellikle asemptomatiktir. Serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyleri normal sınırlardadır. D vitamini eksikliğinin erken dönemlerinde hipofosfatemi hipokalsemiye göre daha belirgindir. Eksikliğin devam etmesi durumunda hipokalsemi de ortaya çıkarak sekonder hiperparatiroidizime neden olup fosfatüri ve kemik demineralizasyonuna neden olmaktadır. Uzamış ve aşırı D vitamini eksikliği erişkinlerde osteomalazi, çocuklarda ise rikets ve osteomalaziye neden olmaktadır.

Birçok gelişmiş ülkede rikets ve osteomalaziye yol açacak kadar şiddetli D vitamini eksikliği bulunmamaktadır. Ancak osteoporoz, artmış düşme ve kırık riskine neden olacak düzeyde subklinik D vitamini eksikliği mevcuttur.

Uzun süre yüksek doz glukokortikoid kullanımı D vitamini bağımlı intestinal kalsiyum Emilimi inhibe ederek osteoporoz ve kırıklara neden olmaktadır.

Artan yaşla birlikte özellikle kış mevsiminde olmak üzere D vitamini depoları azalmaktadır. Yaşlılarda D vitamini ve kalsiyum desteğinin düşme ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.



D vitamini eksikliğinin tedavisinde vitamin D2 ve D3 preparatları kullanılmaktadır. D vitamini emilimi normal olan hastalarda 100 ünite (2.5 mcg) vitamin D3 supplementasyonu ile serum 25 (OH) D düzeyi 0.7-1.0 ng/ml artmaktadır<sup>54</sup>. Serum 25 (OH) D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan yüksek riskli bireylerde 6-8 hafta boyunca haftalık 50000 IU vitamin D2 veya D3 supplementasyonu verilmesi ve takibinde hedef serum 25 (OH) D düzeyine ulaşana kadar günlük minimum 800 ünite D vitamini verilmesi önerilmektedir. Başlangıçta serum 25 (OH) D düzeyleri 20-30 ng/ml olan hastalar için ise hedef düzeye ulaşana kadar günlük 600-800 ünite D vitamini verilmesi önerilmektedir. Malabsorbsiyonu olan hastalarda ise tedavi dozu ve süresi hastalığın şiddetine göre değişmektedir. Gastrektomisi veya malabsorbsiyonu olan hastalarda günlük 10000-50000 ünite D vitamini ihtiyacı olabilir.

#### **2.2.6. D Vitamini Fazlalığı**

D vitamini alımının hangi dozda toksik etki gösterdiği net olarak belirlenememiştir. IOM sağlıklı erişkinler, 9-18 yaş grubu çocuklar, hamileler ve emziren kadınlar için günlük tolere edilebilen maksimum D vitamini alımı seviyesini 100 mcg (4000 IU) olarak belirlemiştir<sup>55</sup>. D vitamini intoksikasyonu genellikle D vitamini preparatlarının uygunsuz alımı sonucu gelişmektedir. D vitamini intoksikasyonu günlük 60000 IU'den fazla D vitamini alan bireylerde gözlenmiştir<sup>56</sup>. D vitamini akut intoksikasyonu durumunda konfüzyon, poliüri, polidipsi, anoreksi, kusma, kas güçsüzlüğü gibi hiperkalsemiye bağlı semptomlar görülür. Kronik intoksikasyon durumunda ise nefrokalsinozis, kemik demineralizasyonu ve ağrısı görülür.

#### **2.2.7. D Vitamini ve Kanser İlişkisi**

1930'lu yıllarda yüksek enlemlerde yaşayan insanlarda kanser riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek enlemlerde yaşayanların daha az güneş ışığına maruz kalmaları sonucu kanser riski arttığı düşünülerek, D vitamininin kanser üzerine etkisi araştırılmaya başlanmıştır<sup>2</sup>. In vitro çalışmalarda aktif D vitamini veya D vitamini analoglarının hücre proliferasyonunu azalttığı, antitümoral etkinlik için

birçok gende aktivasyon veya inaktivasyona yol açtığı gösterilmiştir <sup>57</sup>. D vitamininin, D vitamini reseptörlerine bağlanarak hücre diferansiasyonu ve apoptozisde rol oynadığı ve birçok hücre türünde proliferasyonu inhibe ettiği düşünülmektedir <sup>6</sup>. Hayvan çalışmalarında VDR eksikliğinin meme ve barsak dokusunda prekanseröz lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir <sup>58</sup>. Ayrıca D vitamini infeksiyon, inflamatuvar hastalıklar, immün sistem ilişkili hastalıklar ve kansere karşı yeterli fizyolojik yanıt oluşturmak için çalışan immün sistem fonksiyonu için de gereklidir <sup>6</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün analizine göre D vitamini eksikliğinin en çok kolon kanseri olmak üzere hemen hemen tüm kanser türlerinde riski artırdığı saptanmıştır <sup>59</sup>. Avrupa'da 2496 vaka ve kontrolüyle yapılan bir meta analizde serum 25 (OH) D düzeyi 10-20 ng/ml olduğunda, 20-30 ng/ml'ye göre kolorektal kanser insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır <sup>60</sup>.

Bu çalışmaların aksine serum D vitamini düzeyi ile kolorektal kanser arasında ilişki olmadığını gösteren prospektif bir vaka-kontrol çalışması bulunmaktadır <sup>61</sup>. Hatta bazı gözlemsel çalışmalarda artmış serum D vitamini düzeyinin pankreas kanseri gibi bazı kanserler için riski artırdığı öne sürülmüştür <sup>5, 62</sup>. Yüksek serum 25 (OH) D düzeyinin kötü seyirli prostat kanseri için riski artırdığı ve azalttığı gösteren gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır <sup>18</sup>.

D vitamini replasman tedavisi ile kanser insidansı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Women's Health Initiative (WHI)'in yaptığı çalışmaya göre günlük D vitamini (400 ünite) ve kalsiyum (1000 mg) replasmanının kolorektal kanser insidansı üzerine etkisi olmadığı görülmüştür <sup>63</sup>. Ancak daha az sayıda vaka ile yapılan başka bir çalışmada günlük vitamin D3 (1100 ünite) ve kalsiyum (1400-1500 mg) suplementasyonunun tüm kanser türleri için riski önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir <sup>64</sup>.

### **2.2.7.1. D Vitamini ve Meme Kanseri İlişkisi**

Ekolojik çalışmalarda güneş ışığı maruziyeti ile meme kanseri riski arasında ters orantı olduğu saptanmıştır <sup>65</sup>. D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D'nin hücre proliferasyonu ve anjiyogenezi inhibe ederek meme kanseri gelişimi ve progresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir <sup>66</sup>. Serum 25 (OH) D düzeyi ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran birçok epidemiyolojik çalışma

bulunmaktadır. Dokuz tane prospektif çalışmayı içeren bir derlemede 11,656 kadının postmenopozal dönemde serum 25 (OH) D düzeyindeki her 5 ng/ml artışın meme kanseri riskini %12 azalttığı gösterilmiştir. Ancak premenopozal dönemde meme kanseri riski ile serum 25 (OH) D düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır <sup>67</sup>. Bu çalışmanın aksine 36,282 postmenopozal kadınla yapılan randomize bir çalışmada günlük 1000 mg elemental kalsiyum ve 400 ünite D3 vitamini replasmanı alan grup plasebo ile karşılaştırıldığında serum 25 (OH) D düzeyi ile meme kanseri riski arasında ilişki bulunamamıştır <sup>68</sup>. Y Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde D vitamininin meme kanseri sağkalımını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir <sup>69</sup>.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Katılımcı Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya 2010-2013 tarihlerinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne başvurmuş yeni meme kanseri tanısı almış ve her evreden 50 tane olmak üzere toplam 200 hasta retrospektif olarak seçilmesi planlanmıştır. Ancak dördüncü evrede tanı alan hasta sayısının daha az olması nedeniyle çalışmaya evre 4 meme kanserli 36 hasta çalışmaya alınmıştır. Evre 1'den 54, evre 2 ve 3'ten ise 55'er hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane elektronik kayıt sistemi Nucleus'tan ulaşılmıştır. Hastaların yaş, vücut ağırlığı, menapozal durum, eşlik eden komorbiditeleri gibi demografik bilgileri, tanı tarihleri, meme kanseri tipleri, tümörün TNM evresi, östrojen ve progesteron reseptör durumu, HER2/neu durumu, uygulanan cerrahi ve medikal tedavi ile ilişkili bilgileri (aldığı kemoterapi türü, ne kadar süreyle aldığı, radyoterapi alma durumu, endokrin ve hedefe yönelik tedavi alma durumu), tedaviye verilen yanıtları, hastaliksız, progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri, hastalığın son durumu kaydedilmiştir. Hastaların tanı anında alınıp -80 °C'de saklanan serumlarından 25 (OH) D vitamini düzeyi çalıştırılıp sonuçları kaydedilmiştir. Hasta serumları jelsiz EDTA'lı tüpte saklanmıştır. Çalışma öncesi serumların bekletildiği buzdolabının sıcaklığı -20 °C'ye yükseltildikten sonra test edileceği ana kadar bu sıcaklıkta bekletilmiştir. Örnekler buzdolabından çıkarılıp her örnekten 400 µg alınıp 1,5 ml'lik reaksiyon tüpüne konulmuştur. Alınan serum örnekleri santrifüj edildikten sonra serumun üst tabakası HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) sistemine enjekte edilmiştir. HPLC ayırma işlemi ile 15 dakikada 30 °C'de kromatogramlar ayrılıp UV (ultraviyole) dedektörler ile saptanıp 25 (OH) D vitamini düzeyi hesaplanmıştır. D vitamini referans aralıkları Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2013 yılında yayınladığı 'Metabolik Kemik Hastalıkları' isimli kılavuzuna göre belirlenmiştir. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin (50 nmol/ml) altında olması D vitamini eksikliği, 20-29 ng/ml arasında olması D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'nin (75 nmol/ml) üzerinde olması ise D vitamini yeterliliği olarak kabul edilmiştir.

