

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ TANILI HASTALARIN
SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nida SARAÇOĞLU

Trabzon-2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ TANILI HASTALARIN
SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nida SARAÇOĞLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR

Trabzon-2023

ÖNSÖZ

Katkılarıyla tez sürecimi şekillendiren tez danışmanım hocam Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR'e,

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her daim güler yüzü ile aktaran, insanlığını ve bilgisini örnek aldığım sevgili hocam Dr. Öğr. Üy. Hülya COŞKUN'a,

İşine olan saygı ve sevgisini örnek aldığım, ihtiyaç olduğunda gönül rahatlığıyla hasta danıştığım, ahlalığı ve hocalığı ile yol gösteren çok sevgili Doç. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK'e,

Asistanlık süresi boyunca güler yüzü, sevimliliğı, samimiyeti, ahlalığıyla yanımda olan, birlikte çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Yasemin EMUR GÜNAY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok zorluğu beraber aştığım, 4 yılımın en güzel anlarını birlikte geçirdiğim çok değerli dostlarım Araş. Gör.Dr. Hatice BÜLBÜL, Uzm. Dr. Özlem GÜLER, Uzm. Dr. Gülcan VAROL'a,

Asistanlık süresi boyunca her sıkıntımızda yanımda olan, tez yazım sürecimde büyük emek ve katkıları olan değerli abim Uzm. Dr. Ahmet SERDAROĞLU'na,

Beni özveri ve sabır ile yetiştiren canım anneme ve babama, abim ve ablama,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Nida SARAÇOĞLU

Trabzon, 2023

ÖZET

Meme Kanseri Tanılı Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Meme kanseri, dünya çapında en sık tanı konulan kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanılı hastaların sosyodemografik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi ve böylece meme kanseri tanılı olguların risk faktörlerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı' na bağlı Kemoterapi Ünitesi' ne 2017-2021 yılları arasında başvuran 600 tane meme kanseri tanılı olgu dahil edildi. Olguların sosyodemografik özellikleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların 599' u kadın, 1'i erkek olup hepsi 18 yaş üzerinde idi. Tanı anında ortalama tanı yaşı 49.6 yıl idi. En fazla sayıda hastanın ikamet ettiği üç il sırasıyla Trabzon (%63.2'si), Giresun (%11'i), Rize (%7.8'si) idi. Hastaların %27'sinde anne babada akraba evliliği vardı. Genel popülasyona göre meme kanseri tanılı hastalarda anne babada akraba evliliği oranının daha yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda meme kanseri tanılı hastalarda anne babada akraba evliliği oranının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu, ikamet edilen kat yüksekliği azaldıkça meme kanseri tanılı hasta sayısının arttığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, sosyodemografik özellikler, akraba evliliği, ikametgah katı

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Sociodemographic Characteristics of Patients With Breast Cancer

Introduction and Objective: Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer worldwide and is the most common cause of cancer-related death in women. The aim of this study is to retrospectively examine the sociodemographic characteristics of patients diagnosed with breast cancer and thus to determine the risk factors of the cases.

Materials and Methods: In this study, 600 breast cancer cases who applied to the Chemotherapy Unit of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Oncology Department between 2017-2021 were included. Sociodemographic characteristics of the cases were analyzed retrospectively.

Findings: 599 of the patients were female, 1 was male and all of them were over the age of 18. The mean age at diagnosis was 49.6 years. The three provinces where the highest number of patients were Trabzon (63.2%), Giresun (11%), Rize (7.8%). In 27% of the patients, the parents had consanguineous marriages. It was determined that the rate of consanguineous marriage in the parents was higher in patients diagnosed with breast cancer compared to the general population.

Results: As a result, in our study, it was found that the rate of consanguineous marriage in parents was higher in patients diagnosed with breast cancer than the normal population, and the number of patients diagnosed with breast cancer increased as the floor height of residence decreased.

Keywords: breast cancer, sociodemographic characteristics, consanguineous marriage, residence level



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Meme Anatomisi	4
2.2. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	4
2.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri	5
2.4. Meme Kanserinin Önlenmesi.....	9
2.4.1. Genel Populasyonda Meme Kanseri Taraması.....	9
2.4.2 Yüksek Riskli Bireyleerin Yönetimi	10
2.5. Meme Kanserinde Klinik Bulgular ve Tanı	11
2.6. Meme Kanserinin Evrelendirilmesi.....	11
2.7. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	13
2.7.1. Evre.....	13
2.7.2. Histolojik Tip.....	14
2.7.3. Grade.....	14
2.7.4. Lenfovasküler İnvazyon	14
2.7.5. Proliferasyon Hızı (Ki67 indeksi).....	14
2.7.6. Hormonal Reseptörler.....	14
2.7.7. HER2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2)	15
2.8. Meme Kanserin Histopatolojik Sınıflandırılması	15

2.8.1. İn situ Karsinomlar	15
2.8.2. İnvaziv Karsinomlar	15
2.9. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflandırılması.....	16
2.9.1. Luminal A.....	16
2.9.2. Luminal B	16
2.9.3. HER2 Zengin Tip	16
2.9.4. Bazal Benzeri Tip	16
2.10. Meme Kanserinin Tedavisi	16
2.10.1. Cerrahi Tedavi	17
2.10.2. Radyoterapi.....	17
2.10.3. Kemoterapi	17
2.10.4. Endokrin Tedavi (Hormonal Tedaviler)	18
2.10.5. Hedefe Yönelik Tedaviler.....	19
2.11. Genel Populasyonda Akraba Evliliği	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BMI	: Beden Kitle İndeksi
BRCA 1/2	: Breast Cancer 1/2, Early Onset Geni
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen 4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen Reseptörü
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÜS	: Genitoüriner Sistem
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
LCIS	: Lobüler Cansinoma In Situ
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OKS	: Oral Kontraseptif
PD-1	: Programlanmış Hücre Ölüm 1
PD-L 1	: Programlanmış Hücre Ölüm Ligand 1
PR	: Progesteron Reseptörü
RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
USG	: Ultrasonografi
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Bilinen Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Rölatif Risk Durumları.....	9
Tablo 2. AJCC- TNM Sınıflaması	12
Tablo 3. Meme Kanseri TNM Evrelemesi	13
Tablo 4. Hastaların Tanı Anındaki Yaş Değerleri.....	22
Tablo 5. Hastaların İkamet Yerlerine Göre Dağılımı.....	23
Tablo 6. Hastaların Meslek Gruplarına Göre Dağılımı	24
Tablo 7. Hastaların Medeni Durumlarına Göre Dağılımı	24
Tablo 8. Hastaların BMI'ne Göre Dağılımı	25
Tablo 9. Hastaların Pariteye Göre Dağılımı	25
Tablo 10. Hastaların Sigara Kullanım Durumu.....	25
Tablo 11. Hastaların Alkol Kullanım Durumu.....	26
Tablo 12. Hastaların Menarş Yaşı ve Menopoz Yaşı Verileri	26
Tablo 13. Hastaların Menarş Yaşına Göre Dağılımları.....	26
Tablo 14. İkametgah Katına Göre Hasta Dağılımı.....	27
Tablo 15. Hastaların Anne Baba Akrabalık Durumuna Göre Dağılımları.....	27
Tablo 16. Yakın Akraba Evliliği Olanların Akrabalık Türüne Göre Dağılımı	28
Tablo 17. Trabzon, Giresun ve Rize'de Anne Babada Yakın Akraba Evliliği Dağılımı	28
Tablo 18. Meme Kanseri Ek İkinci Kanseri Tanısı Olan Hastaların Kanseri Tipine Göre Dağılımı.....	29
Tablo 19. Hastaların 1. Derece Yakınlarında Herhangi Bir Kanseri Varlığı Durumu	29
Tablo 20. Hastaların 1. Derece Yakınlarında Meme Kanseri Varlığı Durumu.....	29
Tablo 21. Hastaların 1. Derece Yakınlarında Meme Kanseri Dağılımı	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Türkiye’ de Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Kanserlerin Yüzde Dağılımları	5
---	---



1. GİRİŞ

Kanser, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmekte, patolojisinde multifaktöriyel etkenler rol oynamakta (1) ve dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (2). Kanser, GLOBOCAN 2020 verilerine göre, 2020 yılında yaklaşık 10 milyon ölümün sebebidir. Akciğer kanseri, yıllık tahmini 1,8 milyon ölümle (%18) kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenidir. Bunu sırasıyla kolorektal (%9,4), karaciğer (%8,3), mide (%7,7) ve meme (%6,9) kanserleri izlemektedir (3).

Küresel Kanser Gözlemevi'nin yayınladığı GLOBOCAN 2020 verilerine göre 2020 yılında 19,3 milyon yeni tanı alan kanser vakası olduğu gösterilmiştir. Dünya çapında, meme kanseri en sık tanı konulan kanserdir (vakaların %11,7'si). Bunu sırasıyla akciğer (%11,4), kolorektal (%10), prostat (%7,3) ve mide (%5,6) kanserleri izlemektedir. Küresel kanser yükünün 2040'ta %47'lik bir artışla, yıllık 28,4 milyon vaka olması beklenmektedir (3).

Küresel kanser insidansının önde gelen nedeni olarak meme kanseri (tahmini yılda 2,3 milyon yeni vaka), dünya çapında kadınlar arasında 4 kanser vakasından 1'inden ve 6 kansere bağlı ölümün 1'inden sorumludur (3). Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından oluşturulan 2017 Ulusal Kanser İstatistikleri verilerine göre ise bir yıl içerisinde toplam 19.211 kadına meme kanseri tanısı koyulmuştur (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kanserden kür sağlanan 14 milyondan fazla kişinin neredeyse 4'te 1'ini meme kanseri tanısı ile tedavi edilen hastalar oluşturmaktadır (4).

Meme kanserinde tarama, hastalığın erken tespit edilmesini ve semptomlar ortaya çıkmadan tedaviye izin verilmesini sağlamakta olup mamografi etkili bir tarama yöntemidir (5,6). Meme kanserinde tarama, taraması yapılan yaklaşık her 180 kadından birisi için ölümü önlemektedir (6).

Memede ele gelen kitle, ağrı, meme şeklinde ve cilt görünümünde değişiklik ve benzeri semptomlar ile başvuran her kadın hastada, öykü ve fizik muayene ile klinik, ultrason ve/veya mamografi ile radyolojik, gerekli görüldüğü takdirde

aspirasyon veya doku biyopsisinin histolojik veya sitolojik analizi ile patolojik değerlendirme yapılmalı, hastaya multidisipliner yaklaşılmalıdır (6).

Yaş, ırk, menopoz durumu, sigara kullanımı gibi hastaya ait özellikler; tümör boyutu, lenf nodu tutulumu gibi patolojik faktörler; tümör morfolojisi, histolojik derecesi, ki-67 oranı, hormon reseptör durumu (östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR)), insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) aşırı ekspresyonu erken evre metastatik olmayan meme kanseri prognozunu belirlemede önemli göstergelerdir (7). Metastatik meme kanserinde ise ER, PR, HER2 ekspresyon durumu gibi faktörler prognozu öngörmeye yardımcı olur (8). Triple negatif meme kanserlerinin prognozu, nispeten daha geç evrede tanı konulması ve daha az etkili tedavi seçeneklerine sahip olmasından dolayı daha kötüdür (9).

Meme kanseri; medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi ve cerrahi onkolojinin dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşım ile tedavi edilmelidir. Erken evre meme kanserinde cerrahi yaklaşım, tümörün ve memenin boyutuna, tümörün multifokal olup olmamasına göre meme koruyucu tedavi (meme koruyucu cerrahiyle birlikte radyoterapi (RT)) ve mastektomi olmak üzere ikiye ayrılır. Adjuvan sistemik tedavide ise hormon reseptör pozitifliği durumuna bakılarak tedavi seçenekleri belirlenir (10). Metastatik meme kanserinde ise hormon terapisi ve hedefe yönelik tedavi gibi sağ kalımı uzatan sistemik tedavi seçenekleri bulunmaktadır (11).

