

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2010-2012 VE 2014-2016 YILLARI ARASINDA TEŞHİS EDİLEN
MEME KANSERİ HASTALARINDA TANI ANINDAKİ
EVRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Handan ALEMDAĞ

TRABZON-2019

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2010-2012 VE 2014-2016 YILLARI ARASINDA TEŞHİS EDİLEN
MEME KANSERİ HASTALARINDA TANI ANINDAKİ
EVRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Handan ALEMDAĞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil KAVGACI

TRABZON-2019

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın tım süreçlerinde bilgisini ve desteğini esirgemeyen tez danıőmanım Prof. Dr. Halil KAVGACI'ya ve uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden faydalandığım diğer hocalarıma; bizi her zaman sabırla dinleyen ve bilgisini esirgemeyen yan dal uzmanlarımıza ve tez sürecinde desteğini gördüğüm Uzm. Dr. Celal ALANDAĒ'a; bu süreçte pek çok zorluğu birlikte aőtıęımız yakın arkadaşlarım Dr. Eda Ulusoy, Dr. Esra Aőtık, Dr. Gülőah Erblkbaőt, Dr. Őule Yılmaz, Dr. Muhammed Ali Fural ve diğer meslektaőtlarımıza teőtakkrlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme, sevgili eőtime ve oğluma sonsuz teőtakkrlerimi sunarım.

Arő.Gör.Dr. Handan ALEMDAĒ

ÖZET

Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür ve tanı anındaki evre prognosta önem arz etmektedir. Bu nedenle araştırmada meme kanseri hastalarının tanı anındaki evreleri klinik ve demografik birtakım değişkenlere göre incelenmiştir. Ayrıca tanı anındaki evreler iki farklı yıl aralığında teşhis edilen meme kanseri hastalarında karşılaştırılmıştır. Araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde yürütülmüştür. Araştırmaya 2010-2012 ve 2014-2016 yılları arasında histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konulmuş bütün hastalar (403 hasta) dahil edilmiştir. Araştırma betimsel türdedir. Araştırma yöntemi olarak, olguların kendi içerisinde betimlenmeye çalışıldığı tarama yöntemi kullanılmıştır. Veri Toplama tekniği olarak doküman analizi kullanılmıştır. Verilerin çözümlenmesinde ise istatistik paket programı olan SPSS 23 kullanılmıştır. Araştırma bulgularına dayalı olarak bu çalışmada meme kanseri hastalarının en fazla erken evrede tanı aldıkları belirlenmiş, evreler arasındaki farklılıklar ise anlamlı bulunmamıştır. Tanı yaşı ile ilişkili olarak hastaların en fazla 25-49 yaş arasında tanı aldıkları belirlenmiştir. Evre ve tanı yaşı arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. Evre ve eğitim düzeyi arasındaki ilişki anlamlı değildir. Gelir durumu ile ilgili bulgular incelendiğinde özellikle 2014-2016 yıllarında LİE-ME'de tanı alan hastaların çoğunluğunun düşük gelir düzeyine sahip hastalardan oluştuğu, en yüksek gelir düzeyine sahip olan hastalarda ise EE'de tanı alma oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Evre ve tanı şekli arasındaki ilişkide, hastaların tamamına yakınının tanı şeklinin tarama dışı olduğu, tanının tarama ile konulduğu hastalarda EE'de tanı alma oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca EE'de tanı alan hastalarda tarama ile tanı alma oranı 2014-2016 yılları arasında 2010-2012'ye göre azalmıştır. Ailede sağlık çalışanı olma durumunda EE'de tanı alan hastaların oranı daha yüksektir. Meme kanseri evreleri ve aile öyküsü arasındaki ilişki ile ilgili bulgular anlamlı değildir.

SUMMARY

Breast cancer is the most common cancer among women worldwide and the stage at diagnosis is of crucial importance in prognosis. Therefore, this study examined the stages at diagnosis among breast cancer patients with respect to a number of clinical and demographic variables. Additionally, it compared the stages of diagnosis among patients who were diagnosed with breast cancer at two different time intervals (2010-2012 and 2014-2016). The study was conducted at the Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University. The study included all patients (403 patients) who were histopathologically diagnosed with breast cancer between 2010 and 2012 and between 2014 and 2016. The study used a descriptive survey design that allows a phenomenon to be described as it is. The data were collected using document analysis. The data were analyzed using SPSS statistics version 23. The analysis results showed that the majority of breast cancer patients were diagnosed at the early stage of breast cancer; however, there was no significant difference between the stages at diagnosis. With respect to the age at diagnosis, the majority were diagnosed at 25-29 years of age. The relationship between the stage and age at diagnosis was insignificant. The relationship between the stage and the level of education was also insignificant. With respect to the findings on income status, especially the majority of patients diagnosed at the locally advanced and metastatic stages in the period from 2014 to 2016 had a low-income status. The rate of early-stage diagnosis was higher in the highest income status group. Considering the relationship between the stage at diagnosis and the types of diagnosis, almost all patients had non-screening detected breast cancer. The rate of early-stage diagnosis was higher in screening-detected patients. Additionally, the rate of screening-detection in the patients diagnosed at the early stage was lower in the period from 2014 to 2016 compared to the period from 2010 to 2012. The rate of early-stage diagnosis was higher in the case of having a family member who is a healthcare worker. The relationship between the stages of breast cancer and family history was insignificant.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
GRAFİKLER	vii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	2
2.2. Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri	3
2.2.1. Yaş	3
2.2.2. Cinsiyet	4
2.2.3. İrk	4
2.2.4. Beden Kitle İndeksi	4
2.2.5. Östrojen Seviyeleri	4
2.2.6. Dense Meme Dokusu	5
2.2.7. Hormon Replasman Tedavisi	5
2.2.8. Menarş ve Menopoz Yaşı	5
2.2.9. Nulliparite	5
2.2.10. İnfertilite	5
2.2.11. İlk Doğum Yaşı	6
2.2.12. Meme Kanseri Öyküsü	6
2.2.13. Diğer Faktörler	6
2.3. Meme Kanserinde Klinik Özellikler	6
2.3.1. Belirti ve Klinik Bulgular	6
2.3.2. Görüntüleme Bulguları	7
2.3.3. Patoloji	8
2.4. Meme Kanserinde Tanı	8
2.5. Meme Kanserinde Evreleme	8
2.6. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler	13

2.6.1. Hasta ile İlgili Özellikler.....	13
2.6.2. Mamografik Özellikler	14
2.6.3. Patolojik Özellikler	14
2.6.4. Moleküler Özellikler	16
2.6.5. Tümör Proliferasyon Belirteçleri	16
2.6.6. Dolaşan Tümör Hücreleri	16
2.7. Meme Kanserinde Tarama	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. Araştırma Evreni	20
3.2. Verilerin Toplanması.....	20
3.3. Verilerin Çözümlemesi.....	21
3.4. Araştırmada Etik.....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. Meme Kanseri Evrelerine İlişkin Bulgular.....	23
4.2. Meme kanseri ve tanı yılı arasındaki ilişki ile ilgili bulgular	24
4.3. Meme kanseri ve tanı yaşı arasındaki ilişki ile ilgili bulgular.....	25
4.4. Meme kanseri ve eğitim durumu arasındaki ilişki ile ilgili bulgular	28
4.5. Meme kanseri ve gelir durumu arasındaki ilişki ile ilgili bulgular	31
4.6. Meme kanseri ve tanı şekli arasındaki ilişki ile ilgili bulgular.....	34
4.7. Meme kanseri ve ailede sağlık çalışanı olma arasındaki ilişki ile ilgili bulgular	37
4.8. Meme kanseri ve aile öyküsü arasındaki ilişki ile ilgili bulgular	40
5. TARTIŞMA	44
5.1. Meme Kanseri Evrelerine İlişkin Değerlendirme.....	44
5.2. Meme Kanseri ve Tanı Yılı Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme.....	45
5.3. Meme Kanseri ve Tanı Yaşı Arasındaki Değerlendirme	46
5.4. Meme Kanseri ve Eğitim Durumu Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme	47
5.5. Meme Kanseri ve Gelir Durumu Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme... ..	48
5.6. Meme Kanseri ve Tanı Şekli Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme.....	49
5.7. Meme Kanseri ve Ailesinde Sağlık Çalışanı Olma Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme	50
5.8. Meme Kanseri ve Aile Öyküsü Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme.....	50
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

DCIS	: Duktal karsinoma in situ
LCIS	: Lobüler karsinoma in situ
SLNB	: Sentinel lenf nodu biyopsisi
ITC	: İzole tümör hücreleri
IHK	: İmmünohistokimyasal
H&E	: Hematoksilen ve eozin
RT-PCR	: Ters transkriptaz-Polimeraz zincir reaksiyonu
ALN	: Aksiller lenf nodu
İMLN	: İnterna mammaia lenf nodu
SKLN	: Supraklavikular lenf nodu
İKLN	: İnfraklavikular lenf nodu
IARC	: International Agency for Research on Cancer / Uluslararası Kanser Ajansı
SEER	: The Surveillance, Epidemiology and End Results
HRT	: Hormon Replasman Terapisi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
WHO	: World Health Organisation / Dünya Sağlık Örgütü
ASCO	: American Society of Clinical Oncology / Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
ACS	: American Cancer Society / Amerikan Kanser Cemiyeti
EE	: Erken Evre
LİE	: Lokal İleri Evre
ME	: Metastatik Evre

GRAFİKLER

- Grafik 1 : Meme kanseri evrelerinin dağılımı
- Grafik 2 : Meme kanseri evrelerinin tanı yılına göre dağılımı
- Grafik 3 : Meme kanseri evrelerinin tanı yaşına göre dağılımı
- Grafik 4 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin tanı yaşına göre dağılımı
- Grafik 5 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin tanı yaşına göre dağılımı
- Grafik 6 : Meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre dağılımı
- Grafik 7 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre dağılımı
- Grafik 8 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre dağılımı
- Grafik 9 : Meme kanseri evrelerinin gelir durumuna göre dağılımı
- Grafik 10 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin gelir durumuna göre dağılımı
- Grafik 11 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin gelir durumuna göre dağılımı
- Grafik 12 : Meme kanseri evrelerinin tanı şekline göre dağılımı
- Grafik 13 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin tanı şekline göre dağılımı
- Grafik 14 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin tanı şekline göre dağılımı
- Grafik 15 : Meme kanseri evrelerinin ailede sağlık çalışanı olma durumuna göre dağılımı
- Grafik 16 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin ailede sağlık çalışanı olma durumuna göre dağılımı
- Grafik 17 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin ailede sağlık çalışanı olma durumuna göre dağılımı
- Grafik 18 : Meme kanseri evrelerinin aile öyküsü durumuna göre dağılımı

Grafik 19 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin aile öyküsü durumuna göre dağılımı

Grafik 20 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin aile öyküsü durumuna göre dağılımı



TABLULAR

- Tablo 1 : Meme kanseri evreleri için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 2 : Meme kanseri evreleri ile tanı yılı değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 3 : Meme kanseri evreleri ile tanı yaşı değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 4 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile tanı yaşı değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 5 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile tanı yaşı değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 6 : Meme kanseri evreleri ile eğitim durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 7 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile eğitim durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 8 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile eğitim durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 9 : Meme kanseri evreleri ile gelir durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 10 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile gelir durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 11 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile gelir durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 12 : Meme kanseri evreleri ile tanı şekli değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 13 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile tanı şekli değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 14 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile tanı şekli değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 15 : Meme kanseri evreleri ile ailede sağlık çalışanı olma değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 16 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile ailede sağlık çalışanı olma değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 17 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile ailede sağlık çalışanı olma değişkeni için χ^2 testi sonuçları
- Tablo 18 : Meme kanseri evreleri ile aile öyküsü değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Tablo 19 : 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile aile öyküsü değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Tablo 20 : 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile aile öyküsü değişkeni için χ^2 testi sonuçları



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadın kanserleri içinde en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Uluslararası Kanser Ajansı (International Agency for Research on Cancer-IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2018 verilerine göre dünyada en çok tanı konulan kanserler arasında %11,6 ile meme kanseri ikinci sırada yer almaktadır. Dünyada yeni kanser tanısı konulan her 4 kadından biri meme kanseridir. Kadınlarda en fazla ölüme yol açan kanser %15 ile meme kanseridir (1). Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015 verilerine göre tüm yaş gruplarında kadınlarda en sık görülen kanser türü %24,7 ile meme kanseridir ve bir yıl içinde toplam 17630 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (2).

ABD’de meme kanserinin Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program-SEER) özet evreleri incelendiğinde tanı anında hastaların %60’ı lokalize evrede, %33’ü bölgesel evrede, %5’i ise uzak evrede saptanmıştır (3). ABD’de tanı anındaki evreye göre 5 yıllık sağkalım, lokalize evrede %98, bölgesel evrede %84, uzak evrede ise %24 olarak belirtilmiştir (4,5). Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015 verilerine göre invaziv vakaların %45,5’i lokalize evre, %43’ü bölgesel evrede iken %11,5’i uzak evrededir (2).

Meme kanserinin ülkemizde ve dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türü olması ve tanı anındaki evrenin prognozda önem arz etmesi, bu çalışmanın konusunun seçilmesinde belirleyici olmuştur.

Buradan yola çıkarak bu araştırmanın amacı, 2010-2012 ve 2014-2016 olmak üzere iki farklı yıl aralığında teşhis edilen meme kanseri hastalarında tanı anındaki evrelerin karşılaştırılmasıdır. Yakın gelecekte, meme kanserinin erken evrede saptanmasına etki edebilecek faktörlerin ortaya koyularak farkındalığın ve erken tanı sıklığının artırılması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanserdir. Tüm dünya genelinde; kanser vakalarının %11,6'sından, kadınlar arasında görülen kanser vakalarının %24,2'sinden sorumludur (1).

Gelişmekte olan ülkelerdeki vaka sayısı gelişmiş ülkelere nispeten daha fazladır. Orta Afrika ve Doğu Asya'daki 27/100.000, Kuzey Amerika'daki 97/100.000' lik insidans oranları dikkate alındığında meme kanseri insidans oranları dünyanın değişik bölgelerinde neredeyse dört kat farklılık göstermektedir (6). İnsidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya / Yeni Zelanda, Batı ve Kuzey Avrupa'da yüksek, Orta ve Doğu Avrupa, Latin Amerika ve Karayipler'de orta, Afrika'nın büyük bir kısmı ve Asya'da düşüktür (7). Bu durum toplumlar arası meme kanseri risk faktörlerindeki farklılıklar kadar ülkelerin tarama programları, erken tanıya ulaşma imkanları arasındaki farklılıklarını da yansıtmaktadır (8).

Meme kanseri insidans oranlarının yıllar içerisindeki değişimi ile ilgili olarak 1980 ile 1990'ların sonu arasında meme kanseri insidans oranları özellikle batılı toplumlarda yaklaşık %30 artmıştır. Bu durumun reproduktif özelliklerdeki değişiklikler, menopozal hormon replasman tedavisi kullanımı ve meme kanseri taramaları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (9).

2000'li yılların başında görülen insidans oranlarındaki azalma ise, menopozal hormon replasman tedavisinin yaygın olarak kullanıldığı ABD (Amerika Birleşik Devletleri), İngiltere, Fransa ve Avustralya gibi ülkelerde hormon replasman tedavisi kullanımındaki azalmaya bağlanmıştır (10,11). Mamografi taramalarına katılımın plato yapması ile de, batılı toplumlarda meme kanseri insidans oranları azalmış veya sabit kalmıştır (12).

Güney Amerika, Afrika ve Asya'da bir çok ülkede meme kanseri insidans oranları artmaktadır (13). Neden olarak reproduktif özelliklerdeki değişiklikler, obezitede artış, fiziksel aktivitede azalma gösterilmektedir (14). Bununla birlikte bu ülkelerdeki meme kanserine bağlı mortalite oranları da artmaktadır (15). Batılılaşma nedeni ile yaşam tarzı değişikliklerinin olduğu bu ülkelerde etkin meme kanseri tarama

programlarının gecikmeli olarak uygulanması ve bazı durumlarda tedaviye sınırlı erişim bu durumun sebeplerinden bazılarıdır (15,16).

Meme kanseri, en fazla ölüme neden olan kadın kanseridir. Gelişmekte olan ülkelerde kanserden ölümlerde ilk (324,000 ölüm, %14,3), gelişmiş ülkelerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada (198,000 / %15,4) yer almaktadır (6). 1990 yılı itibarı ile meme kanseri ölüm oranları Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde azalmakta ya da sabit seyretmektedir. Bu durum meme kanserinin mamografi ile erken teşhisine ve meme kanseri tedavisindeki gelişmelere atfedilmiştir (9).

ABD verilerine göre meme kanseri kadınlar arasında %30'luk görülme oranı ile en sık görülen kanserdir ve her yıl 250,000'den fazla vakayı ilgilendirmektedir (17). ABD'de kadınlarda kanser nedeni ölümlerin akciğer kanserinden sonra 2. en sık nedenidir ve her yıl 40,000'den fazla yeni vaka görülmektedir (17).

Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2014 kanser istatistikleri verilerine göre kadınlar arasında meme kanseri en sık görülen (43/100,000) kanser olup %24,9'luk görülme yüzdesi ile halen her 4 kadın kanserinden biridir. Ülkemizde bir yıl içinde yaklaşık 17.000 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (18). Ülkemizde meme kanseri kadınlarda en sık ölüme yol açan kanserdir (18).

Ülkemizde meme kanseri insidansının, doğu bölgelerimizde 20/100,000, batı bölgelerinde ise 40-50/100,000 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Ülkenin doğusu ile batısı arasındaki bu farkın Türkiye'nin batı bölgelerindeki yaşam tarzının batılı toplumlara benzemesi nedeni ile olduğu düşünülmektedir (19,20).

2.2. Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanseri çoğu zaman sporadiktir ve etyolojide birtakım risk faktörleri mevcuttur (21). Yeni tanı alan meme kanserlerinin yaklaşık yarısı bilinen risk faktörleri ile açıklanabilir (22).

2.2.1. Yaş

Meme kanseri riski yaşla birlikte artmaktadır (17). Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69 yaş arasında, %40,4'ü ise 25-49 yaş aralığındadır (18).

2.2.2. Cinsiyet

Kadın cinsiyet başlı başına bir risk faktörüdür ve meme kanseri kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha fazla görülmektedir (17).

2.2.3. Irk

Meme kanseri beyaz ırkta daha sık görülmektedir (23). Bununla birlikte hastalık siyah ırkta daha ileri evrelerde saptanmakta ve mortalite oranları beyaz ırka oranla daha yüksek olmaktadır (24,25). Yaşam tarzı, sosyokültürel farklılıklar kadar, 40 yaş altı triple negatif meme kanserinin Afrikan Amerikan'larda beyaz ırka göre daha sık görülmesi gibi bazı genetik, biyolojik faktörler de bu duruma katkıda bulunmaktadır.

2.2.4. Beden Kitle İndeksi

Postmenopozal kadınlarda beden kitle indeksinin yüksek olması ve perimenopozal kilo alımı meme kanserinde risk artışına neden olmaktadır (26–28). Adrenalenden salınan androjenlerin periferik yağ dokuda östrojene dönüşmesi ile açıklanmaktadır (29). Artmış beden kitle indeksinin ilişkili olduğu hiperinsülinemi de nedenler arasında gösterilmektedir (30). Premenopozal kadınlarda ise artmış beden kitle indeksi meme kanseri riskinde azalmaya neden olmaktadır. Nedeni tam olarak bilinmemektedir (31,32).

2.2.5. Östrojen Seviyeleri

Yüksek endojen östrojen seviyeleri hem premenopozal hem postmenopozal kadınlarda özellikle hormon reseptör pozitif meme kanseri riskini artırmaktadır (33–38). Özellikle luteal östradiolün hormon reseptör pozitif meme kanseri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (39).

2.2.6. Dense Meme Dokusu

Dense meme, memede fibroglandüler dokunun yağ dokuya oranının \geq % 75 olması olarak tanımlanmaktadır. Mamografik olarak dense meme dokusuna sahip kadınlarda meme kanseri riski aynı yaş gurubuna kıyasla 4 ila 5 kat artmıştır (40–43).