### 3.2. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmanın ana amacı meme kanseri tanısı konduğu anda bakılan serum 25 (OH) D düzeyinin hastalık prognozu üzerine etkisini araştırmaktır. Hastaların tedaviye yanıtları incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılacaktır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilecektir. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterilecektir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilecektir.

İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edilecektir. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için ANOVA testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Kruskal wallis testi tercih edilecektir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanılacaktır. Sayısal veriler arasında yapılacak olan korelasyon analizlerinde normal dağılım gruplar arasında pearson korelasyon analizi, normal dağılmayan gruplar arasında spearman korelasyon testleri uygulanacaktır. Ortanca hastalısız, progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri Kaplan Meier analizi ile yapılacak ve gruplar arası farkların değerlendirilmesinde Log rank testi uygulanacaktır. İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edilecektir.

### 3.3. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma (GO 13/580 kayıt numaralı), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 11.12.2013 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur (Karar numarası: GO 13/580-29).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), menapoz durumu ve komorbidite durumlarına göre dağılımı tablo 4.1’de özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 49,8 ( $\pm 11,9$  yıl) olarak bulunmuştur. En genç hasta 21, en yaşlı hasta ise 83 yaşındadır. 65 yaş üzerindeki tüm hastaların %10’unu (n=20), 40 yaş altındakiler ise %18,5’ini (n=37) oluşturmaktadır. Ortalama vücut kitle indeksi 28,2 ( $\pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup>) olarak saptanmıştır. Hastaların % 1,5’i (n=3) vücut kitle indeksine göre zayıf olarak değerlendirilirken, % 35,5’i (n=71) obezdir. Tanı anında hastaların % 47’si (n=94) premenapozal, % 7,2 ‘si (n=49) perimenapozal, %44,5’i (n=89) ise postmenapozal dönemdedir. Hastalar komorbidite durumlarına göre değerlendirildiğinde hipertansiyonu olanların oranı % 23 (n=46), diabetes mellitus oranı %7,5 (n=15), koroner arter hastalığı oranı (KAH) %1,5 (n=3), hiperlipidemi oranı %4 (n=8), hipotiroidi oranı ise %11 (n=22) olarak bulunmuştur. İki hastada (%1) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), 5 hastada (%2,5) ise astım bulunmaktadır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. Hastaların Tanı Anında Yaş, Beden Kitle İndeksi, Menapoz Durumları ve Komorbiditelerine Göre Dağılımı**

<b>Özellikler</b>	<b>N (200)</b>	<b>%</b>
<b>Yaş</b>		
<40	37	18,5
40-49	64	32,0
50-59	58	29,0
60-65	21	10,5
>65	20	10,0
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Zayıf (<18,5)	3	1,5
Normal (18,5-24,9)	56	28,0
Fazla kilolu (25-29,9)	70	35,0
Obez (>30)	71	35,5
<b>Menapoz durumu</b>		
Premenapozal	94	47,0
Perimenapozal	17	8,5
Postmenapozal	89	44,5
<b>Komorbidite durumu</b>		
Hipertansiyon	46	23,0
Diabetes Mellitus	15	7,5
Hiperlipidemi	8	4,0
Hipotiroidi	22	11,0
KAH	3	1,5
KOAH	2	1,0
Astım	5	2,5

**Tablo 4.2. Hastaların Sigara Kullanımı, Oral Kontraseptif Kullanımı ve Hormon Replasman Tedavisi Alma Öykülerine Göre Dağılımı**

Özellikler	N (200)	%
<b>Sigara kullanım öyküsü</b>		
Yok	155	77,5
Var	45	22,5
<b>Oral kontraseptif kullanımı öyküsü</b>		
Yok	153	76,5
Var	46	23,0
Bilinmiyor	1	0,5
<b>Hormon replasman tedavisi öyküsü</b>		
Yok	163	81,5
Var	36	18,0
Bilinmiyor	1	0,5
<b>D vitamini kullanım öyküsü</b>		
Yok	192	96,0
Var	8	4,0

Tablo 4.2’de hastaların sigara kullanma durumu, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi alma öykülerine göre dağılımı özetlenmiştir. Hastaların %77,5’inin (n=155) sigara kullanım öyküsü yok iken, %22,5’inin (n=45) sigarayı kullanım öyküsü olduğu görülmüştür. Hastaların büyük bir kısmında oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi kullanım öyküsü bulunmamaktadır. Hastaların %76,5’inde (n=153) oral kontraseptif kullanım öyküsü bulunmamakta, %23’ünde (n=46) oral kontraseptif kullanımı bulunmakta, 1 hastanın ise oral kontraseptif kullanım öyküsü bilinmemektedir. Hastaların %81,5’inde (n=163) hormon replasman tedavisi kullanım öyküsü bulunmamakta, %18’inde (n=36) hormon replasman tedavisi kullanım öyküsü bulunmamakta, 1 hastanın ise durumu bilinmemektedir. Hastaların 8 tanesinin (% 4,0) tanı anında D vitamini replasman tedavisi aldığı saptanmıştır ve bu hastaların ortanca serum D vitamini düzeyi D



vitamini replasman tedavisi almayanlarla istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (sırasıyla 16,1'e karşı 8,5 µg/l, p=0,083) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.3. Hastaların TNM Hastalık Evresi, Derecesi (Grad), Uygulanan Cerrahi Tedavi Türü, Histolojik Türü, Hormon Reseptör Durumu ve HER2/Neu Durumuna Göre Dağılımı**

Özellikler	N (200)	%
<b>TNM evresi</b>		
Evre 1	54	27,0
Evre 2a	26	13,0
Evre 2b	29	14,5
Evre 3a	19	9,5
Evre 3b	17	8,5
Evre 3c	19	9,5
Evre 4	36	18,0
<b>Grad</b>		
1	18	9,0
2	83	41,5
3	89	44,5
Bilinmiyor	10	5,0
<b>Cerrahi türü</b>		
Mastektomi	119	59,5
Meme koruyucu cerrahi	69	34,5
Bilinmiyor	12	6,0
<b>Histolojik türü</b>		
IDC	143	71,5
ILC	7	3,5
Mikst	32	16,0
Diğer	18	9,0
<b>Hormon reseptör durumu</b>		
ER veya PR (+), HER2 (-)	118	59,0
ER ve PR (-), HER2 (+)	16	8,0
ER veya PR (+), HER2 (+)	25	12,5
ER ve PR (-), HER2 (-)	34	17,0
Bilinmiyor	7	3,5
<b>HER2/Neu durumu</b>		
Negatif	152	76,0
Pozitif	41	20,5
Bilinmiyor	7	3,5

TNM evreleme sistemin göre hastaların %27'si (n=54) evre 1, %27,5'i (n=55) evre 2, %27,5'i (n=55) evre 3, %18'i (n=36) ise evre 4 meme kanseri hastasıdır. Hastalık derecesine göre değerlendirildiğinde hastaların %9'unun (n=18) grad 1, %41,5'inin (n=83) grad 2, %44,5 'inin (n=89) grad 3 olduğu, 10 hastanın (%5) ise hastalık derecesinin bilinmediği görülmüştür. Meme koruyucu cerrahi uygulananlar, tüm hastaların %34,5'ini (n=69) oluşturmaktadır. Hastaların büyük bir kısmının (%71,5) hormon reseptörü pozitif tümöre sahip olduğu saptanmıştır. Hastaların %20,5'inde (n=41) immünohistokimyasal yöntemle HER2/Neu overekspresyonu saptanmıştır. Yedi hastanın hormon reseptör ve HER2/Neu overekspresyon durumu bilinmemektedir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.4. Hastaların TNM Evreleme Sistemine Göre Özellikleri**

<b>Özellikler</b>	<b>N (200)</b>	<b>%</b>
<b>Tümör boyutu</b>		
T1	73	36,5
T2	75	37,5
T3	33	16,5
T4	17	8,5
Bilinmiyor	2	1,0
<b>Lenf nodu</b>		
N0	87	43,5
N1	51	25,5
N2	30	15,0
N3	30	15,0
Bilinmiyor	2	1,0
<b>Metastaz</b>		
Yok	166	83,0
Var	34	17,0
Akciğer	5	2,5
Karaciğer	4	2,0
Kemik	13	6,5
Akciğer + kemik	1	0,5
Karaciğer + kemik	4	2,0
Akciğer + karaciğer + kemik	1	0,5
Supraklavikular lenf nodu	6	3,0