Meme kanserinin risk faktörleri, değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak iki ayrı gruba ayrılabilir. Değiştirilemez risk faktörleri arasında yaş, kadın cinsiyet, birinci ve ikinci derece akrabalarda meme kanseri tanısı olması, BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonları olması, radyasyon maruziyeti; değiştirilebilir risk faktörleri arasında ise fiziksel inaktivite, postmenopozal aşırı kilo/obezite, hormon replasman tedavisi ve OKS kullanımı, nulliparite, ilk doğumun geç yaşlarda olması, alkol kullanımı gibi nedenler sayılabilir (6).

2018 yılında ABD’de yapılan bir çalışmada postmenopozal meme kanseri tanımlı hastaların yaklaşık %30’unda aşırı kilo, fiziksel inaktivite, alkol kullanımı gibi değiştirilebilir sebepler saptanmıştır (12). Aynı zamanda, daha erken menarş yaşı, 18 yaşında iken daha düşük beden kitle indeksine sahip olmak, 18 yaşından itibaren daha fazla kilo alımı ve daha fazla alkol tüketimi, mevcut menopozal hormon tedavisi

kullanımı gibi faktörlerin, postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (13).

Özellikle ergenlik çağında ve premenopozal yaşlarda sigara içmeye başlayan kadınlarda meme kanseri riski önemli ölçüde artmıştır (14). Meme kanseri tanılı hastalarda ise hiç sigara içmeyenlere göre mevcut sigara içiminin daha yüksek meme kanseri mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Doğum yapmış kadınlarda doğumdan sonraki ilk birkaç yıl içerisinde meme kanseri gelişme riski doğum yapmayanlardan fazla olmasına rağmen doğumdan itibaren on yıldan fazla süre geçtikten sonra parite meme kanserinden koruyucu bir etki sağlamaya başlamakta ve nullipar kadınlarda meme kanseri gelişme riski daha yüksek olarak saptanmaktadır (16).

Meme kanseri riskinin birinci derece akrabalarından birinde meme kanseri olanlarda 2 kat, ikisinde meme kanseri olanlarda ise 3 kat artmış olduğu tespit edilmiştir (17).

Akraba evliliğinin, meme kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar olduğu gibi meme kanseri riski ile ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (18).

Çalışmamız meme kanseri tanılı hastaların sosyodemografik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesini ve böylece meme kanseri tanılı olguların risk faktörlerinin belirlenmesini amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

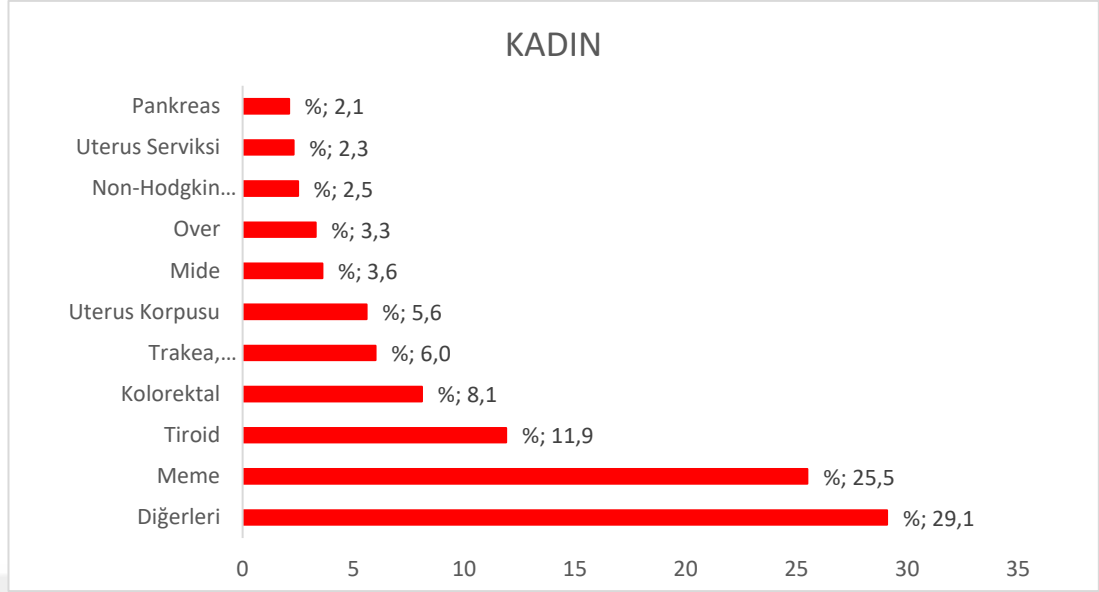
Matür yetişkin memesi, vertikal ekseninde ikinci ve altıncı kaburgalar arasında, horizontal ekseninde sternal kenar ile midaksiller çizgi arasında yer alır. Meme dokusu; cilt, subkutan doku, stromal ve epitelyal komponentlerden oluşmaktadır. Meme kitlesinin %10-15'ini epitelyal komponent oluştururken geri kalan büyük kısmını stromal komponentler oluşturmaktadır. Her bir meme, fibröz bağ doku tarafından desteklenen 15-20 lobdan oluşmakta ve bu lobların her biri 20-40 adet lobül içermektedir. Loblar arası boşlukları yağ dokusu doldurur. Memenin beslenmesini internal mammarian arter ve lateral torasik arter sağlar. Memeye ait lenfatik drenajın yaklaşık %95'i aksiller lenf nodları, geri kalan kısmını ise internal mammarian lenf nodları aracılığı ile gerçekleştirir (19).

2.2. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri dünya çapında en sık tanı konulan kanserdir (3). Kadınlarda, kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Kanseri İstatistikleri 2022 verilerine göre 2022'de beklenen tüm yeni kanser vakalarının %51'ini kadın meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser oluşturmaktadır. Meme kanseri ise tüm yeni vakaların yaklaşık üçte birinden sorumludur. 2016 ila 2018 yılları arasında yapılan istatistiklere göre yaşamı boyunca her sekiz kadından birine meme kanseri tanısı koyulmaktadır.

Meme kanseri insidansı, 2000'li yılların ortalarından bu yana muhtemelen doğurganlık hızındaki düşüş ve obezitedeki artışa bağlı olarak yılda yaklaşık %0,5 oranında artmaktadır (20).

Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından oluşturulan 2017 Ulusal Kanseri İstatistikleri verilerine göre kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Şekil 1'de gösterilmiştir



Şekil 1. Türkiye’ de Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Kanselerin Yüzde Dağılımları (2)

2017 Ulusal Kanser İstatistikleri verilerine göre Türkiye’ de bir yıl içerisinde toplam 19.211 kadına meme kanseri tanısı koyulmuştur. Tanı anında ortalama yaş 53 olarak bulunmuştur. Meme kanserlerinin %11’i ileri evre meme kanseridir. Histolojik tip dağılımına bakıldığında %94,8 oran ile en sık duktal ve lobüler karsinom görülmektedir (2).

2.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Yaş ve Etnik Köken: Meme kanseri riski yaşla birlikte, menopoza kadar her 10 yılda bir iki kat artar (21). Beyaz kadınlarda Asyalı veya siyahi kadınlara göre daha sık görülmektedir (6).

Meme kanseri tanısının pik yaptığı yaş Asya ve Afrika ülkelerinde 40-50 yaş iken, Batı ülkelerinde 60-70 yaştır. ABD’de ortalama tanı yaşı 61 olarak saptanmıştır (22).

Kadın Cinsiyet: Meme kanseri kadınlarda daha sık görülmekte olup tüm meme kanseri vakalarının %99’ unu kadınlar, %1’ ini erkekler oluşturmaktadır (20).

Genetik ve Aile Öyküsü: Ailede meme kanseri öyküsünün olması meme kanseri riskinin artması ile ilişkilidir (6). Birinci derece yakınında meme kanseri olan kadınlarda meme kanseri riski aile öyküsü olmayanlara göre 1.5-3 kat artar (23). 50 yaş ve altında iken meme kanseri tanısı almış birinci derece akrabası olan bireylerde meme kanserine yakalanma riski iki kat artmakta iken, birinci dereceden iki akrabada

meme kanseri olması bu riski daha fazla artırmaktadır (6). Aile öyküsü nedeni ile oluşan meme kanseri riski tanı anındaki yaşa, etkilenen ve etkilenmeyen akraba sayısına ve akrabalık derecesine bağlıdır.

Meme kanseri tanısı almış kadınların sadece %5-10'unda tespit edilmiş genetik bir neden vardır (23). 30 yaş altında meme kanseri tanısı konulan kadınlarda ise altta yatan bir genetik yatkınlık olasılığı %25'tir (6).

Ailede meme kanseri öyküsü olan kadınlarda bilinen genetik bir yatkınlık olmasa bile muhtemelen bazı çevresel maruziyetler ve/veya açıklanamayan genetik faktörlerden dolayı meme kanseri görülme sıklığı artmıştır.

En sık görülen ve en iyi bilinen genetik mutasyonlar BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar otozomal dominant olarak kalıtılırlar ve nadir görülürler (genel popülasyonun %1'inden azında). BRCA mutasyonu olan bir kişide yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %26 ile %85 arasındadır. BRCA1 mutasyonu daha yüksek triple negatif meme kanseri riski ile ilişkilidir. BRCA mutasyonları aynı zamanda over kanseri, erkek meme kanseri, prostat kanseri ve pankreas kanseri riskini de artırmaktadır.

Meme kanseri riskini artıran diğer genetik mutasyonlar TP53'ün germinal mutasyonu (Li-Fraumeni Sendromu), PTEN (Cowden Sendromu) ve ATM (Ataksi-Telenjiiektazi Sendromu) mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar meme kanseri gelişme riskini %1'den az artıran nedenlerdir. CDH1 mutasyonları ise lobüler meme kanseri yatkınlığı ile ilişkilidir. Bunlardan başka PALB2, CHEK2 ve ATM heterozigot mutasyonları gibi düşük penetrasyonlu genlerdeki mutasyonlar da BRCA1-2 ile ilişkisi olmayan meme kanserinden sorumlu mutasyonlardır (23).

Reprodüktif Öykü: Postmenopozal kadınlarda, östrojen ve progesteron gibi endojen seks hormonlarının artmış düzeyleri, azalmış olan kadınlara kıyasla meme kanseri riskini iki kat artırır ve bu risk hormon reseptörü pozitif tümörlerle daha güçlü bağlantılıdır (24,25).

Uzun süre endojen östrojene maruz kalınması nedeniyle erken yaşta menarş, ileri yaşta menopoz meme kanseri riskini artırır (6). İlk menarşı 11 yaşından önce olan kadınlarda meme kanseri riski, 13 yaş ve üzerinde olan kadınlarla kıyaslandığında %20

oranında artmıştır (22). Aynı şekilde 55 yaş ve üzerinde menopoza giren kadınlar, 50-54 yaş arası menopoza giren kadınlarla kıyaslandığında meme kanseri riski yaklaşık %12 daha yüksektir. Muhtemelen üreme hormonlarına daha uzun süre maruz kalınması nedeniyle diğer alt türlere göre hormon reseptörü pozitif meme kanseri riski daha yüksek oranda artmaktadır (26).

Menopoza kadar yaşla birlikte meme kanseri insidansı artarken, menopozla birlikte plato çizer. Premenopozal dönemde ooferektomi olup hormon replasman tedavisi almayan iyatrojenik erken menopoza olan kadınlarda oluşan östrojen yoksunluğu meme kanseri riskini azaltır (23).

Meme Dansitesi: Artmış meme dansitesi mamografi okunmasını zorlaştırır. Hem premenopozal hem postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırır.

Radyasyon Maruziyeti Öyküsü: Çocukluk çağı maligniteleri nedeniyle radyoterapi alan çocukların ve ergenlerin meme kanseri riski daha yüksek olup, radyasyon tedavi edilen dokuda ikincil malignite riskini artırmaktadır (6).