2.2.7. Hormon Replasman Tedavisi

Perimenapozal hormon replasman terapisi (HRT) ile meme kanseri riski artmaktadır (44,45). Hormon replasman tedavisinin süresi ve kullanılan preparatın tipi meme kanseri riskini belirlemede önemlidir (46). Özellikle kombine preparatların uzun süreli kullanımı meme kanseri riskini artırmaktadır (46).

2.2.8. Menarş ve Menopoz Yaşı

Östrojen hormonuna maruz kalınan süre ile meme kanseri gelişme riski arasında doğru orantı vardır ve bu sürenin kısalmasının tümör gelişiminden koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir (44,47). Erken menarş yaşı meme kanseri riskinde artışa neden olmaktadır (47,48). Menarş yaşındaki her iki yıllık gecikme için meme kanseri riski %10 azalmaktadır (47). İleri menopoz yaşı da meme kanseri riskini artıran faktörlerdendir (44,48). Her bir yıllık gecikme için risk %1,3 artmaktadır (44).

2.2.9. Nulliparite

Nullipar kadınlarda meme kanseri riski doğum yapmış kadınlara oranla daha fazladır (49–51). Bununla birlikte, doğumdan 10 yıl sonrasına kadar gebeliğin koruyucu etkisi görülmemektedir (52). Çalışmalar artan gebelik sayısı ile azalmış bir riske işaret etmesine rağmen, multiparitenin meme kanserine karşı koruma sağladığı tartışmalıdır (49–51).

2.2.10. İnfertilite

İnferilitenin anovulatuvar siklusa bağlı olarak meme kanseri riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (53–55).

2.2.11. İlk Doğum Yaşı

Yaşamın ilerleyen dönemlerinde gebe kalanlarda meme kanseri riski artmıştır (49–51). Perimenopozal ya da menopozdaki nullipar kadınlar ile karşılaştırıldığında meme kanseri insidansı ilk çocuğunu 20 ve 25 yaşında doğuran kadınlarda sırası ile % 20 ve %10 azalmış, 35 yaşında doğuran kadınlarda ise %5 artmıştır (49).

2.2.12. Meme Kanseri Öyküsü

Daha öncesinde duktal karsinoma in situ veya invaziv meme kanseri tanısı almış olmak karşı memede invaziv meme kanseri gelişme riskinin artırmaktadır (56). 30 yaş altında ve ER negatif meme kanserinde risk belirgin derecede artmıştır (56). Ailede meme kanseri öyküsü olması meme kanseri riskini artırır (57). Birinci derece akrabalarda meme kanseri olan kadınların sayısı arttıkça ve meme kanseri tanısı aldıkları yaş azaldıkça risk artmaktadır (57). Kalıtsal meme kanserine neden olan genetik mutasyonlar (BRCA1, BRCA2, p53, ATM, PTEN) ise tüm meme kanseri hastalarında sadece %5-6'lık bir grubu ilgilendirmektedir (58).

2.2.13. Diğer Faktörler

Alkol ve sigara kullanımı, nokturnal melatonin süpresyonu ile ilişkili olarak gece vardiyası çalışması ve göğüs ön duvarına terapötik iyonize radyasyon öyküsü özellikle genç yaşlarda uygulanmış ise meme kanseri riskini artırırken, emzirmek ve fiziksel aktivite meme kanseri riskini azaltan koruyucu faktörlerdendir (59–63).

2.3. Meme Kanserinde Klinik Özellikler

2.3.1. Belirti ve Klinik Bulgular

Meme kanseri tarama programlarının yapıldığı ülkelerde hastaların büyük bir kısmına anormal mamografi bulguları ile tanı koyulmaktadır (64). Ancak bu hastaların yüzde 15 kadarı mamografide tespit edilemeyen bir kitle (mamografik okkült hastalık), yüzde 30'u ise mamografik takipler arasında saptanan bir kitle ile meme kanseri tanısı almaktadır (64).

Tarama mamografilerinin yapılmadığı ülkelerde ve rutin tarama mamografilerine alınmayan 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri sıklıkla meme veya aksiller kitle ile ortaya çıkmaktadır (64).

Memede bir kitlenin kanseröz bir lezyon olduğuna işaret edebilecek bulgular sert, hareketsiz, düzensiz sınırları olan tek lezyon varlığıdır. Memede portakal kabuğu görünümü, meme derisinde ülser, kızarıklık ve ödem, meme başında çekinti olması, meme başından kanlı ya da seröz akıntı gelmesi, memede ağrı, axiller lenf bezlerinde ve kolda şişlik- ödem varlığı meme kanseri ile ilişkilendirilmiş bulgulardandır (65,66).

Metastatik meme kanserinde ise yayıldığı organa özel belirti ve bulgular görülebilmektedir (67,68).

2.3.2. Görüntüleme Bulguları

2.3.2.1. Mamografi

Meme kanserinin klasik mamografi bulguları yumuşak doku kitlesi ve punktat mikrokalsifikasyonlardır (69). En spesifik özellik spiküle uzantılı yumuşak doku kitlesi olup %90 invaziv bir kanseri temsil etmektedir (69). Punktat mikrokalsifikasyonlar, çeşitli boyut ve şekillerde 0.1 ila 1mm çapında ve bir santimetreküpte dört ila beşten fazla sayıda olan kalsiyum partikülleridir. Mikrokalsifikasyonlar, kanserlerin yaklaşık % 60'ında mamografide tespit edilmiştir (70).

2.3.2.2. Meme Ultrasonografisi

Meme ultrasonografisinde maligniteye işaret edebilecek özellikler, hipoekojenite, mikrolobulasyon, internal kalsifikasyonlar, genişliğinden uzun lezyonlar ve kenar düzensizlikleridir (71). Aksiller ultrasonografi ile aksiler lenf nodları değerlendirilerek aksiler metastaz açısından şüpheli lenf nodları saptanabilir (71). Ancak klinik veya mamografik olarak şüpheli bir lezyon varlığında benign ultrasonografi bulguları biyopsi yapılmasını engellememelidir (71)

2.3.2.3. Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Meme MRG'nin sensitivitesi ve spesivitesi çok yüksektir (72,73). Meme kanserinin MRG bulguları irregüler spiküle konturlar, internal septa, heterojen internal kontrastlanmadır (74). Meme MRG'nin meme karsinomaları için duyarlılığı yüzde 88 ila yüzde 100 arasındadır (75,76).

2.3.3. Patoloji

Meme kanserinin farklı mikroskopik görünüm ve biyolojik karakterde çok sayıda alt tipi vardır Meme kanserlerinin %95'i epitelyal tümörlerdir. Epitelyal kanserler içinde en sık görülen %70-80 'lik görülme yüzdesi ile infiltratif duktal karsinomdur (77).

Moleküler ve İmmunohistokimyasal Sınıflama (78)

- 1- Luminal A (ER/PR pozitif (yüksek ekspresyon), HER2/neu negatif)
- 2- Luminal B (ER/PR pozitif (düşük ekspresyon),HER2/neu ekspresyonu değişken (+ ya da -))
- 3- HER2/neu (ER/PR negatif, HER2/neu pozitif, yaygın TP53 mutasyonu)
- 4- Basal benzeri (ER/PR negatif, HER2/neu negatif (triple negatif) yaygın TP53 mutasyonu, BRCA1 disfonksiyonu)

2.4. Meme Kanserinde Tanı

Kesin tanı histopatolojik incelemede malign epitelyal hücrelerin (karsinom) gösterilmesi ile koyulur (79). İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut biyopsi, tel ile işaretli biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yöntemleri tanıda kullanılır.

2.5. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanseri evrelemesinde Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM sisteminde; T, primer tümörü; N, bölgesel lenf nodlarını; M,

uzak metastazı temsil etmektedir Mevcut sistem 2010 yılında AJCC tarafından güncellenmiştir (80).

Primer tümör (T) (80);

TX: Primer tümör değerlendirilemez.

T0: Primer tümör kanıtı yok.

Tis: Karsinoma in situ

Tis: DCIS

Tis: LCIS

Tis (paget): Meme başının Paget hastalığı (Meme parankiminde invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ (DCIS ve/veya LCIS) ile ilişkisi yok). Paget hastalığı var olmasına rağmen, Paget hastalığı ile ilişkili meme parankiminin karsinomları parankimal hastalığın karakteristikleri ve boyutuna dayandırılarak sınıflandırılır.

T1: En büyük boyutu ≤ 20 mm

T1mi: Tümör en büyük boyutu ≤ 1 mm

T1a: Tümör en büyük boyutu > 1 mm ancak ≤ 5 mm

T1b: Tümör en büyük boyutu > 5 mm ancak ≤ 10 mm

T1c: Tümör en büyük boyutu > 10 mm ancak ≤ 20 mm

T2: En büyük boyutu > 20 mm ancak ≤ 50 mm

T3: En büyük boyutu > 50 mm

T4: Göğüs duvarı ve/veya cilde (ülserasyon veya deri nodülleri) doğrudan uzantısı olan herhangi bir boyutta tümör (Not: Sadece dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilemez).

T4a: Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım.

T4b: Ülserasyon ve/veya aynı memede satellit nodüller ve/veya inflamatuvar karsinom kriterlerine uymayan deride ödem (peau d'orange dahil)

T4c: T4a ve T4b

T4d: İnflamatuvar karsinom

Bölgesel LN (N) (80);

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (Örneğin daha önce çıkarılmış)

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: Hareketli, aynı taraf seviye I, II ALN (lar) metastazı

N2: Klinik olarak sabit veya etraf dokulara yapışık aynı taraf level I, II ALN larında metastaz; veya klinik belirgin lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilen aynı taraf İMLN'larda metastaz.

N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara yapışık olan aynı taraf seviye I, II ALN ların da metastaz.

N2b: Klinik belirgin level I, II ALN metastazı kanıtı yokluğunda klinik olarak tespit edilen sadece aynı taraf İMLN larında metastaz.

N3: Seviye I, II ALN tutulumu olan veya olmayan aynı taraf İKLN (lar) da (seviye III aksiller) metastaz; veya klinik belirgin seviye I, II ALN metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilen aynı taraf İMLN (lar) metastazı; veya aksiler ya da İMLN tutulumu olan ya da olmayan aynı taraf SKLN (lar) da metastaz.

N3a: Aynı taraf İKLN (lar) metastazı.

N3b: Aynı taraf İMLN (lar) ve ALN (lar) metastazı.

N3c: Aynı taraf SKLN (lar) metastazı.

Patolojik LN (pN)2 (80);

Pnx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı histolojik olarak yok [Not: ITC, 0,2 mm den büyük olmayan küçük hücre kümeleri, ya da tek bir tümör hücresi, ya da tek bir histolojik kesitte 200 den az bir hücre kümesi olarak tanımlanır. ITC leri rutin histoloji veya İHK metodlarla tespit edilebilir. Sadece ITC leri içeren nodlar, N sınıflandırmasına göre pozitif nod olarak değerlendirilmezler, fakat toplam nod sayısına dahil edilmelidirler).

pN0 (i-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK negatif.

pN0 (i+): Bölgesel lenf nodu (lar) da 0.2 mm den büyük olmayan malign hücreler (ITC dahil H&E veya İHK ile saptanılır).

pN0 (mol-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR).

pN0 (mol+): Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR), ama histolojik ya da İHK ile tespit edilen bölgesel lenf nodu metastazı yok.

pN1: Mikrometastaz; veya 1-3 ALN da metastaz; ve/veya klinik olarak tespit edilemeyen ancak SLNB ile saptanılan İMLN (lar) da metastaz.

pN1mi: Mikrometastaz (>0.2 mm ve/veya 200 den daha fazla hücre, ama hiçbiri > 2.0 mm değil).

pN1a: 1-3 ALN metastazı, en az bir metastaz >2.0 mm.

pN1b: Klinik olarak tespit edilemeyen ancak SLNB ile ortaya çıkarılan mikrometastaz veya makrometastazlı İMLN ların da metastaz.

pN1c: 1-3 ALN metastazı ve klinik olarak saptanılmayan ancak SLNB ile ortaya konulan mikrometastaz veya makrometastazlı İMLN lar da metastaz.

pN2: 4-9 ALN da metastaz; veya ALN metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilen İMLN da metastaz.

pN2a: 4-9 ALN metastazı (en az bir tümör depoziti >2.0 mm)

pN2b: ALN metastazı yokluğunda klinik tespit edilen İMLN da metastaz.

pN3: 10 veya daha fazla ALN ların da metastaz; veya İKLN larında (seviye III aksiller) metastaz; veya bir veya daha fazla pozitif seviye I, II ALN nun varlığında klinik olarak tespit edilen İMLN da metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen ancak SLNB ile makrometastaz veya mikrometastazlı İMLN ların da ve 3 den fazla ALN larında metastaz; veya aynı taraf SKLN ların da metastaz.

pN3a: On veya daha fazla ALN da metastaz (en az bir tümör depoziti >2.0 mm); veya İKLN larda metastaz (seviye III ALN ları).

pN3b: Bir veya fazla pozitif ALN varlığında klinik olarak tespit edilen aynı taraf İMLN ların da metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen ancak SLNB ile tespit edilen makrometastaz veya mikrometastazlı İMLN da ve üçten fazla ALN da metastaz.

pN3c: Aynı taraf SKLN larında metastaz.

1. Klinik olarak tespit, klinik muayeneyle veya görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) ve sitolojik değerlendirme ile makrometastazın tahmini veya malignitenin ciddi şüpheli karakterleri içermesi olarak tanımlanmaktadır. Eksizyonel biyopsi olmadan ince iğne aspirasyonu ile klinik olarak tespit edilen metastatik hastalık teyidi bir (f) sonekiyle belirtilmektedir. Örnek: cN3a (f). Lenf nodunun eksizyonel biyopsisi veya sentinel lenf nodu biyopsisi, pT yokluğunda, klinik olarak N yi sınıflandırır. Örnek: cN1. Nodal durumu saptamaya yönelik bilgileri klinik, ince iğne aspirasyonu, kor biyopsi veya SLNB gibi faktörler tayin edecektir. Patolojik sınıflandırma (pN) sadece patolojik T ile ilgili olduğunda eksizyon veya SLNB kullanılır.

2. Sınıflandırma SLNB olan veya olmayan ALN diseksiyona dayanmaktadır. Aksiller diseksiyon olmadan sadece SLNB ne göre sınıflamada 'sentinel lenf' için sn ifadesi kullanılır. Örnek: pN0 (sn).

3. "Klinik olarak tespit edememe", görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya fizik muayene ile tespit edememe olarak tanımlanır.

4. "Klinik olarak tespit" görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile ve sitolojik değerlendirme ile ince iğne aspirasyona dayalı patolojik makrometastazın tahmini veya malignitenin ciddi şüpheli karakterleri barındırması olarak tanımlanır.

Uzak Metastaz (M) (80);

M0: Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok.

cM0 (i+): Klinik veya radyolojik uzak metastaz kanıtı yok, ancak metastazın semptom veya bulguları olmayan bir hastada dolaşımdaki kan, kemik iliği ya da diğer nonregional nodal dokularda 0,2 mm den büyük olmayan tümör hücrelerinin moleküler veya mikroskopik olarak depozitlerinin saptanması.

M1: Klasik klinik ve radyolojik yöntemlerle ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış 0,2 mm den daha büyük uzak metastaz saptanması.

TNM sistemine göre evreler (80);

Evre 0: TNM TisN0M0

Evre IA: TNM T1*N0M0

Evre IB: TNM T0N1miM0 - T1*N1miM0

Evre IIA: TNM T0N1M0 - T1*N1**M0 - T2N0M0**

Evre IIB: TNM T2N1M0 - T3N0M0

Evre IIIA: TNM T0N2M0 - T1*N2M0 - T2N2M0 - T3N1M0 - T3N2M0

Evre IIIB: TNM T4N0M0 - T4N1M0 - T4N2M0

Evre IIIC: TNM THerhangiN3M0

Evre IV: TNM THerhangiNHerhangiM1 [* T1, T1mi içerir. ** Sadece nodal mikrometastazlı T0 ve T1 tümörler Evre IIA dan çıkarılır Evre IB olarak sınıflandırılır. M0, M0 (i+) içerir]

2.6. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

2.6.1. Hasta ile İlgili Özellikler

Hayatın hem erken hem ilerleyen dönemlerinde meme kanseri tanısı almış olmak kötü prognozla ilişkilidir (81). 35 yaşın altında tanı alan hastalar 35-69 yaş arasında tanı alan hastalar ile karşılaştırıldığında beş yıllık sağkalım oranları belirgin şekilde daha düşüktür. (% 74,7'ye karşılık % 83,8-88,3) (82). Diğer prognostik faktörler dışlandığında bile (evre, hormon reseptör durumu, tedavi modaliteleri ...) 35 yaşın altında meme kanseri tanısı alan hastalarda mortalite oranlarının yüksek olmaya devam edişi bu hastalarda daha agresif tümör biyolojisinin varlığını düşündürmektedir (82,83).

Benzer durum siyah ırk için de söz konusudur. Sosyoekonomik düzey, meme kanseri tarama sıklığının az olması, tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin uzunluğu dışında siyah ırkta meme kanserinin daha agresif olan bazal benzeri subtipleri daha sık görülmektedir (84–86).

Adjuvan kemoterapi alan hastalarda kemoterapi ilişkili amenore nedeni ile daha iyi sağkalım oranları görülmektedir (87).

Tanıdan önce sigara içicisi olmak veya tanıdan sonra sigara içmeye devam etmek meme kanserinde artmış mortalite riski ile ilişkilidir (88).

Metastatik hastalıkta kilo kaybı, düşük performans statusu, yüksek serum LDH seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir (89).

2.6.2. Mamografik Özellikler

Tarama ile tanı alan meme kanseri hastaları klinik muayene ile tanı alan hastalardan daha iyi prognoza sahiptir (90–92). Bu durum genellikle tanı anındaki evre ile ilişkilidir.

2.6.3. Patolojik Özellikler

Tümör Evresi: Evre en önemli prognostik faktörlerden biridir. Beş yıllık rölatif sağ kalım oranları evreye göre, evre I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, ve IV hastalıkta sırası ile yüzde 95, 85, 70, 52, 48, and 18'dir (93).

Tümör Boyutu: Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda tümör boyutu en önemli prognostik faktördür (94–96). Tümör boyutu ile sağ kalım oranı arasında ters orantı vardır (95). Tümör boyutu aksiller lenf nodu tutulumu ile korelasyon göstermekte olup, bu iki faktörün prognostik değeri birbirinden bağımsızdır (97).

Lenf Nodu Tutulumu: Lenf nodu tutulumu (metastatik tümör büyümesinin görüldüğü ipsilateral aksiller lenf nodlarının olması) meme kanserinde güçlü ve bağımsız bir negatif prognostik faktördür (17). Uzak organ metastazı bulgusu olmaksızın lokalize ve rejyonel hastalığı olan meme kanserli hastaların beş yıllık sağ kalım oranları sırası ile yüzde 99 ve yüzde 85'tir (17). Küçük tümörlerde bile (<2 cm) patolojik lenf nodu varlığında prognoz kötüdür (95).

Metastatik Hastalık: Metastatik hastalık varlığı kötü prognozla ilişkilidir. Göğüs ön duvarı, lenf nodu tutulumu veya kemik metastazının olduğu hasta grubunda progresyonsuz sağkalım süreleri, karaciğer metastazı ve /veya lenfanjitik pulmoner hastalığı olan hasta grubuna göre daha uzundur (98,99). Relapsız sağkalım süresinin iki yıldan kısa oluşu prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (100,101).

Tümör Morfolojisi: En sık görülen histolojik tip (%70) invaziv duktal karsinomdur. Bunu %10'luk görülme yüzdesi ile invaziv lobuler karsinom takip eder

(102). Prognoz üzerine olan etkileri hastalık süresine göre değişkenlik göstermektedir (103). Diğer histolojik tipler olan tübüler, papiller, müsinöz, meduller ve adenoid kistik karsinom iyi prognozlu, mikropapiller ve metaplastik karsinomlar ise kötü prognozludur (77).

