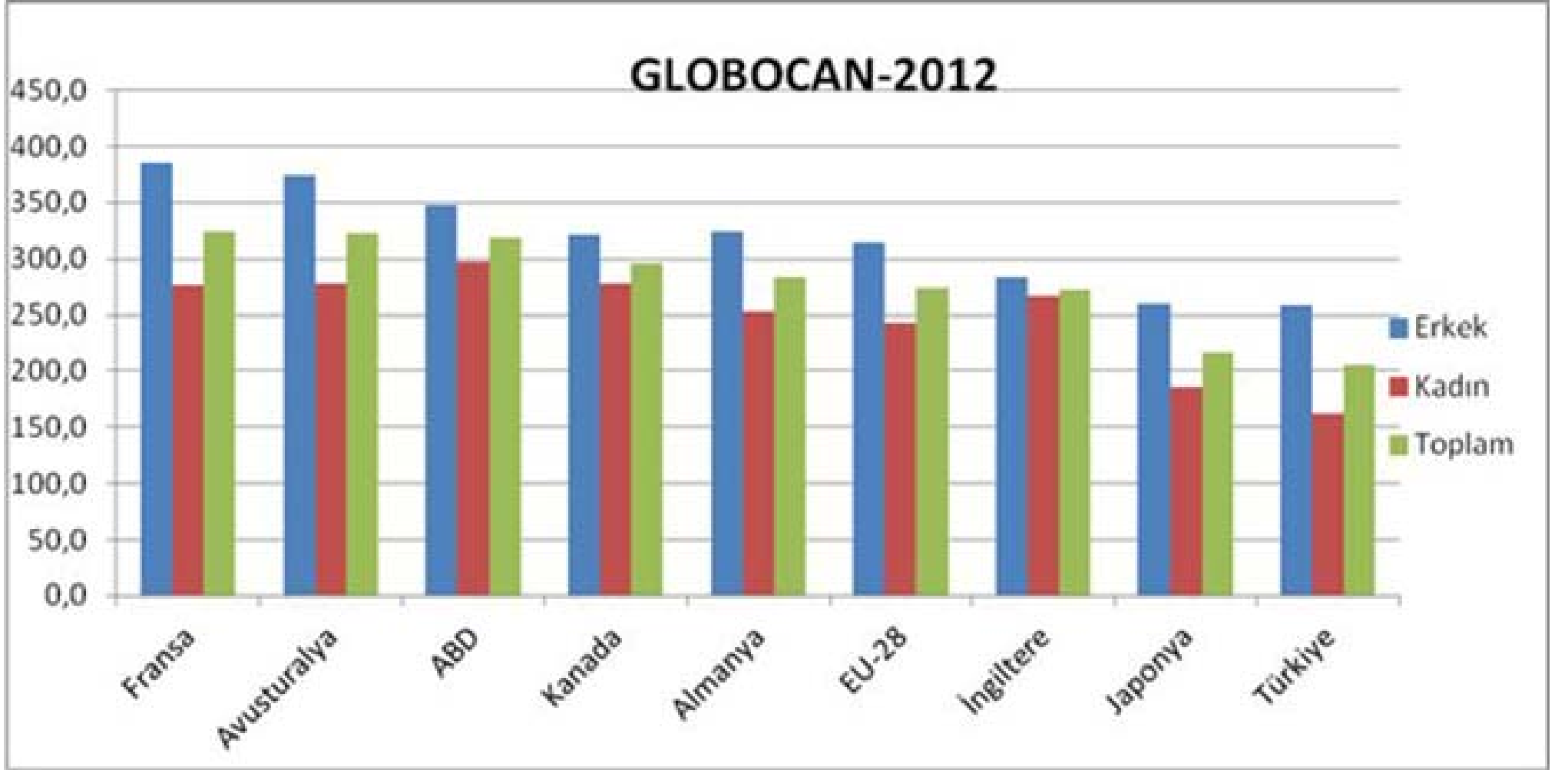


MEME KANSERİNDE KEMOPREVANSİYON

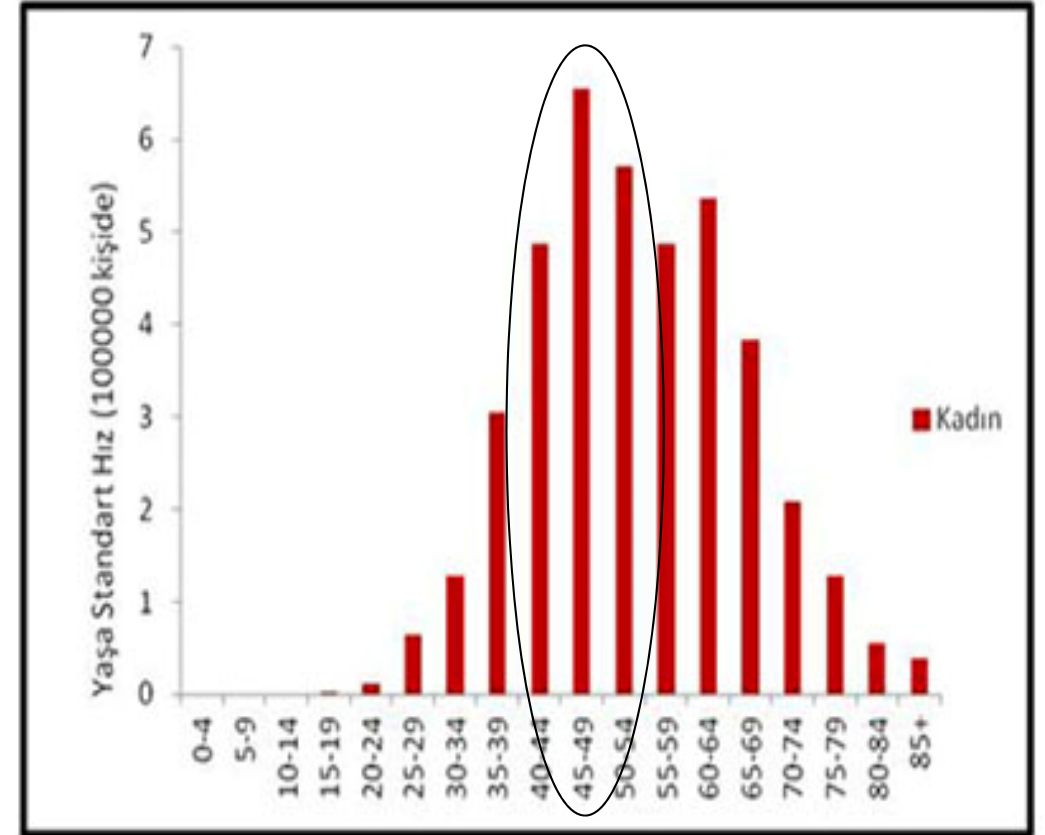
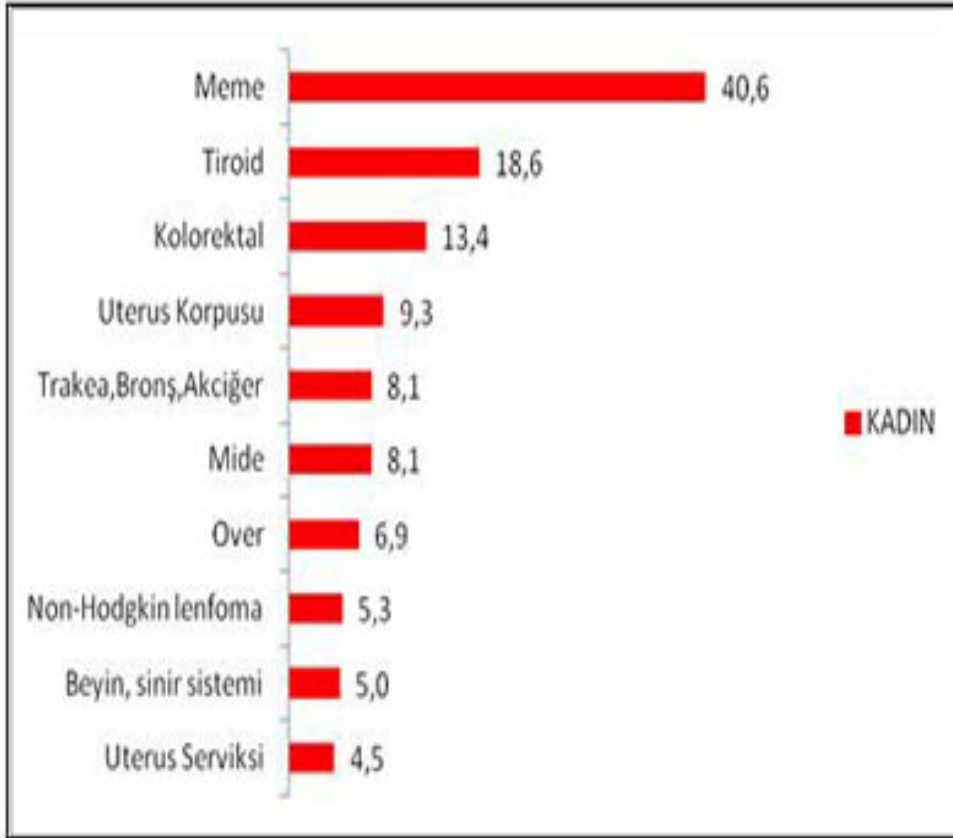
Prof. Dr. E. Nilüfer Güler
HÜTF Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bölümü
Emekli Öğretim Üyesi