Hastaların tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı ve metastaz yerlerine göre dağılımları tablo 4.4'de özetlenmiştir. Tümör boyutuna göre gruplandırıldığında 73 hastanın (%36,5) T1, 75 hastanın (%37,5) T2, 33 hastanın (%16,5) T3, 17 hastanın (%8,5) ise T4 tümör boyutuna sahip olduğu görülmüştür. Lenf nodu tutulumuna göre karşılaştırıldığında hastaların %43,5'inde (n=87) lenf nodu tutulumu bulunmamakta iken, 51 hastanın (%25,5) N1, 30 hastanın (%15) N2,

30 hastanın (%15) N3 grubunda olduğu görülmüştür. İki hastanın tümör boyutu ve lenf nodu tutulum durumu bilinmemektedir. Hastaların %83'ünde (n=166) uzak metastaz bulunmamakta iken, 5 hastada (%2,5) akciğer, 4 hastada (%2) karaciğer, 13 hastada (%6,5) kemik, 1 hastada (0,5) akciğer ve kemik, 4 hastada (%2) karaciğer ve kemik, 1 hastada (%0,5) akciğer, karaciğer ve kemik, 6 hastada (%3) ise supraklavikular lenf nodu metastazı bulunmaktadır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.5. Hastaların Aldıkları Kemoterapi Türü, Kemoterapi Rejimi, Radyoterapi Alma Durumu ve Hormon Tedavisi Alma Durumlarına Göre Dağılımı**

Özellikler	N (200)	%
<b>Kemoterapi türü</b>		
Adjuvan	111	55,5
Neoadjuvan	17	8,5
Palyatif	24	12,0
Kemoterapi almamış	48	24,0
<b>Kemoterapi rejimi</b>		
CMF	11	5,5
Antrasiklin bazlı	37	18,5
Taksan bazlı	12	6,0
Antrasiklin+Taksan	90	45,0
Diğer	2	1,0
Kemoterapi almamış	48	24,0
<b>Radyoterapi</b>		
Almış	156	78,0
Almamış	44	22,0
<b>Hormonal tedavi</b>		
Almış	150	75,0
Almamış	50	25,0
<b>Monoklonal antikor tedavisi</b>		
Almış	43	21,5
Almamış	157	78,5

Hastaların %55,5'i (n=110) adjuvan, %8,5'i (n=17) neoadjuvan, %12'si (n=24) palyatif amaçlı kemoterapi almış olmasına rağmen %24'ü (n=48) kemoterapi almamıştır. Hastaların % 5,5'i (n=11) CMF, % 18,5'i (n=37) antrasiklin bazlı, %6'sı (n=12) taksan bazlı, % 45'i (n=90) ise sekansiyel antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi almıştır. İki hasta ise bu kemoterapi protokolleri dışında kemoterapi almıştır. Bu hastalardan bir tanesi herceptin, diğeri ise kapesitabin kemoterapisi almıştır. Hastaların büyük bir kısmı (%78,0) kemoterapiye ek olarak radyoterapi almıştır. Hastaların %75'inin (n=150) hormonal tedavi, % 21,5'inin (n=43) monoklonal antikor tedavisi aldığı görülmüştür (Tablo 4.5).

**Tablo 4.6. Hastaların Tedavi Sonrası Sağkalım Durumları, Hastalısız Sağkalım Süreleri, Genel Sağkalım Sürelerine Göre Dağılımı**

Özellikler	N (200)	%
<b>Sağkalım durumları</b>		
Yaşıyor	116	58,0
Nüx	3	1,5
Metastaz	21	10,5
Ex	8	4,0
Bilinmiyor	52	26,0
<b>Ortanca takip süresi, ay (min-maks)</b>	38,7 (1,91-52,14)	
<b>Ortanca hastalısız takip süresi, ay (min-maks)</b>	36,3 (0,20-52,14)	

Tanı anından itibaren hastaların ortanca takip süresi 38,7 ay (1,91-52,14) olarak bulunmuştur. Takip süresi sonunda 116 hastanın (%58,0) yaşadığı, 3 hastada (%1,5) hastalığın nüks ettiği, 21 hastada (%10,5) uzak metastaz geliştiği, 8 hastanın (%4) öldüğü görülmüştür. Hastaların %26'sının (n=52) son durumu bilinmemektedir. Hastaların ortanca hastalısız takip süresi 36,3 ay (0,20-52,14) olarak bulunmuştur (Tablo 4.6)

**Tablo 4.7. Hastaların Tanı Anında Yaş, Beden Kitle İndeksi, Menapoz Durumları ve Komorbiditelerinin Hastalık Evrelerine Göre Karşılaştırılması**

<b>Özellikler</b>	<b>Evre 1 n, %</b>	<b>Evre 2 n, %</b>	<b>Evre 3 n, %</b>	<b>Evre 4 n, %</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>					
<40	7 (13,0)	11 (20,0)	9 (16,4)	10 (27,8)	0,924
40-49	17 (31,5)	19 (34,5)	18 (32,7)	10 (27,8)	
50-59	20 (37,0)	15 (27,3)	14 (25,5)	9 (25,0)	
60-65	5 (9,3)	5 (9,1)	7 (12,7)	4 (11,1)	
>65	5 (9,39)	5 (9,1)	7 (12,7)	3 (8,3)	
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
Zayıf (<18,5)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (2,8)	0,539
Normal (18,5-24,9)	17 (31,5)	17 (30,9)	9 (16,4)	13 (36,1)	
Fazla kilolu (25-29,9)	17 (31,5)	17 (30,9)	25 (45,5)	11 (30,6)	
Obez (>30)	19 (35,2)	21 (38,2)	20 (36,4)	11 (30,6)	
<b>Menapoz durumu</b>					
Premenapozal	24 (44,4)	30 (54,5)	21 (38,2)	19 (52,8)	0,609
Perimenapozal	6 (11,1)	3 (5,5)	6 (10,9)	2(5,6)	
Postmenapozal	24 (44,4)	22 (40,0)	28 (50,9)	15 (41,7)	
<b>Komorbidite durumu</b>					
Hipertansiyon	11 (20,8)	15 (27,3)	12 (21,8)	8 (22,2)	0,857
Diabetes Mellitus	3 (5,7)	5 (9,1)	4 (7,3)	3 (8,3)	0,920
Hiperlipidemi	2 (3,7)	4 (7,3)	2 (3,6)	0 (0,0)	0,382
Hipotiroidi	8 (14,8)	7 (12,7)	3 (5,5)	4 (11,1)	0,440
KAH	1 (1,9)	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)	0,372
KOAH	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,149
Astım	3 (5,6)	1 (1,8)	1 (1,8)	0 (0,0)	0,362

Tablo 4.7'de hastaların tanı anında yaş, beden kitle indeksi, menopoz ve komorbidite durumlarının hastalık evrelerine göre karşılaştırılması özetlenmiştir. Evre 1 meme kanseri hastalarının tanı yaşı ortalaması 50,8 ( $\pm$ 10,2 yıl), evre 2 hastaların tanı yaşı ortalaması 49,1 ( $\pm$ 11,5 yıl), evre 3 hastaların tanı yaşı ortalaması 50,8 ( $\pm$ 12,6 yıl), evre 4 hastaların tanı yaşı ortalaması ise 47,8 ( $\pm$ 13,5 yıl) bulunmuştur. Tanı yaşı ile meme kanseri evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastaların tanı anında vücut kitle indeksi, menopoz durumu

ve komorbiditeleri ile hastalık evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.7).

**Tablo 4.8. Hastaların Sigara Kullanımı, Oral Kontraseptif Kullanımı ve Hormon Replasman Tedavisi Alma Öykülerinin Hastalık Evrelerine Göre Karşılaştırılması**

Özellikler	Evre 1 n, %	Evre 2 n, %	Evre 3 n, %	Evre 4 n, %	p değeri
<b>Sigara kullanım öyküsü</b>					
Yok	40 (74,1)	42 (76,4)	41 (74,5)	32 (88,9)	0,340
Var	14 (25,9)	13 (23,6)	14 (25,5)	4 (11,9)	
<b>Oral kontraseptif kullanımı öyküsü</b>					
Yok	40 (74,1)	38 (69,1)	44 (80,0)	31 (88,6)	0,164
Var	14 (25,9)	17 (30,9)	11 (20,0)	4 (11,4)	
<b>Hormon replasman tedavisi öyküsü</b>					
Yok	47 (87,0)	47 (85,5)	42 (76,4)	27 (77,1)	0,376
Var	7 (13,0)	8 (14,5)	13 (23,6)	8 (22,9)	

Hastaların sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi alıp almaması hastalık evresi ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.8).