Meme Kanseri Öyküsü ve Benign Meme Hastalıkları: Meme kanseri tanıları kadınlarda kontralateral meme kanseri gelişme riski artmış olup bu risk %1'den azdır. Non-proliferatif meme lezyonları meme kanseri riskini artırmazken, atipisiz proliferatif hastalıklar riski yaklaşık 1,5-2 kat, atipik hiperplazi içeren meme lezyonları yaklaşık 4-5 kat artırır. Atipik hiperplazi ve ailede meme kanseri öyküsü olan kadınlarda meme kanseri riski, proliferatif lezyonları olup aile öyküsü olmayan kadınlara göre 11 kat artmıştır (27). Lobüler karsinoma in situ, meme kanseri gelişme riskini %20'ye kadar artırır (6).

Fiziksel İnaktivite: Fiziksel aktivite meme kanserinde koruyucu bir faktör olarak gösterilmektedir. Düzenli fiziksel aktivitenin meme kanseri gelişme riskini %10-20 oranında azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (23). Yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite, düşük yoğunluklu fiziksel aktiviteye göre daha koruyucudur (28).

Beslenme Alışkanlığı ve Alkol: Diyetin meme kanseri riski üzerinde etkisini araştıran birçok çalışma yapılmasına rağmen muhtemelen uzun süreli diyet takibi yapmak zor olduğundan tutarlı sonuçlar bulunamamıştır. Ayrıca mevcut kanıtlar tutarlı olmasa da meyve, sebze, tahıl ve liften zengin, yağ ve rafine karbonhidratlardan

fakir beslenme meme kanseri riskini azaltır. C vitamini, folat ve beta-karoten alım azlığı meme kanseri riskini artırabilir (23).

Muhtemelen alkolün östrojen seviyesini artırması nedeniyle meme kanseri riski ile alkol alımı arasında pozitif bir ilişki vardır (6). Alkol alımı arttıkça meme kanseri riski de artmaktadır. Günlük alınan her 10 g alkol için rölatif risk artışı %10'dur. Meme kanseri riski ile ilişkilendirilen alkol kullanma sıklığı değil yaşam boyu kümülatif alkol alımıdır (29).

Sigara: Sigara kullanımı diğer kanserler için olduğu gibi meme kanseri için de bir risk faktörüdür (23). Özellikle ergenlik çağında veya menarş öncesi yaşlarda sigaraya başlayan kadınlarda meme kanseri riski artmıştır. Ailesinde meme kanseri öyküsü olup sigara kullanan kadınlarda risk daha fazladır (14). Ayrıca sigara kullanımı meme kanseri tanılı hastalarda kullanmayanlara oranla daha yüksek mortaliteye yol açar (15).

Postmenopozal Aşırı Kilo/Obezite: Obezite, postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Postmenopozal fazla kilolu kadınlarda normal kilolu kadınlara göre meme kanseri gelişme riski 1.5 kat; obezite varlığında ise 2 kat artmıştır (30). Özellikle 18 yaş sonrası fazla kilo alımı, artmış postmenopozal meme kanseri riski ile ilişkilidir (31).

Eksojen Hormon Preparatı Kullanımı: Eksojen hormon preparatı kullanımı meme kanseri riskini artırır. Kadın Sağlığı Çalışmaları Platformu'na göre kombine östrojen ve progesteron hormon replasman tedavisi, göreceli meme kanseri riskini yaklaşık 1.5 kat artırırken, sadece östrojen formülasyonu içeren tedavide risk artışı saptanmamıştır. Bu insidans artışı, hastalar iki yıl hormon replasman tedavisi (HRT) aldıktan sonra saptanmış olup tedavi bitiminden beş yıl sonra ise meme kanseri insidansında azalma olduğu gösterilmiştir (32,33).

Birçok çalışma özellikle ilk gebelik öncesi oral kontraseptif (OKS) kullanmaya başlayanlarda, OKS (kombine östrojen ve progesteron içerikli) kullanımının meme kanseri gelişim riskini yaklaşık %20 oranında artırdığını göstermektedir (34,35).

Emzirme: Her 12 aylık emzirme göreceli meme kanseri riskini %4.3 oranında azaltır. Emzirme süresi önemli bir rol oynamakta olup süre ne kadar artarsa meme kanserinden korunma oranı da o kadar artmaktadır (36).

Nulliparite: Artan parite genel olarak meme kanserinden koruyucu bir özelliktir. Her tam dönem hamilelik postmenopozal meme kanseri riskinde %12 azalmaya neden olur.

Doğumdan sonraki yaklaşık ilk 10 yıl meme kanseri riskinde artış olmasına rağmen, multipar kadınlarda kümülatif meme kanseri riski daha düşük bulunmuştur (22).

Nullipar kadınlarda göre rölatif meme kanseri riski, doğum yapmış kadınlara göre yaklaşık 1,4 kat daha yüksektir. İlk gebeliği 30 yaşından sonra olan kadınlarda da ilk gebeliği bu yaştan önce olanlara göre risk daha yüksektir (23). Spontan veya indüklenmiş abortus meme kanseri riskini artırmaz (37).

Meme kanseri risk faktörlerinin rölatif risk durumları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Bilinen Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Rölatif Risk Durumları (21)

Rölatif Risk <2 kat	Rölatif Risk 2-4 kat	Rölatif Risk >4 kat
Erken menarş Geç menopoz	1.derece bir akrabada meme kanseri varlığı	BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu
Nulliparite	CHEK2 mutasyonu	LCIS (Lobüler carsinoma in situ)
Östrojen artı progesteron	İlk doğumun >35 yaş olması	Atipik Hiperplazi
Hormon Replasman Tedavisi	Proliferatif Meme Hastalığı	30 yaşından önce memeye radyasyon maruziyeti
Alkol kullanımı	Mamografide yoğun meme dansitesi	
Postmenopozal Obezite		

2.4. Meme Kanserin Önlenmesi

2.4.1. Genel Populasyonda Meme Kanseri Taraması

Mamografi, küçük boyutta, klinik olarak asemptomatik tümörleri ve noninvaziv lezyonları saptayabilir. Meme kanserinde yaygın hastalık, prognozu belirleyen temel faktörlerden biri olduğu için mamografik tarama programlarının

amacı meme kanserinde erken tanı ve tedavi ile mortalitenin azaltılmasıdır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada mamografi taraması yapılan 50-70 yaş arası kadınlarda meme kanserine bağlı mortalitenin %20 azaldığı, Avrupa ve Kanada’da ise 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanserine bağlı mortalitede %40’a varan azalma olduğu saptanmıştır (23).

Birçok ülkede 50-69 yaş arası kadınlarda mamografi taramasının 2 yılda bir yapılması önerilmektedir (38). Meme kanseri insidansının düşük olduğu 50 yaş altı kadınlarda rutin tarama programlarında yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Bu sebeple 45-49 ve 70-74 yaş arası kadınlarda rutin tarama programları için ortak konsensus sağlanamamıştır (33). Aynı şekilde, rutin tarama programlarında ultrasonografi (USG) kullanımı hususunda da yanlış pozitiflik oranlarında artış nedeni ile fikir birliği sağlanamamıştır (39).

Meme kanseri taraması ülkemizde Halk Sağlığı Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı tarafınca yapılmakta ve bu tarama programında 20 yaş üzeri her kadının ayda bir kez kendi kendine meme muayenesi yapması, 2 yılda bir kez sağlık kuruluşunda meme muayenesi yaptırması önerilmektedir. 40-69 arası yaş grubunda ise aylık kendi kendine meme muayenesi ve yılda bir kez sağlık kuruluşunda meme muayenesi, 2 yılda bir kez mamografi yapılması önerilmektedir (40).

2.4.2 Yüksek Riskli Bireylerin Yönetimi

BRCA mutasyonu taşıyıcıları, pozitif aile öyküsü olan kişiler, lobüler karsinoma in situ ve atipik hiperplazi tanısı koyulan hastalar yüksek riskli popülasyondadır (23).

Meme kanseri riski yüksek kadınlarda ailedeki en genç meme kanseri tanılı vakadan 10 yaş daha erken başlamak üzere mamografiyle birlikte veya dönüşümlü olarak yıllık manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile takip önerilmektedir (39).

Meme kanseri riski yüksek olan kadınların yönetim stratejisi yoğun sürveyans, endokrin ajanlar ile kemoprevensiyon ve seçilmiş hastalarda profilaktik cerrahidir (23).

2.5. Meme Kanseriinde Klinik Bulgular ve Tanı

Meme kanseri tanıılı hastaların çoğunda herhangi bir semptom olmaksızın rutin mamografi taraması ile tanı koyulur. En sık görülen belirti ise memede ele gelen sert kıvamlı, ağrısız, nodül şeklinde kitledir. Bazı vakalarda meme başında veya derisinde retraksiyon olabilir. Daha az sıklıkta ise özellikle Paget hastalığı ve duktal papillomalarda görülen meme başında akıntı ve kanama şikâyeti görülebilir. İleri evre meme kanseri vakalarında ise ilk belirti ağrısız, sert, fikse lenf nodlarının aksillada veya nadiren supra/infraklaviküler bölgede tespit edilmesi olabilir. Nadiren mastit, diffüz ödem, ısı artışı ve hassasiyet gibi inflamasyon bulguları inflamatuvar meme kanseri vakalarında görülebilir.

Meme kanseri tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi mamografidir. USG, genellikle fizik muayene ve mamografinin tamamlayıcısı olarak tercih edilmektedir. Özellikle genç kadınlarda yoğun meme dansitesi varlığında, mamografi sensitivitesinin azaldığı durumlarda kullanışlıdır. Kontrastlı MRG'nin rutinde kullanımı önerilmez. MRG, meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda veya BRCA1/BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında kullanılır (23).

2.6. Meme Kanserinin Evrelendirilmesi

Meme kanseri evrelemesinde Amerikan Kanser Komitesi'nin (AJCC) önerisi olan TNM sistemi kullanılmaktadır (41). TNM sistemi Tablo 2 ve Tablo 3 'te gösterilmiştir.

Tablo 2. AJCC- TNM Sınıflamas1

T – Primer tümör
Tx: Saptanamayan tümör T0: Primer tümöre ait kanıt yok Tis: Karsinoma in situ Tis (DKIS): Duktal karsinoma in situ Tis (Paget): İnvaziv karsinom ve/veya DKIS ile ilişkili olmayan meme başının Paget hastalığı T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az T2: Tümörün en büyük boyutu 2 cm’den büyük, 5 cm veya daha küçük T3: Tümörün en büyük boyutu 5cm’den büyük T4: Tümörün boyutu önemsenmeden göğüs duvarına veya deriye direkt yayılımın bulunması (Ülserasyon, deri nodülleri)
Klinik Lenf Nodu Tutulumu (cN)
cNx: Bölgesel lenf nodu saptanamıyor cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok cN1: İpsilateral level 1, 2 aksiller lenf nodu/nodları metastazı cN2: Fikse veya konglomere ipsilateral level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda internal mammarian lenf nodu metastazı olması cN3: İpsilateral infraklaviküler (level 3 aksiller) lenf nodu/nodları metastazı, level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı olsun veya olmasın; veya İpsilateral internal mammarian lenf nodu ve level 1,2 aksiller lenf nodu metastazları veya İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı, aksiller veya mammarian lenf nodu metastazı olsun veya olmasın
Patolojik Lenf Nodu Tutulumu (pN)
pNx: Bölgesel lenf nodu saptanamıyor pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya sadece izole tümör hücreleri mevcut pN1: Mikrometastaz; veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mammarian lenf nodlarında mikro veya makrometastaz olması pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilebilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı pN3: 10 veya daha fazla sayıda aksiller lenf nodu metastazı; veya infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodu metastazı; veya level 1,2 aksiller lenf nodlarında 1 veya daha fazla metastaz varlığında klinik olarak tespit edilebilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı olması; veya 3 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisinde mikro veya makrometastaz olması; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
M- Uzak Metastaz
M0: Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok cM1: Klinik ve radyolojik olarak saptanan uzak metastaz varlığı pM1: Histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir uzak organ metastazı; veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm’den büyük metastaz

Tablo 3. Meme Kanseri TNM Evrelemesi

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0 T1	N1mi N1mi	M0 M0
2A	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
2B	T2 T3	N1 N0	M0 M0
3A	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
3B	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
3C	Herhangi bir T	N3	M0
4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.7. Meme Kanseri Prognostik ve Prediktif Faktörler

2.7.1. Evre

Meme kanseri prognozunu belirlemede en önemli faktör hastalığın evresidir. SEER veri tabanından alınan bilgilere göre sağkalım oranı lokalize hastalığı olanlarda %98,9, bölgesel yayılımı olanlarda %85,7, uzak metastazı olan hastalarda ise %28,1 olarak tespit edilmiştir. TNM sınıflamasındaki tüm belirteçler prognostik öneme sahiptir.