GLOBOCAN 2012- Kanser İstatistikleri



Türkiye'de Meme Kanseri

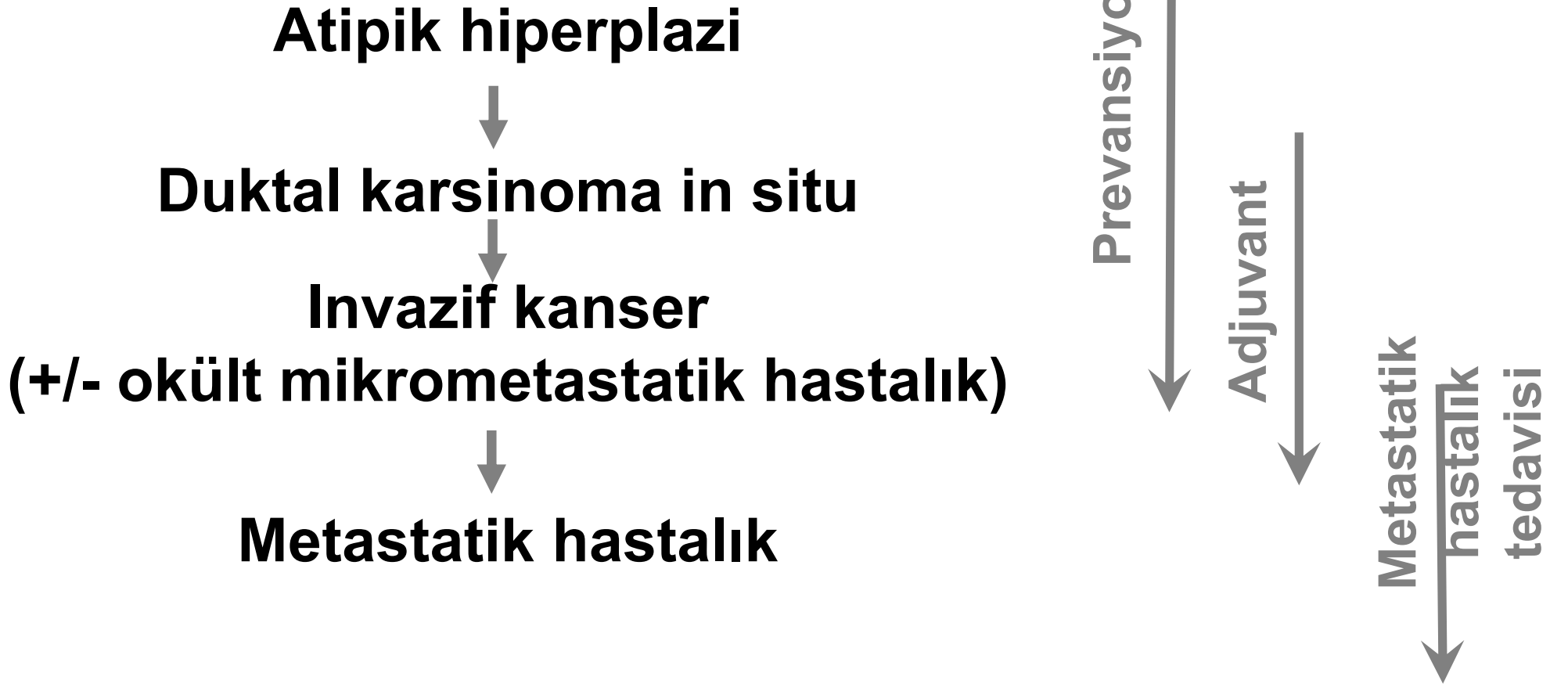
T.C. Sağlık Bakanlığı 2009 Yılı Kanser İstatistikleri



Kadınlarda En Sık Görülen İlk 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızlarının Dağılımları (Birleşik Veri Tabanı, 2009) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Meme Kanserinin Yaşa Özel Hızlarının Dağılımı (Birleşik Veri Tabanı, 2009)

Meme Kanseri Gelişimi-Tedavi



Modifiye Gail Modeli-

Hesaplama da kullanılan Risk Faktörleri

- Yaş
- Menarj yaşı
- İlk canlı doğum yaşı veya nülliparite
- Meme kanseri tanısı alan 1. derece akraba sayısı
- Daha önce benign meme biyopsisi sayısı
- Daha önceki meme biyopsisinde atipik hiperplazi tanısı
- Irk/etnik köken

- *5 yıllık Gail risk <1.66=Düşük risk*
- *5 yıllık Gail risk >1.66=Yüksek risk*

NCI Breast Cancer Risk Assessment Tool:
www.cancer.gov/bcrisktool

Eksikleri;

- *Baba tarafı öyküsü yok*
- *2.Derece yakınlarla ilgili soru yok*
- *Over kanseri sorusu yok*

Kemoprevansiyon

Tanım

Neoplastik proçesin nonsitotoksik besinler veya farmakolojik ajanlarla, klinik olarak invazif kanser oluřmadan önceki dönemde , durdurulması veya geri döndürülmesidir .

Meme Kanseri-Kemoprevansiyon

- Selektif Estrogen Reseptör Modölatörleri (SERM)
- Aromataz İnhibitörleri (AI)
- Retinoidler
- Yaşam tarzı değişiklikleri
- Diğer

Meme Kanseri- Kemoprevansiyon Prospektif Randomize Çalışmalar

- **SERM**
 - **Tamoksifen**
 - NSABP P-1
 - IBIS-I
 - Royal Marsden
 - İtalya
 - **Raloksifen**
 - MORE
 - CORE
 - RUTH
 - NSABP P-2 (STAR)
- **Aromataz İnhibitörleri**
 - MAP.3 Çalışması: Eksemestan
 - IBIS-2 Çalışması: Anastrozol

Meme Kanseri-Kemoprevansiyon Prospektif Randomize Tamoksifen Çalışmaları (Tam vs Plasebo)

Çalışma	No	Çalışma Grubu	Süre	HR*
NSABP P-1 <i>Ort izlem süresi</i>	13.387	Artmış risk	5 yıl <i>3.6 yıl</i>	**0.51
Royal Marsden <i>Ort izlem süresi</i>	2.494	Artmış risk	5-8 yıl <i>70 ay</i>	0.83
İtalya <i>Ort izlem süresi</i>	5.408	Normal risk Histerektomili	5 yıl <i>46 ay</i>	0.76
IBIS-1 <i>Ort izlem süresi</i>	7.410	Artmış risk	5 yıl <i>50 ay</i>	**0.67

*:İnvazif meme kanseri riski; Breast Cancer 2007;14:200-14

**p<0.05

NSABP P-1 alışması

(J Natl Cancer Inst 1998;18:1371-88)

- **Randomize ift-kör alıřma :**
 - Tmx 20 mg/gün vs plasebo, 5 yıl.
- **Çalışma süresi :** 1992-1997.
- **Ortalama izlem süresi :** 3,6 yıl

- **Çalışma grubu :** 13.338 sağlıklı kadın
 - 60 yaş ve üstü
 - 35-59 yaş arası
 - 5-yıllık beklenen meme kanseri riski en az % 1,66 olan kadınlar
 - Ailede meme kanseri öyküsü
 - Lokal eksizyonla tedavi edilmiş LKİS öyküsü

NSABP P1-Tamoksifen'in Yararları

• Meme Kanseri	RR	p değeri
– Invazif*	0.5	<0.00001
– <i>In-situ</i>	0.5	0.002
• Kalça kırıkları	0.55	<0.05
• Kolles /omurga kırıkları	0.7	<0.05
• <i>ER pozitif</i>	0.31	
• <i>ER negatif</i>	1.22	

*:ER negatif tümörler her iki tedavi kolunda da eşit;
ER pozitif tümörler tamoksifen kolunda belirgin olarak düşük

NSABP P1-Tamoksifen'in Zararları

• Endometrial Kanser	RR
– Yaş \geq 50	4.0
• İnme	1.6
• Derin Ven Trombozu	1.6
• Pulmoner emboli	3.0
• Katarakt	1.14

NSABP P-1

(Ortanca izlem süresi 7 yıl)
(J Natl Cancer Inst 2005;97:1652-62)

	<u>Tamoksifen</u>	<u>Plasebo</u>	<u>RR</u>
İnv meme ca	24.8/1000	42.5/1000	0.57
Noninv meme ca	10.2/1000	15.8/1000	0.63
Osteoporotik kırık	%32 daha az		
PE	İlk çalışmadan %11 daha az		
End ca	İlk çalışmadan %32 daha fazla		
İnme;DVT;katarakt;iskemik kalp hastalığı aynı			

SONUÇ: Yarar ilk raporla aynı; ilaç kesildikten sonra da devam ediyor
Bir meme kanserini önlemek için 49 kişi tedavi ediliyor.

Royal Marsden Hastanesi Çalışması

(Lancet 1998 ; 352 : 98-101)

- Randomize çift kör çalışma
- **Tmx 20 mg/gün vs plasebo , 8 yıl**
- Çalışma süresi : 1986-1996
- **Çalışma grubu : 2.494 sağlıklı kadın**
 - 30-70 yaş arası; +
 - En az bir 1.derece yakında 50 yaş altında meme kanseri, veya
 - 1. derece yakında bilateral meme kanseri, veya
 - Herhangi bir yaşta 1. Derece yakında meme kanseri + 1. Veya 2. Derece yakında meme kanseri
 - 1. Derece yakında meme kanseri + benign meme biyopsisi
- **Ortanca izlem süresi : 70 ay**

- **Sonuç :**
 - Tamoksifen'in sağlıklı kadınlarda meme kanseri insidansına etkisi gösterilemedi.
 - Çalışma grupları arasındaki farklılık , farklı sonucu açıklayabilir.
 - Genetik meme kanserinde östrojenin promotor etkisi ?
 - ***Klinik çalışmalar dışında , yüksek riskli kadınlara tmx kullanması önerilemez.***

Royal Marsden Hastanesi Çalışması

(J Natl Cancer Inst 2007;99:283-90)

- Ortanca 13 yıllık (20 yıllık izlem sonuçları)

	Tam	Plasebo	HR	p
İnv meme ca	82	104	0.78	0.1
ER+	53	86	0.61	0.005
ER+;ilk 8 yıl	30	39	0.77	0.3
ER+;> 8 yıl	23	47	0.48	0.004

SONUÇ: Tedavi sonrası takip döneminde tamoksifen'in ER+ tümör gelişimini önleyici etkisi görülüyor.

