



T. C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ TANISINDA
KLİNİK MEME MUAYENESİNİN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MÜBERRA TURAN

ANKARA, 2021



T. C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ TANISINDA
KLİNİK MEME MUAYENESİNİN ETKİNLİĞİ

(Proje No: KA20/447)

DR. MÜBERRA TURAN
(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET ERGUN ÖKSÜZ

ANKARA, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. Altuğ KUT*'a; engin bilgisi ve sabrı ile tez sürecimin her aşamasında yanımda olan, anlayışı ve mesleki tecrübeleri ile bana yol gösteren tez danışmanım *Prof. Dr. Mehmet Ergun ÖKSÜZ*'e; bilgi, deneyim ve şefkati ile hiçbir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen *Dr. Öğr. Üyesi Fisun SÖZEN*'e; birlikte çalıştığım hocalarım *Dr. Öğr. Üyesi Cihan FİDAN*'a, *Uzm. Dr. M. Gökhan Eminsoy*'a ve *Uzm. Dr. Funda SALGÜR*'e;

Asistanlığım süresince yanımda olan mesai arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde beni yüreklendiren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim *Ubeydullah TURAN*'a; bana en büyük manevi desteği veren biricik oğlum *Fatih Kerem TURAN*'a; hayatım boyunca bana olan inanç, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim annem *Nurdan SAĞLAM*'a, babam *Ahmet SAĞLAM*'a, kardeşlerim *Ömer Faruk SAĞLAM* ve *Burak Mert SAĞLAM*'a; tıp eğitimim süresince bana en büyük desteği vermiş olan, hakkını asla ödeyemeyeceğim, yakın zamanda kaybettiğim canım anneannem *Ayten MORGÜL*'e

Sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Müberra TURAN

Nisan, 2021

ÖZET

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve en çok ölüme sebep olan malignitedir. Meme kanserinin tanısı anamnez, klinik meme muayenesi (KMM), görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konulmaktadır. Meme kanseri taramasında yaygın olarak kullanılan yöntemler ise mamografi (MG), KMM ve kendi kendine meme muayenesidir (KKMM). Meme kanserinin erken tanısı, hastalığın prognozu ve maliyeti açısından önem arz etmektedir. MG'nin meme kanseri mortalitesini ve ileri evre meme kanserinde azalmayı sağladığı kanıtlanmasına rağmen, KMM ve KKMM'nin meme kanseri tanısındaki etkinliği ile ilgili kanıtlar yetersizdir. Bazı kılavuzlar KMM'yi önerileri arasından çıkarmışlardır. Bununla birlikte, özellikle gelişmekte olan ülkelerde KMM meme kanseri erken tanısı açısından önerilmeye devam edilmektedir. Bu araştırmada meme kanserinin tanısında KMM etkinliğinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Araştırma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi polikliniklerine 18.04.2011-19.12.2020 tarihleri arasında başvuran, meme kanseri tanısı konmuş hastaların dosyaları incelenerek kadın olanlar ve KMM bulguları eksiksiz şekilde kaydedilmiş olan 1091 hasta ile yürütülmüştür. KMM ile meme kanserlerinin %88,9'una tanı konabildiği tespit edilmiştir. Ayrıca MG ile KMM'nin meme kanseri tanısındaki duyarlılığının benzer olduğu ve %9'unun MG ile tespit edilemediği halde tek başına KMM ile tespit edildiği saptanmıştır. Bunun dışında meme USG ile %95,1'inin tespit edilebildiği ve meme USG duyarlılığının KMM (%88,9) ve MG'den (%89,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; meme kanseri farkındalığının ve taramaya katılımının az olduğu, meme kanseri tanısının sıklıkla memede ele gelen kitle şikayeti sonrası konduğu, genç yaşta meme kanserinin sık görüldüğü toplumlarda, KMM önemini hala korumaktadır. KMM meme kanseri tanısında önemli oranda kanserin atlanmasını önleyen ve maliyeti çok düşük olan bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, klinik muayene, KMM, mamografi, ultrasonografi, tarama, tanı, memede kitle

SUMMARY

Breast cancer is the most common malignancy and the most common cause of cancer death in women. Breast cancer is diagnosed with anamnesis, clinical breast examination (CBE), imaging methods, and biopsy. Commonly used breast cancer screening methods are mammography (MG), CBE, and breast self-examination (BSE). Early diagnosis of breast cancer is important in terms of prognosis and cost of the disease. Although it has been proven that MG provides a reduction in breast cancer mortality and advanced-stage breast cancer, the evidence regarding the efficiency of CBE and BSE in the diagnosis of breast cancer is insufficient. Some guides removed CBE from their recommendations. However, CBE continues to be recommended for early diagnosis of breast cancer, especially in developing countries. This study, it was aimed to determine the effectiveness of CBE in the diagnosis of breast cancer.

The study was conducted with 1091 patients who applied to Başkent University Faculty of Medicine Hospital General Surgery outpatient clinics between 18.04.2011-19.12.2020, who were diagnosed with breast cancer, who were women, and whose CBE findings were fully recorded. It has been determined that 88.9% of breast cancers can be diagnosed with CBE. Also, it was determined that the sensitivity of MG and CBE in breast cancer diagnosis was similar, and 9% of them were detected by CBE alone, although MG could not detect them. Apart from this, it was determined that 95.1% of them could be detected by breast USG, and breast USG sensitivity was statistically significantly higher than CBE (88.9%) and MG (89.8%).

As a result, CBE still maintains its importance in societies where breast cancer awareness and screening participation are low. A breast cancer diagnosis is often made after complaints of a palpable breast mass, and breast cancer is common at a young age. CBE is a very low-cost method that prevents the missed a significant number of breast cancer in diagnosis.

Key words: Breast cancer, clinical examination, CBE, mammography, ultrasonography, screening, diagnosis, breast mass

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Memenin Anatomisi	4
2.1.1. Memenin Arterleri	6
2.1.2. Memenin Venleri	7
2.1.3. Memenin Sinirleri	7
2.1.4. Memenin Lenfatik Sistemi	7
2.2. Memenin Fizyolojisi	10
2.3. Memenin Benign Hastalıkları	12
2.3.1. Benign Meme Lezyonlarının Patolojik Sınıflandırılması	12
2.4. Meme Kanseri	13
2.4.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	13
2.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	17
2.4.2.1. Cinsiyet	18
2.4.2.2. Yaş	18
2.4.2.3. Aile Öyküsü	19
2.4.2.4. Genetik Faktörler	19
2.4.2.5. Geçirilmiş Meme Kanseri Öyküsü	20
2.4.2.6. Radyasyon	20
2.4.2.7. Obezite	21
2.4.2.8. Diyet ve Vitamin	21

2.4.2.9. Alkol.....	22
2.4.2.10. Reprodüktif Öykü.....	22
2.4.2.11. Kansere Dışı Meme Hastalığı Öyküsü.....	23
2.4.2.12. Sigara.....	23
2.4.2.13. Fiziksel Aktivite	23
2.4.2.14. Oral Kontraseptif Kullanımı	24
2.4.2.15. Hormon Replasman Tedavisi.....	24
2.4.2.16. Yoğun Meme Dokusu	24
2.4.2.17. Gece Vardiyalı Çalışma	25
2.4.3. Meme Kanserinin Belirti ve Bulguları.....	25
2.4.4. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması ve Özellikleri	27
2.4.4.1. İnvaziv Olmayan Karsinom	28
2.4.4.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS).....	28
2.4.4.1.2. Lobüler karsinoma İn Situ (LKİS)	28
2.4.4.2. İnvaziv Karsinoma	29
2.4.4.2.1. İnvaziv Duktal Karsinoma (İDK).....	29
2.4.4.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinoma (İLK)	29
2.4.4.2.3. Diğer Bazı İnvaziv Karsinom Türleri.....	30
2.4.4.3 Memenin Diğer Malign Lezyonları	31
2.4.5. Meme Kanserinde Tanı.....	32
2.4.5.1. Anamnez	32
2.4.5.2. Memenin Fizik Muayenesi.....	33
2.4.5.2.1. Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)	33
2.4.5.2.2. Klinik Meme Muayenesi (KMM)	35
2.4.5.3. Görüntüleme Yöntemleri	36
2.4.5.3.1. Mamografi	36
2.4.5.3.2. Meme Ultrasonografi (USG).....	38
2.4.5.3.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....	39
2.4.5.4. Biyopsi	40
2.4.6. Meme Kanserinde Korunma	41
2.4.6.1. Meme Kanserinde Birincil Korunma	41
2.4.6.2. Meme Kanserinde İkincil Korunma.....	44
2.4.6.3. Meme Kanserinde Üçüncül ve Dördüncül Korunma.....	46
2.4.7. Meme Kanserinin Evrelemesi.....	48

2.4.8. Meme Kanseri Tedavisi	50
2.4.8.1 Meme Kanserinde Lokal Tedaviler.....	51
2.4.8.1.1. Cerrahi Tedavi.....	51
2.4.8.1.1.1. Mastektomi	51
2.4.8.1.1.2. Meme Koruyucu Cerrahi	52
2.4.8.1.2. Radyoterapi	52
2.4.8.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedaviler	53
2.4.8.2.1. Kemoterapi	53
2.4.8.2.2. Endokrin Tedavi	53
2.4.8.2.2.1. Selektif Östrojen Reseptör Modulatorleri (SERM).....	54
2.4.8.2.2.2. Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri	54
2.4.8.2.2.3. Aromataz İnhibitörleri	55
2.4.8.2.3. Hedefe Yönelik Tedaviler	55
2.5. Tanı Testlerinin Etkinliklerinin Değerlendirilmesi.....	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1. Araştırmanın Amacı.....	58
3.2. Araştırma Projesi	58
3.3. Araştırma Evreni ve Evrenin Tanımlanması	58
3.3.1. Araştırmaya Kabul Kriterleri	58
3.3.2. Araştırmanın Tipi.....	58
3.3.3. Araştırmanın Örneklemi	59
3.3.4. Araştırmanın Veri Kaynakları.....	59
3.3.5. Araştırmanın Süresi	59
3.4. İstatistik.....	61
4. BULGULAR	62
4.1. Demografik Bilgiler.....	62
4.1.1. Yaş	62
4.1.2 Reprodüktif Özellikler	63
4.1.3 Meme Hastalığı Öyküsü	65

4.1.4 Ailede Meme Kanseri Öyküsü.....	65
4.2 Meme Kanserine Ait Bulgular.....	67
4.3 Tanı Yöntemleri ile İlgili Bulgular	70
4.3.1 Tanısal Klinik Meme Muayenesi ile İlgili Bulgular	73
4.3.2 Görüntüleme Yöntemleri ile İlgili Bulgular	76
4.3.3 Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması	81
4.4 Tedavi ile İlgili Bulgular.....	83
5. TARTIŞMA.....	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	94
7. KAYNAKLAR.....	96

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Meme Dokusu Gelişimini Etkileyen Hormonlar	10
Tablo 2. Benign Meme Lezyonlarının Patolojik Sınıflandırılması	13
Tablo 3. Kadınlarda meme kanserinin yaş gruplarına göre dağılımı	16
Tablo 4. Kadın Meme Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı.....	17
Tablo 5. Meme kanseri için risk faktörleri ve rölatif risk değerleri	18
Tablo 6. Meme kanserinde belirti ve bulgular.....	27
Tablo 7. Meme Karsinomu Histopatolojik Sınıflandırması	28
Tablo 8. Yaş ve risk durumuna göre meme kanseri tarama önerileri.....	47
Tablo 9. Amerikan Ortak Kanser Komitesi Sekizinci Versiyona göre meme kanseri evrelelendirmesi	48
Tablo 10. Meme kanserinde TNM evrelemesi	50
Tablo 11. Meme kanserinde kullanılan tedaviler	51
Tablo 12. Referans test sonucu ile tanı testi sonucunun kıyaslanması.....	56
Tablo 13. Çalışma Takvimi, Nisan 2020- Nisan 2021	60
Tablo 14. Tanı anındaki yaş grupları.....	62
Tablo 15. Histopatolojik tiplere göre tanı sırasındaki yaş gruplarının dağılımı.....	63
Tablo 16. Meme kanseri histopatolojik tiplere göre reproduktif özellikler ve yaş ortalamaları	66
Tablo 17. Meme kanseri histopatolojik tiplerine göre ilaç kullanım ve hastalık öyküsü özellikleri.....	66
Tablo 18. Hastaların İlk Başvuru şikayetleri	67
Tablo 19. Meme kanseri histopatolojik tiplere göre tanı sırasındaki TNM evrelemesi dağılımı.....	68
Tablo 20. Meme karsinomlarının patolojik tümör çaplarına göre dağılımı	69
Tablo 21. Meme karsinomlarının patolojik lenfatik evrelerine göre dağılımı	69
Tablo 22. Meme karsinomlarının uzak metastaz durumlarına göre dağılımı.....	70
Tablo 23. Tanı yöntemi veya kombinasyonları ile tespit edilen meme karsinomlarının evrelere göre dağılımı.....	72
Tablo 24. KMM ile saptanan meme kanserlerinde FM bulgularının TNM evrelemesine göre dağılımı.....	75
Tablo 25. Meme karsinomlarının tanısal klinik meme muayenesi ile saptanma yüzdeleri. 76	

Tablo 26. Mamografi ve meme ultrasonografisi bulgularının TNM evrelemesine göre dağılımı.....	78
Tablo 27. Mamografi ve ultrasonografide saptanan lezyonların patolojik tanı ve TNM evrelerine göre büyüklükleri.....	80
Tablo 28. Meme karsinomlarının tiplerine göre mamografi ile saptanma dağılımları.....	80
Tablo 29. Meme karsinomlarının tiplerine göre ultrasonografi ile saptanma dağılımları...	81
Tablo 30. Meme kanserinde tanısal klinik meme muayenesi ve mamografi sonuçlarının dağılımı.....	82
Tablo 31. Meme kanserinde tanısal klinik meme muayenesi ve ultrasonografi sonuçlarının dağılımı.....	82



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Memenin arterleri	6
Şekil 2. Memenin Lenf Nodları	9
Şekil 3. Dünyada Kadınlarda Yeni Kansere Vakalarının Dağılımları (2020).....	14
Şekil 4. Dünyada Kadınlarda Kansere Nedenli Ölümlerin Dağılımları (2020)	14
Şekil 5. Türkiye’de Kadınlarda Yeni Tanı Kansere Vakalarının Dağılımları (2020)	15
Şekil 6. Memenin ayna karşısında gözle muayene pozisyonları	34
Şekil 7. Muayene edilecek bölgenin doğru değerlendirilmesi	34
Şekil 8. Elle muayenede tarama teknikleri	34
Şekil 9. Meme kanserinden korunma seçenekleri	44
Şekil 10. Histopatolojik tanıya göre meme kanseri tanı yöntemlerinin doğruluk dağılımı. 71	

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACS	Amerikan Kanser Birliği (American Cancer Society)
ACP	Amerikan Hekimler Koleji (American College of Physicians)
ACR	Amerikan Radyoloji Koleji (American College of Radiology)
AIMSS	Aromataz İnhibitörleri ile İlişkili Kas İskelet Sistemi Sendromu
AI	Aromataz İnhibitörleri
AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committeen Cancer)
ASCO	Amerika Klinik Onkoloji Derneği (The American Society of Clinical Oncology)
Bİ-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BRCA 1	Breast Cancer Susceptibility 1
BRCA 2	Breast Cancer Susceptibility 2
DKİS	Duktal Karsinoma İn Situ
DKMM	Tanısal Klinik Meme Muayenesi
DMG	Dijital Mamografi
DMT	Tomosentez Mamografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ER	Östrojen Reseptörü
ERT	Östrojen Replasman Tedavisi
FISH	Fluoresan in Situ Hibridizasyon
FM	Fizik Muayene
GLOBOCAN	The Global Cancer Observatory
HDI	İnsani Gelişmişlik İndeksi (Human Development Indeks)
HR	Hormon reseptörü
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
HYT	Hedefe Yönelik Tedavi
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer)
IBM	International Business Machines

İCD	İnternational Classification of Diseases
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İLK	İnvaziv Lobüler Karsinom
İMK	İnvaziv Miks Karsinom
İV	İntravenöz
KETEM	Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi
KK	Kraniyokaudal
KKMM	Kendi Kendine Meme Muayenesi
KMM	Klinik Meme Muayenesi
KRK	Kolorektal Kanser
KT	Kemoterapi
LAP	Lenfadenopati
LHRH	Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon
LKİS	Lobüler Karsinoma İn Situ
MKC	Meme koruyucu cerrahi
MLO	Medyolateral Oblik
MG	Mamografi
MR	Manyetik Rezonans
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
OD	Otozomal Dominant
OKS	Oral Kontraseptif
PR	Progesteron Reseptörü
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
RIA	Rahim İçi Araç
ROLL	Radyonüklid rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu (Radionuclide-guided Occult Lesion Localisation)
RT	Radyoterapi
SB	Sağlık Bakanlığı
SEER	Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (Surveillance Epidemiology and End Results)
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TKMM	Taramada Klinik Meme Muayenesi

TMG	Tarama Mamografisi
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
USG	Ultrasonografi
USPSTF	Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Çalışma Grubu (United States Preventive Services Task Force)



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, tüm dünyada 60 yaş altı kadınlarda en sık görülen malignite olup önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir (1). Her 8 kadından birisinin yaşamının bir döneminde meme kanserine yakalanma olasılığı vardır (2-10) ve her 33 kadından birisi için ölüm nedeninin meme kanseri olacağı tahmin edilmektedir (5). 2012 yılında tanı konan her 8 kanser vakasından birisi, meme kanseridir. 2020 yılında kanser nedeni ölümünün %7'si meme kanseri nedeniyle meydana gelmiştir (11).

Türkiye'de 2020 yılında 24.175 kadın meme kanseri tanısı almıştır ve bu sayı ile meme kanseri, kadınlarda yeni tanı konmuş tüm kanserlerin %23,9'unu oluşturmaktadır. GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye'de meme kanseri sıklığı her 100bin kadında 46,6 ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (SB) 2016 istatistiklerine göre 45,6'dır ve bu insidans oranı ile kadınlarda tanı konan kanserlerde ilk sırada, tüm kanserler içinde ise ikinci sırada yer almaktadır (12, 13). Türkiye'de tanı konmuş meme kanserlerinin %53,9'u metastaz yapmış durumdadır (13). Meme kanseri, Türkiye'deki kanser nedeni ölümleri arasında %5,7 oranla dördüncü sırada bulunmaktadır (12).

Türkiye'de son 5 yılda meme kanseri tanılı 83.973 kadın bulunmaktadır. Kanser tanılı kadınların %42,5'i meme kanseridir (13). Bununla birlikte meme kanserinin sıklığı giderek artmaktadır. Türkiye'de kadınlarda 1993 yılında 100binde 24 olan meme kanseri insidansının 2020 yılında 100binde 46,6 hızına çıktığı görülmektedir (12, 14). Ayrıca ülkemizde meme kanseri dünyadan farklı olarak daha genç yaşlarda görülme eğilimindedir. 2016 yılı verilerine göre ülkemizde yaş gruplarına göre meme kanseri hızı en yüksek 65-69 yaş grubunda 100binde 154 olup 45-49 yaş grubunda 120, 50-54 yaş grubunda 124 ve 55-59 yaş grubunda 137'dir (13). 2020 yılında meme kanseri tanısı konmuş kadınların %60'ı 50 yaş ve üzerinde iken, %40'ı 25-49 yaş arasındaki kadınlardan oluşmaktadır (12).

Dünyada meme kanseri insidansı son 25 yıl içinde artmıştır. İnsidans artışının potansiyel nedenleri arasında; yüksek kaliteli tarama ve meme kanseri tanısı sağlayan teknolojilerde gelişmeler, alkol tüketimi, obezite, fiziksel aktivite eksikliği gibi yaşam tarzı özellikleri, uzamış hormon replasman tedavileri (HRT), beklenen yaşam sürelerinin uzaması dolayısıyla

menopoz sürelerinin uzaması gibi faktörler rol oynamaktadır. Tanı yöntemlerinde elde edilen gelişmeler, moleküler alt grup sınıflaması ile bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, yanıt alınan tedavilerdeki gelişmeler hastalardaki yaşam sürelerinin de uzamasını sağlamıştır (2, 4, 8-10, 15-30). Tüm bu özellikleri ile meme kanseri sağlık kaynaklarının kullanımında önemli maliyetlere neden olan bir hastalık olmuştur.

Meme kanseri tanısı; öykü, fizik muayene, meme görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konur. Ağrı, ele gelen kitle, mamografide (MG) şüpheli görüntü, meme başında akıntı ve değişiklik hastanın araştırılmasını gerektirir. Hastanın özgeçmişinde; daha önce geçirdiği meme hastalıkları, aile öyküsü, menstrüasyon düzeni, menarş yaşı, oral kontraseptif (OKS) kullanımı veya HRT alıp almadığı, çocuk sayısı ve emzirme süreleri sorulmalıdır (28, 31, 32). Anamnezde kitlenin ne zaman farkedildiği, ağrının yeri, lokalizasyonu, menstrüasyon ile ilgisi sorulmalıdır (32). Ancak postmenopozal kadınlarda kitlenin devam ettiği ve malignite düşünülen durumlarda MG çekilmelidir. Parankimal deformiteler önemli bir bulgudur. Kitlenin kistik veya solid ayrımında ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır (24, 29, 33). Kistik kitle aspire edilmeli, kanlı aspirat varsa malignite ayırıcı tanısı açısından biyopsi yapılmalıdır (19, 24, 28).

Tarama mamografisinin (TMG) meme kanserine özgü mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (4, 15, 33-39). Ancak taramada klinik meme muayenesi (TKMM) ile ilgili kanıtlar yeterli değildir (40-44). Değişik serilere göre tek başına meme muayenesi ile doğru tanı konma oranı %28-85 arasında değişmektedir (22, 29, 32, 37, 40, 45-51). Bununla birlikte, meme kanseri mortalitesini azaltmadaki etkinliği gösterilmemiştir (39, 45, 46, 50, 52, 53). MG artı TKMM ile tarama yapılan kadınlar arasında tek başına TKMM yapılanlara göre sağkalımda fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (37, 39, 40, 54-56). Klinik meme muayenesi (KMM), erken teşhisin önemi, meme kanseri riskleri ve meme hastalıkları konusunda kişilere eğitilme fırsatı sağlayan bir uygulamadır (4, 29, 40, 41, 57-59). Her yaş grubundaki kadınlara önerilmeyen TMG ile tüm meme kanserleri de tespit edilememektedir (20, 40). Birçok kılavuz TKMM'yi önerileri arasından çıkarmıştır (60-64). Bazı kılavuzlar, normal MG ve palpe edilebilen bir kitle varlığında, kitleye yönelik hedefli meme USG önermektedir (24, 33, 34, 40, 65, 66).

Bu çalışmanın amacı; rutin klinik uygulamada meme kanseri tanısı için tanısal KMM (DKMM) etkinliğini belirlemek üzere, tek başına KMM ile tanı konulan meme kanseri oranının tespit edilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Anatomisi

Erişkin kadın memesi bir çift bez olup 2-3. kosta ile 6-7. kosta arasında yer alır (4, 51, 67-70). Sınırlarını içte sternum mediali, dışta ön ve orta aksiller çizgi oluşturur (4, 51, 68, 69). Memenin derin yüzeyi (posterior) pektoralis majör kaslarının fasyası üzerinde uzanır (68). Memenin posterior yüzünde, memeyi kuşatan fasya ile pektoralis majör kaslarının fasyası arasında retromammaryan boşluk yer alır (4, 67, 70). Bu boşluk sayesinde memenin mobilitesi rahatlıkla sağlanmaktadır (51, 67, 70). Meme dokusunun derin fasyayı Langer deliği (*foramen of Langer*) olarak adlandırılan aralıktan geçerek anterior aksiller kıvrım boyunca uzanan kısmı “Spence’nin aksiller kuyruğu” (*axillary process*) olarak adlandırılır (4, 6, 51, 68-70). Memenin üst dış kadranında diğer kadranlara göre doku hacmi çok daha büyüktür (4). Memenin dışa doğru çıkıntılı konik bir biçimi vardır (4, 70). Koninin tabanının ortalama çapı 10-12 cm kadardır (4, 51, 70). Memenin boyutları, sınırları ve yoğunluğu kişiden kişiye büyük değişiklik gösterir (4, 51). Aynı zamanda aynı kadında da menstrüasyon, gebelik, laktasyon, kilo alma, yaşlılık gibi nedenlerle hacim ve yoğunluğu değişkenlik gösterebilir (4, 51). Hiç doğurmamış kadınlarda yarıküre biçiminde olup meme başının üstünde belirgin bir düzleşme vardır (4, 70). Gebelik ve laktasyonda memeler büyür, hacim ve yoğunlukları artar (70). Yaşlandıkça hacim ve yoğunlukta azalma olur (4, 70, 71).

Memenin yaklaşık orta bölümüne denk gelen kısımda meme başı bulunur. Meme başının etrafındaki koyu renkli bölge “areola” olarak adlandırılır. Östrojen seviyesinin yükselmesiyle areoladaki pigmentasyon artar. Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri olup kıl folikülleri bulunmazken; areolada kıl folikülleri, yağ bezleri ve Montgomery bezleri vardır (4, 51, 68, 70). Montgomery bezleri, areolada küçük kabartılar olup aksesuar areolar bezlerdir (4). Yoğun bağ dokuda dairesel olarak, majör kanallarda uzunlamasına bulunan düz kas demet lifleri, yukarıya meme başına doğru uzanır ve burada çeşitli duysal uyarılarla meme başının dikleşmesine yol açar (67). Meme başının ucundaki dermal papillada sayısız duysal sinir ucu ve Meissner korpüskülleri yer alır (67, 70). Meme emen bebek memeye süt dolmasıyla sonuçlanan bir nörohümorale olaylar zincirini başlattığından, bu zengin duysal innervasyonun fonksiyonel önemi bulunmaktadır (4, 70, 71).