Histolojik Grade: Ellston-Ellis gradeleme sistemi ile tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite değerlendirilerek tümör diferensiasyonu derecesi belirlenir. Histolojik grade meme kanserinde prognostik önemi olan belirteçlerdendir (104,105).

Peritümoral Lenfovasküler İnvazyon: Özellikle yüksek gradeli tümörlerde görülür, lenfovasküler invazyon kötü prognozla ilişkilidir (106).

Hormon Reseptörleri: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology-ASCO) kılavuzu rutin olarak bütün invaziv meme kanserlerinde ER/PR analizinin yapılmasını önermektedir (107). Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, progresyonsuz sağkalım ER ve PR düzeyleri ile pozitif yönde ilişkilidir (108–110). ER pozitif hastalarda ilk 5 yılda yıllık rekurrens hızı ER negatif hastalara göre daha düşük olup ilerleyen dönemlerde tam tersi daha yüksektir (111,112). Nedeni bilinmemekle birlikte, ER-pozitif tümörler klinik olarak daha kolay saptanabilen kemik, yumuşak doku, reproduktif/genital trakt metastazlarına daha yatkındırlar. ER negatif tümörlerde ise daha kısa yaşam süresi ile ilişkili karaciğer ve beyin metastazları daha sık görülmektedir (113). ER-pozitif tümörler sıklıkla histolojik olarak iyi diferensiyedir (114). PR pozitifliği, ER durumundan bağımsız olarak prognostik öneme sahiptir (115). Hormon reseptör pozitifliği, özellikle ER pozitifliği olmak üzere, hormonal tedaviden fayda görecektir hasta grubunu öngörür ve prognostik öneminin yanında prediktif değeri vardır (116).

HER2 overekspresyonu: HER2 overekspresyonu, hastalar kemoterapi veya hedefe yönelik tedaviler ile tedavi edilmediği takdirde olumsuz sonuçlar doğurmakta ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (107). Ancak trastuzumabın kullanıma girmesinden sonra HER2 prediktif bir faktör olarak kullanılmaktadır ve HER2 'ye yönelik tedaviden fayda görecektir hasta grubunu öngörmektedir (117,118).

2.6.4. Moleküler Özellikler

Luminal A subtipi tüm meme kanserleri içinde en sık görülen (%40), endokrin tedaviye cevabı iyi olan, en iyi prognozlu subtipdir (119–121). Luminal B subtipi, luminal A'ya göre daha kötü prognoza sahiptir (122). HER-2 subtipinde prognoz kötüdür. Bazal benzeri tümörler ise subtipler içinde en kötü prognoza sahip olanıdır (123).

2.6.5. Tümör Proliferasyon Belirteçleri

Meme kanserinde proliferasyon hızının prognostik olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla mitotik indeks, proliferasyon hızındaki hücrelerdeki antijenlere yönelik monoklonal antikoların kullanıldığı immunohistokimyasal yöntemler, akım sitometrisi ile S-faz fraksiyonu kullanılmaktadır. En sık kullanılan metod nükleer antijen Ki-67 'nin immunohistokimyasal olarak gösterilmesidir (124). ASCO, tümör belirteçleri toplantısı uzman panel rehberinde prognozda proliferasyon belirteçlerinin rutin kullanımını önermemektedir (107).

2.6.5.1. Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Sistem

Ürokinaz plazminojen aktivatör sistem (uPA) kanser invazyonu ve metastazla ilişkili bir serin proteazdır (125). ASCO kılavuzunda lenf nodu negatif, hormon reseptör pozitif / HER2 negatif hastalarda uPA ve PA1 (plazminojen aktivatör inhibitör) seviyelerinin sistemik adjuvant tedavi kararı verilmesinde bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (126).

2.6.6. Dolaşan Tümör Hücreleri

Metastatik meme kanseri hastalarında periferik kanda dolaşan tümör hücrelerinin varlığı (tam kanda ≥ 5 hücre /7.5 mL) kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (127). Prognostik değerinin olduğu bilinse de ASCO metastatik hastalarda tedavi kararında dolaşan tümör hücreleri varlığının etkinliğinin olmadığına karar kılmıştır (107).

2.7. Meme Kanserinde Tarama

Meme kanserinde tarama ile erken evrede tedaviye olanak sağlanmakta ve meme kanserinden ölüm oranları azalmaktadır (128,129). Schopper ve de Wolf'ün yapmış olduğu bir analizde, 50 yaş üzerindeki kadınlarda meme kanseri mortalitesindeki azalma farklı tarama programlarında %16-36 olarak belirtilmiştir (130). Tarama ve erken tanı memenin korunması, yaşam kalitesinin artması, kişi ve çevresindekilerde ortaya çıkabilecek psikolojik bozuklukların azalması, ülke ekonomisi için daha ucuz olması gibi avantajlara sahiptir (131). Meme kanseri tarama yöntemleri ile saptanan meme kanseri olgularının % 63,7 si erken lokalize evrededir. Bu dönemde yakalanan hastaların 5 yıllık yaşam beklentileri % 97,9 dur (132).

Meme kanseri taramasında ilk yapılacak olan şey hastada yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini değerlendirmek ve bu bilgiyi taramanın yöntem ve sıklığını belirleme, genetik test, kemoprofilaksi ve/veya profilaktik cerrahi ihtiyacını saptamada kullanmaktır (133).

Risk belirlemede öykü genellikle yeterli olmaktadır. Kişide meme, periton, over, tubal kanser öyküsü, ailede meme, periton, over, tubal kanser öyküsü, 10-30 yaş arasında toraksa radyoterapi almış olmak ve genetik yatkınlık (kişinin BRCA veya diğer genetik markerlarının durumu biliniyor ise) durumlarına bakılmalıdır ve bu durumlardan hiçbiri yok ise kişinin ortalama risk taşıdığı, yaşam boyu meme kanseri gelişme riskinin yüzde 15'in altında olduğu kabul edilmelidir (134-136). Orta risk grubunda olan, örneğin bilinen genetik sendromu olmayıp birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olan ve yaşam boyu meme kanseri gelişme riskinin yüzde 15-20 arasında olduğu grupta taramada izlenecek yol ortalama risk grubundaki kişiler ile benzerdir (133).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-WHO) kendi kendine meme muayenesini tarama yöntemi olarak değil, kadınları güçlendirme, öz farkındalık ve risk altındaki kadınlar arasında bilinçlenmenin bir yolu olarak önermektedir (137,138). Klinik meme muayenesinin ise meme kanseri taramasında tek yöntem olarak kullanılmaması konusunda görüş birliği olup, ek tarama yöntemi olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda farklı görüşler vardır (139,140). WHO klinik meme muayenesinin düşük gelirli, sağlık sistemlerinin zayıf olduğu ülkelerde 50-69 yaş arasındaki kadınlarda tarama yöntemi olarak kullanılabilceğini belirtmiştir (141,142).

Amerikan Kanser Cemiyeti (American Cancer Society-ACS) meme kanseri ile ilgili olarak ortalama risk taşıyan bireylerde 45 yaşında düzenli tarama mamografilerine başlanmasını, 45-55 yaşları arasında yılda bir, 55 yaş üzerinde tercihe göre yılda bir devam etme şansı olmakla birlikte, 2 yıllık taramalara geçilmesini ve taramanın genel sağlıkları iyi ve beklenen yaşam süreleri 10 yıl ve üzerinde oldukça devam edilmesini önermektedir (134).

Yüksek riskli bireylerde, kişide meme, periton, over, tubal kanser öyküsü, 10-30 yaş arasında toraksa radyoterapi almış olmak ve genetik yatkınlık (kişinin BRCA veya diğer genetik markerlarının durumu biliniyor ise) durumlarında daha erken yaşlarda, daha sık aralıklarla ve mamografi ile birlikte ek görüntüleme yöntemleri ile tarama yapılması gerekmektedir (143,144).

Ülkemizde ulusal düzeyde meme kanseri için farkındalığın artırılması ve taramanın alt yapısının oluşturulması için ilk olarak 2004 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından meme kanseri tarama standartları yayınlanmıştır. Bu standartlara göre 50-69 yaş arasındaki kadınlara 2 yılda bir çift yönlü mamografi çekilmesi öngörülmüştür (131). Sonraki yıllarda, ülkemizde meme kanseri tarama programı 40-69 yaş arasındaki tüm kadınlarda, iki yılda bir uygulanmak suretiyle her iki meme için birisi medyolateraloblik, öteki kraniokaudal olmak üzere ikişer pozluk çekim şeklinde standartize edilmiştir (145).

Meme kanseri için hedef toplum oluşturan kadınlarda farkındalığın artırılması gerekmektedir. Kadınların bu konuda eğitilmeleri, bilgilendirilmeleri önemlidir. Ülkemizde genel olarak uygulanan yöntem mamografi ile fırsatçı taramaların yapılmasıdır. Toplum tabanlı tarama yöntemlerinin uygulanması güçtür ancak ideal olan toplum tabanlı, en az %70 kapsama oranına ulaşan tarama programlarının yapılmasıdır. Ülkemizde halen, fırsatçı ve toplum tabanlı meme kanseri taramalarının kapsayıcılık oranı %20-30'lar arasındadır. Toplum tabanlı taramalarda Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) rol almaktadır. Fırsatçı taramalar ise hastanelere başvuran kadınlara yapılmaktadır. Gerek sosyal medya, basılı materyaller, sivil toplum kuruluşları yardımı, gerekse halk, toplum liderleri ve hekimler arasında sürdürülen farkındalık ve eğitim faaliyetlerine rağmen tarama oranlarımızın istenilen düzeye ulaşmaması nedeni ile yeni projeler gündeme gelmeye başlamıştır. Bu bağlamda aile hekimliğinin tarama programlarına entegrasyonu ve “Gezici Mamografi

Projesi” planlanmıştır. Böylece tarama çalışmaları mobil KETEM’ler üzerinden yrtlp anahtar rolü aile hekimleri üstlenecektir. Bu alışmalar ile meme kanserinde tarama oranlarının istenilen dzeyele ulaşması beklenmektedir (146).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma betimsel türdedir. Betimsel türde yaygın şekilde kullanılan, geniş gruplar üzerinde olgu ve olayların kendi koşulları içinde ve olduğu gibi betimlenmeye çalışıldığı tarama (survey) yöntemi (147,148) kullanılmıştır. Veri toplama tekniği olarak da doküman analizi kullanılmıştır (149).

3.1. Araştırma Evreni

Araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde yürütülmüştür. Araştırmaya 2010-2012 ve 2014-2016 yıl aralıklarında histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konulmuş bütün hastalar (sırası ile 206 ve 197 hasta) dâhil edilmiştir. Çalışmamızda, araştırmacının tercihi olarak seçilen yıl aralıkları; toplumdaki farkındalığın, sosyal sorumluluk projelerinin, tarama yöntemlerindeki gelişmelerin vb. karşılaştırılabileceği makul süre (5-6 yıllık) olarak görülmüş, farklılığın açık bir şekilde gözlemlenebileceği uzun bir yıl aralığı tercih edilmemiştir.

3.2. Verilerin Toplanması

Verilerin toplanması aşamasında hastane kayıt/arşiv sisteminden yararlanılmıştır. Araştırmaya alınan hastalar T primer tümör boyutunu, N bölgesel lenf nodlarını, M uzak metastazı temsil etmek üzere 2010 AJCC TNM evreleme sistemi kullanılarak evrelendirilmiştir. Bu bağlamda sırası ile 168 ve 174 hastanın tanı anındaki evreleri ile ilgili bilgilerine ulaşılabilmektedir. Hastalar erken evre – evre IA, IB ve IIA-, lokal ileri evre – evre IIB, IIIA, IIIB ve IIIC- ve metastatik evre – evre IV- olmak üzere gruplara bölünmüştür. Belirlenen yıl aralıklarındaki ulaşılabilen bütün hastalar için tümörün erken evrede saptanmasına katkısı olabileceğini düşündüğümüz klinik özelliklerden, hastanın tanı alma şekli; demografik özelliklerden, tanı yaşı, eğitim durumu, yıllık kişi başı gelir düzeyi, ailede sağlık çalışanı (doktor-hemşire-ebe) olması ve ailede meme kanseri öyküsü olması (üçüncü derece ve daha yakın akraba) durumları incelenmiştir. Ayrıca, patolojik özelliklerden tümörün grade, ER (östrojen reseptörü), PR (progesteron reseptörü), HER2 (c-ERb2) durumları değerlendirmeye alınmıştır.

3.3. Verilerin Çözümlemesi

Verilerin çözümlemesinde, istatistik paket programı olan SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences 23) kullanılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak kategorik değişkenler arasında Chi-square (χ^2) testi yapılmış ve değerlendirmeler $p<0,05$ anlamlılık düzeyindedir.

Belirlenen demografik ve klinik özellikler, evrelerine ulaşılan hastaların tümünde ve belirlenen yıl aralıklarında değerlendirilmiştir.

3.4. Araştırmada Etik

Hastaların retrospektif olarak klinikopatolojik özellikleri değerlendirilmiş olup, çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onay Numarası: 2015/177).

4. BULGULAR

Araştırmaya toplamda 403 hasta dahil edilmiştir. Hepsi kadın olan hastaların 206'sı (%51,1) 2010-2012 yıl aralığında, 197'si (%48,9) 2014-2016 yıl aralığında tanı almıştır. En küçük yaşta tanı alan hastanın tanı yaşı 25 en büyük yaşta tanı alan hastanın tanı yaşı 87, hastaların yaş ortalaması $51,6 \pm 12,04$ bulunmuştur. Hastaların 194'ü (%48,1) 25-49 yaş aralığında, 168'i (%41,7) 50-69 yaş aralığında, 41'i (%10,2) 70 yaş üzerinde meme kanseri tanısı almıştır.

Eğitim durumu ile ilgili bilgilerine ulaşılan hastaların sayısı 190 (%47,1)'dir. Eğitim düzeyi olmayan hasta sayısı 41 (%21,6), ilköğretim mezunu olan hasta sayısı 93 (%48,9), ortaöğretim mezunu olan hasta sayısı 33 (%17,4), yükseköğretim mezunu olan hasta sayısı 23 (%12,1)'tür.

Gelir düzeyi ile ilgili bilgilerine ulaşılan hasta sayısı 182 (%45,2)'dir. Hastaların yıllık hane gelirleri ailedeki kişi sayısına bölünerek kişi başına düşen yıllık gelir düzeyi hesaplandı ve TÜİK verilerine göre gruplandırıldı. Buna göre yıllık kişi başı gelir düzeyleri hastaların 50'sinde (%27,5) 0-5065 TL arasında, 47'sinde (%25,8) 5066-8850 TL arasında, 42'sinde (%23,1) 8851-12520 TL arasında, 10'unda (%5,5) 12521-17785 TL arasında, 33'ünde (18,1) 17786 TL ve üzerinde saptandı.

Hastaların 189'unun (%46,9) tanı şekli ile ilgili bilgilerine ulaşıldı. Buna göre hastaların 36'sı (%19) tarama ile (14 hasta aylık düzenli kendi kendine meme muayenesi, 22 hasta tarama mamografisi ile) 153'ü (%81) tarama dışı nedenler ile (memede ve/veya koltuk altında ele gelen kitle, memede ağrı, meme başında çekinti, meme başından akıntı, kan gelmesi, meme cildinde kızarıklık, meme ile ilgili benign hastalıkların takiplerinde, konstitusyonel semptomlar nedeni ile araştırılırken, başka bir semptom veya hastalık nedeni ile yapılmış olan görüntüleme yöntemlerinde rastlantısal olarak ve atipik semptomlar ile) tanı almıştır.

Hastaların 187'sinin (%46,4) ailede sağlık çalışanı (doktor-hemşire-ebe) olma durumları ile ilgili bilgilerine ulaşıldı. Birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalar sorgulandı. Hastaların 62'sinin (%33,2) ailelerinde sağlık çalışanı olduğu, diğer 125 hastanın (%66,8) ailelerinde sağlık çalışanı olmadığı bilgisine ulaşıldı.

Hastaların 189'unun (%46,9) meme kanseri aile öyküsü ile ilgili bilgilerine ulaşıldı. Birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalar sorgulandı. Hastaların 32'sinin

(%16,9) ailelerinde meme kanseri öyküsü varken, diğer 157 hastanın (%83,1) meme kanseri aile öykülerinin olmadığı saptandı.

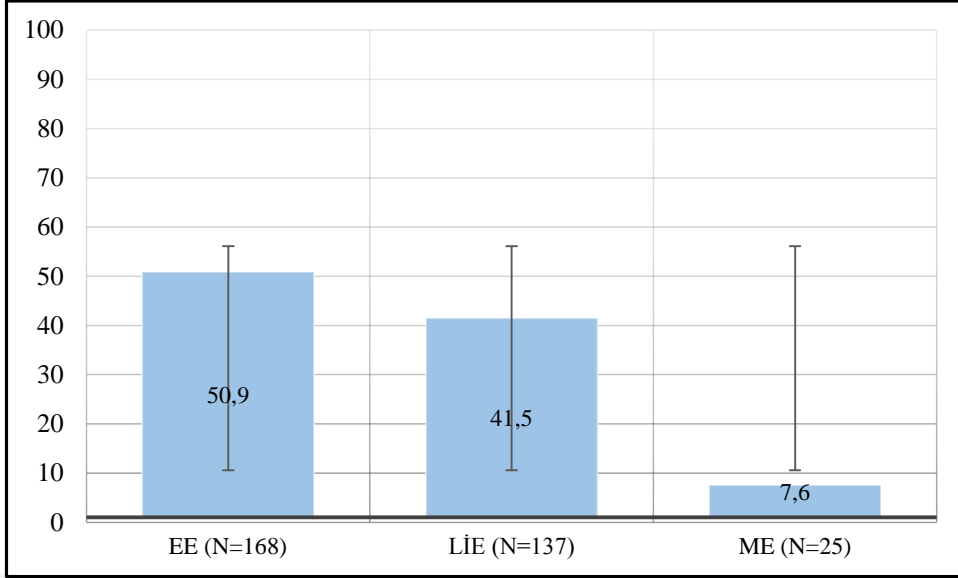
ER (östrojen reseptörü), PR (progesteron reseptörü), HER2 (c-ERb2) durumlarına ulaşılabilen hastaların 298'i (%80,5) ER pozitif, 72'si (%19,5) ER negatifti. Hastaların 213'ü (%58,4) PR pozitif, 152'si (%41,6) PR negatiftir. Hastaların 92'si (%26,6) HER2 pozitif, 254'ü (%73,4) HER2 negatif bulunmuştur. Triple negatif olan hasta sayısı 24 bulunmuştur.

Hastaların %66,9'unun histolojik grade ile ilgili bilgilerine ulaşıldı. Buna göre 63 hastada (%20,9) grade 1, 144 hastada (%47,8) grade 2, 94 hastada (%31,2) grade 3 olarak saptanmıştır.

Hastaların %49,8'inin nükleer grade ile ilgili bilgilerine ulaşıldı. Buna göre 32 hastada (%13,7) grade 1, 120 hastada (%51,5) grade 2, 81 hastada (%34,8) grade 3 olarak saptanmıştır.

4.1. Meme Kanseri Evrelerine İlişkin Bulgular

Araştırma kapsamında meme kanseri hastalarının 168'inin (%50,9) EE'de, 137'sinin (%41,5) LİE'de, 25'inin (%7,6) ise ME'de olduğu belirlenmiştir (Grafik 1). Evreler arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığını belirlemek için yapılan tek örneklem χ^2 testi sonucunda, evreler arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($\chi^2_{(2)} = 102,89$, $p < ,01$) (Tablo 1). Buna göre meme kanseri hastalarının en fazla EE'de, sonra sırası ile LİE ve ME'de oldukları tespit edilmiştir.



