



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİMDALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA CYP2D6
POLİMORFİZMLERİNE GÖRE TAMOKSİFENİN
ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Meral GÜNALDI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Melek KÖKSAL ERKİŞİ

ADANA-2012



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİMDALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA CYP2D6
POLİMORFİZMLERİNE GÖRE TAMOKSİFENİN
ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Meral GÜNALDI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Melek KÖKSAL ERKİŞİ

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Fonu
TF2012LTP3 numaralı proje ve SANTEK Ltd.Şti tarafından desteklenmiştir.**

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve yşrştşlmesi aőamasındaki katkıları nedeniyle başta tez danıőmanım Prof. Dr. Melek Křksal Erkişi ve tşm Medikal Onkoloji Bilim Dalı hocalarıma, birlikte çalıőtıėım uzman doktor ve dahiliye asistanı arkadaşlarıma, klinik hemőirelerine, çalışmaya finansal katkılarından dolayı Santek Ltd. şti. ne ve tezimin istatistik analizini yapan Biyoistatistik Ana Bilim Dalı őėretim ũyelerinden Prof. Dr. Refik Burgut'a teőekkřr ederim.

Yandal eğitimim sşresince sabrını ve desteğini esirgemeyen aileme ve eőime ayrıca teőekkřr ederim.

Dr. Meral Gřnaldı

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.3. Meme Kanserinde Patoloji	6
2.1.4. Meme Kanseri Biyolojisi.....	7
2.1.5. Prognostik Parametreler	8
2.2. Meme Kanserinde Tedavi	10
2.2.1. Sistemik Tedavi	10
2.2.2. Endokrin tedavi.....	11
2.2.2.1. Endokrin tedavi seçimini belirleyen faktörler	11
2.2.3. Tamoksifen.....	12
2.2.3.1. Etki Mekanizması.....	13
2.2.3.2. CYP2D Lokusunun Yapısı	14
2.2.3.3. Tamoksifenin Etkileri:.....	15
2.2.3.4. Yan Etkileri:.....	16
2.3. Farmakogenetik	17
2.3.1. Polimorfizm ve SNP	17
2.4. CYP2D6 enzimi ve polimorfizmi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Hasta Seçimi.....	21
3.2. Örneklerin hazırlanması.....	21
3.2.1. Multiplex Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR)	22
3.2.3. Amplikon Tedavi	22
3.2.4. Multiplex ASPE.....	22
3.2.5. Boncuk Hibridizasyon.....	23
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	39
KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ	51

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1: CYP2D6 enzimi ile metabolize olan ilaçlar	20
Tablo 2: Metabolize edici grupların evre ile ilişkisi	29
Tablo 3: ÖR, PR, grade ve HER2 patolojik özellikleri ile metabolize edici grupların karşılaştırılması	30
Tablo 4: Metabolize edici grupların, tamoksifenin yan etkileri ile ilişkisi	30
Tablo 5: Metabolize edici gruplar ile kan lipit düzeyindeki değişikliklerin değerlendirilmesi	31
Tablo 6: Metabolize edici grupların karaciğer üzerine etkilerinin değerlendirilmesi	31
Tablo 7: Metabolize edici grupların, kemik mineral yoğunluğu ve endometrium kalınlığı üzerine etkisi	32
Tablo 8: Metabolize edici grupların bazı ülkelerdeki dağılımı	34

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1: CYP P450 izoformları	13
Şekil 2: Tamoksifen metabolizması	14
Şekil 3: CYP2D lokusunda bulunan genler	14
Şekil 4: Tamoksifenin lipidler üzerine etkisi	15
Şekil 5: CYP450 genlerinin adlandırılması	18
Şekil 6: Çalışmadaki hastaların yaş dağılımı	25
Şekil 7: Çalışmadaki hastaların evrelerine göre dağılımı	26
Şekil 8: Hepatosteatoz dağılımı	27
Şekil 9: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü	27
Şekil 10: CYP2D6 gen polimorfizm sınıflaması	28
Şekil 11: CYP2D6 gen polimorfizminde allel dağılımı	28
Şekil 12: Metabolize edici gruplara göre metastaz gelişimini değerlendirmek için Kaplan Meier yaşam eğrisi	29

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BRCA1	: Meme Kanseri Erken Başlangıç 1
BRCA2	: Meme Kanseri Erken Başlangıç 2
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
dNTP	Deoksi-nükleotit-trifosfatlar
EGFR	: Epidermal büyüme faktör reseptörü
EXO-1	: Exonuclease-1
HER2	: Human Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2
HM	: Hızlı metabolizör
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
NM	: Normal metabolizör
OM	: Orta metabolizör
ÖR	: Östrojen reseptörü
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PR	: Progesteron reseptörü
RT-PCR	: Real Time PCR
SAP	: Shrimp Alkaline Phosphatase
SAPE	: Streptavidine-invitrogen
SEER	: Surveillance Epidemiology End Results
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
TGF α	: Transforme edici büyüme faktörü α
ZM	: Zayıf metabolizör

ÖZET

Meme Kanseri Hastalarda CYP2D6 Polimorfizmlerine Göre Tamoksifenin Etkinlik ve Yan Etki İlişkisinin Belirlenmesi

Giriş ve Amaç: Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve % 55-75'nde hormon reseptörü pozitifdir. Tamoksifen hormon reseptörü pozitif premenopozal hastalarda standart tedavi olarak kullanılan bir ön ilaçtır. Etkinliği ve toksisitesi bireyler arasında farklı olabilmektedir. Tamoksifen karaciğerden sitokrom P450 sisteminde bulunan CYP2D6 üzerinden aktif metabolitlerine dönüşür. CYP2D6 allel gruplarına göre metabolizması hakkında ön bilgi verebilecek CYP2D6 fenotipleri belirlenebilir.

Gereç ve Yöntem: 2007-2011 yılları arasında tamoksifen kullanan erken ve lokal ileri meme karsinomlu hastalar çalışmaya alındı. Hastaların periferik venöz kanlarından Multiplex PCR yöntemiyle CYP2D6 gen polimorfizmleri metabolize edici gruplara ayrıldı. Hastaların klinik özellikleri ile gen polimorfizmleri karşılaştırıldı. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. CYP2D6 ve metastaz ilişkisini saptamada Kaplan-Meier analizi altında Log-Rank testi yapıldı.

Bulgular: Takip süresi 6-71 ay (ortalama=32 ay), yaş ortalaması 44,81±6.44'di. CYP2D6 gen polimorfizmleri % 5,2 hızlı, % 77,1 normal, % 11,5 orta, % 2,1 zayıf metabolizör gruplardı. Normal metabolizör gruptaki en sık allel % 19,79 CYP2D6*1/*2, tek allel ise % 81 CYP2D6*1 idi.

CYP2D6 gen polimorfizmi ile meme kanserinin patolojik özellikleri, sıcak basması, vajinal kuruluk, kilo artışı, depresyon, HDL ve LDL düzeyleri ve hepatosteatoz ile istatistiksel anlam izlenmezken, kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki artışta istatistiksel anlamlılık saptandı (p=0,003 ve p=0,029). Yavaş metabolizör grupta endometriumun kalın, hızlı metabolize grupta ise endometrium kalınlığı ince saptanmıştır (p=0.01). Takipte % 5,2 olguda metastaz gelişti. Kaplan Meier metodu Log-Rank testi kullanılarak CYP2D6 gen polimorfizmi ile metastaz ilişkisinde farklılık izlenmedi (p=0,737).

Sonuç: CYP2D6 genetik polimorfizmi ile hastalığın özellikleri ve yan etkileri parametrelerinden lipidler ve endometrium kalınlığı dışında anlamlı ilişki izlenmedi. Endometrium kalınlığındaki istatistiksel anlam, ilaç metabolizmasına göre gruplarla uyumlu bulunmuştur. Hızlı metabolizörlerde endometrium atrofik, yavaş metabolizörlerde normal ve hiperplazikti (p=0,019). Bu hastalardaki yaşam sürelerinin uzun olması beklendiğinden uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda; CYP2D6 gen polimorfizmlerinin tek başına tamoksifen tedavi sonuçlarını etkilemediği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, endokrin tedavi, Tamoksifen, CYP2D6 gen polimorfizmleri

ABSTRACT

Association between Genetic Polymorphisms of CYP2D6 and Efficacy and Side Effects of Tamoxifen in Breast Cancer Patients

Background and Aims: Breast cancer is the most common cancer in women and 55-75% of breast cancers are hormone receptor-positive cases. Tamoxifen is a prodrug that is used as standard treatment for patients with hormone receptor-positive premenopausal. Efficacy and toxicity of tamoxifen, varies among individuals. Tamoxifen is converted to active metabolites via the CYP2D6, which in cytochrome P450 system in the liver. CYP2D6 phenotypes can be determined which can demonstrated drug metabolism according to allele groups.

Method: This study including the patients who used tamoxifen and were diagnosed early and locally advanced breast cancer between the years of 2007-2011. Peripheral venous blood samples were taken from patients. The patients were divided into metabolizer groups by identifying CYP2D6 gene polymorphisms with using the method of multiplex PCR. Gene polymorphisms and clinical characteristics of patients were compared. Chi-Square test was used to compare categorical measures between the two groups. Log-Rank test was used with Kaplan-Meier analysis to detect disease-free survival time.

Results: Follow-up of patients was 6-71 months (mean=32 months), mean age 44.81 ± 6.44 . CYP2D6 gene polymorphisms were allocated as 5.2%, high-speed, 77.1%, normal, 11.5% medium, 2.1% poor metabolizer. A significant relationship wasn't found between CYP2D6 gene polymorphism and breast cancer's pathological features. Flushing, vaginal dryness, weight gain, depression, hepatosteatosi, HDL and LDL levels were observed statistically no significant correlation, but increase cholesterol and triglyceride levels were found statistically significant. It was observed that endometrial thickness was statistically significantly increased ($p=0.019$). It was observed that metastases occur in 5.2% of patient's at follow-up. Kaplan-Meier method using the log-rank test, the relationship was evaluated between the CYP2D6 gene polymorphism and metastasis and no significant difference ($p=0.737$) were determined.

Conclusion: Between CYP2D6 genetic polymorphism with the various parameters of the disease in patients using tamoxifen, no significant relationship were observed between CYP2D6 genotypes with the pathological features and side effects of cancer. When the effect of the lipid profile was compared, it was found that the patients using tamoxifen and CYP2D6 genotypes except poor metabolizer had elevated cholesterol levels. This rise in cholesterol levels were found that it was more important than the triglyceride levels. Due to the short duration of follow-up and the number of patients with metastasis affects the reliability of the method of analysis. In order to obtain reliable results longer follow-up period are needed. According to this study, polymorphisms of CYP2D6 genotype didn't affect the result of tamoxifen treatment.

Keywords: Breast cancer, endocrin therapy, tamoxifen, CYP2D6

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, geçmişte kadınlarda görülen kanserlerin dörtte birinden sorumlu ve kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolorektal kanserden sonra üçüncü sırayı almakta iken,^{1,2} son verilere göre günümüzde kadınlarda en sık görülen kanser olup, kansere bağlı ölümlerden birinci sırada sorumlu tutulmaktadır.³ Normal meme dokusunun büyüme ve çoğalması genel olarak östrojen ve prolaktin hormonları tarafından düzenlenmektedir. Meme kanserinin ortaya çıkmasından ve ilerlemesinden öncelikle östrojenler sorumludur.⁴ Östrojen hücre içine girdikten sonra çekirdekteki östrojen reseptörüne (ÖR) bağlanır. Bunun sonucunda çeşitli büyüme faktörleri yapılır.⁵ Epidermal büyüme faktör ve transörme edici büyüme faktörü α (TGF α), epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ile etkileşip tirozin kinazı aktive ederek meme kanseri hücrelerinin proliferasyonuna neden olur. Meme kanserinde önemli olan iki büyüme faktörü; TGF α ve β dir. TGF β meme kanserinde inhibitör etkiye sahiptir. Östrojen, ÖR pozitif hücrelerde büyümeyi uyaran faktörlerin yapımını artırırken TGF β gibi büyümeyi baskılayan faktörlerin yapımını azaltır. Antiöstrojenler ise uyarıcı büyüme faktörlerini azaltıp TGF β ' yı arttırlar.⁵

Tamoksifen, nonsteroidal antiöstrojen grubu bir ilaç olup ÖR'ne bağlanır ve östrojenin bağlanmasını yarışma yolu ile engeller. Tamoksifen-reseptör bileşiği nükleusa taşınarak nükleik asid fonksiyonlarını etkiler. Tümör DNA sentezi yavaşlar ve tümör tarafından sekrete edilen çeşitli büyüme faktörleri azalır, hücre proliferasyonu inhibe olur.^{6,7} Meme kanserinde endokrin tedavinin temel prensibi ÖR pozitif tümör hücresinin östrojenlerin büyümeyi uyaran etkisinden yoksun bırakılmasıdır.² Meme kanserinde endokrin tedaviye cevap alınabileceğinin en önemli göstergesi tümörde östrojen ve progesteron reseptörünün (PR) varlığıdır. İleri evre hastalıkta endokrin tedaviye cevap oranı, bir hormon reseptörü pozitif olan olgularda % 33, her iki reseptörde pozitif olan olgularda ise % 50-70'tir.⁸ Çok sayıdaki çalışma ile tamoksifenin meme kanser tekrarını, diğer memede karsinomu ve ölüm riskini azalttığı, küçük primer nod negatif hastalıktan metastatik hastalığa kadar meme kanserinin çeşitli evrelerindeki olgularda hastalıksız sağkalım süresini artırdığı gösterilmiştir.⁹

Premenapozal ÖR pozitif hastaların adjuvan tedavisinde tamoksifen standart endokrin tedavi olarak kullanılmaktadır. Adjuvan tedavide 5 yıl kullanımı ile relaps ve ölüm oranlarını % 50 oranla önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.¹⁰ Bu etkileyici ve anlamlı yararına rağmen, hastaların büyük bir kısmında tamoksifen tedavisiyle, yanıt alınmamaktadır. Tamoksifenin metabolik yollarında katkıda bulunan faktörler bu dirence neden olabilir. Tamoksifen, hepatik sitokrom P450 2D6 (CYP2D6, *debrisoquin/spartein* hidroksilaz) enzim tarafından, en aktif metabolitleri olan Endoksifen (4-hidroksi-N-desmetil-Tamoksifen) ve 4-hidroksitamoksifene metabolize edilir.¹¹ Her iki metabolit de ÖR'ne asıl ilaçtan daha yüksek bir ilgiyle bağlanır. Bu metabolitler östrojen bağımlı proliferasyonun inhibisyonunda tamoksifenden 30-100 kat daha güçlü bağlanırlar.¹²

CYP2D6'nın farklı genetik varyantları arasında, aktivitesine göre 4 subgrup tanımlanmıştır: 1) Aktif alleller veya yaban tip alleller 2) Kısmen aktif alleller, 3) İnaktif alleller, 4) Aşırı aktif alleller.^{13,14} CYP2D6 genotipleri ve 4 kategori sınıflaması CYP2D6 fenotiplerini (Normal-orta-zayıf-hızlı metabolize ediciler) predikte edebilir.¹⁵ CYP2D6'nın fenotip farklılıkları; etnik gruplar, ilaç alımları gibi dış etkenler tarafından enzim aktivitelerini etkileyebilmektedir.^{16,17}

Adjuvan tamoksifenin tedavisinde CYP2D6 polimorfizminin etkisinin araştırıldığı çalışmaların dizaynlarında farklılıklar nedeniyle hala tartışmalıdır. İlk başta hastalığın tekrarlama riskinde CYP2D6'nın etkisinin önemli olduğu gösterilmiş^{10,18,19} ancak farklı çalışmalarda bakılan polimorfizmlerin, klinik sonuçlara önemli etkisinin olmadığı ileri sürülmüştür.^{10,20,21}

Bu çalışmada; hormon reseptör pozitif meme kanserli hastaların toplumlara göre farklılık gösteren CYP2D6 genetik varyantları, hastaların tamoksifene cevabı ve genetik polimorfizmler ile tamoksifenin yan etkileri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

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

Meme kanserinin insidansı yavaş olarak artmaya devam etse de, mortalite hızı son yirmi yılda düşme eğilimi göstermektedir. İnsidanda azalma, mamografik taramaların artması, cerrahi, sistemik adjuvan kemoterapi, radyoterapi gibi faktörlerin etkisine bağlı ortaya çıkmaktadır.²² Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kırk beş-elli beş yaş arası kadınlarda kansere bağlı en sık ölüm nedenidir. ABD'de yılda yaklaşık 182,460 kadında meme kanseri saptanırken bunların 40,480'i bu hastalıktan dolayı kaybedilmektedir.²³ Kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme olasılığı ABD'de 1/8'dir.²⁴ Tüm dünyada meme kanseri insidansı Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da en yüksek iken Asya ve Afrika'da en düşüktür.²⁵ Son yıllarda Japonya ve Çin'in kentsel kesimlerinde meme kanseri insidansı artmaktadır. Uluslararası bu farkların endüstrileşme sırasında ortaya çıkan sosyal değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (yağ tüketiminde değişiklikler, kilo, menarş yaşı, laktasyon, daha az doğum sayısı ve geç doğum yaşı gibi).