Meme; bez dokusu, yağ dokusu ve bağ dokusu olmak üzere üç kısımdan meydana gelir (51).

Bez dokusu: Apokrin tipte salgı salgılayan alveolar yapıda ekzokrin bezlerdir. Her memede 15-20 adet lob bulunur. Her lob 20-40 adet lobülde oluşur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluşturur. Her lobülde etrafı kan ve lenf damarları ile sarılı olan 10-100 adet asinüs bulunur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. Memede süt kanalları sistemi asinüslerin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar (4, 51, 68). Terminal duktusun biri lobül içinde (*intralobüler segment*) ve diğeri lobül dışında (*ekstralobüler segment*) olmak üzere iki bölümü vardır. Birkaç adet lobülün terminal duktuslarının birleşmesiyle *ductus lactiferie* oluşur (51, 67, 68). Böylece meme lobları ductus lactiferi adı verilen 2-4 mm çapında kanallarla meme başına doğru devam eder. Bu kanallar meme başına doğru ilerlerken subareolar bölgede 5-8 mm çapında 10-12 mm uzunluğunda “*sinüs lactiferie*” adı verilen boşluklar oluştururlar (4, 6). Bu boşluklar süt salgısı için rezervuar görevi yapar. Sinüs lactiferiden sonra kanallar tekrar daralarak 0,4-0,7 mm çapında açıklıklar ile meme başına açılırlar. Bu açıklıklara “*apertura ductuli lactiferi*” adı verilir (4, 70).

Yağ Dokusu: Meme bezlerinin etrafını ve aralarını bol miktarda yağ dokusu sarar. Memenin merkezinde bez dokusu, periferinde ise yağ dokusu daha fazla bulunur (70).

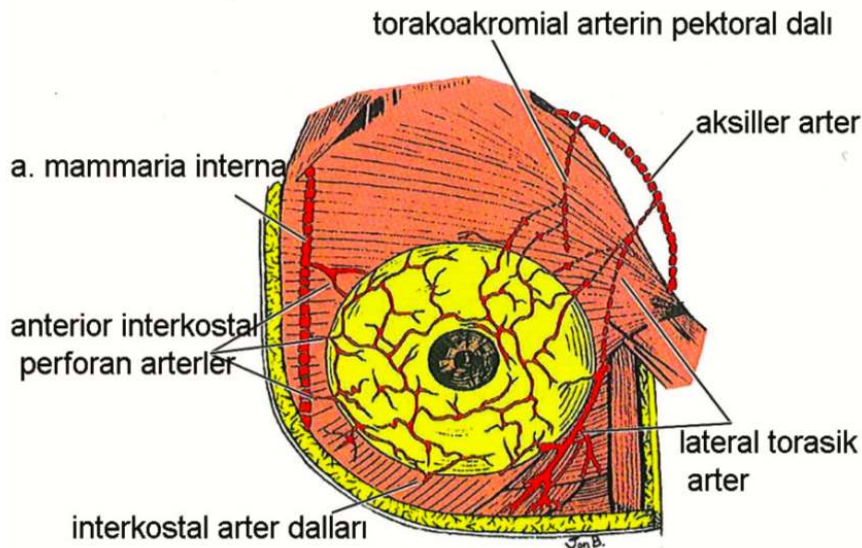
Bağ dokusu: Meme dokusu fascia superficialis’in yüzeysel ve derin yaprakları arasında yer alır. Bu fasya, bezin lobları arasına septalar gönderir. Bu septalar özellikle memenin üst yarısında yüzeysel fasyanın derin yaprağını meme derisinin dermis tabakasına bağlayan bantlar şeklindedir. Bu bantlara “*ligamenta suspensoria mammae (Cooper ligamentleri)*” adı verilir (67, 70). Bu bağlar memenin dik pozisyonda durmasını sağlar. Gebelik ve laktasyonda bu bağlar uzar ve tekrar eski boylarına dönemezler. Meme kanserlerinde bağ dokusu tutulduğunda bu bağlar büzülerek kısalır ve meme derisini içeriye doğru çeker. Bu durum meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir (4, 70, 72).

2.1.1. Memenin Arterleri

Memenin arteriyel beslenmesini sağlayan üç ana arter vardır: İnternal mammarial arterin (İnternal Torasik Arter) perforan dalları, II-IV Posterior interkostal arterlerin lateral dalları, Aksiller arterin dalları (51, 67, 70) (Şekil 1).

Memenin özellikle santral ve medial bölümleri olmak üzere %60'ı Subklavian arterin bir dalı olan A. Mammaria İnterna'nın (A. Thoracica İnterna) perforan dalları ile beslenir. Memenin özellikle üst ve dış kadrantları olmak üzere yaklaşık %30'u A. Axillaris'in dalı olan A. Thoracica lateralis tarafından beslenir (51, 68).

Ayrıca meme; A. Axillaris'in diğer dallarından olan A. Thoracoacromialis'in pektoral dalı, A. Thoracica superior, A. Subskapularis tarafından da beslenir (51, 67).



Cabioğlu, 2012'den alınmıştır

Şekil 1. Memenin arterleri

2.1.2. Memenin Venleri

Memenin venleri, arterlerin dağılımı ile uyumlu olup arterlere eşlik eder. Memenin venöz drenajı primer olarak aksillaya doğrudur ve üç ana ven grubu tarafından gerçekleştirilir: İnternal Mammarial venin (vv. Thoracica interna) perforan dalları, Aksiller ven, İnterkostal venler (67, 68, 70).

Batson teorisine göre memenin bir kısım venöz kanını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz pleksuslar arasında ilişki vardır. Bu venöz sisteme venlerin vertebral pleksusu (*Batson pleksusu*) adı verilmiştir ve bu sistemde kapakçık mevcut olmadığından venöz kan ile memeden gelen metastatik tümör hücreleri direkt olarak vertebralara geçebilir. Bu da meme kanserinde ortaya çıkan vertebral metastazların açıklanması açısından önem taşır (4, 67, 70).

2.1.3. Memenin Sinirleri

Memenin duyuşal innervasyonu başlıca 2-6. interkostal sinirler ile sağlanır. Genelde 4. İnterkostal sinir dalları meme başını innerve etmektedir. Ayrıca meme başı ve areola dermisinde çok sayıda serbest sinir ucu ve Meissner korpüskülü bulunur. Bu durum meme başının, memedeki en hassas bölge olmasını sağlamaktadır (4, 67, 70).

2.1.4. Memenin Lenfatik Sistemi

Memenin lenfatik sistemi iki grup altında incelenir: yüzeysel lenfatikler (Deri lenfatikleri) ve derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler).

Memenin Yüzeysel Lenfatikleri, meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Başlıca iki adet lenf ağından oluşur: Subepitelyal (papiller) ve subdermal pleksus. Subepitelyal pleksusta kapak yoktur ve akım her yöne olabilir. Subdermal pleksusta ise kapak vardır ve bu sayede akım tek yönlüdür. Memenin yüzeysel lenfatikleri derin lenfatikler vasıtasıyla esas olarak aksiller lenf nodüllerine drene olurlar (51).

Memenin Derin Lenfatikleri, laktifer duktusların lenf damarları meme lobüllerinin etrafında şebeke oluştururlar. Bu şebekeden çıkan çok sayıda lenfatik trunkus mevcuttur. Meme

içindeki lenfatik yayılımının yönü sentrifugal olarak areolar bölgeden aksillaya doğrudur. Bir başka deyişle; derin subkutanöz ve intramammar lenfatik damarlardan gelen lenfatik akımın büyük kısmı aksiller nodüllere sentrifugal olarak, az bir kısmı da internal meme lenf nodüllerine doğru yayılır (73). Yapılan çalışmalarda sadece aksillaya drenaj %80-97, hem aksillaya hem mamma interna lenf nodlarına drenaj %20-25 oranında ve sadece mamma interna lenf nodlarına drenaj ise %3-6 oranında gerçekleştiği bulunmuştur (74). Mamma interna lenf nodları interkostal aralıklarda ve parietal plevra önünde lokalizedir. Bu nodüllere gelen esas lenfatikler memenin derin yüzünden ve meme glandının iç kısmından doğarlar. Ayrıca lenfatik kanallar arasındaki bağlantılar nedeniyle kontralateral memeye geçiş olabilmektedir (67).

Aksiller lenf nodülleri meme lenf akımının esas toplandığı yer olması sebebiyle büyük önem taşır. Genellikle sayısı 20 ila 40 arasında değişen Aksiller lenf nodülleri 6 grupta sınıflandırılır (67, 68, 70, 73):

Grup 1: Eksternal (Anterior) mammarian lenf nodülleri; Lateral torasik damarlarla ilişkili olarak pektoralis minör kasının alt kenarında bulunan, meme lenfatiklerinin drene olduğu 4-5 adet lenf nodudur.

Grup 2: Skapular (Posterior) lenf nodülleri; Aksillanın posterior kenarında veya skapulanın lateral kenarında bulunan 6-7 adet lenf nodudur. Buraya daha çok arka boyun ve sırt bölgesi drene olmaktadır.

Grup 3: Santral lenf nodülleri; Pektoralis minör kasının altında bulunan 3-4 adet lenf nodundan oluşur ve lateral, anterior, posterior gruplardan drenaj alır.

Grup 4: İnterpektoral lenf nodülleri (Rotter ganglionları); Pektoralis majör ile pektoralis minör kasları arasında bulunan, santral ve subklavikuler lenf nodlarına drene olan 1-4 adet nodudur.

Grup 5: Aksiller (Lateral) lenf nodülleri; Aksiller venin mediali veya posteriorunda lokalize 4-6 adet lenf nodudur. Daha çok üst ekstremité drene olmaktadır.

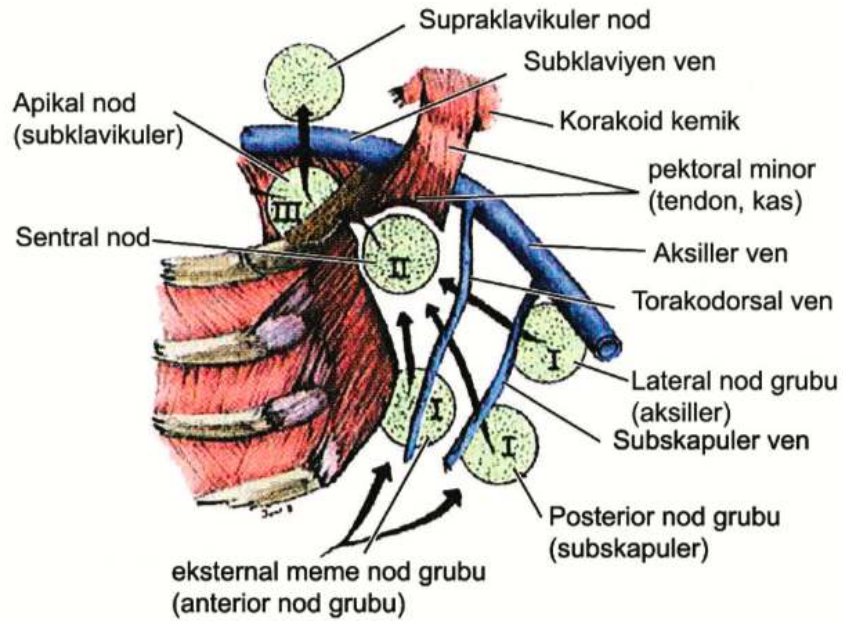
Grup 6: Subklavikuler (Apikal) lenf nodülleri; Aksillanın apeksinde, aksiller venin medialinde ve pektoral kasın superiorundaki 6-12 adet lenf nodudur. Diğer tüm aksiller lenf nodlarından drenaj alır.

Lenf nodüllerinin metastatik yayılımı belirlemek açısından önemli olan, pektoralis minör kası ve aksiller ven ile olan ilişkilerine göre oluşturulmuş başka bir sınıflaması şu şekildedir (73, 75) (Şekil 2):

Level 1 (Low-aksilla): Pektoralis minör kasının dış yanında, aksiller venin altında yer alırlar. (Aksiller, eksternal mamarian ve skapular lenf nodülleri)

Level 2 (mid-aksilla): Pektoralis minör kasının arkasında, aksiller venin iç tarafında yer alırlar. (Santral ve interpektoral lenf nodülleri)

Level 3 (Apikal aksilla): Pektoralis minör kasının iç kenarı ile 1. Kot arasında uzanan nodları içerir. (Subklavikular lenf nodülleri)



Bland, 2018; Cabioğlu 2012'den alınmıştır.

Şekil 2. Memenin Lenf Nodları

2.2. Memenin Fizyolojisi

Meme gelişimi ve fonksiyonu hipotalamus, hipofiz ve overlerin kontrolünde salgılanan birçok hormonun etkisi ile gerçekleşir. Bu hormonların en önemlileri; östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol, büyüme hormonudur. Bu hormonlardan bazılarının in vivo etkileri kesin olmamakla birlikte östrojenin duktus gelişimini başlattığı, prolaktin ve progesteronun lobül ve asinüs gelişimini kontrol ettiği, prolaktinin süt salgısını uyardığı kesin olarak gösterilmiştir. Meme dokusu gelişimini etkileyen başlıca hormonlar ve etkileri Tablo 1’de özetlenmiştir (51).

Tablo 1. Meme Dokusu Gelişimini Etkileyen Hormonlar

Hormon	Gelişimdeki Etkileri	Gebelik ve Laktasyondaki Etkileri
Östrojen	Adolesan dönemde duktal büyüme	Lobüloalveolar büyüme
Progesteron	Lobüloalveolar büyüme ve differensiyasyon	
Glikokortikoidler		Lobüloalveolar büyüme ve laktasyon
Büyüme hormonu (BH)	Pubertede duktal büyüme	Laktasyonu uyarma ve meme epitelyal hücrelerinin sürvisi
İnsülin	Meme epitelyumu ve duktal alveolar büyüme	
Prolaktin	Pubertede duktal büyüme	Laktogenez ve laktasyonun devamı
İnsan Plasental Laktojen (hPL)		Alveolar büyüme ve laktogenezi
Tiroid hormonları		Prolaktine karşı epitelyal sekretuar cevap
Oksitosin		Miyoepitelyal hücrelerin kontraksiyonu ve süt ejeksiyonu

Sabel, 2009’dan alınmıştır.

Meme, son olgun görünümünü pubertenin başlangıcından 3-4 yıl sonra alır. İlk menstrüasyonla birlikte östrojen ve progesteron düzeylerindeki siklik değişiklikler nedeniyle memede duktusların gelişimi ve asinüs, lobülüslerin oluşumu artar. Ayrıca bu hormonlar bağ doku proliferasyonunu da artırır. Menstrüel dönem boyunca her memede 30-100 cc olabilen hacim artışı, yoğunluk ve nodülerite artışına bağlı gerginlik, büyüme ve hassasiyet artışı

hissedilebilir. Özellikle menstrüel dönemin ikinci yarısında fazlalaşan bu gerginlik ve hacim artışı en çok menstrüel fazdan önceki üçüncü veya dördüncü günde hissedilir. Menstrüasyon sırasında ise östrojen ve progesteron düzeyleri azalır ve menstruasyonun 5.-7. gününde meme volümü en küçük düzeyine ulaşır (67).

Gebelik esnasında meme maksimum büyüklüğüne ulaşır. Hem östrojen hem de progesteron yükselerek asinüs ve duktusların epitellerinde artışa yol açar ve meme büyümeye başlar. İkinci ayda süperfisiyel venler dilate olur ve meme başı-areola kompleksinin pigmentasyonu artar ve meme başı hassaslaşır. Gebeliğin 8. haftasından itibaren yüksek östrojen ve progesteron düzeylerinin hipotalamustan prolaktin inhibe edici faktörü baskılaması sonucu prolaktin düzeyleri artar. İkinci trimesterde progesteron duktal filizlenmeden lobul formasyonuna yol açar ve prolaktinin etkisiyle alveollar kolostrumla dolar. Miyoeptelyal hücrelerin hipertrofisi ve alveolların kolostrumla dolması ile memelerde büyüme bu dönemde de devam eder. Üçüncü trimesterde lobüllerin etrafında stroma azalarak hipertrofik lobüllere yer açılmış olur ve deskuame epitelial hücrelerden, sıvıdan oluşan kolostrum postpartum dönemde salgılanmak üzere birikmeye devam eder (67).

Gebelikte yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri prolaktin reseptörlerini bloke ederek prolaktinin süt salgısını inhibe eder. Gebelikte yükselen prolaktin düzeyleri gebelik sonrasında azalmaya başlar. Emziren annede bu azalma daha yavaş gerçekleşirken emzirmeyen annede prolaktin düzeyleri hızla düşer. Süt sentezi ve sekresyonunu arttıran ikinci hormon ise oksitosindir. Oksitosin, myoeptelyal hücrelere etki ederek sütün dışarı salınmasını sağlar. Yenidoğanın memeyi emmesi sonucu hem prolaktin hem de oksitosin düzeyleri artarak süt sekresyonunun artmasına sebep olur. Doğum sonrası ilk birkaç gün kolostrum denen immunglobulin ve diğer immün sistem hücrelerinden zengin bir sıvı salgılanır. Emzirmenin kesilmesinden birkaç ay sonra süt sekresyonu kesilir ve memeler genelde eski büyüklüğüne geri döner veya bazen eski durumundan daha küçük hale gelebilir (67).

Yaşın ilerlemesiyle memenin glandüler elemanları azalırken yerini yağ dokusu alır. Menopoz ile ovaryal östrojen ve progesteronun kesilmesiyle birlikte bu kayıp daha da hızlanır ve lobüler ünitelerin sayısında azalma, lobüler atrofi gerçekleşir. Duktal sistem aynı şekilde sebat eder. Meme dansitesinin azalmasıyla beraber mammografik duyarlılık artar. Bazı lobüllerde süt kanalları genişleyebilir, silendir epiteli olmayan asinüslerin gelişmesi

sonucu makro kistler oluşabilir. Tüm bunların sonucu olarak, bu dönemde memeler asimetrik ve palpasyonla düzensiz yapıda olabilir. Yaşın daha da ilerlemesiyle memede yağ dokusu ve destek dokusu azalır, memeler küçülür ve şeklini kaybeder (67).

2.3. Memenin Benign Hastalıkları

Tüm meme hastalıklarının yaklaşık %90'ını, benign meme hastalıkları oluşturmaktadır. En sık semptom ele gelen kitle olmakla birlikte, meme ağrısı ve meme başı akıntısı da benign meme hastalıklarında görülen semptomlar arasındadır. Bazıları asemptomatiktir ve görüntüleme yöntemlerinde rastlantısal olarak saptanır. Benign meme hastalıkları, bazen malignitenin tespitini zorlaştırmaları, maligniteyle karışmaları ve bu lezyonları takiben gelişebilecek meme kanseri riskinin belirlenmesi açısından önemlidir (74).

2.3.1. Benign Meme Lezyonlarının Patolojik Sınıflandırılması

Benign meme lezyonları patolojik olarak non-proliferatif, atipisiz proliferatif ve atipili proliferatif olarak üç grupta incelenir (Tablo 2). Non proliferatif lezyonlar, memenin benign lezyonlarının yaklaşık %70'ini oluşturur ve kanser riski taşımaz. Atipisiz proliferatif meme lezyonları sklerozan adenozis, intraduktal papillom ve orta/ağır duktal epitelyal hiperplaziyi kapsamaktadır. Patolojik olarak ağır duktal epitelyal hiperplazi geliştiğinde kanser riski 1,5-2 kat artmaktadır. Atipik duktal ve atipik lobüler hiperplazide kanser gelişme riski 4-5 kat artmaktadır (4, 76).

Kadınlarda en sık izlenen meme lezyonu kistlerdir. Meme kistlerinin büyük çoğunluğu benignidir. Birlikte kanser olma şüphesi uyandıran bir kistin özellikleri; kanlı aspirasyon sıvısı, birlikte ele gelen sert kitle varlığı, aspirasyon sonrası basit kistin tekrar etmesidir. Bu kistler aspire edilmeli, kanlı aspirat var ise malignite ayırıcı tanısı açısından sitolojik inceleme yapılmalıdır (77).

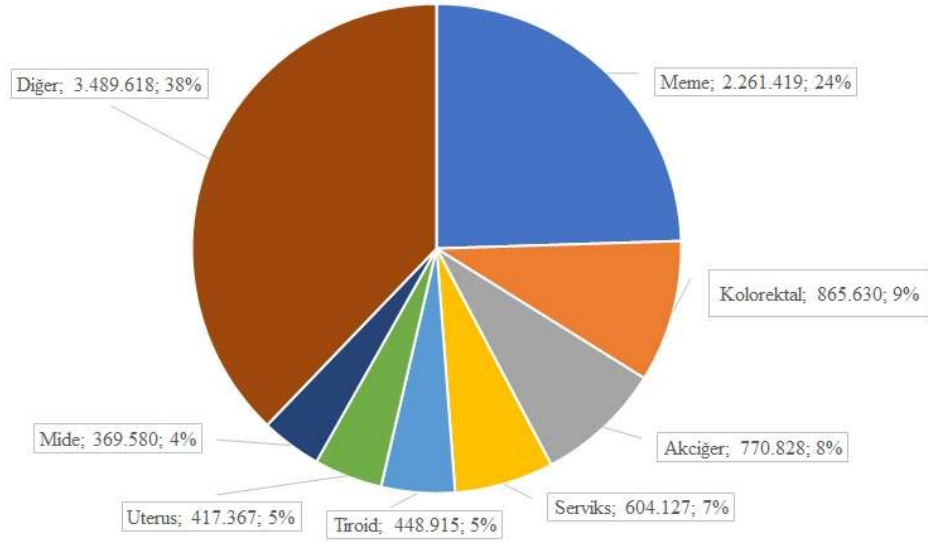
Tablo 2. Benign Meme Lezyonlarının Patolojik Sınıflandırılması

Non-proliferatif meme lezyonları	Kistler ve apokrin metaplazi
	Duktal ektazi
	Hafif duktal epitelyal hiperplazi
	Kalsifikasyonlar
	Fibroadenom ve ilişkili lezyonlar
Atipisiz proliferatif meme lezyonları	Sklerozan adenozis
	Radyal ve kompleks sklerozan lezyonlar
	Orta ve şiddetli duktal epitelyal hiperplazi
	İntraduktal papillom
Atipik proliferatif lezyonlar	Atipik Lobüler Hiperplazi
	Atipik Duktal Hiperplazi

2.4. Meme Kanseri

2.4.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

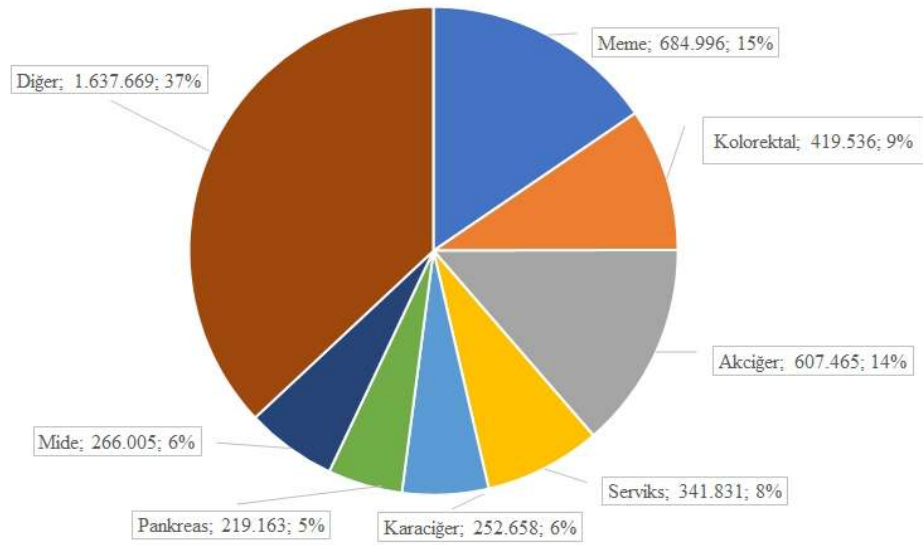
Meme kanseri, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen malignitedir. Bunu ikinci sırada kolorektal kanser (KRK) ve üçüncü sırada akciğer kanseri izlemektedir. Son 5 yılda meme kanseri tanılı 7,8 milyon kadın bulunmaktadır ve toplam kanser tanılı kadınların %30,3'ünü meme kanseri tanılı kadınlar oluşturmaktadır. GLOBOCAN 2020 verilerine göre kadınlarda meme kanseri insidans oranı 100binde 47,8'dir ve 2020 yılında kadınlarda teşhis edilen tüm kanserlerin %24,5'i meme kanseridir. Dünya genelinde toplam 2,3 milyon kişi meme kanseri tanısı almıştır (Şekil 3). Bu vakaların %71'ini 50 yaş ve üzeri kadınlar oluşturmakta iken, %29'unu 25-49 yaş grubu, %1'den daha azını ise 0-24 yaş grubu kadınlar oluşturmaktadır (12).



Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), GLOBOCAN 2020'den alınmıştır.

Şekil 3. Dünyada Kadınlarda Yeni Kanser Vakalarının Dağılımları (2020)

Meme kanseri; kadınlarda kanser nedenli ölümlerin en sık nedenidir ve tüm kanser nedenli ölümlerin %15,5'ini oluşturmaktadır. 2020 yılında toplam 684.996 kadının meme kanseri nedeniyle hayatını kaybettiği ve 100bin kadından 13,6'sının meme kanseri nedeniyle öldüğü bilinmektedir (12) (Şekil 4).

