

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Mehmet İlker TURAN**  
Kepez Devlet Hastanesi,  
Genel Cerrahi Kliniği,  
Antalya, Türkiye.  
ilkerturan21@hotmail.com

**Geliş Tarihi** : Nis 13, 2021  
Received

**Kabul Tarihi** : May 24, 2021  
Accepted

**E Yayın Tarihi** : May 01, 2022  
Online published

Bu makalede yapılacak atıf  
Cite this article as

**Turan Mİ, Karaca M, Çelik M, Yiğit D, Akgül N, Karaca ÖD, Çakır T, Bilgetekin İ, Ertürk S, Öztürk B.**  
Meme kanseri ve moleküler alt tiplerinin menopoz durumu ve vücut kitle indeksi ile ilişkisi  
Akd Tıp D 2022; 8(2):186-193

**Mehmet İlker TURAN**  
Kepez Devlet Hastanesi,  
Genel Cerrahi Kliniği,  
Antalya, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-2517-0618

**Mustafa KARACA**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Antalya Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,  
Antalya, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-3954-5273

**Mehmet ÇELİK**  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma  
Hastalıkları Kliniği,  
Edirne, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7364-370X

**Direnç YİĞİT**  
Bursa Şehir Hastanesi,  
Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği,  
Bursa, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0701-4360

**Nedim AKGÜL**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Antalya Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,  
Antalya, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-7003-7883

# Meme Kanseri ve Moleküler Alt Tiplerinin Menopoz Durumu ve Vücut Kitle İndeksi İle İlişkisi

## Relationship Of Breast Cancer And Molecular Subtypes With Menopausal Status And Body Mass Index

### ÖZ

#### Amaç:

Bu çalışmanın amacı vücut kitle indeksinin menopozal duruma göre meme kanseri subtipleri ile olan ilişkisinin belirlenmesidir.

#### Yöntem:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde meme kanseri tanısı ile takip edilen 802 hastanın dosyaları geriye dönük tarandı ve demografik, klinik ve patolojik karakteristikleri kaydedildi. Hastalar, menopozal duruma göre premenopozal ve postmenopozal olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar vücut kitle indeksi verilerine göre normal kilolu, aşırı kilolu ve obez olarak alt gruplara kategorize edildi. Meme kanseri subtip analizi için St. Gallen klasifikasyonu kullanıldı. Menopozal duruma göre vücut kitle indeksinin meme kanseri subtipleri üzerindeki etkisi analiz edildi.

#### Bulgular:

802 hastanın %44,8'i (n: 359) premenopozal, %55,2'si (n: 443) ise postmenopozal idi. Hastalar vücut kitle indeksi verilerine göre kategorize edildiğinde premenopozal grupta aşırı kilolu ve obez hasta oranı %60,1 olup bu değer postmenopozal grupta %82,1 olarak izlendi. Aşırı kilolu ve obez hasta sayısının postmenopozal grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu izlendi. Ne premenopozal ne de postmenopozal grupta vücut kitle indeksi ile meme kanseri immünohistokimyasal subtipleri arasında yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

#### Sonuçlar:

Bu çalışmanın bulguları, obezitenin meme kanseri immünohistokimyasal subtiplerinden bağımsız olarak postmenopozal dönemde meme kanseri riskinde artışa neden olduğunu desteklemektedir. Obezite ve meme kanseri ilişkisi, meme

**Özge Deniz KARACA**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Antalya Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Dahiliye Kliniği,  
Antalya, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-5195-9017

**Tuğrul ÇAKIR**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Genel Cerrahi Kliniği,  
Antalya, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7952-8462

**İrem BİLGETEKİN**  
Lösante Çocuk ve Yetişkin  
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,  
Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1154-5850

**Sema ERTÜRK**  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7341-1992

**Banu ÖZTÜRK**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Onkoloji Kliniği,  
Antalya, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0290-8787

kanseri etyolojisindeki rolleri obeziteye göre daha net olarak belirlenmiş olan aile öyküsü, etnisite ve hormon replasman tedavisi kullanımı gibi risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmelidir.

### Anahtar Sözcükler:

Vücut kitle indeksi, Meme kanseri, Menopozal durum, Moleküler subtipler

### ABSTRACT

#### Objectives:

To determine the relationship between body mass index (BMI) and breast cancer subtypes according to menopausal status.

#### Methods:

Medical records of 802 patients who were followed up with the diagnosis of breast cancer in Antalya Training and Research Hospital were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups according to menopausal status as premenopausal and postmenopausal. The groups were further categorized into subgroups as normal weight, overweight, and obese according to the BMI. For breast cancer subtype analysis, the St. Gallen classification was used. The effect of BMI on breast cancer subtypes according to menopausal status was analyzed.