2.1.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri olan kadınların % 66' sında bilinen hiçbir risk faktörü yoktur.²⁶ Etiyoloji tam olarak bilinmemesine rağmen pek çok predispozan faktörün ileri sürülmesiyle birlikte genetik, diyet, üreme özellikleri, hormonal dengesizlik gibi pek çok faktör söz konusudur.²⁷

Yaş

Meme kanseri sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Hastaların % 75'ne postmenopozal dönemde tanı konmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8'dir.²⁸

Kanser Öyküsü

Daha önce endometriyum ya da over kanseri tanısı olan hastalarda meme kanseri riski 2 kat artmıştır. Meme kanserli hastalarda karşı memede meme kanseri ortaya çıkma riski yılda % 1-20'dir.²⁹

Memenin Benign Hastalıkları

Fibrokistik meme hastalığının, meme kanseri ile ilişkisi tam olarak belirlenmemiştir. Ancak memede atipik hiperplazi için, ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda meme kanseri riski % 8, ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda ise risk % 20 olarak rapor edilmiştir.³⁰

Vücut Ağırlığı

Artmış vücut ağırlığının postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Vücut ağırlığı, reproduktif yaşam tarzı ve fiziksel aktiviteden bağımsız bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi 24 kg/m²'nin üstünde olan postmenopozal kadınlarda risk artmıştır.²⁷

Fiziksel Aktivite

Özellikle fiziksel aktivite ile meme kanseri ilişkisini araştıran çalışmalar olmamasına rağmen, bazı çalışmalar fiziksel aktivitenin riski azaltabileceğini desteklemektedir.³¹

Alkol

Alkol tüketimi riski artırmaktadır. Alkolün etkisi diyetle düşük folat alımı ile ilişkili olabilir. Diyetle alınan folat alkolün olumsuz etkisini azaltabilir.³²

Radyasyon

Özellikle iyonizan radyasyon maruziyetinin otuz yaşından önce olması meme kanseri riskini artırmaktadır. Atom bombasına maruz kalmış kadınlarda risk 3 kat artmıştır. Ayrıca lenfoma nedeniyle radyoterapi alan kadınlarda 10. yıldan sonra sıklık artmaktadır.²⁹

Doğurganlık, Emzirme ve Hormonlar

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturur.²⁸ Meme kanseri riski, overyan östrojen ve progesteron sentezinin kesildiği ve overyan androjen sentezinin kademeli olarak arttığı, menopoz öncesi dönemde menopoz sonrası döneme göre çok daha hızlı bir artış gösterir. Hayvan çalışmalarında östrojenin meme dokusunda hücrel proliferasyonunu artırdığı ve apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir.³³

Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2-5 kat fazladır. Erken adet görme (<12 yaş) ve geç adetten kesilme (>55 yaş) meme kanseri riskini artıran faktörlerdir. Emzirme ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Uzun süre emzirmek riski azaltabilir.^{28,34}

Oral kontraseptifler meme kanseri gelişme riskini küçük oranda (1,24 kat) artırmaktadır.³⁵ Menopoz sonrası hormon tedavisi riski artırdığı gibi, östrojen-progesteronun birlikte kullanımı ile bu risk daha çok artmaktadır.³⁶

Genetik ve Ailesel Öyküsü

Birinci dereceden akrabalarda meme kanseri olması, riski 2 kat artırmaktadır. Birinci dereceden akraba olan iki kişide meme kanseri varsa risk 4–6 kat artmıştır. Bu kişilerden biri 50 yaşından genç veya bilateral meme kanserine sahipse yaşam boyu meme kanseri olma riski % 50'ye ulaşabilmektedir.²⁹

Meme kanserlerinin % 5-10'u genetik geçişlidir. En iyi belirlenmiş genetik risk faktörleri BRCA-1 (kromozom 17q21.3'de lokalize) ve BRCA-2 (kromozom 13q12-13'de) gen mutasyonlarıdır. Bu genler, tümör supressör genlerdir ve DNA hasarının onarılmasında rolleri vardır. Bu gen mutasyonunu taşıyan kişilerde meme kanseri, ortalama 45 yaşında ortaya çıkar. Otuz-beş yaşın altında meme kanseri gelişen hastalarda bu mutasyonlar daha sık görülür.²⁹

BRCA-1 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski % 40-80, over kanseri gelişme riski % 40'dir. BRCA-1 gen mutasyonu ile ilişkili meme kanserlerinde sıklıkla hormon reseptörleri ve HER2 negatiftir. İnvaziv duktal karsinom tipindedirler. Yüksek mitotik oran, yüksek tümör gradı ve yüksek oranda P53 mutasyonu özelliklerine sahiptirler.²⁹

BRCA-2 gen mutasyonlu hastalarda ömür boyu meme kanseri gelişme riski % 40-70, over kanseri gelişme riski % 20'dir. Erkek meme kanserleri sıklıkla BRCA-2 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyonla ilişkili meme kanserleri sporadik meme kanserlerine benzer oranda ÖR pozitifdir. BRCA-2 gen mutasyonunda aynı zamanda endometriyum, prostat, pankreas ve mide kanseri gelişme riski de artmıştır.²⁹

Ayrıca Ataksia-telenjektazi, Li-Fraumeni, Peutz-Jeghers ve Cowden sendromlarında da meme kanseri gelişme riski artmıştır.²⁹

2.1.3. Meme Kanseri Patoloji

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 1991-2001 yılları arasındaki 135,157 meme kanserli kadın hastanın Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre invaziv meme kanserleri birkaç alt gruba ayrılmaktadır.³⁷

- İnfiltratif duktal - % 76
- İnvaziv lobular - % 8
- Duktal/lobular - % 7
- Musinöz (kolloid) - % 2,4
- Tubuler - % 1,5
- Medüller - % 1,2
- Papiller - % 1

Metaplastik meme kanseri ve invaziv mikropapiller meme kanseri dahil diğer alt tipler % 5'den az görülmektedir.³⁸

2.1.4. Meme Kanseri Biyolojisi

Meme kanserinin büyüme ve gelişmesi birçok hormon ve büyüme faktörü etkisi altında oluşur. Büyüme faktörlerinin bir kısmı meme hücrelerinin kendileri tarafından salınan otokrin etkili faktörlerdir. Östradiol, meme hücresi büyümesine etki eden peptit ve proteinlerle etkileşim içinde olan çok sayıda gen ekspresyonunu düzenler. Reseptör, bir hormona özel noktalarda bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu; onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki moleküllerdir. ÖR ve PR; intrasellüler proteinler olup, konsantrasyon değişimine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan, hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, özgün olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak adlandırılan kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler.³⁹

ÖR ve PR hücre içinde nükleus ve sitozolde yer alır. Hormon reseptörleri ise nükleus içinde kromatin serpintileri arasında ya da nükleus membranının yakınındadır.⁴⁰ Alfa ve Beta iki izoformu olan ÖR'nün alfa izoformu =‘klasik’ ÖR olarak bilinen ve 595 aminoasitlik bir moleküldür. Beta formu daha kısadır ve 530 aminoasitten oluşur. Her iki molekülün DNA'yı bağlayan bölümü % 95'e yakın bir benzerlik gösterir. Bu iki izoformun kendilerine özgü fizyolojik rollerini yapan hormon bağladıkları bölümlerdeki farklılıklardır.⁴¹

Meme kanserinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir. Kültür çalışmalarında fonksiyonel östrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücresinde mutajenik etkisi kanıtlanmıştır.⁴²

Östrojen kontrolü altında meme kanseri hücreleri ile östrojenden bağımsız kanser hücreleri farklı büyüme ve davranış özellikleri gösterir.²⁴ ÖR pozitif meme kanserlerinde “tümör büyüme faktör-beta” ve “insulin benzeri büyüme faktör-2” gibi otokrin büyüme faktörleri östrojen tarafından uyarılıp antiöstrojenler tarafından inhibe edilirken, bu faktörlerin sekresyonu ÖR negatif meme kanserlerinde östrojenden bağımsızdır. Benzer şekilde östrojen bağımlı meme kanserinde “Epidermal Büyüme

Faktör Reseptör'' (EGFR) ekspresyonu % 8 iken hormon reseptör negatif hastalarda bu oran % 60'a kadar ulaşmaktadır.⁴³

2.1.5. Prognostik Parametreler

Meme kanseri, tanıdan sonraki seyrinde hastalar arasında farklılıklar gösterir. Bu nedenle hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır:

Hasta Yaşı: 50 yaş üzeri ve 35 yaş altı hastaların kötü prognoza sahip olduğu bulunmuştur.⁴⁴

Aksiller Nod Tutulumu: Klinik olarak meme kanserli hastaların % 50'nde aksiller nod tutulumu saptanır. Aksiller lenf nodlarına metastaz olması, primer meme kanserli hastalarda en güçlü prognostik faktördür. Birçok klinik çalışmada hastalar nod (-), 1-3 nod (+) ve > 4 nod (+) olarak gruplanmakla birlikte, tutulan nod sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir.⁴⁵ Histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik gösterge tümörün büyüklüğüdür.⁴⁶

Stromal İnvazyon: Morfolojik parametrelerden en önemli prognostik göstergedir.⁴⁷

Tümör Çapı: Evreleme sisteminde kullanılan bağımsız bir prognostik faktördür. Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür.⁴⁶ Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısında da artış söz konusudur. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır.⁴⁸

Tümör Tipi: Meme karsinomlarının histopatolojik tipleri için genelde Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflaması kullanılmaktadır.²⁷ Klasik tipte lobuler karsinomlar ile invaziv duktal karsinomların prognozu arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.⁴⁹

Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinomları; Tubuler Karsinom, İnvaziv Kribriiform Karsinom, Müsinöz Karsinom, Sekretuar Karsinom.⁵⁰

Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları; Metaplastik Karsinom, Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom, İnflamatuar Meme Karsinomu, Lipidden Zengin Karsinom,

Meduller Karsinom. Tüm invaziv karsinomların % 5-7'ni oluşturan medüller karsinomun, önceleri çok iyi prognozlu olduğu düşünülse⁵¹ son çalışmalar sağkalımın daha iyi olmadığını göstermiştir. Genelde az diferansiye invaziv duktal karsinoma göre daha iyi seyirli olduklarını belirten çalışmalar nedeniyle orta dereceli prognoz gösteren grupta yer alırlar.⁵²

Grade: İnvaziv duktal karsinom ve diğer tüm invaziv tümörler, “grade” lendirilir. Yüksek gradeli tümörler kötü prognostik etkiye sahiptir.^{27,54}

Evre: Meme kanserinin evrelendirilmesi, hastalığın anatomik yaygınlığını değerlendirmek ve tedavinin tipini belirlemek için gereklidir. Evrelemede tümörün boyutu (T), lenf nodu metastazının olup olmaması (N) ve uzak metastazın olup olmamasını (M) esas alan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır.^{26,55}

Vasküler invazyon: Tümör hücrelerinin vasküler boşluklarında görülmesi lenf bezi metastazı ile kuvvetli ilişkilidir. Vasküler invazyon erken lokal tekrarlama ve uzak metastazın önemli bir belirleyicisidir.⁴⁷

Tümör nekrozu: Yaygın tümör nekrozu, muhtemel çok yüksek tümör büyüme hızını yansıtması nedeniyle, invaziv meme karsinomunda kötü prognostik bir faktördür.^{27,47}

Cilt ve meme başı invazyonu: T4 tümörlerde tümör boyutundan bağımsız olarak göğüs duvarına ve/veya deriye (ülserasyon veya deri nodülleri) direkt yayılım söz konusudur ve kötü prognozla ilişkilidir.⁵⁵

Bilateral tutulum: Meme karsinomu tanısı alan hastalarda karşı memede kanser gelişimi risk bulunmaktadır. Mastektomiden sonraki her yıl başına karşı memede metakron karsinom gelişim riski yaklaşık % 1 iken, senkron bilateral meme karsinomu riski % 0,2-2'dir.^{27,47}

Hücre proliferasyonu: Meme kanserinde benzer patolojik özelliklere sahip hastalarda farklı klinik davranışların anlaşılabilmesi için değişik biyolojik işaretleyicilerin prognostik önemi araştırılmıştır. Tümör proliferasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken (nod negatif) meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilecek faktörlerdir.