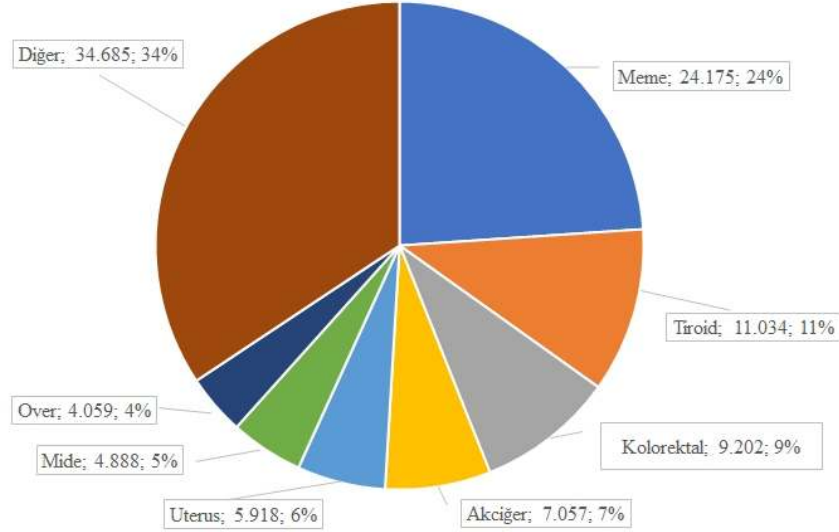


IARC, GLOBOCAN 2020'den alınmıştır.

Şekil 4. Dünyada Kadınlarda Kanser Nedenli Ölümlerin Dağılımları (2020)

Meme kanseri insidansı ve mortalitesi ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri insidansı, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelere göre daha yüksek iken; mortalite daha düşüktür. Gelişmişlik düzeyi azaldıkça meme kanseri insidansı azalırken, mortalite hızı artmaktadır. Bunda erken tanı, tedaviye ulaşma imkânı gibi faktörler etkilidir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre; düşük İnsani Gelişmişlik İndeksi'ne (Human Development Indeks- HDI) sahip popülasyonlarda insidans oranı 100binde 36,1 iken, mortalite hızı 100binde 20,1'dir. Yüksek ve çok yüksek HDI'ye sahip popülasyonlarda ise insidans oranı 100binde 43-75 iken, mortalite hızı 100binde 12-13'dür (12).

Türkiye'de meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitedir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre 2020 yılında Türkiye'de 24.175 kadın meme kanseri tanısı almıştır ve bu sayı ile meme kanseri, kadınlarda yeni tanı konmuş tüm kanserlerin %23,9'unu oluşturmaktadır (Şekil 5). Türkiye'de Meme kanseri sıklığı her 100bin kadında 46,6'dır ve bu insidans oranı ile ilk sırada yer almaktadır. İkinci sırada ise dünyadan farklı olarak tiroid kanserleri gelmektedir (12).



IARC, GLOBOCAN 2020'den alınmıştır.

Şekil 5. Türkiye'de Kadınlarda Yeni Tanı Kanser Vakalarının Dağılımları (2020)

Türkiye’de son 5 yılda meme kanseri tanılı 83.973 kadın bulunmaktadır. Kanser tanılı kadınların %42,5’i meme kanseridir. Bununla birlikte meme kanserinin sıklığı giderek artmaktadır. Türkiye’de kadınlarda 1993 yılında 100binde 24 olan meme kanseri insidansının 2020 yılında 100binde 46,6’ya çıktığı görülmektedir (14). Ayrıca ülkemizde meme kanseri dünyadan farklı olarak daha genç yaşlarda görülme eğilimindedir (13). 2020 yılında meme kanseri tanısı konmuş kadınların %60’ı 50 yaş ve üzerinde iken, %40’ı 25-49 yaş kadınlardan oluşmaktadır (Tablo 3) (12).

Tablo 3. Kadınlarda meme kanserinin yaş gruplarına göre dağılımı

	Türkiye (sayı)	Dünya (sayı)
0-24 yaş	<%1 (113)	<%1 (6.098)
25-49 yaş	%40 (9.411)	%29 (659.410)
≥50 yaş	%60 (14.651)	%71 (15.955.911)

IARC, GLOBOCAN 2020'den alınmıştır.

Meme kanserinin Türkiye’deki dağılımı incelendiğinde doğu bölgelerinde sıklığı 100binde 20, batı bölgelerindeki sıklığı ise 100binde 40-50 olduğu görülmektedir. Bu durumun batı tipi yaşam biçimini benimsemedeki farklılıktan kaynaklı olduğu düşünülmektedir (7).

Mortalite hızları incelendiğinde Türkiye’de, dünyada olduğu gibi, mortalite hızı en yüksek kanser türü meme kanseridir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre 2020 yılında Türkiye’de meme kanseri nedeniyle hayatını kaybeden kadınların sayısı 7.161’dir, mortalite hızı 100binde 15,1 olarak saptanmıştır. Bunu sırasıyla akciğer (9.5) ve KRK (7.9) izlemektedir (7).

Türkiye Birleşik Veri Tabanı’nda en son yayınlanan kanser istatistiklerine göre, Türkiye’de tanı konan meme kanserlerinin %46,2’si lokalize iken, %41,7’sinde bölgesel yayılım, %12,2’sinde ise uzak metastaz mevcuttur. Histolojik tipleri incelendiğinde ise, en sık görülen tipin İnfiltratif Duktal Karsinom (IDK) (%83,8) olduğu görülmektedir. İkinci sırada ise %6.6 ile lobüler karsinom yer almaktadır (Tablo 4) (13).

Tablo 4. Kadın Meme Kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı

Histolojik Tip (n=9.183)	Yüzde
Duktal ve Lobüler	94,5
<i>İnfiltratif Duktal Karsinom</i>	83,8
<i>Lobüler Karsinom</i>	6,6
<i>İntraduktal Karsinom ve İn situ Lobuler Karsinom</i>	2,7
<i>İnfiltratif Duktal Mikst/Karışık Diğer Tür Karsinom</i>	3,0
<i>İnfiltratif Duktuler Karsinom</i>	0,5
<i>Medüller Karsinom</i>	0,8
<i>İnfiltratif Lobüler Mikst/Karışık Diğer Tür Karsinom</i>	0,5
<i>Diğer</i>	2,2
Müsinöz	1,8
Adenokarsinom	1,5
Kompleks Epitelyal	0,9
Yassı Hücreli	0,5
Fibroepitelyal	0,3
Apokrin Karsinom	0,2
Diğer*	0,3
*Asiner hücreli karsinom, Sarkomlar, Fibromatöz, Fibroepitelyal, Kan damarı, Bazaloid Karsinom, Mukoepidermoid karsinom, Lipomatöz, Miyomatöz, Sarkomatoid karsinom, Malign mikst tümör, Malign miyoepitelyom, Sinoviyal sarkom	

Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016'dan alınmıştır.

2.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Genel olarak östrojene maruz kalma süresinin uzaması meme kanseri riskini arttırırken, östrojene maruziyetin azalmasının meme kanserinden koruyucu olduğu düşünülmektedir (4). Bu hormonal etki mekanizmasıyla risk arttıran faktörlerin yanı sıra, radyasyona maruz kalma gibi hormonal olmayan risk faktörleri de mevcuttur (78) (Tablo 5).

Meme kanseri riskinin hesaplanması için günümüzde çeşitli risk değerlendirme modelleri oluşturulmuştur. Bu risk değerlendirme yöntemleri, risk faktörlerinin kombinasyonları üzerine kuruludur. Gail, Claus, Ford, BRCApro, Bodian, Myriad, Tyrer-Cuzick, Couch modeli meme kanseri değerlendirme modellerinden bazılarıdır. Günümüzde en sık multivaryans logistik regresyon analizi olan Gail modeli kullanılmaktadır. Modifiye Gail modelinde; yaş, ırk, menarş yaşı, ilk canlı doğum yaşı, meme kanserli birinci derece akraba sayısı, daha önce yapılan meme biyopsilerinin sayısı ve histolojisi parametreleri kullanılmaktadır. Modifiye Gail Modelinin dezavantajı olarak yüksek ailesel risk taşıyan, BRCA1, BRCA2, p53 veya PTEN mutasyonları taşıyıcısı olduğu bilinen kadınlar ve daha

önce toraksa tedavi amaçlı radyoterapi (RT) uygulanmış kadınlarda meme kanseri riskini gerçek değerinden daha düşük olarak hesapladığı unutulmamalıdır (25, 79).

Tablo 5. Meme kanseri için risk faktörleri ve rölatif risk değerleri

Risk Faktörü	Rölatif Risk
Postmenopozal hormon replasman tedavisi	1,5
Menarş yaşı <12 yıl	1,1- 1,9
Alkol kullanımı (günde 2-3 kez)	1,1- 1,9
Menopoz yaşı >55 yıl	1,1- 1,9
Sedanter yaşam ve egzersiz yapılmaması	1,1- 1,9
Atipi olmadan proliferatif meme hastalığı	2
Mamografide meme dansite artışı	2 – 4
İlk çocuk doğurma yaşı >30 yıl veya doğum yapmamış olması	2 – 4
Postmenopozal obezite	2 – 4
Göğüse anlamlı derecede radyasyon	2 – 4
Endometrial veya ovaryan kanser öyküsü	2 – 4
İleri yaş	>4
Meme kanseri öyküsü (in situ veya invaziv)	>4
Atipi ile birlikte proliferatif meme hastalığı	>4
İki birinci derece akrabada meme kanseri	5
Atipik hiperplazi ve birinci derece akrabada meme kanseri	10

Kılbaş, Duran; 2016'dan alınmıştır.

2.4.2.1. Cinsiyet

Kadınlar erkeklere göre 100 kat daha fazla meme kanseri riski taşırlar. Tüm meme kanserlerinin %99'u kadınlarda, %1'i erkeklerde görülmektedir. Kadın olmak meme kanseri için en önemli risk faktörüdür (9).

2.4.2.2. Yaş

İleri yaş meme kanseri için önemli risk faktörlerinden biridir. Dünya genelinde meme kanseri görülme sıklığının 50 yaş ve üzeri kadınlarda yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (80, 81). Yaş ilerledikçe meme kanseri riski sürekli artış göstermektedir. Menopoz sonrasında da daha düşük artış hızı ile risk artmaya devam etmektedir. Bir

çalışmada meme kanseri gelişme oranlarının yaşa göre; 25 yaşında 1/19608, 55 yaşında 1/33, 75 yaşında 1/11, 80 yaşında 1/8 olduğu saptanmıştır (44, 82).

2.4.2.3. Aile Öyküsü

Ailede herhangi bir bireyde meme kanseri öyküsü bulunan kişinin meme kanserine yakalanma olasılığı normal popülasyona göre daha fazladır. Anne veya kız kardeşte meme kanseri varlığı meme kanseri riskini 2-3 kat arttırmaktadır. İki veya daha fazla birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsünün bulunması bu riski daha da artırır. Bir çalışmada birinci dereceden akrabada iki kişide meme kanseri varsa riskin 4-6 kat arttığı bulunmuştur. Bu kişilerden birinin 50 yaş altında olması veya bilateral meme kanseri tanılı olması yaşam boyu riski %50'ye kadar arttırabilmektedir (83-86).

Ayrıca aile öyküsü bulunan kişilerde meme kanseri daha erken yaşta ve bilateral olma eğilimindedir. Özellikle annesinde meme kanseri öyküsü bulunanlarda meme kanserinin erken yaşta ortaya çıkma riski daha yüksektir. Bu sebeple meme kanserinde ailesel yatkınlığın en önemli göstergesinin genç yaşta ortaya çıkışı olduğu düşünülmektedir (87).

2.4.2.4. Genetik Faktörler

Meme kanserlerinin çoğu sporadiktir. Bununla birlikte genetik faktörler risk oranını belirgin derecede arttırdığı için bu kişilerin tespit edilerek daha yakın takip edilmeleri büyük önem arz etmektedir (9).

Meme kanserindeki kalıtım herediter ve familyal olmak üzere iki ayrı grupta incelenebilir.

Herediter Meme Kanseri: Tüm meme kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Şüpheli gen otozomal dominant (OD) olarak geçer. Aile bireyleri için %50-85 risk taşımaktadır. Daha genç yaşlarda görülür ve bilateral olma olasılığı yüksektir. Bu sendromlar arasında Li fraumeni (p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonu), Cowden (PTEN gen mutasyonu), Klinefelter Sendromu (47,XXY), Meme-Over Kanseri Sendromu, Muir Torre Sendromu bulunmaktadır (88).

Familyal Meme Kanseri: Tüm meme kanserlerinin %20-30'unu oluşturur. Gen geçişi yoktur. Kişinin iki ya da daha fazla akrabasında meme kanseri öyküsü mevcuttur. Bu tipte meme kanserinin yaşam boyu görülme riski normal popülasyona göre üç kat daha fazladır (89, 90). BRCA1 ve BRCA2 olarak iki kalıtsal yatkınlık geni bulunmuştur. Bunlar değişken penetransları olan OD genlerdir (4).

BRCA-1, kromozom 17q12-21'de lokalize bir tümör supresör gendir. Tüm yaş gruplarına bakıldığında meme kanserlerinin %4'ü ile ilişkili iken, 40 yaş altı meme kanserlerinin %25'i ile ilişkili bulunmuştur. BRCA-1 mutasyonu taşıyan kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %90, over kanseri gelişme riski %40'tır (4, 88).

BRCA-2, 13. Kromozomda lokalizedir. BRCA-1 ile ilgili olmayan herediter meme kanserlerinin %70'inden sorumlu olduğu ve erkeklerde meme kanseri gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir. BRCA-2 mutasyonu varlığında yaşam boyu %85 meme kanseri olma riski vardır. Over kanseri riski BRCA-1'den daha düşük olmakla birlikte %20'lere yakın olduğu bulunmuştur. BRCA-2'de germ-line mutasyonları olan erkeklerde, BRCA-1 mutasyonu taşıyan erkeklerden farklı olarak %6 meme kanseri riski olduğu tespit edilmiştir. (4, 88).

2.4.2.5. Geçirilmiş Meme Kanseri Öyküsü

Daha önce tek taraflı meme kanseri öyküsü olan kadınlarda diğer memede kanser gelişme riski normal popülasyondaki kadınlara göre yaklaşık 4 kat artmıştır (89).

2.4.2.6. Radyasyon

Hodgkin lenfoması nedeniyle RT uygulanan genç kadınlarda meme kanseri riski yaşlılarına göre 75 kat daha fazla bulunmuştur. Özellikle adolesan dönemde veya erken erişkinlik döneminde iyonizan radyasyona maruz kalma ile meme kanseri riskinde artış ortaya çıkmaktadır (4, 9). Araştırmalar özellikle toraks bölgesine uygulanan RT'den 10 yıl sonra meme kanseri riskinin 20-30 kat arttığını göstermektedir (91).

2.4.2.7. Obezite

Post-menopozal dönemde kadınlardaki en önemli östrojen kaynağı yağ dokusu tarafından androstenediondan dönüştürülen östrojendir. Bu sebeple uzun dönemde obezite, östrojene maruz kalmayı arttıracığından meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur (4). Bazı kaynaklara göre postmenopozal obezite, meme kanseri riskini 2-4 kat arttırmaktadır (78).

2.4.2.8. Diyet ve Vitamin

Diyet ve meme kanseri arasındaki ilişki net olarak belirlenememiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadınlar üzerinde yapılan araştırmalarda yüksek yağ içerikli diyet ile meme kanserine yakalanma riski arasında tutarlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak bazı araştırmalarda yüksek yağ içerikli diyet ile meme kanseri mortalitesi arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Çalışmalarda ayrıca, düşük yağlı diyetle beslenmenin yaygın olduğu ülkelerde meme kanserinin daha az yaygın olduğu bulunmuştur. Meme kanserini etkileyen diğer faktörler sebebiyle, diyetin meme kanseri üzerindeki direkt etkisini açıklamak zordur (60). Bununla birlikte uzun süre yağlı beslenmenin östrojen düzeylerini yükselterek özellikle ileri yaşlarda meme kanseri riskini arttırdığını düşündüren bazı kanıtlar bulunmaktadır (4).

Bazı araştırmacılar meyve, sebze ve süt ürünlerinden zengin, ancak kırmızı et ve işlenmiş et açısından fakir diyetin meme kanseri riskini azaltabileceğini öne sürmektedir. Bu konuda çalışmalar hala devam etmektedir (60).

Asya ülkelerinde kadınları inceleyen birkaç çalışmada, soya ürünlerinden yüksek diyetin meme kanseri riskini azaltabileceği bulunmuştur. Ancak bu ilişki, batı ülkelerindeki kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda net olarak saptanamamıştır. Bunun nedeninin Asyalı kadınların soya ürünlerini daha fazla tüketmeleri ve tüketmeye daha erken yaşlarda başlamaları olabileceği ileri sürülmüştür (60).

Vücuttaki vitamin düzeyleri ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda tutarsız sonuçlar saptanmıştır. Şimdiye kadar, vitamin veya başka herhangi bir besin desteği almanın meme kanserini azalttığına dair güçlü bir kanıt bulunamamıştır (60).

2.4.2.9. Alkol

Beslenme faktörlerinin meme kanseri riskine etkisi araştırıldığında en belirgin risk arttıran faktörün alkol tüketimi olduğu bulunmuştur. Günde 10 gram alkol (1 kadeh şarap) alınması meme kanseri riskini %7-10 kadar artırmaktadır (92). Araştırmalar alkol türünün önemli olmadığını, alkol tüketim miktarı ve süresinin meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca ilk gebelikten önce alkol tüketimi, doza bağımlı olarak meme kanseri riskinde önemli bir artışa sebep olmaktadır ve ilk gebelikten sonraki alkol tüketimine göre meme kanseri riskini arttırmada daha fazla etkili olduğu ileri sürülmüştür (4, 93).

2.4.2.10. Reprodüktif Öykü

Erken menarş (<12 yaş) ve geç menopoz (>55 yaş) endojen östrojene uzun süre maruz kalma ile ilişkili olarak meme kanseri riskini artırır. Menarş yaşı 11 ve altında olan kadınların, 15 ve üstü olanlara göre meme kanseri riskinin %20 yüksek olduğu bildirilmiştir. Menopoz giriş yaşında ise her geçen yılın, meme kanseri riskini %3 arttırdığı bilinmektedir. Pre-menopozal kadınların aynı yaştaki post-menopozal kadınlara göre özellikle östrojen reseptörü pozitif (ER+) olan meme kanseri riskinin 1,43 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (27).

Nullipar kadınlar, multiparlara göre daha yüksek risk taşırlar (9). Ayrıca ilk canlı doğumun 30 yaşından sonra olması da meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir. Nulliparite, riski 1,5-2 kat arttırırken, ilk doğumun 30 yaşından sonra olması riski 2-4 kat arttırır (78). Bunda tam dönem gebelikle ilişkili olan meme epitelinin terminal diferansiasyonunun koruyuculuğunun etkili olduğu da düşünülmektedir (4).

Uzun süreli laktasyonun meme kanseri riskini azalttığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (44, 82). Her 12 aylık emzirme süresiyle meme kanseri riskinin %4,3 azaldığı saptanmıştır ve her ilave doğum için bu orana %7 eklenebileceği belirtilmektedir (27). Emzirmenin herhangi bir etkisi olmadığını iddia eden çalışmalar da olmakla birlikte genel olarak en az 1,5-2 yıl emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (94).

2.4.2.11. Kansere Dışı Meme Hastalığı Öyküsü

Genel olarak non-proliferatif lezyonlar meme kanseri riskini arttırmazlar. Atipik proliferatif lezyonlar ise belirgin derecede meme kanseri riskini arttırmaktadır. Atipik duktal hiperplazi veya atipik lobüler hiperplazi meme kanseri riskini 4-5 kat artırır. Bu lezyonlarda odak sayısının artması ve genç yaşta saptanması halinde meme kanseri riski 10 kat artar. Sklerozan adenozis ve soliter intraduktal papillomlarda ise meme kanseri için belirgin artmış risk yoktur. Ayrıca geçmişte meme biyopsisinde lobüler karsinoma in situ (LKIS) saptanmış olması her iki memede kanser görülme riskini yaklaşık 10 kat artırır (4, 95).

2.4.2.12. Sigara

Meme kanseri ile sigara arasındaki ilişki net gösterilememiştir. Riskin arttığını gösteren çalışmalarda meme kanseri riskini esas arttıran faktörün sigara dumanındaki çeşitli karsinojenlerin olduğu düşünülmüştür (96). Bazı çalışmalarda, ilk doğumdan önce sigara içmeye başlayan kadınlar gibi bazı gruplarda meme kanseri riskinin en yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. 2014 ABD Genel Cerrahi raporuna göre sigaranın meme kanseri riskini arttırdığına dair “*düşündürücü ancak, yeterli olmayan*” kanıt olduğu sonucuna varılmıştır (60).

2.4.2.13. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini nasıl azaltabileceği tam olarak açıklanamamıştır. Ancak vücut ağırlığı, hormonlar ve enerji dengesi üzerindeki etkilerle olabileceği düşünülmektedir. Özellikle post-menopozal dönemde yapılan düzenli fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığına dair kanıtlar artmaktadır. Yapılan çalışmalarda düzenli olarak haftada 7 saat (günde 10.000-15.000 adım) egzersiz yapılmasının meme kanseri riskini %25-30 kadar azalttığı gösterilmektedir (26). Amerikan Kansere Birliği (ACS), yetişkinlerin her hafta en az 150-300 dakika orta yoğunlukta veya 75-150 dakika şiddetli yoğunlukta aktivite (veya bunların bir kombinasyonu) yapmasını önermektedir (60).

2.4.2.14. Oral Kontraseptif Kullanımı

OKS kullanan kadınlarda meme kanseri riski 1,24 kat artmaktadır. Yirmi yaşından ve ilk gebelikten önce OKS kullananlarda bu risk biraz daha fazladır. OKS kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalkmaktadır. Ayrıca progesteron içeren rahim içi araçların (RIA) kullanımıyla ilişkili artmış meme kanseri riski gösterilmiştir. OKS ile ilişkili olarak kanser tanısı alan kadınlarda prognoz genel olarak daha iyidir. Tüm bunların yanı sıra OKS içeriği yıllar içinde önemli ölçüde değişmiştir. Yapılan çalışmaların çoğu, yüksek doz östrojen ve progesteron içeren preparatlarla ilişkilidir. Daha düşük doz içeren yeni formlarla meme kanseri arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir (18, 97, 98).

2.4.2.15. Hormon Replasman Tedavisi

Menopoz semptomlarını hafifletmek ve osteoporozun önlenmesine yardımcı olmak için progesteronla kombine veya tek başına östrojen hormonu verilmesi HRT olarak adlandırılır. İki ana tip HRT vardır: Kombine hormon tedavisi ve Östrojen replasman tedavisi (ERT). Kombine hormon tedavisinde östrojen ve progesteron birlikte verilir. Genellikle histerektomi olmayan kadınlar için tercih edilir. Çünkü, östrojen tek başına uterus kanseri riskini arttırabilir. ERT ise histerektomili kadınlar için tercih edilebilir (60).

Menopozdan sonra HRT meme kanseri riskini tipik olarak yaklaşık 4 yıllık kullanımdan sonra arttırır. Ayrıca kanserin daha ileri bir aşamada bulunma olasılığını da arttırır. Bir kadının meme kanseri riski, HRT kesildikten sonraki 5 yıl içinde azalmaktadır (60).

2.4.2.16. Yoğun Meme Dokusu

Yoğun meme dokusu fibröz ve glandüler dokuları daha fazla içerirken yağ dokuyu daha az miktarda içerir. Yoğun meme dokusuna sahip kadınların meme kanseri riski normal popülasyona göre 1,5-2 kat artmıştır. Yaş, menopozal durum, HRT, gebelik, genetik meme dokusunun yoğunluğunu etkileyen bazı faktörlerdir (21, 60).

2.4.2.17. Gece Vardiyalı Çalışma

IARC ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gece vardiyasının muhtemel bir kanserojen olduğunu kabul etmektedir. Yapılan çalışmalarda en az 5 yıl boyunca ayda 6 veya daha fazla gece vardiyalı çalışma ile meme kanseri riskinin arttığı bulunmuştur. Bu risk artışının gece vardiyasının gece saatlerinde en yüksek seviyeye çıkan melatonin hormonunun seviyesinde düşüklüğe sebep olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (99, 100).

2.4.3. Meme Kanserinin Belirti ve Bulguları

Memelerin normal görünümünün bilinmesi meme sağlığının önemli bir parçasıdır. Meme kanseri için düzenli yapılan tarama testlerinin yanı sıra kendi kendine meme muayenesi (KKMM) de erken tanıda özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemini hala korumaktadır. Bu sebeple kişinin meme yapısını tanıması, meme kanseri belirtilerini bilmesi değişiklikleri erken fark etmesi açısından önem taşımaktadır (Tablo 6).

Meme kanserinin en yaygın belirti ve bulgusu memede kitledir (Tablo 6). Kitle sıklıkla, düzensiz sınırlı, ağrısız ve serttir. Ağrı genellikle, meme kanseri semptomu değildir. Ancak ileri dereceli meme kanserinde ağrı eşlik edebilir. Bununla birlikte meme kanserleri nadiren yumuşak, düzgün yüzeyli de olabilir. Lokalizasyon açısından incelenecek olursa; kitle, kanserli hastaların yaklaşık yarısında memenin üst dış kadranda yer almaktadır. Daha az oranlarda ise sırasıyla meme başı ve areola, üst iç kadranda, alt iç veya alt dış kadranda yerleşim gösterir. Bununla birlikte kitle ele gelmediği halde memenin bir bölümünde veya tamamında şişlik ya da asimetri de meme kanseri belirtisi olabilmektedir. Özellikle invaziv lobüler karsinom (İLK) bu şekilde olmaktadır (72, 101-103).

Meme başı akıntısı, meme kanserinde %10 oranında ilk semptom olabilir ve sıklıkla tek taraflıdır, spontan olma eğilimindedir. Akıntı kanlı, seröz, seröz-kanlı olabilir. Bu patolojik akıntıların az bir kısmının nedeni meme kanseri iken, çoğunun sebebi duktal ektazi ve intraduktal papillomdur (102, 103).