En önemli prognostik faktörlerden biri lenf nodu tutulumudur (42). Lenf nodu tutulumu arttıkça, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranı azalır (43). SEER verilerine göre 5 yıllık sağkalım, bölgesel lenf nodu tutulumu olmayanlarda %92, 1-3 lenf nodu tutulumu olanlarda %57, 4 ve daha fazla lenf nodu tutulumu varlığında ise %57 olarak saptanmıştır (42).

Tümör boyutu önemli prognostik göstergelerden biri olup lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak tümör boyutu arttıkça sağkalım azalmaktadır (44).

2.7.2. Histolojik Tip

Histolojik tip sınıflaması için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması kullanılmaktadır (45).

10 yıllık sağkalım, az sıklıkta görülen kribriform, tübüler, müsinöz gibi alt tiplerde %80'den fazla iken; duktal, solid lobüler, mikst duktal ve solid lobüler karsinomu olanlarda %50'den azdır. İnflamatuvar meme kanseri ise kötü prognoza sahiptir ve hastaların yaklaşık %30'u 10 yıl hayatta kalmaktadır (46).

2.7.3. Grade

En yaygın kullanılan derecelendirme sistemlerinden biri Scarff-Bloom-Richardson grade sistemidir (46). Bu grade sisteminde her faktör 1 ila 3 arasında puanlanır ve sonrasında tüm puanlar toplanarak grade belirlenir (6). 10 yıllık sağ kalım oranı grade 1 tümörler için %85, grade 2 tümörler için %60, grade 3 tümörler için %15' tir (47).

2.7.4. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyonu olan hastalarda olmayan hastalara kıyasla %60 daha yüksek mortalite oranı saptanmıştır (46).

2.7.5. Proliferasyon Hızı (Ki67 indeksi)

Ki67, hücrelerin proliferasyon indeksini değerlendirmek için kullanılan, immünohistokimyasal yöntemle nükleer boyanma yüzdesi bakılarak tespit edilen nükleer bir proteindir. Yüksek proliferasyon indeksi, histolojik malignite derecesi hakkında bilgi verir ve meme kanseri prognostik faktörlerinden biridir (42).

2.7.6. Hormonal Reseptörler

Steroid reseptörlerin (östrojen ve progesteron) ekspresyonu hem prognostik hem de prediktif değere sahiptir (42).

Östrojen reseptörü meme kanseri yönetiminde endokrin tedavinin değerlendirilmesi amacıyla en yaygın kullanılan prediktif belirteç olup yüksek östrojen reseptör seviyesine sahip meme kanseri tanılı hastaların sonuçları östrojen reseptörü negatif gruba göre daha iyidir.

PR geni, ER'ye bağı bir gen ürünü olup ER tarafınca düzenlenir. PR varlığı ER yolunun sağlam ve işlevsel olduğunu gösterir (48).

ER ve PR pozitif tümörlerde %80 hormonal tedavi yanıtı varken, sadece bir tanesi pozitif tümörlerde bu oranın %40, her ikisi de negatiflerde ise %10 olduğu gösterilmiştir (49).

2.7.7. HER2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2)

HER2, ERBB2 geni tarafından kodlanan bir onkogen olup aşırı ekspresyonu primer invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'inde bulunur (50). HER2 pozitifliği kötü prognozla ilişkili olmasına rağmen, HER2 hedefli monoklonal antikorlara cevap şansı oluşturur (49).

2.8. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması

DSÖ'ye (Dünya Sağlık Örgütü) göre meme kanserleri histopatolojik olarak in situ karsinomlar ve invaziv karsinomlar olarak ikiye ayrılmaktadır(51).

2.8.1. İn situ Karsinomlar

- Duktal Karsinoma In Situ (DCIS)
- İn situ Papiller Neoplazmlar

2.8.2. İnvaziv Karsinomlar

- İnvaziv Meme Karsinomu Spesifik Olmayan Tip
- Mikroinvaziv Karsinom
- İnvaziv Lobüler Karsinom
- Tübüler Karsinom
- Kribriform Karsinom
- Müsinöz Karsinom
- Müsinöz Kistadenokarsinom
- İnvaziv Mikropapiller Karsinom
- İnvaziv Papiller Karsinom
- İnvaziv Solid Papiller Karsinom
- Apokrin Diferansiyasyonlu Karsinom
- Metaplastik Karsinom
- Nöroendokrin Tümör

- Nöroendokrin Karsinom
- Tükrük Bezi Tipi
- Ters Polariteli Tall Cell Karsinom

2.9. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflandırılması

2.9.1. Luminal A

Tüm meme kanserlerinin en sık görülen tipidir. İmmünohistokimya ile negatif HER2, düşük ki67 indeksine sahip ER ve/veya PR pozitif tümörler olarak tanımlanırlar. Luminal A meme kanseri olan hastalar iyi prognoza sahiptir ve nüks oranları da diğer alt tiplere göre düşüktür (52).

Hormonoterapiye tedavi yanıtları çok iyidir ancak sistemik kemoterapiye patolojik tam yanıt zayıftır (53).

2.9.2. Luminal B

Meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturmakta olup daha agresif fenotipe, daha yüksek proliferatif indekse ve histolojik dereceye ayrıca daha kötü prognoza sahiptir (54). Luminal A ile karşılaştırıldığında nüks oranı daha yüksek, nüks sonrası sağkalım oranı daha düşüktür (55).

2.9.3. HER2 Zengin Tip

Tüm meme tümörlerinin %10-20'sini oluşturmakta olup ERBB2/HER2 geninin amplifikasyonu ve/veya ilgili tirozin kinaz reseptör proteininin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir. Bu durum tümörün agresif davranış göstermesine, daha kötü prognoza ve daha düşük sağ kalım oranına neden olur (56).

2.9.4. Bazal Benzeri Tip

Meme kanseri vakalarının yaklaşık %15'i bu gruptan oluşur. Genellikle ER, PR ve HER2 negatifliği, yüksek mitotik indeks ve yüksek grade ile karakterizedir. Bu alt tipe sahip meme kanseri vakaları daha kötü prognoza, yüksek relaps ve düşük sağ kalım oranlarına sahiptir (23).

2.10. Meme Kanserinin Tedavisi

Meme kanseri tedavisi medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, cerrah ve patologdan oluşan multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalıdır. Tedavi seçimi tümör

boyutu, lokalizasyonu, biyolojik karakteristik özellikleri, metastaz durumu ve hasta komorbiditeleri göz önüne alınarak belirlenir (23).

Sistemik ve lokal tedavi olmak üzere iki temel tedavi yaklaşımı vardır. Lokal tedavi kapsamında kitlenin cerrahi olarak çıkarılması, aksiller lenf nodu diseksiyonu, sentinel lenf nodu biyopsisi ve postoperatif dönemde radyoterapi verilmesi vardır. Sistemik tedavi ise sitotoksik kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedavileri içerir.

2.10.1. Cerrahi Tedavi

Mastektomi (basit mastektomi ve modifiye radikal mastektomi) ve meme koruyucu cerrahi olmak üzere iki yaklaşım bulunmaktadır (19).

2.10.2. Radyoterapi

Temel hedefi sağkalım süresini artırmak ve lokal nüksleri önlemektir. Metastatik hastalarda palyatif veya küratif tedavi amacıyla kullanılabilir (57). Meme koruyucu cerrahiden sonra memeye radyoterapi uygulanması, hastalığın tekrarlama oranını yarıya indirir ve meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltır (58).

2.10.3. Kemoterapi

10.3.1. Adjuvan Tedavi

Mikrometastazları yok ederek nükslerin önüne geçmek hedeflenmektedir. Triple negatif meme kanseri dahil tüm gruplarda uygulanmaktadır. Sistemik ve lokal nüks riski yüksek, patolojik lenf nodu metastazı olan ve tümör çapının 0,5 cm ve üzeri olduğu vakalarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir (59,60).

Lenf nodu tutulumu ve tümör çapı 1 cm'den büyük olan HER2 pozitif meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapiye ek olarak anti HER2 tedavi (trastuzumab) verilmesi önerilmektedir (60).

Adjuvan kemoterapide ana ilaç grupları taksanlar ve antrasiklinlerdir (61). Postoperatif 4-8 hafta içerisinde adjuvan tedavinin başlanması önerilmektedir (62).

10.3.2. Neoadjuvan Tedavi

Tümörü daha düşük bir evreye taşıyarak meme koruyucu cerrahi şansını artırmak hedeflenmektedir. Tanı alındığında inoperabl olarak kabul edilen vakalarda neoadjuvan tedavi sonrasında operasyon imkânı sağlanabilir (63).

10.3.3. Metastatik Meme Kanserinde Kemoterapi

Metastatik meme kanseri için kemoterapi palyatiftir ve optimal tedavi süresi bilinmemektedir (64).

Hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif hastalarda başlangıç tedavisi endokrin tedavi olmakla birlikte progresif, semptomatik hastalığı veya organ disfonksiyonu olan, visseral metastazları olan hastalara kemoterapi verilip kemoterapi yanıtı stabilize olduktan sonra idame endokrin tedaviye geçiş yapılmaktadır (64–66).

Triple negatif (ER negatif, PR negatif, HER2 negatif) metastatik meme kanseri, endokrin tedaviye ve hedefe yönelik tedaviye duyarlı olmadığından bu hastalarda kemoterapi ana sistemik tedavidir(67).

HER2 pozitif metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavi trastuzumab/pertuzumab ile kombine taksan kemoterapisidir. Progresyon olması durumunda ise trastuzumab emtansin tercih edilmektedir (68).

2.10.4. Endokrin Tedavi (Hormonal Tedaviler)

Hormon reseptörü pozitif hastalarda uygulanmakta olan endokrin tedavilerin sistemik ve lokal nüksü azalttığı gösterilmiştir (69). ER ekspresyonu, endokrin tedavi başlanan hastalarda tedaviye yanıtın ana göstergesidir (70).

Hormonal tedavide başlıca kullanılan ilaç grupları:

- SERM'ler (Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri): Tamoksifen, Raloksifen
- Aromataz inhibitörleri: Anastrozol, Letrozol
- SERD (Östrojen Reseptör Down Regülatörleri): Fulvestrant (71)

2.10.5. Hedefe Yönelik Tedaviler

HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılan başlıca hedefe yönelik tedavi ajanları pertuzumab, trastuzumab, neratinib, lapatinib ve trastuzumab emtansindir (72).

Metastatik triple negatif meme kanserinin tedavisi için kemoterapi ile kombine immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanılmasıyla daha uzun süre progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranlarında artış olduğu gösterilmiştir (73).

Triple negatif meme kanseri tanılı hastalarda PD-1 / PDL-1 inhibitörleri (pembrolizumab, atezolizumab), CTLA-4 inhibitörleri (ipilimumab, tremelimumab) gibi immünoterapötik ajanlar kullanılabilmektedir (74).