Grafik 1: Meme kanseri evrelerinin dağılımı

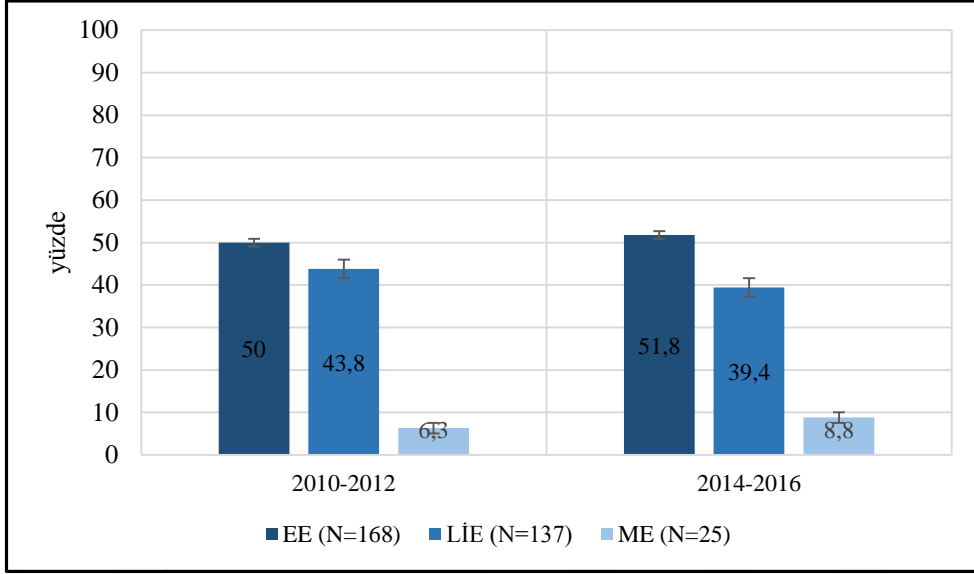
Tablo 1: Meme kanseri evreleri için χ^2 testi sonuçları

Evre	<i>n</i>	%
Erken Evre (EE)	168	50,9
Lokal İleri Evre (LİE)	137	41,5
Metastatik Evre (ME)	25	7,6
Toplam	330	100

$\chi^2 = 102,89$, *sd* = 2, *p* = ,00

4.2. Meme kanseri ve tanı yılı arasındaki ilişki ile ilgili bulgular

Meme kanseri evrelerinin tanı yılına göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 2 ve Tablo 2’de verilmiştir. Buna göre 2010-2012 yılları arasında meme kanseri tanısı alan hastaların %50’si EE’de tanı alırken bu oran 2014-2016 yılları arasında %51,8’dir. Yine 2010-2012 yılları arasında meme kanseri tanısı alan hastaların %43,8’i LİE, %6,3’ü ME’de tanı alırken bu oran 2014-2016 yılları arasında LİE için %39,4 ME için %8,8’dir. Farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarının tanı yılları arasında gözlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2_{(2)} = 1,15$, *p* >,05).



Grafik 2: Meme kanseri evrelerinin tanı yılına göre dağılımı

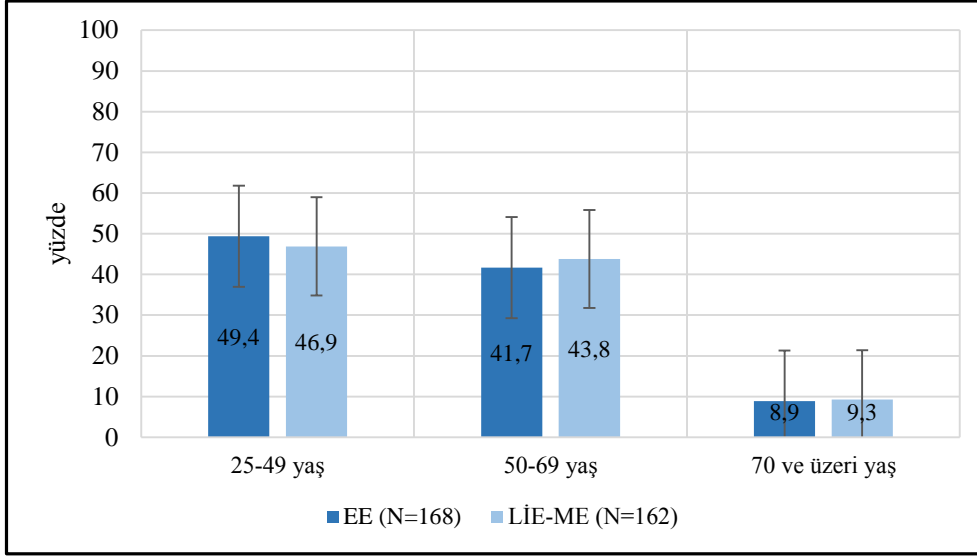
Tablo 2: Meme kanseri evreleri ile tanı yılı değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Tanı Yılı	Evre			Toplam
	EE	LİE	ME	
2010-2012 n(%)	80(50)	70(43,8)	10(6,3)	160(100)
2014-2016 n(%)	88(51,8)	67(39,4)	15(8,8)	170(100)
Toplam	168(50,9)	137(41,5)	25(7,6)	330(100)

$\chi^2 = 1,15$, sd = 2, p = ,56

4.3. Meme kanseri ve tanı yaşındaki ilişki ile ilgili bulgular

Meme kanseri evrelerinin tanı yaşına göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 3 ve Tablo 3'de verilmiştir. Buna göre EE'de tanı alan hastaların 83'ü (%49,4) 25-49 yaş, 70'i (%41,7) 50-69 yaş ve 15'i (%8,9) 70 yaş ve üzerinde tanı almıştır. LİE ve ME'de tanı alan hastalarda ise 76'sı (%46,9) 25-49 yaş, 71'i (%43,8) 50-69 yaş ve 15'i (%9,3) 70 yaş ve üzerinde tanı almıştır. Meme kanseri evrelerinin tanı yaşına göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin χ^2 testi sonuçları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(2)} = ,21$, p > ,05) (Grafik 3, Tablo 3).



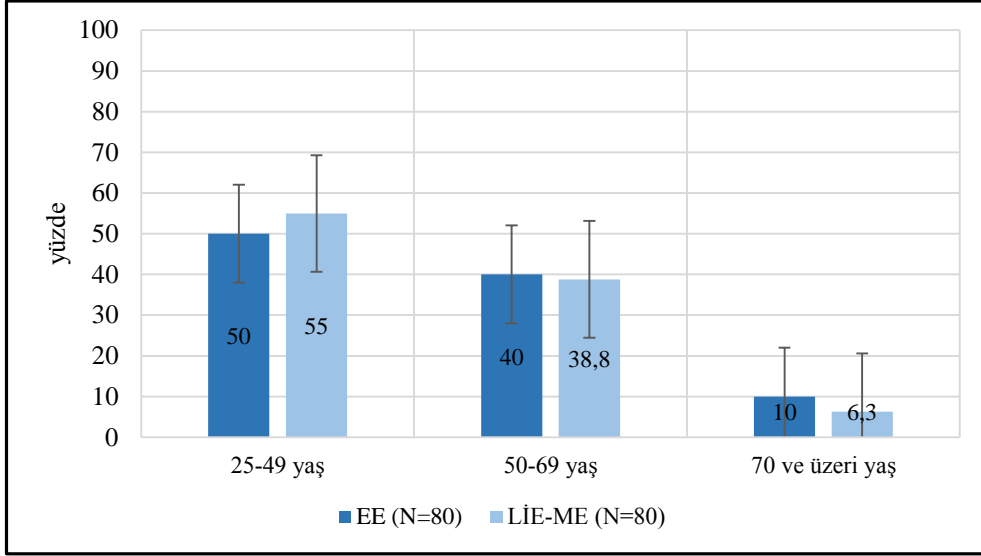
Grafik 3: Meme kanseri evrelerinin tanı yaşına göre dağılımı

Tablo 3: Meme kanseri evreleri ile tanı yaşı değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Tanı Yaşı			Toplam
	25-49 yaş	50-69 yaş	70 yaş ve üzeri	
EE n(%)	83(49,4)	70(41,7)	15(8,9)	168(100)
LİE-ME n(%)	76(46,9)	71(43,8)	15(9,3)	162(100)
Toplam	159(48,2)	141(42,7)	30(9,1)	330(100)

$\chi^2 = ,21$, sd = 2, p = ,90

2010-2012 yılları arasında, meme kanseri evrelerinin tanı yaşına göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 4 ve Tablo 4'te verilmiştir. Buna göre EE'de tanı alan hastaların 40'ı (%50) 25-49 yaş, 32'si (%40) 50-69 yaş ve 8'i (%10) 70 yaş ve üzerinde tanı almıştır. LİE ve ME'de ise tanı alan hastaların 44'ü (%55) 25-49 yaş, 31'i (% 38,8) 50-69 yaş ve 5'i (%6,3) 70 yaş ve üzerinde tanı almıştır. Farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarının tanı yaşları arasında gözlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(2)} = ,90$, p >,05).



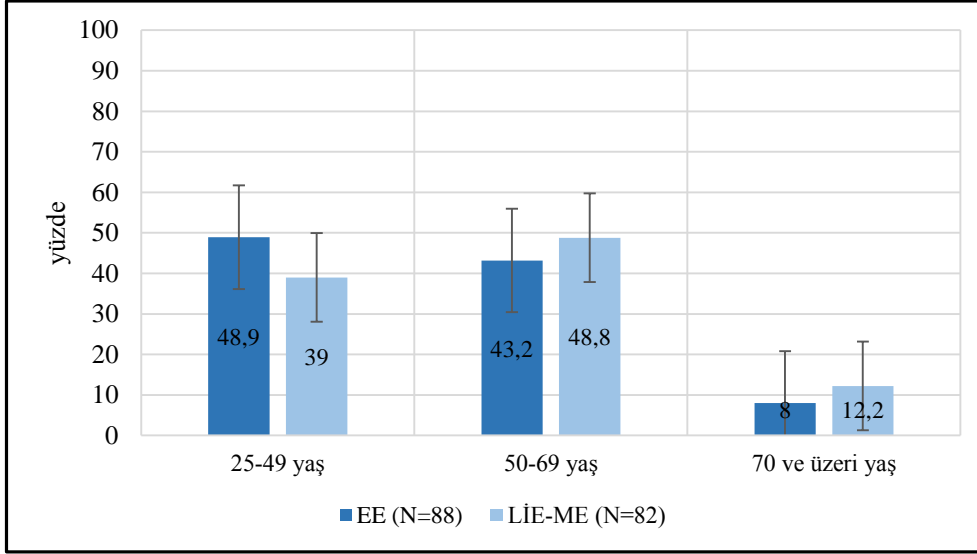
Grafik 4: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin tanı yaşına göre dağılımı

Tablo 4: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile tanı yaşı değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Tanı Yaşı			Toplam
	25-49 yaş	50-69 yaş	70 ve üzeri yaş	
EE n(%)	40(50)	32(40)	8(10)	80(100)
LİE-ME n(%)	44(55)	31(38,8)	5(6,3)	80(100)
Toplam	84(52,5)	63(39,4)	13(8,1)	160(100)

$\chi^2 = ,90$, sd = 2, p = ,64

2014-2016 yılları arasında, meme kanseri evrelerinin tanı yaşına göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 5 ve Tablo 5'te verilmiştir. Buna göre EE'de tanı alan hastaların 43'ü (%48,9) 25-49 yaş, 38'i (% 43,2) 50-69 yaş ve 7'si (%8) 70 yaş ve üzerinde tanı almıştır. LİE ve ME'de ise tanı alan hastaların 32'si (%39) 25-49 yaş, 40'ı (% 48,8) 50-69 yaş ve 10'u (%12,2) 70 yaş ve üzerinde tanı almıştır. Farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarının tanı yaşları arasında gözlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(2)} = 1,99$, p >,05).



Grafik 5: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin tanı yaşına göre dağılımı

Tablo 5: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile tanı yaşı değişkeni için χ^2 testi sonuçları

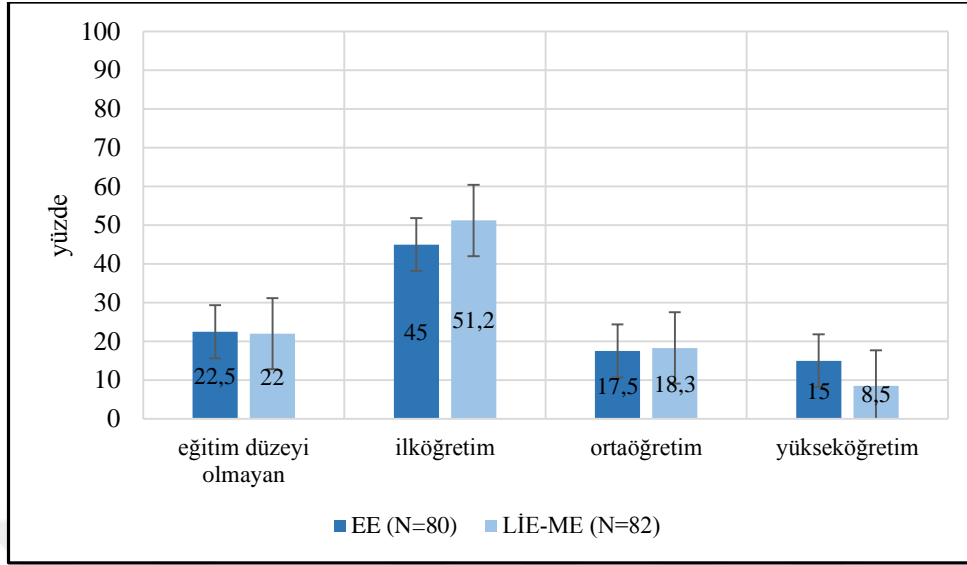
Evre	Tanı Yaşı			Toplam
	25-49 yaş	50-69 yaş	70 ve üzeri yaş	
EE n(%)	43(48,9)	38(43,2)	7(8)	88(100)
LİE-ME n(%)	32(39)	40(48,8)	10(12,2)	82(100)
Toplam	75(44,1)	78(45,9)	17(10)	170(100)

$\chi^2 = 1,99$, sd = 2, p = ,37

Meme kanseri evreleri ve tanı yaşı arasındaki ilişki tanı yılına göre incelendiğinde ise, farklı meme kanseri evrelerindeki hastaların tanı yaşları arasındaki farkın tanı yılına göre istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($\chi^2_{(2)} = 0,21$, p = ,90).

4.4. Meme kanseri ve eğitim durumu arasındaki ilişki ile ilgili bulgular

Meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 6 ve Tablo 6'da verilmiştir. Buna göre EE'de tanı alan hastaların 18'i (%22,5) eğitim düzeyi olmayan, 36'sı (%45) ilköğretim, 14'ü (%17,5) ortaöğretim ve 12'si (%15) yükseköğretim mezunudur. LİE ve ME'de tanı alan hastalarda ise 18'i (%22) eğitim düzeyi olmayan, 42'si (%51,2) ilköğretim, 15'i (%18,3) ortaöğretim ve 7'si (%8,5) yükseköğretim mezunudur. Farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarının eğitim durumları arasında gözlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(3)} = 1,79$, p >,05).



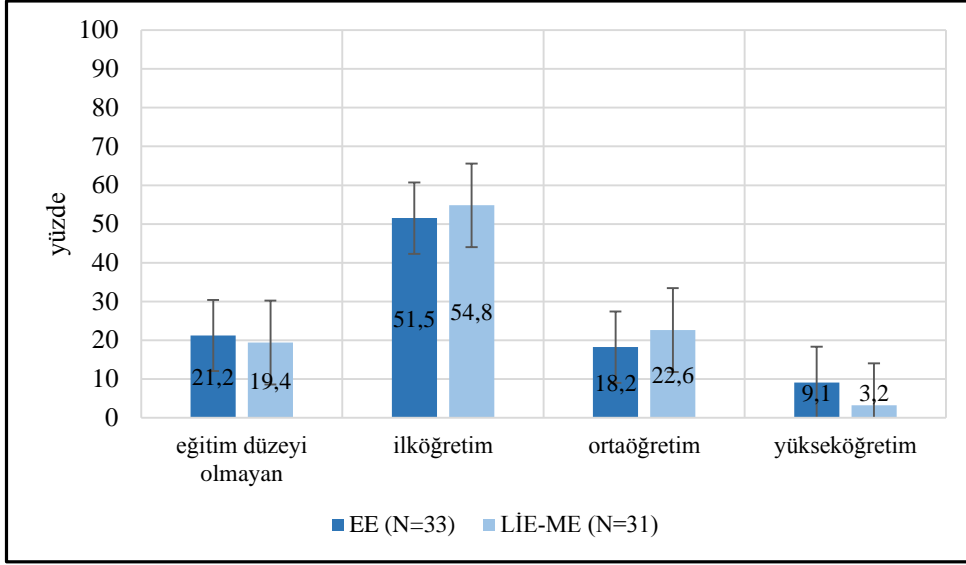
Grafik 6: Meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre dağılımı

Tablo 6: Meme kanseri evreleri ile eğitim durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Eğitim Durumu				Toplam
	eğitim düzeyi olmayan	ilköğretim	ortaöğretim	yükseköğretim	
EE n(%)	18(22,5)	36(45)	14(17,5)	12(15)	80(100)
LİE-ME n(%)	18(22)	42(51,2)	15(18,3)	7(8,5)	82(100)
Toplam	36(22,2)	78(48,1)	29(17,9)	19(11,7)	162(100)

$\chi^2 = 1,79$, sd = 3, p = ,62

2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 7 ve Tablo 7’de verilmiştir. Buna göre EE’de tanı alan hastaların 7’si (%21,2) eğitim düzeyi olmayan, 17’si (%51,5) ilköğretim mezunu, 6’sı (%18,2) ortaöğretim mezunu, 3’ü (%9,1) yükseköğretim mezunudur. LİE ve ME’de tanı alan hastalarda ise 6’sı (%19,4) eğitim düzeyi olmayan, 17’si (%54,8) ilköğretim, 7’si (%22,6) ortaöğretim ve 1’i (%3,2) yükseköğretim mezundur. 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(3)} = 1,1$, p >,05) (Grafik 7, Tablo 7).



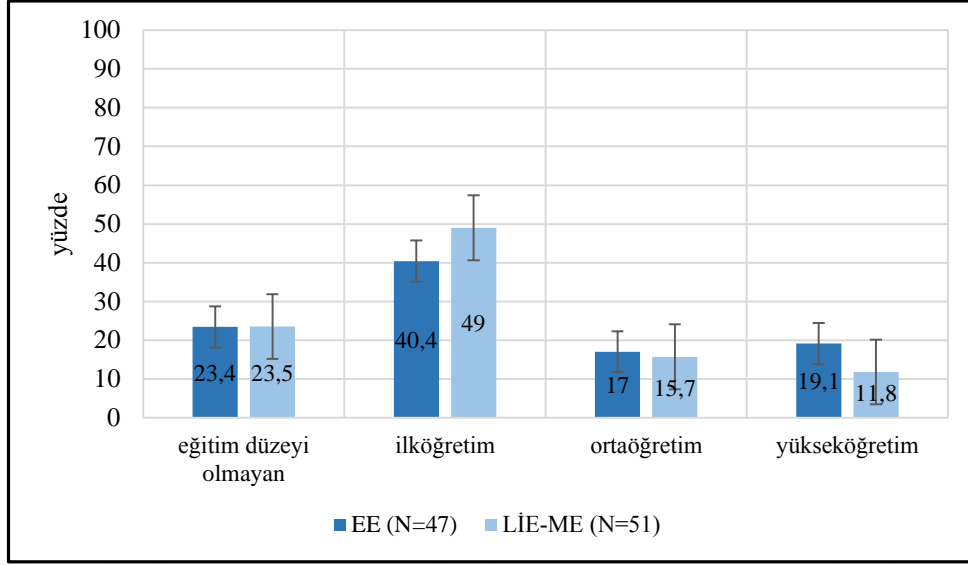
Grafik 7: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre dağılımı

Tablo 7: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile eğitim durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Eğitim Durumu				Toplam
	eğitim düzeyi olmayan	ilköğretim	ortaöğretim	yükseköğretim	
EE n(%)	7(21,2)	17(51,5)	6(18,2)	3(9,1)	33(100)
LİE-ME n(%)	6(19,4)	17(54,8)	7(22,6)	1(3,2)	31(100)
Toplam	13(20,3)	34(53,1)	13(20,3)	4(6,3)	64(100)

$\chi^2 = 1,1$, sd = 3, p = ,78

2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 8 ve Tablo 8’de verilmiştir. Buna göre EE’de tanı alan hastaların 11’i (%23,4) eğitim düzeyi olmayan, 19’u (%40,4) ilköğretim, 8’i (%17) ortaöğretim ve 9’u (%19,1) yükseköğretim mezunudur. LİE ve ME’de tanı alan hastalarda ise 12’si (%23,5) eğitim düzeyi olmayan, 25’i (%49) ilköğretim, 8’i (%15,7) ortaöğretim ve 6’sı (11,8) yükseköğretim mezunudur. 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin χ^2 testi sonuçları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(3)} = 1,3$, p >,05) (Grafik 8, Tablo 8).