Meme kanseri, fibrozisle giden malign bir süreçtir. Buna bağlı olarak çevre deri dokusunun fibrotik dokuyla çekilmesi sonucu memede gözle görülebilir deri çekilmeleri meydana

gelebilir. Memenin santral bölgesindeki tümörlerde meme başı tümörün bulunduğu yere doğru çekilir ve meme başı çekilmesi görülebilir. Aynı zamanda ciltte eritem görülebilir. Bunun en sık sebebi, kanserli dokunun üzerindeki cilde yaklaştıkça venöz konjesyona sebep olmasıdır. Daha az sıklıkta inflamatuvar meme kanserinde de görülmektedir. Meme başı ve areolada egzama, memenin Paget hastalığında görülmektedir (72, 102).

Meme kanserinde tümör hücrelerinin lenf damarlarını tıkaması sonucu deri ödemi görülebilmektedir. Lenf akımı yavaşlayınca deri kalınlaşır ve kıl folikülleri içeri çekilir. Bu durum derinin portakal kabuğu (*peau d'orange belirtisi*) gibi görünmesine neden olur (102).

Meme kanserinde, tümör dokusu ilerleyip deriyi infiltre ettiğinde önce deride bir beslenme bozukluğu, daha sonra ise ülserasyon oluşur. Ülserasyon sıklıkla tek odakta görülmektedir. Bazen de çevredeki satellit nodüllerinin de ülser olmasıyla çok sayıda olabilmektedir. Satellit nodüller, meme kanserinin ileri döneminde görülebilen, birkaç milimetreden bir santimetreye kadar ulaşabilen nodüller olarak kendilerini gösterir. Lenf nodu metastazına bağlı aksillada kitle görülebilmektedir (72, 102).

Meme kanseri yayılımı, lenf ve kan dolaşımı yoluyla olur. Meme kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar sırasıyla; kemik (%71), akciğer (%69), karaciğer (%65), plevra (%51), adrenal bez (%49), deri (%30), beyindir (%20) (74). Özellikle ileri evre meme kanserinde, metastaz yaptığı organa bağlı olarak meme dışı semptomlar da görülebilmektedir. Beyin metastazı varlığında yavaş ilerleyen nörolojik defisit veya inme benzeri bir klinik tablo ile; kemik metastazı varlığında bel ve sırt ağrıları gözlenebilir. Yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı gibi non-spesifik bulgular da gözlenebilmektedir (101, 104).

Tablo 6. Meme kanserinde belirti ve bulgular

Belirti ve bulgular	Yorum
Kitle	Ağrısız, hareketsizdir 1-2 cm büyüklüğünde, tek taraflı ve sürekli dir. Sınırları kısmen belirlenebilir. Şekilsiz ve zor palpe edilir.
Ağrı	Başlangıçta %90 ağrısızdır. Ağrı geç dönemde oluşur.
Meme başı akıntısı	Pek sık rastlanmaz. Tek taraflıdır. Genellikle kanlıdır.
Forgue belirtisi	Tümör taşıyan memenin yukarıda, dik ve dolgun olmasıdır. Memenin üst kadrantlardaki kanserlerinde meme başının kitleye doğru çekilmesiyle olur.
Meme üzerindeki deride Ödem	Tümör hücreleri, Cooper ligamentlerindeki lenf damarlarında ilerleyerek derinin yüzeysel lenf damarlarına ulaşır. Lenfler tıkanır, lenf dolaşımı bozulur ve deride sınırlı ödem oluşur.
Meme başında retraksiyon veya çökme	Tümörün büyüyüp meme başını tutması sonucunda oluşur.
Deride ülserasyon ve eritem	Kanserin ileri dönemlerinde tümör hücrelerinin önce derin fasyaya sonrada M.Pectoralis'e ve göğüs duvarına ilerlemesi sonucunda oluşur.
Lenf nodüllerinde büyüme	Tümör'ün lenf nodüllerine metastazı sonucunda oluşur.
Üst kolda anormal şişlik	Lenflerin tıkanması sonucu lenf dolaşımı bozulur ve kolda lenf ödem oluşur.

Canbolat, 2006'dan alınmıştır.

2.4.4. Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması ve Özellikleri

Karsinom, sarkom, lenfoma, lösemi, metastatik meme lezyonları memede görülebilen malignitelerdir. Memedeki malign lezyonların büyük çoğunluğunu meme karsinomları oluşturmaktadır. Meme karsinomları hedef hücre grubundaki farklılık, değişik onkogen aktivasyonları ve farklı tümör supresör gen fonksiyon kayıpları sebebiyle farklı özelliklere sahiptir. Bu sebeple morfolojik, klinik, hormon reseptör düzeyi, tedavi yanıtlarına göre farklılıklar gösterirler ve sınıflandırılmaları bu açıdan önemlidir (105). DSÖ histopatolojik sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. Meme Karsinomu Histopatolojik Sınıflandırması

İnvaziv olmayan karsinom	Duktal karsinoma <i>in situ</i>
	Lobüler karsinoma <i>in situ</i>
İnvaziv karsinom	Duktal karsinom
	Lobüler karsinom
	Tübüler karsinom
	Medüller karsinom
	Müsinöz karsinom
	Papiller karsinom
	İnflamatuvar karsinom
	Mikropapiller karsinom
	Sekretuar (Jüvenil) karsinom
	Metaplastik karsinom
	Nöroendokrin karsinom
	Apokrin karsinom
	Meme başının Paget's hastalığı

2.4.4.1. İnvaziv Olmayan Karsinom

2.4.4.1.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)

Bazal membran invazyonu yapmayan intraduktal karsinomlardır. Genellikle post-menopozal kadınlarda ortaya çıkar. Günümüzde TMG'nin yaygınlaşmasıyla birlikte görülme sıklıkları artmıştır ve memenin malign hastalıklarının %30'unu oluşturmaktadır. Nadiren palpasyon bulgusu verirler. Yüzde 1-2 oranında aksilla metastazı yapar. Yüzde 60'ı kalsifikasyon içerir ve MG'de düzgün sınırlı, pleomorfik küme yapan mikrokalsifikasyonların bulunduğu lezyonlar olarak görülürler. Tedavi edilmediği takdirde 10 yılda %30-50 oranında IDK'ya dönüşür. Basit mastektomi ile %99 kür sağlanır. Fakat günümüzde daha iyi kozmetik sonuç ve minimal rekürrens riski sebebiyle tedavide meme koruyucu cerrahi sonrası RT önerilmektedir (106, 107).

2.4.4.1.2. Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)

Daha çok pre-menopozal kadınlarda başka nedenlerle yapılan biyopsilerde rastlantısal olarak saptanır. Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını, non-invaziv karsinomların ise %30-50'sini oluşturur. Genel toplumda sıklığı ise %0,8-6 arası değişkenlik gösterir. Genellikle

multifokal (%70) ve bilateral (%30-40) olup mamografik ve klinik bulgu vermez (106). En önemli tanısal özelliği, DKİS'ten farklı olarak mikrokalsifikasyon ile birliktelik göstermemesidir. Klinik olarak önemi, LKİS tanısı alan kişilerde yıllar içerisinde karsinom gelişme riskindeki rölatif artıştır. Bu artış ilk 5 yıl için %10, ilk 10 yıl için %15 olarak bildirilmiştir (108). Başka bir ifadeyle LKİS bulunan hastalarda invaziv karsinom gelişme riski normal popülasyona göre 9 kat fazladır. Gelişen invaziv karsinomların yaklaşık %50'si karşı memededir ve duktal veya lobüler olabilir (109).

2.4.4.2. İnvaziv Karsinoma

2.4.4.2.1. İnvaziv Duktal Karsinoma (IDK)

En sık izlenen ve en kötü prognozlu invaziv meme karsinomudur. Tüm invaziv meme kanserlerinin %80'ini oluşturur. Bu tümörler terminal duktal yapılardan köken almışlardır ve sıklıkla DKİS gözlenen bir bulgudur. DKİS bazal membranı aştığında IDK olarak tanımlanır. Multisentrik veya bilateral olabilir (106, 109).

Görüntüleme yöntemlerinde düzensiz sınırlı, nodüler lezyon veya spiküler konturlu kitle lezyonu olarak görülür. Yaklaşık %30-40'ında MG'de mikrokalsifikasyon vardır. Diffüz büyüme paterni gösterenlerde mikrokalsifikasyon ihtimali daha azdır ve görüntüleme yöntemleri ile güçlkle saptanır. Lokalize kitle lezyonu oluşmadığı sürece MG veya USG ile varlığı saptanamaz, tanı için manyetik rezonans (MR) inceleme gerekir (4, 106).

2.4.4.2.2. İnvaziv Lobüler Karsinoma (ILK)

Meme karsinomları arasında ikinci sıklıkta izlenen tiptir. Sıklıkla HRT uygulanmış kadınlarda izlenmekte olup tüm invaziv meme kanserlerinin %5-14'ünü oluşturur (110). Diğer invaziv meme karsinomlarına göre bilateral ve multifokal olma ihtimali daha yüksektir, bu ihtimal IDK'dan yaklaşık iki kat daha fazladır. Sıklıkla histolojik olarak LKİS alanları taşırlar. Tipik olarak diffüz büyüme paterni veya yapısal distorsiyon oluşturarak büyürler. Ancak nadiren lobüle veya spiküler konturlu, hatta çok nadir olarak düzgün konturlu kitle olarak görülebilirler. Mamografik olarak mikrokalsifikasyon içermezler. Genellikle kitle oluşturmadıkları ve fibrozis içermedikleri için MG'de saptanamayabilirler.

Çoğunda diffüz büyüme paterni gösteren lezyonlar meme USG’de de saptanamaz. Tanısı için çoğunlukla diğer görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulur (108). Diğer meme kansinimleri ile kıyaslandığında, İLK daha farklı bir metastaz paterni gösterir. Periton, retroperiton, kemik, leptomeninks, gastrointestinal sistem, overler ve uterusu metastaz sıklıkla görülürken, akciğer ve plevra metastazı daha nadir görölmektedir (111).

2.4.4.2.3. Diğer Bazı İnvaziv Karsinom Türleri

Medüller kansinom, tüm meme kanserlerinin %5-7’sini oluşturur (112). Daha genç yaşta görülür. 35 yaş öncesi görölen meme kanserlerinin %11’ini oluşturur. Herediter meme kanserinin oldukça sık bir fenotipidir ve genellikle BRCA-1 gen mutasyonu olan kadınlarda görölmektedir. İyi prognozludur. Karakteristik olarak düzgün kontürlüdür ancak, makro veya mikro lobölasyon gösterebilir. MG’de yuvarlak veya oval, kalsifikasyon içermeyen, düzgün kontürlü, yüksek dansiteli lezyon olarak saptanır. Meme USG’de kistler ile karışacak şekilde oldukça hipoekoik olabileceği akılda tutulmalıdır (106).

Müsinöz kansinom, tüm meme kanserlerinin %1-7’sini oluşturur ve ileri yaş kadınlarda görülür. Bu kansinomun patognomonik özelliği histolojik olarak kanser hücrelerinin çevrelediği ekstraselüler müsin gölcükleri içermesidir. MG’de genellikle kalsifikasyon içermeyen, iyi sınırlı, düzgün kontürlü kitleler olarak gözlenir. Tümör genellikle yavaş büyür, lenf nodu metastazı hemen hemen hiç görülmez. Prognozu oldukça iyidir (106, 111).

Tübüler kansinom, meme kanserlerinin yaklaşık %2’sini oluşturur. Ancak TMG’nin yaygınlaşmasıyla birlikte 1 cm’den küçük tümörlerin tanısı erken konmaya başlanmış ve bu tümörlerin %10’unun tübüler kansinom olduğu belirlenmiştir. Tübüler kansinomlar çoğunlukla 1 cm’den küçük, makroskopik olarak düzensiz kontürlü, çevreye doğru yıldızsı uzantıları olan sert kıvamlı kitle meydana getirirler. Tübüler kansinomların %10-56’sı aynı memede multifokal, %9-38’i ise bilateralidir. MG’de %60 oranında mikrokalsifikasyon içerirler. Histopatolojik olarak izlenen tübül yapıları sebebiyle sklerozan adenozis ve radial skar gibi benign meme lezyonları ile ayırıcı tanısı gerekir. Tübüler kansinomda multifokal vakalar haricinde aksiller metastaz %10’dan az olup prognoz oldukça iyidir (106, 111).

Papiller karsinom, tüm meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Yaşlı kadınlarda daha sık gözlenir. Boyutu çoğunlukla küçüktür. Nadiren 3 cm'ye ulaşırlar. Papiller karsinomlar kist duvarından köken almakta olup inceleme yöntemlerinde kist duvarında düzensiz sınırları olan bir lezyon şeklinde izlenir. MG'de geniş ve iyi sınırlı, makrolobüle kitleler şeklinde olup tek veya çoklu mikrokalsifikasyonlar gözlenir. USG'de ise duktus ya da kist içine doğru büyüyen nodüler lezyon (kompleks kistik kitle) şeklinde gözlenir (113).

Memenin Paget hastalığı, meme başı-areola kompleksinin nadir görülen bir hastalığı olup tüm meme kanserlerinin %1-5'ini oluşturur. Genellikle altta yatan invaziv ya da in situ duktal karsinomla ilişkilidir. İleri yaş kadınlarda daha sıktır ve genellikle tek taraflıdır. Meme başı-areolada oluşan kaşıntı, yanma en yaygın semptomlardır. Meme başı ve areolar cildin egzematöz ve eroziv lezyonuyla ortaya çıkar. İleri aşamada ülserasyon ve yapısal bozulma görülebilmektedir. Mamografide meme başında kalınlaşma, areola altında kitle, meme başında kalsifikasyonlar gözlenir (106).

İnflamatuvar meme kanser, meme kanserlerinin %3'ünden daha azını oluşturur. Meme derisinde endurasyon, eritem, ödem ve portakal kabuğu manzarası (Peaud' orange) mevcuttur. Memede kitle de eşlik edebilir. Dermal lenfatiklere invazyon vardır. Mamografide en karakteristik bulgu memede diffüz doku dansitesinde artma olup cilt ve cilt altı doku kalınlığında artma gözlenir. Klinik olarak kadınların %75'i aksiller lenfadenopati ile başvururlar ve tanı sırasında çoğunlukla uzak metastazlar vardır. Mortalitesi en yüksek olan meme kanseridir. Birden fazla tedavi içeren yaklaşımlara rağmen 5 yıllık sağkalım ancak %30'lara yükselmiştir (106).

2.4.4.3. Memenin Diğer Malign Lezyonları

Lenfoma ve lösemi, malign meme lezyonlarının %0,1-0,5'ini oluşturur. Lenfomalar aksiller veya intramammar lenfadenopatiler oluşturabilir ya da iyi veya kötü sınırlı meme nodülleri şeklinde görülebilirler. Ciltte kalınlaşma görülebilir (106).

Fibrosarkomlar, en sık görülen primer meme sarkomlarıdır. Genellikle düzensiz kontürlü, lokal infiltrasyon gösteren ve çok hızlı büyüyen kitlelerdir (106).

Metastatik meme lezyonları, tüm meme malignitelerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Memeye en sık karşı memeden, lenfoma, melanom, yumuşak doku sarkomları, granülositik sarkoma, akciğer bronş karsinomu, mide, prostat, over ve serviks malignitelerinin metastazları görülür. Metastazlar en sık soliter ve düzensiz konturlu kitleler şeklinde görülür. MG'de metastazlar yuvarlak, multipl, düzensiz kenarlı kitleler şeklinde izlenir (106).

2.4.5. Meme Kanserinde Tanı

Meme kanserinin tanısı; anamnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile konur.

2.4.5.1. Anamnez

Tüm sistem ve organ muayeneleri gibi meme muayenesi de detaylı bir anamnez ile başlar. Memede kitle ile başvuran bir hastada öncelikle kitlenin ne zaman ve nasıl farkedildiği sorgulanmalıdır. Zamanla boyutunda artış olup olmadığının bilinmesi önemlidir. Malign kitlelerin boyutları zamanla artış gösterirken, benign kistlerin boyutları menstrüel siklusun foliküler fazında küçülebilir. Daha sonra her iki memenin genel görünümü ve simetri durumları kontrol edilir. Yeni gelişen ya da uzun süredir var olan cilt değişiklikleri hakkında bilgi edinilir. Eğer kitle ağrılı ise ağrının menstrüel siklus ile ilişkisi ve zaman içindeki seyri sorulur. Ağrının lokalizasyonu ve iki memede birden olup olmadığı öğrenilmelidir. Ağrının ne kadar sürdüğü, herhangi bir aktivite ile artıp azalma durumu ve ilaçlara verdiği yanıtın bilinmesi de önemlidir. Meme başından akıntı şikâyeti varsa bunun iki ya da tek taraflı ve spontan olması, rengi, sıklığı, miktarı öğrenilir. Patolojik meme başı akıntısı tek taraflı, tek duktustan, spontan, kanlı veya seröz özelliktedir. Anamnezde dikkat edilecek bir diğer önemli nokta hastanın meme kanseri için bilinen risk faktörlerine sahip olup olmadığıdır. Menarş, menopoz, ilk doğum yaşı, gebelik ve canlı doğum sayısı, emzirme süresi, OKS ve HRT öyküsü, alkol ve sigara kullanımı, geçirilmiş meme biyopsisi öyküsü ve sonuçları sorgulanmalı ve hastanın boyu ve vücut ağırlığı öğrenilerek beden kitle indeksi (BKİ) hesaplanmalıdır. Pre-menopozal kadınlarda son adet tarihi ve düzeni özellikle sorgulanır. Meme kanseri risk faktörlerinin ortaya koyulması açısından detaylı bir şekilde aile öyküsü alınması ve tanı sırasındaki yaşları öğrenmek de önemlidir (28).

2.4.5.2. Memenin Fizik Muayenesi

2.4.5.2.1. Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)

Hiçbir maliyet gerektirmeyen, kolay uygulanabilir bir yöntem olan KKMM'nin meme kanserine bağlı ölümleri azalttığına yönelik net bir kanıt bulunmamaktadır ve bazı çalışmalarda benign meme biyopsisi oranını arttırdığı saptanmıştır. Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerde, tarama yöntemlerine ulaşmanın daha zor olduğu bölgelerde KKMM yapılması halen önerilmektedir. Ülkemizdeki genel tutum meme kanseri farkındalığı oluşturmak açısından KKMM yapılmasının önemli olduğu yönündedir (79).

KKMM'ye 20 yaşından itibaren başlanır. Pre-menopozal kadınlarda her ay adet bitiminden sonraki 1 hafta içinde, post-menopozal kadınlarda her ayın aynı gününde yapılması önerilir. Laktasyon veya gebelik dönemlerinde de her ay düzenli KKMM yapılmalıdır. Laktasyon döneminde KKMM emzirdikten sonra uygulanmalıdır (114).

KKMM gözle ve elle olacak şekilde iki basamakta uygulanır (114).

Gözle değerlendirme: Işıklandırması iyi olan bir odada farklı pozisyonlarda uygulanmalıdır. Ayna karşısında eller kalçadayken, kollar yanlarda sallanır durumdayken, eller havaya kaldırılmış durumdayken, avuçlar önde sıkılırken ve vücut öne serbestçe eğilmiş durumdayken memelerde belirgin şişlik, meme cildinde *portakal kabuğu görünümü*, meme ucunda geri çekilme, renk değişikliği, memelerde asimetri gibi bulgular gözlemlenmelidir (Şekil 6) (114).

Elle değerlendirme: İlk olarak muayene edilecek bölge doğru biçimde belirlenmelidir. Muayene edilecek bölge yatay olarak göğüs kemiğinin ortasından koltuk altına kadar; dikey olarak köprücük kemiği ile memenin birkaç santimetre altının arasındaki bölge olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda koltukaltları da muayene edilmelidir (Şekil 7) (115).

Elle muayene ederken elin orta 3 parmağının iç kısımları kullanılmalıdır. Elin orta 3 parmağı ile dairesel (sirküler) veya dikey (vertikal) veya merkezden dışa ışınsal tarzda tarayarak yapılmalıdır (Şekil 8). Her memede tarama 3 kez hafif, orta ve şiddetli şekilde bastırılarak tekrar elle muayene edilmelidir (115).



Şekil 6. Memenin ayna karşısında gözle muayene pozisyonları



Şekil 7. Muayene edilecek bölgenin doğru değerlendirilmesi



Şekil 8. Elle muayenede tarama teknikleri

Elle muayene hem yatarak hem de ayakta yapılmalıdır. Yatar pozisyonunda yapılacak ise muayene edilecek taraf omuz altına ince bir yastık konulmalıdır (Şekil 8). Ayakta muayene edilecekse, muayene edilecek taraf el enseye yerleştirilerek yatar pozisyonunda elle yapılan işlemler uygulanır. Koltukaltı muayenesi için muayene edilecek taraftaki kol yan tarafa koyulur, diğer el ile koltukaltı bölgesi muayene edilir. Son olarak diğer elin baş ve işaret parmakları arasında meme ucu hafifçe sıkılır ve akıntı gelip gelmediği kontrol edilir. Her iki meme için aynı işlemler tekrarlanır (114, 115).

2.4.5.2.2. Klinik Meme Muayenesi (KMM)

KMM, sağlık profesyonellerince yapılan meme muayenesidir. Değişik serilere göre tek başına meme muayenesi ile doğru tanı konma oranı %35-85 arasında değişmektedir (40, 45, 46). Birçok kılavuz tarama önerilerinden KMM'yi çıkarmış olsa da özellikle orta ve düşük gelirli ülkelerde, KMM hala tanı ve taramada önemli yer tutmaktadır. Yapılan bir çalışmada; meme kanserlerinin %8,7'sinin yalnızca KMM ile saptandığı, MG'de saptanamadığı tespit edilmiştir (40).

Menopoz öncesi kadınlarda menstrüasyondan sonraki hafta hem yoğunluk hem hassasiyet açısından fizik muayenenin en elverişli olduğu zaman dilimidir. Laktasyon dönemindeki kadınlarda, laktasyondan hemen sonra uygulanması daha uygundur.

KMM üç aşamada gerçekleştirilir: inspeksiyon, aksillanın palpasyonu, memenin palpasyonu.

İnspeksiyon: Hasta doktorun karşısında sedyede oturur ya da ayakta durur. Doktor, hastanın her iki eli yanda, yukarıda ve belini tutarken (pektoral kasları kasıp gevşeterek) inspeksiyon yapar. Simetri-asimetri, ciltte retraksiyon, meme başı retraksiyonu, kızarıklık, ödem, şişlik olup olmadığını gözlemler (72).

Aksillanın palpasyonu: Supin pozisyona geçmeden önce doktor, hastanın sağ kolunu, sağ eliyle askıda tutar ve sol eliyle sağ aksilla çukurunu muayene eder. Sol aksilla da aynı yöntemle muayene edilir. Supraklavikular ve parasternal alanlar da palpe edilir. Palpe edilen

lenf nodlarının yeri, büyüklüğü, kıvamı, şekli, yüzeyi, fiksasyonu kaydedilir. En iyi yöntem çizim yapılarak kaydedilmesidir (72).

Memenin palpasyonu: Supin pozisyonda hasta, muayene edilecek taraftaki elini başının altına koyar. Aynı tarafta sırta ince bir yastık konur. Elin palmar yüzü ile palpasyon yapılır. Meme dokusunu göğüs duvarına doğru bastırarak palpe edilir. Palpasyonun yönü dıştan içe, radial ya da sirküler olarak yapılabilir (72).

2.4.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.4.5.3.1. Mamografi

MG, memenin temel görüntüleme yöntemidir. X ışınları kullanılarak görüntülerin elde edildiği bir yöntemdir. 1950’de Jacob-Gershon-Cohen’in memedeki benign ve malign lezyonların özelliklerini belirleyen MG çalışmalarından beri MG'nin meme kanserinin tanı ve taramasındaki önemi giderek artmaktadır. Taramada MG'nin kullanılmaya başlaması ile küçük meme kanserlerini invazyon yapmadan ve meme dışında yayılmadan tespit etmek mümkün olmaktadır. TMG'nin meme kanseri mortalitesini düşürdüğü gösterilmiştir (116).

İlk MG uygulamalarında (klasik mamografi) 1-4 rad, radyasyon dozu verilmekteyken günümüzde kanser merkezlerinin çoğunda dijital MG (DMG) veya tomosentez MG (DMT) kullanılmaktadır ve bu yöntemlerde çok daha düşük radyasyon dozu kullanılarak (0,4mSv) daha net bir görüntü alınmakta, hastalık çok erken evrelerde iken tanı konulabilmektedir. DMG'de tarama sırasında her iki memeden medyolateral oblik (MLO) ve kraniyokaudal (KK) olmak üzere iki planda görüntü alınmaktadır. DMT ise; DMG'nin hareketli X-ışını kaynağı ve dijital detektör şeklindeki modifikasyonu ile üç boyutlu görüntü sağlar. DMT'yi, sadece DMG ile karşılaştırılan çalışmalarda DMT ile kanser saptama oranında artma ve geri çağırılma oranında azalma saptanmıştır. Güncel veriler DMT'nin yoğun memede yalancı pozitiflik oranını düşürdüğünü ve kanserin tespit oranını arttırdığını göstermektedir (117).

TMG; meme cildinde eritem, çekilme, meme başı akıntısı, ele gelen kitle gibi anormal birçok klinik durumda endikedir. MG'nin yalancı negatiflik oranı %10-15 iken, duyarlılığı %85-90’dır (70). MG'nin tanısallık değeri meme yapısına göre değişir. Yoğunluğu az olan memede

MG duyarlılığı %100'e yaklaşır, parankim ve stromadan zengin yoğun memede ise tanınal değeri düşer. Genellikle bilateral meme parankiminin dağılımı simetriktr. Bu nedenle asimetrik dokunun değeriendirilmesi için hastanın şikâyeti tek taraflı olsa bile bilateral MG çekilmelidir (116).