Italian Tamoxifen Prevention Study

(Lancet 1998 ; 352 : 93-7)

- **Randomize , çift kör çalışma**
Tmx 20 mg/gün po veya plasebo, 5 yıl.
- **Çalışma süresi :1992-1997**
- **Çalışma grubu :5408 sağlıklı kadın**
 - 45-65 yaş arası histerektomize kadınlar
 - Mültipar (> 4 gebelik) ve erken primipar (< 20 yaş) olan kadınlar çalışmaya alınmadı.
- **Ortanca izlem süresi : 46 ay.**

Sonuçlar :

- *İki kol arasında meme kanseri sıklığında farklılık saptanmadı (22 vs 19)*
- *Tmx + HRT alan kadınlarda plasebo + HRT alan kadınlara göre meme kanseri insidansında önemli azalma saptandı (1/ 362 versus 8 / 390) .*
- *Tmx kolunda vasküler hastalıklar ve hipertrigliseridemide önemli artma saptandı.*
- *Düşük-normal riskli kadınlarda tamoksifenin yararı gösterilemedi.HRT alan kadınların tamoksifenden yararlandığı saptandı.*

Italian Tamoxifen Prevention Study

(J Natl Cancer Inst 2007;99:727-37)

- 11 yıllık izlem sonuçları

	<u>Tam</u>	<u>Plasebo</u>	<u>RR</u>
Düşük risk	74	62	0.84
<i>Yüksek risk</i>	<i>6.2/1000</i>	<i>1.5/1000</i>	<i>0.24</i>
Sıcak basması			1.78
Vajinal akıntı			3.44
Baş ağrısı			0.68
TE			1.63
Aritmi			1.73
Hipertrigliseridemi			4.33

SONUÇ: Tamoksifen yüksek riskli grupta meme kanseri riskini azaltıyor.

IBIS 1 Çalışması

(Lancet 2002;360:817-823)

- Randomize çift kör plasebo kontrollu çalışma
- Tam 20 mg/gün veya plasebo
- 7152 sağlıklı kadın
- 35-70 yaş arasında;meme kanseri riski en az 2 kat artmış olan kadınlar
- HRT kullanımına izin var
- Ortanca izlem 50 ay

Sonuçlar:

- **Tamoksifen alan grupta meme kanseri riskinde azalma (%32;p=0.01)**
 - ER+:%31 daha az
 - ER - fark yok
- **End kanseri > 50 yaş;2 kat fazla**
- **TE: 2,5 kat fazla**
- **SVO, MI: fark yok**
- **Tam kolunda ölümler fazla (25/11)**
- **Tamoksifen ER+ meme kanseri riskini azaltıyor.Tromboemboli öyküsü olanda kullanılmamalı ve major cerrahi girişimler sırasında kesilmeli**

IBIS 1 Çalışması

(J Natl Cancer Inst 2007;)

- 96 aylık izlem sonuçları

	<u>Tam</u>	<u>Plasebo</u>	<u>RR</u>	<u>p değeri</u>
<i>Meme ca</i>	142	195	0.73	0.004
ER -	35	35		
ER+	87	132	0.66	0.05
DVT			1.36	
PE			1.14	

SONUÇ: Tedavi bitimi tamoksifenin yararı devam ediyor; ancak yan etkiler azalıyor.

IBIS-1 Çalışması

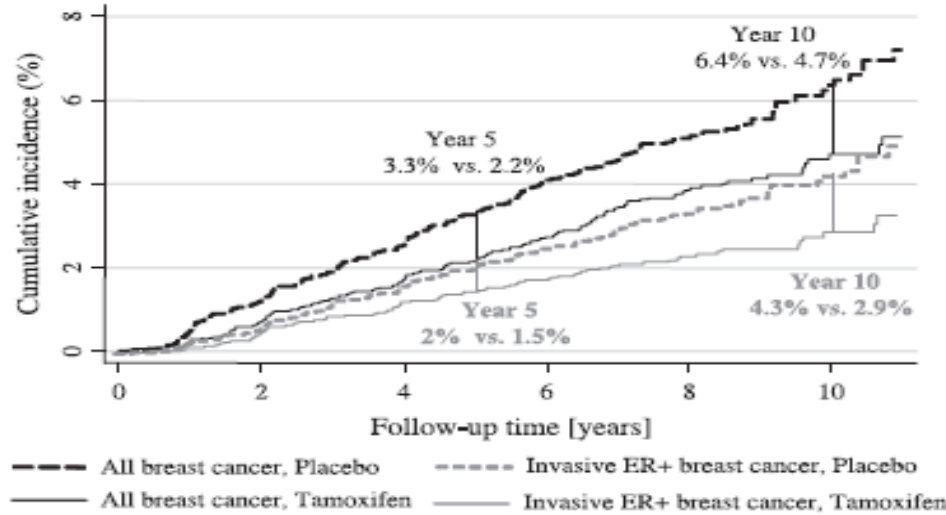


Fig. 1. Cumulative incidence rates for all breast cancers and invasive estrogen receptor (ER)-positive breast cancers according to treatment arm.

Table 4. Specific causes of death by treatment arm*

Cause of death	Placebo (N = 3575)	Tamoxifen (N = 3579)
Total	55	65
Breast cancer	13	11
Endometrial cancer	0	1
Colon cancer	5	4
Lung cancer	6	5
Ovarian cancer	4	2
Other cancer	6	13
Myocardial infarction	0	4
Other cardiac	2	2
DVT/PE	2	3
Stroke or CVA	1	1
Other	16	19

* DVT = deep-vein thrombosis; PE = pulmonary embolism; CVA = cerebrovascular accident.

Table 3. Risk of breast cancer by treatment arm according to hormone replacement therapy (HRT) use and estrogen receptor (ER) status*

HRT use	No. of women with breast cancer		Rate per 1000 woman-years		RR (95% CI)
	Placebo (N = 3575)	Tamoxifen (N = 3579)	Placebo	Tamoxifen	
During trial					
All (including DCIS)	69	66	6.00	5.52	0.92 (0.65 to 1.31)
ER-positive	43	40	3.73	3.34	0.89 (0.57 to 1.41)
ER-negative	9	11	0.78	0.92	1.18 (0.44 to 3.21)
Only before or never					
All (including DCIS)	126	76	7.38	4.58	0.62 (0.46 to 0.83)
ER-positive	77	37	4.51	2.23	0.49 (0.32 to 0.74)
ER-negative	25	21	1.46	1.27	0.86 (0.46 to 1.61)

* ER status was evaluated only for invasive tumors. RR = risk ratio; CI = confidence interval; DCIS = ductal carcinoma in situ.

EBCTCG 2010 Analizi

Second cancer incidence without previous recurrence (selected sites)

Contralateral breast, by age at entry (years)

<45	110	-17.7	27.2	0.52 (0.14)	0.001
45-54	169	-18.8	41.5	0.64 (0.12)	0.004
55-69	268	-28.7	64.0	0.64 (0.10)	0.0001
≥70	17	0.1	4.1
All ages	564	-65.1	136.7	0.62 (0.07)	<0.00001

Uterus, excluding cervix‡, by age at entry (years)

<45	11	0.1	2.7	1.04 (0.62)	1.00
45-54	25	3.3	5.9	1.75 (0.55)	0.25
55-69	71	18.0	16.6	2.96 (0.44)	0.00002
≥70	1	0.8	0.2
All ages	108	22.2	25.4	2.40 (0.32)	0.00002
Other or unknown site	606	2.6	143.6	1.02 (0.08)	0.86

Meme Kanseri-Kemoprevansiyon Prospektif Randomize Raloksifen Çalışmaları (Ral vs Plasebo;Postmenopozal kadınlar)

Çalışma	Çalışma tipi	İlaç	Sonuç
MORE (Breast Cancer Res Treat 2001;65:125-34)	Çok merkezli- randomize,çift kör plasebo kontrollu	Raloksifen 60 veya 120 mg veya plasebo 4 yıl kullanım	İnv meme kanser 22/39 P<0.001(HR:0.28);ER+ kanser riskinde %84 azalma;ER- etki yok
CORE (J Natl Cancer Inst 2004;96:1751-61)	Çok merkezli- randomize,çift kör plasebo kontrollu	Raloksifen 60 veya 120 mg veya plasebo Ek 4 yıl kullanım	ER+ inv meme kanseri; HR=0.4-0.34; ER- tümörlerde fark yok
STAR (JAMA 2006;295:2727-41)	Çok merkezli- randomize,çift kör	Raloksifen 60 mg veya tamoksifen 20 mg	İnvazif meme kanseri;fark yok (p=0.86)
RUTH (N Engl J Med 2006;355:125-37)	Çok merkezli- randomize,çift kör plasebo kontrollu	Raloksifen 60 mg veya plasebo 5.6 yıl kullanım	İnvazif meme kanseri HR=0.56 Am J Health-Syst Pharm;2008:65:2221-8

NSABP P-2 (STAR) alışması

(JAMA 2006;295:2727-41)

- **Çift kör, randomize alıřma :**
Tamoksifen 20 mg po vs Raloksifen 60 mg po;5 yıl
- **Hedef popülasyon :** 20.000 yüksek riskli postmenopozal sağlıklı kadın (Gail modele göre 5 yıllık meme kanseri riski \geq %1,66)

STAR Çalışması-Yan Etkiler-Sonuç

<i>Yan etki</i>	<i>Tamoksifen- vaka sayısı</i>	<i>Raloksifen- vaka sayısı</i>	<i>RR</i>
<i>İnvazif endometrium kanseri</i>	36	23	0.62
<i>Endometrial hiperplazi</i>	84	14	0.16
<i>İskemik kalp hastalığı</i>	114	126	1.10
<i>İnme</i>	53	51	0.96
<i>Geçici iskemik atak</i>	40	50	1.21
<i>Tromboemboli</i>	141	100	0.70
<i>PE</i>	54	35	0.64
<i>DVT</i>	87	65	0.74
<i>Tüm kırıklar(kalça,omur ga,kolles)</i>	104	96	0.92
<i>Katarakt</i>	394	313	0.79
<i>Ölüm</i>	101	96	0.94