Grafik 8: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin eğitim durumuna göre dağılımı

Tablo 8: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile eğitim durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları

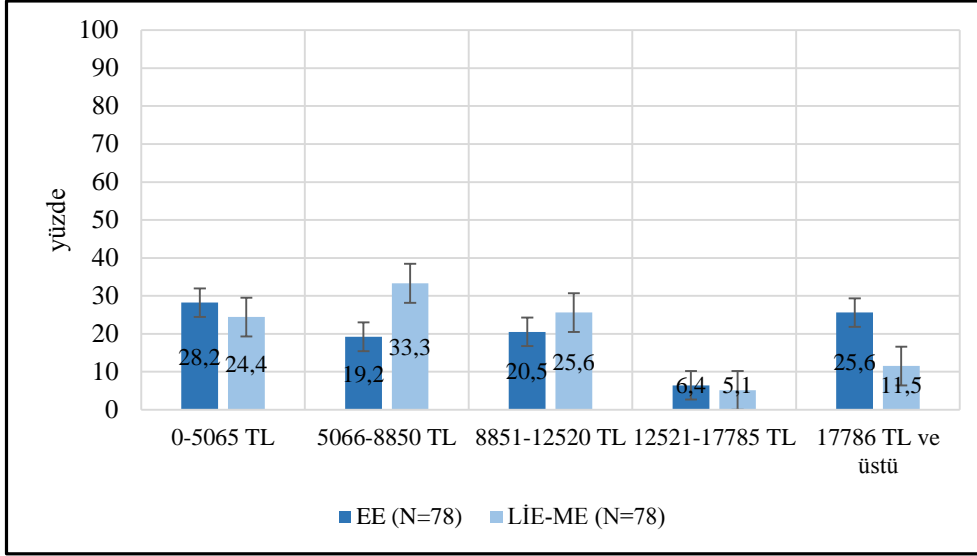
Evre	Eğitim Durumu				Toplam
	eğitim düzeyi olmayan	ilköğretim	ortaöğretim	yükseköğretim	
EE n(%)	11(23,4)	19(40,4)	8(17)	9(19,1)	47(100)
LİE-ME n(%)	12(23,5)	25(49)	8(15,7)	6(11,8)	51(100)
Toplam	23(23,5)	44(44,9)	16(16,3)	15(15,3)	98(100)

$\chi^2 = 1,3$, sd = 3, p = ,73

Meme kanseri evreleri ve eğitim durumu arasındaki ilişki tanı yılına göre incelendiğinde ise, farklı meme kanseri evrelerindeki hastaların eğitim durumları arasındaki farkın tanı yılına göre istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($\chi^2_{(3)} = 1,79$, p = ,62).

4.5. Meme kanseri ve gelir durumu arasındaki ilişki ile ilgili bulgular

Meme kanseri evrelerinin gelir durumuna göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 9 ve Tablo 9’da verilmiştir. Farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarının gelir durumları arasında gözlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(4)} = 7,9$, p >,05).



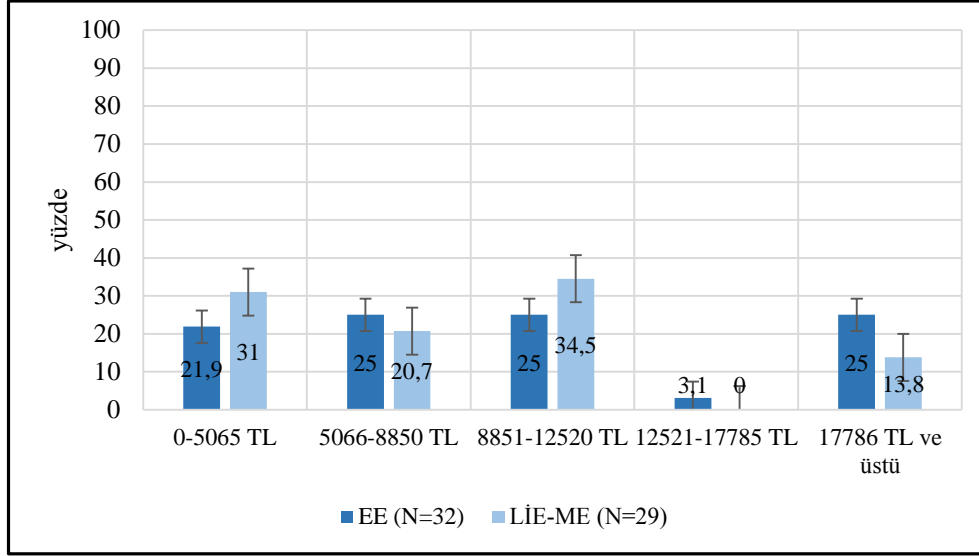
Grafik 9: Meme kanseri evrelerinin gelir durumuna göre dağılımı

Tablo 9: Meme kanseri evreleri ile gelir durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Gelir Durumu					Toplam
	0-5065₺	5066-8850₺	8851-12520₺	12521-17785₺	17786₺ ve üstü	
EE n(%)	22(28,2)	15(19,2)	16(20,5)	5(6,4)	20(25,6)	78(100)
LİE-ME n(%)	19(24,4)	26(33,3)	20(25,6)	4(5,1)	9(11,5)	78(100)
Toplam	41(26,3)	41(26,3)	36(23,1)	9(5,8)	29(18,6)	156(100)

$\chi^2 = 7,9$, sd = 4, p = ,10

2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin gelir durumuna göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 10 ve Tablo 10'da verilmiştir. Farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarının gelir durumları arasında gözlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(4)} = 2,1$, p >,05).



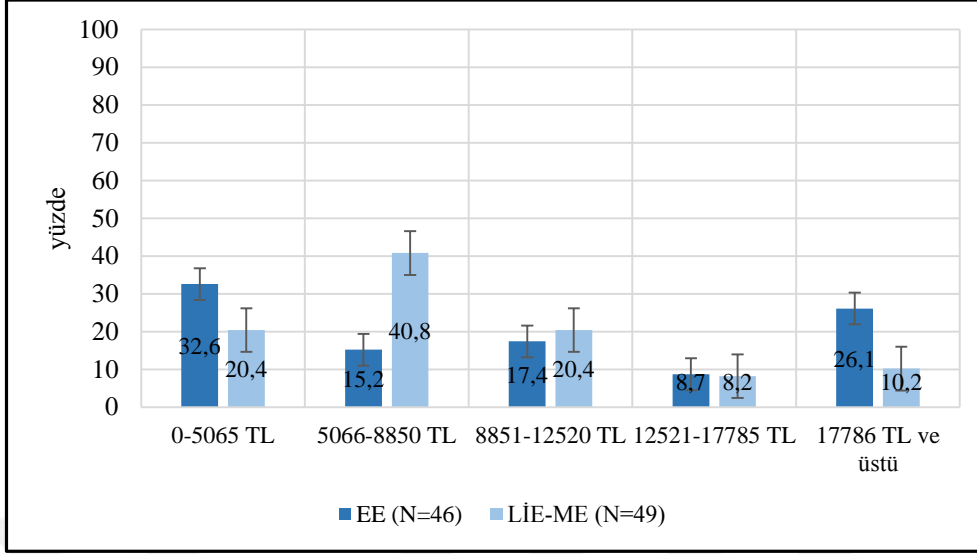
Grafik 10: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin gelir durumuna göre dağılımı

Tablo 10: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile gelir durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Gelir Durumu					Toplam
	0-5065₺	5066-8850₺	8851-12520₺	12521-17785₺	17786₺ ve üstü	
EE n(%)	7(21,9)	8(25)	8(25)	1(3,1)	8(25)	32(100)
LİE-ME n(%)	9(31)	6(20,7)	10(34,5)	0(0)	4(13,8)	29(100)
Toplam	16(26,2)	14(23)	18(29,5)	1(1,6)	12(19,7)	61(100)

$\chi^2 = 2,1$, sd = 4, p =,57

2014-2016 yılları arasında gelir durumu 0-5065₺ olanların oranı EE’de %32,6, LİE-ME’de %20,4’tür. Gelir durumu 5066-8850₺ olanların oranı EE’de %15,2, LİE-ME’de %40,8’dir. 8851-12520₺ gelir aralığında olan hastaların oranı EE’de %17,4, LİE-ME’de %20,4’tür. Gelir durumu 12521-17785₺ olan hastaların oranı EE’de %8,7, LİE-ME’de %8,2; gelir durumu 17786₺ ve üstündeki hastaların oranı ise EE’de %26,1 iken, LİE-ME’de %10,2 olduğu görülmüştür (Grafik 11). Buna göre LİE-ME’de, kişi başına düşen yıllık geliri düşük 2/5’lik dilimde yer alan hastaların %60’lık bir kısmı oluşturdukları görülmektedir. 2014-2016 yılları arasında farklı meme kanseri evrelerindeki hastaların kişi başına düşen yıllık gelirlerinde gözlenen bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($\chi^2_{(4)} = 10,28$, p <,05) (Tablo 11). 2014-2016 yılları arasında LİE ve ME’de saptanmış olan hastaların gelir durumlarının EE’de saptanmış olan hastalara göre daha düşük olduğu, meme kanseri evreleri ile kişi başına düşen yıllık gelir miktarları arasında anlamlı bir ilişki olduğu söylenebilir.



Grafik 11: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin gelir durumuna göre dağılımı

Tablo 11: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile gelir durumu değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Gelir Durumu					Toplam
	0-5065₺	5066-8850₺	8851-12520₺	12521-17785₺	17786₺ ve üstü	
EE n(%)	15(32,6)	7(15,2)	8(17,4)	4(8,7)	12(26,1)	46(100)
LİE-ME n(%)	10(20,4)	20(40,8)	10(20,4)	4(8,2)	5(10,2)	49(100)
Toplam	25(26,3)	27(28,4)	18(18,9)	8(8,4)	17(17,9)	95(100)

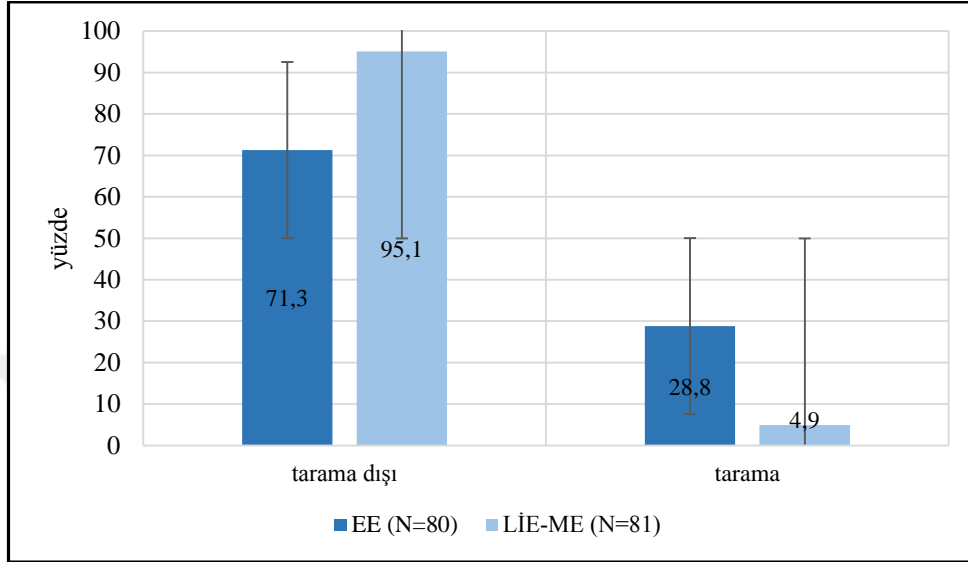
$\chi^2 = 10,28$, sd = 4, p = ,04

Meme kanseri evreleri ve gelir durumu arasındaki ilişki tanı yılına göre incelendiğinde ise, farklı meme kanseri evrelerindeki hastaların gelir durumları arasındaki farkın tanı yılına göre istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($\chi^2_{(4)} = 7,90$, p = ,10).

4.6. Meme kanseri ve tanı şekli arasındaki ilişki ile ilgili bulgular

Meme kanseri tanısı koyulan hastalar arasında, tanı şekli tarama dışı olanların oranı EE’de %71,3, LİE-ME’de %95,1’dir. Tanı şekli tarama olan hastalara bakıldığında ise EE’de %28,8 olan bu oranın LİE-ME’de %4,9’a düştüğü görülmüştür (Grafik 12). Buna göre LİE-ME’de tanı şekli tarama olanların oranının oldukça düşük olduğu; buna bağlı olarak aynı evrede tanı şekli tarama dışı olanların oranının belirgin bir şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Farklı meme kanseri evrelerdeki hastaların

tanı şekillerinde gözlenen bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($\chi^2_{(1)} = 16,4$, $p <,01$) (Tablo 12). Hastaların meme kanseri evreleri ile tanı şekli arasında anlamlı bir ilişki vardır denilebilir.



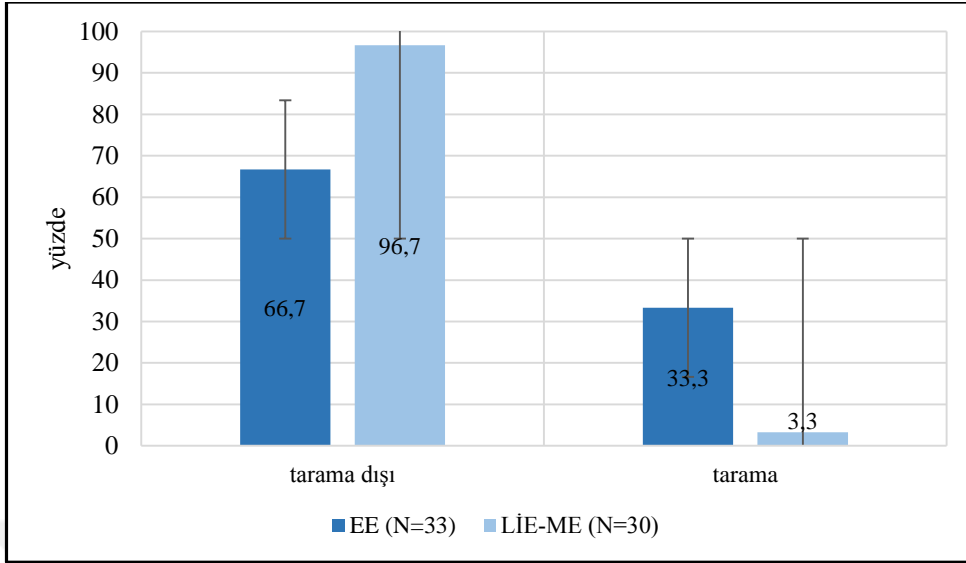
Grafik 12: Meme kanseri evrelerinin tanı şekline göre dağılımı

Tablo 12: Meme kanseri evreleri ile tanı şekli değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Tanı Şekli		Toplam
	tarama dışı	tarama	
EE n(%)	57(71,3)	23(28,8)	80(100)
LİE-ME n(%)	77(95,1)	4(4,9)	81(100)
Toplam	134(83,2)	27(16,8)	161(100)

$\chi^2 = 16,4$, $sd = 1$, $p = ,00$

2010-2012 yılları arasında tanı şekli tarama dışı olanların oranı EE'de %66,7 iken, LİE-ME'de %96,7'dir. Tanı şekli tarama olanlara bakıldığında ise EE'de %33,3 olan bu oran LİE-ME'de %3,3'e düşmüştür (Grafik 13). Buna göre EE ve LİE-ME'nin her ikisinde de, hastalığın tanı şekli olarak tarama dışının ön plana çıktığı, bununla birlikte LİE-ME'de tarama ile tanı konulan hasta oranının oldukça düşük olduğu görülmektedir. Buna ilave olarak tanı şekli tarama olan hastaların oranı EE'de oldukça yüksektir. 2010-2012 yılları arasında farklı meme kanseri evrelerindeki hastaların tanı şekillerinde gözlenen bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($\chi^2_{(1)} = 9,17$, $p <,01$) (Tablo 13). 2010-2012 yılları arasında, hastaların meme kanseri evreleri ile tanı şekilleri arasında anlamlı bir ilişki vardır denilebilir.



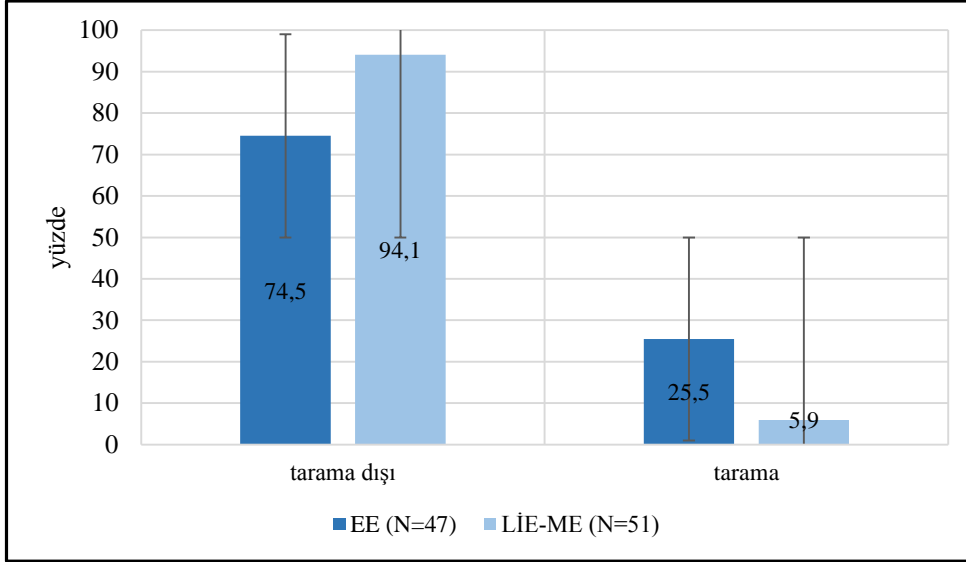
Grafik 13: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin tanı şekline göre dağılımı

Tablo 13: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile tanı şekli değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Tanı Şekli		Toplam
	tarama dışı	tarama	
EE n(%)	22(66,7)	11(33,3)	33(100)
LİE-ME n(%)	29(96,7)	1(3,3)	30(100)
Toplam	51(81)	12(19)	63(100)

$\chi^2 = 9,17$, sd = 1, p = ,00

2014-2016 yılları arasında tanı şekli tarama dışı olanların oranı EE’de %74,5 iken, bu oranın LİE-ME’de %94,1’e çıktığı görülmektedir. Tanı şekli tarama olanlara bakıldığında ise EE’de %25,5 olan bu oran LİE-ME’de %5,9’a düşmüştür (Grafik 14). Buna göre EE ve LİE-ME’nin her ikisinde de, hastalığın tanı şekli olarak tarama dışı ön plana çıktığı görülmektedir. Ayrıca, tanı şekli tarama olan hastaların oranı EE’de, LİE-ME’ye göre oldukça yüksektir. 2014-2016 yılları arasında farklı meme kanseri evrelerindeki hastaların tanı şekillerinde gözlenen bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($\chi^2_{(1)} = 7,29$, p <,05) (Tablo 14). 2014-2016 yılları arasında, hastaların meme kanseri evreleri ile tanı şekilleri arasında anlamlı bir ilişki vardır denilebilir.