2.11. Genel Populasyonda Akraba Evliliği

TÜİK'in (Türkiye İstatistik Kurumu) Mayıs 2022'de yayınladığı verilere göre 2021 yılında Türkiye genelinde 39751558 evli çift olup bu çiftler arasında akraba evliliği (1.dereceden kuzenler ile yapılan evlilik) oranı %8.3'tür (n=3310715). Türkiye genelinde akraba evliliği olan bu çiftlere akrabalık türüne göre bakıldığında %46.6'sının (n=1541820) hala/dayı çocukları, %27.2'sinin (n=900089) amca çocukları, %26.2'sinin (n=868806) teyze çocukları olduğu tespit edilmiştir. İllere göre bakıldığında akraba evliliği (1.dereceden kuzenler ile yapılan evlilik) oranı Trabzon'da %9.4 (n=37767), Giresun'da %8.6 (n=19900), Rize'de %9.1 (n=15500) olarak tespit edilmiştir (75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı' na bağlı Kemoterapi Ünitesi' ne 2017-2021 yılları arasında başvuran meme kanseri tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Ocak 2017- Aralık 2021 tarihleri arasında Kemoterapi Ünitesi' ne başvuran 1556 olgu seçildi. 661 tane olgu kayıtların eksik olması, iletişim bilgilerine ulaşılamaması ve çalışmaya katılmak istememeleri nedeniyle, 295 tane olgu ise eksitus olmaları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 600 tane olgu çalışmaya dahil edildi.

Hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak hastaların histopatolojik doku tanıları ve telefon numaraları bilgilerine ulaşıldı. Hastalar telefonla arandı ve sözel onamları alınarak tanı anındaki yaş, yaşadığı şehir, meslek, tanı anında medeni hal, boy, kilo, çocuk sayısı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, menarş yaşı, menopoz yaşı, ikametgâh katı ve süresi, anne-babada akraba evliliği durumu, meme kanseri harici kanser varlığı, 1. derece akrabalarında kanser varlığı gibi bilgiler elde edilerek kaydedildi.

Çalışma öncesinde KTÜ Rektörlüğü Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 14.04.2022 tarihinde 24237859-267 sayısı ile onay alındı.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Olgunun yaşıyor olması
- Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı olması

Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri:

- 18 yaş altı olmak
- Olgunun ölmüş olması
- Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı olmaması
- Telefonla yeterli bilgi alınamaması
- Telefonla onam alınamaması

İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdaki verilerin analiz aşamasında SPSS 25,00 programı kullanıldı. Sonuçların tanımlayıcı istatistikleri; niteliksel veriler için sayı ve yüzde, niceliksel veriler için ortalama, standart sapma, minimum(min), maksimum(maks) olarak verildi. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmaları Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı' na bağlı Kemoterapi Ünitesi' ne 2017-2021 yılları arasında başvuran meme kanseri tanılı 600 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların 599' u kadın, 1' i erkek olup hepsi 18 yaş üzerinde idi.

Hastaların tanı anında ortalama tanı yaşı 48 yıl idi (ortalama tanı yaşı 49.6 ± 0.4 yıl) (Tablo 4). En genç hasta 24, en yaşlı hasta 88 yaşındaydı.

Tablo 4. Hastaların Tanı Anındaki Yaş Değerleri

Değişken	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca	Min-Maks
Tanı yaşı	49.6 ± 0.4	48	24-88

Hastaların %63.2'si (n=379) Trabzon, %11'i (n=66) Giresun, %7.8'i (n=47) Rize, %4.7'si (n=28) Artvin, %4.3'ü (n=26) Gümüşhane, %2.3'ü (n=14) Bayburt, %2.2'si (n=13) İstanbul, %0.8'i (n=5) Erzincan, %0.3'ü (n=2) Ağrı, %0.3'ü (n=2) Balıkesir, %0.3'ü (n=2) Bursa, %0.3'ü (n=2) Mersin, %0.3'ü (n=2) Manisa, %0.2'si (n=1) Ankara, %0.2'si (n=1) Çanakkale, %0.2'si (n=1) İzmir, %0.2'si (n=1) Kocaeli, %0.2'si (n=1) Konya, %0.2'si (n=1) Malatya, %0.2'si (n=1) Niğde, %0.2'si (n=1) Ordu, %0.2'si (n=1) Samsun, %0.2'si (n=1) Zonguldak, %0.2'si (n=1) Karabük'te ikamet etmekte idi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların İkamet Yerlerine Göre Dağılımı

İkamet şehirleri	Hasta sayısı (n)	%
Trabzon	379	63.2
Giresun	66	11
Rize	47	7.8
Artvin	28	4.7
Gümüşhane	26	4.3
Bayburt	14	2.3
İstanbul	13	2.2
Erzincan	5	0.8
Ağrı	2	0.3
Balıkesir	2	0.3
Bursa	2	0.3
Mersin	2	0.3
Manisa	2	0.3
Ankara	1	0.2
Çanakkale	1	0.2
İzmir	1	0.2
Kocaeli	1	0.2
Konya	1	0.2
Malatya	1	0.2
Niğde	1	0.2
Ordu	1	0.2
Samsun	1	0.2
Zonguldak	1	0.2
Karabük	1	0.2

Hastaların çalışma durumlarına bakıldığında %22.4'ü (n=134) herhangi bir meslek grubunda çalışmakta, %77.6'sı (n=463) ise çalışmamakta idi. Çalışılan iş alanlarına göre dağılım incelendiğinde; %25.4'ü (n=34) öğretmen, %20.9'u (n=28) diğer meslek gruplarına sahip (esnaf, boyacı, terzi, muhasebeci, temizlik görevlisi, öğrenci, sekreter, veteriner, oto danışman, bankacı), %17.2'si (n=23) emekli, %15.7'si (n=21) memur, %14.9'u (n=20) sağlık çalışanı (hekim, hemşire, acil tıp teknisyeni, eczacı), %3.7'si (n=5) mühendis, %2.2'si (n=3) işçi idi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Meslek Gruplarına Göre Dağılımı

Meslek	Hasta sayısı (n)	%
Çalışmayan	463	77.6
Çalışan	134	22.4
Meslek grubu dağılımı		
Öğretmen	34	25.4
Diğer Meslek Grupları	28	20.9
Emekli	23	17.2
Memur	21	15.7
Sağlık Çalışanı	20	14.9
Mühendis	5	3.7
İşçi	3	2.2

Tanı anında hastaların 515'i (%86) evli, 32'si (%5,3) bekar, 52'si (%8,7) dul olduğu bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Medeni Durumlarına Göre Dağılımı

Medeni hal	Hasta sayısı(n)	%
Evli	515	86
Bekar	32	5.3
Dul	52	8.7

Beden kitle indeksi' ne (BMI) bakıldığında; BMI'nin % 0.7'si (n=4) 18.5 altında, %22.5'i (n=124) 18.5-24.9 arasında, %37.5'i (n=206) 25-29.9 arasında, %36'sı (n=198) 30-39.9 arasında, %3,3'ü (n=18) 40 ve üzerinde idi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların BMI'ne Göre Dağılımı

BMI	Hasta sayısı (n)	%
<18.5	4	0.7
18.5-24.9	124	22.5
25-29.9	206	37.5
30-39.9	198	36
≥40	18	3.3

Hastaların ortalama çocuk sayısı 2 (min-maks çocuk sayısı:0-9) olarak bulundu. Hastaların parite dağılımlarına bakıldığında %77'si (n=462) multipar, %11.2'si (n=67) primipar, %11.8'i (n=71) nullipar idi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Pariteye Göre Dağılımı

Parite	Hasta sayısı (n)	%
Multipar	462	77
Primipar	67	11.2
Nullipar	71	11.8

Hastaların sigara kullanım durumlarına bakıldığında sigarayı %76.6'sı (n=453) hiç kullanmamış, %16.1'i (n=95) kullanıp bırakmış, %7.3'ü (n=43) halen kullanmakta idi (Tablo 10). Ortalama sigara kullanım süresi 19 yıl, ortalama sigara kullanım miktarı 2.4 paket/yıl idi.

Tablo 10. Hastaların Sigara Kullanım Durumu

Sigara Kullanımı	Hasta sayısı(n)	%
Hiç Kullanmamış	453	76.6
Kullanıp Bırakmış	95	16.1
Halen Kullanmakta	43	7.3

Alkol kullanım durumuna bakıldığında alkolü hastaların %97.7'si (n=582) hiç kullanmamış, %0.2'si (n=1) kullanıp bırakmış, %2.1'i (n=13) halen kullanmakta idi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Alkol Kullanım Durumu

Alkol kullanımı	Hasta sayısı(n)	%
Hiç kullanmamış	582	97.7
Kullanıp bırakmış	1	0.2
Halen kullanmakta	13	2.1

Hastaların ortanca menarş yaşı 13 (min-maks yaş: 9-18) idi. Ortanca menopoz yaşı 48.5 (min-maks yaş:28-58) idi (Tablo 12). Hastaların ortalama adet gördüğü yıl sayısı 33.6 (min-maks yıl:15-44) idi.

Tablo 12. Hastaların Menarş Yaşı ve Menopoz Yaşı Verileri

Değişken	Ortalama yaş	Ortanca yaş	Min-Maks
Menarş yaşı	13.2	13	9-18
Menopoz yaşı	47.5	48.5	28-58

Hastaların %33'ünün (n=109) menarş yaşı ≤ 12 yaş, %67'sinin (n=218) menarş yaşı >12 yaş idi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Menarş Yaşına Göre Dağılımları

Menarş yaşı	Hasta sayısı (n)	%
≤ 12 yaş	109	33
>12 yaş	218	67

Çalışmamızda ≥ 10 yıl boyunca aynı evde ikamet eden 417 vakadan %20.1'i (n=84) 1. katta, %19.7'si (n=82) 2. katta, %17.7'si (n=74) 0. katta, %16.8'i (n=70) 3. katta, %9.6'sı (n=40) 4. katta, %8.9'u (n=37) 5. katta, %2.2'si (n=9) 6. katta, %1.4 'ü (n=6) 8. katta, %1'i (n=4) 7. katta, %1'i (n=4) 9. katta, %1'i (n=4) 10. katta, %0.5'i (n=2) 14. katta, %0.2'si (n=1) 11. katta ikamet etmekte idi (Tablo 14). Hastaların

ortanca ikametgah süresi 17 yıl (min-maks:10-70), ortanca ikametgah katı 2 (min-maks: 0-14) idi.

Tablo 14. İkametgah Katına Göre Hasta Dağılımı

İkametgah Katı	Hasta sayısı (n)	%
1.kat	84	20.1
2.kat	82	19.7
0.kat	74	17.7
3.kat	70	16.8
4.kat	40	9.6
5.kat	37	8.9
6.kat	9	2.2
8.kat	6	1.4
7.kat	4	1
9.kat	4	1
10.kat	4	1
14.kat	2	0.5
11.kat	1	0.2

Hastaların anne baba akrabalık durumlarına bakıldığında %73'ünde (n=428) anne babada akrabalık yoktu. %27'sinde (n=159) akraba evliliği vardı. %14'ünde (n=82) yakın akraba evliliği (1.dereceden kuzenler ile yapılan evlilik) (hala dayı çocukları, amca çocukları, teyze çocukları), %13'ünde (n=77) uzak akraba evliliği vardı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Anne Baba Akrabalık Durumuna Göre Dağılımları

Anne Baba Akrabalık Durumu	Hasta sayısı (n)	%
Akrabalık yok	428	73
Akrabalık var	159	27
Yakın akraba evliliği	82	14
Uzak akraba evliliği	77	13

Anne babasında yakın akraba evliliği olanlarda akrabalık türüne göre bakıldığında %46'sı (n=38) hala-dayı çocukları, %34'ü (n=28) amca çocukları, %20'si (n=16) teyze çocukları idi (Tablo 16).