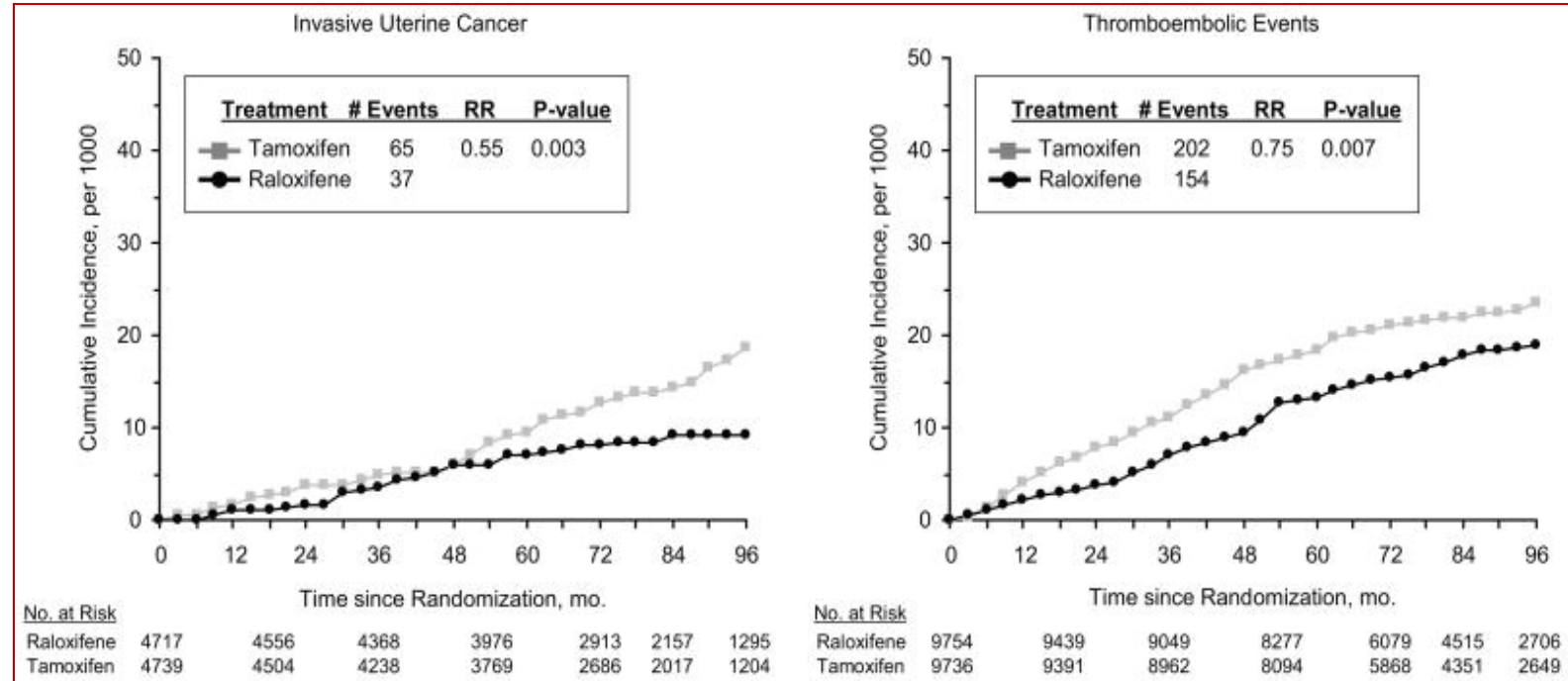
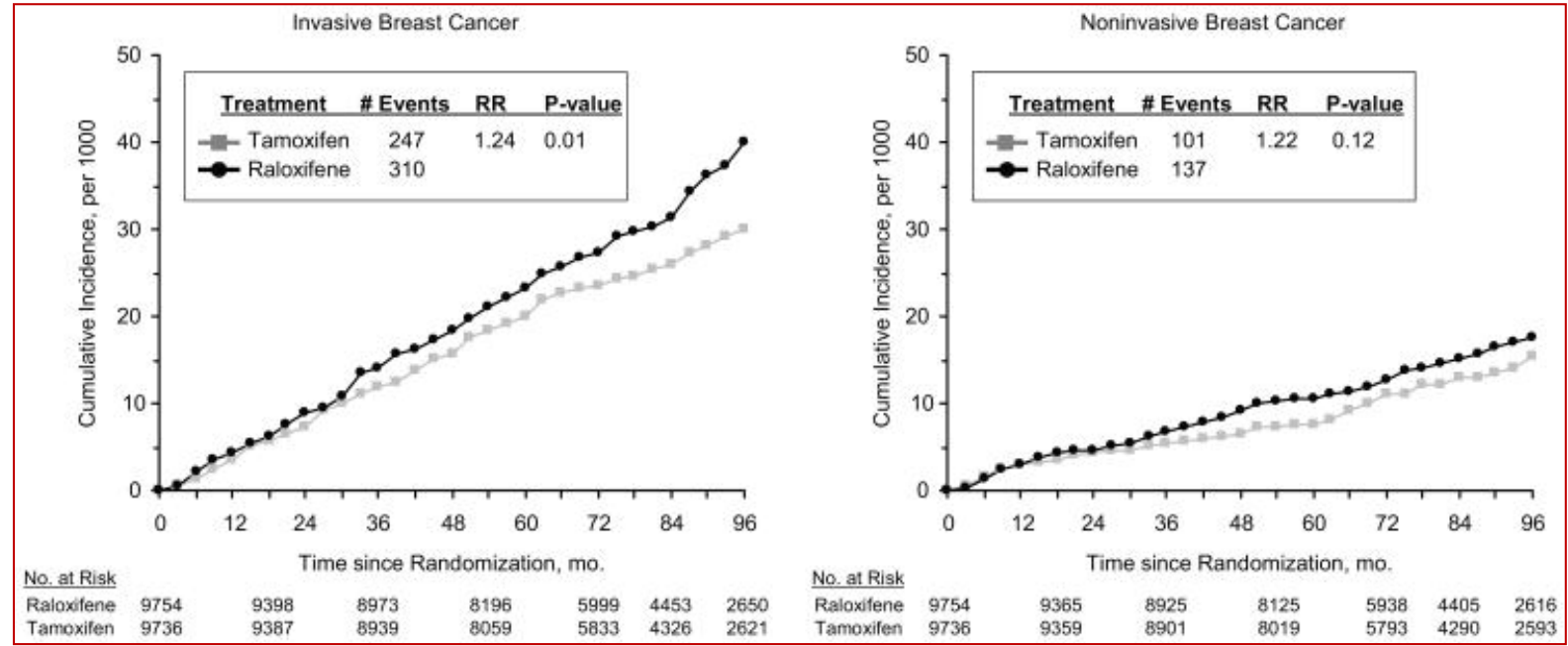
Sonuçlar

- İnvazif meme kanseri heriki kolda eşit (168/163)
- Noninvazif meme kanseri tamoksifen kolunda daha az (57/80); ancak fark önemsiz.
- Endometrium kanseri raloksifen kolunda %36 daha az (fark önemsiz)
- DVT ve PE raloksifen kolunda %30 daha az

STAR Çalışması- Yan Etkiler- Sonuç

Ortanca izlem süresi 8.1 yıl

Cancer Prev Res 2010;3:696-706



STAR Çalışmaları-Semptomlar

Semptom	Tamoksifen grubu-şiddet*	Raloksifen grubu-şiddet*	P değeri
<i>Unutkanlık</i>	0.99	0.98	0.85
<i>Sindirim sistemi</i>	0.11	0.11	0.86
<i>Kas-iskelet</i>	1.10	1.15	0.002
<i>Disparenü</i>	0.68	0.78	<0.001
<i>Kilo alma</i>	0.76	0.82	<0.001
<i>Vazomotor</i>	0.96	0.85	<0.001
<i>Mesane</i>	0.88	0.73	<0.001
<i>Bacak krampları</i>	1.10	0.91	<0.001
<i>Jinekolojik</i>	0.29	0.19	<0.001

*: 60 aylık izlem boyunca, çalışma vakalarının belirttiği yakınmalar; şiddet 1 ile 4 arasında derecelendirilmiştir. Derece arttıkça yakınmanın şiddeti artmaktadır.