**Tablo 4.9. Hastalara Uygulanan Cerrahi Türü, Histolojik Türü, Hormon Reseptör Durumu ve HER2/Neu Durumunun Hastalık Evrelerine Göre Karşılaştırılması**

Özellikler	Evre 1 n, %	Evre 2 n, %	Evre 3 n, %	Evre 4 n, %	p değeri
<b>Cerrahi türü</b>					
Mastektomi	18 (33,3)	34 (61,8)	44 (83,0)	23 (88,5)	<0,001
Meme koruyucu cerrahi	36 (66,7)	21 (38,2)	9 (17,0)	3 (11,5)	
<b>Histolojik türü</b>					
IDC	40 (74,1)	41 (74,5)	35 (63,6)	27 (75,0)	0,271
ILC	1 (1,9)	0 (0,0)	4 (7,3)	2 (5,6)	
Mikst	6 (11,1)	8 (14,6)	13 (23,6)	5 (13,9)	
Diğer	7 (13,0)	6 (10,9)	3 (5,5)	2 (5,6)	
<b>Hormon reseptör durumu</b>					
ER veya PR (+), HER2 (-)	35 (72,9)	32 (58,2)	32 (58,2)	19 (54,3)	0,384
ER ve PR (-), HER2 (+)	3 (6,3)	5 (9,1)	7 (12,7)	1 (2,9)	
ER veya PR (+), HER2 (+)	4 (8,3)	6 (10,9)	9 (16,4)	6 (17,1)	
ER ve PR (-), HER2 (-)	6 (12,5)	12 (21,8)	7 (12,7)	9 (25,7)	
<b>HER2/neu durumu</b>					
Negatif	41 (85,4)	44 (80,0)	39 (70,9)	28 (80,0)	0,337
Pozitif	7 (14,6)	11 (20,0)	16 (29,1)	7 (20,0)	

Evre 1 meme kanseri hastalarının %66,7'sine (n=36) meme koruyucu cerrahi, %33,3'üne (n=18) ise mastektomi yapılmıştır. Evre 4 meme kanseri hastalarının ise %11,5'ine (n=3) meme koruyucu cerrahi, %88,5'ine (n=33) ise mastektomi yapılmıştır. Hastalara uygulanan cerrahi türü ile meme kanseri evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Meme kanserinin histolojik türü, hormon reseptör ve Her2/Neu durumu ile hastalık evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.9).



**Tablo 4.10. Hastaların Aldıkları Kemoterapi Türü, Kemoterapi Rejimi, Radyoterapi Alma Durumu ve Hormon Tedavisi Alma Durumlarının Hastalık Evrelerine Göre Karşılaştırılması**

Özellikler	Evre 1 n, %	Evre 2 n, %	Evre 3 n, %	Evre 4 n, %	p değeri
<b>Kemoterapi türü</b>					
Adjuvan	21 (38,9)	45 (81,8)	40 (72,7)	5 (13,9)	<b>&lt;0,001</b>
Palyatif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (66,7)	
Neoadjuvan	1 (1,9)	1 (1,8)	11 (20,0)	4 (11,1)	
Kemoterapi almamış	32 (59,3)	9 (16,4)	4 (7,3)	3 (8,3)	
<b>Kemoterapi rejimi</b>					
CMF	1 (1,9)	3 (5,5)	4 (7,3)	3 (8,3)	<b>&lt;0,001</b>
Antrasiklin bazlı	17 (31,5)	16 (29,1)	0 (0,0)	3 (8,3)	
Taksan bazlı	2 (3,7)	3 (5,5)	9 (16,4)	5 (13,9)	
Antrasiklin+Taksan	1 (1,9)	24 (43,6)	38 (69,1)	21 (58,3)	
Kemoterapi almamış	32 (59,3)	9 (16,4)	4 (7,3)	3 (8,3)	
Diğer	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)	
<b>Radyoterapi</b>					
Almış	37 (68,5)	38 (69,1)	52 (94,5)	29 (80,6)	<b>0,003</b>
Almamış	17 (31,5)	17 (30,9)	3 (5,5)	7 (19,4)	
<b>Hormonal tedavi</b>					
Almış	46 (85,2)	39 (70,9)	40 (72,7)	25 (69,4)	0,238
Almamış	8 (14,8)	16 (29,1)	15 (27,3)	11 (30,6)	
<b>Monoklonal antikor tedavisi</b>					
Almış	7 (13,0)	12 (21,8)	15 (27,3)	9 (25,0)	0,298
Almamış	47 (87,0)	43 (78,2)	40 (72,7)	27 (75,0)	

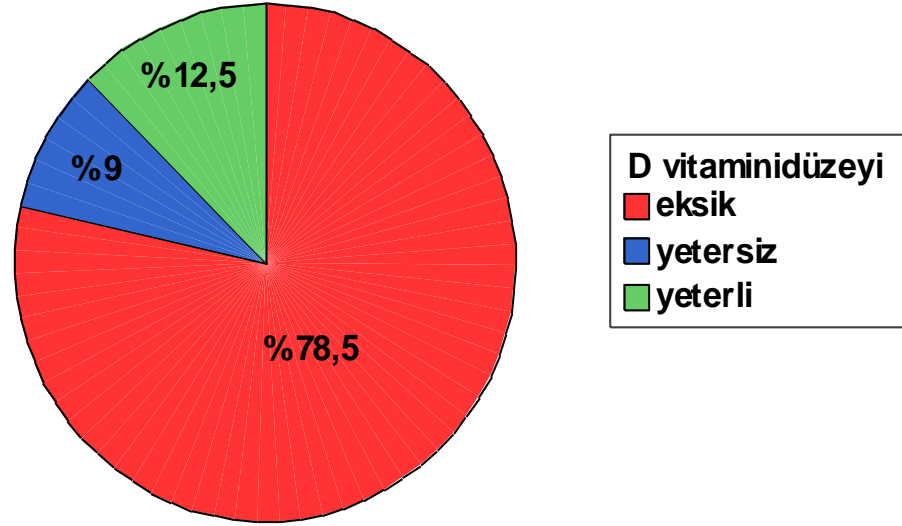
Evre 1 meme kanseri hastalarının büyük kısmı kemoterapi almamıştır (%59,3). Evre 4 meme kanseri hastalarının ise %66,7'si (n=24) palyatif amaçlı kemoterapi almışken, sadece 3 hastanın (%8,3) kemoterapi almadığı görülmüştür. Kemoterapi türü ile meme kanseri evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Evre 1 meme kanseri olup kemoterapi alan hastaların çoğunun antrasiklin bazlı kemoterapi aldığı görülmüştür (%31,5). Evre 4 meme kanserinde ise hastaların çoğu antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi almıştır (%58,3). Uygulanan kemoterapi rejimi ile meme kanseri evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Hastalık evresi arttıkça radyoterapi alma oranının arttığı görülmüştür. Evre 1 meme kanseri hastalarının %68,5'i (n=37) radyoterapi almışken, evre 4 meme kanseri hastalarının ise %80,6'sı (n=29) radyoterapi almıştır. Radyoterapi alma durumu ile meme kanseri evresi arasındaki ilişki istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$ ). Hormonal tedavi ile meme kanseri evresi arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.10).

**Tablo 4.11. Hastaların Tedavi Sonrası Sağkalım Durumları, Hastalısız Sağkalım Süreleri, Genel Sağkalım Sürelerinin Hastalık Evrelerine Göre Karşılaştırılması**

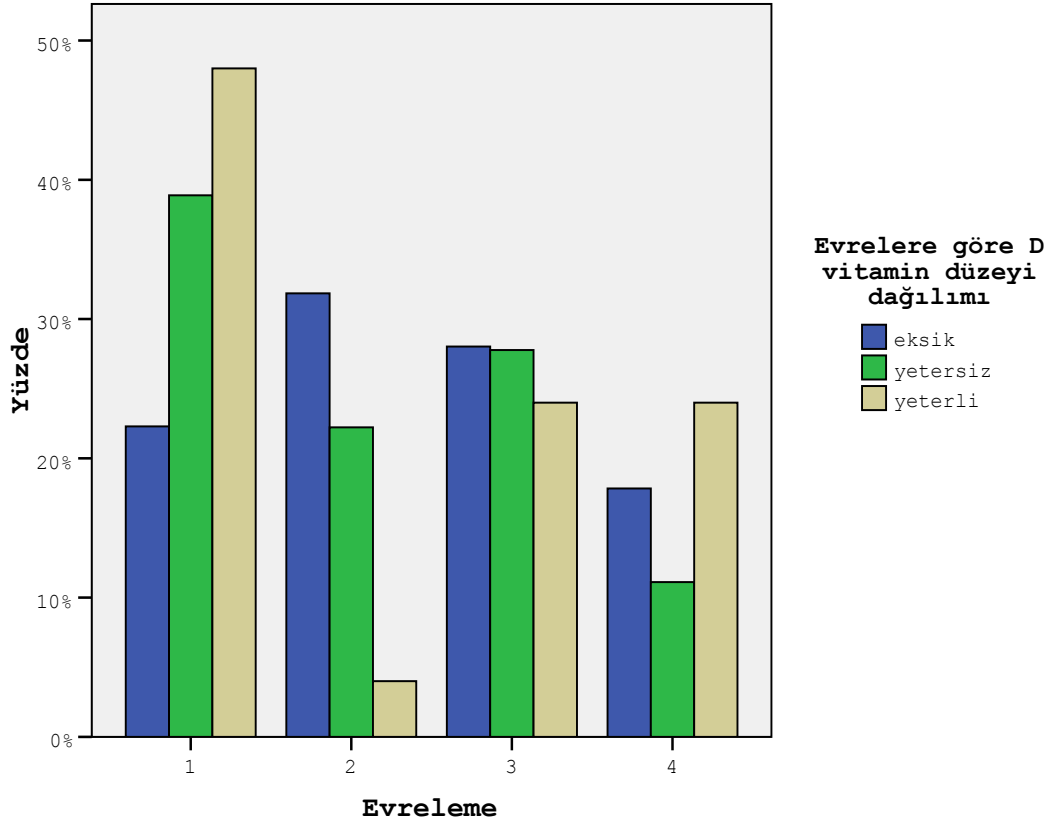
Özellikler	Evre 1 n, %	Evre 2 n, %	Evre 3 n, %	Evre 4 n, %	p değeri
<b>Sağkalım durumları</b>					
Yaşıyor	27 (50,0)	43 (78,2)	46 (83,6)	20 (55,6)	
Ex	0 (0,0)	1 (1,8)	2 (3,6)	5 (13,9)	
Nüx	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,5)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>
Metastaz	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	-	
Bilinmiyor	27 (50,0)	11 (20,0)	3 (5,5)	11 (30,6)	
<b>Ortanca takip süresi, ay (min-maks)</b>	22,7 (1,9-50,9)	44,1 (6,7-51,3)	42,3 (4,3-52,1)	20,3 (2,4-47,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ortanca hastalısız takip süresi, ay (min-maks)</b>	44,5 (36,7-50,9)	46,0 (18,7-51,3)	42,6 (8,9-52,1)	-	0,075