Grafik 14: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin tanı şekline göre dağılımı

Tablo 14: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile tanı şekli değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Tanı Şekli		Toplam
	tarama dışı	tarama	
EE n(%)	35(74,5)	12(25,5)	47(100)
LİE-ME n(%)	48(94,1)	3(5,9)	51(100)
Toplam	83(84,7)	15(15,3)	98(100)

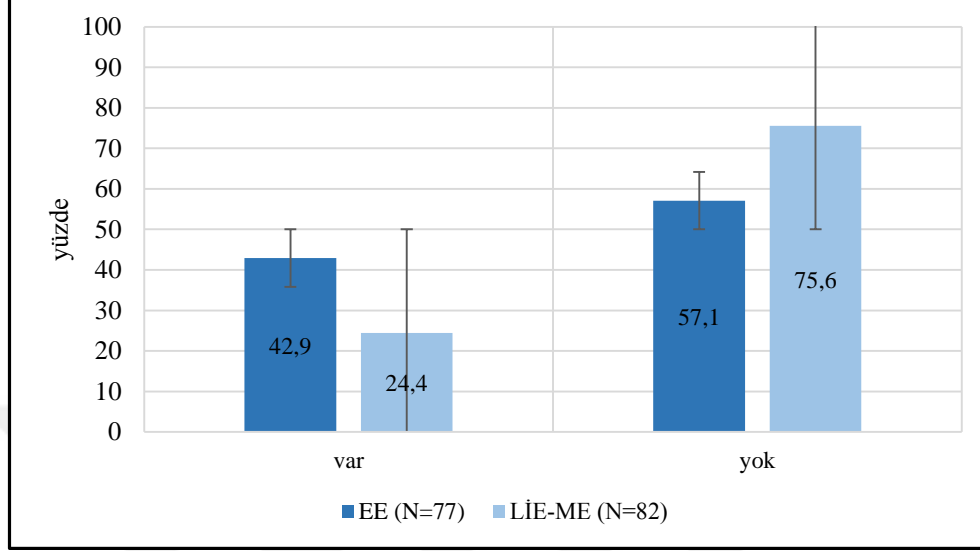
$\chi^2 = 7,29$, $sd = 1$, $p = ,01$

Meme kanseri evreleri ve tanı şekli arasındaki ilişki tanı yılına göre incelendiğinde ise, farklı meme kanseri evrelerindeki hastaların tanı şekilleri arasındaki farkın tanı yılına göre istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($\chi^2_{(1)} = 16,35$, $p = ,00$).

4.7. Meme kanseri ve ailede sağlık çalışanı olma arasındaki ilişki ile ilgili bulgular

Meme kanseri tanısı koyulan hastalar arasında, ailelerinde sağlık çalışanı olanların oranı EE'de %42,9 iken, bu oran LİE-ME'de %24,4'e düşmüştür. Ailelerinde sağlık çalışanı olmayanlara bakıldığında ise EE'de %57,1 olan bu oranın LİE-ME'de %75,6'ya çıktığı görülmüştür (Grafik 15). Buna göre EE ve LİE-ME'deki hastaların ailelerinde sağlık çalışanı olmamasının ön plana çıktığı; bunun LİE-ME'de daha belirgin olduğu görülmektedir. Farklı meme kanseri evrelerdeki hastaların ailede sağlık çalışanı olma durumlarında gözlenen bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı

olduğu bulunmuştur ($\chi^2_{(1)} = 6,1, p <,05$) (Tablo 15). Hastaların meme kanseri evreleri ile ailede sağlık çalışanı olma durumları arasında anlamlı bir ilişki vardır denilebilir.



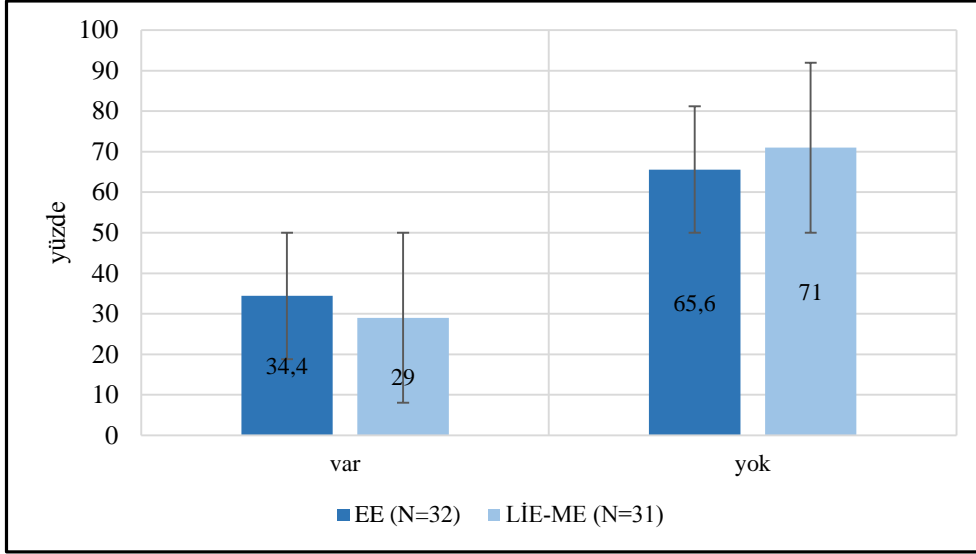
Grafik 15: Meme kanseri evrelerinin ailede sağlık çalışanı olma durumuna göre dağılımı

Tablo 15: Meme kanseri evreleri ile ailede sağlık çalışanı olma değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Ailede Sağlık Çalışanı		Toplam
	var	yok	
EE n(%)	33(42,9)	44(57,1)	77(100)
LİE-ME n(%)	20(24,4)	62(75,6)	82(100)
Toplam	53(33,3)	106(66,7)	159(100)

$\chi^2 = 6,1, sd = 1, p =,01$

2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin ailede sağlık çalışanı olma durumuna göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 16 ve Tablo 16'da verilmiştir. Farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarının ailede sağlık çalışanı olma durumları arasında gözlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(1)} =,21, p >,05$).



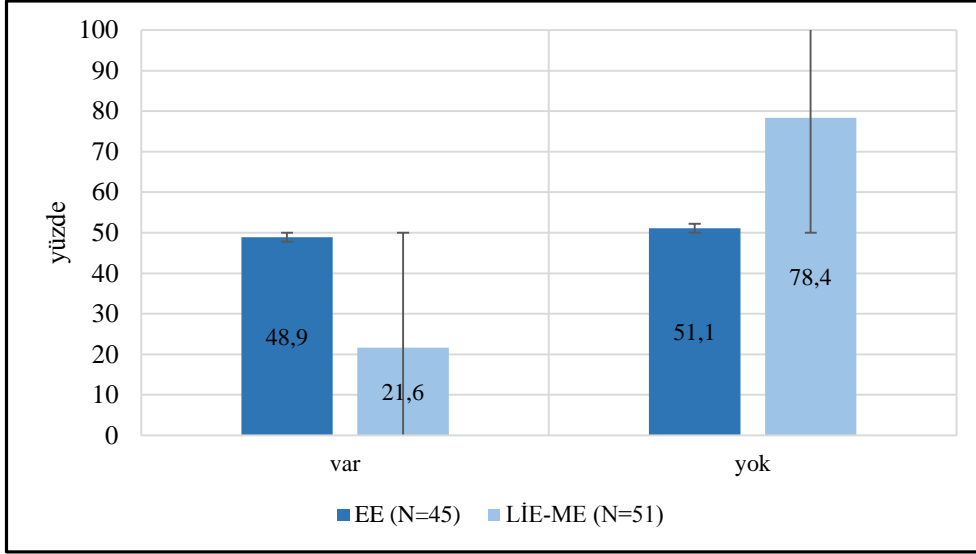
Grafik 16: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin ailede sağlık çalışanı olma durumuna göre dağılımı

Tablo 16: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile ailede sağlık çalışanı olma değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Ailede Sağlık Çalışanı		Toplam
	var	yok	
EE n(%)	11(34,4)	21(65,6)	32(100)
LİE-ME n(%)	9(29)	22(71)	31(100)
Toplam	20(31,7)	43(68,3)	63(100)

$\chi^2 = ,21$, sd = 1, p = ,65

2014-2016 yılları arasında ailesinde sağlık çalışanı olanların oranı EE'de %48,9 iken, bu oranın LİE-ME'de %21,6'ya düştüğü; ailesinde sağlık çalışanı olmayan hastalara bakıldığında ise EE'de %51,1 olan bu oranın LİE-ME'de %78,4'e çıktığı görülmüştür (Grafik 17). Ailesinde sağlık çalışanı olmayan hastaların oranı her iki evrede de yüksektir, ancak LİE-ME'de ailesinde sağlık çalışanı olmayan hastaların oranı belirgin bir şekilde yüksektir. 2014-2016 yılları arasında farklı meme kanseri evrelerindeki hastaların ailede sağlık çalışanı olma durumlarında gözlenen bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($\chi^2_{(1)} = 7,91$, p <,05) (Tablo 17).



Grafik 17: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin ailede sağlık çalışanı olma durumuna göre dağılımı

Tablo 17: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile ailede sağlık çalışanı olma değişkeni için χ^2 testi sonuçları

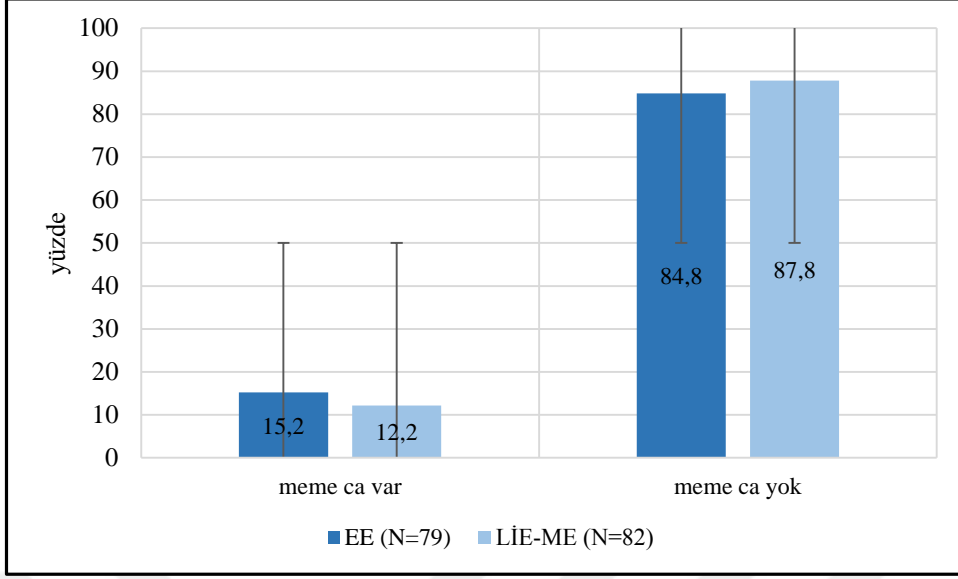
Evre	Ailede Sağlık Çalışanı		Toplam
	var	yok	
EE n(%)	22(48,9)	23(51,1)	45(100)
LİE-ME n(%)	11(21,6)	40(78,4)	51(100)
Toplam	33(34,4)	63(65,6)	96(100)

$\chi^2 = 7,91$, sd = 1, p = ,01

Meme kanseri evreleri ve ailede sağlık çalışanı olma durumu arasındaki ilişki tanı yılına göre incelendiğinde ise, farklı meme kanseri evrelerindeki hastaların ailede sağlık çalışanı olma durumları arasındaki farkın tanı yılına göre istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($\chi^2_{(1)} = 6,10$, p = ,01).

4.8. Meme kanseri ve aile öyküsü arasındaki ilişki ile ilgili bulgular

Meme kanseri evrelerinin aile öyküsüne göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin χ^2 testi sonuçları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(1)} = ,31$, p > ,05) (Grafik 18, Tablo 18).



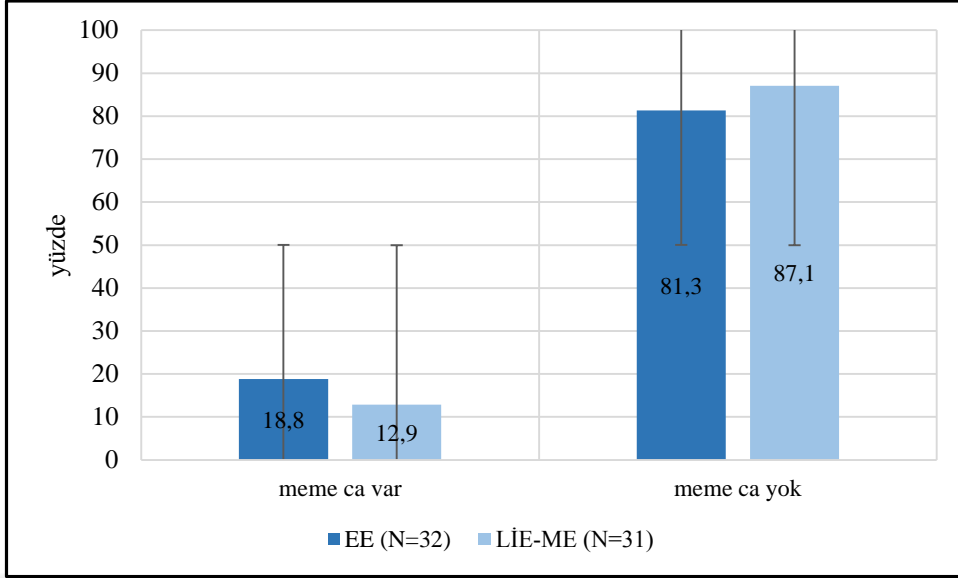
Grafik 18: Meme kanseri evrelerinin aile öyküsü durumuna göre dağılımı

Tablo 18: Meme kanseri evreleri ile aile öyküsü değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Aile Öyküsü		Toplam
	Meme ca var	Meme ca yok	
EE n(%)	12(15,2)	67(84,8)	79(100)
LİE-ME n(%)	10(12,2)	72(87,8)	82(100)
Toplam	22(13,7)	139(86,3)	161(100)

$\chi^2 = ,31$, sd = 1, p = ,58

2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin aile öyküsü durumuna göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 19 ve Tablo 19’da verilmiştir. Farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarının aile öyküsü durumları arasında gözlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(1)} = ,4$, p >,05).



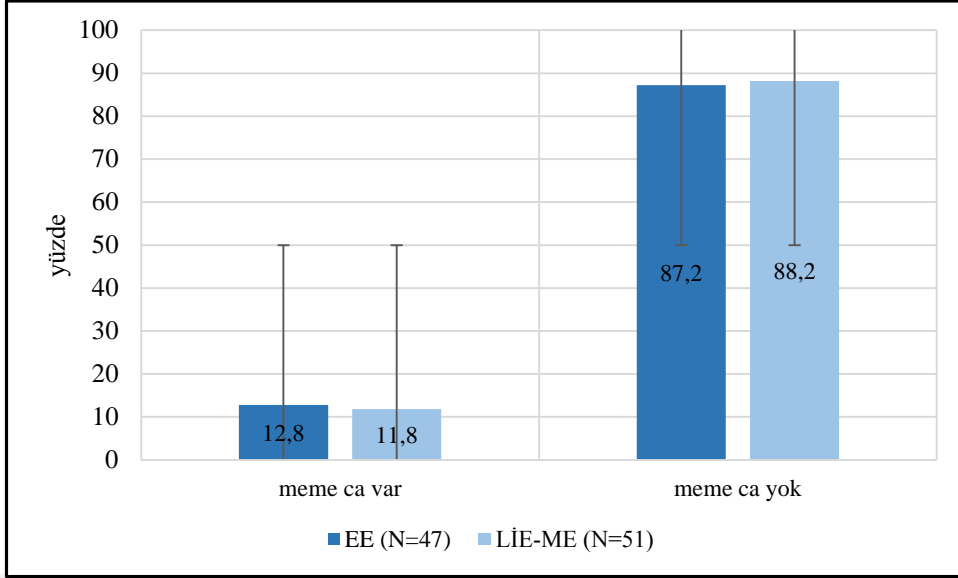
Grafik 19: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evrelerinin aile öyküsü durumuna göre dağılımı

Tablo 19: 2010-2012 yılları arasında meme kanseri evreleri ile aile öyküsü değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Aile Öyküsü		Toplam
	Meme ca var	Meme ca yok	
EE n(%)	6(18,8)	26(81,3)	32(100)
LİE-ME n(%)	4(12,9)	27(87,1)	31(100)
Toplam	10(15,9)	53(84,1)	63(100)

$\chi^2 = 4,4$, sd = 1, p = ,53

2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin aile öyküsü durumuna göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yüzdeler ve χ^2 testi sonuçları Grafik 20 ve Tablo 20’de verilmiştir. Farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarının aile öyküsü durumları arasında gözlenen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($\chi^2_{(1)} = ,02$, p >,05).



Grafik 20: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evrelerinin aile öyküsü durumuna göre dağılımı

Tablo 20: 2014-2016 yılları arasında meme kanseri evreleri ile aile öyküsü değişkeni için χ^2 testi sonuçları

Evre	Aile Öyküsü		Toplam
	Meme ca var	Meme ca yok	
EE n(%)	6(12,8)	41(87,2)	47(100)
LİE-ME n(%)	6(11,8)	45(88,2)	51(100)
Toplam	12(12,2)	86(87,8)	98(100)

$\chi^2 = ,02$, sd = 1, p = ,88

Meme kanseri evreleri ve aile öyküsü arasındaki ilişki tanı yılına göre incelendiğinde ise, farklı meme kanseri evrelerindeki hastaların aile öyküleri arasındaki farkın tanı yılına göre istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($\chi^2_{(1)} = ,31$, p = ,60).

5. TARTIŞMA

5.1. Meme Kanseri Evrelerine İlişkin Değerlendirme

Bu çalışmada, meme kanseri tanısı konulan hastalarda tanı anındaki evreler %51 EE, %42 LİE, %8 ME şeklindedir. Erken evrede tanı alan hastaların oranı daha yüksektir; sonra sırası ile LİE ve ME'deki hastalar gelmektedir. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015 verilerine göre, meme kanseri evreleri %45,5 lokalize, %43 bölgesel ve %11.5 uzak evre olarak bildirilmiştir (2). Çalışmamızdaki bulgular Türkiye Kanseri İstatistikleri (2015) bulguları ile benzerdir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (SEER) programı 2008-2014 verilerine göre ABD'de meme kanseri hastalarının tanı anındaki evreleri tüm ırklar birlikte incelendiğinde %62 lokalize, %31 bölgesel, %6 uzak evre ve %2 evresi bilinmeyen şeklindedir (150). Birleşik Krallık'da ise Kanseri Araştırmaları - 2015 verilerine göre evresi bilinen meme kanseri hastalarının çoğu erken evrede tanı almıştır. Bu verilere göre hastaların %79-87'si evre 1 veya 2, %13-21'i evre 3 veya 4'te tanı almıştır. Hastaların %6-%7'si ise tanı anında metastatik olduğu belirtilmiştir (151-153). Çalışmamızda erken evrede tanı alan meme kanseri hasta oranları ABD ve Birleşik Krallık'daki oranlardan düşüktür. 2000-2007 yılları arasında Avustralya, Kanada, Danimarka, Norveç, İsveç ve Birleşik Krallık'ta yaşayan 257362 meme kanserli kadın hastanın dahil edildiği ve tanı anındaki evre ile sağkalımın incelendiği toplum tabanlı bir çalışmada hastaların tanı anındaki evreleri en fazla lokalize, sonra bölgesel ve en az sıklıkta uzak evre şeklindedir (154). Asya-Pasifik bölgesinde meme kanseri insidans ve mortalitesini inceleyen başka bir çalışmada Yeni Güney Galler ile Avusturalya (%51) ve Güney Kore'de (%56) vakaların yarısından çoğunun lokalize evrede tanı aldığı bildirilmiştir. Japonya (%47) ve Avustralya'nın Queensland eyaletinde (%48) evre 1'de tanı alan hastaların oranı yüksek, Singapur, Pekin ve Hong-Kong'ta evre 1'de tanı alan hastaların oranı ise (%27-%31) daha düşüktür. Tayland ve Malezya'da ise lokalize evrede tanı alan hastaların oranları düşüktür (155).