MG'de meme kanseri lehine bulgular: kümeleşmiş mikrokalsifikasyon, spiküler lezyon, asimetrik dansite, duktal simetri, normal meme yapısının distorsiyonu, cilt ve areolada asimetri, yoğun ve büyük aksiller lenf nodları, vasküler yapılarda belirginleşme ve asimetri olarak sayılabilir (20). Radyoloji uzmanları MG görüntülerine bakarak temelde iki patoloji ayırt etmektedirler: kitle ve kalsifikasyon.

Kalsifikasyonlar, MG'de seçilebilen en küçük yapılardır. Meme kanserinde çok küçük oldukları için mikrokalsifikasyon olarak tanımlanırlar. Mikrokalsifikasyonlar, erken meme kanserinin en duyarlı MG bulgusudur. Palpe edilemeyen meme kanserlerinin %40-50'sinin sadece mikrokalsifikasyon ile tespit edildiği bilinmektedir (116).

Mikrokalsifikasyonların küme oluşturmaları (en az 5-10 adet bir arada olması), pleomorfik özellikte olması, segmenter dağılım ya da duktal dizilim göstermesi, asimetrik özellikte tek bir memenin tek bir bölgesinde olması, mikrokalsifikasyon kümesine yapısal distorsiyon veya dansite artışının eşlik etmesi, dış kontürünün düzensiz olması, boyutsal veya sayısal artış göstermesi kuvvetli malignite bulgularıdır (118).

Makrokalsifikasyonlar ise kanserle ilişkili değildir. Daha çok yaşla ortaya çıkan geniş kalsiyum depositleridir. 50 yaş üzeri kadınların yarısında, 50 yaş altında ise her 10 kadından birinde görülürler (20).

MG'de kanser, %84 oranda spiküler kontürlü kitle olarak kendini gösterir. Kitleler, kist ya da non-kanseröz solid tümörler gibi pek çok nedene de bağlı olabilir. Büyüklük, şekil, kenar düzeni en önemli noktalardır. Benign bir lezyon genelde düzgün sınırlı ve yuvarlak iken, malign lezyonlar düzensiz sınırlı ve sivri kenarlıdır. Kitlenin lobülasyonu arttıkça malignite riski artar. Özetle; kenarları belirsiz, çevre doku tarafından gizlenmiş veya mikrolobüle olan düzensiz lezyonlar malignite olasılığı yüksek lezyonlardır (20, 116).

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), 1992 yılında MG, meme USG, meme MR sonuçlarının değerlendirilmesini standardize etmek için pek çok medikal organizasyonun görüşü olarak Breast Imaging Reporting and Data System'i (BI-RADS) oluşturmuştur (34). Bu sınıflandırmanın amacı radyologun yorumunu içeren kategoriler ile klinisyene yol göstererek, takip stratejisini geliştirmesini sağlamak ve gereksiz biyopsiden kaçınmasını sağlamaktır. BI-RADS kategorilerinden 4 ve 5'e giren hastalara meme kanseri gelişme riski nedeniyle biyopsi yapılmakta, bunlar dışındaki kategorilere giren hastalar rutin tarama veya takibe alınmaktadır (117). BI-RADS sınıflaması en son 2015'te ACR tarafından güncellenmiştir. Güncel BI-RADS sınıflaması şu şekildedir:

BI-RADS 0: Yetersiz tetkik, ilave görüntüleme yöntemleri gerekir.

BI-RADS 1: Normal mamografi

BI-RADS 2: Benign bulgular.

BI-RADS 3: Muhtemel benign bulgular, kısa dönem takip gerekir.

BI-RADS 4: Malignite açısından şüpheli bulgular, biyopsi önerilir.

4A: Malignite şüphesi düşük.

4B: Malignite için ara şüphe.

4C: Malignite şüphesi orta.

BI-RADS 5: Malignite şüphesi kuvvetli. Gerekli işlemler yapılmalıdır.

BI-RADS 6: Malign olduğu bilinen (biyopsi ile verifiye), ancak henüz kesin tedavi uygulanmamış olgular (34, 72).

TMG'lerin büyük çoğunluğu BI-RADS 1 ve 2'ye girer. Kanser riski BI-RADS 3 için yaklaşık %2, BI-RADS 4 için yaklaşık %30, BI-RADS 5 için %95 olarak belirtilmektedir (72).

2.4.5.3.2. Meme Ultrasonografi (USG)

Meme USG; yoğun meme dokusuna sahip, 40 yaşın altındaki ve laktasyon dönemindeki kadınlarda ve ayrıca erkeklerde meme değerlendirmede kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. Ayrıca aile öyküsü olanlarda ve fizik muayenede tespit edilen normal olmayan bulguların değerlendirilmesinde yararlı olduğu bildirilmektedir (119). Taramalarda USG çok kullanılsa da tanı ve tedavideki yeri her geçen gün artmaktadır. İyonizan radyasyonun kullanılmaması, ağrısız ve pratik olması avantajları arasında sayılabilir. Buna karşın

uygulayıcıya bağımlılığı, mikrokalsifikasyonları ve 5 mm'den küçük lezyonları göstermede sınırlılığı ve uzun zaman gerektirmesi USG'yi sınırlayan faktörlerdir (120).

Meme USG'de saptanan lezyonun düzensiz kenarlı, multilobüle olması; kenar gölgesinin olmaması; azalmış posterior eko varlığı; küme, segmental veya lineer mikrokalsifikasyon varlığı malignite lehinedir (121).

Meme USG endikasyonları arasında; memede ele gelen kitle, meme başı veya cilt retraksiyonu, meme başı akıntısı, inflamasyon gibi klinik meme anormalliklerinin varlığı, aksiller lenfadenopati, perkütan meme girişimlerinde rehberlik sayılabilir. 40 yaşın altındaki kadınlarda ve gebelik veya laktasyon dönemindeki kadınlarda, klinik meme anormallikleri için ilk yaklaşım meme USG olmalıdır (119).

2.4.5.3.3. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

MR invaziv tümörlerin saptanmasında alışlagelmiş MG ve USG'ye göre daha duyarlıdır ve sensitivitesi %100'e varmaktadır. MR, daha çok rutin tarama yöntemlerinde maligniteden şüphelenilen lezyon saptandığında, meme protezi olan kadınların değerlendirilmesinde, meme koruyucu cerrahi uygulanan hastaların takibinde ve meme kanseri olduğu bilinen hastaların multisentrisitesinin ya da karşı memenin pre-operatif değerlendirilmesinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (122). MR, intravenöz (IV) kontrast madde enjeksiyonu gerektirdiği için ve pahalı bir yöntem olduğu için tarama amacıyla önerilmemektedir. Ancak son zamanlarda özellikle meme kanseri riski yüksek olan hastalarda taramada mamografi ile kullanılması planlanmaktadır. Bu hasta grubunda tarama amaçlı kullanıldığında MG'ye göre duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü düşük saptanmıştır (123). ACS, meme kanseri riski yüksek olanlarda (BRCA mutasyonu veya birinci derece akrabasında BRCA mutasyonu olanlar gibi) kansere bağlı ölüm oranı yüksek olması ve MR dışındaki tarama yöntemlerinin etkinliğinin düşük olması sebebiyle tarama yöntemi olarak MG ve MR'ı birlikte önermektedir. Meme kanseri riski düşük olan kadınlarda, ölüm oranı üzerine etkisi hakkında kanıt olmaması nedeniyle tarama amaçlı önerilmemektedir (59).

Bir diğer görüntüleme yöntemi olan galaktografi ise, patolojik meme başı akıntısı varlığında kontrast madde verilerek yapılan bir görüntüleme yöntemidir. Laktiferöz sinüslerin değerlendirilmesini sağlar.

2.4.5.4. Biyopsi

Muayene ve görüntülemelerde saptanan kitlelerin kesin tanısı biyopsi ile konur. Meme biyopsisi çeşitleri; ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kalın iğne (kor, *Tru-cut*) biyopsisi, stereotaktik meme biyopsisi (Tel ile işaretli, Vakum destekli), ROLL (radyonuclide-guided Occult Lesion Localisation), insizyonel / eksizyonel biyopsi olarak sayılabilir.

İİAB'de sitolojik inceleme için hücreler elde edilir. Ucuz, hızlı ve görece daha az invazivdir. Ancak yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Kalın iğne biyopsisinde özel iğnelerle şüpheli dokudan silindirik doku parçaları alınır. Doku örneği alındığı için lezyon hakkında daha fazla ve kesin bilgi verir.

Stereotaktik biyopsi memede MG ile görüntülenen ancak USG ile saptanamayan lezyonlara uygulanır. Sıklıkla mikrokalsifikasyonu olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Tel ile işaretli biyopsi şeklinde yapılabileceği gibi, vakum destekli biyopsi şeklinde de yapılabilir. Tel ile işaretli biyopsi özel bir tel veya iğne ile MG veya USG eşliğinde lezyonun işaretlenmesi ve bu tel veya iğne kılavuzluğunda şüpheli bölgenin çıkarılması işlemidir. Bu sayede yeterli genişlikte doku örneklenmiş ve gereğinden fazla meme dokusu çıkarılmamış olur. Vakum destekli biyopsi, görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla 9-14 G iğnenin lezyona kadar ilerletilerek negatif basınç sayesinde dokunun içeriye doğru emildiği bir sistemdir.

ROLL, lezyon içerisine radyoaktif madde verilerek ve ameliyatta gama prob kullanılarak biyopsi sınırlarının tespit edildiği cerrahi biyopsi yöntemidir.

İnsizyonel biyopsi, meme dokusundaki şüpheli kitleden bir parça çıkarılarak yapılan açık cerrahi biyopsidir. Günümüzde çok fazla tercih edilmemektedir.

Eksizyonel biyopsi ise meme dokusu içerisindeki kitlenin tamamının çıkarıldığı açık cerrahi biyopsidir. Tedavi öncesi daha iyi bilgi vermesi nedeni ile tercih edilmektedir (24, 124).

2.4.6. Meme Kanserinde Korunma

Meme kanserinde erken tanı ve korunma çok önemli bir husustur. Çünkü erken tanı ile meme kanserinde yaşam süresi uzamakta ve yaşam kalitesi artmaktadır.

2.4.6.1. Meme Kanserinde Birincil Korunma

Birincil korunma, birey ve grupların sağlığını iyileştirmeyi ve özel tedbirlerle optimal seviyede korunmayı hedefleyen çalışmaları içerir. Meme kanserinin birincil korunmasında, etiyojide rol oynayan risk faktörlerinin uzaklaştırılması veya kontrol edilmesi önemlidir. Meme kanserinden birincil korunmada tüm kadınlar için şunlar önerilmektedir (60):

- *Sağlıklı kiloya ulaşmak ve bu kiloda kalmak*
- *Fiziksel olarak aktif olmak:* her hafta en az 150-300 dakika orta yoğunlukta veya 75-150 dakika şiddetli yoğunlukta aktivite (veya bunların kombinasyonu) ve tercihen bu aktivitenin hafta boyunca yayılması önerilmektedir.
- *Alkolden kaçınmak veya alkolü sınırlamak:* Düşük seviyelerde alkol alımı bile meme kanseri riskinde artışla ilişkilendirildiği için alkol içmemek en iyisidir. Bununla birlikte alkol tüketen kadınların günde 1 birimden fazla alkollü içecek tüketmemesi gerekir.
- *Sağlıklı beslenmek:* diyet ve meme kanseri arasındaki olası ilişki net olarak kanıtlanmamasına rağmen sağlıklı beslenme önerilmektedir. Yağ, işlenmiş ve kırmızı et, şekerli içecekler bakımından düşük; ancak meyve ve sebzelerden yüksek bir diyetin, diğer bazı kanser türlerinin riskini azaltmak da dahil olmak üzere sağlık açısından birçok yararı bulunmaktadır. Bunun dışında şimdiye kadar vitamin veya başka besin desteği almanın meme kanseri riskini azalttığına dair güçlü bir kanıt bulunamamıştır.
- *Riski azaltan diğer faktörler* arasında; en az on iki ay emzirmek, uzun hormonal tedavilerden kaçınmak, menopoz semptomlarının tedavisi için hormonal olmayan seçenekleri tercih etmek, 30 yaşından önce ilk doğumu yapmak sayılabilir (60, 125).

Meme kanserinde birincil korunmada meme kanseri riski yüksek olan kadınlar için şunlar önerilmektedir (60):

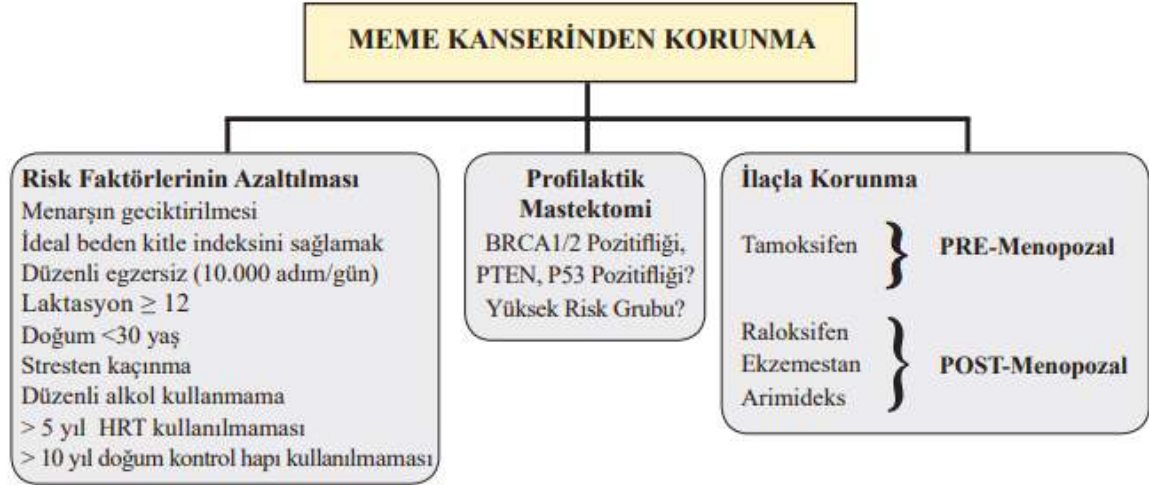
1. Meme kanseri riski için genetik danışmanlık ve test: BRCA gen mutasyonlarının tespiti hususunda farklı yaklaşımlar olsa da meme kanserinde genetik test yaptıran endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir (125):
 - Meme kanseri tanı yaşının 40 yaş altında olması
 - Bireyde ve/veya ailede memede iki taraflı/çoklu primer tümör varlığı
 - Bireyde meme kanseriyle birlikte over kanserinin bulunması
 - Ailede meme kanserine yatkınlığa neden olduğu bilinen mutasyon varlığı
 - Bir kuşaktan fazla tutulum
 - Erkeklerde meme kanseri gibi nadir kanserler
 - Ailede meme kanseriyle birlikte over, prostat, malign melanom, pankreas, mide, uterus, tiroid, kolon kanseri veya sarkom hikayesinin bulunması
 - Bireyde veya 1. Derece yakınlarında triple negatif meme kanseri varlığı
 - Ailede Li Fraumeni/Cowden gibi tanımlı bir kanser sendromu ile uyumlu tümörlerin varlığı
 - Irksal özellikler (Askenazi Yahudileri gibi) (125)
2. Meme kanserinin erken bulgularını saptayabilmek için yakın izlem (daha erken yaşta meme kanseri taramasına başlanması ve 6-12 ayda bir gibi daha sık aralıklarla takip edilmesi) (60).
3. Kemoprovensiyon: Kemoprovensiyon, malignite oluşmadan kimyasal ajanlarla karsinogenezin durdurulması veya yavaşlatılmasıdır. Yüksek risk grubunda olan ve değiştirilemeyen risk faktörlerini taşıyan kadınlarda, kanserin birincil olarak önlenmesi için kemoprovensiyon kullanılmaktadır. Günümüzde meme kanserinin kemoprovensiyonunda tamoksifen, raloksifen ve daha nadir olarak aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır (60, 126-129). Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Çalışma Grubu (USPSTF) ve Amerikan Klinik Onkoloji Birliği (ASCO) 2013 yılında yayınladıkları rehberlerinde yüksek risk grubunda ve 35 yaşın üzerinde olan kadınların meme kanserinden ilaçla korumasını önermişlerdir (130). Ancak, ilaçlara bağlı yan etkilerin görülmesi bunların kullanılmalarını ciddi bir şekilde sınırlamaktadır (125).

4. Profilaktik cerrahi yöntemler (Profilaktik mastektomi, ooferektomi): Profilaktik cerrahi yöntemler; profilaktik mastektomi ve profilaktik ooferektomidir. Profilaktik cerrahi, risklerinden dolayı sadece meme kanseri riski çok yüksek olan kadınlara önerilir. Ayrıca profilaktik mastektomi sonrası, meme kanseri riski büyük ölçüde azalmasına rağmen tamamen sıfırlanmayacağı unutulmamalıdır. ACS'ye göre aşağıdaki durumlarda profilaktik mastektomi düşünebilir (60):

- Genetik testlerde BRCA veya meme kanseri riskini artıran diğer genlerde mutasyon saptanması
- Ailede güçlü meme kanseri öyküsü varlığında (Birkaç yakın akrabada meme kanseri veya genç yaşta en az bir akrabada meme kanseri varlığı)
- 30 yaşından önce toraks bölgesine radyasyon tedavisi almış olmak
- Bir memede kanser varsa veya daha önce saptanmışsa (özellikle güçlü aile öyküsü varlığında)

BRCA 1 veya BRCA 2 gen mutasyonuna sahip olduğu bilinen (veya kuvvetle şüphelenilen) ve çocuk sahibi olmayı düşünmeyen kadınlar için profilaktik ooferektomi de önerilebilir. Profilaktik ooferektomideki koruyucu etkinin, menopoza öncesi ooferektomi yaşı küçüldükçe arttığı bilinmektedir. Ooferektominin, meme kanseri riskini doğum sayısına, vücut ağırlığına ve yapay menopoza yapıldığı yaşa bağlı olarak %75'in üzerinde azaltılabileceği; genç, zayıf ve çok çocuğu olan kadınlarda riskin daha da azalacağı ifade edilmekte ve bilateral ooferektominin meme kanseri riskini unilateral ooferektomiye göre daha da azaltacağı vurgulanmaktadır (35).

SB 2020 yılında Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi'ni yayınlamıştır. Bu rehberde korunma seçenekleri risk faktörlerinin azaltılması, profilaktik mastektomi ve ilaçla korunma olarak gruplandırılmıştır (Şekil 9) (125).



Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi, 2020'den alınmıştır.

Şekil 9. Meme kanserinden korunma seçenekleri

2.4.6.2. Meme Kanserinde İkincil Korunma

İkincil korumada; meme kanserinin erken tanı yöntemleriyle klinik belirti ve bulgu vermeden önce erken evrede saptanıp bireyin iyileşme şansını artırarak morbidite ve mortalite oranını düşürmek, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, yaşam süresini ve kalitesini yükseltmek amaçlanır (35). Meme kanserinin erken evrede yakalanabilmesi için KKMM, KMM, MG'yi kapsayan tarama programları geliştirilmelidir ve aynı zamanda kadınların bu konuda eğitilmesi, bilgilendirilmesi, risk düzeylerinin saptanarak yüksek riskli grupların belirlenmesi gerekir. Tarama programlarının amacı hiçbir şikâyeti olmayan kadınlarda meme kanseri biyolojik olarak başladıktan sonra, klinik olarak semptom vermeden önce saptayarak erken tanı ve tedaviyi sağlamaktır. Bu amaca yönelik taramalar ile 50 yaşın üzerindeki kadınlarda meme kanseri morbidite ve mortalitesini %25-40 azaltmak mümkün olabilmektedir. Meme kanserinin %60-65'inin 50 yaşın üzerindeki kadınlarda görülmesi nedeniyle, bu yaş grubunda tarama yapılması önerilmektedir. 40-49 yaş grubunda ise kanser görülme insidansı yaklaşık %25 olduğu için bu grupta da taramalar göz ardı edilmemelidir. Meme kanseri taramasında sıklıkla kullanılan yöntemler KKMM, KMM ve MG'dir. ACS tarafından önerilen üçlü uygulamanın birlikte yapılması ile 50-69 yaş arasındaki kadınlarda meme kanseri mortalitesinin %30 azaldığı belirtilmektedir (60).

TMG'nin meme kanserine özgü mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak TKMM ile ilgili kanıtlar yeterli değildir (40). TKMM'nin meme kanseri mortalitesini azaltmadaki etkinliği gösterilememiştir (45, 46). TKMM ve MG birlikte kullanılarak tarama yapılan kadınlar arasında tek başına TKMM yapılanlara göre sağkalımda fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (37, 40, 54, 55). TKMM; erken teşhisin önemi, meme kanseri riskleri ve meme hastalıkları konusunda kişilerin eğitilme fırsatı sağlayan bir uygulamadır. Her yaş grubundaki kadınlara önerilmeyen MG taraması ile tüm meme kanserleri de tespit edilememektedir (40). Birçok kılavuz TKMM'yi önerileri arasından çıkarmıştır (60, 61). Meme kanseri taramasında birçok farklı görüş mevcuttur (Tablo 8) (60, 63, 126, 131-134).

SB'ye göre, 40-69 yaş arası kadınlarda tarama amaçlı 2 yılda bir MG yapılmalıdır. Asıl tarama yöntemi MG olmakla birlikte, MG'nin etkinliğini arttırmak amacıyla taramaya katılan her kadına TKMM de yapılmalıdır. Ayrıca toplumda farkındalık yaratmak amacıyla 20 yaşından sonra her kadına KKMM yapmaları için danışmanlık hizmeti verilmelidir. 20 yaş sonrası her kadının ayda bir KKMM yapması; ayrıca 20-39 yaş arasındaki kadınların 2 yılda bir, 40-69 yaş arasındaki kadınların ise yılda bir sağlık kuruluşunda meme muayenesi yaptırması önerilmektedir (135).

SB'ye göre, meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlar daha erken yaşlarda MG ve/veya MR ve USG ile taranmalıdır (136). Yüksek riskli grupta taramaya;

1. Birinci derece akrabasında meme kanseri olanların tanı aldığı yaştan 10 yıl önce başlanmalıdır.
2. Meme kanseri tanısından sonra hangi yaşta olursa olsun taramaya devam edilmelidir.
3. Meme koruyucu cerrahi geçiren olgularda RT'den 6 ay sonra ilk görüntüleme yapılmalıdır, ilk 2 yıl boyunca istenirse 6 ayda bir görüntüleme yapılabilir, sonra yıllık görüntülemelere geçilir.
4. Herhangi bir nedenle yapılan meme biyopsisi sonucu lobüler intraepitelyal neoplazi veya atipik duktal hiperplazi gelenler yakın takipte tutulur.
5. BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılığı bilinen veya şüphelenilen grupta mümkün olduğu kadar erken, genellikle 20 yaşında taramaya başlanır. Aynı şekilde BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcısı olanlarda ise taramada 25-30 yaş arasında başlar.
6. Toraksa RT alanlarda taramaya 8 yıl sonra veya hasta 25 yaşına gelince başlanır (136).

Taramada aile hekimlerine önemli görevler düşmektedir. Sorumlu oldukları popülasyondaki kadınların yaş grupları ve risk faktörlerine göre tarama programları konusunda eğitilmeleri ve tarama için ülkemizde kanser taramalarının yapıldığı Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi'ne (KETEM) yönlendirilmelerinden sorumlu olmalıdırlar. Ayrıca yapılan muayene sonucu patoloji düşünülen kadınlar ikinci basamak tedavi kurumlarına yönlendirilmelidir (136).

2.4.6.3. Meme Kanseri Üçüncül ve Dördüncül Korunma

Üçüncül korunmada hastalığın tedavisinin yanında hastalık hakkında bilgi vermek, psikolojik destek sağlamak, fiziksel yeterliliğine kavuşturmak, komplikasyon gelişmesini önlemek gibi medikal ve sosyal rehabilitasyona önem vermek amaçlanmaktadır. Meme kanseri olan kadınların üçüncül korunmasında, yaşam kalitesi en üst düzeye çıkarılmaya çalışılmalıdır.

Dördüncül korunma ise, “önce zarar verme” ilkesini temel alır ve kanıtsız taramalardan, endikasyonsuz ve gereksiz ilaç kullanımından, doğru olmayan rehabilitasyon tekniklerinden kaçınmayı; maksimum kalitede ve en az sayıda girişimle hasta bakımı verebilmek için bilimsel olarak kabul edilebilir, etik olarak uygun ve hastanın gereksinimlerine uyarlanmış tıbbi bakım sunmayı önermektedir (137).