Evre 1 meme kanseri hastalarının ortanca takip süresi 22,7 ay (1,9-50-9), evre 2 meme kanseri hastalarının 44,1 ay (6,7-51,3), evre 3 meme kanseri hastalarının 42,3 ay (4,3-52,1), evre 4 meme kanseri hastalarının ise 20,3 ay (2,4-47,4) bulunmuştur. Hastaların ortanca takip süresi ile meme kanseri evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Takip süresi boyunca son durumu bilinen evre 1 meme kanseri hastalarının hepsinin yaşadığı, hastalık nüksü veya uzak metastaz gelişmediği görülmüştür. Evre 4 meme kanseri hastalarının ise 20'sinin yaşadığı, 5'inin öldüğü, 11 hastanın ise son durumunun bilinmediği görülmüştür. Hastaların sağkalım durumları ile meme kanseri evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Evre 1, 2, 3 meme kanseri hastaları ile ortanca hastalısız takip süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir



**Şekil 4.1. Tüm Popülasyonda Serum 25 (OH) D Vitamin D Düzeyleri Dağılımı**

Serum 25 (OH) D vitamini düzeylerine bakıldığında hastaların %78,5'inin eksik, %9'unun yetersiz, %12,5'inin ise yeterli düzeyde olduğu görülmüştür.



**Şekil 4.2. Meme Kanseri Evrelerine Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri Dağılımı**

Meme kanseri evrelerine göre serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında evre 1 meme kanseri hastalarının büyük kısmında serum D vitamini düzeyinin yeterli olduğu, evre 2 meme kanserinde ise hastaların çoğunda serum D vitamini düzeyinin eksik olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ( $p=0,033$ ) (bakınız tablo 4.14).

**Tablo 4.12. Hastaların Tanı Anında Yaş, Beden Kitle İndeksi, Menapoz Durumları ve Komorbiditelerine Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri**

Özellikler	D vitamini Düzeyi, µg/l (ortanca, min-max)	D Vitamini Eksik n, %	D Vitamini Yetersiz n, %	D Vitamini Yeterli n, %	p değeri
<b>Yaş</b>					
<40	10,8 (1,8-336,5)	30 (81,1)	3 (8,1)	4 (10,8)	0,819
40-49	9,5 (1,1-248,0)	51 (79,7)	5 (7,8)	8 (12,5)	
50-59	10,1 (2,6-336,6)	42 (72,4)	8 (13,8)	8 (13,8)	
60-65	7,3 (3,3-216,6)	16 (76,2)	2 (9,5)	3 (14,3)	
>65	8,8 (1,1-127,8)	18 (90,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	
p değeri	0,865				
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
Zayıf (<18,5)	4,9 (3,9-80,2)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	0,415
Normal (18,5-24,9)	12,9 (1,1-248)	40 (71,4)	7 (12,5)	9 (16,1)	
Fazla kilolu (25-29,9)	10,0 (1,1-167,8)	55 (78,6)	8 (11,4)	7 (10,0)	
Obez (>30)	7,3 (2,0-336,6)	60 (84,5)	3 (4,2)	8 (11,3)	
p değeri	0,260				
<b>Menapoz durumu</b>					
Premenapozal	8,7 (1,1-336,5)	75 (79,8)	8 (8,5)	11 (11,7)	0,947
Perimenapozal	9,6 (3,1-167,8)	12 (70,6)	2 (11,8)	3 (17,6)	
Postmenapozal	9,3 (1,1-336,6)	70 (78,7)	8 (9,0)	11 (12,4)	
p değeri	0,980				

Hastaların tanı yaşı, tanı anında vücut kitle indeksi ve menopoz durumu ile ortalama serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri ve D vitamini yeterlilik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.12).

**Tablo 4.13. Hastaların Komorbidite Durumlarına Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri**

Özellikler		D vitamini Düzeyi, µg/l (ortanca, min- max)	D Vitamini Eksik n, %	D Vitamini Yetersiz n, %	D Vitamini Yeterli n, %	p değeri
<b>Komorbidite durumu</b>						
Hipertansiyon	Var	9,0 (3,3-336,6)	37 (80,4)	4 (8,7)	5 (10,9)	0,953
	Yok	8,9 (1,1-278,4)	120 (78,4)	14 (9,2)	19 (12,4)	
p değeri		0,784				
Diabetes Mellitus	Var	7,3 (2,7-336,6)	11 (73,3)	1 (6,7)	3 (20,0)	0,648
	Yok	9,4 (1,1-278,4)	145 (78,8)	17 (9,2)	22 (12,0)	
p değeri		0,828				
Hiperlipidemi	Var	12,7 (3,9-26,3)	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0,180
	Yok	8,7 (1,1-336,6)	151 (78,6)	16 (8,3)	25 (13,0)	
p değeri		0,594				
Hipotiroidi	Var	8,1 (1,1-22,9)	20 (90,9)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,167
	Yok	9,7 (1,1-336,6)	137 (77,0)	16 (9,0)	25 (14,0)	
p değeri		0,202				
KAH	Var	6,0 (5,0-7,8)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,659
	Yok	9,9 (1,1-336,6)	154 (78,2)	18 (9,1)	25 (1,7)	
p değeri		0,358				
KOAHA	Var	10,9 (1,9-19,8)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,758
	Yok	9,1 (1,1-336,6)	155 (78,3)	18 (9,1)	25 (12,6)	
p değeri		0,636				
Astım	Var	17,6 (3,2-127,8)	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0,150
	Yok	8,9 (1,1-336,6)	154 (79,0)	18 (9,2)	23 (11,8)	
p değeri		0,418				

Hastaların komorbiditeleri ile ortanca serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri ve D vitamini yeterlilik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.13).

**Tablo 4.14. Hastaların Sigara Kullanımı, Oral Kontraseptif Kullanımı ve Hormon Replasman Tedavisi Alma Öykülerine Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri**

	<b>D vitamini Düzeyi, µg/l (ortanca, min- max)</b>	<b>D Vitamini Eksik n, %</b>	<b>D Vitamini Yetersiz n, %</b>	<b>D Vitamini Yeterli n, %</b>	<b>p değeri</b>
<b>Sigara kullanım öyküsü</b>					
Yok	8,2 (1,1-336,6)	126 (81,3)	13 (8,4)	16 (10,3)	0,167
Var	10,5 (1,1-336,5)	31 (68,9)	5 (11,1)	9 (20,0)	
<b>p değeri</b>	0,110				
<b>Oral kontraseptif kullanımı öyküsü</b>					
Yok	8,2 (1,1-248,0)	121 (79,19)	11 (7,2)	21 (13,7)	0,132
Var	11,2 (1,8-336,5)	36 (78,3)	7 (15,2)	3 (6,5)	
<b>p değeri</b>	0,502				
<b>Hormon replasman tedavisi öyküsü</b>					
Yok	8,2(1,1-336,5)	128 (78,5)	13 (8,0)	22 (13,5)	0,260
Var	11,6 (1,1-127,8)	29 (80,6)	5 (13,9)	2 (5,6)	
<b>p değeri</b>	0,689				

Hastaların sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi alıp almaması ile ortanca serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri ve D vitamini yeterlilik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.14).