Tümör proliferasyon hızının prognostik değerlerini içeren mitotik indeks, immünohistokimyasal proliferasyon işaretleyicileri (Cyclin A, Ki 67), S-faz reaksiyonu

gibi bazı alt başlıklar bulunur. Bu faktörler hakkında halen kapsamlı çalışmalar devam etmektedir.^{56,57}

Hormon reseptörleri: Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta ÖR ve PR'nün prognostik önemi belirlenmiştir. ÖR ve PR pozitif tümörler hormonal tedaviye yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler.⁵⁸

Primer meme kanserlerinin ortalama % 55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık % 45-55'i ÖR pozitifdir. Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık % 45-60'ı PR pozitifdir. ÖR ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır. ÖR pozitif tümörlerde, hormon tedavisine % 55-60, ÖR negatif tümörlerde ise % 8 yanıt alınmaktadır. Hem ÖR hem de PR pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt % 75-80'e ulaşmaktadır.⁴⁷

2.2. Meme Kanserinde Tedavi

2.2.1. Sistemik Tedavi

Meme kanserinde sağkalım, primer ve adjuvan sistemik tedavilerdeki ilerlemeler nedeniyle artmıştır.⁵⁹ 5 yıllık sağkalım oranı, lokalize meme kanseri için % 90 üzerinde, metastatik hastalığı olan kadınlarda ise % 27'dir.⁶⁰ Tedavi hastanın risk durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Meme kanseri kemosensitif bir tümördür ve birçok ilaç gerek tek gerekse kombinasyonda kullanılmaktadır. Uygun kemoterapiye karar verilmesi için HER2 değerlendirilmelidir. Kemoterapiye yanıtı ölçen standart bir test olmamakla birlikte; iyi performanslı, düşük tümör yükü, visseral organların az tutulumu olan, önceki tedavinin daha az yoğun olduğu ve adjuvan tedaviyi takiben daha uzun hastalısız dönem geçiren hastalar kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedir.^{61,62} Bu nedenle tedavi kararı hastanın uyumu, klinik bulguları, performans durumu, ve daha önce kemoterapi maruziyeti hikayesine göre verilir. Artmış toksisite oranına rağmen, birçok randomize çalışmada kombinasyon tedavilerinde, tek ajan tedavisine oranla ciddi sağkalım yararı sağlanmıştır.^{63,64}

2.2.2. Endokrin tedavi

2.2.2.1. Endokrin tedavi seçimini belirleyen faktörler

Hem normal meme dokusu, hem de meme kanserlerinin çoğu, büyüme ve ilerlemenin devam etmesi için hormon bağımlıdır. Bu nedenle endokrin tedavi, hormon duyarlı meme kanserlerinde sistemik ve hedefe yönelik tedavinin önemli bir kısmı olmuştur. Endokrin tedaviye cevap alınabileceğinin en önemli göstergesi; tümörde ÖR ve PR'nin varlığıdır.^{65,66}

Meme kanserinin en yaygın görülen tipi ÖR ve/veya PR pozitif meme kanserleridir, tüm meme kanserlerinin % 75'ni oluştururlar.⁶⁷

Endokrin tedavi alan hastaların % 20–30'nda hastalık progresyonu önlenir. Hormon reseptör pozitifliği postmenopozal hastalarda, premenopozal hastalardan daha fazladır.⁶⁸ Endokrin tedaviye cevabı belirleyen diğer faktörler; endokrin tedaviye önceden alınan cevap durumu, yumuşak doku ve kemik metastazı varlığı, uzun hastaliksız sağ kalım süresi, ileri yaş, iyi diferansiye tümör olmasıdır. İlk endokrin tedavisi ile yanıt alınan ya da uzun süre stabil olan hastalar, ardışık hormon tedavilerinden yine fayda görürler.⁶⁹

Hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanseri adjuvan tedavi seçenekleri;

- Tamoksifen (20 mg/gün), premenapozal ve postmenapozal kadınlarda.
- Aromataz inhibitörleri, sadece postmenapozal kadınlarda. Anastrozol (1 mg/gün) Letrozol (2,5 mg/gün), exemestan (25 mg/gün).
- Over ablasyonu ve supresyonu, fonksiyone overi olan premenapozal kadınlarda overlerde östrojen sentezini önlemek için bir seçenektir. Radyoterapi ile ablasyon, cerrahi ile overlerin alınması ve gonadotropin salıcı hormonların kullanımıyla overleri geçici olarak baskılamak over ablasyonu ya da baskılanması yöntemleridir.⁶⁷

2.2.3. Tamoksifen

Tamoksifen ilk kez 1960'lı yıllarda meme kanserli hastaların tedavisi amacıyla yeni bir antiöstrojen olarak geliştirildi. İlk olarak 46 postmenopozal ileri evre meme kanserli hastada tamoksifen kullanımı ile yapılan çalışmada 10 hastada yanıt alınması sonrasında önem kazandı.⁷⁰

1973 yılında Nolvadex® piyasa adıyla ileri evre meme kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere İngiltere'de piyasaya çıktı ve 1977'de ABD'de Gıda ve İlaç Uygulaması onayı aldı.⁷⁰

Premenapozal ve postmenapozal kadınlarda, erken meme kanseri çalışma grubunun yaptığı randomize çalışmaların meta analizinde; adjuvan tedavi olarak tamoksifen ve endokrin tedavi almayan hastalar karşılaştırıldığında; median takip süresi 13 yıl olmak üzere,

1. Tamoksifen meme kanseri nüksünü % 39 oranla azalttığı görüldü³. (Nod – ve + hastalar, ÖR (+) hastalar için. ÖR (–) olgulara etkisi yoktu).
2. Meme kanseri mortalitesi tamoksifen kolunda % 30 azalmıştı.⁷¹

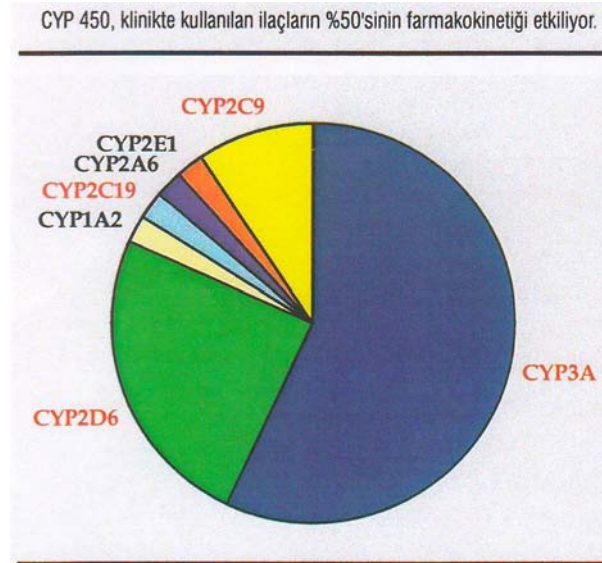
Tamoksifen meme kanseri hücrelerinin büyümesini, östrojen yarışmalı olarak inhibe eden selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür. Tamoksifen-reseptör bileşiği nükleusa taşınarak nükleik asid fonksiyonlarını etkiler. Tümör DNA sentezi yavaşlar ve tümör tarafından sekrete edilen çeşitli büyüme faktörleri azalır. Hücre proliferasyonu inhibe olur.^{7,72}

Tamoksifenin cis ve trans izomerleri mevcuttur. Trans izomeri antiöstrojenik, cis izomeri östrojenik aktiviteye sahiptir. Tamoksifen zayıf östrojenik etkiye sahip bir bileşiktir. Tamoksifenin östrojen agonistik ve antagonistik etkileri hormonal ortama bağlıdır. Premenapozal kadınlarda östrojenik etkilerini hipofiz bezinde göstererek plazma östrojen düzeylerini artırıp gonodotropin düzeylerini etkilemezken postmenapozal kadınlarda ise gonodotropin düzeylerini düşürür.^{73,74}

2.2.3.1. Etki Mekanizması

Tamoksifenin en aktif metabolitleri endoksifen (4-hidroksi-N-desmetil-tamoksifen) ve 4-hidroksitamoksifen dir. İlacın ÖR'ne tamoksifenden 100 kat daha güçlü bağlandığı ve 30-100 kat daha potent olarak östrojen bağımlı hücre çoğalmasını durdurduğu *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir.

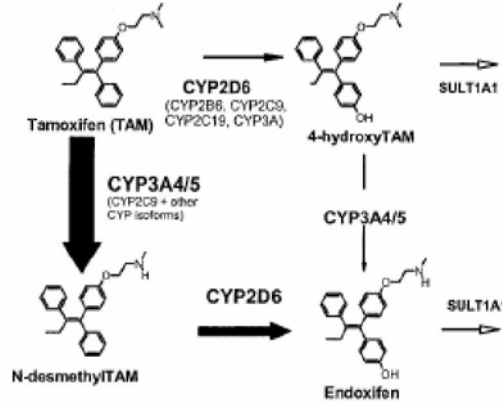
Birçok ilacın metabolize edilmesinden sorumlu olan P450 genleri, tamoksifen metabolizması için de önemlidir. *In vitro* çalışmaların sonuçları tamoksifenin primer metabolitlerine dönüşmesinde karaciğerde birçok CYP izoformları (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP1A2) rol almaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: CYP P450 izoformları⁸⁰

Ayrıca primer metabolitlerin sekonder metabolitlere dönüşümünde/metabolizmasında, karaciğerden hidroksillenmiş tamoksifenin salınımında sulfasyonun önemli olduğu görüşü hakkında da sınırlı bilgiler mevcuttur. 4-hidroksitamoksifen ve endoksifenin oluşumunun büyük kısmı CYP2D6 tarafından katalize edilirken, N-desmetiltamoksifenin oluşumunda ise major sorumlu CYP izoformu enzim CYP3A kapsamlı *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Tamoksifenin

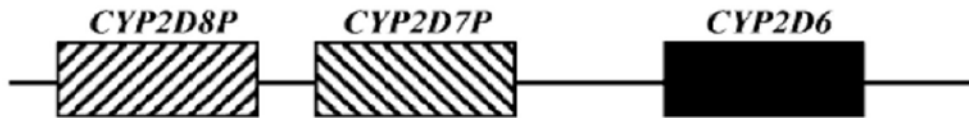
metabolizmasında diğer CYP izoformlarının ise daha az önemli rol aldığı görülmektedir (Şekil 2).^{12,75,76,77,78,79}



Şekil 2: Tamoksifen metabolizması⁸¹

2.2.3.2. CYP2D Lokusunun Yapısı

İnsan CYP2 ailesi, 13 alt aileye; 16 normal, 16 psödogene sahiptir.⁸² Bu 13 alt aileden biri olan CYP2D'nin bulunduğu CYP2D lokusu 22. kromozomun uzun kolu üzerinde, oldukça homolog üç gen içerir(Şekil 3).^{83,84} CYP2D8P, CYP2D7P ve CYP2D6 diye adlandırılan bu genler 45 kb.lik bir bölgede bulunmaktadır.⁸⁵ CYP2D8P ve CYP2D7P genleri delesyon ve insersiyon içerdikleri için psödogendir, CYP2D6 geni ise fonksiyonel bir genidir (Şekil 3).



Şekil 3: CYP2D lokusunda bulunan genler⁸⁵

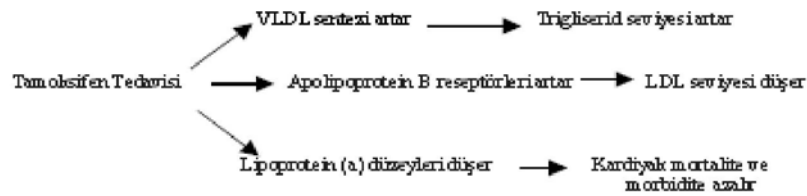
2.2.3.3. Tamoksifenin Etkileri:

1-Meme kanseri hücrelerine lokal antitümör etkisi: Meme kanseri hücrelerinin ÖR'ne bağlanan tamoksifen östrojen tarafından uyarılan replikasyonu engeller ve reseptöre bağlı kaldığı sürece bu hücrelerde DNA replikasyonu olmaz. Sonuç olarak kanser hücreleri ölmeye başlar ve tümör küçülür.

2-Periferik antitümör etkisi: Tamoksifen östrojen tarafından regüle edilen proteazların yapımını azaltarak invazyonu önler, lokal stimulan büyüme faktörlerinin yapımını engelleyerek mikrometastazları azaltır ve mikrometastazların damarlanma potansiyelini düşürür.

3-Fizyolojik etkileri: Meme dokusuna antiöstrojenik etkisi olan tamoksifenin postmenopozal kadınlarda kemik ve kan lipidleri düzeylerine östrojenik etkisi vardır. En sıradışı etki postmenopozal uterusu görülür. Bazı kadınlarda östrojenik etki oluşurken bazılarında tamamen antiöstrojenik etki görülür ve endometrial atrofi olur.⁵⁴

Tamoksifenin plazma lipidleri üzerine östrojenik etkisi vardır. 5 yıl tamoksifen kullanımı sonucu plazma trigliseridlerinde artış olurken, total kolesterolde ortalama % 13, LDLkolesterolde ise ortalama % 19'luk bir düşüş görülür.⁸⁶ Tamoksifenin bu etkileri kliniğe koroner kalp hastalığı riskinde belirgin bir azalma olarak yansır (Şekil 4).



Şekil 4: Tamoksifenin lipidler üzerine etkisi⁸⁷

Tamoksifenin kemik üzerine, östrojenik etkisinin olduğu, özellikle 5 yıllık kullanım sonucunda kemik mineral dansitesinde anlamlı artışlara neden olduğu gösterilmiştir.⁸⁸

Tamoksifenin etkisi tümörstatik olduğundan ve kısa süreli tedavi sonrası tamoksifen kesildiğinde tekrarlama ihtimali olduğundan tedavinin uzun süreli olması uygundur (5 yıl).^{89,90}

2.2.3.4. Yan Etkileri:

Tamoksifenin hem östrojen agonisti hemde antagonisti etkisi vardır. 2011 meta analizinde ÖR pozitif meme kanserli kadınlarda tamoksifenin eşlik ettiği yan etkiler:⁹¹

- Tamoksifen kullanan hastalar, kontrol kolundaki hastalarla karşılaştırıldığında inme ilişkili ölümlerin istatistiksel bir önemi yoktu (rate ratio 1,37, p=0,27). İlk 15 yılda 1000 kadından 3'nde inme görülmüştür.
- Aynı periyotta kardiyak ölümlerin insidansı düşük saptanmıştır (RR 0,89, p=0,43) . 1000 kadından 3'nde kardiyak ölüm görülmüştür.
- Tamoksifen ilişkili uterus kanserinin riskinde artış klinik olarak önemli değildi ve sadece 55-69 yaş arası kadınlarda bildirilmiştir, tamoksifen kullanan grupta 1,1 iken kontrol grupta 3,8 idi.
- Tamoksifen kullanımıyla ilişkili diğer yan etkiler; sıcak basması, vajinal kuruluk, düzensiz menses, seksüel disfonksiyon ve kanda pıhtılaşmadır.⁹¹

Tamoksifen Direnci: Tamoksifen hormon reseptörü pozitif olgularda etkindir. Ancak ÖR(+)/PR(+) tümörlerin % 25'nde, ÖR(+)/PR(-) tümörlerin 2/3'nde, ÖR (-)/PR(+) tümörlerin yarısında tamoksifene yanıt vermez ya da erken dönemde direnç gelişir.⁷¹ Meme kanserinde tamoksifen direncine neden olan bazı faktörler vardır:

- ÖR alfa ve beta izoformlarının farklı olmaları,
- Koaktivatörleri ve korepresörleri bağlamada müdahale,
- ÖR mRNA varyantlarının alternatif uçlarda birleşimi,
- ÖR ekspresyonunun modulatörleri (HER olarak adlandırılan, EGFR'nin 1 ve 2 reseptörleri,
- Genetik geçişli ilaç metabolizmasında rolü olan CYP2D6 genotipleri

2.3. Farmakogenetik

Bireyler arasında, ilaçların eliminasyonunun ve etkilerinin genetik farklılıklar nedeniyle değişmesini inceleyen çalışmalar, farmakogenetik/genomik çalışmalar olarak adlandırılır. İnsan genom projesinde, yaklaşık 30.000 gen ortaya konmuştur ve genom üzerinde ortalama bir hesapla her 2000-2500 nükleotidde bir, bireyler arasında değişikliğe neden olan tek nükleotid polimorfizmi (SNP) bulunduğu öngörülmektedir.⁹²

2.3.1. Polimorfizm ve SNP

Normal popülasyonda bir karakter için iki veya daha fazla fenotip bulunuyorsa ve bu fenotiplerden her biri, % 1'den daha büyük sıklıkta görülüyorsa, bu duruma genetik polimorfizm adı verilir.⁹² Polimorfizmin büyük kısmını tek nükleotid polimorfizmi diye adlandırılan 'SNP'ler oluşturur. 5-15 milyon civarında olduğu düşünülen SNP'lerin yalnızca % 1'i fonksiyonel değişikliğe yol açar ve insanlar arası çeşitliliği sağlar. Bu da 100.000 civarında polimorfik bölgeye karşılık gelir. Bu SNP'lerin yalnızca küçük bir kısmı, ilaç yanıtı ile ilişkilidir.⁹³

Polimorfizmlerin etkileri neler olabilir?