#### Results:

Of the 802 patients, 44.8% (n=359) were premenopausal and 55.2% (n=443) were postmenopausal. When the patients were categorized according to the BMI, the rate of overweight and obese patients in the premenopausal group was 60.1% while this value was 82.1% in the postmenopausal group. It was observed that the number of overweight and obese patients was statistically significantly higher in the postmenopausal group. However, no statistically significant correlation was found in the analyses performed between BMI and breast cancer immunohistochemical subtypes in either group.

#### Conclusions:

The findings of this study support that obesity causes an increased risk of breast cancer in the postmenopausal period, independent of breast cancer immunohistochemical subtypes. The relationship between obesity and breast cancer should be evaluated together with risk factors, such as family history, ethnicity, and use of hormone replacement therapy since their roles have been more clearly defined in the etiology of breast cancer than obesity.

#### Key Words:

Body mass index, Breast cancer, Menopausal status, Molecular subtypes

### GİRİŞ

Obezite, dünyada prevalansı hızla artan yüksek enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimi ile gelişir (1).

Multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir. Obezite, başta tip 2 diyabet ve kalp-damar hastalıkları olmak üzere hipertansiyon, serebrovasküler hastalık ve içinde kadınlarda en sık görülen kanser tipi olan meme kanserinin de olduğu çeşitli kanserler gibi birçok sağlık sorununa neden olarak sağlık harcamalarını arttırmaktadır (1).

Obezite meme kanserinin risk faktörlerinden biridir. Bununla birlikte meme kanseri risk faktörlerinin menopoz durumuna, moleküler alt tiplere ve etnik kökene göre değiştiği bilinmektedir (2). Dolayısıyla literatürde obezite ve meme kanseri ilişkisi, menopozal duruma, etnisiteye ve immünohistokimyasal alt tiplere göre farklı açılardan incelenmiş ve birçok çalışmaya konu başlığı olmuştur.

Obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli potansiyel teoriler mevcuttur ve bunlar genellikle menopoz durumuna göre şekillendirilmiştir. Literatürde epidemiyolojik çalışmalarda, obezite ile menopoz sonrası meme kanseri riski arasında pozitif bir ilişki gösterilmişken, premenopozal meme kanseri olan hastalarda negatif bir ilişki olduğu raporlanmıştır (3). Postmenopozal kadınlarda ana östrojen kaynağı yağ dokudaki androstenedion'un östrodiol dönüşmesi olduğundan, obezite kadınların östrojene olan maruziyetinin menopozda da devam etmesine neden olur. Obezite kaynaklı ortaya çıkan östrojen maruziyeti ise postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir (4). Premenopozal dönemde ise obezite nedeniyle ortaya çıkan uzun ve düzensiz adet döngüsünün, östrojen maruziyetini azaltarak hormon reseptörü pozitif meme kanseri riskini azalttığı kabul edilmektedir (5).

Östrojen maruziyetine bağlı premenopozal ve postmenopozal hormon reseptörü pozitif meme kanserindeki risk değişikliği obezite ve hormon reseptörü pozitif meme kanseri ilişkisini açıklanabilir kılmaktadır. Ancak obezitenin premenopozal kadınlarda üçlü negatif meme kanseri riskini arttırdığını gösteren son kanıtlar obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin tahmin edilen aksine hormon reseptör durumu ve östrojen maruziyeti ile sınırlı olmadığını göstermiş ve durumu daha karmaşık hale sokmuştur (6,7). Dolayısıyla günümüzde obezitenin meme kanserinin immünohistokimyasal alt tipleri üzerindeki olası etkileri halen menopoz öncesi ve sonrası hastalarda belirsizliğini korumaktadır (8). Geniş hasta örnekleme ve uzun dönem takip sonuçlarını içeren bu çalışmada, obezitenin objektif belirleyicisi olarak kabul edilen vücut kitle indeksi (VKİ) ile meme kanserinin immünohistokimyasal alt tipleri arasındaki ilişkinin ve obezitenin menopoz öncesi ve sonrası bu hastalarda etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (07.11.2019-24/5). Hasta dosyalarına erişim için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden onay alınmıştır. Çalışma, Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmamızda araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

### 1- Hasta popülasyonu

Prospektif veri girişi ile hazırlanmış bir veritabanının retrospektif analizini içeren bu çalışmada, 1998-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji bölümünde meme kanseri tanısıyla takip edilmiş 956 hastasının tıbbi kayıtları geriye dönük incelendi. Vücut kitle indeksi kaydı, östrojen ve progesteron reseptör durumu, HER2 durumu veya Ki-67 indeksi verileri olmayan hastalar dışlandı. Kalan 802 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait yaş, VKİ, menopoz durumu, tümör histopatolojisi, tümör immün alt tipleri, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon (LVİ), perinöral invazyon (PNİ), östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR), HER2 durumu ve Ki-67 indeksi verilerini içeren demografik ve patolojik karakteristikler kaydedildi. Ek olarak, hastaların loko-rejyonel rekürrens, genel sağkalm ve meme kanseri spesifik mortalite gibi klinik verileri analiz edildi.