Tablo 16. Yakın Akraba Evliliği Olanların Akrabalık Türüne Göre Dağılımı

Akrabalık türü	Hasta sayısı (n)	%
Hala-dayı çocukları	38	46
Amca çocukları	28	34
Teyze çocukları	16	20

Çalışmamızda en çok hastayı içeren ilk 3 ile bakıldığında anne babada yakın akraba evliliği oranı Trabzon'da %13.2 (n=49), Giresun'da %16.6 (n=11), Rize'de %25.5 (n=12) olarak tespit edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Trabzon, Giresun ve Rize'de Anne Babada Yakın Akraba Evliliği Dağılımı

İl	Toplam hasta sayısı (n)	Anne babada yakın akraba evliliği olan hasta sayısı (n)	Anne babada yakın akraba evliliği olan hasta yüzdesi (%)
Trabzon	371	49	13.2
Giresun	66	11	16.6
Rize	47	12	25.5

Çalışmamızda hastaların %96.1'inde (n=573) meme kanserine ek olarak ikinci bir kanser yok iken %3.9'unda (n=23) meme kanseri harici kanser vardı. Meme kanserine ek ikinci kanser tanısı olan hastaların %43.5'inde (n=10) endokrinolojik malignite, %21.7'sinde (n=5) gastrointestinal sistem malignitesi, %17.4'ünde (n=4) jinekolojik malignite, %8.7'sinde (n=2) genitoüriner sistem malignitesi, %4.3'ünde (n=1) hematolojik malignite, %4.3'ünde (n=1) cilt malignitesi vardı (Tablo 18).

Tablo 18. Meme Kanserine Ek İkinci Kanseri Tanısı Olan Hastaların Kanseri Tipine Göre Dağılımı

Kanser Tipi	Hasta sayısı (n)	%
Endokrin malignite	10	43.5
GIS malignite	5	21.7
Jinekolojik malignite	4	17.4
GÜS malignite	2	8.7
Hematolojik malignite	1	4.3
Cilt malignitesi	1	4.3

Hastaların 1.derece yakınlarındaki herhangi bir kanser varlığı durumuna bakıldığında %57'sinde (n=340) herhangi bir kanser tanısı yok iken %43'ünde (n=257) herhangi bir kanser tanısı vardı (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların 1. Derece Yakınlarında Herhangi Bir Kanseri Varlığı Durumu

1. Derece Akrabalarda	Hasta sayısı (n)	%
Kanser yok	340	57
Kanser var	257	43

Hastaların 1.derece yakınlarındaki meme kanseri varlığı durumuna bakıldığında %87.1'inde (n=471) meme kanseri tanısı yok iken %12.9'unda (n=70) meme kanseri tanısı vardı (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların 1. Derece Yakınlarında Meme Kanseri Varlığı Durumu

1. Derece Akrabalarda	Hasta sayısı (n)	%
Meme Kanseri		
Meme kanseri yok	471	87.1
Meme kanseri var	70	12.9

1.derece yakınlar içerisinde meme kanseri varlığı durumuna bakıldığında; annede %96.5'unda (n=576) meme kanseri tanısı yok iken %3.5'inde (n=21) meme

kanseri tanısı var, kardeşlerde %91.1'inde (n=542) meme kanseri tanısı yok iken %8.9'unda (n=53) meme kanseri tanısı var, çocuklarda %99.6'sında (n=541) meme kanseri tanısı yok iken %0.4'ünde (n=2) meme kanseri tanısı vardı (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların 1. Derece Yakınlarında Meme Kanseri Dağılımı

1. derece akraba	Meme kanseri yok		Meme kanseri var	
	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
Anne	576	96.5	21	3.5
Kardeş	542	91.1	53	8.9
Çocuk	541	99.6	2	0.4

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünya çapında en sık tanı konulan kanserdir (vakaların %11,7'si). Tahmini olarak yılda 2.3 milyon yeni vaka ile küresel kanser insidansının önde gelen nedeni olan meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında 4 kanser vakasının birinden ve 6 kansere bağlı ölümün birinden sorumludur (3). Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından oluşturulan 2017 Ulusal Kanser İstatistikleri verilerine göre ise bir yıl içerisinde toplam 19211 kadına meme kanseri tanısı koyulmuştur (2).

Meme kanseri risk faktörleri, değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak iki gruba ayrılabilir. Değiştirilemez risk faktörleri arasında yaş, kadın cinsiyet, birinci ve ikinci derece akrabalarda meme kanseri tanısı olması, BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonları olması, radyasyon maruziyeti; değiştirilebilir risk faktörleri arasında ise fiziksel inaktivite, postmenopozal aşırı kilo/obezite, hormon replasman tedavisi ve OKS kullanımı, nulliparite, ilk doğumun geç yaşlarda olması ve alkol kullanımı gibi nedenler sayılabilir (6).

Çalışmamız meme kanseri tanılı hastaların sosyodemografik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesini ve böylece meme kanseri tanılı olguların risk faktörlerinin belirlenmesini amaçlamaktadır.

Meme kanseri riski yaşla birlikte artmaktadır (21). 2017'de Winters ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre meme kanseri tanısının pik yaptığı yaş Asya ve Afrika ülkelerinde 40-50 yıl iken, Batı ülkelerinde 60-70 yıldır. ABD'de ortalama tanı yaşı 61 yıl olarak saptanmıştır (22). Rojas ve arkadaşlarının 2016'da Meksika'da 1446 meme kanseri tanılı hastayı içeren çalışmasında ortalama tanı yaşı 52.5 bulunmuştur (76). Ulusal Meme Kanseri Kayıt Programı verilerine göre 2008'de Türkiye'de meme kanseri ortalama tanı yaşı 51.5'tir (77). Bizim çalışmamızda ortalama tanı yaşı 49.6 yıl idi. Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalar ile ortalama tanı yaşı benzer bulunmuştur.

Mesleki fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı, ağır olmayan mesleki fiziksel aktivite gösteren kadınlara kıyasla çoğunlukla oturma pozisyonunda çalışan kadınlarda meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu ve ağır iş yükünün meme kanseri

riskini artırdığı gösterilmiştir (78–80). Bener ve arkadaşlarının 2009’da Katar’da yaptığı çalışmada 167 meme kanseri tanılı vakanın %30’unun (n=51) hiçbir meslek grubunda çalışmadığı, %70’inin (n=116) herhangi bir meslek grubunda çalıştığı tespit edilmiştir (81). Bizim çalışmamızda vakaların %77.6’sı (n=463) çalışmamakta, %22.4’ü (n=134) çalışmaktaydı. Çalışanların dağılımı %25.4’ü (n=34) öğretmen, %20.9’u (n=28) diğer meslek gruplarına sahip (esnaf, boyacı, terzi, muhasebeci, temizlik görevlisi, öğrenci, sekreter, veteriner, oto danışman, bankacı), %17.2’si (n=23) emekli, %15.7’si (n=21) memur, %14.9’u (n=20) sağlık çalışanı (hekim, hemşire, acil tıp teknisyeni, eczacı), %3.7’si (n=5) mühendis, %2.2’si (n=3) işçi şeklindeydi. Meme kanseri tanılı vakaların meslek gruplarının çalışmamızda olduğu gibi ayrı ayrı kategorize edilerek araştırıldığı çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Meme kanseri ile mesleki durum arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Evli olmayan kadınların meme kanseri riski evli kadınlara göre 1.2 kat daha yüksektir (82). Carlsen ve arkadaşlarının Danimarka’da yaptığı 24399 meme kanseri tanılı vakayı içeren çalışmada vakaların %73’ü evli/birlikte yaşayan, %6.4’ü bekar, %19.8’i dul olarak bulunmuştur (83). Tavani ve arkadaşlarının İtalya’da yapmış olduğu 40 yaş altı meme kanseri tanılı 579 hastayı içeren çalışmada vakaların %85’i (n=492) evli/dul, %15’i (n=87) hiç evlenmemiş olarak saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda tanı anında vakaların %86’sı evli, %5.3’ü bekar, %8.7’si dul idi. Bizim çalışmamız ile Carlsen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma kıyaslandığında evli ve dul olan vakaların toplamaları ve bekar hasta oranları birbirine benzer saptanmıştır. Tavani ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile bizim çalışmamız kıyaslandığında ise Tavani ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma <40 yaş hastalar ile dizayn edildiğinden hiç evlenmemiş olan vakaların yüzdesinin bizim çalışmamıza oranla daha yüksek saptandığı düşünülmüştür.

Rojas ve arkadaşlarının 2016’da Meksika’da 1446 meme kanseri tanılı hastayı içeren çalışmasında hastaların %25’i (n=357) normal kilolu (BMI: 18.5-24.9), %40’ı (n=574) fazla kilolu (BMI: 25-29.9), %24’ü (n=353) obez (BMI: 30-34.9), %11’i (n=162) morbiz obez (BMI: ≥ 35) olarak bulunmuştur (76). Neuhouser ve arkadaşlarının 2015’te ABD’de yaptıkları 3388 meme kanseri tanılı hastayı içeren çalışmasından hastaların BMI’ye göre dağılımları %24.3’ünde (n=823) BMI 25’in altında, %35’inde (n=1183) BMI 25-29.9 arası, %24.4’ünde (n=828) BMI 30-34.9 arası, %16.3’ünde (n=554) BMI

≥ 35 olarak bulunmuştur (30). Bizim çalışmamızda hastaların BMI'nin %0.7'si (n=4) 18.5 altında, %22.5'i (n=124) 18.5-24.9 arasında, %37.5'i (n=206) 25-29.9 arasında, %36'sı (n=198) 30-39.9 arasında, %3,3'ü (n=18) 40 ve üzerinde olup çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu olarak bulunmuş, hastaların büyük çoğunluğunun fazla kilolu veya obez olduğu görülmüştür.

Min ve arkadaşlarının 2018 yılında Malezya'da yapmış olduğu meme kanseri tanı 3250 vakayı içeren çalışmada, vakaların %14'ü (n=473) nullipar, %10'u (n=319) primipar, %76'sı (n=2458) multipar olarak bulunmuştur (85). Collin ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları, 2019'da yayınlanan çalışmasında meme kanseri tanı 1070 vakanın %13'ü (n=140) nullipar, %87'si (n=930) primipar veya multipar olarak bulunmuştur (86). Bizim çalışmamızda vakaların %11.8'i (n=71) nullipar, %11.2'si (n=67) primipar, %77'si (n=462) multipar olup çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Min ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %93'ü (n=1202) hiç sigara kullanmamış iken, %7'si (n=93) sigara kullanmış/halen kullanmakta olduğu bulunmuştur (85). Collin ve arkadaşlarının ABD'de yapılan, 2019'da yayınlanan çalışmasında meme kanseri tanı 1070 vakanın %46'sının (n=491) sigara kullanım öyküsü yok iken, %35'inin (n=374) sigara kullanıp bırakmış olduğu, %19'u (n=205) tanıdan sonra da sigara kullanmaya devam ettiği tespit edilmiştir (86). Berube ve arkadaşlarının Kanada'daki bir merkezde 1987'den 2008'e kadar meme kanseri nedeni ile tedavi alan 5892 vakayı içeren çalışmasında vakaların %60'ının (n=3510) sigara kullanım öyküsü olmadığı, %22'sinin (n=1303) sigara kullanıp bıraktığı, %18'inin (n=1079) sigara kullanmaya devam ettiği tespit edilmiştir (87). Bizim çalışmamızda vakaların %76.6'sının (n=453) hiç sigara kullanmamış, %16.1'i (n=95) sigarayı kullanıp bırakmış, %7.3'ü (n=43) halen sigara kullanmakta olduğu saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda, sigara kullanım durumuna bakıldığında vaka yüzdeleri değişmekle birlikte, en fazla sayıda vakada sigara kullanım öyküsü olmadığı, en az sayıda vakanın halen sigara kullanmakta olduğu tespit edilmiştir.

Min ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %86.4'ü (n=1073) alkol kullanmamakta, %15.6'sı (n=169) alkol kullanmakta idi (85). Bizim çalışmamızda

vakaların %97.7'sinin (n=582) alkol kullanmadığı, %0.2'sinin (n=1) kullanıp bıraktığı, %2.1'inin (n=13) halen alkol kullanmakta olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak vakaların büyük çoğunluğunun alkol kullanmadığı saptanmıştır.