- Farklı bir aminoasid ya da duruş kodona yol açabilir.
- Protein fonksiyonu ya da miktarında değişikliğe yol açabilir.
- mRNA kararlılığını değiştirebilir.
- Herhangibir etkisi olmayabilir.

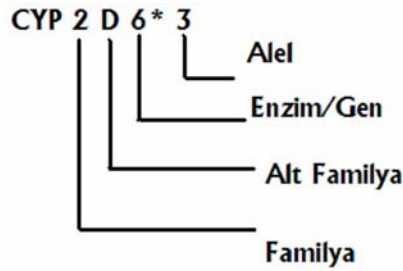
SNP'lerden hangilerinin farmakogenetik açıdan önemli olduğu, fenotipik veya klinik korelasyonu inceleyen araştırmalar sonucu ortaya konabilir.⁹⁴ P450 enzimlerine göre, doz ayarlaması ile, toksisitenin azaltılması ve etkisinin artırılması gereken, birçok ilaç vardır.

İnsanda genetik polimorfizm gösteren enzimler ve reseptörlerin tedavi sürecinde bilinmesi, tedavinin uygunluğunu sağlama açısından önemli olabilir; bu bilgi terapötik yanıtın öngörülmesine veya tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağlayabilir.

Fenotipleme, o enzim aktivitesinin, birey üzerinde gözlenen tüm faktörlerin katkısıyla ortaya çıkan sonuçtur. Bu yüzden farmakogenetik, çoğunlukla, genotipleme ve fenotiplemeyle birlikte ele alınır.⁹⁵

2.4. CYP2D6 enzimi ve polimorfizmi

Genotip-fenotip ilişkileri dikkate alınarak CYP2D6 polimorfizmini göstermek için uluslararası kabul edilen terminoloji kılavuzu oluşturulmuştur. Bu terminolojiye göre, tüm alleller CYP2D6'yı takip eden bir yıldız (*) ile birbirinden ayrılır (Şekil 5).⁹⁶ Ortak mutasyona sahip allelin farklı dizin değişikliğine sahip olan her bir alt üyesi ise allel numarasının yanına gelen bir harf ile birbirinden ayrılır (Örnek: CYP2D6*4A).⁹⁷



Şekil 5: CYP450 genlerinin adlandırılması⁹⁸

CYP2D6, 70'in üzerinde ilacı metabolize ettiği için önemli bir enzimdir ve bu özelliği nedeniyle, en çok çalışılan enzimdir (Tablo 1).⁸² Opiatlar, nöroleptikler, beta blokerler CYP2D6 enziminin başlıca substratlarıdır.⁹⁸ Enzimi kodlayan genin 100'den fazla farklı allele sahip olduğu saptanmıştır^{99,100}. Bu alleller, bir veya daha fazla sayıda nokta mutasyonları, delesyon, insersiyon, duplikasyon ve multiduplikasyonlar içerebilir.⁹⁶ Bu mutasyonların, enzim aktivitesini engellemediği durumlar olduğu gibi, inaktif düşük veya yüksek aktiviteli enzim üretimi görülmeye de mümkündür. Örneğin CYP2D6*3 alleli, 5. ekzonda 2549 A delesyonu sebebiyle inaktif bir enzim üretimi yapar ve enzim fonksiyonunu yitirir. CYP2D6*4 alleli, genin, 4. ekzonda 1846 G>A değişimine uğraması sonucu oluşan bir inaktif enzim üretir. CYP2D6*5 alleli, tüm genin delesyona uğradığı ve hiç enzimin üretilmediği bir alleldir. CYP2D6*6 ise, 3. ekzonda 1707 T delesyonu sonucu inaktif enzim üretir ve o da zayıf metabolizörlerin yer aldığı gruptadır.

Mutasyonların etkisine göre dört fenotip belirlenmiştir. Bunlar;

- Zayıf metabolizörler (ZM),
- Orta hızlı metabolizörler (OM),
- Normal metabolizörler (NM),
- Hızlı metabolizörler (HM) .^{101,102}

CYP2D6, CYP2D6 enzim fonksiyonu kaybına neden olan 46 allel varyantı rapor edilen polimorfik bir genidir. *In vitro* tamoksifenin metabolizmasında CYP2D6 dışında diğer enzimlerin (CYP3A, CYP2C9, sulfotransferaz 1A1) rolü olmasına rağmen, onların metabolit oluşumundaki gen kodlanmasında rol alan allellik gen varyantları bilinmemektedir.^{76,78} CYP2D6 fenotiplerinin sıklığı etnik özelliğe göre farklıdır ve beraberinde kullanılan ilaçlar (CYP2D6 inhibitörleri gibi) enzimin fonksiyonel aktivitesini etkileyebilir.^{101,102}

CYP2D6'nın allel tipleri arasında, aktivitesine göre 4 subgrup tanımlanmıştır:

- 1) Fonksiyonel ya da yaban tip alleller: CYP2D6 *1, *2, *35
- 2) Kısmen aktif alleller : CYP2D6 *9, *10, *17, *41
- 3) İnaktif allel: CYP2D6 *3, *4, *5, *6, *7, *8
- 4) Gen Duplikasyonu: CYP2D6 *1xN, *2xN, *35xN, *4, *10, *41

Predikte edilen CYP2D6 fenotipi, CYP2D6 allel genotiplerinden kaynaklanabilir ve 4 kategoriye sınıflanabilir. Bunlar:

1) Normal metabolize ediciler: İki aktif CYP2D6 alleli ya da bir aktif ve bir kısmi aktif alleli içerir (Bir tanesi kısmi aktif alleli olanlarda dikkatli olmak gerekebilir). Metabolik kapasitenin standardını temsil eder.

2) Orta düzeyde metabolize ediciler: Bir aktif ve bir inaktif alleli ya da bir inaktif veya bir parsiyel aktif CYP2D6 alleli vardır. Optimal tedavi yanıtı için ortalama ilaç dozundan daha eksik doz olabilir. Ön ilaçlar için alternatif bir tedavi ya da artırılmış doz üzerinde durulmalıdır.

3) Zayıf metabolize ediciler: Aktif CYP2D6 alleli yoktur bu grupta. Ön ilaçlarda, ilacın eliminasyonu azaldığı için, ilaç ilişkili yan etkiler artmıştır. Alternatif bir tedavi dikkate alınmalıdır.

4) Hızlı metabolize ediciler: Bir aktif allelin duplikasyona uğraması nedeniyle 3 ya da daha fazla aktif CYP2D6 allelini içerirler. Normale göre çok fazla metabolize edilirler. Bu kişilerde artmış ilaç eliminasyon hızları nedeniyle tedavide başarısızlık

riski artar ve aktif ilaç metabolitlerinin hızla artması sonucu ile ilaca bağlı yan etki sıklığı da artar. Rutin dozlarda yanıt alınamayabilir. Tedavi için yüksek dozlara gereksinim duyulabilir ancak yan etkiden korunmak için ise normal dozlardan daha düşük alınmalıdır.¹⁰³

Tablo 1: CYP2D6 enzimi ile metabolize olan ilaçlar⁸⁰

Psikotropikler		Antihistaminikler	Opiatlar	Diğerleri
Amphetamines	Fluoxetine	Chlorpheniramine	Codeine	Phenacetin
Amitriptyline	Fluvoxamine	Diphenhydramine	Hydrocodone	Propafenone
Aripiprazole	Haloperidol	Hydroxyzine	Oxycodone	Rythmol
Atomoxetine	Imipramine		Tramadol	Ranitidine
Benzotropine	Mirtazapine	Beta Blokerler	Diğerleri	Tamoxifen
Chlorpromazine	Nortriptyline	Carvedilol	Dolasetron(p)	Tolterodine
Citalopram	Paroxetine	Metoprolol	Doxorubicin	Tropisetron
Clomipramine	Perphenazine	Propranolol	Encainide	
Desipramine	Risperidone	Timolol	Ecstasy(MDMA)	
Doxepin	Sertraline		Metoclopramide	
Duloxetine	Thioridazine		Reglan	
	Venlafaxine		Mexiletine	
CYP2D6 ENZİMİNİ AKTİVE EDENLER*				
* : CYP2D6 yavaş metabolizör veya orta metabolizörlerin normal metabolizör gibi davranmasına neden olabilir				
Rifampin				
CYP2D6 ENZİMİNİ İNHİBE EDENLER**				
** : CYP2D6 hızlı metabolizör veya normal metabolizörlerin yavaş metabolizör gibi davranmasına neden olabilir.				
Amiodarone	Cinacalcet	Duloxetine	Imipramine	Quinine/quinine
Amitriptyline	Citalopram	Fluvoxamine	Methadone	Ritonavir
Bupropion	Chlorpheniramine	Fluoxetine	Metoclopramide	Sertraline
Celecoxib	Clomipramine	Goldenseal	Moclobemide	Terbinafine
Chlorpheniramine	Desipramine	Halofantrine	Paroxetine	Thioridazine
Chlorpromazine	Diphenhydramine	Haloperidol	Pimozide	Ticlopidine
Cimetidine	Doxepin	Hydroxyzine	Propafenone	

CYP2D6 polimorfizmini çalışma teknikleri

PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), elektroforez yöntemi; Poliakrilamid Jel Elektroforezi, Agaroz Jel Elektroforezi, gelişmekte olan yeni teknikler; Matris Destekli Lazer Dezorpsiyon-iyonizasyon-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrofotometrisi, AmpliChip CYP450 Test, Real Time PCR (RT-PCR), “Microarray=Gene chips” Teknolojisi.^{85,93,103}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2007-2011 yılları arasında erken ve lokal ileri evre meme karsinomu tanısı konulmuş ve takip edilmiş 100 hasta alındı. Onkoloji Polikliniğine kontrol amacıyla başvuran adjuvan endokrin tedavi olarak tamoksifen kullanan meme kanseri tanılı hastalar değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, yaşadıkları il, telefon numaraları, tanı tarihleri, ek sistemik hastalıkları, ailede kanser hastalığı öyküsü, yapılan cerrahi yöntemi, tümör lokalizasyonu ve çapı, tümörün patolojik alt tipi, lenf nodu durumu, hormon reseptör düzeyleri, kullandıkları diğer ilaçlar, uzak metastaz varlığı, ilaç kullanımına bağlı yan etki profilleri, kan lipid değerleri, batın ultrasoundu, kadın doğum muayene özellikleri, kemik mineral yoğunluk (KMY) ölçümleri gibi özellikleri kaydedildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek onamları alındı. Başvuru sırasında kontrol kan tetkikleri ile birlikte periferik kan örnekleri alındı. Hastalık takip verileri yetersiz olan, DNA izolasyonu bozuk çıkan üç hasta ve tedavisini kesen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (05-01-2012 tarihli, 4 sayılı toplantı 7 no'lu karar) alındı.

3.2. Örneklerin hazırlanması

Her bir hastanın 3 cc periferik venöz kan örneği EDTA lı tüpe alındı. -20 C'de kanlar saklandı.

Biriktirilen kan örnekleri eritildikten sonra, QIAamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen® Corp.)'in tarifine göre DNA'lar izole edildi ve eluatlar 10 ng/ µL'ye nanodrop kullanılarak eşitlendi. Daha sonra bu izole edilen DNA'ların amplifikasyonunda xTAG™ CYP2D6 Assay kitleri kullanıldı.

3.2.1. Multiplex Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR)

1- Amplifikasyon aşamasında; 16,225 µL distile su (*invitrogen*), 3,33 µL 10X LA Taq *Buffer* ve 0.445 µL LA Taq Polimeraz HS sürümü (Takara) enzim kullanılarak bir adet *mastermix* hazırlandı.

2- Bu *mastermix* 9 µL 'lik iki eşit parçaya bölündü. Bunlara PCR mix 1 ve 2 isimleri verildi.

3- PCR mix 1'e kitin içinden primer mix A'dan örnek başına 3 µL, PCR mix 2'ye ise yine kitin içinden çıkan primer mix B'den yine örnek başına 3 µL eklendi.

4- Her bir tüpe 3'er µL DNA'lar eklendi. Böylece aynı örnek hem PCR mix 1, hem de PCR mix 2 ile aşağıdaki koşullar ile amplifiye edildi.

5- Amplifikasyon esnasında Appliedbiosystems 9700 cihazı kullanıldı.

1 Siklus.....	35 Siklus.....	1 Siklus.....	Son
98°C-3dk	95°C -60sn	72°C -5dk	4°C
	66°C -30sn		
	72°C -210sn		

Cihazda *ramp rate*'leri maksimuma ayarlandı ve kapak 105 °C'ye ısıtıldı.

3.2.3. Amplikon Tedavi

PCR amplifikasyonunu takiben A ve B amplikonları tek bir tüpte birleştirildi ve EXO-1 (ekzonükleaz-1)'den 1 µL ve SAP (*Shrimp Alkaline Phosphatase*)'tan 2,75 µL karıştırılarak elde edilmiş 30 µL'lik havuzlanmış PCR ürünlerine eklenerek aşağıdaki şartlarda enzimatik temizlik yapıldı.

37°C-30dk99 °C-5dk.....4°Cde bekleme

Bu işlem esnasında yine *ramp rate*'ler maksimuma ayarlandı ve kapak 105 °C'ye ısıtıldı.

3.2.4. Multiplex ASPE

Bu aşamayı takiben; örnek başına

- 10,5 µL distile su,

- 4 µL 5X Platinum® Tfi Reaksiyon *Buffer* (*invitrogen*),
- 0,6 µL 50mM MgCl₂,
- 1,5 µL kitin içinde sağlanmış ASPE primer karışımı ve
- 0,4 µL Platinum® Tfi Exo (-) DNA Polimeraz (*invitrogen*) enzimi kullanılarak ayrı bir karışım hazırlandı ve bu karışıma bir önceki aşamada enzimatik olarak temizlenmiş PCR ürünlerinden 3'er µL eklenerek aşağıdaki işleme tabi tutuldu.