### 2- VKİ ve Tümör alt tipleri tanımlamaları

Hormon reseptörleri ASCO / CAP - kılavuzlarına göre belirlendi (9). HER-2 reseptörleri immünohistokimyasal analizde 3 pozitif sonucu olan tüm hastalar dahil edildi. HER-2 durumu 1 pozitif veya 2 pozitif olduğu durumlarda HER2 gen amplifikasyon için FISH analizleri yapıldı. Tümör immün histopatolojik alt tipleri için St. Gallen'de sunulan meme kanseri alt tipleri için yeni sınıflama sistemi kullanıldı (10). Histopatolojik alt grup olarak Luminal A: ER (+) ve/veya PR (+), HER-2(-), Ki67<20; Luminal B-HER-2 negatif: ER(+) ve/veya PR(+), HER-2(-), Ki-67≥20; Luminal B-HER-2 pozitif: ER(+) ve/veya PR(+), HER-2(+), herhangi bir Ki-67; HER-2 pozitif: ER(-), PR(-), HER-2(+), herhangi bir Ki-67; Üçlü negatif: ER(-), PR(-), HER-2(-) şeklinde belirlendi. VKİ, ağırlık (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. Hastalar VKİ değerlerine göre; VKİ<25 (normal kilolu), VKİ:25-29,9 (fazla kilolu), VKİ: ≥30 obez grup olarak sınıflandırıldı (11).

### 3- İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler, Windows için "Sosyal Bilimler İstatistik Paketi" 22.0 sürümü (SPSS, Armonk, NY: IBM Corp.) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tüm analizlerde P değeri ≤ 0,05 anlamlı olarak kabul edildi. Tanımlayıcı analiz için kategorik değişkenler frekans olarak tanımlandı. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Yüzde ve nicel değişkenlerle dağılımlar medyan, minimum ve maksimum değerler olarak verildi. Kategorik değişkenler için Ki-kare veya Fisher kesin testi kullanıldı.

## BULGULAR

### Hasta özellikleri:

Çalışma popülasyonunu oluşturan 802 hastanın 359'u (%44,8) premenopozal, 443 (%55,2) ise postmenopozal idi. Tüm hastaların tanı anında ortalama yaşı 51,5±11,3 olup, premenopozal ve postmenopozal grupta sırasıyla 43±6,7 ve 59±8,3 idi. Tüm hastaların tanı anında ortalama VKİ değeri 27,2±3,9 olup, premenopozal ve postmenopozal grupta sırasıyla 26,1±3,7 ve 28,1±3,9 idi. Premenopozal ve

postmenopozal gruptaki hastalar ortalama VKİ değerlerine göre karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,495).

Hastalar VKİ alt gruplarına göre değerlendirildiğinde; tüm hastaların 222'si (%27,7) normal kilolu, 418'i (%52,1) fazla kilolu ve 162'si (%20,2) obez idi. VKİ grupları menopoz durumuna göre tabakalandırıldığında premenopozal gruptaki hastalarda normal kilolu, fazla kilolu ve obez hasta sayıları sırasıyla 143 (%39,8), 171 (%47,6) ve 45'i (%12,5) olup postmenopozal grupta ise bu değerler sırasıyla 79 (%17,8), 247 (%55,8) ve 117 (% 26,4) olarak hesaplandı. Hastalara ait klinik ve histopatolojik özellikler Tablo I'de gösterilmiştir.