Prospektif Randomize Adjuvan AI Çalışmaları-Diğer Memede Kanser

<i>Çalışma</i>	<i>Hasta no</i>	<i>Tedavi</i>	<i>Ortanca izlem</i>	<i>HR-diğer memede kanser Tam vs AI</i>
ATAC	9366	Anast vs Tam	100	0.58 (p=0.01)
BIG 1-98	8010	Let vs Tam	26	0.59
IES	4742	Ekse vs Tam	31	0.45 (p=0.04)
ARN0 95/ABC SG 8	3234	Anast vs Tam	28	0.75
MA 17	5187	Let vs Plasebo	30	0.67 (p=0.12)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

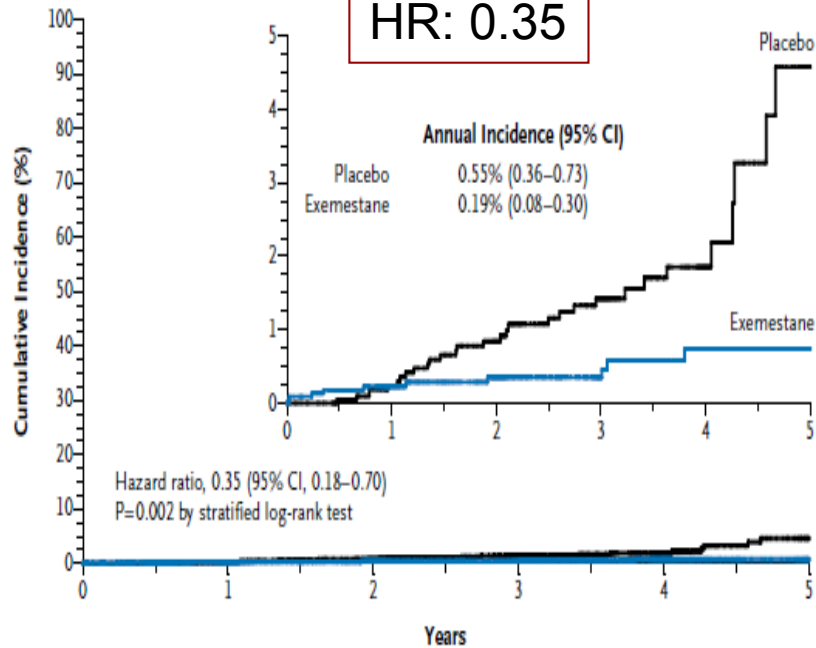
ESTABLISHED IN 1812

JUNE 23, 2011

VOL. 364 NO. 25

Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women

Paul E. Goss, M.D., Ph.D., James N. Ingle, M.D., José E. Alés-Martínez, M.D., Ph.D., Angela M. Cheung, M.D., Ph.D., Rowan T. Chlebowski, M.D., Ph.D., Jean Wactawski-Wende, Ph.D., Anne McTiernan, M.D., John Robbins, M.D., Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., Lisa W. Martin, M.D., Eric Winquist, M.D., Gloria E. Sarto, M.D., Judy E. Garber, M.D., Carol J. Fabian, M.D., Pascal Pujol, M.D., Elizabeth Maunsell, Ph.D., Patricia Farmer, M.D., Karen A. Gelmon, M.D., Dongsheng Tu, Ph.D., and Harriet Richardson, Ph.D., for the NCIC CTG MAP.3 Study Investigators*



No. at Risk

Placebo	2275	1905	1468	986	477	82
Exemestane	2285	1902	1468	980	464	77

Figure 1. Cumulative Incidence of Invasive Breast Cancer.

CI denotes confidence interval.

- Randomize çift-kör plasebo kontrollu çalışma
- 4560 postmenopozal kadın
- BRCA taşıyıcıları alınmadı
- Eksemestan 25 mg/gün vs plasebo
- Ortanca izlem 35 ay
- KVO ve diğer kanserler açısından fark yok
- Ateş basması, yorgunluk, uykusuzluk, ishal, bulantı, artrit eksemestan kolunda fazla
- Bir meme kanserini önlemek için 94 kişi tedavi edilmeli

Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial

Jack Cuzick, Ivana Sestak, John F Forbes, Mitch Dowsett, Jill Knox, Simon Cawthorn, Christobel Saunders, Nicola Roche, Robert E Mansel, Gunter von Minckwitz, Bernardo Bonanni, Tiina Palva, Anthony Howell, on behalf of the IBIS-II investigators*

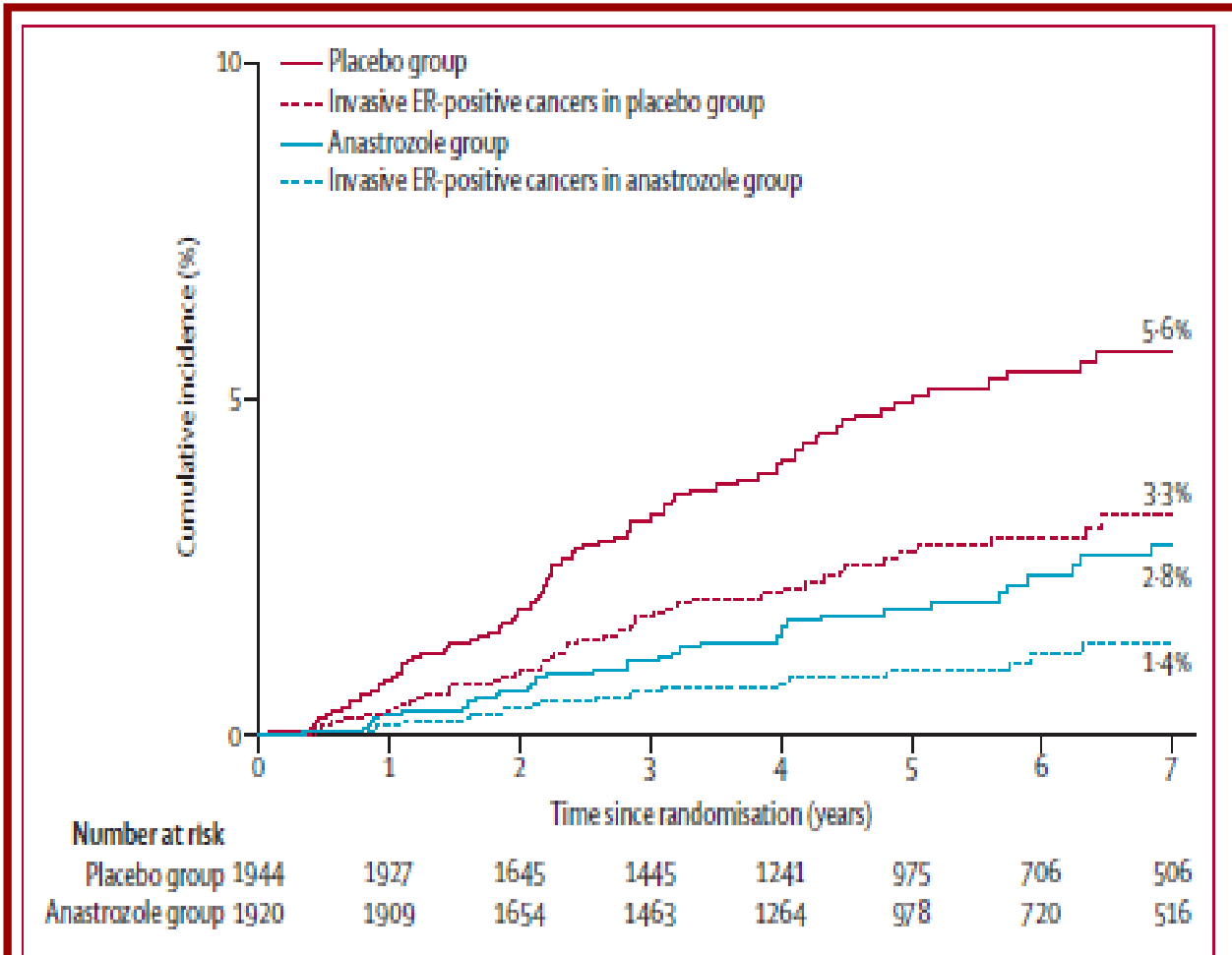


Figure 3: Cumulative incidence of all breast cancers and of invasive ER-positive breast cancers
ER=oestrogen receptor.

- 3864 postmenopozal kadın
- Anastrozol 1 mg/gün per oral
- Ortanca izlem 5 yıl
- Meme kanserinde azalma
HR: 0.47

IBIS 2 Çalışması

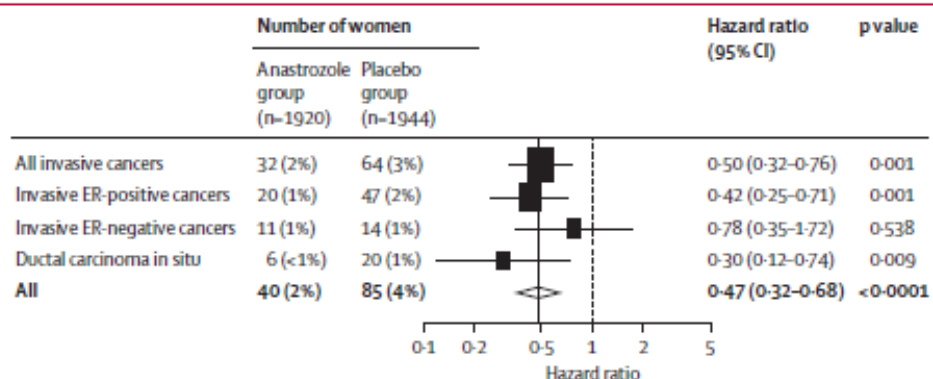


Figure 2: Analyses by type of breast cancer

Numbers in subgroups do not match totals because of missing data. ER=oestrogen receptor.

	Anastrozole group (n=1920)	Placebo group (n=1944)
Breast cancer	2 (<1%)	0
Other cancer	7 (<1%)	10 (1%)
Cerebrovascular accident or stroke	2 (<1%)	2 (<1%)
Cardiac arrest	3 (<1%)	1 (<1%)
Other	4 (<1%)	4 (<1%)
Total	18 (1%)	17 (1%)

Data are n (%).

Table 2: Causes of death

	Anastrozole group (n=1920)	Placebo group (n=1944)	Risk ratio (95% CI)
Skin cancer	14 (1%)	27 (1%)	0.53 (0.28-0.99)
Non-melanoma	10 (1%)	20 (1%)	0.51 (0.24-1.08)
Melanoma	4 (<1%)	7 (<1%)	0.58 (0.17-1.97)
Gastrointestinal cancer	4 (<1%)	12 (1%)	0.34 (0.11-1.04)
Colorectal	3 (<1%)	11 (1%)	0.28 (0.08-0.99)
Endometrial cancer	3 (<1%)	5 (<1%)	0.61 (0.15-2.54)
Leukaemia, lymphoma, or myeloma	4 (<1%)	7 (<1%)	0.58 (0.17-1.97)
Thyroid cancer	0	2 (<1%)	-
Cancer of the urinary tract	2 (<1%)	5 (<1%)	0.41 (0.08-2.08)
Cancer of the nervous system	3 (<1%)	0	-
Lung cancer	4 (<1%)	4 (<1%)	1.01 (0.25-4.04)
Ovarian cancer	4 (<1%)	7 (<1%)	0.58 (0.17-1.97)
Vaginal cancer	1 (<1%)	0	-
Carcinomatosis	1 (<1%)	1 (<1%)	1.01 (0.06-16.18)
Total*	40 (2%)	70 (4%)	0.58 (0.39-0.85)

Data are n (%), unless otherwise stated. *p=0.005.