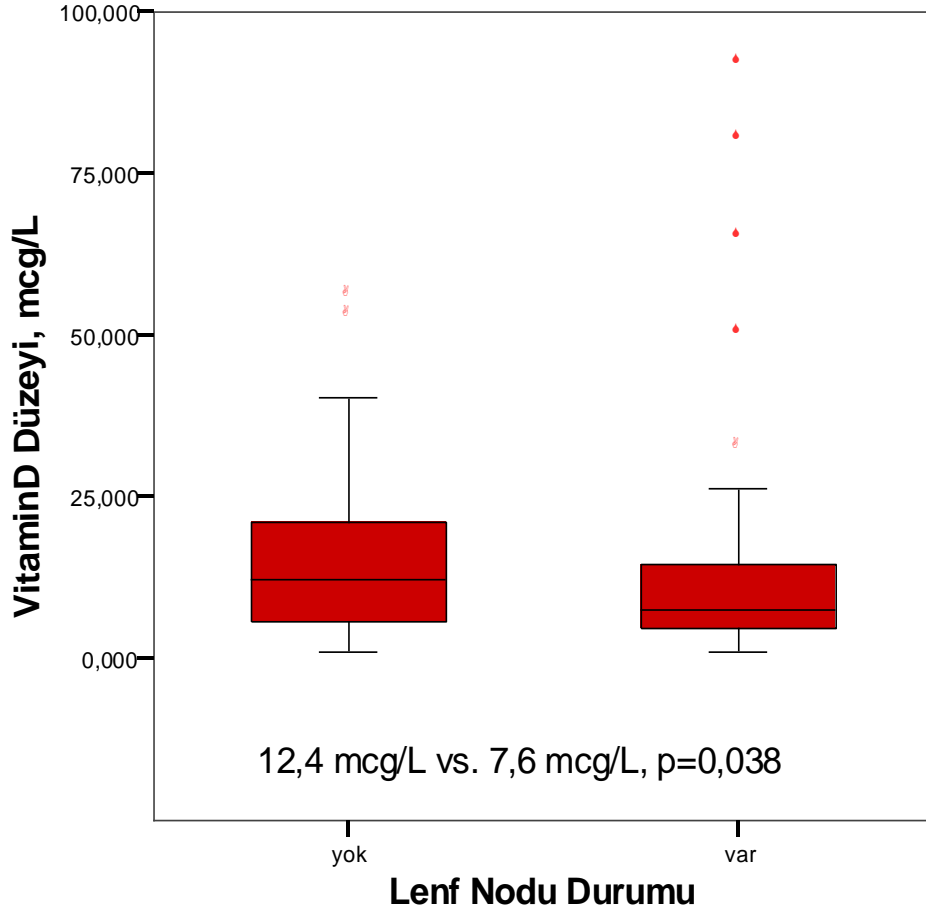
**Tablo 4.15. Hastaların TNM Evreleme Sistemine Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri**

Özellikler	D vitamini Düzeyi, µg/l (ortanca, min-max)	D Vitamini Eksik n, %	D Vitamini Yetersiz n, %	D Vitamini Yeterli n, %	p değeri
<b>Hastalık evresi</b>					
Evre 1	12,2 (1,0-336,5)	35 (64,8)	7 (13,0)	12 (22,2)	<b>0,033</b>
Evre 2	7,3 (1,0-157,4)	50 (90,9)	4 (7,3)	1 (1,8)	
Evre 3	8,9 (2,7-278,3)	44 (80,0)	5 (9,1)	6 (10,9)	
Evre 4	8,2 (1,8-336,6)	28 (77,8)	2 (5,6)	6 (16,7)	
p değeri	0,363				
<b>Tümör boyutu</b>					
T1	11,7 (1,1-336,5)	50 (68,5)	9 (12,3)	14 (19,2)	0,092
T2	7,0 (1,1-167,8)	67 (89,3)	4 (5,3)	4 (5,3)	
T3	9,6 (1,8-188,2)	27 (81,8)	3 (9,1)	3 (9,1)	
T4	9,3 (3,6-336,6)	12 (70,6)	2 (11,8)	3 (17,6)	
p değeri	0,144				
<b>Lenf nodu</b>					
Yok	12,4 (1,1-336,5)	63 (72,4)	11 (12,6)	13 (14,9)	0,138
Var	7,6 (1,1-336,6)	92 (82,9)	7 (6,3)	12 (10,8)	
p değeri	<b>0,038</b>				
N0	12,4 (1,1-336,5)	63 (72,4)	11 (12,6)	13 (14,9)	0,336
N1	7,3 (1,1-336,6)	47 (92,2)	1 (2,0)	3 (5,9)	
N2	5,7 (2,7-278,4)	22 (73,3)	3 (10,0)	5 (16,7)	
N3	11,4 (1,8-167,8)	23 (76,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	
p değeri	0,090				
<b>Metastaz</b>					
Yok	9,4 (1,1-336,5)	131 (78,9)	16 (9,6)	19 (11,4)	0,514
Var	8,2 (1,8-336,6)	26 (76,5)	2 (5,9)	6 (17,6)	
p değeri	0,836				

Meme kanseri evresi ile D vitamini yeterlilik durumları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0.033). Evre 1 meme



kanserinde 12 hastada (%22,2) serum D vitamini düzeyi yeterli iken 35 hastada (%64,8) eksik olarak bulunmuştur. Evre 2 meme kanserinde ise 1 hastada (%1,8) serum D vitamini düzeyi yeterli, 50 hastada ise (%90,9) hastada eksik olarak bulunmuştur. Evre 4 meme kanserinde ise 6 hastada (%16,7) serum D vitamini düzeyi yeterli, 28 hastada (%77,8) eksik olarak bulunmuştur. Meme kanseri evresi ile ortalama serum D vitamini düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tümör boyutu ile ortalama serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri ve D vitamini yeterlilik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Lenf nodu tutulumunun olup olmaması ile serum ortalama D vitamini düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (0,038). Lenf nodu tutulumu olmayanlarda ortalama serum D vitamini düzeyi 12,4 µg/l (1,1-336,5) iken, lenf nodu tutulumu olanlarda ortalama serum D vitamini düzeyi 7,6 µg/l (1,1-336,5) bulunmuştur. Lenf nodu tutulumunun olup olmaması ile serum D vitamini yeterlilik durumları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastaların lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarına göre evreleri ile ortalama serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri ve D vitamini yeterlilik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.15).



**Şekil 4.3. Lenf Nodu Durumuna Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyi**

Lenf nodu tutulumu olanlarda olanlara göre ortanca serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür (7,6 µg/l'ye karşı 12,4 µg/l).

**Tablo 4.16. Hastalara Uygulanan Cerrahi Tedavi Türü, Tümörün Histolojik Türü, Hormon Reseptör Durumu ve HER-2/Neu Durumlarına Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri**

Özellikler	D vitamin düzeyi (ortanca)	D vitamini düzeyi eksik (n, %)	D vitamini düzeyi yetersiz (n, %)	D vitamini düzeyi yeterli (n, %)	p değeri
<b>Cerrahi türü</b>					
Mastektomi	8,1 (1,1-209,0)	96 (80,7)	11 (9,2)	12 (10,1)	0,922
Meme koruyucu cerrahi	11,3 (1,7-336,5)	54 (78,3)	7 (10,1)	8 (11,6)	
<b>p değeri</b>	<b>0,271</b>				
<b>Histolojik türü</b>					
IDC	8,3 (1,1-336,6)	111 (77,6)	12 (8,4)	20 (14,0)	0,803
ILC	6,2 (2,9-17,8)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mikst	10,7 (1,1-248,0)	25 (78,1)	4 (12,5)	3 (9,4)	
Diğer	10,8 (1,7-33,8)	14 (77,8)	2 (11,1)	2 (11,1)	
<b>p değeri</b>	<b>0,879</b>				
<b>Hormon reseptör durumu</b>					
ER veya PR (+), HER2 (-)	10,1 (1,1-336,6)	92 (78,0)	14 (11,9)	12 (10,2)	0,563
ER ve PR (-), HER2 (+)	9,7 (3,1-278,4)	12 (75,0)	1 (6,3)	3 (18,8)	
ER veya PR (+), HER2 (+)	6,4 (1,8-209,0)	20 (80,0)	1 (4,0)	4 (16,0)	
ER ve PR (-), HER2 (-)	7,4 (1,1-158,4)	29 (85,3)	1 (2,9)	4 (11,8)	
<b>p değeri</b>	<b>0,546</b>				
<b>HER2/NEU durumu</b>					
Negatif	9,9 (1,1-336,6)	121 (79,6)	15 (9,9)	16 (10,5)	0,353
Pozitif	7,3 (1,8-278,4)	32 (78,0)	2 (4,9)	7 (17,1)	
<b>p değeri</b>	<b>0,503</b>				

Hastalara uygulanan cerrahi tedavi türü ile ortanca serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri ve D vitamini yeterlilik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tümörün histolojik türü, hormon reseptör durumu ve HER2/NEU durumu ile ortanca serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri ve D vitamini yeterlilik durumu karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17. Hastaların Tedavi Sonrası Sağkalm Durumları, Hastalısız Takip Süreleri, Genel Sağkalm Sürelerine Göre Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyleri**

Özellikler	D vitamini Düzeyi, µg/l (ortanca, min-max)	D Vitamini Eksik n, %	D Vitamini Yetersiz n, %	D Vitamini Yeterli n, %	p değeri
<b>Sağkalm durumları</b>					
Yaşıyor	8,2 (1,1-248,0)	100 (86,2)	9 (7,8)	7 (6,0)	0,501
Nüx	3,9 (3,1-20,2)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	
Metastaz	6,6 (1,8-24,7)	19 (90,5)	2 (9,5)	0 (0,0)	
Ex	5,2 (2,6-16,8)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
p değeri	0,450				
Ortanca takip süresi, Ay (min-maks)		40,0 (2,4-51,4)	34,4 (1,9-51,3)	7,2 (2,0-52,1)	0,001
Ortanca hastalısız takip süresi, ay (min-maks)		39,0 (0,2-51,4)	29,7 (1,9-51,3)	7,2 (2,0-52,1)	0,001

Hastaların sağkalm durumları ile ortanca serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri ve D vitamini yeterlilik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların ortanca takip süresi ile serum D vitamini yeterlilik durumları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Serum D vitamin düzeyi eksik olan hasta grubunun ortanca takip süresi 40 ay (2,4-51,4) iken, serum D vitamini düzeyi yetersiz olan hasta grubunda 34,4 ay (1,9-51,3), serum D vitamini düzeyi yeterli olan hasta grubunda ise 7,2 ay (2,0-52,1) olarak bulunmuştur. Ortanca hastalısız takip süresi ile serum D vitamini yeterlilik durumları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Serum D vitamini düzeyi eksik olanlarda ortanca hastalısız takip süresi 39 ay (0,2-51,4) iken, serum D vitamini düzeyi yetersiz olanlarda 29,7 ay (1,9-51,3), serum D vitamin düzeyi yeterli olanlarda ise 7,2 ay (2,0-52,1) olarak bulunmuştur (Tablo 4.17).