Tablo 8. Yaş ve risk durumuna göre meme kanseri tarama önerileri

	U.S. Preventive Services Task Force 2016 (63)	American Cancer Society 2015 (60)	International Agency For Research on Cancer 2015 (132)	American College of Physicians (134)	American Academy of Family Physicians 2016 (126)	Canadian Task Force on Preventive Health Care 2018 (133)	UK National Health Services 2019-2020 (131)
40-49 yaştaki ortalama risk taşıyan kadınlar	50 yaştan küçük kadınlarda MG taramasına başlama kararı kişiye özel olmalıdır. Potansiyel faydaya zarardan daha fazla değer veren kadınlar, 40-49 yaşları arasında iki yılda bir taramayı tercih edebilirler.	40-44 yaş arasındaki kadınlar, yarar ve zararlarını göz önünde bulundurarak isterlerse MG ile yıllık meme kanseri taramasına başlayabilirler. 45-49 yaş arası kadınlar mutlaka her yıl mamografi çektirmelidir.	Tarama önermek veya önermemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.	Fayda ve zararları birlikte tartışarak eğer kişi isterse iki yılda bir mamografi yapılabilir.	Mamografi ile taramaya başlama kararı bireysel olarak verilmelidir. Potansiyel faydayı zarardan daha fazla önemseyen kadınlarda mamografi ile tarama başlanabilir.	MG ile tarama önerilmemektedir.	Tarama önerilmemektedir.
50-74 yaştaki ortalama risk taşıyan kadınlar	İki yılda bir tarama mamografisi önerilir.	50-54 yaş arası kadınlara her yıl mamografi ile taranmalıdır. 55 yaş ve üstü kadınlar tarama mamografisine iki yılda bir veya isterlerse yılda bir taramaya devam edebilirler.	50-69 yaş arası kadınlarda mamografi ile tarama önerilmektedir. 70-74 yaş arası kadınlarda mamografi ile taramanın meme kanseri mortalitesini önemli ölçüde azalttığını gösterse de şu anda tavsiye edilmemektedir.	Uzmanlar, ortalama riskli kadınlarda her iki yılda bir mamografi taramasını teşvik etmelidir.	İki yılda bir tarama mamografisi önerilir.	Her iki ila üç yılda bir MG yapılması önerilmektedir.	50-71 yaş arasındaki kadınlar üç yılda bir MG ile taranmalıdır. 71 yaş üstü için tarama önerilmemektedir.
75 yaş ve üstü ortalama risk taşıyan kadınlar	75 yaş ve üstü kadınlarda tarama mamografisinin yarar ve zararları arasındaki dengeyi değerlendirmek için mevcut kanıtlar yetersizdir.	10 yıl veya daha fazla yaşam beklentisi olan kadınlarda taramaya devam edilmelidir.	Öneri bulunmamaktadır.	Tarama tavsiye edilmemektedir.	75 yaş ve üstü kadınlarda tarama mamografisinin yarar ve zararları arasındaki dengeyi değerlendirmek için mevcut kanıtlar yetersizdir.	Öneri bulunmamaktadır.	Tarama önerilmemektedir.
Yüksek risk taşıyan kadınlar	Annesi, kardeşi veya çocuğunda meme kanseri öyküsü olanlar daha yüksek risk altındadır ve 40'lı yaşlarında taramaya başlanmasından daha fazla fayda görebilir.	Belirli faktörlere bağlı olarak (BRCA 1 veya BRCA 2 gen mutasyonu olan bir ebeveyn, kardeş veya çocuğa sahip olmak gibi) meme kanseri riski yüksek olan kadınlar, yılda bir MG ve MRG yaptırmalıdır.	Kanıtlar, daha erken yaşta taramanın (MG ve MRG) faydalı olabileceğini göstermektedir.	Öneri bulunmamaktadır	Öneri bulunmamaktadır.	Uzman doktor ile Birlikte karar Verilerek Tarama programına Bireysel olarak Karar verilmelidir.	Öneri bulunmamaktadır.
Tüm kadınları ilgilendiren ek konular	Meme kanseri için birincil tarama yöntemi olarak dijital meme tomosentezinin yararlarını ve zararlarını değerlendirmek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.	Kadınlar memelerinin normal olarak nasıl görüldüğüne aşina olmalı ve değişiklikleri kısa sürede sağlık uzmanına bildirmelidirler.	Öneri bulunmamaktadır.	Yıllık MG, MRG, tomosentez veya düzenli sistematik KKMM önerilmez.	KKMM'yi öneren klinisyenlere karşı öneride bulunmaktadır. KMM ve dijital meme tomosentezinin yararlarını ve zararlarını değerlendirmek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.	Öneri Bulunmamaktadır.	Öneri bulunmamaktadır.

2.4.7. Meme Kanserinin Evrelemesi

Tümör evresi, meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür. Tümör evreleme sistemleri, kanserin yayılımı ve ciddiyeti hakkında belli standartlara göre bilgi edinilmesini sağlar. Meme kanserinde klinik evreleme ve patolojik evreleme olmak üzere iki çeşit evreleme vardır. Klinik evreleme, meme ve aksilla dahil fizik muayene ve görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan evrelemedir. Klinik evrelemeye ek olarak, çıkarılan meme dokusunun ve aksiller lenf nodlarının patolojik incelemesi ile patolojik evreleme yapılır (4).

Evreleme standartları, TNM evreleme sistemi şeklinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulmuştur ve yeni bilgiler ışığında güncellenmektedir. TNM evreleme sisteminde kullanılan kriterler; tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodlarına yayılım (N) ve uzak metastazdır (M). En son AJCC 8. Versiyon olarak güncellenmiştir (Tablo 9) (75).

Tablo 9. Amerikan Ortak Kanser Komitesi Sekizinci Versiyona göre meme kanseri evrelendirmesi

Primer Tümör (T)
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0: Primer tümör bulgusu yok.
Tis: Karsinoma in situ Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ Tis (LCIS): Lobüler karsinoma in situ Tis (Paget's): Memenin Paget hastalığı (Altta yatan kitle olmaksızın)
T1: Tümör çapı ≤ 20 mm T1mic: ≤ 1 mm T1a: > 1 mm, ≤ 5 mm T1b: > 5 mm, ≤ 10 mm T1c: > 10 mm, ≤ 20 mm
T2: Tümör çapı > 20 mm, ≤ 50 mm
T3: Tümör çapı > 50 mm
T4: Herhangi boyuttaki tümörün göğüs duvarı veya meme cildine sadece aşağıda tanımlandığı şekilde yayılımı (Tek başına dermiş invazyonu T4 olarak kabul edilmez): T4a: Göğüs duvarı invazyonu (Pektoral kaslara invazyon sayılmaz) T4b: Meme cildindeki ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange da dahil) (inflamatuvar meme karsinomu özelliklerini karşılamayan) T4c: T4a+T4b T4d: İnflamatuvar meme karsinomu

Klinik Lenf Nodu Metastazı (Klinik N)
cNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin daha önceden çıkartılmış)
cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok (Görüntüleme ve klinik muayenede)
cN1: Hareketli ipsilateral, level I-II lenf nodu (nodları) cN1mi: Mikrometastazlar (Yaklaşık 200 hücre, > 0,2 mm, <2 mm)
cN2: İpsilateral fiks ya da konglomere level I-II lenf nodları veya ipsilateral internal mammarian lenf nodları (Aksillada metastaz yok) cN2a: İpsilateral fiks ya da konglomere level I-II lenf nodu (nodları) cN2b: İpsilateral internal mammarian lenf nodları (aksillada metastaz yok)
cN3: İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level III) veya internal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu veya supraklavikular lenf nodu tutulumu cN3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level III) metastazı cN3b: İpsilateral İnternal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu metastazı cN3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodu tutulumu
Patolojik Lenf Nodu Metastazı (Patolojik N)
pNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin daha önceden çıkartılmış)
pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok pN0(i-): Histolojik lenf nodu tutulumu yok, negatif IHC (immünohistokimya) pN0(i+): Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif IHC (immünohistokimya) pN0(mol-): Histolojik lenf nodu tutulumu yok, negatif RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) pN0(mol+): Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction)
pN1: Mikrometastaz veya 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya internal mammarian lenf nodunda mikroskobik tutulum (klinik olarak negatif) pN1mi: Mikrometastaz (yaklaşık 200 hücre, 0,2-2 mm) pN1a: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz pN1b: İpsilateral İnternal mammarian lenf nodunda mikroskobik metastaz (klinik olarak negatif) pN1c: pN1a + pN1b
pN2: 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu veya ipsilateral internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum (Patolojik aksiller lenf nodu tutulumu yok) pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu pN2b: İpsilateral internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum (Patolojik aksiller lenf nodu tutulumu yok)
pN3: 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III) veya klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II) veya 3'ten fazla aksilla lenf nodu + internal mammarian arter mikrometastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodları pN3a: 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III) pN3b: Klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II) veya 3'ten fazla aksilla lenf nodu + internal mammarian arter mikrometastazı pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodları

Uzak Metastaz (M)
Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0: Klinik ya da radyolojik olarak uzak organ metastazı yok cM0(i+): Klinik ya da radyolojik olarak uzak organ metastazı kanıtı yok fakat kanda, kemik iliğinde ya da diğer rejyonel olmayan lenf nodlarında hastada bulgulara neden olmayan ve 0.2 mm'yi geçmeyen moleküler veya mikroskopik olarak tespit edilebilen tümör hücresi var
cM1: Klinik ve radyolojik olarak saptanabilen uzak metastaz var
pM1: Histolojik olarak uzak organlarda veya rejyonel olmayan nodlarda tanımlanmış 0,2 mm'den büyük tümör hücresi var

Tablo 10. Meme kanserinde TNM evrelemesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Her T	N3	M0
Evre IV	Her T	Her N	M1

Evre IA/IB ve IIA/IIB meme kanserleri, erken evre kabul edilmektedir. Genel olarak erken evre meme kanseri teşhisi konan kadınlar için beş yıllık sağ kalım oranı yüzde 80-90 iken evre III ve IV için bu oran yüzde 24'e kadar düşmektedir (138).

2.4.8. Meme Kanseri Tedavisi

Meme kanserinin tedavisi meme kanserinin evresine göre değişir (Tablo 11) (72).

Tablo 11. Meme kanserinde kullanılan tedaviler

Meme kanserinde lokal tedaviler:	Cerrahi tedavi Radyoterapi
Meme kanserinde sistemik tedaviler:	Kemoterapi Endokrin tedavi Hedefe yönelik tedavi

2.4.8.1. Meme Kanserinde Lokal Tedaviler

2.4.8.1.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanserinde cerrahi tedavi; mastektomi ve meme koruyucu cerrahi (MKC) olmak üzere iki çeşittir. Sınırlandırılmış meme cerrahisine uygun hastalarda, bu iki yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalarda sağkalım ve nüks oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak meme koruyucu cerrahi sonrası mutlaka RT uygulanması gerekmektedir. Cerrahi tedavide seçilecek yöntem; MKC sonrası RT yapılmasında kontrendikasyon bulunup bulunmaması, tümör evresinin MKC'ye uygunluğu gibi faktörler göz önüne alınarak cerrah ve hasta tarafından ortak karar verilir (139).

2.4.8.1.1.1. Mastektomi

Mastektomi genel olarak; radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi başlıkları altında incelenebilir.

Radikal mastektomide; tüm meme dokusu, üzerindeki cilt, pectoralis majör ve minör kasları ve level I, II, III aksiller lenf nodları blok halinde çıkarılır. Eskiden meme kanserinde tek cerrahi yöntem olan radikal mastektomi, günümüzde ancak neo-adjuvan kemoterapi ve RT'ye rağmen pektoral kasa invazyon gösteren tümörlerde kullanılmaktadır.

Modifiye radikal mastektomi; çeşitli modifikasyonları olmakla birlikte genel tanım olarak tüm meme dokusu, üzerindeki cildin ve pectoralis minör kasına müdahale ile aksiller lenf nodlarının çıkarıldığı yöntemdir. Pectoralis majör kasına dokunulmaz.

Basit mastektomide ise; tüm meme dokusu ve üzerindeki cilt çıkarılır, aksiller diseksiyon yapılmaz. Bu yöntem RT eklenir. Yaygın DKİS veya LKİS olgularında, eksülsere olmuş veya olma olasılığı olan lezyonlarda yaşam kalitesini artırmak amacıyla, MKC ile tedavi edilmiş hastalarda nüks veya yeni kanser gelişimi halinde veya hereditör meme kanserli ailelerde profilaktik amaçla uygulanabilir (72, 139).

2.4.8.1.1.2. Meme Koruyucu Cerrahi

MKC; memenin tamamının alınmadan, kanserli dokunun çevresindeki sağlam doku ile birlikte çıkarıldığı yöntemdir. MKC kapsamında lumpektomi, tilektomi, kadranektomi, parsiyel ve segmental mastektomi gibi çeşitli tümör rezeksiyon yöntemleri uygulanmaktadır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu ise; sentinel lenf nodu biyopsisi ile aksiller lenf nodu tutulumu değerlendirildikten sonra gerekirse uygulanır. Ameliyat sonrasında mutlaka RT uygulanması gerekir. Günümüzde MKC, evre I ve II meme kanserinin standart tedavisi haline gelmiştir (72, 139).

2.4.8.1.2. Radyoterapi

RT; yüksek enerjili X-ışınları, elektron demetleri ve radyoaktif izotoplar kullanılarak kanser hücrelerini ortadan kaldırmayı hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Cerrahi sonrası RT; operasyon sonrası kalan meme dokusunda, ciltte, göğüs ön duvarında ve bölgesel lenfatiklerde bulunan rezidü tümör hücrelerini yok etmek amacıyla yapılır. Günümüzde MKC uygulanmış tüm hastalarda post-operatif RT uygulanır. Mastektomi uygulanan hastalarda ise; aksiller tutulum olması, tümör çapının 5 santimetreden büyük olması, pectoralis fasya invazyonu gibi durumlarda cerrahi sonrasında radyoterapi uygulanmaktadır. Memede ödem, meme cildinde kızarıklık, renk değişikliği, halsizlik, lenfödem radyoterapinin en sık yan etkileridir (72, 139).

2.4.8.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedaviler

2.4.8.2.1. Kemoterapi

Kemoterapi (KT); tüm vücuttaki kanser hücrelerini öldürmek amacıyla bir veya birkaç sitotoksik ilacın hastaya verilmesidir. Antrasiklin, siklofosfamid, dosetaksel, paklitaksel gibi ajanlar çeşitli kombinasyonlar ile kullanılabilir. Adjuvan KT, meme cerrahisinden sonra uygulanan kemoterapidir. Mikrometastazları yok etmek ve nüksü önlemek amacı ile kullanılır. Post-operatif dönemde ilk 6 haftada verilmesi önerilir (140). Adjuvan KT sayesinde erken evre meme kanserinde %50-95 oranında 5 yıllık sağ kalım sağlanabildiği saptanmıştır (141). Neo-adjuvan KT ise, meme cerrahisinden önce uygulanan KT'dir. Tümörün küçülmesini sağlayarak cerrahiyi kolaylaştırmak, memenin korunmasını sağlamak, sağ kalımı arttırmak amaçlanır. Lokal ileri ve bazı erken evre meme kanserlerinde (triple negatif veya HER2 pozitif) uygulanır. Metastatik meme kanserlerinde ise; KT'nin öncelikli amacı semptomları azaltmak, palyasyon sağlamak, sağ kalım süresini mümkün olduğunca uzatmaktır (142).

2.4.8.2.2. Endokrin Tedavi

Meme kanserlerinin yaklaşık üçte ikisinde ER ve/veya progesteron reseptörü (PR) pozitifdir. Bu hastalarda ER ve/veya PR üzerine etkili hormonal tedavilerin sağkalım ve rekürrens üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (141). Endokrin tedavide temel amaç, kanserli meme dokusunun östrojen maruziyetini azaltmak, dolayısıyla östrojenin büyümeyi uyarıcı etkisinden yoksun bırakmaktır. Bu amaçla Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM), aromataz inhibitörleri (AI), luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri, cerrahi yolla yapılan kastrasyon, progestinler (megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat) ve fulvestrant meme kanserinin endokrin tedavisinde kullanılırlar (143, 144).

Tüm erken meme kanserlerinde cerrahi tedaviyi takiben; hastalığın tekrarlama ve metastaz yapma riskinin en yüksek olduğu dönem ilk 2-3 yıldır. Hormon reseptörü (HR) negatif meme kanseri akut seyirli olup 5 yıldan sonra tekrarlama riski azdır. HR+ meme kanseri ise kronik seyirli bir hastalık tablosu sergiler: Nükslerin %60'ı ilk 5 yılda, %40'ı 6-15. yıllar arasında,

çok az bir kısmı da 40 yıl sonra görülmektedir. Bu sebeple Adjuvan endokrin tedavi süresi en az 5 yıl olmakla birlikte, büyük tümör boyutu olan ve nod pozitif olan yüksek riskli hastalarda uzatılmış endokrin tedavi de önerilmektedir (140, 145).

2.4.8.2.2.1. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Bu grupta yer alan başlıca ilaç, tamoksifendir. Tamoksifen dışında raloksifen, toremifen gibi ajanlar da bulunmaktadır. Tamoksifen hem pre-menopozal hem de post-menopozal hastalarda kullanılabilir ve pre-menopozal hastalarda birinci sıra tedavi seçeneğidir (99). Tamoksifenin birincil etkisi, ER'ye bağlanmak için östrodiol ile yarışarak östrojenin meme hücresine etkisini bloke etmesidir. Tamoksifenin yıllık meme kanserinden ölümleri %31 oranında azalttığı ve ayrıca kontralateral meme kanseri gelişme riskini de azalttığı gösterilmiştir (145).

Her bir SERM molekülünün farklı dokularda agonistik veya antagonistik etkileri bulunmaktadır. Tamoksifen; meme üzerine antagonist etkili iken, kemik üzerine parsiyel agonist ve uterus üzerine agonist etki gösterir. Bu nedenle tamoksifen alan hastalarda endometriyal kanser sıklığı artmıştır. Kemik üzerindeki parsiyel agonistik etki nedeni ile post-menopozal hastalarda kırık riskini azalttığı saptanmıştır. Tamoksifenin endometriyal kanser riskini artırma dışında, özellikle riskli gruplarda venöz tromboemboli ve tromboembolik olay sıklığını artırma, sıcak basması, bulantı, kusma, sıvı retansiyonu gibi yan etkileri de bulunmaktadır (60).

2.4.8.2.2.2. Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri

LHRH agonistleri pre-menopozal kadınlarda kullanılır. Bu grupta yer alan başlıca ajanlar; goserelin ve löproliddir (143, 144). KT sonrası kullanımının veya tamoksifen ile kombine kullanımının sağ kalım üzerine ek olumlu sonuçları olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Başlıca yan etkileri sıcak basmaları, kemik kaybı, kardiyovasküler yan etkilerdir (146).

2.4.8.2.2.3. Aromataz İnhibitörleri

Post-menopozal kadınlardaki östrojenin kaynağı sürrenal bezlerden salgılanan androjenlerdir. Androjenler periferik dokularda aromataz enzimiyle östrojene dönüştürülür. Aromataz enzimi aynı zamanda meme kanserinde tümör içi aromataz etkisi göstermesi bakımından da önemlidir. Günümüzde aromataz enzimini selektif olarak inhibe eden üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan), meme kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (147).

Son yıllarda yapılmış birçok çalışmada post-menopozal dönemde Aİ kullanımının, tamoksifene göre, meme kanseri nüks ve mortalite oranını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu sebeple günümüzde post-menopozal meme kanserinde ilk tercih Aİ'dir. Aİ ile bildirilen en sık yan etki sıcak basmalarıdır. Düşük östrojen seviyeleri menopoz semptomlarının (sıcak basması, disparoni, vajinal kuruluk vb) alevlenmesine sebep olur. Bir diğer yaygın yan etki, kas-iskelet sistemi şikayetleridir. Genellikle el, omuz ve dizlerde simetrik ağrıya sebep olan “aromataz inhibitörleri ile ilişkili kas iskelet sistemi sendromu (AIMSS)” olarak adlandırılan bir duruma yol açabilirler. Daha ciddi yan etkiler arasında osteopeni, osteoporoz, kırık riskinde artış, olası koroner arter hastalığı insidansında artış ve bilişsel işlev değişiklikleri yer alır. Tamoksifenden farklı olarak Aİ endometriyal kanser riskini arttırmaz (4, 60).

2.4.8.2.3. Hedefe Yönelik Tedaviler

Meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sinde HER2/neu aşırı ekspresyonu bulunmaktadır. HER2+ meme kanserlerinin prognozu daha kötüdür ve nüks oranları daha yüksektir. Bu sebeple, HER2 proteinini hedef alan ajanlar geliştirilmiştir. Hedefe yönelik tedavide (HYT) kullanılan bu ajanlar, kemoterapötiklerden farklı olarak, sadece kanser hücrelerini hedefler. Bu sebeple KT'ye göre daha az yan etkiye sahiptir. Trastuzumab, pertuzumab, ado-trastuzumab emtansin, lapatinib HER2+ meme kanserinde, HYT'de kullanılan ajanlardır (72, 148).

2.5. Tanı Testlerinin Etkinliklerinin Değerlendirilmesi

Erken tanı ve doğru tanı ile hastalıklara müdahale edebilmek çok önemlidir. Bu amaçla klinikte, özellikle saha taramalarında, riskli olmayan, ekonomik, tanı koyma gücü yüksek ve kullanımı basit yüksek tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulur. Tanı testi; bir hastalığı belirlemek için kullanılan değerlendirme yöntemlerine verilen genel bir isimdir. Tanı testleri; araştırılan hastalığın kişide olma olasılığını belirler, kişide hastalığın varlığı ile ilgili mutlak gerçekliği vermezler. Ancak her tanı testinin gerçekliği belirleme konusunda belirli bir gücü vardır. Bu hem testin tanı koyma gücü hem de hastalığın o toplumdaki görülme sıklığı ile ilgilidir (149, 150).

Herhangi bir tanı testinin hastalığı belirlemedeki gücünün değerlendirilmesi, bu hastalık için kesin sonuç veren bir referans test (*altın standart test*) ile kıyaslanması sonucu elde edilmektedir (Tablo 12) (151).

Tablo 12. Referans test sonucu ile tanı testi sonucunun kıyaslanması

Test Sonucu	Referans Test Sonucu		Toplam
	Hasta (+)	Sağlam (-)	
Hasta (+)	GP (Gerçek Pozitif)	YP (Yalancı Pozitif)	GP+YP
Sağlam (-)	YN (Yalancı Negatif)	GN (Gerçek Negatif)	YN+GN
Toplam	GP+YN	YP+GN	GP+YP+YN+GN

Test sonuçlarına ait değişkenler kullanılarak, tanı testinin gücü ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanılan çeşitli epidemiyolojik ölçütler bulunmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıda formülleri verilerek tanımlanmıştır.

Duyarlılık (Hassasiyet, sensitivite): Hastalığın gerçekten var olduğu bilinen kişilerden yüzde kaçının söz konusu testle tanınabildiğinin gösterir. Kısaca tanı testinin hasta bulma yeteneği olarak da tanımlanabilir.

Duyarlılık = $(GP / (GP+YN)) \times 100 = \%$ olarak ifade edilir.

Özgüllük (Seçicilik, spesifite): Hastalığı taşımayanların (sağlam olanların) yüzde kaçının önerilen yöntemle tanınabildiğini gösterir. Kısaca tanı testinin sağlıklı bireyleri bulma yeteneği olarak da tanımlanabilir.

$$\text{Özgüllük} = (\text{GN} / (\text{YP} + \text{GN})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$$

Pozitif Prediktif Değer: Tanı testinin hasta olarak bulduğu bireyler içinde gerçekten hasta olanların yüzdesidir.

$$\text{Pozitif Prediktif Değer} = (\text{GP} / (\text{GP} + \text{YP})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$$

Negatif Prediktif Değer: Tanı testinin sağlıklı olarak bulduğu bireyler içinde gerçekten sağlıklı olanların yüzdesidir.

$$\text{Negatif Prediktif Değer} = (\text{GN} / (\text{YN} + \text{GN})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$$

Yanlış pozitif oranı: Gerçek sağlamlar içinden testin hatalı olarak hasta dediği olgulardır.

$$\text{Yanlış pozitif oranı} = (\text{YP} / (\text{YP} + \text{DN})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$$

Yanlış negatif oranı: Gerçek hastalar içinden testin hatalı olarak sağlam dediği olgulardır.

$$\text{Yanlış negatif oranı} = (\text{YN} / (\text{YN} + \text{DP})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$$

Doğruluk (Accuracy): Hasta ve sağlam kişilerin yüzde kaçının söz konusu yöntemle tanınabildiğini gösterir. Duyarlılık ve özgüllük birleştirilerek elde edilen bir ölçüdür. Gerçek testin hasta ve sağlam olarak toplam doğru tanı oranına “doğruluk” denir.

$$\text{Doğruluk} = ((\text{GP} + \text{GN}) / (\text{GP} + \text{GN} + \text{YP} + \text{YN})) \times 100 = \% \text{ olarak ifade edilir.}$$

İyi bir tanı testinin yüksek duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değere sahip olması beklenir (149-151).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Rutin klinik uygulamada meme kanseri tanısı için DKMM etkinliğini belirlemek üzere tek başına DKMM ile tanı konulan meme kanseri oranının tespit edilmesi amaçlanmaktadır.

3.2. Araştırma Projesi

Bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 08.12.2020 tarihinde onaylanmıştır.

Çalışmanın proje numarası KA20/447 olarak belirlenmiştir.

3.3. Araştırma Evreni ve Evrenin Tanımlanması

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi polikliniklerine 2011-2020 arasında başvuran ve meme kanseri tanılı hastalar çalışma grubunu oluşturmakta olup toplam 2.912 hasta araştırma evrenini oluşturmaktadır.

3.3.1. Araştırmaya Kabul Kriterleri

1. Kadın olmak,
2. Meme kanseri tanısı konmuş olmak (ICD 10 tanı kodları C50 ve D05 olarak kodlanmış olan),
3. DKMM bulguları eksiksiz şekilde kaydedilmiş olmak,
4. Yukarıda bahsedilen kriterlere göre araştırma evreninde tarama yapıp, kriterleri sağlayan hastalar araştırmanın örneklemini oluşturmuştur.

3.3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif kohort tipindedir.

3.3.3. Araştırmanın Örneklemi

Hastane veri tabanından 31.12.2020'ye dek (Nisan 2011'den itibaren) Genel Cerrahi polikliniklerine başvuran hastalar arasından meme kanseri tanısı konmuş (ICD 10 tanı kodları C50 ve D05 olarak kodlanmış) hastaların dosyaları incelenerek kabul kriterlerine uyan 1.091 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

KMM sonucu; palpe edilebilen bir kitle, nodülerite, meme başı akıntısı, cilt veya meme başı retraksiyonu, ödem, renk değişikliği, cilt ülseri, aksiller lenfadenomegali, üst kol şişliği, hassasiyet, operasyon skarı şeklinde olan muayeneler anormal DKMM kabul edilecektir. Birden fazla DKMM kaydı olan hastalarda yalnızca kanser düşündürecek bulgu bulunan sonuçlar (yukarıdaki semptom veya bulgulardan herhangi biri) analize dahil edilmiştir. Genel cerrahi alanında uzman 6 hekimin DKMM bilgisi kaydedilmiştir ve söz konusu hekimlerin 5 – 22 yıllık hekimlik süreleri bulunmaktadır.