Table 3: Frequency of cancers other than breast cancer

Kemoprevansiyon - Retinoidler

- Vitamin A ve retinoidlerin DNA sentezini inhibe edici ve diferansiasyonu indükleyici ve apoptotik etkileri mevcuttur.
- Kesin etki mekanizmaları bilinmemekle birlikte özgül reseptörleri aracılığıyla(RAR ve RAX) ve TGF-beta'yı artırarak olduğu sanılmaktadır.
- 4-HPR (fenretinite) en sık kullanılan formdur;IGF-1 seviyesini düşürücü ve HER2 ekspresyonunu azaltıcı etkileri mevcuttur :200 mg/gün 27 gün kullanılıp 3 gün ara .
- Ratlarda karsinogenezi önleyici etkisinin ooferektomi ile arttığı gösterilmiştir.
- Yan etki:Eritem;karanlığa uyumda bozulma

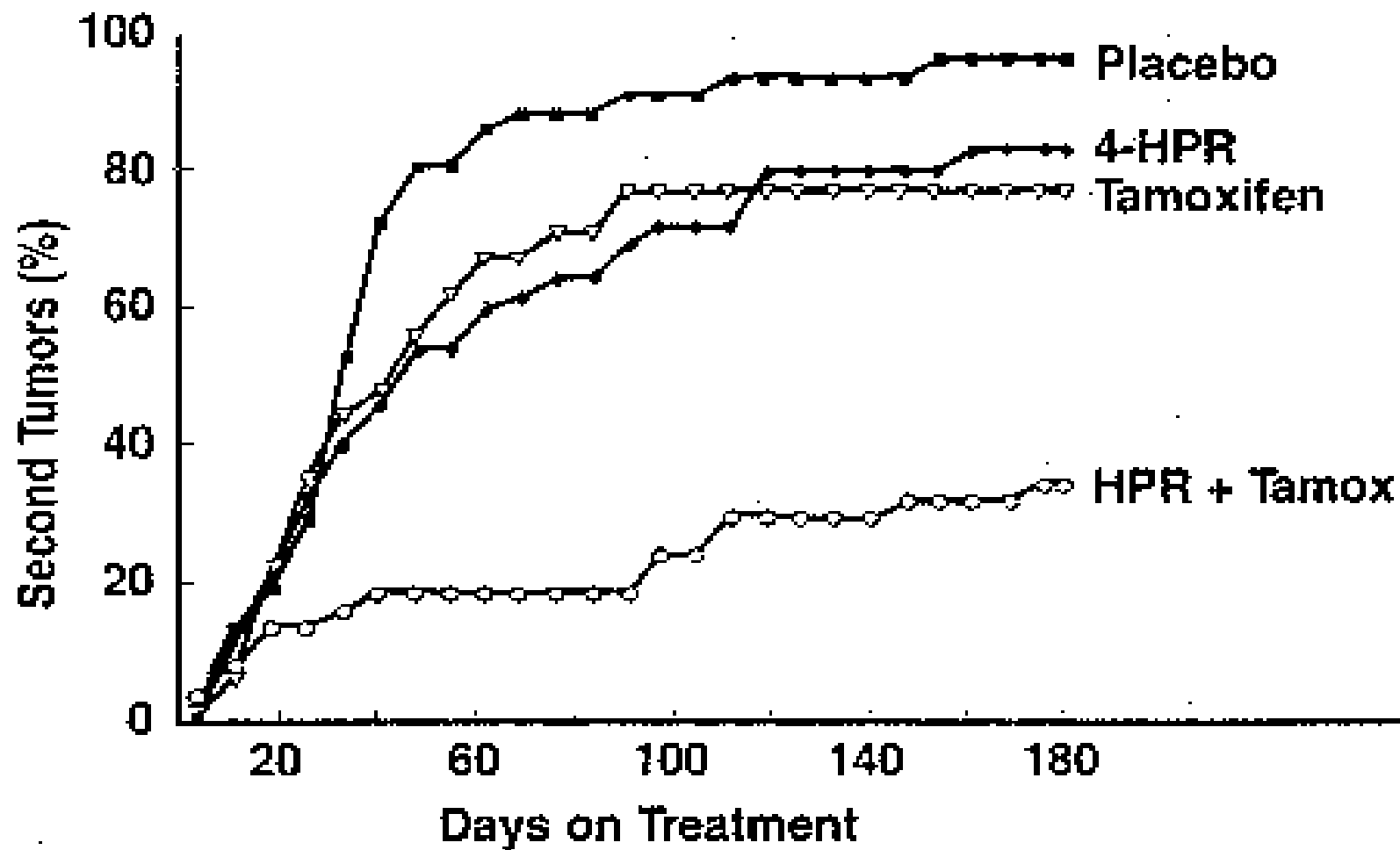


Fig. 4. In the NMU rat mammary tumor model, the tumor prevention activity observed for tamoxifen or 4-HPR is augmented when the drugs are used in combination. (Adapted from ref. 28).

Kemoprevansiyon-Retinoidler

(J Natl Cancer Inst 2000; 92 : 274-84)

(Ann Oncol 2006;17:1065-71)

- **Randomize çalışma:**
 - 4-HPR 200 mg/gün versus kontrol , 5 yıl;ortanca izlem 97 ay
- **Çalışma grubu :**
 - 2972 opere evre 1 meme kanserli veya DKİS tanılı hasta
 - 30-70 yaş arası.
- **Çalışma süresi :** 1987-1993
- **Sonuçlar :**
 - *Heriki grupta aynı taraf ve karşı taraf meme kanseri görülmesi açısından fark yok*
 - *Premenopozal hastalarda 4-HPR alan grupta lokal nükslerde (HR=0.65) ve kontralateral meme kanserinde(HR=0.66) azalma saptandı.*

2006 yılı sonuçları

- Premenopozal hastalarda tedavi kesildikten sonra da yarar devam ediyor
 - <40 yaş meme kanseri riskinde % 50 azalma
 - >55 yaş fark yok
 - Genç kadınlarda yeni tedavi çalışmaları...

Kemoprevansiyon-Diyet

- Diyetteki yağ miktarı ile meme kanseri insidansı arasındaki ilişki halen çok net olmamakla birlikte , 10.000 kadının toplu analizinde yüksek ansatüre yağ alımıyla meme kanseri arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir.

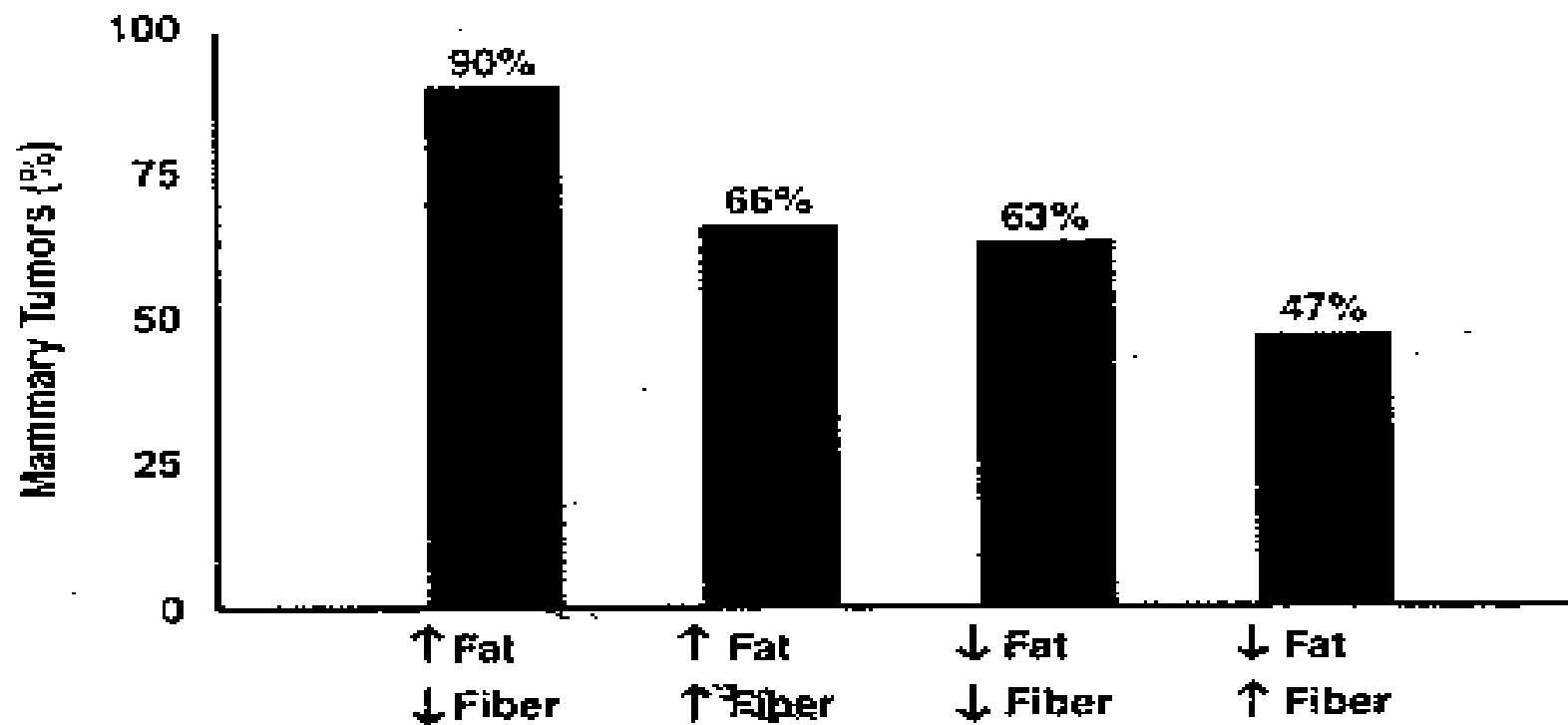


Fig. 3. In the rat mammary tumor model, tumors formed after NMU exposure are highest when the animals are fed a high fat, low fiber diet. (Adapted from ref. 27).