**Tablo 4.18. Hastaların Serum 25 (OH) D Vitamini Düzeyi ile Tanı Yaşı, Vücut Kitle İndeksi, Ortanca Hastalısız Takip Süresi ve Ortanca Takip Süresi Arasındaki Korelasyon Analizi**

	<b>r katsayısı</b>	<b>p değeri</b>
Serum D vitamini düzeyi-tanı yaşı	-0,003	0,967
Serum D vitamini düzeyi-VKİ	-0,066	0,354
Serum D vitamini düzeyi-ortanca hastalısız takip süresi	-0,118	0,203
Serum D vitamini düzeyi-ortanca takip süresi	-0,199	0,005

Serum 25 (OH) D vitamini ile tanı taşı ve tanı anında vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyi ile ortanca takip süresi arasında ise ters yönde zayıf bir korelasyon bulunmuştur ( $r = -0,199$ ,  $p = 0,005$ ) (Tablo 4.18).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'nde 2010-2013 yılları arasında yeni tanı almış 200 meme kanseri hastasında tanı anında bakılan serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin meme kanseri prognozu üzerine etkisi incelenmiştir.

1,25 dihidroksivitamin D hücrede D vitamini reseptörüne bağlanarak hücrelerin gelişmesi ve farklılaşması ile ilgili olan genlerin ekspresyonunu regüle etmektedir <sup>70</sup>. D vitamininin meme kanseri hücrelerinin gelişimini inhibe ettiği ve tümör hücrelerinde apoptozisi başlattığı gösterilmiştir <sup>71</sup>. Yapılan çalışmalarda D vitamininin benzer mekanizma ile meme kanseri dışında prostat, kolon, rektal ve cilt kanseri patogenezi üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir <sup>72</sup>.

Song ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Çin'de meme kanseri tanısı alan hastaların tanı anında ortanca yaş değerinin 50 yıl olduğu, ABD ve Avrupa'da ise 55-59 yıl arasında değiştiği gösterilmiştir <sup>73</sup>. Bizim çalışmamızda ise tanı anında hastaların yaş ortalaması 49,8 ( $\pm 11,9$  yıl) olarak bulunmuştur. Tanıyı alan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada meme kanseri hastalarında tanı anında 66 hastanın (%56) postmenopozal, 51 hastanın (%44) ise premenopozal dönemde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada postmenopozal dönemde tanı alan hastaların hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tanı anında 94 hastanın (%47) premenopozal dönemde, 89 hastanın (%44,5) ise postmenopozal dönemde olduğu gösterilmiştir <sup>74</sup>. Hastaların tanı anında menopozal durumu ile serum D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Felipe ve arkadaşlarının yazdığı tanı anındaki vücut ağırlığının meme kanseri prognozu üzerine etkisini değerlendiren bir derlemede tanı anında obez olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda obez hastalarda meme kanseri mortalitesinin obez olmayanlara göre %33 daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 70 hastanın (%35) tanı anında obez olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda tanı anında menopozal durum ve vücut kitle indeksi ile serum D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu veriler göz önüne alındığında obez

ve postmenopozal dönemde tanı alan meme kanseri hastalarının daha kötü prognozlu seyretmesinde serum D vitamini düzeyinin etkisinin olmadığı söylenebilir.

Meme kanseri dışında ek komorbiditesi olan hastalarda prognoz daha kötü seyretmektedir <sup>75</sup>. Patnaik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karaciğer hastalığı, kronik renal yetmezlik, demans ve konjestif kalp yetmezliği gibi ek komorbiditeleri olan yaşlı meme kanseri hastalarının tüm nedenlere bağlı ölüm için en yüksek riske sahip olduğu ve bu komorbiditelere sahip evre 1 meme kanseri hastalarının yaşam sürelerinin ek komorbiditesi olmayan evre 3 ve 4 meme kanseri hastaları ile benzer oranda olduğu gösterilmiştir <sup>76</sup>. Bizim çalışmamızda hastaların komorbiditeleri ile meme kanseri evresi, ortanca serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri ve D vitamini yeterlilik durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hatse ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum 25 (OH) D vitamini düzeyi ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,0063). Tümör boyutu daha büyük olan hastaların serum D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu bir negatif korelasyon saptanmıştır. Serum D vitamini düzeyinde 0,40±0,15 ng/ml'lik azalmanın tümör boyutunda 1 cm artışa neden olduğu gösterilmiştir <sup>77</sup>. Bizim çalışmamızda ise tümör boyutu ile serum 25 (OH) D vitamini arasındaki ilişki incelendiğinde ortanca serum D vitamini düzeyinin en yüksek olduğu grubun TNM evreleme sistemini göre T1 boyutuna sahip tümörü olan hastaların oluşturduğu görülmüştür. Ortanca serum D vitamini düzeyinin en düşük olduğu grup ise T2 boyutuna sahip tümörü olan hastalardan oluşmaktadır. Tümör boyutu en küçük olan grupta ortanca serum D vitamini düzeyinin diğer gruplara göre yüksek olması tümör boyutu ile serum D vitamini düzeyi arasında ters ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak ortanca serum D vitamini düzeyinin T2 grubunda T3 ve T4 grubuna göre düşük bulunması bu iki parametre arasında tam bir korelasyon olmadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda lenf nodu tutulumu olanlarda serum ortanca 25 (OH) D vitamini düzeyi 7,6 µg/l (1,1-336,5) iken lenf nodu tutulumu olmayanlarda ise 12,4 µg/l (1,1-336,5) olarak bulunmuştur. Lenf nodu tutulumu ile tanı anında bakılan serum D vitamini arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,038). Altundağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lenf nodu tutulumu olan hastalarda serum D vitamini düzeyinin önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır (11.8 ± 8.8 vs.

15.2 ± 11.3, p = 0.004). Bu bulgular serum D vitamininin meme kanseri üzerine olumlu prognostik etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda uzak metastaz olup olmaması ile ortanca serum 25 (OH) D vitamin ve serum D vitamin yeterlilik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Palmieri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum 25 (OH) D vitamin düzeyinin erken evre meme kanserinde lokal ileri veya metastatik meme kanserine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (ortalama 57 nmol/l'ye karşı 46 nmol/l, p=0,048) <sup>78</sup>. Bu çalışmanın aksine Kermani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortanca serum 25 (OH) D vitamin düzeyinin metastatik meme kanseri hastalarında metastazı olmayanlara göre istatistiksel daha yüksek olduğu görülmüştür (27,7 ng/ml'ye karşı 12,0 ng/ml, p=0,03) <sup>79</sup>. Bu verilere bakılarak serum D vitaminini ile uzak metastaz arasında net bir ilişki olmadığı söylenebilir.

Bizim çalışmamızda tümörün histolojik türü, hormon reseptör durumu ve HER2/NEU durumu ile ortanca serum 25 (OH) D vitamini ve serum D vitamini yeterlilik durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Lopes ve arkadaşlarının yazdığı bir derlemede en agresif tipteki meme kanserinde (triple negative basal-like meme kanseri) serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin en düşük düzeyde olduğu belirtilmiştir. Serum D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda gelişen meme kanserinin daha kötü prognostik belirteçlerinin olduğu belirtilmiş, D vitamini eksikliğinin meme kanseri için artmış risk faktörü olduğu ve daha agresif seyirli meme kanserine yol açtığı ifade edilmiştir <sup>80</sup>. Ancak bizim çalışmamızdan böyle bir sonuç çıkmamaktadır.

Mohr ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde meme kanseri tanısı alındıktan sonra bakılan serum 25 (OH) D vitamini düzeyi ile meme kanserine bağlı mortalite arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyi en yüksek seviyede olan hastaların meme kanserine bağlı ölüm oranlarının D vitamini düzeyi en alt seviyede olan hastaların yaklaşık yarısı kadar olduğu gösterilmiştir <sup>81</sup>. Bizim çalışmamızda ise takip süresi boyunca 8 hasta ex olmuştur, 3 hastada hastalık nüksü, 21 hastada metastaz gelişmiştir. 52 hastanın ise son durumu bilinmemektedir. Ex olan hastaların tanı anındaki ortanca serum 25 (OH) D vitamini düzeyi 5,2 µg/l (2,6-16,8) iken hastalık nüksü veya metastaz gelişmeksizin yaşayan



hastaların ortanca serum 25 (OH) D vitamini düzeyi ise 8,2 µg/l (1,1-248,0) olarak bulunmuştur. Bu iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,150). Bu durum hastaların ortanca takip süresinin kısa olmasına bağlı olabilir (38,7 ay). Hastaların daha uzun süre takip edilmeleri durumunda serum D vitamini düzeyi ile meme kanseri surveyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlam kazanabilir.