Hasta dosyalarındaki anamnezler incelenerek hastanın başvuru şikâyeti, tanı yaşı, menarş yaşı, menopoz yaşı, ilk doğum yaşı, laktasyon süresi, OKS ve/veya HRT kullanımı, meme hastalığı öyküsü, ailede meme kanseri öyküsü kaydedilmiştir.

Anormal bir MG ve/veya USG sonucu, radyoloji yorumuna dayalı ve tümör bilgisi ise patoloji raporuna dayalı olarak kodlanmıştır.

3.3.4. Araştırmanın Veri Kaynakları

Araştırmada hastalara ait verilerin incelenmesinde hastane veri tabanı olan NUCLEUS Medikal Bilgi Sistemi v9.25.38 kullanılmıştır.

3.3.5. Araştırmanın Süresi

Araştırma 2020-21 arasında 14 aylık sürede tamamlanmıştır (Tablo 13)

Tablo 13. Çalışma Takvimi, Nisan 2020- Nisan 2021

2020-2021	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak	Şubat	Mart	Nisan
PLANLAMA AŞAMASI													
Literatür Tarama													
Araştırma Önerisinin Hazırlanması													
Araştırma Projesinin Verilmesi													
UYGULAMA AŞAMASI													
Verilerin Toplanması													
Verilerin Bilgisayara Aktarılması													
ANALİZ AŞAMASI													
Verilerin Analizi (Tablo ve Grafiklerin Oluşturulması)													
Verilerin Yorumu													
RAPOR AŞAMASI													
Tez raporunun hazırlanması													
Tez raporunun sunulması													

3.4. İstatistik

Araştırma verisi, SQL (Structured Query Language) sorgulaması ile hastane kayıt veritabanından çekilerek, hasta dosyaları bilgisayar ortamında kodlanmış ve veri IBM® (International Business Machines) SPSS® (Statistical Package For Social Sciences) Statistics 24.0 (IBM Corp, USA) programına girilerek bu program aracılığıyla değerlendirilmiştir.

Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ($\pm$) standart sapma, minimum, maksimum değerler, kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde varsayımlara bağlı olarak İki Yüzde Arası Farkın Önemliliği Z Testi, Ki-Kare Testi ya da Fisher'ın Kesin Testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler ($n \geq 50$ ise Kolmogorov-Smirnov Testi, $n < 50$ ise Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelenmiştir. Sayısal değişkenlerin analizinde Student t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $< 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

4.1.1. Yaş

Araştırmaya katılan hastaların meme kanseri tanı yaşı ortalama $55,1 \pm 13,5$ 'tir (min:19, maks:95), medyan yaş ise 54 yıldır. Bu olguların %14,5'i (n=158) 40 yaş altında, %24'ü (n=262) 40-49 yaş grubunda, %25,9'u (n=283) 50-59 yaş grubunda, %20,1'i (n=219) 60-69 yaş grubunda, %10,4'ü (n=114) 70-79 yaş grubunda ve %5,0'i ise (n=55) 80 yaş ve üzeri grupta yer almaktadır (Tablo 14).

Tablo 14. Tanı anındaki yaş grupları

Yaş	Sayı (n)	%
<40	158	14,5
40-49	262	24,0
50-59	283	25,9
60-69	219	20,1
70-79	114	10,4
≥80	55	5,0
Toplam	1.091	100

Patolojik tanılara göre meme kanseri tanısı yaş ortalamaları incelendiğinde; İDK tanılı hastaların meme kanseri tanısı yaş ortalaması $54,8 \pm 13,1$ (min:24, maks:90); İLK tanılı hastaların $59,6 \pm 14,8$ (min:32, maks:94); invaziv mikst karsinom (İMK) tanılı hastaların $54,2 \pm 16,1$ (min:27, maks:95); DKİS tanılı hastaların $54,8 \pm 14,3$ (min:19, maks:86); diğer histopatolojik tanılarda ise $55,9 \pm 14,3$ (min:30, maks:93) olduğu görülmektedir. Histopatolojik tiplerin yaşlara göre dağılımı incelendiğinde tüm patolojik tiplerde kadınların en sık 40-49 ve 50-59 yaşlar arasında meme kanseri tanısı aldıkları görülmektedir (Tablo 15).

Tablo 15. Histopatolojik tiplere göre tanı sırasındaki yaş gruplarının dağılımı

Yaş grupları	Sayı n (%)					
	İDK	İLK	DKİS	İMK	Diğer	Toplam
<40	112 (14,0)	5 (8,3)	13 (16,7)	12 (28,6)	16 (14,7)	158 (14,5)
40-49	201 (25,1)	13 (21,7)	17 (21,8)	4 (9,5)	27 (24,8)	262 (24,0)
50-59	210 (26,2)	15 (25,0)	22 (28,2)	10 (23,8)	26 (23,9)	283 (25,9)
60-69	163 (20,3)	13 (21,7)	13 (16,7)	9 (21,4)	21 (19,3)	219 (20,1)
70-79	82 (10,2)	7 (11,7)	10 (12,8)	5 (11,9)	10 (8,7)	114 (10,4)
>=80	34 (4,2)	7 (11,7)	3 (3,8)	2 (4,8)	9 (8,3)	55 (5,0)
Toplam	802 (73,5)	60 (5,5)	78 (7,1)	42 (3,8)	109 (10,0)	1.091 (100)

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv miks karsinom

4.1.2 Reprodüktif Özellikler

Araştırmaya katılan 572 hastanın (%52,4) menarş yaşı kaydedilmiş olup bunların %5,9’unda (n=34) ilk adet yaşı 12 yılın altındadır ve menarş yaşı ortalaması $13,1 \pm 1,3$ ’tür (min:9, maks:18). Patolojik tanılara göre menarş yaşı ortalamaları incelendiğinde İDK tanılı hastaların menarş yaşı ortalaması $13,1 \pm 1,2$ (min:9, maks:17); İLK tanılı hastaların $13,1 \pm 1,3$ (min:11, maks:16); İMK tanılı hastaların $13,2 \pm 1,3$ (min:11, maks:16); DKİS tanılı hastaların $13,1 \pm 1,4$ (min:9, maks:17); diğer histopatolojik tanılarda ise $13,0 \pm 1,3$ (min:10, maks:18) olduğu görülmektedir (Tablo 16).

Araştırmaya katılan 473 hastanın (%43,4) menopoz yaşı kaydedilmiş olup bu hastaların menopoz yaşı ortalaması $47,9 \pm 4,9$ yıldır (min:29, maks:61). Tüm hastaların %43,4’ünün (n=473) post-menopozal olduğu bilinmekle birlikte %56,6’sının (n=618) menopozal durumları hakkında veri bulunmamaktadır. Patolojik tanılara göre menopoz yaşı ortalamaları incelendiğinde İDK tanılı hastaların menopoz yaşı ortalaması $47,8 \pm 4,8$ (min:30, maks:60); İLK tanılı hastaların $48,3 \pm 4,8$ (min:32, maks:55); İMK tanılı hastaların $47,2 \pm 6,1$ (min:29, maks:54); DKİS tanılı hastaların $48,5 \pm 4,0$ (min:35, maks:54); diğer histopatolojik tanılarda ise $47,7 \pm 5,9$ (min:38, maks:61) olduğu görülmektedir (Tablo 16).

Gebelik bilgileri kaydedilmiş olan 896 (%82,1) meme kanseri tanılı kadın olup bu hastaların %14,1'i (n=126) hiç gebelik yaşamamıştır, %15,1'i ise (n= 135) hiç canlı doğum yapmamıştır. Bu kadınlardan %8,1'inde (n=73) gebelik tahliyesi öyküsü olup, %12,3'ü (n=110) abortus yapmıştır (Tablo 16).

Araştırmaya katılan hastaların ortalama gebelik sayısı $2,3 \pm 1,7$ 'dir (min:0, maks:14). Patolojik tanılara göre gebelik sayıları incelendiğinde İDK tanılı hastaların ortalama gebelik sayısı $2,3 \pm 1,7$ (min:0, maks:14); İLK tanılı hastaların $2,4 \pm 1,4$ (min:0, maks:7); İMK tanılı hastaların $2,3 \pm 1,9$ (min:0, maks:7); DKİS tanılı hastaların $2,0 \pm 1,3$ (min:0, maks:7); diğer histopatolojik tanılarda ise $2,1 \pm 1,6$ (min:0, maks:7) olduğu görülmektedir (Tablo 16).

Araştırmaya katılan hastaların canlı doğum sayısı ortalaması $1,9 \pm 1,3$ 'tür (min:0, maks:9). Patolojik tanılara göre canlı doğum sayısı ortalamaları incelendiğinde İDK tanılı hastaların canlı doğum sayısı ortalaması $1,9 \pm 1,4$ (min:0, maks:9); İLK tanılı hastaların $1,8 \pm 0,9$ (min:0, maks:4); İMK tanılı hastaların $1,8 \pm 1,4$ (min:0, maks:5); DKİS tanılı hastaların $1,8 \pm 1,2$ (min:0, maks:6); diğer histopatolojik tanılarda ise $1,9 \pm 1,5$ (min:0, maks:7) olduğu görülmektedir (Tablo 16).

Araştırmaya katılan hastaların abortus sayısı ortalaması $0,2 \pm 0,5$ 'tir (min:0, maks:4). Patolojik tanılara göre abortus sayısı ortalamaları incelendiğinde İDK tanılı hastaların abortus sayısı ortalaması $0,2 \pm 0,6$ (min:0, maks:4); İLK tanılı hastaların $0,2 \pm 0,6$ (min:0, maks:2); İMK tanılı hastaların $0,1 \pm 0,4$ (min:0, maks:2); DKİS tanılı hastaların $0,1 \pm 0,3$ (min:0, maks:2); diğer histopatolojik tanılarda ise $0,1 \pm 0,4$ (min:0, maks:2) olduğu görülmektedir (Tablo 16).

Araştırmaya katılan 352 (%32,3) hastanın ilk doğum yaşı bilgisi girilmiş olup ortalama ilk doğum yaşı $24,8 \pm 5,4$ yıldır (min:15, maks:46). Bu hastaların %13,4'ü (n=47) ilk doğumunu 30 yaş üzerinde yapmıştır. Patolojik tanılara göre ilk doğum yaşları incelendiğinde İDK tanılı hastaların ortalama ilk doğum yaşının $24,6 \pm 5,6$ (min:15, maks:46); İLK tanılı hastaların $27,0 \pm 5,5$ (min:19, maks:40); İMK tanılı hastaların $23,5 \pm 4,1$ (min:18, maks:31); DKİS tanılı hastaların $25,0 \pm 3,5$ (min:20, maks:35); diğer histopatolojik tanılarda ise $25,3 \pm 5,7$ (min:16, maks:38) olduğu görülmektedir (Tablo 16).

Araştırmaya katılan hastalarda laktasyon bilgisi kaydedilen 738 (%67,6) kişi bulunmaktadır ve bunların %21'inde emzirme öyküsü bulunmamaktadır (n=155). Hastaların laktasyon süresi ortalaması $19,6 \pm 22,9$ aydır (min:0, maks:200). Patolojik tanılara göre laktasyon süresi ortalamaları incelendiğinde İDK tanılı hastaların laktasyon süresi ortalaması $20,2 \pm 23,7$ (min:0, maks:200); İLK tanılı hastaların $18,0 \pm 13,4$ (min:0, maks:48); İMK tanılı hastaların $14,1 \pm 17,7$ (min:0, maks:65); DKİS tanılı hastaların $16,6 \pm 21,5$ (min:0, maks:120); diğer histopatolojik tanılılarda ise $20,4 \pm 24,1$ (min:0, maks:144) olduğu görülmektedir (Tablo 16).

OKS ve/veya HRT kullanım öyküsü, araştırmaya katılanların %10,1'inde (n=110) mevcuttur. Patolojik tipler arasında incelendiğinde; İDK tanılı hastaların %11,0'inde (n=88), İLK tanılı hastaların %8,3'ünde (n=5), İMK tanılı hastaların %4,8'inde (n=2), DKİS tanılı hastaların %7,7'sinde (n=6), diğer histopatolojik tanılıların %8,3'ünde (n=9) OKS ve/veya HRT kullanım öyküsü mevcuttur (Tablo 17).

4.1.3. Meme Hastalığı Öyküsü

Benign meme hastalığı öyküsü, hastaların %9,3'ünde (n=102) bulunmaktaydı. Bu oran İDK hastalarında %8,9'unda (n=71), İLK tanılı hastalarda %5,0 (n=3), İMK tanılı hastalarda %11,9 (n=5), DKİS tanılı hastalarda %19,2 (n=15), diğer histopatolojik tipler için %7,3 (n=8) olarak belirlendi (Tablo 17).

Meme kanseri öyküsü %0,6 (n=7) idi. İDK tanılı hastaların %0,5'inde (n=4), DKİS tanılı hastaların %1,3'ünde (n=1), diğer histopatolojik tiplerin %1,8'inde (n=2) meme kanseri öyküsü mevcuttu (Tablo 17).

4.1.4. Ailede Meme Kanseri Öyküsü

Hastaların %22,8'inde (n=249) ailede meme kanseri öyküsü pozitif. Bu oran; İDK tanılı hastalarda %23,3 (n=187), İLK tanılı hastalarda %30,0 (n=18), İMK tanılı hastalarda %9,5 (n=4), DKİS tanılı hastalarda %26,9 (n=21) ve diğer histopatolojik tanısı bulunan hastalarda %17,4 (n=19) olarak belirlendi (Tablo 17).

Tablo 16. Meme kanseri histopatolojik tiplere göre reproduktif özellikler ve yaş ortalamaları

Patolojik tanı	Ortalama ± Standart Sapma							
	Tanı yaşı	Menarş yaşı	Menopoz yaşı	Gravida	Parite	Abortus	İlk doğum yaşı	Laktasyon süresi (ay)
İDK	54,8±13,1	13,1±1,2	47,8±4,8	2,3±1,7	1,9±1,4	0,2±0,6	24,6±5,6	20,2±23,7
İLK	59,6±14,8	13,1±1,3	48,3±4,8	2,4±1,4	1,8±0,9	0,2±0,6	27,0±5,5	18,0±13,4
DCIS	54,8±14,3	13,1±1,4	48,5±4,0	2,0±1,3	1,8±1,2	0,1±0,3	25,0±3,5	16,6±21,5
İMK	54,2±16,1	13,2±1,3	47,2±6,1	2,3±1,9	1,8±1,4	0,1±0,4	23,5±4,1	14,1±17,7
Diğer	55,9±14,3	13,0±1,3	47,7±5,9	2,15±1,6	1,9±1,5	0,1±0,4	25,3±5,7	20,4±24,1
Toplam	55,1±13,5	13,1±1,3	47,9±4,9	2,27±1,7	1,9±1,3	0,2±0,5	24,8±5,4	19,6±22,9

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv miks karsinom

Tablo 17. Meme kanseri histopatolojik tiplerine göre ilaç kullanım ve hastalık öyküsü özellikleri

	Sayı n (%)					
	İDK N= 802	İLK N= 60	DKİS N= 78	İMK N= 42	Diğer N= 109	Toplam N= 1091
OKS/HRT kullanımı	88 (11,0)	5 (8,3)	6 (7,7)	2 (4,8)	9 (8,3)	110 (10,1)
Benign meme hastalığı öyküsü	71 (8,9)	3 (5,0)	15 (19,2)	5 (11,9)	8 (7,3)	102 (9,3)
Meme kanseri öyküsü	4 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	3 (1,8)	7 (0,6)
Ailede meme kanseri öyküsü	187 (23,3)	18 (30,0)	21 (26,9)	4 (9,5)	19 (17,4)	249 (22,8)

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv miks karsinom; OKS: Oral kontraseptif; HRT: Hormon replasman tedavisi

4.2. Meme Kanserine Ait Bulgular

Hastaların %85,6'sı (n=934) meme ile ilgili bir semptom ile başvurmuştur. Herhangi bir şikayeti olmaksızın kontrol amacıyla başvuran hasta oranı ise %14,4'tür (n=157).

Başvuru şikayetleri incelendiğinde; hastaların %64,5'i (n=704) memede ele gelen kitle, %11,9'u (n=130) memede ağrı, %4'ü (n=44) meme başında ve/veya ciltte çekilme, %3,3'ü (n=36) koltuk altında kitle, %3,1'i (n=34) meme başında akıntı, %2,1'i (n=23) yara, %0,5'i (n=6) boyunda kitle, %0,3'ü (n=3) üst kol şişliği şikayeti ile başvurmuştur (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların İlk Başvuru şikayetleri

Başvuru Nedeni	Sayı n (%)
Memede Kitle	704 (64,5)
Ağrı	130 (11,9)
Meme başı/ciltte çekilme	44 (4,0)
Koltuk altında kitle	36 (3,3)
Akıntı	34 (3,1)
Yara	23 (2,1)
Boyunda Kitle	6 (0,5)
Üst kol şişliği	3 (0,3)
Diğer	19 (1,7)

Tümör, hastaların %48,3'ünde sol memede (n=527), %46,1'inde sağ memede (n=503), %5,6'sında ise (n=61) bilateralidir.

Araştırmaya katılan hastaların %73,5'inde (n=802) İDK, %7,1'inde (n=78) DKİS, %5,5'inde (n=60) İLK, %3,8'inde (n=42) İMK ve %10,0'unda (n=109) diğer histopatolojik tiplerde meme kanseri saptanmıştır (Tablo 19).

Çalışmamıza katılan hastaların patolojik evrelere göre dağılımı; evre 0 %7,2 (n=79), evre I %27,5 (n=299), evre II %40,9 (n=446), evre III %17,3 (n=189) ve evre IV %7,1 (n=78) şeklindedir. Hastaların %75,6'sı erken evre meme kanseridir.

Histopatolojik tiplere göre incelendiğinde ise; İDK tanılı hastaların %27,7'sine (n=222) evre I, %45,6'sına (n=366) evre II, %19,7'sine (n=158) evre III, %7'sine (n=56) evre IV aşamasında iken tanı konmuştur. İLK tanılı hastaların %25'ine (n=15) evre I, %50'sine (n=30) evre II, %18,3'üne (n=11) evre III, %6,7'sine (n=4) evre IV aşamasında iken tanı konmuştur. İMK tanılı hastaların %26,2'sine (n=11) evre I, %45,2'sine (n=19) evre II, %23,8'ine (n=10) evre III, %4,8'ine (n=2) evre IV aşamasında iken tanı konmuştur. Diğer histopatolojik tanılı hastaların ise %1'ine (n=0,9) evre 0, %46,8'ine (n=51) evre I, %28,4'üne (n=31) evre II, %9,2'sine (n=10) evre III, %14,7'sine (n=16) evre IV aşamasında iken tanı konmuştur (Tablo 19).

Tablo 19. Meme kanseri histopatolojik tiplere göre tanı sırasındaki TNM evrelemesi dağılımı

Patolojik Evre	n (%)					
	DKİS	İDK	İLK	İMK	Diğer	Toplam
Evre 0	78 (100)				1 (0,9)	79 (7,2)
Evre I		222 (27,7)	15 (25,0)	11 (26,2)	51 (46,8)	299 (27,5)
Evre II		366 (45,6)	30 (50,0)	19 (45,2)	31 (28,4)	446 (40,9)
Evre III		158 (19,7)	11 (18,3)	10 (23,8)	10 (9,2)	189 (17,3)
Evre IV		56 (7,0)	4 (6,7)	2 (4,8)	16 (14,7)	78 (7,1)
Toplam	78 (7,1)	802 (73,5)	60 (5,5)	42 (3,8)	109 (10,0)	1.091 (100)

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv mikst karsinom

Patolojik tümör çapı bilinen 1064 hasta bulunmaktadır ve bu olgular patolojik tümör çaplarına göre gruplandırıldığında %7,4'ü (n=79) pTis evresinde, %36,6'sı (n=386) pT1 evresinde, %42,4'ü (n=451) pT2 evresinde, %6,8'i (n=72) pT3 evresinde, %7,1'i (n=76) pT4 evresindedir. Histopatolojik tiplerine göre incelendiğinde tüm invaziv karsinomlar en sık pT2 evresinde saptanmış olup invaziv duktal karsinom tanılıların %48'i (n=378), invaziv lobüler karsinom tanılıların %46,7'si (n=28), invaziv mikst karsinom tanılıların %46,3'ü (n=19) pT2 evresindedir (Tablo 20).

Tablo 20. Meme karsinomlarının patolojik tümör çaplarına göre dağılımı

Patolojik çap	n (%)					
	DKİS	İDK	İLK	İMK	Diğer	Toplam
pTis	78 (100)				1 (1,0)	79 (7,4)
pT1		294 (37,4)	24 (40,0)	14 (34,1)	54 (55,1)	386 (36,3)
pT2		378 (48,0)	28 (46,7)	19 (46,3)	26 (26,5)	451 (42,4)
pT3		57 (7,2)	4 (6,7)	4 (9,8)	7 (7,1)	72 (6,8)
pT4		58 (7,4)	4 (6,7)	4 (9,8)	10 (10,2)	76 (7,1)

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv mikst karsinom

Patolojik lenfatik evresi veri tabanına girilmiş meme kanseri tanısı alan olguların lenf nodülü tutulum oranları şu şekildedir: pN0 %58,4 (n=616), pN1 %25,2 (n=266), pN2 %11,1 (n=117), pN3 %5,2 (n=55). Lenfatik tutulum histopatolojik tiplere göre incelendiğinde tüm invaziv karsinom tipleri en sık pN0 evresinde saptanmıştır. İDK'nın %53,2'si (n=415), İLK'nın %50'si (n=30), İMK'nın %47,5'i (n=19), diğer histopatolojik tiplerin %77,1'i (n=74) pN0 evresinde saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Meme karsinomlarının patolojik lenfatik evrelerine göre dağılımı

Patolojik lenfatik evre	n (%)					
	DKİS	İDK	İLK	İMK	Diğer	Toplam
pN0	78 (100)	415 (53,2)	30 (50,0)	19 (47,5)	74 (77,1)	616 (58,4)
pN1		220 (28,2)	21 (35,0)	13 (32,5)	12 (12,5)	266 (25,2)
pN2		99 (12,7)	7 (11,7)	5 (12,5)	6 (6,3)	117 (11,1)
pN3		46 (5,9)	2 (3,3)	3 (7,5)	4 (4,2)	55 (5,2)

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv mikst karsinom

Uzak organ metastazı durumu veri tabanına girilmiş olguların %6,7'sinde (n= 139) uzak organ metastazı bulunmaktadır. Histopatolojik tiplere göre uzak metastaz durumu incelendiğinde İDK'da %6,9 (n=55), İLK'da %6,7 (n=4), İMK'da %2,4 (n=2) olduğu görülmektedir (Tablo 22).

Tablo 22. Meme karsinomlarının uzak metastaz durumlarına göre dağılımı

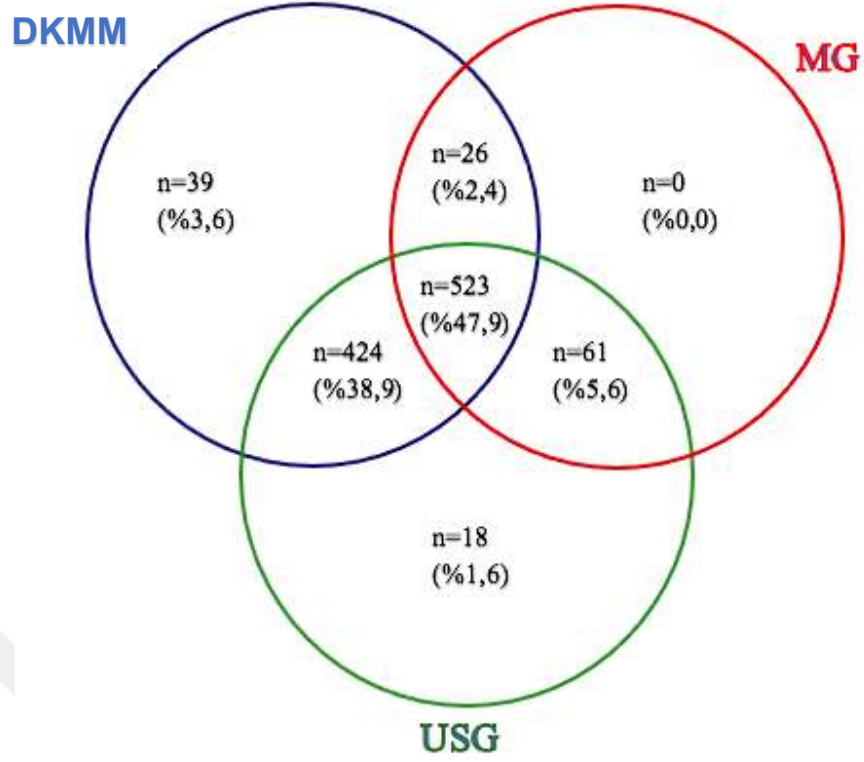
Uzak metastaz	n (%)					
	DKİS	İDK	İLK	İMK	Diğer	Toplam
M0	78 (100)	747 (93,1)	56 (93,3)	41 (97,6)	95 (88,0)	1.017 (93,3)
M1		55 (6,9)	4 (6,7)	1 (2,4)	13 (12,0)	13 (6,7)

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv mikst karsinom

Araştırmaya katılan hastaların %82,2'sinde (n=897) HR+, %16,1'inde (n= 176) c-erb-B2 (HER2-neu) pozitifdir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile HER-2/neu saptananlar c-erv-B2 pozitif kabul edilmiştir. Bunun dışında %7,6'sı (n=83) ise triple negatif meme kanseri tanısı almıştır.