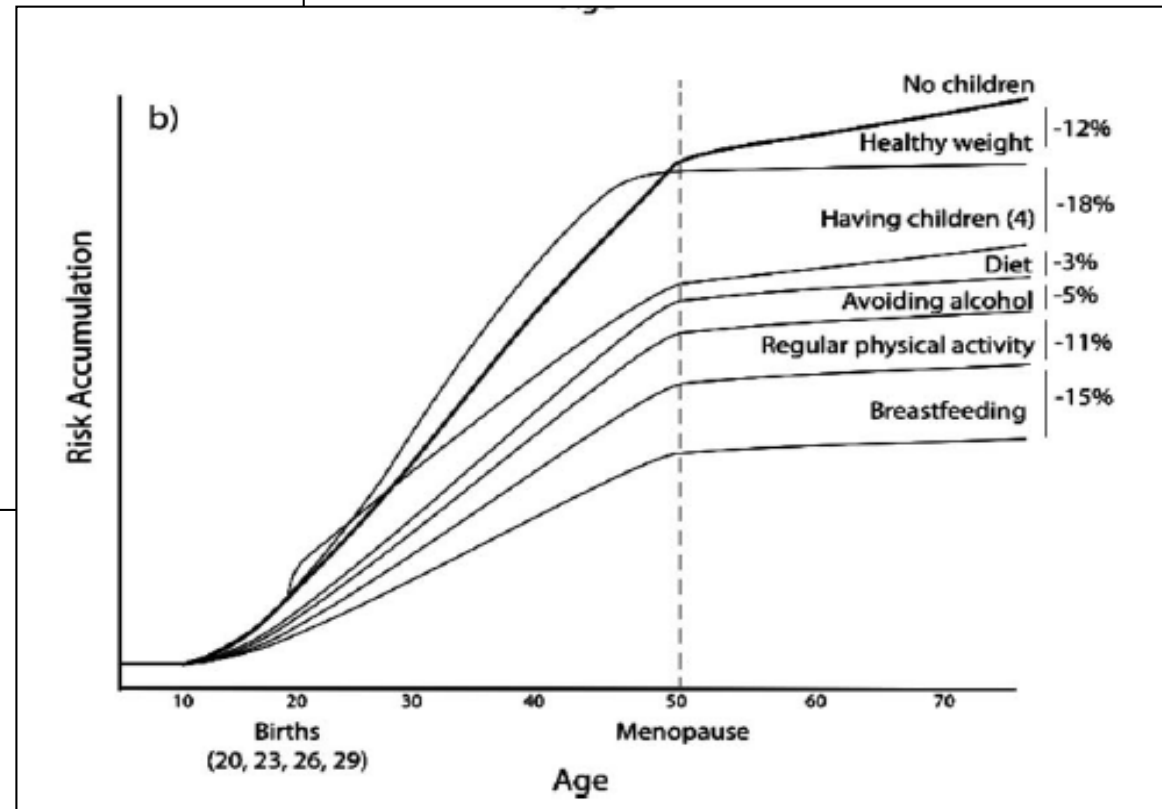
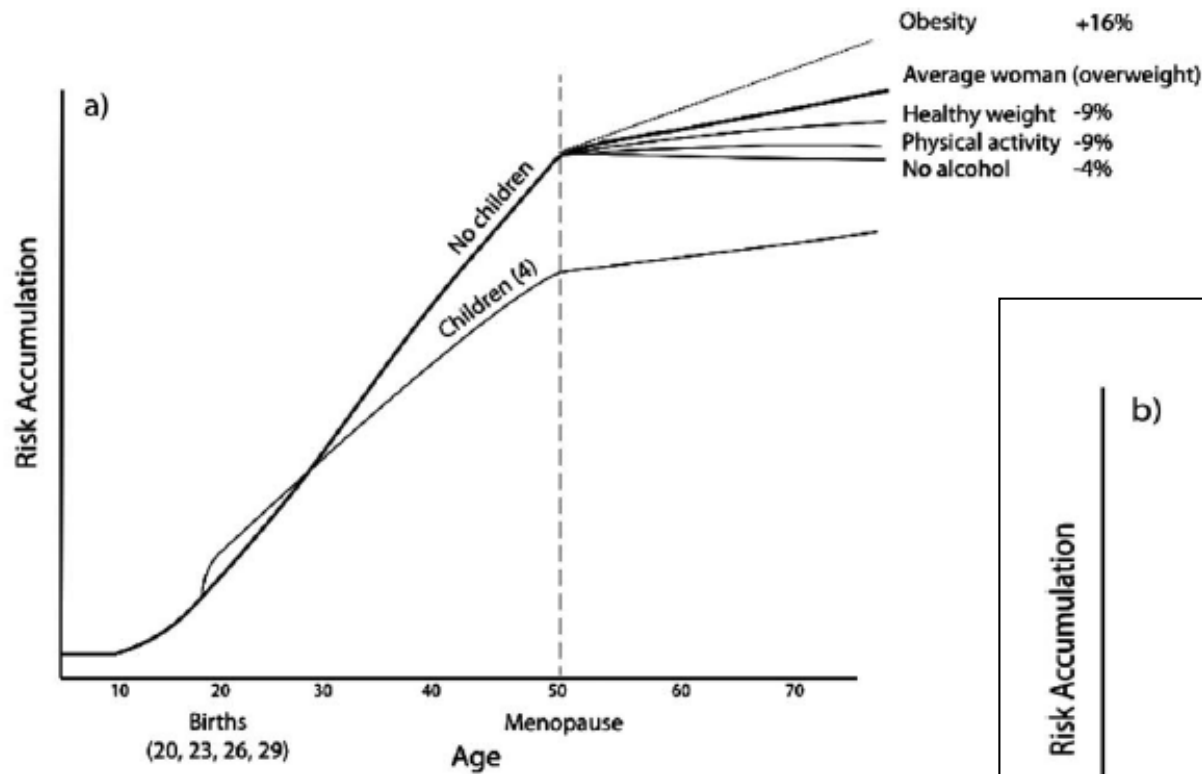


FIGURE 1. Breast Cancer Risk Reduction Achievable by Life Stage. Risk is illustrated (a) starting in midlife (with 22% missed because it is diagnosed before age 50 years) and (b) starting in early life. In figure a (midlife), the factors that are illustrated for nulliparous women (body weight, physical activity, and alcohol intake) also affect the risk in parous women.

Meme Kanseri-Kemoprevansiyon

- Aspirin-Nonsteroidal Antiinflamatuvar ilaçlar
 - Meme kanseri hücrelerinde PG seviyeleri yüksek
 - Meme kanseri hücrelerinde COX-2 overekspresyonu var
 - Aspirin;düzenli kullanılması riskte %21 azalma
 - İbuprofen;düzenli kullanılması riskte %49 azalma
 - NSAID;Meta-analiz: Riskte %18 azalma;Doz ve süre?
- Statinler (Lipofilik ve lipofobik)
 - Nötral etki

Cancer Res 2003;63:6096-101.
J Clin Oncol 2005;23:8606-12
Anticancer Res 2008;28:1857-66

Meme Kanserinde Kemoprevansiyon Devam Eden Çalışmalar

- Postmenopozal kadınlarda letrozol
- Meme Kanseri için aile öyküsü olan premenopozal kadınlarda raloksifen + goserelin; RAZOR; TIZER; GISS çalışmaları
- Premenopozal kadınlarda celecoxib
- Genetik riski olan kadınlarda Bexarotene
- Meme kanseri riski taşıyan postmenopozal kadınlarda IH636 üzüm çekirdeği ekstresi
- COX-2 inhibitörleri
- Yeni SERM (Arzoxifene, Lasofoxifene)

- Statinler
- Tamoksifenin düşük dozları
- rhCG; BRCA 1 mutasyonu olan kadınlarda
- Diyet
- Egzersiz
- Hodgkin hastalığı sonrası meme kanseri riskini azaltmak için tamoksifen

Medications for Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force*

- Meme kanseri açısından riskli olmayan kadınlarda raloksifen veya tamoksifenin rutin kullanılması önerilmemektedir (Grade:D)
- Meme kanseri açısından yüksek riskli ve yan etkiler açısından düşük risk taşıyan kadınlarda klinisyenlerin kemoprevansiyonu tartışması önerilmektedir(Grade:B)

Kemoprevansiyon-Tamoksifen

ASCO 2013-NCCN 2013

- ≥ 35 yaş, 5 yıllık meme kanseri riski Gail modeli ile $\geq 1,7\%$ olan, LKİS öyküsü olan **pre-postmenopozal kadınlarda** meme kanseri riskini %49 oranında azaltıyor.
- BRCA1/2 mutasyon taşıyıcıları ve toraks bölgesine RT almış olan kişilerde veriler kısıtlı.
- Yüksek riskli premenopozal kadınlarda yarar/zarar oranı tamoksifen lehine (kategori 1)
- Yüksek riskli postmenopozal kadınlarda yarar/zarar oranı yaş, komorbidite, uterus varlığından etkileniyor (kategori 1).
- Irk ve etnik kökenle ilgili veriler yetersiz.
- Doz ve süre: 20 mg/gün per oral 5 yıl
- Beklenen yaşam süresi 10 yıl ve üzerinde olmalı
- ***DVT, PE, İnme, TİA, immobilizasyon varlığında önerilmez.***
- ***HRT ile birlikte kullanılması önerilmez.***
- **FDA onayı var**