**Tablo I.** Hastaların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

Ortalama yaş (yıl)	Tüm hastalar	51,5±11,3
	Premenopozal	43±6,7
	Postmenopozal	59±8,3
Ortalama VKİ (Kg/m <sup>2</sup> )	Tüm hastalar	27,2±3,9
	Premenopozal	26,1±3,7
	Postmenopozal	28,1±3,9
Menopoz durumu (n, %)	Premenopozal	359 (44,8%)
	Postmenopozal	443 (55,2%)
Histolojik alttip (n, %)	IDC	737 (91,9%)
	ILC	35 (4,4%)
	IDC+ILC	29 (3,6%)
	Diğer	1 (0,1%)
VKİ sınıflaması (Kg/m <sup>2</sup> , n, %)	VKI < 25 (Normal kilolu)	222 (27,7%)
	25 ≤ VKI < 30 (Fazla kilolu)	418 (52,1%)
	VKI ≥ 30 (Obez)	162 (20,2%)
Grade (n, %)	Grade 1	78 (9,7%)
	Grade 2	468 (58,4%)
	Grade 3	256 (31,9%)
Lenfovasküler invazyon (n, %)	Pozitif	209 (26,1%)
	Negatif	593 (73,9%)
Perinöral invazyon (n, %)	Pozitif	95 (11,8%)
	Negatif	707 (88,2%)
Neoadjuvan Kemoterapi (n, %)	Var	68 (8,5%)
	Yok	734 (91,5%)
Adjuvan kemoterapi (n, %)	Var	603 (75,2%)
	Yok	199 (24,8%)
Adjuvan radyoterapi (n, %)	Var	317 (39,5%)
	Yok	485 (60,5%)
Adjuvan hormonoterapi (n, %)	Var	121 (15,1%)
	Yok	681 (84,9%)
Lokorejyonel rekürrens (n, %)	Var	690 (86%)
	Yok	112 (14%)
Hasta durumu	Hastaliksız sağkalm	656 (81,8%)
	Tedavisi devam eden	77 (9,6%)
	Meme kanseri spesifik mortalite	69 (8,6%)

VKI: vücut kitle indeksi, IDC: invaziv duktal karsinoma, ILC: invaziv lobuler karsinoma

### İmmünohistokimyasal subtip analizi sonuçları:

Hastalar meme kanseri alt tiplerine göre sınıflandırıldığında tüm hastalar içinde luminal A, luminal B-HER2(-), luminal B-HER2(+), HER2 pozitif ve üçlü negatif subgruplarındaki hasta sayıları sırasıyla 485 (%60,5), 54 (%6,7), 148 (%18,5), 54 (%6,7) ve 61 (%7,6) olarak sınıflandı.

Hastalar menopoz durumuna bağlı olarak meme kanseri alt tiplerine göre tabakalandırıldığında premenopozal hastalar içinde luminal A, luminal B-HER2(-), luminal B-HER2(+), HER2 pozitif ve üçlü negatif subgruplarındaki hasta sayıları sırasıyla 202 (%56,3), 27 (%7,5), 76 (%21,2), 26 (%7,2) ve 28 (%7,8) olarak sınıflandı. Postmenopozal grupta ise bu değerler sırasıyla 283 (%63,9), 27 (%6,1), 72 (%16,3), 28 (%6,3) ve 33 (%7,4) olarak hesaplandı.

Tablo II'de menopoz durumuna göre meme kanseri alt tiplerinin VKİ ile ilişkisi gösterilmiştir.

**Tablo II.** Premenopozal ve Postmenopozal Hastalarda VKİ'ne göre Moleküler Subtiplerin Dağılımı

		VKİ < 25	25 ≤ VKİ < 30	VKİ ≥ 30	Korelasyon Katsayısı	P Değeri
		(Normal kilolu)	(Fazla kilolu)	(Obez)		
PREME NOPOZAL	Luminal A	82 (57,3%)	100 (58,5%)	20 (44,4%)	-0,164	0,85
	Luminal B-HER2(-)	12 (8,4%)	9 (5,3%)	6 (13,3%)	0,229	0,778
	Luminal B-HER2(+)	31 (21,7%)	33 (19,3%)	12 (26,7%)	0,092	0,611
	HER2-pozitif	6 (4,2%)	15 (8,8%)	5 (11,1%)	0,462	0,801
	Üçlü Negatif	12 (8,4%)	14 (8,2%)	2 (4,4%)	-0,12	0,978
	P Değeri	0,292				
POSTME NOPOZAL	Luminal A	51 (64,6%)	156 (63,2%)	76 (65%)	0,086	0,753
	Luminal B-HER2(-)	4 (5,1%)	13 (5,3%)	10 (8,5%)	0,26	0,632
	Luminal B-HER2(+)	18 (22,8%)	39 (15,8%)	15 (12,8%)	-0,482	0,642
	HER2-pozitif	4 (5,1%)	17 (6,9%)	7 (6,0%)	0,143	0,952
	Üçlü Negatif	2 (2,5%)	22 (8,9%)	9 (7,7%)	0,094	0,801
	P Değeri	0,415				

HER2: human epidermal growth factor receptor 2, VKİ: vücut kitle indeksi

Premenopozal ve postmenopozal gruplarda immünohistokimyasal subtiplerin vücut kitle indeksi ile ilişkisinin değerlendirildiği korelasyon analizlerinde aradaki ilişkinin gücü zayıf olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Aynı BMI grubunda olan hastalar içinde, menopoz durumu ve subtiplere göre yapılan değerlendirmede premenopozal ve postmenopozal hastalarda subtip dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,292, p=0,415).

Tablo III'te hastalara ait klinik ve histopatolojik özelliklerin VKİ ile ilişkisi gösterilmiştir.