D vitaminin kemopreventif etkisinin yanında antikanser ajanlara karşı yanıtı arttırdığı da gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda D vitaminin 5 fluorouracil, irinotekan ve oksaliplatinin antikanser etkinliğini artırdığı gösterilmiştir <sup>70</sup>. Bizim çalışmamızda 152 hasta (%76) kemoterapi almıştır ve aldıkları kemoterapi rejimlerinde 5 fluorouracil ve irinotekan bulunmaktadır. Bu bilgilere bakılarak tedavi yanıtını artırmak amacıyla maliyeti de yüksek olmayan D vitamini preparatlarının serum D vitamini düzeyi düşük olan hastalara verilmesi faydalı olabilir.

Yapılan çalışmalarda D vitaminin meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserde prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da tanı anında bakılan serum D vitamini düzeyinin TNM evrelemesine göre lenf nodu tutulumu pozitif olanlarda daha düşük olması ve tümör boyutu en küçük olan grupta (T1) daha yüksek olması, D vitaminin meme kanseri üzerinde iyi prognostik etkiye sahip olduğunu gösteren bulgulardır. Ancak bu çalışmanın kısıtlılığı hastaların takip sürelerinin kısa olmasıdır. Aynı hasta grubunun daha uzun süre takip edilmesiyle D vitaminin meme kanseri üzerine prognostik etkisi daha net anlaşılabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri kadınlarda en sık tanı konulan kanser türü olması ve tüm dünyada kanser ölümlerde ikici sırada yer alması nedeniyle meme kanseri gelişimini ve progresyonunu engellemek önemlidir. Meme kanseri prognozunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve gerekirse müdahale edilmesi hastalığın tedavi edilmesini ve tüm sağ kalımın artmasını sağlayabilir. Yapılan çalışmalarda D vitamini içinde meme kanserinin de bulunduğu birçok kanser türüne karşı koruyucu olduğu ve kanser progresyonunu azalttığı görülmüştür.

Bu çalışmada tanı anında bakılan serum D vitamini yeterlilik durumlarının TNM evreleme sistemine göre evre 1 meme kanseri hastalarında en yüksek olduğu gösterilmiştir.

Lenf nodu tulumu olanlarda ise serum D vitamini düzeylerinin lenf nodu tutulumu olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Bu bulgular D vitamini meme kanseri prognozunu iyi yönde etkilediğini desteklemektedir. Hastaların çalışma süresi sonucundaki sağ kalım durumları ile serum D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum hastaların takip sürelerinin kısa olmasına bağlanmıştır ve hastaların daha uzun süre takip edilmeleri durumunda istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar çıkacağı düşünülmektedir.

Bu bilgiler ışığında maliyeti de ucuz olan D vitamini preparatlarının serum D vitamini düzeyi düşük olan sağlıklı bireylere takviye edilmesi ve meme kanseri tanısı alan hastalara tanı anında serum D vitamini düzeyi bakılması ve düşük gelirse tedavi edilmesi önerilebilir.

**KAYNAKLAR**

1. Smigal C, Jemal A, Ward E, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:168-83.
2. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989;2:1176-8.
3. Kmietowicz Z. Vitamin D levels may have a role in cancer prognosis, study shows. *BMJ* 2014;348:g4050.
4. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, et al. Does the evidence for an inverse relationship between serum vitamin D status and breast cancer risk satisfy the Hill criteria? *Dermatoendocrinol* 2012;4:152-7.
5. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:796-804.
6. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD007469.
7. Ziegler RG, Fuhrman BJ, Moore SC, Matthews CE. *Epidemiologic Studies of Estrogen Metabolism and Breast Cancer*. Steroids 2015.
8. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
10. Vital signs: racial disparities in breast cancer severity--United States, 2005-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:922-6.
11. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-27.
12. Wong CS, Lim GH, Gao F, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *Br J Cancer* 2011;104:871-4.
13. Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE, et al. Bone mineral density and endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:213-22.
14. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010;11:530-42.
15. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011;306:1884-90.
16. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:515-25.
17. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:157-62.
18. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104:690-9.

19. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-37, W237-42.
20. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1490-9.
21. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:619-26.
22. Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed.
23. Current Medical Diagnosis and Treatment, 2014.
24. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:714-36.
25. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1151-9.
26. Heller B, Stomper PC. Mammographic considerations for patients undergoing ancillary surgical procedures in the breast: a need for pre- and postoperative mammograms. *The American surgeon* 2000;66:744-7.
27. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Atlas, 4th ed, American College of Radiology, Reston, VA 2003.
28. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2738-46.
29. Yang SH, Yang KH, Li YP, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2008;19:1039-44.
30. Kramer R, Osborne CK.. Kramer, R, Osborne, CK.. In: Diseases of the Breast, 3rd, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2004. p.1057.
31. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012;344:e2718.
32. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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;347:1227-32.
33. Sarı A. Meme kanseri hastalarında tedavi ilişkili nötrojeni gelişimini etkileyen risk faktörleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.
34. Mass RD, Press MF, Anderson S, et al. Evaluation of clinical outcomes according to HER2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2005;6:240-6.
35. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006243.
36. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009;4:e7695.

37. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med* 2006;3:e25.
38. Silber JH, Rosenbaum PR, Clark AS, et al. Characteristics associated with differences in survival among black and white women with breast cancer. *JAMA* 2013;310:389-97.
39. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, 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;26:3006-14.
40. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1504-13.
41. Stephens RW, Brunner N, Janicke F, Schmitt M. The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:99-111.
42. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene* 2007;26:2157-65.
43. Heimann R, Hellman S. Individual characterisation of the metastatic capacity of human breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2000;36:1631-9.
44. Yang X, Yan L, Davidson NE. DNA methylation in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:115-27.
45. Rose AA, Elser C, Ennis M, Goodwin PJ. Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:331-9.
46. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1992;2:65-109.
47. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med* 1992;326:1213-5.
48. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:929 e1-9.
49. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296-307.
50. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:243-53, table of contents.
51. Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, DeLuca HF, Kurokawa K, Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:6112-6.
52. Prie D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1717-22.
53. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.

54. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J Nutr* 2006;136:1117-22.
55. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Vitamin D. In: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, fluoride, National Academies Press, Washington, DC 1997. p.250.
56. IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon. November 2008. .
57. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102:156-62.
58. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1721S-4S.
59. Weinstein SJ, Yu K, Horst RL, Ashby J, Virtamo J, Albanes D. Serum 25-hydroxyvitamin D and risks of colon and rectal cancer in Finnish men. *Am J Epidemiol* 2011;173:499-508.
60. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations:a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:b5500.
61. Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, et al. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res* 2006;66:10213-9.
62. Helzlsouer KJ. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010;172:4-9.
63. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
64. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
65. Anderson LN, Cotterchio M, Cole DE, Knight JA. Vitamin D-related genetic variants, interactions with vitamin D exposure, and breast cancer risk among Caucasian women in Ontario. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1708-17.
66. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. Equivalent anticancer activities of dietary vitamin D and calcitriol in an animal model of breast cancer: importance of mammary CYP27B1 for treatment and prevention. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:289-95.
67. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:123-31.
68. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1581-91.
69. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25 (OH) D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:2772-84.
70. Klampfer L. Vitamin D and colon cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:430-7.
71. Huss L, Butt S, Borgquist S, Almquist M, Malm J, Manjer J. Serum levels of vitamin D, parathyroid hormone and calcium in relation to survival following breast cancer. *Cancer Causes Control* 2014;25:1131-40.

72. Gandini S, Gnagnarella P, Serrano D, Pasquali E, Raimondi S. Vitamin D receptor polymorphisms and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014;810:69-105.
73. Song QK, Li J, Huang R, et al. Age of diagnosis of breast cancer in china: almost 10 years earlier than in the United States and the European union. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:10021-5.
74. Tanriverdi O, Meydan N, Barutca S. Reconsideration of clinical and histopathological prognostic factors in breast cancer patients: a single center experience. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:807-12.
75. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 2001;285:885-92.
76. Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1101-11.
77. Hatse S, Lambrechts D, Verstuyf A, et al. Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. *Carcinogenesis* 2012;33:1319-26.
78. Palmieri C, MacGregor T, Girgis S, Vigushin D. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in early and advanced breast cancer. *J Clin Pathol* 2006;59:1334-6.
79. Kermani IA, Kojidi HT, Gharamaleki JV, et al. Association of serum level of 25 hydroxy-vitamin D with prognostic factors for breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:1381-4.
80. Lopes N, Paredes J, Costa JL, Ylstra B, Schmitt F. Vitamin D and the mammary gland: a review on its role in normal development and breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14:211.
81. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2014;34:1163-6.