1 Siklus.....	40 Siklus.....	1 Siklus.....	Son
96°C-2dk	94°C-30 sn	99°C-15dk	4°C
	56°C-30sn		
	74°C-30sn		

Bu işlem esnasında yine *ramp rate*'ler maksimuma ayarlandı ve kapak 105 °C'ye ısıtıldı.

3.2.5. Boncuk Hibridizasyon

1- Bu işlemleri takiben, kitin içinden çıkan 10X *buffer*, distile su kullanılarak 1X'ya sulandırıldı ve bu tampon çözeltisi daha sonra kullanılmak üzere +4°C'ye kaldırıldı.

2- Kit ile beraber sağlanmış olan *beadmix* 10 saniye boyunca karıştırıldı ve 10 saniye boyunca sonifikatörde tutuldu.

3- Daha sonra bu karışımdan 45 µL temiz bir PCR tüpüne aktarıldı ve üzerine ASPE reaksiyonundan çıkmış üründen 5 µL eklendi ve aşağıdaki işlem ile boncuk hibridizasyonu başladı.

96°C-1dk.....37 °C-1sa

Bu işlem esnasında yine *ramp rate*'ler maksimuma ayarlandı ve kapak 105 °C'ye ısıtıldı.

4- 37°C'deki inkübasyonun bitimine 5 dakika kala klavuz solüsyonu olan streptavidine 1000X (*invitrogen*), daha önceden hazırlanan 1X *buffer* ile sulandırılmak sureti ile 1X'ya sulandırılarak hazırlandı.

5- Dışarıdan temin edilen filtrelili tabakalar (millipore) bir vakum sistemine bağlanmış manifoldta yerleştirildi ve 1X *buffer* çözeltisi bu tabakanın örnek konulacak kuyularına, bu kuyulardaki filtreleri ıslatmak için 150'şer µL dağıtıldı.

6- Vakum sistemi ile bu buffer filtrelerden geçirildi ve bu işlem bir kere daha tekrarlandı.

7- Bu işlemi takiben 100 µL 1X *buffer* boncuklar ile hibridize olmuş 50 µL'lik ürün ile karıştırıldı ve bu toplam 150 µL'lik karışım filtrelere yüklendi ve vakumlandı.

8- Üzerlerinde boncuk kalmış filtrelerden, bu boncukları yıkamak amacı ile 150 µL 1X *buffer* eklendi ve filtrelerin tam kurumamasına dikkat edilerek vakumlandı.

9- Bu vakumlanan bölgelere 150 µL, bir önceki aşamada hazırlanan SAPE (*streptavidine-*in*vitrogen*) eklendi ve karanlıkta 20 dakika oda ısısında inkübasyona alındı.

10- Bu işlemi takiben 20 dakikanın sonunda bu kuyucuklardaki ışımalar Luminex® 200 xMAP cihazı kullanılarak okundu ve raporlandı.

Örnekler Santek Ltd. Şti. Laboratuvarında görevli olan bağımsız 2 biyolog ve 1 farmakolog tarafından değerlendirildi. Araştırmacılara hastaların demografik özellikleri ve klinik bilgileri hakkında bilgi verilmedi. Bütün örnekler aynı kişiler tarafından değerlendirildi.

Aktif alleller CYP2D6 *1 veya *2,

Kısmen aktif alleller: CYP2D6*9 veya*10 veya*17 veya *41,

İnaktif alleller: CYP2D6*3 veya *4 veya *5 (delesyon) veya *6 veya *7 veya *8 veya *11 veya *15,

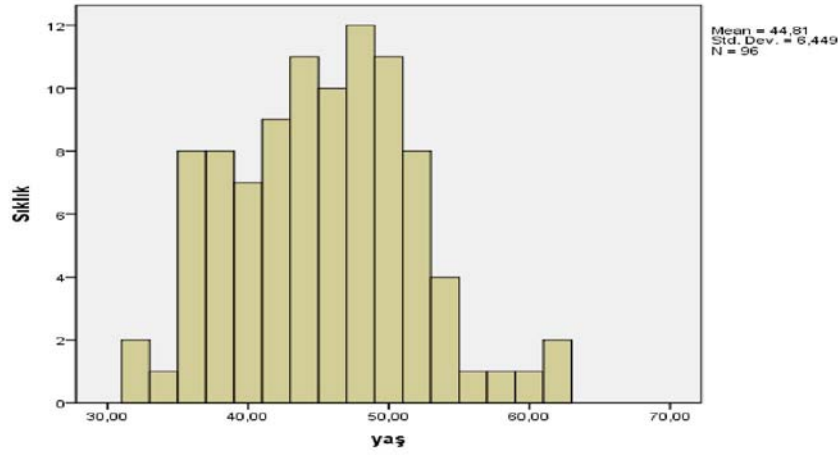
Gen Duplikasyonu: CYP2D6 *1 veya *2 veya *4 veya *10 veya *41 olmak üzere toplam olarak 14 allel değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar Bioistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi tarafından değerlendirildi. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Hastalık metastazı ile CYP2D6 ilişkisini incelemeye Kaplan-Meier analizi yapıldı.

4. BULGULAR

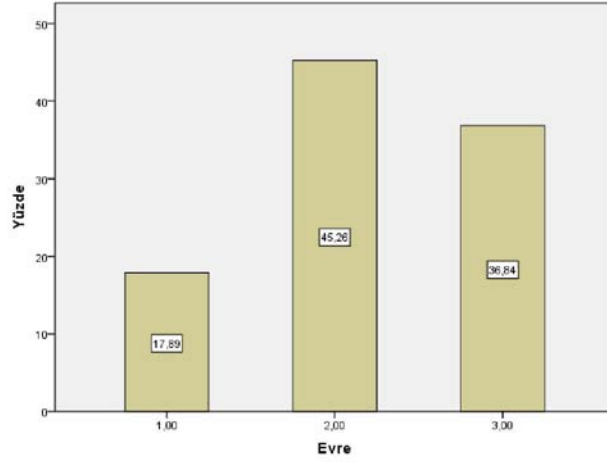
Çalışmaya 100 hasta alındı. 2007-2011 yılları arasında çalışmaya hastaların dağılımı Şekil 6'da görülmektedir. Hastaların takip süresi 6-71 ay (mean=33,3 ay)'dı. Hastaların yaş ortalaması (ortalama yaş±SD) 44,81±6.44'di.



Şekil 6: Çalışmadaki hastaların yaş dağılımı

Premenopozal hastalar % 92,71 (n=89), postmenopozal hastalar % 7,29'nu (n=7) oluşturmaktaydı. Lokalizasyon olarak % 46,9 (n=45) sol meme, % 45,8 (n=54) sağ meme, % 2,1 (n=2) bilateral meme kanseri olgularıydı. Hastaların % 85,4'ne (n=82) modifiye radikal mastektomi, % 9,4'ne (n=9) meme koruyucu cerrahi, % 3,1'ne (n=3) eksizyonel cerrahi uygulanmıştır. Hastaların patolojisi % 81'i (n=78) invaziv duktal karsinom, % 11,45'i (n=11) invaziv lobuler karsinom, % 2'i (n=2) diğerleri idi. Duktal karsinoma in situ % 56'nda (n=54) var, % 35'nde (n=37) yoktu. Grade I olgular % 7,3 (n=7), grade II olgular % 62,5 (n=60), grade 3 olgular % 21,9 (n=21) olarak belirlendi. HER2 (+)'liği % 69,8 (n=67), HER2 (-)'liği % 28,1 (n=27) idi. Hastaların tamoksifen kullanımı; % 53,1'i (n=51) 2X1, % 38,5 (n=37) 1X2 şeklindeydi. LHRH analogunu % 58,3 (n=56) kullanmış, %41,7 (n=40) kullanmamıştı.

Hastaların % 17,7 (n=17) evre I, % 43,8 (n=43) evre II, % 36,9 (n=35) evre III olgulardan oluşmaktaydı (Şekil 7). Hastaların takibinde % 93,8'nde (n=90) metastaz gelişmediği, % 5,2'nde (n=5) metastaz geliştiği izlendi.



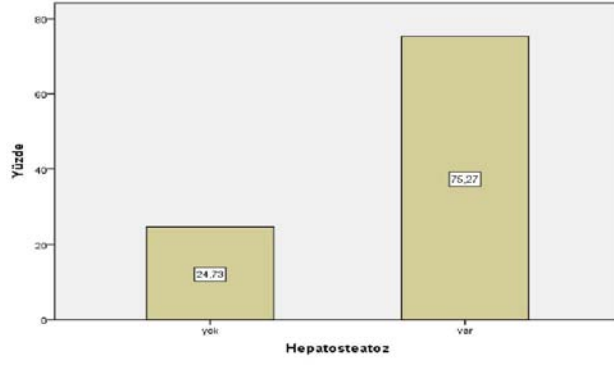
Şekil 7: Çalışmadaki hastaların evrelerine göre dağılımı

Tamoksifene bağlı yan etkilerden sıcak basması % 78, vajinal kuruluk % 47, kilo artışı % 62, depresyon % 17 saptandı.

Serum lipidlerinden; kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri değerlendirildi. Kolesterol % 79,2 (n=76) normal, % 16,7 (n=16) yüksek, LDL % 90,6 (n=90,6) normal, % 6,3 (n=6) yüksek, HDL % 34,4 (n=33) normal, % 63,5 (n=61) yüksek, trigliserit % 63,5 (n=61) normal, % 32,3 (n=31) yüksek saptandı.

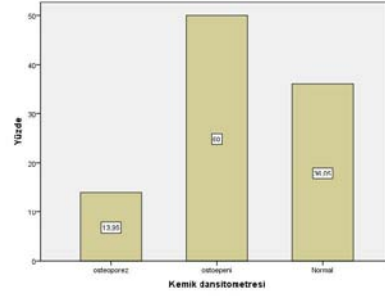
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma % 4,2 (n=4) izlenirken, % 93,8 (n=90) görülmedi.

Batın ultrasonunda olguların % 72,9'nda (n=70) hepatosteatoz tespit edildi, % 24'nde (n=23) hepatosteatoz tespit edilmedi. Hepatosteatoz derecelendirmesinde % 28,1 (n=27) grade I, % 31,3 (n=30) grade II, % 13,5 (n=13) grade III oldukları belirlendi (Şekil 8).



Şekil 8: Hepatosteatoz dağılımı

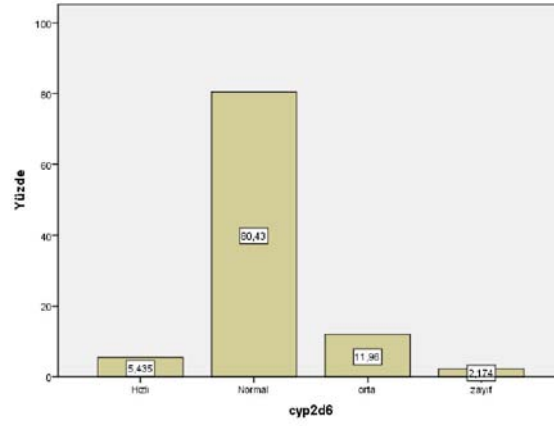
Kemik mineral yoğunluğunda; osteoporoz, osteopeni oranları sırası ile % 12,5 (n=12) ve 44,8 (n=43) belirlenirken, % 32,3 (n=31) normal izlendi (Şekil 9).



Şekil 9: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü

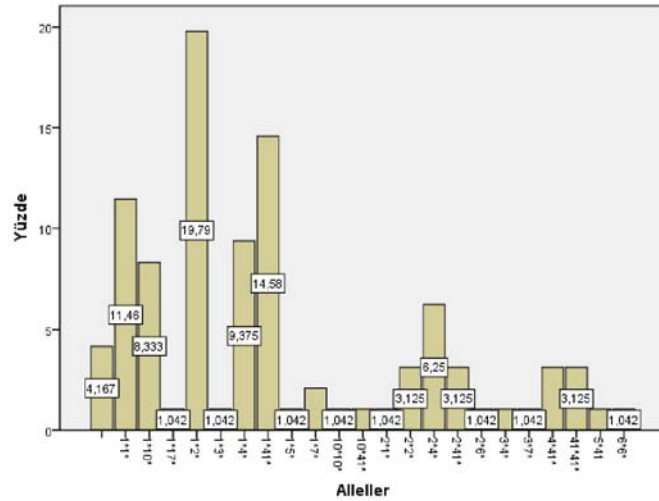
Hastaların endometrium kalınlıkları % 51 (n=49) atrofik, % 41,7 (n=40) normal, % 3,1 (n=3) hiperplazik saptandı.

CYP2D6 gen polimorfizmleri % 5,2 (n=5) hızlı, % 77,1 (n=74) normal, % 11,5 (n=11) orta, % 2,1 (n=2) zayıf metabolize edici gruplara ayrıldı (Şekil 10).



Şekil 10: CYP2D6 gen polimorfizm sınıflaması

CYP2D6 gen polimorfizmlerinden en sık sırasıyla % 19,9 (n=19) *1/*2, % 14,6 (n=14) *1/*41, %11,5 (n=11) *1/*1 tespit edildi (Şekil 11). En sık görülen allel % 81,3 (n=78) *1 allel olarak saptandı.



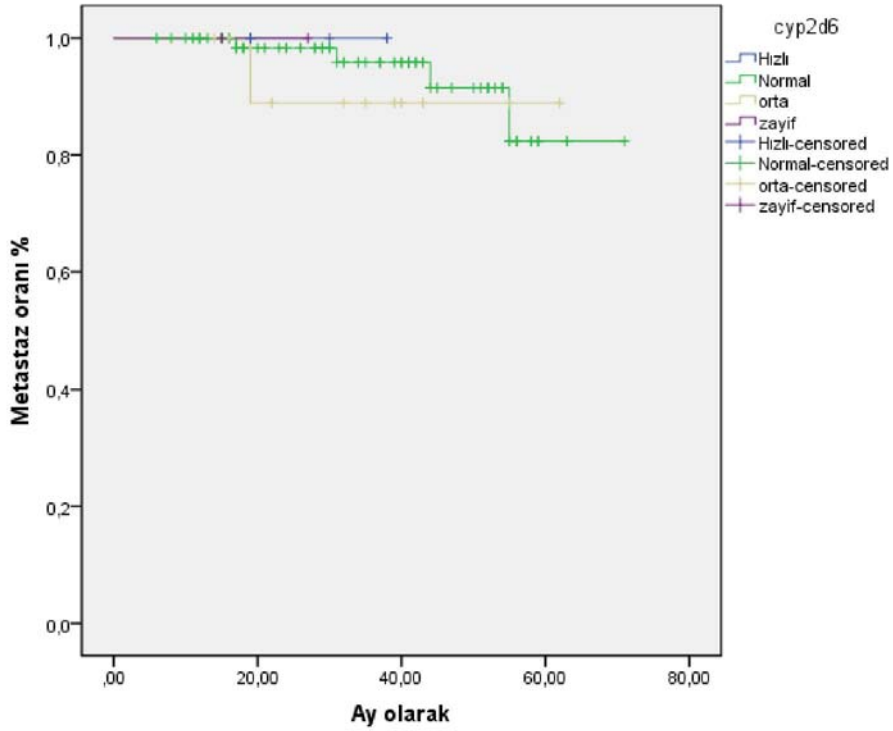
Şekil 11: CYP2D6 gen polimorfizminde allel dağılımı

CYP2D6 genotipleri ile hastaların evre, T, N, M arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Metabolize edici grupların evre ile ilişkisi

		CYP2D6 Grupları				P
		Hızlı (%)	Normal (%)	Orta (%)	Zayıf (%)	
Evre	1	13,3	73,3	6,7	6,7	,391
	2	4,9	78,0	17,1	,0	,391
	3	2,9	85,7	8,6	2,9	,391
T	T1	13,6	72,7	9,1	4,5	,527
	T2	,0	84,4	13,3	2,2	,527
	T3	8,3	83,3	8,3	,0	,527
	T4	,0	83,3	16,7	,0	,527
N	N0	8,3	80,6	8,3	2,8	,531
	N1	3,8	80,8	15,4	,0	,531
	N2	,0	90,0	5,0	5,0	,531
	N3	,0	66,7	33,3	,0	,531
M	Var	,0	80,0	20,0	,0	,876
	Yok	5,7	80,5	11,5	2,3	,876

Metabolize edici gruplara göre metastaz gelişimini değerlendirmek için Kaplan Meier analizi altında Log-Rank testi yapılmıştır ve istatistiksel anlam saptanmamıştır ($p=0,87$) (Şekil 12).