**Tablo III.** Vücut Kitle İndeksine göre Klinik ve Histopatolojik Bulgular

		VKİ (kg/m <sup>2</sup> )			P		
		VKİ < 25 (Normal kilolu)	25 ≤ VKİ < 30 (Fazla kilolu)	VKİ ≥ 30 (Obez)			
PREME NOPOZAL	Hastalar	143 (39,8%)	171 (47,6%)	45 (12,5%)	<0,001		
	Yaş	39±6,8	44,1±6,2	43,7±6,2			
	Histolojik alttip (n, %)	IDC	132 (92,3%)	157 (91,8%)		43 (95,6%)	
		ILC	9 (6,3%)	5 (2,9%)		0	
		IDC+ILC	1 (0,7%)	9 (5,3%)		2 (4,4%)	
		Diğer	1 (0,7%)	0		0	
		Diğer	10 (7,0%)	15 (8,8%)		2 (4,4%)	
	Grade (n, %)	Grade I	86 (60,1%)	94 (55,0%)		28 (62,2%)	
		Grade II	47 (32,9%)	62 (36,3%)		15 (33,3%)	
		Grade III	35 (24,5%)	51 (29,8%)		12 (26,7%)	
	LVI (+)	11 (7,7%)	27 (15,8%)	6 (13,3%)		0,679	
	PNI (-)	19 (13,7%)	32 (18,7%)	10 (22,2%)		0,091	
	ER	Negatif	19 (13,7%)	32 (18,7%)		10 (22,2%)	0,269
		Pozitif	124 (86,7%)	139 (81,3%)		35 (77,8%)	
		Negatif	34 (23,8%)	52 (30,4%)		9 (20,0%)	
		Pozitif	109 (76,2%)	119 (69,6%)		36 (80,0%)	
PR	Negatif	106 (74,1%)	123 (71,9%)	28 (62,2%)	0,239		
	Pozitif	37 (25,9%)	48 (28,1%)	17 (37,8%)			
HER-2	Negatif	79 (55,9%)	103 (60,8%)	31 (68,9%)	0,301		
	Pozitif	64 (44,1%)	68 (39,2%)	14 (31,1%)			
POSTME NOPOZAL	Hastalar	79 (17,8%)	247 (55,8%)	117 (26,4%)	<0,001		
	Yaş	55,6 ± 8,3	58,6 ± 7,7	62,3 ± 8,8			
	Histolojik alttip (n, %)	IDC	70 (88,6%)	224 (90,7%)		111 (94,9%)	
		ILC	4 (5,1%)	15 (6,1%)		2 (1,7%)	
		IDC+ILC	5 (6,3%)	8 (3,2%)		4 (3,4%)	
		Diğer	0	0		0	
		Diğer	12 (15,2%)	33 (13,4%)		5 (4,3%)	
	Grade (n, %)	Grade I	50 (63,3%)	142 (57,5%)		68 (58,1%)	
		Grade II	17 (21,5%)	72 (29,1%)		43 (36,8%)	
		Grade III	13 (16,5%)	61 (24,7%)		38 (32,5%)	
	LVI (+)	6 (7,6%)	24 (9,7%)	21 (17,9%)		0,121	
	PNI (-)	7 (8,9%)	45 (18,2%)	20 (17,1%)		0,035	
	ER	Negatif	72 (91,1%)	202 (81,8%)		97 (82,9%)	0,140
		Pozitif	7 (8,9%)	45 (18,2%)		20 (17,1%)	
	PR	Negatif	15 (19,0%)	78 (31,6%)		27 (23,1%)	0,047
		Pozitif	64 (81,0%)	169 (68,4%)		90 (76,9%)	
HER-2	Negatif	57 (72,2%)	191 (77,3%)	95 (81,2%)	0,331		
	Pozitif	22 (27,8%)	56 (22,7%)	22 (18,8%)			

ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, HER2: human epidermal growth factor receptor 2, VKİ: vücut kitle indeksi, IDC: invaziv duktal karsinoma, ILC: invaziv lobüler karsinoma, LVI: lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon

### Sağkalım sonuçları:

Tüm hastaların ortalama genel sağkalım süresi 181,7 (132,6-225,7) ay olup, premenopozal ve postmenopozal grupta sırasıyla 167,3 (144,7 – 189,9) ve 194,9 (215,5 – 174,3) ay olarak izlenmiştir. Genel sağkalım süreleri açısından premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p: 0,83).

Tüm hastaların ortalama hastalıklısız sağkalım süresi 162,9 (138,7 – 187,4) ay olup, premenopozal ve postmenopozal grupta sırasıyla 149,9 (133,3 – 166,4) ve 176,7 (128,5-224,9) ay olarak izlenmiştir. Hastalıklısız sağkalım süreleri açısından premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p: 0,76).