Az gelişmiş ülkelerde meme kanseri daha çok ileri evrede tanı almaktadır. Sahra-altı Afrika'da meme kanserli hastaların tanı anındaki evrelerini inceleyen bir meta analizde hastaların büyük bir kısmının evre 3-4'te tanı aldığı belirlenmiştir (156). Hindistan Ulusal Kanseri Enstitüsü'nün sonuçlarına bakıldığında ise, hastaların %

76'sında tanı sırasındaki evre; evre 3 ve 4 bulunmuştur. Gana'da ise hastaların nerdeyse tamamının ileri evrede tanı aldıkları tespit edilmiştir (157). Literatürdeki çalışmaların pek çoğunda genel olarak, gelişmiş ülkelerde, erken evrede tanı alan meme kanseri hasta oranlarının, az gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Buna ek olarak literatürdeki bazı çalışmalarda, ülkelerde tanı anındaki evrelerin bölgeler ve/veya etnik gruplar arasında belirgin fark oluşturduğu da gözlemlenmiştir (155,158,159).

Bu çalışmada, meme kanserinin tanı anındaki evreleri ile ilgili bulgular meme kanserinin daha çok erken evrede tanı alması nedeni ile gelişmiş ülkelerdeki bulgular ile benzerdir; bununla birlikte erken evrede tanı alan meme kanseri hasta oranları gelişmiş ülkelere halen düşüktür. Az gelişmiş ülkelerdeki bulgulara göre ise erken evrede tanı alan hastaların oranı belirgin bir biçimde yüksektir. Bu durum, ülkemizin sosyoekonomik düzeyinin az gelişmiş ülkelere oranla daha iyi ve meme kanseri ile ilgili tarama yöntemlerinin daha uygulanabilir olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

5.2. Meme Kanseri ve Tanı Yılı Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme

Bu çalışmada, 2010-2012 ve 2014-2016 dönemleri arasında meme kanseri tanısı alan hastalar arasındaki ilişki incelendiğinde, 2010-2012 tarihleri arasında tanı alanlara göre 2014-2016 tarihleri arasında tanı alanlarda erken evrede tanı alan hastaların oranlarında %1,8'lik artış görülmüştür. Ayrıca LİE'de azalma ve ME'de artış görülmüştür, ancak bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2010'a göre meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları %44 lokalize, %47 bölgesel ve %9 uzak evre; Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014'e göre meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları %46 lokalize, %42,8 bölgesel ve %11,1 uzak evre olarak bildirilmiştir (18,160).

ACS tarafından 2017-2018'de yayınlanan rapora göre 2005-2014 yılları arasında lokalize meme kanseri insidans oranları artış göstermiştir. Bölgesel evre insidans oranları ise genelde sabit seyretmiştir. Hispanik olmayan beyazlardaki bölgesel evre insidans oranlarındaki azalmanın lokalize evredeki artış ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. Metastatik evre insidans oranları ise hispanik olmayan siyahlar dışında tüm gruplarda artmıştır. Metastatik evredeki hastaların insidans

oranlarındaki artış, evresi bilinmeyen meme kanserli hastaların insidans oranlarındaki azalma ile birlikte düşünüldüğünde ileri evre tümörlere zaman içinde daha doğru tanı konulmuş olabileceği bildirilmiştir (161).

Bizim çalışmamızda incelemenin yapıldığı her iki dönem arasında erken evrede tanı alan hastaların oranları ile ilgili sonuçlar tarama etkinliklerinin istenilen düzeyde olmaması ile ilişkilendirilebilir. Metastatik evredeki hastaların insidans oranlarındaki artışın, ileri evre tümörlere zaman içinde daha doğru tanı konulmuş olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

5.3. Meme Kanseri ve Tanı Yaşı Arasındaki Değerlendirme

Meme kanseri insidansı yaş ile birlikte artmaktadır (162). Bu çalışmada hastaların %48,1'i 25-49, %41,7'si 50-69 yaş aralığında, %10,2'si 70 yaş ve üzerinde meme kanseri tanısı almıştır. Hastaların tanı alma yaş ortalaması $51,6 \pm 12,04$ 'tür. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 verilerine göre meme kanseri tanısı alan kadınların %40,6'sının 25-49 yaş, %44,5'inin ise 50-69 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Tanı alma ortanca yaşı ise 53 olarak bulunmuştur (2). Bu çalışmada 25-49 yaş arasında tanı alan hastaların oranı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerinden daha yüksektir. Bu durum bölgesel farklılıklarla ilişkili olabilir. 70 yaş üzerindeki hasta oranlarındaki düşüklük literatür ile uyumlu saptanmıştır.

ACS raporuna göre 2010-2014 yılları arasında meme kanseri tanı alma ortanca yaşı 62'dir (163). ACS, 80 yaş ve üzerindeki meme kanseri insidans oranındaki düşüklüğün, bu yaş grubundaki tarama oranlarındaki düşüklük veya bu hastalara 80 yaşından önce tanı konulması ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. 1990'ların ortalarından itibaren 50 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri insidans oranları yavaşça artmaktadır (%0,2/yıl) (164). Meme kanserinin tanı yaşı ve evre ile ilişkili bulguları incelendiğinde bu çalışmada hem EE hem de LİE-ME'de tanı alan hastalarda 25-49 yaş arası hastaların oranı yüksek olmakla birlikte meme kanseri evreleri yaşa göre değişiklik göstermemiştir. Her iki dönem ayrı ayrı incelendiğinde (2010-2012 ve 2014-2016) EE'de tanı alan hastalarda 25-49 yaş arası hastaların oranı yüksektir. Her iki dönemde de EE'de tanı alan hastalarda genç hastaların oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. LİE-ME'ye bakıldığında ise 2010-2012 yılları arasında 25-49 yaş arası hastaların oranı yüksek iken 2014-2016 yılları arasında 50-69 yaş aralığında olan

hastaların oranının yüksek olduğu görülmüştür; buna rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda meme kanserinin tanı yaşı ve evre ile ilişkili bulguları incelendiğinde ABD’de tanı anında metastatik hastalık ile başvuran kadınların daha çok ileri yaşlarda olduğu belirtilmiştir (165). İngiltere’de ileri evrede tanı alan hastalarda 80 yaş ve üzerindeki oran (%23); 60-79 yaş (%15) ve 15-59 yaş (%16) ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (166).

5.4. Meme Kanseri ve Eğitim Durumu Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme

Bu çalışmada eğitim kademeleri için evrelere bakıldığında yükseköğretim mezunlarında EE oranı daha yüksek iken (EE %63, LİE-ME %37), ilköğretimde düşüktür (EE %46, LİE-ME %54). Türkiye’de çok merkezli bir çalışmada 50 yaşın üzerinde, düzenli olarak jinekolojik muayeneye katılan ve eğitim düzeyi yüksek bireylerin mamografi çekirme oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (167). Tanas (2013) çalışmasında meme kanseri hastalarının eğitim durumu ile tanı anındaki evreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (168). Seyhan (2013) çalışmasında meme kanseri tanılı hastalardan lise-üniversite mezunu olanların çoğunluğunun meme kanseri tanısı almadan önce erken tanı tarama yöntemi kullandığını tespit etmiştir; bu oran diğer gruplar içerisinde en yüksektir (169). Türkiye’de akademisyen kadınlar ve ev hanımlarının meme kanseri riskinin ve tarama ile ilgili davranışlarının incelendiği bir çalışmada 5 yıl içinde ve yaşam boyu meme kanseri gelişme olasılığı akademisyen olan kadınlarda daha yüksek saptanmıştır. Kendi kendine meme muayenesi, klinik meme muayenesi ve mamografi çekirme sıklığı akademisyenlerde daha yüksek olduğu ancak bu oran hala %50’nin altında olduğu bildirilmiştir (170). İtalya’da operabl meme kanserli hastalarda tanıda gecikmeye neden olabilecek faktörlerin incelendiği bir çalışmada, gecikmenin yaş ve eğitim düzeyi ile ilişkili olduğu, 65 yaş üzerinde ve eğitim düzeyi 5 yıl ve altında olan hastalarda daha yüksek risk olduğu saptanmıştır (171). ABD’de meme kanseri tanı anındaki evreleri, ırk ve sosyoekonomik faktörlerin incelendiği başka bir çalışmada ise hem siyah hem beyazlarda eğitim düzeyi ve gelir seviyesindeki artış, ileri evre meme kanserinde azalma ile kendini göstermiştir (172).

Literatürdeki bulgular incelendiğinde eğitim düzeyi ile meme kanseri tanısını erken evrede alma arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmektedir. Eğitim düzeyi arttıkça, erken evrede tanı alma oranı artmaktadır. Bu çalışmadaki bulgular ile karşılaştırıldığında benzer sonuçların elde edildiği söylenebilir.

5.5. Meme Kanseri ve Gelir Durumu Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme

Bu çalışmadaki meme kanserli hastaların çoğunluğunu düşük ve orta gelir düzeyine sahip hastalar oluşturmuştur. Tanı anındaki evre ve gelir durumu arasında 2010-2012 yılları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. 2014-2016 yılları arasında ise, LİE-ME'de tanı alan hastaların çoğunluğunu düşük gelir düzeyine sahip hastalar oluşturmuştur; gelir düzeylerine göre evrelere bakıldığında ise en yüksek gelir düzeyine sahip olan hastalarda EE oranı daha yüksek saptanmıştır ve bu sonuç anlamlı bulunmuştur. Buna göre düşük gelir düzeyine sahip olmanın meme kanserinin daha ileri evrelerde tanı almasına neden olduğu söylenebilir. Bu sonuçlar gelir düzeyi daha yüksek olan bireylerde meme kanseri tarama programlarına katılım, semptomları fark edebilme, fark edildiğinde sağlık kuruluşuna başvuru ve sonrasındaki süreci yönetebilme ile ilgili özelliklerinin daha iyi olması ile ilişkilendirilebilir. ABD Oregon eyaletinde yapılan bir çalışmada ileri evre meme kanseri ile yoksulluk düzeyi arasında yüksek düzeyde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu sonuç ırk/etnisite ve yaştan etkilenmemiştir (158). İngiltere'de daha yoksul bölgelerde meme kanseri daha ileri evrelerde tanı almaktadır. Yine İngiltere'de ileri derecede yoksul olan bölgelerde meme kanserinin evre 3-4'de tanı alma oranı %20 olmasına karşılık daha az yoksul bölgelerde bu oran %15 bulunmuştur (166). ABD'de meme kanseri tanı anındaki evre, ırk ve sosyoekonomik düzey ilişkisinin incelendiği bir çalışmada gelir seviyesindeki artış (hem siyah hem beyaz kadınlarda) tanı anında ileri evre meme kanseri eğiliminde azalmaya neden olmuştur (172). Bahsedilen çalışmalar bizim çalışmamızdaki sonuçları destekler niteliktedir.

5.6. Meme Kanseri ve Tanı Şekli Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme

Bu çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğu tarama dışı yöntemler ile tanı almıştır. Her iki dönem kendi içerisinde değerlendirildiğinde (2010-2012, 2014-2016) LİE-ME'de tanı alan hastaların tamamına yakınının tanı şekli tarama dışıdır. Tarama ile tanı alan hastaların EE'de tanı alma oranı %85, LİE-ME'de tanı alma oranı %15'tir. Dönemler birbirleriyle karşılaştırıldığında tarama ile tanı konulan meme kanseri oranları 2014-2016 yılları arasında, 2010-2012 yılları arasındaki değerlere göre azalmıştır. EE'de tanı alan hastalarda tarama ile tanı alma oranı 2014-2016 yılında 2010-2012'ye göre azalmıştır. Buradan hareketle meme kanseri taraması ile ilgili eksikliklerimizin olduğu ve bu durumun zaman içerisinde değişmediği söylenilebilir. Bu eksiklikler hasta, çevre ve sağlık sistemi kaynaklı olabilir. Bu değişkenler ile ilgili verilere ihtiyaç vardır. Türkiye'de Bahçeşehir toplum tabanlı mamografi tarama programı sonuçlarına göre tarama ile in-situ ve erken evre meme kanseri oranlarının arttığı gösterilmiştir (173). Bu sonuç toplum tabanlı tarama programlarının önemini vurgulamaktadır.

Türkiye'de meme kanseri tedavisinde gecikmeye etki eden faktörlerin incelendiği bir çalışmada meme kanseri tanısı ağırlıklı olarak semptom verdikten sonra konulmuştur (% 67); memede kitle en sık görülen semptomdur (%75.2), düzenli kontrol veya fırsatçı mamografi ile tanı sırasıyla % 10.9 ve % 21.8 olarak saptanmıştır (174). Burada da bizim çalışmamızda olduğu gibi tarama ile tanı koyulan hasta oranlarının düşüklüğü dikkat çekicidir. Norveç'te 1996 ve 2007 yılları arasında, 50-69 yaş arası tarama programına davet edilen 640,347 kadın için evre-spesifik meme kanseri insidans oranlarına bakılmıştır. Taramaya katılmış olan hastalarda duktal karsinoma insitu insidansı, taramaya katılmamış olan hastalara göre 3 kat, invaziv meme kanseri insidansı ise 1,5 kat yüksek bulunmuştur. Evre 1 kanser insidansı taramaya katılmış olan hastalarda taramaya katılmamış olan hastalara göre 2 kat yüksek, evre 3 ve 4 kanser insidansı ise 2-3 kat düşük bulunmuştur (175). ABD'de 67 yaş ve üzerindeki kadınlarda düzenli mamografi taramaları yaptıranlar daha erken evrelerde tanı almıştır (176). Hollanda'da ileri yaş grubunda yapılmış olan bir çalışmada yine benzer sonuçlar elde edilmiştir (177). Sonuç olarak taramanın meme kanserinin erken evrede saptanmasındaki önemi büyüktür. Çalışmamızda da tarama

ile tanı alan hastaların çoğunluğunun EE'de olması bunu desteklemektedir. Ancak tarama oranlarının gelişmiş ülkelerdekinden düşük olduğu söylenebilir (178).

5.7. Meme Kanseri ve Ailesinde Sağlık Çalışanı Olma Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme

Bu çalışmada her iki dönem kendi içerisinde değerlendirildiğinde (2010-2012, 2014-2016) EE'de saptanan hastalarda ailede sağlık çalışanı olma yüzdesi, LİE-ME'ye göre daha fazladır. Ailesinde sağlık çalışanı olmanın, meme kanseri tarama programlarına katılım, meme kanseri semptomları konusunda farkındalık, semptom saptandığında hekime başvuru süresi ile ilişkili etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamız bu konuya eğilen ilk çalışmadır.

5.8. Meme Kanseri ve Aile Öyküsü Arasındaki İlişki ile İlgili Değerlendirme

Meme kanseri olma riski, birinci derece akrabalarında (anne, kız kardeş, kız çocuk) meme kanseri olanlarda 2-3 kat artar. Birinci derece akrabalarından meme kanseri olan kişi sayısı 2 ya da daha fazla ise bu risk çok daha fazladır (179). Bu çalışmada her iki dönem kendi içerisinde değerlendirildiğinde (2010-2012, 2014-2016) hastaların çoğunluğunda meme kanseri aile öyküsü yoktur ve aile öyküsünün tanı anındaki evre ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Türkiye'de örneklem sayısı bu çalışmadaki örneklem sayısından daha fazla olan, meme kanseri risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada (n=3659), meme kanseri riskinin yaş (≥ 50) ve pozitif aile hikayesi (birinci derece) ile arttığı gösterilmiştir (180). Türkiye'deki başka bir çalışmada ailesinde meme kanseri tanısı almış birinci derece akrabaları bulunan ebe ve hemşireler arasında mammografi çekirme oranı %34.8 iken, bu oran ailesinde meme kanseri tanısı almış birinci derece akrabaları olmayan ebe ve hemşireler arasında %26 olduğu belirtilmiştir. Ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirtilmektedir (181).

İngiltere'de meme kanseri ve aile hikayesi ilişkisini inceleyen bir meta-analizde herhangi bir akrabasında meme kanseri olan bir kişi için rölatif risk RR=1.9, birinci derece akraba için RR=2.1, anne için RR=2.0, kız kardeş için RR=2.3, kız

çocuk için $RR=1.8$, anne ve kız kardeş için $RR=3.6$, ikinci derece akraba için $RR=1.5$ olarak belirlenmiştir. Akrabalarının 50 yaşın altında tanı aldığı 50 yaşın altındaki kişilerde risk artmaktadır (182).



6. SONUÇ

Meme kanserinin kadınlarda en fazla görülen kanser olması ve erken tanının prognozdaki öneminden yola çıkarak yapılmış olan bu çalışma ile KTÜ Tıp Fakültesi Onkoloji Bölümü'nde 2010-2012 ve 2014-2016 yılları arasında tanı konulan meme kanseri hastalarının tanı anındaki evreleri incelenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada meme kanseri evreleri ile ilgili olarak hastaların en fazla erken evrede tanı aldıkları, her iki dönem arasında erken evrede saptanan meme kanseri hasta oranları arasındaki farklılıkların ise istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur. Ek olarak, tanı anındaki evre ile bağımsız bir takım değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir. Tanı yaşı ile ilişkili olarak hastaların tanı alma yaş ortalaması 52 ± 12 'dir ve hastaların en fazla 25-49 yaş arasında tanı aldıkları tespit edilmiştir. Hastalık evresi ve tanı anındaki yaş arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Evre ve eğitim düzeyi arasındaki ilişki anlamlı değildir. Evre ve gelir durumu arasındaki ilişki 2010-2012 yılları arasında anlamlı değildir; 2014-2016 yılları arasında ise, LİE-ME'de tanı alan hastaların çoğunluğunun düşük gelir düzeyine sahip hastalardan oluştuğu belirlenmiştir. Yine 2014-2016 yılları arasında en yüksek gelir düzeyine sahip olan hastalarda EE'de tanı alma oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Evre ve tanı şekli arasındaki ilişkide, hastaların büyük çoğunluğunun tanı şeklinin tarama dışı olduğu tespit edilmiştir. Tanının tarama ile konulduğu hastalarda EE'de tanı alma oranı daha yüksektir. Dönemler birbirleriyle karşılaştırıldığında tarama ile tanı konulan meme kanseri oranlarında azalma görülmüştür. EE'de tanı alan hastalarda tarama ile tanı alma oranı 2014-2016 yılları arasında 2010-2012'ye göre azalmıştır. EE'de tanı alan hastalarda ailede sağlık çalışanı olma oranı LİE-ME'ye göre daha yüksektir. Meme kanseri evreleri ve aile öyküsü arasındaki ilişki anlamlı değildir.

Gelişmiş ülkelerde erken evrede tanı alan meme kanseri hasta oranları artmaktadır. Toplum tabanlı tarama programları ile hedef yaş grubundaki daha fazla kişiye ulaşılmaktadır. Ülkemizde de hastaneler, sivil toplum kuruluşları, sosyal medyada meme kanseri erken tanısı ile ilgili kampanya ve bilgilendirmeler sıklıkla yer almaktadır. Ancak bireylerin farkındalık düzeyleri, endişeleri ve ihmalleri, toplum tabanlı taramanın henüz etkin düzeyde yapılamıyor olması, taramanın rutin olarak önerilmediği yaş gruplarında meme kanseri ile ilgili risk değerlendirmesi yapabilecek

ve gerekli olduğunda taramalara daha erken yaşta başlanılabilecek birimlerin eksikliği gibi etkenler daha iyi sonuçlar alınmasını engelliyor olabilir. KTÜ Tıp Fakóltesi, Doğu Karadeniz ve Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki birçok şehirde gelen hastalara hizmet vermektedir. Ülkemizde diğer coğrafi bölgelerin de dâhil edilebileceği çalışmalar ile birlikte bölgeler arasındaki farklılıklar incelenebilir.



7. KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2018: Latest global cancer data. [Internet]. 2018. Available from: <http://gco.iarc.fr/>,
2. TC Sağlık Bakanlığı HSGM. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 [Internet]. Ankara; 2018. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf
3. Young JJ, Roffers S, Ries L, Fritz A, Hurlbut A. SEER Summary Staging Manual 2000- Codes and Coding Instructions [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda; 2001. Available from: <http://seer.cancer.gov/tools/ssm/>
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11–30.
5. American Cancer Society. Breast cancer, Facts & Figures 2013-2014. American Cancer Society. Atlanta; 2013.
6. Globocan. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
7. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin* [Internet]. 2015;65(2):87–108. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262/abstract>
8. Colditz GA, Baer HJ, Tamimi RM. Breast cancer. In: D S, JF Jr F, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 995–1012.
9. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol.* 2005;34(2):405–12.
10. Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust* [Internet]. 2008;188(11):641–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18513172>

11. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The Decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1670–4.
12. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NAM, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;36(3):237–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.02.007>
13. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Teppo L, Thomas D. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications. 2002.
14. Colditz GA, Sellers TA, Trapido E. Epidemiology - Identifying the causes and preventability of cancer? *Nat Rev Cancer.* 2006;6(1):75–83.
15. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):1893–907.
16. Ito Y, Ioka A, Tanaka M, Nakayama T, Tsukuma H. Trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan: Evaluation of cancer control activities. *Cancer Sci.* 2009;100(12):2390–5.
17. Siegel RL, Miller KD, Jamal A. Cancer Statistics, 2017. *Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30.
18. Şencan İ, Keskinçılıç B. Türkiye kanser istatistikleri 2014 [Internet]. Ankara; 2017. Available from: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf
19. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: First results from Izmir cancer registry. *Eur J Cancer.* 2001;37(1):83–92.
20. Özmen V, Anderson BO. The challenge of breast cancer in low- and middle-income countries — implementing the breast health global initiative guidelines. *Asia-Pacific Oncology and Hematology.* 2008.
21. Garber J. Risk Factors. In: Silva EO, Zumda S, editors. *Breast Cancer.* 3rd ed. Oxford: Elsevier Saunders; 2005. p. 26–53.
22. Chen WY. Patient education: Factors that modify breast cancer risk in women 2017 [Internet]. 2017. Available from:

<https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women-beyond-the-basics>

23. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures. *Am Cancer Soc.* 2010;8(2):16.
24. Bradley CJ, Given CW, Roberts C. Race , socioeconomic status , and breast cancer treatment and survival. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(7):490–6.
25. Palmer JR, Wise LA, Horton NJ, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2003;95(6):478–83.
26. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, Van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004;111(5):762–71.
27. Alsaker MDK, 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* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;109(5):1310–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bjc.2013.403>
28. Morimoto L, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the women’s health initiative (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13(8):741–51.
29. Key TJ, Appleby PN, Reeves KG, Roddam A. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2003;95(16):1218–26. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djg022>
30. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(1):48–60.
31. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun S-SS, Adami H-OO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000;152(6):514–27.
32. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Kerlikowske K, Ravesteyn NT Van,

- Trentham- A. Risk factors for breast cancer for women Age 40 to 49: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(9):635–48.
33. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women : Reanalysis of nine perospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606–16.
 34. Lippman ME, Krueger KA, Eckert S, Sashegyi A, Walls EL, Jamal S, et al. Indicators of lifetime estrogen exposure: Effect on breast cancer incidence and interaction with raloxifene therapy in the multiple outcomes of raloxifene evaluation study participants. *J Clin Oncol.* 2001;19(12):3111–6.
 35. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(24):1856–65.
 36. Beattie MS, Costantino JP, Cummings SR, Wickerham DL, Vogel VG, Dowsett M, et al. Endogenous sex hormones, breast cancer risk, and tamoxifen response: An ancillary study in the NSABP breast cancer prevention trial (P-1). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(2):110–5.
 37. Sieri S, Krogh V, Bolelli G, Abagnato CA, Gioni S, Pala V, et al. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal Women: the ORDET Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet].* 2009;18(1):169–76. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-08-0808>
 38. Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT, Parimi N, Cauley JA, Rohan TE, et al. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(7):562–70.
 39. Fortner RT, Eliassen a H, Spiegelman D, Willett WC, Barbieri RL, Hankinson SE. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the Nurses' Health Study II. *Breast cancer Res [Internet].* 2013;15(2):R19. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3672790&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 40. McCormack VA, Silva I dos S. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers*

- Prev [Internet]. 2006;15(6):1159–69. Available from:
<http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-06-0034>
41. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356(3):227–36. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062790>
 42. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6:798–808.
 43. Wong CS, Lim GH, Gao F, Jakes RW, Offman J, Chia KS, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;104(5):871–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6606085>
 44. Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R, Reeves G. 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* [Internet]. 1997;350:1047–59. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673697082330>
 45. Banks E, Beral V, Bull D, Reeves G, Austoker J, English R, et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419–27.
 46. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The women’s health initiative randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2003;289(24):3243–53.
 47. Hsieh C, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer*. 1990;46:796–800.
 48. Colditz GA RB. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the nurses’ health study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(10):950–64.

49. Wei EK, Colditz GA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Rosner BA. Cumulative risk of colon cancer up to age 70 years by risk factor status using data from the nurses' health study. *Am J Epidemiol.* 2009;170(7):863–72.
50. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):36–47.
51. Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, Partridge AH, Rosner BA, Tamimi RM. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: Are there differences before and after age 40? *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):1–20.
52. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, Decarli A, Palli D, Parazzini F, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Br Med J.* 1988;297:1096–8.
53. Prentice RL, Thomson C a, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford S a a, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the women's health initiative dietary modification randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(20):1534–43.
54. Gammon MD, Thompson WD. Infertility and breast cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1990;132(4):708–16.
55. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol.* 1996;60(1):3–7.
56. Nichols HB, De González AB, Lacey J V., Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1564–9.
57. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2001;358:1389–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705483>
58. Peshkin BN, Isaacs C. Overview of hereditary breast and ovarian cancer syndromes [Internet]. 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndromes>

59. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and risk of breast cancer in a racially/ethnically diverse population of mainly women who do not drink alcohol the MEC Study. *Am J Epidemiol.* 2015;182(11):917–25.
60. WHO International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans [Internet]. 2010. p. 562–764. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol98/index.php>
61. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):444–55.
62. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Karin B. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer, a longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2009;169(15):1364–71.
63. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* [Internet]. 2011;186:13–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-04231-7>
64. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJT, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2011;130:725–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892702>
65. Günhan-Bilgen I, Üstün EE, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology.* 2002;223(3):829–38.
66. Parthasarathy V, Rathnam U. Nipple discharge: An early warning sign of breast cancer. *Int J Prev Med.* 2012;3(11):810–4.
67. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2006;12(20):6243–9. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>
68. Hurria A, Come SE, Pierce LJ. Patterns of relapse and long-term complications of therapy in breast cancer survivors [Internet]. 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/patterns-of-relapse-and-long-term->

complications-of-therapy-in-breast-cancer-survivors

69. Stomper PC. Breast imaging. In: Hayes DF, editor. Atlas of Breast Cancer. Philadelphia: Mosby; 2000. p. 54.
70. Stomper PC, Winston JS, Proulx GM, Hurd TC, Edge SB. Mammographic detection and staging of ductal carcinoma in situ: mammographic-pathological correlation. *Semin Breast Dis.* 2000;3:26–41.
71. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules : Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology.* 1995;196(1):123–34.
72. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology.* 1989;170(3):681–6.
73. Revel D, Brasch RC, Paaanen H, Rosenau W, Grodd W, Engelstad B, et al. Gd-DTPA contrast enhancement and tissue differentiation in MR imaging of experimental breast carcinoma. *Radiology.* 1986;158(2):319–23.
74. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR Images: Interpretation and imaging pitfalls. *RadioGraphics* [Internet]. 2006;26(6):1719–34. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.266065025>
75. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA J Am Med Assoc.* 2004;292(22):2735–42.
76. Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: Evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):110–9.
77. Bleiweiss IJ. Pathology of breast cancer [Internet]. 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer>
78. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: From traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. *J Breast Heal* [Internet]. 2015;11(2):59–66. Available from: <http://www.thejournalofbreasthealth.com/sayilar/40/buyuk/59-66.pdf>
79. Dizon D, Bergés TT, Steinhoff M, Sung C, Koelliker S, Khalil H, et al. Breast

- Cancer. In: Barakat R, Markman M, Randall M, editors. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 910.
80. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
 81. Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 1986;315(9):559–63.
 82. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: Poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 2009;4(11):1–9.
 83. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3324–30.
 84. Silber JH, Rosenbaum PR, Clark AS, Giantonio BJ, Ross RN, Teng Y, et al. Characteristics associated with differences in survival among black and white women with breast cancer. *J Am Med Assoc [Internet]*. 2013;310(4):389–97. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.8272>
 85. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study. *J Am Med Assoc*. 2006;295(21):2492–502.
 86. Keenan T, Moy B, Mroz EA, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, et al. Comparison of the genomic landscape between primary breast cancer in African American versus white women and the association of racial differences with tumor recurrence. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3621–7.
 87. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med [Internet]*. Elsevier Ltd; 2010;362:2053–65. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.breastdis.2011.10.001>
 88. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ,

- Egan KM, et al. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: Mortality from breast cancer and smoking-related diseases. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1315–22.
89. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, Omuro Y, Ando M, Fukuda H, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2401–8.
 90. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2004;292(9):1064–73. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.292.9.1064%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15339900>
 91. Shen Y, Yang Y, Inoue LYT, Munsell MF, Miller AB, Berry DA. Role of detection method in predicting breast cancer survival: Analysis of randomized screening trials. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005;97(16):1195–203. Available from: <http://academic.oup.com/jnci/article/97/16/1195/2521333/Role-of-Detection-Method-in-Predicting-Breast>
 92. Wishart GC, Greenberg DC, Britton PD, Chou P, Brown CH, Purushotham AD, et al. Screen-detected vs symptomatic breast cancer: Is improved survival due to stage migration alone? *Br J Cancer*. 2008;98(11):1741–4.
 93. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;19(4):195–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2009.05.003>
 94. Fisher B, Slack NH, Bross IDF. Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. *Cancer*. 1969;24(5):1071–80.
 95. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63:181–7.
 96. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriessé H, Contesso G, et al. Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984;49(6):709–15.
 97. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an

- unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(1):199–204.
98. Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, Swenerton KD, Gehan EA, Yap HY, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1983;1(12):776–86.
 99. Robertson JF, Dixon a R, Nicholson RI, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Confirmation of a prognostic index for patients with metastatic breast cancer treated by endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 1992;22(3):221–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1391988>
 100. Clark GM, Sledge GWJ, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1987;5(1):55–61.
 101. Harris JR, Hellman S. Observations on survival curve analysis with particular reference to breast cancer treatment. *Cancer*. 1986;57(5):925–8.
 102. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(9):1046–52.
 103. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: Combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3006–14.
 104. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* [Internet]. 1991;19:403–10. Available from: PM
 105. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3153–8.
 106. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term

- follow-up. *Histopathology*. 1994. p. 41–7.
107. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287–312.
 108. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1474–81.
 109. Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, et al. Immunocytochemical estrogen and progesterin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. *Cancer*. 1990;66(8):1663–70.
 110. Bartlett JMS, Brookes CL, Robson T, Van De Velde CJH, Billingham LJ, Campbell FM, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: A prospectively powered pathology study in the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1531–8.
 111. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL V, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PFL, et al. Prognosis of patients with breast cancer: Causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):4014–21.
 112. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: Results from the international breast cancer study group trials I to V. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):927–35.
 113. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;56(1):67–78.
 114. Ferrero-Poüs M, Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Comparison of enzyme immunoassay and immunohistochemical

- measurements of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001;9(3):267–75.
115. Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, Pearson OH, Marshall JS. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer. *N Engl J Med*. 1983;309(22):1343–7.
 116. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;378:771–84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
 117. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-Positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659–72.
 118. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Pharm D, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her2. *N Engl J Med* [Internet]. 2001;344(11):783–92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200103153441101>
 119. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2001;98(19):10869–74. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11553815%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC58566/pdf/pq010869.pdf
 120. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2003;100(14):8418–23. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0932692100>
 121. Sotiriou C, Neo S-Y-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

- 2003;100(18):10393–8.
122. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684–91.
 123. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678–85.
 124. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2012;132(3):895–915. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-011-1837-z>
 125. Stephens RW, Brünner N, Janicke F, Schmitt M. The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52:99–111.
 126. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol [Internet]*. 2016;34(10):1134–50. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.65.2289>
 127. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, et al. Circulating tumor cells: A novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1420–30.
 128. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med [Internet]*. 2016;375(15):1438–47. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1600249>
 129. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1998–2005.
 130. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer*

- [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;45(11):1916–23. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.03.022>
131. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, Bayol Ü, Dede İ, Göker E, et al. Türkiye’de meme kanseri erken tanı ve tarama programlarının hazırlanması: “Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu.” *J Breast Heal.* 2009;5(3):125–34.
 132. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012* [Internet]. American Cancer Society. Atlanta; 2012. Available from:
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Cancer+Facts+&+Figures#0>
 133. Elmore JG. Screening for breast cancer: Strategies and recommendations [Internet]. 2017. Available from:
<https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations>
 134. Oeffinger KC, Elizabeth TH, Fontham MPH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *J Am Med Assoc.* 2015;314(15):1599–614.
 135. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279–96.
 136. National Cancer Institute. Breast cancer risk in American women [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 25]. Available from:
<https://www.cancer.gov/types/breast/risk-fact-sheet>
 137. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):716–26.
 138. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: A framework for individualized decision making. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2001;285(21):2750–6. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.285.21.2750>
 139. Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, et al.

- Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2011;183(17):1991–2001. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.111721>
140. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Breast cancer risk assessment and screening in average-risk women. *Obstet Gynecol*. 2017;130(1):e1–16.
 141. World Health Organization. WHO position paper on mammography screening [Internet]. WHO Position Paper on Mammography Screening. 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25642524>
 142. World Health Organization (WHO). Breast cancer: prevention and control [Internet]. 2017. Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>
 143. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology [Internet]. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
 144. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002;20(5):1260–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870168>
 145. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. Meme kanseri tarama programı ulusal standartları.
 146. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. Türkiye kanser kontrol planı 2013 - 2018. T. C. Sağlık Bakanlığı. Ankara; 2015.
 147. Karakaya İ. Bilimsel araştırma yöntemleri. In: Tanrıöğren A, editor. Bilimsel araştırma yöntemleri. Ankara: Anı Yayıncılık; 2009. p. 55–84.
 148. Karasar N. Bilimsel araştırma yöntemleri. 14th ed. Ankara: Nobel Yayın; 2005.
 149. Nachmias CF, Nachmias D. Research methods in the social sciences. 5th ed. New York: St. Martin's Press; 1996.
 150. National Cancer Institute, The Surveillance, Epidemiology and ER (SEER). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer [Internet]. 2015. Available from:

- <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
151. National Cancer Registration and Analysis Service. Stage Breakdown by CCG 2014 [Internet]. 2014. Available from:
http://www.ncin.org.uk/publications/survival_by_stage
 152. Scotland NS. Detect cancer early staging data report (An official statistics publication for Scotland). 2017; Available from:
<http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Detect-Cancer-Early/>
 153. Cancer in Northern Ireland 2014. Northern Ireland Cancer Registry, Queens University Belfast. 2014.
 154. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: A population-based study, 2004-2007. *Br J Cancer*. 2013;108:1195–208.
 155. Youlden DR, Cramb SM, Yip CH, Baade PD. Incidence and mortality of female breast cancer in the AsiaPacific region. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2014;11:101–15. Available from: www.cancerbiomed.org
 156. Jedy-Agba E, McCormack V, Adebamowo C, Dos-Santos-Silva I. Stage at diagnosis of breast cancer in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2016;4(12):1–25.
 157. Özmen V. Breast cancer in the World and Turkey. *J Breast Heal*. 2008;4(2):7–12.
 158. Hawes EC. Distribution of breast cancer stage at diagnosis and socioeconomic status in Oregon. Oregon Health & Science University; 2013.
 159. Li CI, Malone KE, Daling JR. Differences in breast cancer stage, treatment, and survival by race and ethnicity. *Arch Intern Med*. 2003;163:49–56.
 160. T.C Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri 2012. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2015.
 161. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018 [Internet]. American Cancer Society. Atlanta; 2018. Available from:
<http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
 162. Tümer A, Baybek H. Çalışan kadınlarda meme kanseri risk düzeyi. *Meme Sağligi Derg*. 2010;6(1):17–21.

163. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014 [Internet]. 2018. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/#contents
164. Rate and Prevalence Sessions, Incidence - SEER 13 Regs Research Data [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2015/>
165. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer*. 1989;63(5):976–81.
166. Routes to diagnosis of cancer by stage 2012-2013 workbook [Internet]. London; Available from: http://www.ncin.org.uk/publications/routes_to_diagnosis
167. Saip P, Keskin S, Özkan M, Kaplan MA, Aydoğan F, Demirağ GG, et al. Türkiye’ de meme kanserli hastaların tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızı; çok merkezli gözlemsel çalışma. *J Breast Heal*. 2011;7(2):109–17.
168. Tanas S. Meme kanseri olgularinin demografik özellikleri. Atatürk Üniversitesi; 2013.
169. Seçgin Sayhan E. Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi’ne 2007-2011 yılları arasında başvuran meme kanseri tanılı hastaların değerlendirilmesi. Trakya Üniversitesi; 2013.
170. Yılmaz M, Guler G, Bekar M, Guler N. Risk of breast cancer, health beliefs and screening behaviour among Turkish academic women and housewives. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2011;12(3):817–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21627390>
171. Montella M, Crispo A, D Aiuto G, De Marco M, De Bellis G, Fabbrocini G, et al. Determinant factors for diagnostic delay in operable breast cancer patients. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(1):53–9.
172. Wells BL, Horm JW. taje at Diagnosis in Breast Cancer: Race and Socioeconomic Factors. *Am J Public Health*. 1992;82(10):1383–5.
173. Kayhan A, Gürdal SÖ, Özaydın N, Öztürk E, Cabioğlu N, Arıbal E, et al. First round results of a long term population-based breast cancer screening program from Bahcesehir. *J Breast Heal*. 2012;8(4):180–5.
174. Ozmen V, Boylu S, Ok E, Canturk NZ, Celik V, Kapkac M, et al. Factors

- affecting breast cancer treatment delay in Turkey: A study from Turkish Federation of Breast Diseases Societies. *Eur J Public Health*. 2014;25(1):9–14.
175. Hofvind S, Lee CI, Elmore JG. Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. 2012;135(1):291–9.
176. McCarthy EP, Burns RB, Freund KM, Ash AS, Shwartz M, Marwill SL, et al. Mammography use, breast cancer stage at diagnosis, and survival among older women. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(10):1226–33.
177. De Glas NA, De Craen AJM, Bastiaannet E, Land EGO t., Kiderlen M, Van De Water W, et al. Effect of implementation of the mass breast cancer screening programme in older women in the Netherlands: Population based study. *BMJ [Internet]*. 2014;349:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g5410>
178. Jensen LF, Pedersen AF, Andersen B, Vedsted P. Identifying specific non-attending groups in breast cancer screening - population-based registry study of participation and socio-demography. *BMC Cancer*. 2012;12(518):1–9.
179. Onat H, Baflaran M. Meme kanseri risk faktörleri ve koruma. In: *Meme Kanseri*. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp; 2003. p. 90–100.
180. Ozmen V, Ozcinar B, Karanlık H, Cabioglu N, Tukenmez M, Disci R, et al. Breast cancer risk factors in Turkish women - A University Hospital based nested case control study. *World J Surg Oncol*. 2009;7(37):1–8.
181. Karakuş F. Malatya il merkezinde bulunan birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan ebe ve hemşirelerin meme kanseri erken tanı uygulamaları konusunda bilgi, tutum ve davranışları. İnönü Üniversitesi; 2008.
182. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer [Internet]*. 1997;71:800–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9180149>