Berube ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların ortalama menarş yaşı 12.9 ± 1.7 yıl olarak bulunmuştur (87). Romieu ve arkadaşlarının 1996'da Meksika'da yapmış olduğu çalışmada meme kanseri tanılı 339 vakanın %36'sının (n=123) menarş yaşı ≤ 12 yaş, %64'ünün (n=216) menarş yaşı >12 yaş olarak bulunmuştur (88). Min ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %41'inin (n=1178) menarş yaşı ≤ 12 yaş iken, %59'unun (n=1714) menarş yaşı >12 yaş olarak bulunmuştur (85). Bizim çalışmamızda ortalama menarş yaşının 13.2 yaş (min: 9 maks: 18), vakaların %33'ünün (n=109) menarş yaşının ≤ 12 yaş, %67'sinin (n=218) menarş yaşının >12 yaş olduğu saptanmıştır. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Berube ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların ortalama menopoz yaşı 46.7 ± 6.6 yıl olarak bulunmuştur (87). Bizim çalışmamızda vakaların ortalama menopoz yaşı 47.5 (min-maks: 28-58 yaş) olarak tespit edilmiş olup bulgular literatürdeki çalışma ile uyumludur.

Çalışmamızda 417 vakanın %20.1'i (n=84) 1. katta, %19.7'si (n=82) 2. katta, %17.7'si (n=74) 3. katta, %16.8'i (n=70) 4. katta, %9.6'sı (n=40) 5. katta, %8.9'u (n=37) 6. katta, %2.2'si (n=9) 7. katta, %1.4 'ü (n=6) 8. katta, %1'i (n=4) 9. katta, %1'i (n=4) 10. katta, %0.5'i (n=2) 11. katta, %0.2'si (n=1) 12. katta ikamet etmekte idi. Literatürde alt katlarda ikamet eden kişilerde meme kanseri riskinin arttığına dair yapılmış çalışmaya rastlanmamış olup bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Saadat ve arkadaşlarının 2011'de İran'da meme kanseri tanılı 92 vakayı içeren çalışmasında anne baba akraba evliliği durumuna bakıldığında vakaların %65.2'sinde (n=60) anne baba akraba evliliği yok iken, %23.9'unda (n=22) yakın akraba evliliği, %10.9'unda (n=10) uzak akraba evliliği (yakın veya uzak akraba evliliği toplamda %34.8 (n=32)) olduğu tespit edilmiştir (89). Bener ve arkadaşlarının 2009'da Katar'da yaptığı çalışmada 167 meme kanseri tanılı vakanın %24'ünde (n=40) anne babada yakın veya uzak akraba evliliği varken %76'sında (n=127) anne babada akraba

evliliğinin olmadığı tespit edilmiştir (81). TÜİK'in (Türkiye İstatistik Kurumu) Mayıs 2022 de yayınladığı verilere göre 2021 yılında Türkiye genelinde 39751558 evli çift mevcuttur. Bu çiftler arasında akraba evliliği (1. dereceden kuzenler ile yapılan evlilik) oranı %8.3'tür (n=3310715). Türkiye genelinde akraba evliliği olan bu çiftler içerisinde ise akrabalık türüne göre bakıldığında %46.6'sı (n=1541820) hala/dayı çocukları, %27.2'si (n=900089) amca çocukları, %26.2'si (n=868806) teyze çocukları olduğu tespit edilmiştir. İllere göre bakıldığında akraba evliliği (1. dereceden kuzenler ile yapılan evlilik) oranı Trabzon'da %9.4 (n=37767), Giresun'da %8.6 (n=19900), Rize'de %9.1 (n=15500) olarak tespit edilmiştir (75). Çalışmamızda hastaların anne baba akraba evliliği durumlarına bakıldığında %73'ünde (n=428) anne babada akraba evliliği yok iken, %27'sinde (n=159) akraba evliliği olduğu tespit edilmiştir. %14'ünde (n=82) yakın akraba evliliği (1.dereceden kuzenler ile yapılan evlilik) (hala dayı çocukları, amca çocukları, teyze çocukları), %13'ünde (n=77) uzak akraba evliliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda anne babasında yakın akraba evliliği olanlarda akrabalık türüne göre bakıldığında 82 hastadan %46'sı (n=38) hala-dayı çocukları, %34'ü (n=28) amca çocukları, %20'si (n=16) teyze çocukları olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda en çok hastayı içeren ilk 3 ile bakıldığında ise anne babada yakın akraba evliliği (1.dereceden kuzenler ile yapılan evlilik) oranı Trabzon'da %13.2 (n=49), Giresun'da %16.6 (n=11), Rize'de %25.5 (n=12) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız ile TÜİK verileri karşılaştırıldığında; Türkiye'de genel popülasyona göre meme kanseri tanılı hastalarda anne babada 1.dereceden kuzenler ile yapılan akraba evliliği oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Normal popülasyon: %8.3, meme kanseri tanısı olanlar: %14). Çalışmamızda en çok hastayı içeren ilk 3 ile (Trabzon, Giresun, Rize) bakıldığında da genel popülasyona göre meme kanseri tanılı hastalarda anne babada 1. dereceden kuzenler ile yapılan akraba evliliği oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yakın akrabalık türüne bakıldığında ise anne baba hala-dayı çocukları olanların hem genel popülasyonda (% 46.6) hem de meme kanseri tanısı olan hastalarda (%46) en sık olarak gözlendiği, genel popülasyonda amca çocukları ve teyze çocukları ile olan evlilik yüzdesi birbirine benzer olup (%27.2'ye %26.2) meme kanseri tanılı hastalarda anne babada amca çocukları ile olan evlilik yüzdesinin (%34) teyze çocukları ile olan evlilik yüzdesinden (%20) fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki meme kanseri tanılı hastaların anne babada akraba evliliği varlığı

durumu ve akraba yakınlık derecesi ile ilgili verilerin literatür ile benzer olduğu bulunmuştur.

Trentham-Dietz ve arkadaşlarının 2006'da ABD'de yapılan meme kanseri tanılı 10953 kadını içeren çalışmasında vakalar tanı anından itibaren 7 yıl takip edilmiş ve %6.3'ünde meme kanseri dışında ikinci primer malignite geliştiği saptanmıştır (90). Tanaka ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı, 2005'te yayınlanan çalışmasında 2786 meme kanseri tanılı hastanın %4.1'inde (n=117) ikinci primer malignite tespit edilmiş, bu vakaların %53'ünde (n=62) GİS malignitesi, %15.4'ünde jinekolojik malignite, %11.1'inde (n=13) solunum sistemi malignitesi, %6.8'inde (n=8) hematolojik malignite, %6'sında (n=7) endokrinolojik malignite, %5.1'inde (n=6) GÜS malignitesi, %1.7'sinde (n=2) SSS malignitesi, %0.9'unda (n=1) cilt malignitesi saptanmıştır (91). Silverman ve arkadaşlarının İsrail'de yapmış olduğu 1990-2006 yılları arasında meme kanseri tanısı alan hastalar 2011 yılı sonuna kadar izlenmiş ve vakaların takipte %8.6'sında (n=3980) ikinci primer malignite geliştiği tespit edilmiştir. Tespit edilenler içerisinde en sık görülen malignitelerin GİS malignitesi, jinekolojik malignite, akciğer kanseri ve non-hodgkin lenfoma olduğu bulunmuştur (92). Çalışmamızda hastaların %96.1'inde (n=573) meme kanserine ek olarak ikinci bir kanser yoktu, hastaların %3.9'unda (n=23) meme kanseri harici kanser vardı. Meme kanserine ek ikinci kanser tanısı olan hastaların %43.5'inde (n=10) endokrinolojik malignite, %21.7'sinde (n=5) gastrointestinal sistem malignitesi, %17.4'ünde (n=4) jinekolojik malignite, %8.7'sinde (n=2) genitoüriner sistem malignitesi, %4.3'ünde (n=1) hematolojik malignite, %4.3'ünde (n=1) cilt malignitesi olduğu tespit edilmiştir. Literatürde meme kanseri tanılı hastalarda görülen ikinci primer malignitelerin türünün ve görülme sıklığının yapılan çalışmalarda farklılık gösterdiği saptanmıştır. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Zhou ve arkadaşlarının Çin'de yapılan, 2014'de yayınlanan çalışmasında meme kanseri tanılı 823 hastanın 1. derece yakınlarının %87.1'inde (n=717) herhangi bir malignite tanısı yokken, %12.9'unda (n=106) malignite tanısı olduğu saptanmıştır (93). Çalışmamızda hastaların %57'sinin (n=340) herhangi bir 1. derece yakınında kanser tanısı yok iken, %43'ünün (n=257) en az bir 1. derece yakınında kanser tanısı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki 1. derece yakınlarında herhangi bir kanser

varlığı olan meme kanseri tanılı vakaların oranı literatürdeki bu çalışma ile kıyaslandığında daha yüksek olarak saptanmıştır.

Min ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %86'sında (n=3170) 1. derece yakınlarında, meme kanseri öyküsü yok iken, %14'ünde (n=513) vardı (85). Berube ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %24.9'unda (n=1467) 1. derece yakınlarında meme kanseri öyküsü olduğu bulunmuştur (87). Bener ve arkadaşlarının çalışmasında 167 meme kanseri tanılı vakanın %4.1'inde (n=7) annede, %3.5'inde (n=6) kardeşlerde meme kanseri öyküsü olduğu bulunmuştur (81). Çalışmamızda hastaların 1. derece yakınlarında meme kanseri varlığı durumuna bakıldığında, %87.1 (n=471) hastanın 1. derece yakınlarında meme kanseri tanısı yok iken %12.9'unda (n=70) meme kanseri tanısı olduğu görüldü. 1. derece yakınlar içerisinde meme kanseri varlığı durumuna bakıldığında; hastaların %3.5'inin (n=21) annesinde, %8.9'unun (n=53) kardeşlerinde, %0.4'ünün (n=2) çocuklarında meme kanseri tanısı olduğu saptanmıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda meme kanseri tanılı hastaların 1. derece yakınlarında meme kanseri görülme oranları değişkenlik göstermekte olup bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda çeşitli sınırlılıklar mevcuttu. Bazı vakaların iletişim bilgilerine ulaşamaması, kayıtların eksik olması ve çalışmaya katılmak istememeleri nedeniyle değerlendirilmek istenilen verilerine ulaşamamıştır. Yaptığımız çalışma retrospektif bir çalışmadır. Olgu sayısının daha fazla olduğu, kontrol grubu da içeren çalışmalar ile meme kanseri risk faktörlerinin daha net anlaşılacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na bağlı Kemoterapi Ünitesi'ne 2017-2021 yılları arasında başvuran meme kanseri tanılı 600 hasta retrospektif olarak incelendi.
2. Hastaların 599' u kadın, 1'i erkek olup hepsi 18 yaş üzerinde idi. Tanı anında ortalama yaş 49.6 yıl idi.
3. Çalışmamızda tanı anında vakaların %86'sı evli, %5.3'ü bekar, %8.7'si dul olarak tespit edilmiş literatür ile benzer saptandı.
4. Çalışmamızda hastaların %23.2'sinin BMI'si 24.9'un altında, %37.5'inin 25-29.9 arasında, %39.3'ü 30 ve üzerinde olduğu ve literatür ile uyumlu olarak hastaların büyük çoğunluğunun fazla kilolu veya obez olduğu tespit edildi.
5. Vakaların %11.8'i nullipar, %11.2'si primipar, %77'si multipar saptanmış olup sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu.
6. Çalışmamızda literatürdeki ile benzer şekilde ortalama menarş yaşı 13.2, vakaların %33'ünde menarş yaşı ≤ 12 , %67'sinde menarş yaşı >12 olarak saptandı.
7. Çalışmamızda ortalama menopoz yaşı 47.5 olarak tespit edilmiş olup bulgumuzun literatür ile uyumlu olduğu tespit edildi.
8. Hastaların anne baba akrabalık durumlarına bakıldığında %73'ünde anne babada akrabalık yok iken %27'sinde akraba evliliği vardı. %14'ünde yakın akraba evliliği (1.dereceden kuzenler ile yapılan evlilik), %13'ünde uzak akraba evliliği vardı. Türkiye'de genel popülasyona göre meme kanseri tanılı hastalarda anne babada 1.dereceden kuzenler ile yapılan akraba evliliği oranının daha yüksek olduğu tespit edildi (Normal popülasyon: %8.3, meme kanseri tanısı olanlar: %14).
9. Çalışmamızda en çok hastayı içeren ilk 3 ile bakıldığında anne babada yakın akraba evliliği oranı Trabzon'da %13.2, Giresun'da %16.6, Rize'de %25.5 olarak tespit edildi. Bu illerde, genel popülasyona göre meme

kanseri tanılı hastalarda anne babada 1. dereceden kuzenler ile yapılan akraba evliliği oranının daha yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda meme kanseri tanılı hastalarda anne babada akraba evliliği oranının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu tespit edildi.