Tüm hastalarda meme kanseri spesifik mortalite oranı %0,3 olup, premenopozal ve postmenopozal grupta sırasıyla %0,4 ve %0,2 olarak izlenmiştir. Meme kanserine spesifik mortalite oranı açısından premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p: 0,49).

### TARTIŞMA

Obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin menopozal duruma ve immünohistokimyasal alt tiplere göre değiştiğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen, literatürde bu konudaki çelişkiler mevcudiyetini korumaktadır. Bu çalışmada, aşırı kilo ve obezitenin postmenopozal dönemde meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu ancak meme kanseri subtipleri üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Menopoz durumu ve subtiplere göre tabakalandırılmış meme kanseri grupları arasında yapılan sağkalım analizlerinde de genel sağkalım ve meme kanseri spesifik mortalite sonuçlarının vücut kitle indeksi ile direk ilişkili olmadığı görülmüştür.

Aşırı kilo, birçok kanser türünde risk artışı ile ilişkilidir. Tüm kanserlerin yüzde 40'ında etkenlerden birinin aşırı kilo ve şişmanlık olduğu tahmin edilmektedir (12). Literatürde yapılan meta-analizlerde; obezitenin, kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türü ile ilişkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar bulunmuştur (13,14). Obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar arasında lokal ve sistemik değişimler yer almaktadır. Cinsiyet hormonu metabolizması, adipokin sinyalizasyonu, subklinik inflamasyon, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve artmış IGF-1 etkisi gibi mekanizmalar bu değişimlerin nedeni olarak bilinmektedir (15,16).

Obezite ile ilişkili meme kanseri riskinin menopozal duruma göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. Genel olarak, daha yüksek bir vücut kitle indeksinin postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırdığı kabul edilmektedir (17-19). Menopozal duruma göre obezitenin meme kanseri üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda esas belirleyici faktör olarak genellikle "östrojen maruziyeti" öne sürülmektedir. Östrojen maruziyeti hipotezine dayanan çalışmaların bulguları, obezitenin postmenopozal hormon reseptörü (ER/PR) pozitif meme kanseri subtiplerinde risk artışı ile ilişkili olduğu yönündedir (20). Çalışmalarda adipoz doku kaynaklı artmış östrojen seviyelerinin, kadınlarda postmenopozal dönemde de östrojen maruziyetinin devam etmesine neden olduğu savunulmaktadır (21). Aynı hipotezden yola çıkarak premenopozal dönemde obezite kaynaklı düzensiz adet döngülerinin östrojen maruziyetini azalttığı, dolayısıyla da hormon reseptörü pozitif meme kanseri subtipleri için rölatif olarak koruyucu bir etki gösterdiği varsayılmaktadır (22). Yaptığımız çalışmada premenopozal hastalarda kilo fazlalığı

ve obezitesi olanların sayısı 215 (%59,8) olup; bu sayı postmenopozal hastalarda 364 (%82,1) olarak saptandı. İstatistiksel olarak kilo fazlalığı ve obezitesi olan hasta oranı postmenopozal grupta anlamlı olarak daha fazla idi ( $p<0,001$ ). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç literatürle uyumlu olarak postmenopozal kadınlarda obezitenin meme kanseri riskini arttırdığı yönündeki bilgilerle paralellik göstermektedir. Ancak yapmış olduğumuz subgrup analizlerinde gerek premenopozal gerekse de postmenopozal hastalar içinde normal kilolu, fazla kilolu ve obez grupta yer alan hastalar arasında östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo III). Bu sonuç menopozal duruma bağlı olarak obezitenin meme kanseri riski üzerindeki etkisinin hormonal sebeplerle sınırlı olmadığını düşündürmektedir. Unutulmamalıdır ki, yüksek VKİ seviyeleri yüksek insülin ve IGF-1 seviyeleri ile ilişkilidir (23). Ayrıca, obeziteye bağlı olarak meme adipoz stromal hücrelerinde p53 ekspresyonu ve prostaglandin E2 down regülasyonu gibi metabolik yollar tetiklenmektedir (24). Bu bulgular doğrultusunda obezitenin meme kanseri gelişimindeki hormonal etkileri, eşlik eden metabolik bozukluklar ve farklı risk faktörleri tarafından oluşturulan bir bütünün parçası gibi görünmektedir.