Şekil 12: Metabolize edici gruplara göre metastaz gelişimini değerlendirmek için Kaplan Meier yaşam eğrisi

Hastaların ÖR, PR, grade, HER2 patolojik özellikleri ile metabolize edici gruplar karşılaştırıldı, ÖR ve PR boyanma oranları <% 50, % 50-80, % 81-90 ve >% 90 olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 3).

Tablo 3: ÖR, PR, grade ve HER2 patolojik özellikleri ile metabolize edici grupların karşılaştırılması

		CYP2D6 Grupları				P
		Hızlı (%)	Normal (%)	Orta (%)	Zayıf (%)	
Östrojen Reseptör	<50	,0	92,0	4,0	4,0	,476
	50-80	8,0	76,0	12,0	4,0	,476
	81-90	4,8	71,4	23,8	,0	,476
	>90	9,5	81,0	9,5	,0	,476
Progesteron Reseptör	<10	,0	87,5	12,5	,0	,730
	10-50	7,7	84,6	3,8	3,8	,730
	51-80	7,7	73,1	15,4	3,8	,730
	>80	6,3	75,0	18,8	,0	,730
Grade	1	,0	83,3	16,7	,0	,836
	2	3,4	81,0	13,8	1,7	,836
	3	10,0	75,0	10,0	5,0	,836
HER2	Var	6,3	76,6	14,1	3,1	,584
	Yok	3,8	88,5	7,7	,0	,584

Tamoksifenin yan etkilerinden sıcak basması, vajinal kuruluk, kilo artışı ve depresyon incelendi. Sıcak basması ve kilo artışı yüksek oranda olmasına rağmen, hiçbir parametrede CYP2D6 genotipleri ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Metabolize edici grupların, tamoksifenin yan etkileri ile ilişkisi

		CYP2D6 Grupları				P
		Hızlı (%)	Normal (%)	Orta (%)	Zayıf (%)	
Sıcak Basması	Var	5,0	80,0	15,0	,0	,858
	Yok	5,6	80,6	11,1	2,8	,858
Vajinal Kuruluk	Var	6,4	74,5	14,9	4,3	,363
	Yok	4,4	86,7	8,9	,0	,363
Kilo Artışı	Var	5,6	75,0	16,7	2,8	,702
	Yok	5,4	83,9	8,9	1,8	,702
Depresyon	Var	6,8	79,7	10,8	2,7	,541
	Yok	,0	82,4	17,6	,0	,541

Lipit profili ile CYP2D6 metabolize edici gruplar karşılaştırıldığında; total kolesterol ve trigliserit yüksekliği ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,03) ve (p=0,029) (Tablo 5).

Tablo 5: Metabolize edici gruplar ile kan lipit düzeyindeki değişikliklerin değerlendirilmesi

		CYP2D6 Grupları				P
		Hızlı (%)	Normal (%)	Orta (%)	Zayıf (%)	
Kolesterol	Normal	4,2	87,5	5,6	2,8	,003
	Yüksek	6,3	56,3	37,5	,0	,003
LDL	Normal	3,6	84,3	9,6	2,4	,118
	Yüksek	16,7	50,0	33,3	,0	,118
HDL	Normal	6,1	78,8	9,1	6,1	,295
	Yüksek	5,3	82,5	12,3	,0	,295
Trigliserit	Normal	1,7	88,3	6,7	3,3	,029
	Yüksek	10,7	67,9	21,4	,0	,029

Metabolize edici gruplarla, tamoksifenin hepatosteatoz ve karaciğer enzimlerinde yükselme arasındaki ilişki değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Metabolize edici grupların karaciğer üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

		CYP2D6 Grubu				P
		Hızlı (%)	Normal (%)	Orta (%)	Zayıf (%)	
Karaciğer Enzimleri	Normal	5,8	80,2	11,6	2,3	,807
	Yüksek	,0	100,0	,0	,0	,807
Hepotosteatoz	Var	8,7	82,6	8,7	,0	,665
	Yok	4,5	79,1	13,4	3,0	,665
Hepatosteatoz düzeyi	0	8,7	82,6	8,7	,0	,168
	1	8,0	80,0	12,0	,0	,168
	2	,0	90,0	6,7	3,3	,168
	3	8,3	50,0	33,3	8,3	,168

CYP2D6 genotipleriyle KMY arasında anlamlı bir istatistiksel değişiklik izlenmedi (p=0,624). Metabolize edici gruplarla karşılaştırıldığında, endometrium kalınlığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. ZM'lerde endometriumda hiperplazi izlenirken, HM'lerde endometrium atrofik olarak izlenmiştir (p=0,019) (Tablo 7).

Tablo 7: Metabolize edici grupların, kemik mineral yoğunluğu ve endometrium kalınlığı üzerine etkisi

		CYP2D6 Grupları				
		Hızlı (%)	Normal (%)	Orta (%)	Zayıf (%)	P
Kemik Dansitometri	Normal	6,7	86,7	3,3	3,3	,624
	Osteopeni	4,8	76,2	16,7	2,4	,624
	Osteoporoz	,0	80,0	20,0	,0	,624
EK	<5 Atrofik	4,3	83,0	12,8	,0	,019
	5-10 Normal	7,7	76,9	12,8	2,6	,019
	>10 Hiperplazik	,0	66,7	,0	33,3	,019

5. TARTIŞMA

Tamoksifen hormon reseptörü pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde yıllık yineleme oranını % 50, mortaliteyi ise 1/3 oranla azaltmaktadır.¹⁰ Tamoksifen tedavisi meme kanserli hastalar için anlamlı ve etkin bir tedavi olmasına rağmen hastaların önemli bir kısmında yararının olmadığı anlaşılmıştır. Bu yanıtızlığın birçok nedeni olmasına rağmen, tamoksifenin metabolik yollarının önemli bir faktör olabileceği düşünölmektedir. Tamoksifen, hepatik sitokrom P450 2D6 enzim tarafından en aktif metaboliti olan endoksifen (4-hidroksi-N-desmetil-tamoksifen) ve 4-hidroksitamoksifene metabolize edilir⁸⁰. Bu nedenle, CYP2D6 nın aktivitesinde; endoksifen ve 4-hidroksitamoksifenin stabil plazma konsantrasyonlarının belirlenmesi önemlidir.¹⁰

Tamoksifen meme kanserli hastaların adjuvan tedavisindeki yararı, kolay ulaşılabilirliği, yan etkilerinin tolere edilebilir ve maliyetinin düşük olması nedeniyle özellikle premenapozal kadınlar için cazip bir ilaçtır. Bu yüzden etkin doza ulaşılması için metabolizmasına etki eden genetik özelliklerin bilinmesinin yararlı olacağı düşüncesiyle, bu çalışmayı planladık.

CYP2D6 allel grupları 4 sınıfa ayrılır: normal metabolize ediciler, orta metabolize ediciler, hızlı metabolize ediciler ve zayıf metabolize ediciler. CYP2D6'nın aktivitesindeki allel dağılımı, etnik gruplar arasında genetik polimorfizmine göre farklılık gösterir. Yapılan çalışmalarda İspanyollarda ve Korelilerde en yüksek % 49 oranla “orta metabolize edici” genetik polimorfizmler görülürken Brezilyalılarda % 88,4 oranla “normal metabolize edici” CYP2D6 polimorfizmlerin göröldüğü ortaya konmuştur.^{105,106,107} Bizim çalışmamızda ise % 77,1 oranla normal metabolize edici CYP2D6 gen polimorfizmi görölmüştür (Tablo 8).

Tablo 8: Metabolize edici grupların bazı ülkelerdeki dağılımı

Toplumlar	ZM (%)	OM (%)	NM (%)	HM (%)
İspanya (n=91)	11,1	49	34	-
Kore (n=716)	6,7	69	24	-
Brezilya (n=97)	4,1	4,1	88,4	3,1
Türkiye (n=92)	2,1	11,5	77,1	5,2

ZM: Zayıf metabolize edici, OM: Orta metabolize edici, NM: Normal metabolize edici, HM: Hızlı metabolize edici

Asyalılarda (Çin ve Malezya) CYP2D6*10 polimorfizmi en sık gözlenirken, Kafkaslarda *4 allel, Brezilya toplumunda *1 allel, Hindistan'da *41 allel sık görülmüştür. Bu ZM allel sıklığı (CYP2D6*4) Kafkaslarda % 20, Avrupalılarda % 20, Doğu Asyalılarda % 1-2, Afrikalılarda ise % 2-7 oranla görülmektedir.¹⁰⁹ Korelilerin yaptığı bir çalışmada ise Japonların çalışmasında olduğu gibi *4 allel insidansı nadir olarak saptanmıştır.^{104,105,106,108} Bazı çalışmalarda ise *10 allelin olduğu OM en fazla görülen olmuştur.^{21,109,110} Bizim çalışmamızda ise; en sık yaban tip olarak da adlandırılan CYP2D6*1 allel görülmüştür. % 77,1'lik NM grupta ise en sık CYP2D6*1*2 allel çifti saptanmıştır.

Park ve arkadaşları,¹⁰⁵ 110 hastanın klinik sonuçları ile CYP2D6 ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; yaş, operasyon tipi, histolojik grade, ÖR, PR ve HER2 ile NM, OM ve ZM gruplar arasında önemli bir fark saptamamışlardır. NM grubunun % 42,3'ü ve OM grubunun % 30,3'ünde T2 kanser görülürken, ZM grubunun % 75'inde T2 kanser rapor edilmiştir. İlginç olarak, bazı çalışmalarda nodal metastazın insidansı ile CYP2D6 metabolize edici grup arasında ilişki olduğu görüldü. Bu çalışmalarda ZM grupta nodal metastazın daha fazla olduğu gözlenmiştir.¹¹¹ NM ve OM gruplarda % 30,8 ve % 25 oranlarında aksiller lenf nodu metastazı görülürken ZM grupta aksiler lenf nodu metastaz oranının % 87,5 olduğu belirlenmiştir. T evresi ve nodal tutulumdaki NM, ZM ve OM grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise; aksine HM grubun % 75'inde T1, ZM grubun % 50'nde T1, % 50'nde T2, OM ve NM grupların sırasıyla % 60 ve % 55'nde T2 tümör görülmüştür. Nodal tutulum için; ZM'in % 50'nde, HM'in % 75'nde, NM'in %40'nda, OM'in %30'nda nod (-) lik izlenmiştir. CYP2D6 genetik polimorfizmi ile meme kanserinin T ve N evresi arasında anlamlı farklılık olmadığı (p=5,527 ve p=0,531) ancak HM ve ZM gruplarının (inaktif allel ve gen duplikasyonlarının olduğu

gruplar) büyük kısmında T1 ve N0 evre görülme olasılığı sayısal olarak fazla görülmüştür.

Tamoksifen tedavisi sırasında çeşitli yan etkiler görülür. Sıcak basması en sık görülen yan etkilerden birisidir ve hastaların % 80'inde görülür ve ortalama % 30'u ciddi boyuttadır.¹¹² Retrospektif çalışmalar CYP2D6*4 alleli olan grupta diğerlerine göre daha az sıcak basması şikayeti olduğunu bunun ise CYP2D6 aktivitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu olgularda prognoz daha kötü seyretmiştir. Hatta bu çalışmada sıcak basması meme kanseri tamoksifen tedavisinde belirleyici yanıt olabilir önerisini getirmiştir ancak kanıtlanamamıştır.^{113,114} CYP2D6 gen polimorfizmleri ile sıcak basması şikayetinin ilişkilendirildiği prospektif çok merkezli gözlemsel bir çalışmada sıcak basması OM grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.¹¹⁵ Bizim çalışmamızda ise olguların % 78,3'nde sıcak basması şikayeti belirtilmiş, % 21,7'nde ise belirtilmemiştir. Metabolize edici gruplara göre istatistiksel anlam saptanmamıştır (p=0,85).

Tamoksifenin serum lipid düzeylerine bazı meme kanseri hastalarında önemli değişiklik yaptığı bilinmesine rağmen bu konu hakkında az bilgi mevcuttur. Östrojenin lipid profiline; total kolesterolü ve LDL kolesterolünü azaltarak ve HDL kolesterolünü arttırarak olumlu etkileri vardır. Sağlıklı populasyonda ise menapozal dönemde östrojen replasmanı sonrasında trigliseritlerde artış gözlenmiştir. Tamoksifenin lipid parametrelerine etkisi hastadan hastaya farklılık gösterir. Bu farklılık tam olarak anlaşılmasa da hücresele reseptörlerde genetik farklılık neden olabilir. Genetik polimorfizmler tarafından ÖR'nin ekspresyonu etkilenir. Lipid profilindeki değişiklikler dahil, tamoksifene yanıtta görülen ÖR'nin genetik kodlanmasında tek nükleotid polimorfizmler bazı değişiklikleri açıklayabilir.¹¹⁶ Literatüre bakıldığında tamoksifen kullanan hastalarda lipid düzeyleri incelenmiş, ancak CYP2D6 genetik polimorfizmi ile ilişkilendirilen fazla çalışma olmadığı görülmüştür. Hastaların lipid profili ve CYP2D6 gen polimorfizmi ilişkisini araştıran bir çalışmada gen polimorfizmi ile bir bağlantı kurulamamış ve lipid değişikliklerinin daha çok postmenapozal durumla ilgisi olduğu ortaya konmuştur.¹¹⁷ Bir çalışmada; Premenapozal kadınlar postmenapozal kadınlarla karşılaştırıldığında premenapozal kadınlarda; total kolesterol düzeyi daha düşük, LDL düzeyindeki düşüşte önemli farkın olmadığı, HDL düzeyleri yüksek, trigliserit düzeyleri ise düşük saptanmıştır. Tamoksifen, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde

önemli derecede azalma gösterirken, buna karşın HDL kolesterol düzeylerinde değişiklik yoktu. Tam tersine trigliserit düzeylerinde anlamlı artış gözlemlendiği bildirilmiştir.¹¹⁶ Başka bir çalışmada ise; 1 yıl tamoksifen tedavisi sonrasında, total kolesterol düzeylerinde genel olarak anlamlı azalma gözlemlense de bu çalışmada CYP2D6*10 genotipi, CYP2D6 yaban tip/yaban tip veya CYP2D6 yaban tip/*10 ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.²¹ Bizim hastalarımızdaki; total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile CYP2D6 arasında istatistiksel anlam saptandı (p=0,003 ve p=0,029). Bu p değeri, diğer metabolize edici gruplarla karşılaştırıldığı zaman; HM'lerde total kolesterol ve trigliserit düzeyinde artış, izlenirken, ZM grupta ise hepsi normal düzeylerde izlenmişti. HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile metabolize edici gruplar arasında istatistiksel anlam izlenmemiştir (p=0,295 ve p=0,118).