J Clin Oncol 2013;31:2942-62
NCCN v.1, 2013

Benefit/Risk Assessment for Breast Cancer Chemoprevention With Raloxifene or Tamoxifen for Women Age 50 Years or Older

J Clin Oncol 2011;29:2327-33

Andrew N. Freedman, Binbing Yu, Mitchell H. Gail, Joseph P. Costantino, Barry I. Graubard, Victor G. Vogel, Garnet L. Anderson, and Worta McCaskill-Stevens

5-Year Projected Risk of IBC (%)	Tamoxifen v Placebo (with uterus)			Raloxifene v Placebo (with uterus)		
	50-59	60-69	70-79	50-59	60-69	70-79
1.5	-133	-310	-325	21	-11	-15
2.0	-105	-283	-298	43	11	7
2.5	-78	-255	-271	65	33	29
3.0	-51	-228	-244	86	55	51
3.5	-25	-202	-217	108	76	71
4.0	3	-175	-190	128	97	93
4.5	29	-148	-164	150	119	115
5.0	56	-121	-137	172	140	136
5.5	83	-95	-111	193	161	157
6.0	109	-69	-84	214	183	179
6.5	135	-42	-58	236	204	199
7.0	162	-15	-32	256	225	221

- Strong evidence of benefits outweighing risks
- Moderate evidence of benefits outweighing risks
- Benefits do not outweigh risks

5-year projected risk of IBC is $\geq 1.67\%$.

Using BCPT data and WHI baseline rates

Combining RR from BCPT and STAR using WHI baseline rates

Benefit/Risk Assessment for Breast Cancer Chemoprevention With Raloxifene or Tamoxifen for Women Age 50 Years or Older

Andrew N. Freedman, Binbing Yu, Mitchell H. Gail, Joseph P. Costantino, Barry I. Graubard, Victor G. Vogel, Garnet L. Anderson, and Worta McCaskill-Stevens

5-Year Projected Risk of IBC (%)	Tamoxifen v Placebo (without uterus)			Raloxifene v Placebo (without uterus)		
	50-59	60-69	70-79	50-59	60-69	70-79
1.5	3	-53	-93	27	2	-4
2.0	31	-26	-66	49	23	18
2.5	57	2	-39	71	45	40
3.0	84	29	-12	92	67	62
3.5	111	56	15	114	88	82
4.0	138	83	42	134	109	104
4.5	164	109	69	156	131	126
5.0	191	136	96	178	152	147
5.5	218	163	121	199	173	168
6.0	244	189	148	220	195	190
6.5	270	215	175	242	216	210
7.0	297	242	201	262	237	232

- Strong evidence of benefits outweighing risks
- Moderate evidence of benefits outweighing risks
- Benefits do not outweigh risks

5-year projected risk of IBC is $\geq 1.67\%$.

Using BCPT data and WHI baseline rates

Combining RR from BCPT and STAR using WHI baseline rates

Kemoprevansiyon-Raloksifen

ASO 2013-NCCN 2013

- ≥ 35 yaş, 5 yıllık meme kanseri riski Gail modeli ile $\geq 1,7\%$ olan, LKİS öyküsü olan **postmenopozal kadınlarda** meme kanseri riskini azaltmakta uzun dönem izlemde tamoksifenden daha az etkili. **Uterusu olan kadınlarda tercih edilir.**
- BRCA1/2 mutasyon taşıyıcıları ve toraks bölgesine RT almış olan kişilerde kullanılmasıyla ilgili veri yok.
- Yüksek riskli postmenopozal kadınlarda yarar/zarar oranı yaş, komorbidite ile etkileniyor (kategori 1).
- Irk ve etnik kökenle ilgili veriler yetersiz.
- Doz ve süre: 60 mg/gün per oral 5 yıl
- Beklenen yaşam süresi 10 yıl ve üzerinde olmalı
- ***DVT, PE, İnme, TİA, immobilizasyon varlığında önerilmez.***
- ***HRT ile birlikte kullanılması önerilmez.***
- Premenopozal kadınlarda klinik çalışma dışında kullanılamaz
- FDA onayı var.

Kemoprevansiyon-Eksemestan

ASO 2013-NCCN 2013

- ≥ 35 yaş, 5 yıllık meme kanseri riski Gail modeli ile $\geq 1,7$ olan, LKİS öyküsü olan **postmenopozal kadınlarda** meme kanseri riskini %65 oranında azaltıyor.
- BRCA1/2 mutasyon taşıyıcıları ve toraks bölgesine RT almış olan kişilerde kullanılmasıyla ilgili veri yok.
- Yüksek riskli postmenopozal kadınlarda yarar/zarar oranı yaş, komorbidite ile, özellikle osteoporoz ile etkileniyor (kategori 1).
- Irk ve etnik kökenle ilgili veriler yetersiz.
- Doz ve süre: 25 mg/gün per oral 5 yıl
- Beklenen yaşam süresi 10 yıl ve üzerinde olmalı
- **Premenopozal kadınlarda klinik çalışma dışında kullanılamaz.**
- **FDA onayı yok**

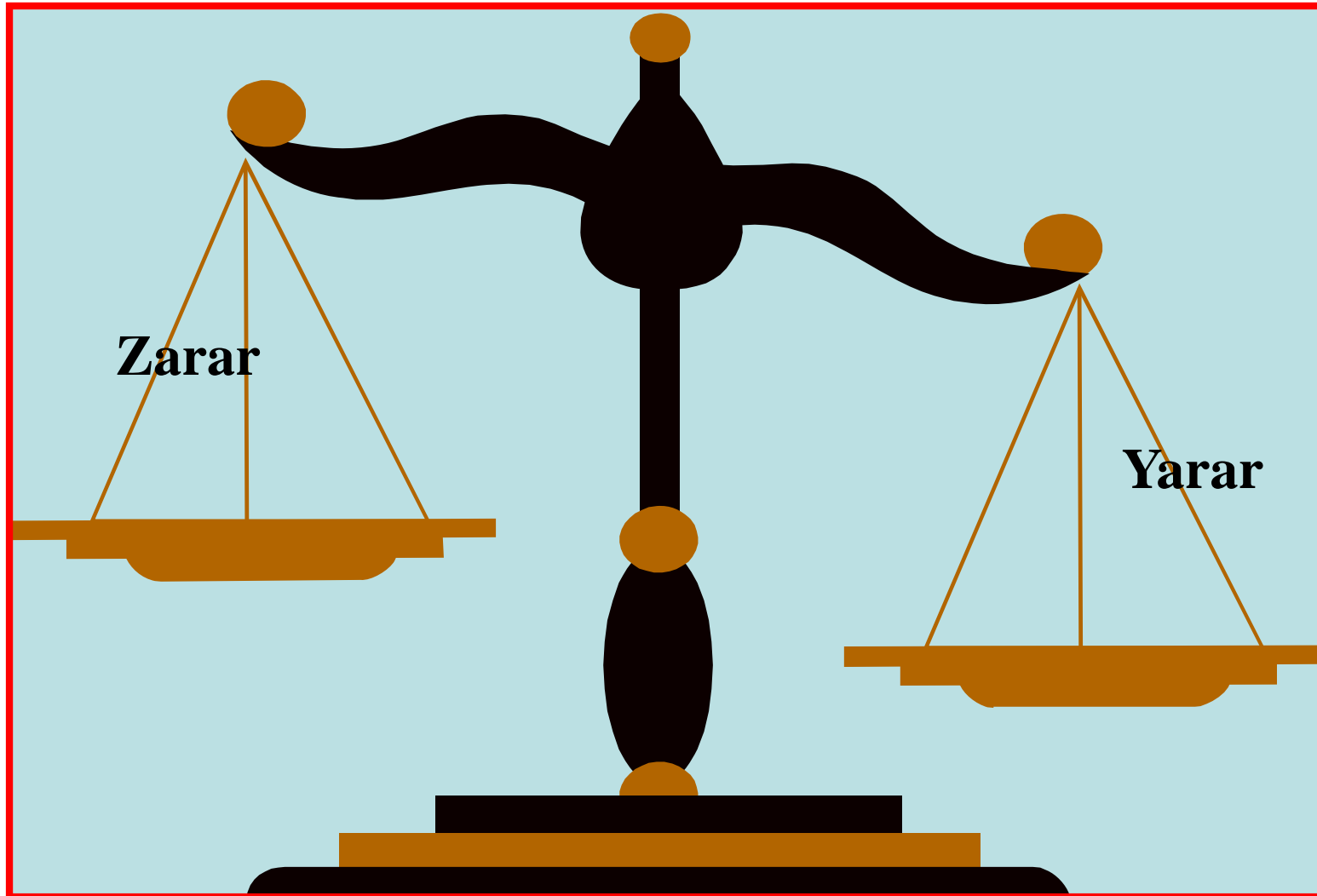
Meme Kanserinde Kemoprevansiyon Sorular

- Hangi gruplara yapılmalı?
- Hangi ajan, ne kadar süre kullanılmalı?
- ER negatif tümör prevansiyonu?
 - Tirozin kinaz inhibitörleri, farnesil transferaz inhibitörleri, statinler, retinoid ve reksinoidler, COX-2 inhibitörleri?
- Risk belirlemede biyolojik markırlar?
 - NSABP P1 ER- tümör saptama zamanı;
 - Tam vs Plasebo (24 ay/36 ay) $p=0.037$

Sonuç

- Yaşam tarzı
 - Hareket, kilo kaybı veya kilonun korunması
 - Alkol tüketiminin azaltılması
 - HRT kullanımının kesilmesi veya önlenmesi
 - Az yağlı beslenme?
- Yüksek riskli kadınlar için tamoksifen veya raloksifen önerisi
- Ailesel riski belirleme
 - BRCA taşıyıcıları için proflaktik cerrahi önerisi

Yarar Zarar Dengesi





Paul Engels, M.D.