Meme kanseri; östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 reseptörü ve Ki-67 indeksi durumuna göre farklı histopatolojik alt tiplere kategorize edilen sistemik bir hastalıktır. Meme kanseri gelişiminde iyi tanımlanmış risk faktörlerinin yanısıra obezite gibi ilişki düzeyi net olarak belirlenememiş risk faktörleri de mevcuttur. Dolayısıyla literatürde obezite ve meme kanseri ilişkisi farklı yönlerden incelenmiştir. Menopozal duruma göre obezite ve meme kanseri ilişkisini inceleyen çalışmalarda genel kanı; çalışmamızın da bir bulgusu olan, obezitenin postmenopozal meme kanseri gelişiminde risk artışı ile ilişkili oluşudur. Ancak obezitenin gerek premenopozal gerekse de postmenopozal dönemde meme kanserinin immünohistokimyasal subtipleri üzerindeki etkisi halen belirsizliğini korumaktadır (8). Literatürde obezitenin meme kanseri subtipleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yang ve ark. obezitenin premenopozal dönemde meme kanseri gelişme riskini arttırdığını ve bu etkinin Luminal A subtipi üzerinden gerçekleştiğini raporlamıştır (25). Buna karşılık, Caroline Breast Cancer Study çalışmasında ise obezitenin premenopozal meme kanserinde risk artışındaki etkisinin Luminal A subtipinden ziyade üçlü negatif subtipi üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir (2). Obezitenin farklı menopozal durumlarda farklı meme kanseri subtipleri üzerinden etki gösterdiğini raporlayan bu çalışmalara karşın literatürde obezite ve meme kanseri ilişkisinin meme kanseri subtiplerinden bağımsız olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Biglia ve ark. yayınlamış olduğu çalışmada, ne premenopozal ne de postmenopozal dönemde obezite ile meme kanseri subtipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlemediklerini raporlamıştır (8). Bu çalışmada yapmış olduğumuz korelasyon analizlerinde obezitenin meme kanseri immünohistokimyasal subtipleri üzerindeki etkisinin VKİ değerindeki artıştan bağımsız olduğu ve bu

ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermediği bulunmuştur (Tablo II). Benzer şekilde çalışmada değerlendirilen bir diğer faktör olan genel sağkalım ve meme kanseri spesifik mortalite sonuçlarında da menopozal durum ve subgruplara göre yapılan analizlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Mevcut bulgular doğrultusunda obezite ve meme kanseri arasındaki ilişkinin meme kanseri alttiplerinden bağımsız olarak postmenopozal dönemde risk artışı ile ilişki olduğu sonucu ön plana çıkmaktadır. Ancak obezite, meme kanseri gelişiminde tek risk faktörü değildir. Ailede meme kanseri öyküsü, hormon replasman tedavisi, erken menarş, geç menopoz ve etnik köken gibi meme kanseri etyolojisinde rol oynadığı daha iyi belgelenmiş risk faktörlerinin varlığı bilinmektedir. Bununla birlikte, meme kanseri alttipleri etnik kökene göre farklı dağılımlar sergilemektedir (26-30). Ayrıca obezitenin meme kanseri üzerindeki etkisinin etnik kökene göre değiştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (31). Üstelik literatürdeki obezite ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçlarındaki tutarsızlıkların ana kaynağı olarak etnisitedeki heterojenlik gösterilmektedir (32). Tüm bu bulgular, VKİ ile meme kanseri arasındaki ilişkinin menopozal duruma ve etnisiteye göre farklılıklar gösterebileceğine ve obezitenin meme kanseri subtipleri üzerindeki etkisinin farklı seviyelerde olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardı. Birincisi, obezitenin belirleyicisi olarak yalnızca VKİ kullanılmıştır. Her ne kadar VKİ obezite için bir belirteç olsa da vücuttaki kas ve yağ doku oranının göstergesi olarak tek başına yeterli değildir. İkinci olarak, yapılan analizlerde aile öyküsü ve hormon replasman tedavisi kullanımı gibi meme kanseri etyolojisinde rol oynayan risk faktörlerinin verilerine sahip değildik. Son olarak VKİ değerleri tanı anındaki değerleri temsil etmekte olup takip dönemindeki VKİ değerlerindeki değişiklikler analiz edilmedi. Buna karşılık, çalışmamızın güçlü yönleri ise şu şekilde sıralanabilir; VKİ değerlerinin hasta beyanına göre değil de profesyonel sağlık ekibi tarafından ölçülmesi, prospektif veri girişi ile hazırlanmış bir veritabanının analiz edilmesi, geniş örneklem büyüklüğü ve HER2 reseptör durumu ile Ki-67 indeksi verilerini de içeren en yeni meme kanseri subtipi sınıflamasının kullanılmış olması.