Non alkolik hepatosteatoz (NASH), obezite ve diabetle ilişkilendirilirken tamoksifen gibi bazı ilaçların kullanımına bağlı ortaya çıkabilmektedir. Tamoksifene bağlı hepatosteatoz ilk başlarda olgu sunumları, sonra olgu serilerinde yayınlanmıştır.^{118,119} Görüntüleme çalışmalarında tamoksifen kullanan hastaların % 33'ünde hepatosteatoz saptanmıştır.^{120,121} Retrospektif bir çalışmada; meme kanserli 1105 hasta taranmış ve 24'ünde NASH olduğu karaciğer biyopsileri ile tespit edilmiştir (% 2.2). Bu hastaların 13'ünde karaciğer fonksiyon test bozukluğu izlenmiştir. 24 hastanın 17'inde sonradan NASH saptanmış ve tamoksifen kesildikten sonra iyileşme olduğu saptanmıştır. NASH gelişme median zamanı 22 ay olarak hesaplanmıştır. Tamoksifen karaciğerde yağlanmayı artırır. NASH'ın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konu hakkında birkaç fikir öne sürülmüştür; ilki karaciğerde lipidlerin toplanması ikincisi sitokin aktivitesi, mitokondrial disfonksiyon ve oksidatif stresdir.¹²² Liu ve arkadaşları hepatosteatozu USG ile görüntülemişler ve bu hastalarda karaciğer fonksiyon test bozukluğu olduğunu belirlemişlerdir.¹²³ Bizim çalışmamızda % 75,27 vakada tetkik aşamasında USG ile hepatosteatoz tespit edilmiştir. Tüm olguların ise % 4,25'inde karaciğer fonksiyon test bozukluğu izlenmiştir. Tek başına tamoksifen kullanımı hepatosteatoz yapmadığı gibi kilo artışı, hipertrigliseridemi gibi diğer yan etkileride hepatosteatoza katkıda bulunabilir. Retrospektif çalışmadaki hastaların sadece % 36'nda kilo artışı olduğu izlenmiştir.¹²² Bizim hastalarımızın ise % 62,5'inde ilaç kullanımı sonrasında kilo artışının görülmesi hepatosteatozun fazla görülmesini

kolaylaştıran bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Hepatosteatoz ile CYP2D6 incelendiğinde ise istatistiksel anlam izlenmemiştir (p=0,665).

Tamoksifen tedavisinden bir yıl sonra tamoksifenin parsiyel östrojenik etkisine bağlı olarak endometrium kalınlığında önemli oranda artış olduğu bilinmektedir.^{124,125} Tamoksifen kullanımına bağlı endometrium duvar kalınlığı ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen bu yan etki ile CYP2D6 gen polimorfizmleri ile ilişkisinin araştırıldığı fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu konu hakkında Japonlarda % 15-20 oranla görülen ve riskli olduğu öne sürülen (enzim aktivitesini azaltıcı) CYP2D6*10/*10, CYP2D6 yaban tip/yaban tip, CYP2D6 yaban tip/*10 genotipi ile endometrium kalınlığı arasında istatistiksel bir anlam bulunamamıştır, bu çalışmanın önemli noktası hastaların hepsinin postmenapozal olmaları idi. Premenapozal grubun % 83 oranda olduğu başka bir Japon çalışmasında; endometrium duvar kalınlığı ile CYP2D6 genotipleri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Bu toplumda CYP2D6*10 genotipinin yüksek oranda olmasının etkisi olabilir.²¹ Bizim çalışmamızda ise hastaların % 92,71'ni premenapozal hastalar oluşturmuştu ve CYP2D6 gen polimorfizmi ile endometrium kalınlığı arasında ilacın metabolizmasına göre anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,01). ZM grupta normal ve hiperplazik endometrium görülürken, atrofik endometrium hiç izlenmemiştir. HM grupta ise endometrium kalınlığı atrofik ve normal olarak ölçülmüştür.

Hormon reseptörü pozitif postmenapozal meme kanserli kadınlarda tamoksifen, kemik kitlesini korur ve semptomatik kırıkları azaltırken premenapozal kadınlarda bu etki olmamaktadır¹²⁶. Bunun nedeni; postmenapozal kadınlarda tamoksifen parsiyel agonist etkisi varken premenapozal kadınlarda tamoksifen kemikte östrojenin etkisini önler. Kemoterapi sonrasında menstruasyonu devam eden ve tamoksifen kullanan kadınlarda, 3 yıl sonra lomber vertebrada % 4,6 kemik yoğunluk kaybı olur.¹²⁷

Premenapozal ve postmenapozal hastalardan oluşan (n=276) bir çalışmada tamoksifen tedavisi süresince KMY değişikliği ile CYP2D6 gen polimorfizmi arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Bu ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada da anlamlı istatistik değer saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda; hastaların, % 13,95'nde osteoporoz, % 50'nde osteopeni, % 36,05'nde KMY normal izlenmiştir. Metabolize edici gruplar karşılaştırıldığında ise KMY ile CYP2D6 gen polimorfizmleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.¹²⁷

Park ve arkadaşlarının çalışmasında meme kanserinde tekrarlama NM grupta % 7,7, OM grupta % 7,9 ve ZM grupta % 37,5 saptanmıştır.¹⁰⁵ Bazı çalışmalarda ise; CYP2D6 nın genotipinin hastalığın tekrar etmesinde önemli bir etkisinin olmadığı bulunmuştur.^{128,129} Bizim çalışmamızda da; NM grubun % 5,4, OM grubun % 9,1'nde metastaz ortaya çıkmıştır. ZM ve HM grubunda metastaz görülmemiştir. Bunun nedeni; çalışmadaki gen duplikasyonlu ve inaktif allelli grupların T1 ve N0 grupta toplanmaları ile ilgili olabilir.

6. SONUÇLAR

1- Bu çalışmada; HR (+) premenopozal meme kanserli hastalarda tamoksifenin iyi bir seçenek olması nedeniyle, etkinliği ve yan etki konusunu araştırdık ve bu nedenle ilaç metabolizmasının genetiği üzerinde durduk.

2- Bugüne kadar diğer toplumlarda tamoksifen metabolizması ile ilgili gen polimorfizmleri literatürde belirlenmiş ancak Türk toplumuna ait veriler ortaya konmamıştır.

Çalışmamız ile tamoksifenin etki mekanizmasında ana rolü alan CYP2D6 gen polimorfizmini inceledik: NM: %80, en sık allel tipi: *1/*2 (Yaban tipi). Anlamı; Türk toplumunda tamoksifen kullanan hastaların önemli kısmında tamoksifen metabolizması ile ilgili belirgin yanıt değişikliği olmayacaktır.

3- CYP2D6 polimorfizmi ile, hastaların yaş, patoloji, grade, tümör boyutu, nodal tutulumu, evre, ÖR, PR ve Her2 özellikleri arasında istatistiksel anlam izlenmemiştir. Bu bilgiler diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

4- CYP2D6 gen polimorfizmi ile metastaz gelişimi arasında anlam görülmedi.

5- Sıcak basması, kilo artışı, depresyon ve vajinal kuruluk ile CYP2D6 polimorfizmleri arasında istatistiksel anlam bulunmadı.

6- Hepatosteatoz ve osteopeni yüksek oranda saptandı, CYP2D6 gen polimorfizmi ile anlam izlenmedi.

7- Total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile metabolizer grupları arasında istatistiksel anlam saptanmıştır. Bu durum bazal kolesterol değeri bakılarak, altta yatan hiperlipidemisine göre hastaların yönetiminde dikkate alınabilir.

8-Endometrium duvar kalınlığında artış; metabolize edici grupları arasında istatistiksel anlam saptanmıştır. Tamoksifenin organlarda farklı etkileri olması nedeniyle; tamoksifene sekonder endometrium kanseri gelişmesini önlemek amacıyla tamoksifen kullanımından önce, metabolizer gruplarının belirlenmesinin uygun olacağını öneririz.

KAYNAKLAR

- 1- **Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, Thun MJ.** Global Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society **2007**;2-12
- 2- **Baring CC, Squires TS, Tong T.** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **1993**;43:7-26.
- 3- **Siegel R, Naishadham D, Jemal A.** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **2012**;62(1):10-29
- 4- **Murphy B, Muss H.** Hormonal therapy of breast cancer: state of the art. *Oncology* **1997**;11:7-13.
- 5- **Chang M, Liu H, Jordan VC.** Hormone and Growth Factor Receptors. In: Donegan WL, Priatt J.S. (eds). *Cancer of the Breast, 5th ed. Philadelphia: PA Saunders* **2002**;417-441.
- 6- **Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN.** Use of tamoksifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* **1995**;13:513-529.
- 7- **Tonetti DA, Jordan VC.** Possible mechanisms in the emergence of tamoksifen-resistant breast cancer. *Anticancer Drugs* **1995**;6:498-507.
- 8- **Sedlacek SM, Horowitz KB.** The role of progestins and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Steroids* **1984**;44:467-484.
- 9- **Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group.** Tamoksifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* **1998**;351:1451-1467.
- 10- **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).** Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* **2005** May 14-20;365(9472):1687-717.
- 11- **Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, Hayes DF, Desta Z, Flockhart DA.** Active tamoksifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoksifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst.* **2003** Dec 3;95(23):1758-64.
- 12- **Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA.** Comprehensive evaluation of tamoksifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* **2004** Sep;310(3):1062-75. Epub 2004 May 24.

- 13- Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* **1997** Feb;60(2):284-95.
- 14- Committee HCPCAN. Available at: <http://www.cypalles.ki.se/2008>. Accessed November 22.2010.
- 15- Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Aberg-Wistedt A, Humble M, Johansson I, Lundqvist E, Ingelman-Sundberg M. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. *Lancet* **1993** Jan 2;341(8836):63.
- 16- Caraco Y. Genes and the response to drugs. *N Engl J Med* **2004** Dec 30;351(27):2867-9.
- 17- Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle WL, Weinshilboum RM, Fritcher EG, Nibbe AM, Desta Z, Nguyen A, Flockhart DA, Perez EA, Ingle JN. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* **2007** Jan;101(1):113-21. Epub 2006 Nov 18.
- 18- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle WL, Flockhart DA, Desta Z, Perez EA, Ingle JN. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* **2005** Dec 20;23(36):9312-8.
- 19- Xu Y, Sun Y, Yao L, Shi L, Wu Y, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan Z, Fan T, Lin B, He L, Li P, Xie Y. Association between CYP2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Ann Oncol* **2008** Aug;19(8):1423-9.
- 20- Nowell SA, Ahn J, Rae JM, Scheys JO, Trovato A, Sweeney C, MacLeod SL, Kadlubar FF, Ambrosone CB. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* **2005** Jun;91(3):249-58.
- 21- Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Genetic polymorphisms of CYP2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer* **2009** Mar 1;115(5):952-61.
- 22- Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* **2001**;2:133.
- 23- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *Cancer J Clin* **2008**;58:71.
- 24- [Seer.cancer.gov/csr/1975-2000/results merged/topic lifetime risk.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975-2000/results_merged/topic_lifetime_risk.pdf).
- 25- Parkin, DM, Bray, F, Ferlay, J, Pisani, P. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* **2005**; 55:74.

- 26- Lacey JV Jr, Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC, Leitzmann MF, Hoover RN, Prorok PC, Berg CD, Hartge P. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort, *BMC Cancer* 2009;9: 8
- 27- Tavasoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. pp. 9-112. Lyon, IARC Press, 2003.
- 28- Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). *Manual of clinical oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004*;p233-53.
- 29- Garber J. Risk Factors. in: Silva EO, Zumda S (Eds.). *Breast cancer. 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders, 2005*;p26-53.
- 30- Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyler PA, Plummer WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71(4):1258-65.
- 31- Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E. Physical activity and obesity in Canadian Cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer* 2008.
- 32- Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, Baron J, MacMahon B, Willett WC. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(12):923-9.
- 33- Bilimoria MM, Morrow M. The women at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. *CA Cancer J Clin* 1995;46:263.
- 34- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328): 187-95.
- 35- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with Breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.
- 36- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.
- 37- Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005;93(9):1046.

- 38- **Schnitt SJ, Guidi AJ.** Pathology of invasive breast cancer. *In: Diseases of the Breast, 3rd, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins; Philadelphia 2004;p.393.*
- 39- **Green S, Chambon P.** The oestrogen receptor from perception to mechanism. *In: Nuclear hormone receptors. Ed: Parker MG. pp. 15-38. London: Academic Press, 1991.*
- 40- **Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick IM, Pirro M, Schwartz PE.** Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol 1989;94:247-54.*
- 41- **Thomas C, Gustafsson JÅ.** The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy *Nat Rev Cancer 2011;11(8):597-608.*
- 42- **King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL.** Comparison of immunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Research 1985;45: 293-9.*
- 43- **Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU.** Longterm follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol 1996;14: 2197-205,*
- 44- **Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J.** Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific Publication No143). International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 1997.
- 45- **Fisher B, Bauer M, Wickherman DL.** Relation of number positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update. *Cancer 1983;52:1551-8.*
- 46- **Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ.** DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer 1990;66: 331-40.*
- 47- **Tavassoli FA.** Pathology of the breast. pp. 1–20. Appleton & Lange, Stamford:1999
- 48- **Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter Rup.** A rational approach to and result of women with breast carcinoma. *J Breast 1997;3: 9-13.*
- 49- **Rosen PP.** Rosen's Breast Pathology, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- 50- **Tavassoli FA, Norris HJ.** Secretory carcinoma of the breast. *Cancer 1980;45:2404-13*
- 51- **Rapin J, Contesso G, Mouriesse H.** Medullary breast carcinoma: A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. *Cancer 1988;61:2503-10.*

- 52- Rigaud C, Theobald S, Noël P, Badreddine J, Barlier C, Delobelle A, Gentile A, Jacquemier J, Maisongrosse V, Peffault de Latour M.** Medullary carcinoma of the breast: A multicenter study of its diagnostic consistency. *Arch Pathol Lab Med.* **1993**;117:1005-8.
- 53- Fisher ER, Kenny JP, Sass R, Dimitrov NV, Siderits RH, Fisher B.** Meduller cancer of the breast revisited. *Breast Cancer Res Treat.* **1990**; 16:215-29.
- 54- Elston CW, Ellis IO.** Pathological prognostic factors in breast cancer: The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow up. *Histopathology* **1991**;19:403-410.
- 55- AJCC Cancer staging Manual.** 7th ed. New York: Springer; **2010**.
- 56- Amadori D, Silverstrini R.** Prognostic and predictive value of thymidine labeling index in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **1998**;51:267-81.
- 57- Taneja P, Maglic D, Kai F, Zhu S, Kendig RD, Fry EA, Inoue K.** Classical and novel prognostic Markers for Breast cancer and their Clinical Significance. *Clinical Medicine Insights. Oncology* **2010**;4:15-34.
- 58- Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE.** Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. *Histopathology* **1989**;574-84.
- 59- Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, Coldman A, Gelmon KA, O'reilly SE, Olivotto IA.** The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* **2007**;110: 973-9
- 60- Contents of the SEER Cancer Statistics Review, 2005.**
- 61- Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, Swenerton KD, Gehan EA, Yap HY, Buzdar AU, Blumenschein GR.** Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **1983**;1:776-86.
- 62- George SL, Hoogstraten B.** Prognostic factors in the initial response to therapy by patients with advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **1978**;60:731-6.
- 63- Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, Wood WC.** Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* **2003**;21:588-92.