7. KAYNAKLAR

1. Costa Talita Cassanta, Lopes Miriam, dos Anjos Anna Cláudia Yokoyama, Zago Marcia Maria Fontão. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: an integrative review of the literature. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2015;49(2):0335–45.
2. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 1;71(3):209–49.
4. Ganz PA, Goodwin PJ. Breast cancer survivorship: Where are we today? *Adv Exp Med Biol*. 2015;862:1–8.
5. Sun Yi Sheng, Zhao Zhao, Yang Zhang Nv, Xu Fang, Lu Hang Jing, Zhu Zhi Yong, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
6. Sharma A, Ives C. Management of breast cancer: basic principles. *Surgery (Oxford)*. 2022 Feb 1;40(2):113–20.
7. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer . [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-early-non-metastatic-breast-cancer>.
8. Prognostic and predictive factors in metastatic breast cancer. [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-metastatic-breast-cancer>.
9. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Oct 3.
10. Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer. [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer>.
11. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents. [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-her2-negative-breast-cancer-endocrine-therapy-and-targeted-agents>.

12. Islami F, Ann ;, Sauer G, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan 1;68(1):31–54.
13. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 2016 Dec 12;184(12):884.
14. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2017 Nov 22;19(1).
15. Duan W, Li S, Meng X, Sun Y, Jia C. Smoking and survival of breast cancer patients: A meta-analysis of cohort studies. *The Breast.* 2017 Jun 1;33:117–24.
16. Factors that modify breast cancer risk in women. [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women>.
17. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G, Skegg D, et al. 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.* 2001 Oct 27;358(9291):1389–99.
18. Wild JB, Hwang MJ, Jones G. A meta-analysis of consanguinity and breast cancer. *Ir J Med Sci.* 2018 Nov 1;187(4):895–9.
19. DeVita, Vincent T., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. Malignant Tumors of the Breast. In: *Cancer: principles & practice of oncology*. 11th edition. 2019. p. 2261–308.
20. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan 1;72(1):7–33.
21. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 2000 Sep 9;321(7261):624–8.
22. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017 Jan 1;151:1–32.
23. Russo Marc Peeters A, Rolfo Eds C. Hereditary Cancers and Genetics. In: *UNIPA Springer Series Practical Medical Oncology Textbook*. 2021. p. 65–98.
24. Brown SB, Hankinson SE. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids.* 2015 Jul 1;99(Pt A):8–10.
25. Sampson JN, Falk RT, Schairer C, Moore SC, Fuhrman BJ, Dallal CM, et al. Association of Estrogen Metabolism with Breast Cancer Risk in Different Cohorts of Postmenopausal Women. *Cancer Res.* 2017 Feb 15;77(4):918–25.

26. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2022-2024. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2022.
27. Dupont WD, Page DL. Risk Factors for Breast Cancer in Women with Proliferative Breast Disease. *NEJM*. 2010 Jan 13;312(3):146–51.
28. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Eslick GD. Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. *Clin Breast Cancer*. 2018 Aug 1;18(4):601–12.
29. Wendy Y Chen, Bernard Rosner, Susan E Hankinson, Graham A Colditz, Walter C Willett. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2011 Nov 2.
30. Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JAE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women’s Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015 Aug 1;1(5):611–21.
31. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Feb 1;107(2).
32. 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 Aug 9;362(9382):419–27.
33. 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. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3243–53.
34. Bassuk SS, Manson JAE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol*. 2015 Mar 1;25(3):193–200.
35. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *NEJM*. 2017 Dec 7;377(23):2228–39.
36. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):187–95.
37. Ads M, Elbye M, Ohlfahrt AW, Ørger J, Lsen HO, Orten M, et al. Induced Abortion and the Risk of Breast Cancer. *NEJM*. 1997 Jan 9;336(2):81–5.

38. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jun 11;372(24):2353–8.
39. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep 1;26 Suppl 5:8–30.
40. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanseri Dairesi Başkanlığı. [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>.
41. Amin MB ESGF et al (Eds). *Cancer Staging Manual*. AJCC (American Joint Committee on Cancer). 2018;8(3).
42. Smolarz B, Zadrozna Nowak A, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
43. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Craig Allred D, Clark GM, et al. Prognostic Factors in Breast Cancer College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jul 1;124(7):966–78.
44. 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.
45. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020 Aug 1;77(2):181–5.
46. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Feb 22;107(3):309–30.
47. Fadare O, Wang SA, Hileeto D. The expression of cytokeratin 5/6 in invasive lobular carcinoma of the breast: evidence of a basal-like subset? *Hum Pathol*. 2008 Mar;39(3):331–6.
48. Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor- α , progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Modern Pathology* 2010 23:2. 2010 May 3;23(2):52–9.
49. Kumar V, Abbas AbulK, Aster JonC, Turner JerroldR. *Pathologic Basis of disease* tenth edition. Kumar V, K Singh M, editors. 2021;II Fig 18-23:823–79.

50. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a Novel v-erbB-Related Gene in a Human Mammary Carcinoma. *Science* (1979). 1985;229(4717):974–6.
51. Rashmi Kumar N, Berardi R, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 4.2022 Breast Cancer. 2022.
52. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):412–24.
53. Bernard PS, Parker JS, Mullins M, Cheung MCU, Leung S, Voduc D, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Mar 10;27(8):1160–7.
54. Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics*. 2012;6:289–97.
55. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Oct;100(19):1380–8.
56. Schettini F, Prat A. Dissecting the biological heterogeneity of HER2-positive breast cancer. *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology*. 2021 Oct 1;59:339.
57. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Mar 1;19(5):1539–69.
58. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 11;378(9804):1707.
59. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Annals of Oncology*. 2019 Oct 1;30(10):1541–57.
60. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 May 1;39(13):1448–57.
61. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan 1;19(1):27.

62. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Boughey JC. Effect of Surgery Type on Time to Adjuvant Chemotherapy and Impact of Delay on Breast Cancer Survival: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jul 22;26(10):3240–9.
63. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377–84.
64. Muss HB, Case LD, Richards F, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *NEJM*. 1991 Nov 7;325(19):1342–8.
65. Stockler M, Wilcken NRC, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2000;26(3):151–68.
66. Coates A, Gebski V, Bishop JF, Jeal PN, Woods RL, Snyder R, et al. Improving the Quality of Life during Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. *NEJM*. 2010 Jan 14;317(24):1490–5.
67. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. 2020 Jun 9;22(1).
68. Debusk K, Abeysinghe S, Vickers A, Nangia A, Bell J, Ike C, et al. Efficacy of tucatinib for HER2-positive metastatic breast cancer after HER2-targeted therapy: A network meta-analysis. *Future Oncology*. 2021 Nov 1;17(33):4635–47.
69. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4).
70. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso S. Treatment of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Curr Med Chem*. 2013 Feb 9;20(5):596–604.
71. Nagini S. Breast Cancer: Current Molecular Therapeutic Targets and New Players. *Anticancer Agents Med Chem*. 2017 Jan 24;17(2):152–63.
72. Oh Do Youn, Bang Yung Jue. HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2019 17:1. 2019 Sep 23;17(1):33–48.

73. Emens LA, Adams S, Cimino-Mathews A, Disis ML, Gatti-Mays ME, Ho AY, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2021 Aug 1;9(8):2597.
74. Zhu Y, Zhu X, Tang C, Guan X, Zhang W. Progress and challenges of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Reviews on Cancer*. 2021 Dec 1;1876(2):188593.
75. TÜİK. İstatistiklerle Aile 2021 Verileri. 2022 [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Aile-2021-45632>.
76. Rojas ACA, Teresa Alvarez-Bañuelos M, Morales-Romero J, Suárez-Díaz H, Carlos Hernández-Fonseca J, Contreras-Alarcón G. Breast Cancer:Metastasis, Molecular Subtypes, and Overweight and Obesity in Veracruz, Mexico. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(1):166–71.
77. Erdem Y, Tekşen F. Genetic Screening Services Provided in Turkey. *J Genet Couns*. 2013 Dec 1;22(6):858–64.
78. Ekenga CC, Parks CG, Sandler DP. A prospective study of occupational physical activity and breast cancer risk. *Cancer Causes and Control*. 2015 Oct 8;26(12):1779–89.
79. Sari GN, Eshak ES, Shirai K, Fujino Y, Tamakoshi A, Iso H. Association of job category and occupational activity with breast cancer incidence in Japanese female workers: The JACC study. *BMC Public Health*. 2020 Jul 14;20(1):1–10.
80. Kuper H, Yang L, Theorell T, Weiderpass E. Job strain and risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):764–8.
81. Bener A, Ayoubi HR el, Ali AI, Al-Kubaisi A, Al-Sulaiti H. Does consanguinity lead to decreased incidence of breast cancer? *Cancer Epidemiol*. 2010 Aug 1;34(4):413–8.
82. Li M, Han M, Chen Z, Tang Y, Ma J, Zhang Z, et al. Does marital status correlate with the female breast cancer risk? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2020;15(3).
83. Carlsen K, Høybye MT, Dalton SO, Tjønneland A. Social inequality and incidence of and survival from breast cancer in a population-based study in Denmark, 1994–2003. *Eur J Cancer*. 2008 Sep 1;44(14):1996–2002.
84. Tavani A, Gallus S, la Vecchia C, Negri E, Montella M, Dal Maso L, et al. Risk factors for breast cancer in women under 40 years. *Eur J Cancer*. 1999 Sep 1;35(9):1361–7.

85. Tan MM, Ho WK, Yoon SY, Mariapun S, Hasan SN, Shin-Chi Lee D, et al. A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia. *PLoS One*. 2018 Sep 1;13(9).
86. Collin LJ, McCullough LE, Conway K, White AJ, Xu X, Cho YH, et al. Reproductive characteristics modify the association between global DNA methylation and breast cancer risk in a population-based sample of women. *PLoS One*. 2019 Feb 1;14(2).
87. Bérubé S, Lemieux J, Moore L, Maunsell E, Brisson J. Smoking at time of diagnosis and breast cancer-specific survival: new findings and systematic review with meta-analysis. *Breast Cancer Res*. 2014 Apr 19;16(2).
88. Romieu I, Hernández-Avila M, Lazcano E, Lopez L, Romero-Jaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol*. 1996 Mar 15;143(6):543–52.
89. Saadat M, Khalili M, Omidvari S, Ansari-Lari M. Parental consanguineous marriages and clinical response to chemotherapy in locally advanced breast cancer patients. *Cancer Lett*. 2011 Mar 28;302(2):109–12.
90. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Nichols HB, Hampton JM. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Oct;105(2):195–207.
91. Tanaka H, Tsukuma H, Koyama H, Kinoshita Y, Kinoshita N, Oshima A. Second Primary Cancers Following Breast Cancer in the Japanese Female Population. *Japanese Journal of Cancer Research*. 2001 Jan 1;92(1):1–8.
92. Silverman BG, Lipshitz I, Keinan-Boker L. Second Primary Cancers After Primary Breast Cancer Diagnosis in Israeli Women, 1992 to 2006. *J Glob Oncol*. 2017 Apr 29;3(2):135–42.
93. Zhou W, Ding Q, Pan H, Wu N, Liang M, Huang Y, et al. Risk of breast cancer and family history of other cancers in first-degree relatives in Chinese women: A case control study. *BMC Cancer*. 2014 Sep 11;14(1):1–7.