## SONUÇ

Sonuç olarak, vücut kitle indeksindeki artışın postmenopozal dönemde meme kanseri riskini arttırdığı ancak bu etkisinin meme kanseri subtiplerinden bağımsız olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte obezitenin genel sağkalım üzerindeki etkisinin de meme kanseri subtiplerinden bağımsız olduğu bulunmuştur. Obezitenin, meme kanseri ve subtipleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksinin tek parametre olarak ele alınmasının çalışma sonuçlarında farklılıklar yaratabileceği göz önünde bulundurulmalı, bu ilişkinin menopozal duruma, aile öyküsüne, hormon replasman tedavisi kullanımına ve etnisiteye göre farklılıklar gösterebileceği akıld tutulmalıdır. Meme kanseri risk faktörlerinin homojenliğinin sağlandığı çalışmaların yapıl-

ması, bu ilişkinin gücünün aydınlatılmasında belirleyici olacaktır.

**Etik Komite Onayı:**

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (07.11.2019-24/5).

**Yazar Katkıları:**

Fikir – M.İ.T., M.K., M.Ç.; Tasarım - M.İ.T., M.K., M.Ç.; Denetleme – B.O., T.Ç.; Kaynaklar – D.Y., N.A., İ.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - D.Y., O.D.K, N.A., S.E. Analiz ve/veya Yorum - M.İ.T., M.K., M.Ç.; Literatür Taraması - M.İ.T., M.K., M.Ç.; Yazıyı Yazan - M.İ.T., M.K., M.Ç.; D.K. Eleştirel İnceleme – B.O., T.Ç.

**Çıkar Çatışması:**

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:**

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Sunulduğu Kongre:**

Kanser Güncel Meme Kanseri Sempozyumu-Kanserde Güncel Gelişmeler 2019

1. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> . (erişim tarihi: 2020.04.01)
2. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, Smith LV, Labbok MH, Geradts J, Bensen JT, Jackson S, Nyante S, Livasy C, Carey L, Earp HS, Perou CM. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 109(1):123-39.
3. Eichholzer M, Huang DJ, Modlasiak A, Schmid SM, Schötzau A, Rohrmann S, Güth U. Impact of body mass index on prognostically relevant breast cancer tumor characteristics. *Breast Care (Basel)*. 2013; 8(3):192-198.
4. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, Moore JW, Dowsett M, Fentiman IS, Wang DY. Re: Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 5;89(5):396-8.
5. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer*. 1985; 1;56(5):1206-8.
6. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, Zhao Y, Wang M, Qi Y, Li J. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: a case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol* 2017; 27(4):143–151
7. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:307-314.
8. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Pecchio S, Maggiorotto F, Sisoni P. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29(3):263-267.
9. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(16):2784-2795.
10. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015; 26(8):1533-46.
11. World Health Organisation/Europe. Body mass index - BMI. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (erişim tarihi: 2020.05.11).
12. Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, Massetti GM, Galuska DA, Agurs-Collins T, Puckett M, Richardson LC. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:1052.
13. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevidis E, Gabra H, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 356:j477.
14. Fang X, Wei J, He X, Lian J, Han D, An P, Zhou T, Liu S, Wang F, Min J. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2018; 1,143(7):1595-1603.
15. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(8):484–98.
16. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(8):455–65.
17. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111:762.
18. Alsaker MD, Janszky I, Opdahl S, Vatten LJ, Romundstad PR. Weight change in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer: the HUNT study of Norway. *Br J Cancer* 2013; 109:1310.
19. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
20. Widschwendter P, Friedl TW, Schwentner L, et al. The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS A trial. *Breast Cancer Res*. 2015; 17(1):129.

21. Suzuki R, Orsini N, Saji S, et al: Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124:698-712.
22. Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216(1):28-43.
23. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:48.
24. Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002;13:325-32.
25. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(3):250e63.
26. Chen L, Li CI, Tang MT, Porter P, Hill DA, Wiggins CL, Cook LS. Reproductive factors and risk of luminal, HER2-overexpressing and triple negative breast cancer among multiethnic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25(9): 1297- 1304.
27. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(5):dju055.
28. Wacker M, Risendal B, Westerlind K, Lezotte D, Byers T. Ethnicity, body size, and estrogen levels in postmenopausal Hispanic and non-Hispanic white women. *J Womens Health* 2009;18(4):487-91.
29. Huo D, Ikpatt F, Khramtsov A, Dangou JM, Nanda R, Dignam J, Zhang B, Grushko T, Zhang C, Oluwasola O, Malaka D, Malami S, Odetunde A, Adeoye AO, Iyare F, Falusi A, Perou CM, Olopade OI. Population differences in breast cancer: survey in indigenous African women reveals over- representation of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4515-4521.
30. Olopade OI, Grushko TA, Nanda R, Huo D. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7988-7999.
31. Wang J, Yang DL, Chen ZZ, Gou BF. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2016; 42:1-8.
32. Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, Moskal A, Biessy C, Romieu I, Hainaut P. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(8):665-78.