- 64- Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, Rolski J, Melemed AS, Reyes-Vidal JM, Sekhon JS, Simms L, O'Shaughnessy J.** Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* **2008**;26:3950 -7
- 65- Beatson GT:** On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases . *Lancet* 1896;2:104 -107 ,.
- 66- Ailen E, Doisy EA:** An ovarian hormone : Preliminary report on its localisation, extraction and partial purification and action in test animals. *JAMA* 1923;81:819-821
- 67- Kathleen I Pritchard,** Adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer *Uptodate* September **2012**.
- 68- Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, Weber BL.** Assesment and counseling for women wiht a family history of breast cancer . A guide for clinicans. *Jama* **1995**;273:577-585
- 69- Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K, DeSombre ER.** Estrogen receptors and berast cancer response to adrenaectomy. In Hail TC (ed) Prediction of response in cancer therapy. *MonogrNatl Cancer Insi* **1971**;34: 55-70
- 70- Cole MP, Jones CTA, Todd IDH.** A new antiestrogenic agent in last berast cancer: A preliminary appraisal of İÇİ 46,474 *Br J Cancer* **1971**;25:270-275
- 71- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S.** Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol.* **1996**;14(1):78.
- 72- Jaiyesimi IA,Buzdar AU, Decker DA.Hortobagyi GN.** Use of tamoksifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* **1995**;13:513-529
- 73- Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey S, Thompson M, Tormey DC.** Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long-term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent. *J Natl Cancer Inst* **1991**;83:1488-1491.
- 74- Lonning PE, Johannessen DC, Lien EA, Ekse D, Fotsis T, Adlercreutz H.** Influence of tamoxifen on sex hormones, gonadotrophins and sex hormone binding globulin in postmenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* **1995**;52:491-496.
- 75- Clarke R, Liu MC, Bouker KB, Gu Z, Lee RY, Zhu Y, Skaar TC, Gomez B, O'Brien K, Wang Y, Hilakivi-Clarke LA.** Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene* **2003**;22:7316–39.

- 76- **Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA.** Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimoziide in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). *Clin Pharmacol Ther* **1999**;65:10–20.
- 77- **Lee KH, Ward BA, Desta Z, Flockhart DA, Jones DR.** Quantification of tamoxifen and three metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection: application to a clinical trial. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **2003**;791:245–53.
- 78- **Crewe HK, Ellis SW, Lennard MS, Tucker GT.** Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* **1997**;53:171–8.
- 79- **Chen G, Yin S, Maiti S, Shao X.** 4-Hydroxytamoxifen sulfation metabolism. *J Biochem Mol Toxicol* **2002**;16:279–85.
- 80- **Sardas S.** iyi klinik uygulamalar, *IKU dergisi* **2007**;18:34-38.
- 81- **Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA.** CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* **2005** Jan 5;97(1):30-9.
- 82- **Nelson D.** Cytochrome P450s in Humans, (web site) <http://drnelson.utmem.edu/cytochromeP450.html> **2003**.
- 83- **Kimura, S., Umeno, M., Skoda, R.C., Meyer, U.A., Gonzalez, F.J.** The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene, *Am. J. Hum. Genet* **1989**;45:889-904.
- 84- **Gaedigk, A., Blum, M., Gaedigk, R., Eichelbaum, M., Meyer, U.A.** Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism, *Am. J. Hum. Genet*, **1991**;48:943-950.
- 85- **Endrizzzi, K., Fischer, J., Klein, K., Schwab, M., Nussler, A., Neuhaus, P., Eichelbaum, M., Zanger, U.M.** Discriminative quantification of cytochrome P4502D6 and 2D7/8 pseudogene expression by TaqMan real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction, *Anal. Biochem.* **2002**;300:121-131.
- 86- **Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C.** Anti atherogenic effect of adjuvant antiestrogens: A randomised trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node - positive breast cancer. *J Clin Oncol* **1996** Feb;14(2):429-33.
- 87- **Kalan A.** Tamoksifen kullanan meme kanserli Hastaların endometrium Patolojileri açısından Değerlendirilmesinde transvajinal Ultrasonografi, histereskopi ve Endometrial biopsinin yeri. Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, **2005**

- 88- Love RR, Barden HS, Mazess RB, Epstein S, Chappell RJ.** Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Int Med* 1994;154:2585-2588,.
- 89- Jordan VC , Dix CJ, Ailen KE.** The effectiveness of long term treatment in laboratory model for adjuvant hormone therapy of breast cancer. in Salman SE, Jones SE (ed) : *Adjuvant therapy of cancer* , pp. 19 -24. New York: Grune and Stratton, **1979**.
- 90- Jordan VC:** Laboratory studies to develop general principles for the adjuvant treatment of breast cancer with antiestrogens: Problem and potential for future clinical applications. *Breast Cancer Res Treat* 1983;3(Suppl):73-86.
- 91- Smith CL, Nawaz Z, O'Malley BW** Coactivator and corepressor regulation of the agonist/antagonist activity of the mixed antiestrogen, 4-hydroxytamoxifen. *Mol Endocrinol* **1997**;11(6):657.
- 92- Ingelman-Sundberg, M.** Genetic and environmental causes for interindividual variability in drug pharmacokinetics. *International Congress Series* **2001**;1220:175–186.
- 93- Sadee, W.** 319:1286. Reprinted in: (1999) *Western J. Medicine Pharmacogenomics, Brit. Med. J* **1999**;171:328-332.
- 94- Lovlie, R., Daly, A.K., Molven, A., Idle, J.R., Steen, V.M.** Ultrarapid metabolizers of debrisoquine: characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the CYP2D6 gene, *FEBS Lett* **1996**;392:30-34.
- 95- Wolf, R.C., Smith, G., Smith, R.L.** Science, medicine, and the future pharmacogenetics, *British Medical Journal* **2000**;320:987-990.
- 96- Daly, A.K., Brockmoller, J., Broly, F., Eichelbaum, M., Evans, W.E., Gonzalez, F.J., Huang, J.D., Idle, J.R., Ingelman-Sundberg, M., Ishizaki, T., Jacqz-Aigrain, E., Meyer, U.A., Nebert, D.W., Steen, V.M., Wolf, C.R., Zanger, U.M.** Nomenclature for human CYP2D6 alleles, *Pharmacogenetics* **1996**;6:193-201.
- 97- Ingelman-Sundberg, M.** Polymorphism of cytochrome P450 and xenobiotic toxicity, *Toxicology* **2002**;181-182:447-452.
- 98- Zackrisson, A.L., Holmgren, P., Gladh, A.B., Ahlner, J., Lindblom, B.** Fatal intoxication cases: cytochrome P450 2D6 and 2C19 genotype distributions, *Eur. J. Clin. Pharmacol* **2004**;60:547-552.
- 99- www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm**
- 100- Zanger, U.M., Raimundo, S., Eichelbaum, M.** Cytochrom P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **2004**;369:23-37.

- 101- Meyer, U.A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions, *Lancet* **2000**;356:1667-1671.
- 102- Caraco YN. Genes and the response to drugs. *Engl J Med* **2004** Dec 30;351(27):2867-9.
- 103- Sobrino, B., Brion, M., Carracedo, A. SNPs in forensic genetics: a review on SNP typing methodologies, *Forensic Sci Int* **2005**;154:181-194.
- 104- Lim HS, Lee HJ, Lee KS, Lee ES, Jang IJ, Ro J. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **2007**;25:3837-45.
- 105- Park HS, Choi JY, Lee MJ, Park S, Yeo CW, Lee SS, Shin JG, Park BW. Association between genetic polymorphisms of CYP2D6 and outcomes in breast cancer patients with tamoxifen treatment. *J Korean Med Sci* **2011** Aug;26(8):1007-13.
- 106- Antunes MV, Linden R, Santos TV, Wallemacq P, Haufroid V, Classen JF, Andreolla H, Costa N, Fontanive TO, Rosa DD. Endoxifen levels and its association with CYP2D6 genotype and phenotype: evaluation of a southern Brazilian population under tamoxifen pharmacotherapy. *Ther Drug Monit* **2012** Aug;34(4):422-31.
- 107- Ramón y Cajal T, Altés A, Paré L, del Rio E, Alonso C, Barnadas A, Baiget M. Impact of CYP2D6 polymorphisms in tamoxifen adjuvant breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* **2010**;119:33-8.
- 108- Lim JS, Chen XA, Singh O, Yap YS, Ng RC, Wong NS, Wong M, Lee EJ, Chowbay B. Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tamoxifen pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* **2011** May;71(5):737-50.
- 109- Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* **2002**; 3: 229-43.
- 110- Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, Hosono N, Tsunoda T, Kubo M, Tanigawara Y, Flockhart DA, Desta Z, Skaar TC, Aki F, Hirata K, Takatsuka Y, Okazaki M, Ohsumi S, Yamakawa T, Sasa M, Nakamura Y, Zembutsu H. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. *J Clin Oncol* **2010**; 28: 1287-93.
- 111- Li H, Feng L, Xu Y, Yao L, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan Z, Lin B, Xie Y. The association of CYP2D6 *10 polymorphism with breast cancer risk and clinico-pathologic characteristics in Chinese women. *Acta Oncol* **2006**;45:597-601.
- 112- Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, Tanigawara Y, Hosono N, Kubo M, Sasa M, Nakamura Y, Zembutsu H. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* **2012** Jan;131(1):137-45.

- 113- **Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, Gold EB, Wasserman L, Natarajan L, Pierce JP.** Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **2008**;108:421–426.
- 114- **Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L.** Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* **2008**;9:1143–1148.
- 115- **Henry NL, M. Rae JM, Li L, Azzouz F, Skaar TC, Desta Z, Sikora JM, Philips S, Nguyen A, Storniolo AM, Hayes DF, Flockhart DA, Stearns V.** Association between CYP2D6 genotype and tamoxifen-induced hot flashes in a prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat* **2009** October ;117(3): 571–575.
- 116- **Ntukidem NI, Nguyen AT, Stearns V, Rehman M, Schott A, Skaar T, Jin Y, Blanche P, Li L, Lemler S, Hayden J, Krauss RM, Desta Z, Flockhart DA, Hayes DF.** Estrogen Receptor Genotypes, Menopausal Status, and the Lipid Effects of Tamoxifen. *Clin Pharmacol Ther* **2008** May;83(5):702–710.
- 117- **Ortega AF, Jolis LL, Viñas GV, Villanueva VR, García AA, González FX, González JS, Saura M, Cortés CJ.** Individualization of Treatment Strategies. *Adv Ther* **2011**; 28(Suppl.6):19-38.
- 118- **Taniya T, Noguchi M, Tajiri K, Nakano Y, Kitabayashi K, Miyazaki I, Koshino Y, Nonomura A, Mabuchi H.** A case report of hyperlipemia with giant fatty liver during adjuvant endocrine therapy by tamoxifen. *Gan No Rinsho* **1987**;33:300-304.
- 119- **Lasso De La Vega MC, Zapater P, Such J, Sola-Vera J, Payá A, Horga JF, Pérez-Mateo M.** Toxic hepatitis associated with tamoxifen use. A case report and literature review [in Spanish]. *Gastroenterol Hepatol* **2002**;25:247-250.
- 120- **Ogawa Y, Murata Y, Nishioka A, Inomata T, Yoshida S.** Tamoxifen-induced fatty liver in patients with breast cancer. [letter]. *Lancet* **1998**;351:725.
- 121- **Nagaie T, Hashimoto M, Kai M, Yamashiata N, Kondo J, Tokunaga M, Miyazaki M, Wakiyama S, Watanabe M, Toyomasu T, Shirabe K.** Changes in hepatic parenchymal ultrasound images in tamoxifen medication patients. *Gan To Kagaku Ryoho* **2005**;32:1925-1928.
- 122- **Saphner T, Shirley TR, Li H, Holzman P.** The Association of Nonalcoholic Steatohepatitis and Tamoxifen in Patients With Breast Cancer. *Cancer* **2009**;DOI: 10.1002/cncr.24374
- 123- **Liu CL, Huang JK, Cheng SP, Chang YC, Lee JJ, Liu TP.** Fatty liver and transaminase changes with adjuvant tamoxifen therapy. *Anticancer Drugs* **2006**;17:709-713.
- 124- **Nguyen MC, Stewart RB, Banerji MA, Gordon DH, Kral JG.** Relationships between tamoxifen use, liver fat and body fat distribution in women with breast cancer. *Int J Obes Relat Metab Disord* **2001**;25:296-298.

- 125- Murata Y, Ogawa Y, Saibara T, Nishioka A, Takeuchi N, Kariya S, Onishi S, Yoshida S.** Tamoxifen-induced nonalcoholic steatohepatitis in patients with breast cancer: determination of a suitable biopsy site for diagnosis. *Oncol Rep* **2003**;10:97-100.
- 126- Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP.** Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* **1992**;326(13):852.
- 127- Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist CS.** Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *T J Clin Oncol* **2006**;24(4):675.
- 128- Morrow PK, Serna R, Broglio K, Puzstai L, Nikoloff DM, Hillman GR, Fontecha M, Li R, Michaud L, Hortobagyi G, Gonzalez-Angulo AM.** Effect of CYP2D6 polymorphisms on breast cancer recurrence. *Cancer*. **2012** Mar 1;118(5):1221-7.
- 129- Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP, Rosenberg CL, Lunetta KL, Silliman RA, Garne JP, Sørensen HT, Hellberg Y, Christensen M, Pedersen L, Hamilton-Dutoit S.** CYP2D6 inhibition and breast cancer recurrence in a population-based study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* **2011** Mar 16;103(6):489-500.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Meral GÜNALDI
Doğum Tarihi ve Yeri : 24.09.1978- İstanbul
Medeni Durumu : Evli
Adres : Güzelyalı Mah. 81.150 sok. Nadir Civan Apt. B
Blok K:4 D:4 Çukurova ADANA
Telefon : 5052180300
e-posta : meralgunaldi@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Göçgün Demirci Köyü Sağlık Ocağı- Bartın
İstanbul Üniversitesi Tıp Fak. Nöroloji A.B.D.
SB.Okmeydanı EAH. 2. İç Hastalıkları Kliniği
Çukurova Üniversitesi Tıp Fak.Onkoloji B.D.
Yabancı diller : İngilizce