4.3. Tanı Yöntemleri ile İlgili Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların %47,9'unun (n=523) tanısı DKMM, meme USG ve MG ile; %38,9'unun (n=424) tanısı DKMM ve meme USG ile; %5,6'sının (n=61) tanısı meme USG ve MG ile; %2,4'ünün (n=26) tanısı DKMM ve MG ile; %1,6'sının (n=18) tek başına meme USG ile; %3,6'sının (n=39) tanısı tek başına DKMM ile konmuştur (Şekil 10).



DKMM: Tanısal klinik meme muayenesi; USG: Ultrasonografi; MG: Mamografi

Şekil 10. Histopatolojik tanıya göre meme kanseri tanı yöntemlerinin doğruluk dağılımı

DKMM, meme USG ve MG ile tanı konan kanserlerin %5,5'i (n=29) evre 0, %24,9'u (n=130) evre I, %42,8'i (n=224) evre II, %18,4'ü (n=96) evre III, %8,4'ü (n=44) evre IV meme kanseridir (Tablo 23).

DKMM ve meme USG ile tanı konan kanserlerin %4,7'si (n=20) evre 0, %24,8'i (n=105) evre I, %45,1'i (n=191) evre II, %20'si (n=85) evre III, %5,4'ü (n=23) evre IV meme kanseridir (Tablo 23).

Meme USG ve MG ile tanı konan kanserlerin %31,1'i (n=19) evre 0, %50,8'i (n=31) evre I, %11,5'i (n=7) evre II, %4,9'u (n=3) evre III, %1,6'sı (n=1) evre IV meme kanseridir (Tablo 23).

DKMM ve MG ile tanı konan kanserlerin %15,4'ü (n=4) evre 0, %42,3'ü (n=11) evre I, %34,6'sı (n=9) evre II, %7,7'si (n=2) evre IV meme kanseridir (Tablo 23).

Yalnızca meme USG ile tanı konan kanserlerin %11,1'i (n=2) evre 0, %61,1'i (n=11) evre I, %22,2'si (n=4) evre II, %5,6'sı (n=1) evre IV meme kanseridir (Tablo 23).

Yalnızca DKMM ile tanı konan kanserlerin %5,1'i (n=2) evre 0, %35,9'u (n=14) evre I, %28,2'si (n=11) evre II, %12,8'i (n=5) evre III, %18'i (n=7) evre IV meme kanseridir (Tablo 23).

Bu verilere göre DKMM, meme USG ve MG ile saptanan kanserlerin %73,2'si (n=383), DKMM ve meme USG ile saptananların %74,6'sı (n=316), USG ve MG ile saptanan kanserlerin %93,4'ü (n=57), DKMM ve MG ile saptanan kanserlerin %92,3'ü (n=24), yalnızca meme USG ile saptananların %94,4'ü (n=17), yalnızca DKMM ile saptananların ise %69,2'si (n=27) erken evre meme kanseridir (p=0,00) (Tablo 23).

Tablo 23. Tanı yöntemi veya kombinasyonları ile tespit edilen meme karsinomlarının evrelere göre dağılımı*

Tanı yöntemleri	Erken evre			İleri evre		Toplam
				Lokal	Metastatik	
	Evre 0	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
DKMM+USG+MG	29 (5,5)	130 (24,9)	224 (42,8)	96 (18,4)	44 (8,4)	523 (47,9)
DKMM+USG	20 (4,7)	105 (24,8)	191 (45,1)	85 (20,0)	23 (5,4)	424 (38,9)
USG+MG	19 (31,1)	31 (50,8)	7 (11,5)	3 (4,9)	1 (1,6)	61 (5,6)
DKMM+MG	4 (15,4)	11 (42,3)	9 (34,6)	0 (0,0)	2 (7,7)	26 (2,4)
USG	2 (11,1)	11 (61,1)	4 (22,2)	0 (0,0)	1 (5,6)	18 (1,6)
DKMM	2 (5,1)	14 (35,9)	11 (28,2)	5 (12,8)	7 (18,0)	39 (3,6)

DKMM: Tanısal klinik meme muayenesi; USG: Ultrasonografi; MG: Mamografi

*p=0.000

4.3.1 Tanısal Klinik Meme Muayenesi ile İlgili Bulgular

DKMM ile saptanan kanserlerin %5,1'i evre 0 (n=57), %26,3'ü evre I (n=293), %42,5'i evre II (n=473), %18,4'ü evre III (n=205), %7,6'sı evre IV (n=85) meme kanseridir (Tablo 24).

DKMM bulguları incelendiğinde en sık saptanan fizik muayene bulgusu, memede palpe edilebilen kitledir (n=941, %84,5). Diğer bulgular sırasıyla aksiller lenfadenomegali (n=242, %21,7), retraksiyon (n=140, %12,6), nodülarite (n=123, %11,1), operasyon skarı (n=54, %4,9), renk değişikliği (n=41, %3,7), ödem (n=40, %3,6), ülserasyon (n=35, %3,1), hassasiyet (n=12, %1,1), üst kol şişliğidir (n=5, %0,4) (Tablo 24).

DKMM'de memede kitle saptanan hastaların %4,5'i evre 0 (n=42), %23,1'i evre I (n=217), %45,2'si evre II (n=425), %19,4'ü evre III (n=183), %7,9'u evre IV (n=74) meme kanseridir (p=0,00); sonuçta %72,7'sinde erken evre meme kanseri saptanmıştır (n=684, p=0,027) (Tablo 24).

DKMM'de nodülarite saptananların %4,9'u evre 0 (n=6), %45,5'i evre I (n=56), %35'i evre II (n=43), %13,8'i evre III (n=17), %0,8'i evre IV (n=1) meme kanseridir (p=0,00); sonuçta %85,4'ünde erken evre meme kanseri saptanmıştır (n=105, p=0,007) (Tablo 24).

DKMM'de ödem saptananların %2,5'i evre I (n=1), %15'i evre II (n=6), %42,5'i evre III (n=17), %40'ı evre IV (n=16) meme kanseridir. Ödem saptananların hiçbirinde evre 0 meme kanseri saptanmamıştır (p=0,00). Sonuçta %17,5'inde erken evre meme kanseri saptanmıştır (n=7, p=0,00) (Tablo 24).

DKMM'de ciltte renk değişikliği saptananların %2,4'ü evre 0 (n=1), %9,8'i evre I (n=4), %9,8'i evre II (n=4), %39'u evre III (n=16), %39'u evre IV (n=16) meme kanseridir (p=0,00). Sonuçta %22'sinde erken evre meme kanseri saptanmıştır (n=9, p=0,00) (Tablo 24).

DKMM'de ülserasyon saptananların %5,7'si evre 0 (n=2), %11,4'ü evre I (n=4), %14,3'ü evre II (n=5), %45,7'si evre III (n=16), %22,9'u evre IV (n=8) meme kanseridir (p=0,00). Sonuçta %31,4'ünde erken evre meme kanseri saptanmıştır (n=11, p=0,00) (Tablo 24).

DKMM'de retraksiyon saptananların %2,9'u evre 0 (n=4), %6,4'ü evre I (n=9), %38,6'sı evre II (n=54), %34,3'ü evre III (n=48), %17,9'u evre IV (n=25) meme kanseridir (p=0,00). Sonuçta %47,9'unda erken evre meme kanseri saptanmıştır (n=67, p=0,00) (Tablo 24).

DKMM'de aksiller lenfadenomegali saptananların %2,9'u evre 0 (n=7), %13,2'si evre I (n=32), %35,5'i evre II (n=86), %32,6'sı evre III (n=79), %15,7'si evre IV (n=38) meme kanseridir (p=0,00). Sonuçta %51,7'sinde erken evre meme kanseri saptanmıştır (n=125, p=0,00) (Tablo 24).

DKMM'de üst kol şişliği saptananların %60'ı evre III (n=3), %40'ı evre IV (n=2) meme kanseridir. Üst kol şişliği olanların hiçbirinde evre 0, I ve II meme kanseri saptanmamıştır. Sonuçta hiçbirinde erken evre meme kanseri saptanmıştır (n=0, p=0,00) (Tablo 24).

DKMM'de hassasiyet saptananların %8,3'ü evre 0 (n=1), %41,7'si evre I (n=5), %16,7'si evre II (n=2), %16,7'si evre III (n=2), %16,7'si evre IV (n=2) meme kanseridir (p=0,39). Sonuçta %66,7'sinde erken evre meme kanseri saptanmıştır (n=8, p=0,44) (Tablo 24).

DKMM'de operasyon skarı saptananların %11,1'i evre 0 (n=6), %40,7'si evre I (n=22), %27,8'i evre II (n=15), %9,3'ü evre III (n=5), %11,1'i evre IV (n=6) meme kanseridir (p=0,03). Sonuçta %79,6'sinde erken evre meme kanseri saptanmıştır (n=43, p=0,18) (Tablo 24).

Tablo 24. KMM ile saptanan meme kanserlerinde FM bulgularının TNM evrelemesine göre dağılımı

TNM Evre	Fizik Muayene Bulguları n (%)										
	Kitle*	N*	Ödem*	RD*	Ülser*	R*	Aksiller LAP*	ÜKŞ*	H	OS*	Toplam
Evre 0	42 (4,5)	6 (4,9)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (5,7)	4 (2,9)	7 (2,9)	0 (0,0)	1 (8,3)	6 (11,1)	57 (5,1)
Evre I	217 (23,1)	56 (45,5)	1 (2,5)	4 (9,8)	4 (11,4)	9 (6,4)	32 (13,2)	0 (0,0)	5 (41,7)	22 (40,7)	293 (26,3)
Evre II	425 (45,2)	43 (35,0)	6 (15,0)	4 (9,8)	5 (14,3)	54 (38,6)	86 (35,5)	0 (0,0)	2 (16,7)	15 (27,8)	473 (42,5)
Evre III	183 (19,4)	17 (13,8)	17 (42,5)	16 (39,0)	16 (45,7)	48 (34,3)	79 (32,6)	3 (60,0)	2 (16,7)	5 (9,3)	205 (18,4)
Evre IV	74 (7,9)	1 (0,8)	16 (40,0)	16 (39,0)	8 (22,9)	25 (17,9)	38 (15,7)	2 (40,0)	2 (16,7)	6 (11,1)	85 (7,6)
Toplam	941 (84,5)	123 (11,1)	40 (3,6)	41 (3,6)	35(3,1)	140 (12,6)	242 (21,7)	5 (0,4)	12 (1,1)	54 (4,9)	1113 (100)

N: Nodülerite; RD: Renk değişikliği; R: Retraksiyon; LAP: Lenfadenomegali; ÜKŞ: Üst kolda şişlik; H: Hassasiyet; OS: Operasyon skarı

*p<0,05

Histopatolojik tanılarına göre DKMM bulguları incelendiğinde; %89,8'i DKMM ile saptanmıştır ve İDK'ların %93,3'üne (n=687), İLK ve İMK'ların %89,4'üne (n=84), diğer histopatolojik tiplerin %84,5'ine (n=82) DKMM ile tanı konmuştur. Bununla birlikte DKİS, DKMM ile diğer patolojik tiplere diğer tiplere göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır (n=43, %60,6) (Tablo 25).

Tablo 25. Meme karsinomlarının tanısal klinik meme muayenesi ile saptanma yüzdeleri

Histopatolojik tipler	Muayene Sonucu* n (%)	
	Negatif	Pozitif
İDK	49 (6,7)	687 (93,3)
İLK+İMK	10 (10,6)	84 (89,4)
DKİS	28 (39,4)	43 (60,6)
Diğerleri	15 (15,5)	82 (84,5)
Toplam	102 (10,2)	896 (89,8)

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv mikst karsinom

* p <0,05

4.3.2. Görüntüleme Yöntemleri ile İlgili Bulgular

MG'de saptanan kanserler incelendiğinde; %8,4'ünün evre 0 (n=72), %27,5'inin evre I (n=237), %40,4'ünün evre II (n=348), %16,7'sinin evre III (n=144), %7'sinin evre IV (n=60) meme kanseri olduğu görülmektedir (Tablo 26).

MG'de en sık saptanan bulgu asimetrik/nodüler dansitedir (n=532, %61,8). MG'de saptanan diğer bulgular; mikrokalsifikasyon (n=163, %18,9), aksiller lenfadenomegali (n=115, %13,4), distorsiyon (n=54, %6,3), makrokalsifikasyondur (n=16, %1,9), dens meme parankimidir (n=449, %52,1) (Tablo 26).

MG bulgularının evrelere göre dağılımı incelendiğinde evre 0 meme kanserlerinde, diğer evrelerden farklı olarak, en sık saptanan bulgu mikrokalsifikasyondur (n=29, %40,3). Evre 0 meme kanserlerinde saptanan diğer bulgular sırasıyla; asimetrik/nodüler dansite (n=25, %34,7),

makrokalsifikasyon (n=3, %4,2), distorsiyon (n=2, %2,8), aksiller lenfadenomegalidir (n=1, %1,4) (Tablo 26).

Evre I meme kanserlerinde en sık saptanan MG bulgusu, asimetrik/nodüler dansitedir (n=135, %57,0). Diğer bulgular ise sırasıyla; mikrokalsifikasyon (n=44, %18,6), aksiller lenfadenomegali (n=11, %4,6), distorsiyon (n=7, %3,0), makrokalsifikasyondur (n=4, %1,7) (Tablo 26).

Evre II meme kanserlerinde en sık saptanan MG bulgusu, asimetrik/nodüler dansitedir (n=226, %64,9). Diğer bulgular ise sırasıyla; mikrokalsifikasyon (n=52, %14,9), aksiller lenfadenomegali (n=43, %12,4), distorsiyon (n=15, %4,3), makrokalsifikasyondur (n=4, %1,1) (Tablo 26).

Evre III meme kanserlerinde en sık saptanan MG bulgusu, asimetrik/nodüler dansitedir (n=100, %69,4). Diğer bulgular ise sırasıyla; aksiller lenfadenomegali (n=40, %27,8), mikrokalsifikasyon (n=27, %18,8), distorsiyon (n=18, %12,5), makrokalsifikasyondur (n=5, %3,5) (Tablo 26).

Evre IV meme kanserlerinde en sık saptanan MG bulgusu, asimetrik/nodüler dansitedir (n=46, %76,7). Diğer bulgular ise sırasıyla; aksiller lenfadenomegali (n=20, %33,3), distorsiyon (n=12, %20,0), mikrokalsifikasyondur (n=11, %18,3). Evre IV meme kanserlerinde makrokalsifikasyon hiç saptanmamıştır (Tablo 26).

Meme USG'de saptanan kanserler incelendiğinde; %6,4'ünün evre 0 (n=72), %27,2'sinin evre I (n=306), %41,3'ünün evre II (n=466), %18,1'inin evre III (n=204), %7'sinin evre IV (n=79) meme kanseri olduğu görülmektedir (Tablo 26).

Meme USG'de en sık saptanan bulgu hipoekoik düzensiz kenarlı nodüler lezyondur. %93,5'inde hipoekoik dansite (n=1054), %93,1'inde nodüler lezyon (n=1049), %90,2'sinde mevcut lezyonlarda kenar düzensizliği saptanmıştır. %33,4'ünde (n=376) ise aksiller lenfadenomegali mevcuttur (Tablo 26).

Tablo 26. Mamografi ve meme ultrasonografisi bulgularının TNM evrelemesine göre dağılımı

Bulgular	TNM evreleri, n (%)						P değeri
	Evre 0	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	Toplam	
Mamografi (n=861)							
Asimetrik/nodüler dansite	25 (34,7)	135 (57,0)	226 (64,9)	100 (69,4)	46 (76,7)	532 (61,8)	0,03
Mikrokalsifikasyon	29 (40,3)	44 (18,6)	52 (14,9)	27 (18,8)	11 (18,3)	163 (18,9)	0,00
Makrokalsifikasyon	3 (4,2)	4 (1,7)	4 (1,1)	5 (3,5)	0 (0,0)	16 (1,9)	0,13
Distorsiyon	2 (2,8)	7 (3,0)	15 (4,3)	18 (12,5)	12 (20,0)	54 (6,3)	0,00
Aksiller lenfadenomegali	1 (1,4)	11 (4,6)	43 (12,4)	40 (27,8)	20 (33,3)	115 (13,4)	0,00
Dens meme parankimi	44 (61,1)	123 (51,9)	187 (53,7)	73 (50,7)	22 (36,7)	449 (52,1)	0,03
Toplam	72 (8,4)	237 (27,5)	348 (40,4)	144 (16,7)	60 (7,0)	861 (100,0)	
Ultrasonografi (n=1.127)							
Nodüler lezyon	66 (91,7)	277 (90,5)	435 (93,3)	193 (94,6)	78 (98,7)	1049 (93,1)	0,37
Kenar düzensizliği	59 (81,9)	259 (84,6)	439 (94,2)	186 (91,2)	74 (93,7)	1017 (90,2)	0,00
Hipoekoik dansite	68 (94,4)	275 (89,9)	445 (95,5)	193 (94,6)	73 (92,4)	1054 (93,5)	0,00
Aksiller lenfadenomegali	3 (4,2)	36 (11,8)	149 (32,0)	134 (11,9)	54 (68,4)	376 (33,4)	0,00
Toplam	72 (6,4)	306 (27,2)	466 (41,3)	204 (18,1)	79 (7,0)	1127 (100,0)	

Meme USG’de saptanan lezyonların ortalama çapı $22,7 \pm 15,8$ mm’dir (min:2, maks:150). Meme USG ile saptanan evre 0 kanserlerin ortalama çapı $14,9 \pm 11,7$ mm (min:3, maks:58), evre I kanserlerin $12,6 \pm 6,6$ mm (min:2, maks:57), evre II kanserlerin $23,5 \pm 10,5$ mm (min:3, maks:98), evre III kanserlerin $33,7 \pm 19,8$ mm (min:4, maks:123), evre IV kanserlerin $36,4 \pm 26,2$ ’dir (min:5, maks:150). Patolojik tiplere göre ortalama USG çapları incelendiğinde; İDK’da $22,9 \pm 14,6$ mm (min:3, maks:123), İLK’da $21,5 \pm 14,8$ mm (min:3, maks:70), İMK’da $28,3 \pm 22,5$ mm (min:5, maks:120), DKİS’te $14,7 \pm 11,5$ mm (min:3, maks:58), diğer karsinom türlerinde ise $25,8 \pm 23,2$ mm (min:2, maks:150) olduğu görülmektedir (Tablo 27).

MG’de saptanan lezyonların ortalama çapı $21,5 \pm 14,9$ mm’dir (min:2, maks:100). MG ile saptanan evre 0 kanserlerin ortalama çapı $14,4 \pm 13,4$ mm (min:5, maks:60), evre I kanserlerin $13,1 \pm 7,3$ mm (min:2, maks:57), evre II kanserlerin $21,8 \pm 11,6$ mm (min:4, maks:84), evre III kanserlerin $31,5 \pm 20,0$ mm (min:5, maks:100), evre IV kanserlerin $29,1 \pm 18,0$ mm’dir (min:3, maks:79). Patolojik tiplere göre ortalama MG çapları incelendiğinde; İDK’da $22,2 \pm 14,7$ mm (min:3, maks:100), İLK’da $17,0 \pm 11,8$ mm (min:5, maks:65), İMK’da $26,0 \pm 20,4$ mm (min:8, maks:90), DKİS’te $14,4 \pm 13,4$ mm (min:5, maks:60), diğer karsinom türlerinde ise $20,1 \pm 15,5$ mm (min:2, maks:84) olduğu görülmektedir (Tablo 27).

MG bulguları histopatolojik tiplere göre incelendiğinde; toplam %89,8’i MG ile saptanmıştır ve İDK’ların %91,5’i, İLK ve İMK’ların %88,6’sı, DKİS’lerin %86,4’ü, diğer histopatolojik tiplerin %80,9’u MG ile saptanmıştır. Bu bulgulara göre, patolojik tipler arasında MG duyarlılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,12$) (Tablo 28).

Tablo 27. Mamografi ve ultrasonografide saptanan lezyonların patolojik tanı ve TNM evrelerine göre büyüklükleri

	Çap (mm) Ortalama± Standart Sapma	
	Ultrasonografi	Mamografi
Patolojik Tanılar		
DKİS	14,7±11,5	14,4±13,4
İDK	22,9±14,6	22,2±14,7
İLK	21,5±14,8	17,0±11,8
İMK	28,3±22,5	26,0±20,4
Diğer	25,8±23,2	20,1±15,5
TNM Evreleri		
Evre 0	14,9±11,7	14,4±13,4
Evre I	12,6±6,6	13,1±7,3
Evre II	23,5±10,5	21,8±11,6
Evre III	33,7±19,8	31,5±20,0
Evre IV	36,4±26,2	29,1±18,0
Toplam	22,7±15,8	21,5±14,9

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv mikst karsinom

Tablo 28. Meme karsinomlarının tiplerine göre mamografi ile saptanma dağılımları

Histopatolojik Tipler	Mamografi* n (%)	
	Negatif	Pozitif
İDK	33 (8,5)	353 (91,5)
İLK+İMK	5 (11,4)	39 (88,6)
DKİS	6 (13,6)	38 (86,4)
Diğerleri	9 (19,1)	38 (80,9)
Toplam	53 (10,2)	468 (89,8)

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv mikst karsinom

*p=0,12

Meme USG bulguları histopatolojik tiplere göre incelendiğinde; toplam %95,1'i meme USG ile saptanmıştır ve İDK'ların %97,4'ü, İLK ve İMK'ların %95,7'si, DKİS'lerin %94,4'ü, diğer histopatolojik tiplerin %77,3'ü MG ile saptanmıştır. Bu bulgulara göre meme USG duyarlılığı İDK'da en fazla saptanmıştır. Bununla birlikte İLK+İMK, DKİS tanılarında da

benzer duyarlılığa sahiptir. Fakat meme USG'nin, bu tanıların dışında kalan diğer nadir tiplerin tanısındaki duyarlılığı belirgin olarak daha düşük saptanmıştır (%77,3) (p=0,00) (Tablo 29).

Tablo 29. Meme karsinomlarının tiplerine göre ultrasonografi ile saptanma dağılımları

Histopatolojik Tipler	Ultrasonografi* n (%)	
	Negatif	Pozitif
İDK	19 (2,6)	717 (97,4)
İLK+İMK	4 (4,3)	90 (95,7)
DKİS	4 (5,6)	67 (94,4)
Diğerleri	22 (22,7)	75 (77,3)
Toplam	49 (4,9)	949 (95,1)

İDK=İnvaziv Duktal Karsinom, İLK=İnvaziv Lobüler Karsinom, DKİS=Duktal Karsinoma İn Situ, İMK=İnvaziv mikst karsinom

*p=0,00

4.3.3. Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması

MG ve DKMM verisi olan 521 olgunun %79,8'i (n=416) hem MG hem DKMM ile tespit edilmişken; %10'u (n=52) sadece MG ile, %9'u (n=47) ise sadece DKMM ile saptanmıştır. %1,2'sine (n=6) ise her iki yöntemle de tanı konamamıştır.

Bu verilere göre DKMM ile saptanamayan kanserlerin (n=58) %89,7'si (n=52) MG ile saptanmıştır. MG ile saptanamayan kanserlerin (n=53) ise %88,7'si (n=47) DKMM ile saptanmıştır. DKMM ve MG'nin meme kanseri tanısında duyarlılıkları benzerdir (%88,9, %89,8, p=1) (Tablo 30).

Tablo 30. Meme kanserinde tanısal klinik meme muayenesi ve mamografi sonuçlarının dağılımı

Mamografi Sonucu	Muayene bulgusu n(%)		Toplam
	Negatif	Pozitif	
Negatif	6 (1,2)	47 (9,0)	53 (10,2)
Pozitif	52 (10,0)	416 (79,8)	468 (89,8)
Toplam	58 (11,1)	463 (88,9)	521 (100,0)

P=1

Meme USG ve DKMM verisi olan 998 olgunun %86,5'i (n=863) hem meme USG hem DKMM ile tespit edilmişken; %3,3'ü (n=33) sadece DKMM ile, %8,6'sı (n=86) sadece meme USG ile saptanmıştır. %1,6'sına (n=16) ise her iki yöntemle de tanı konamamıştır. Bu verilere göre DKMM ile saptanamayan kanserlerin (n=102) %84,3'ü (n=86) meme USG ile saptanmıştır. Meme USG ile saptanamayan kanserlerin (n=49) ise %67,3'ü (n=33) DKMM ile saptanabilmiştir. DKMM duyarlılığı %89,8 iken meme USG duyarlılığı %95,1 saptanmıştır (p=0,00) (Tablo 31).

Tablo 31. Meme kanserinde tanısal klinik meme muayenesi ve ultrasonografi sonuçlarının dağılımı

Ultrasonografi Sonucu	Muayene bulgusu n(%)		Toplam
	Negatif	Pozitif	
Negatif	16 (1,6)	33 (3,3)	49 (4,9)
Pozitif	86 (8,6)	863 (86,5)	949 (95,1)
Toplam	102 (10,2)	896 (89,8)	998 (100,0)

p=0,00

4.4. Tedavi ile İlgili Bulgular

Araştırmaya dahil edilen hastaların %67,8'ine (n=740) KT, %82,2'sine (n=897) hormonoterapi, %70,4'üne (n=768) RT, %16,1'ine (n=176) hedefe yönelik tedavi uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %44,2'sine (n=482) modifiye radikal mastektomi, %42,7'sine (n=466) MKC, %8,7'sine (n=95) basit mastektomi uygulanmıştır. %4,4'ü (n=48) herhangi bir cerrahi yöntemle tedavi edilmemiştir.



5. TARTIŞMA

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen ve en çok öldüren malignitedir. Son verilere göre kadınlarda meme kanseri insidans oranı 100binde 47,8'dir. 2020 yılında kadınlarda teşhis edilen tüm kanserlerin %24,5'ini meme kanseri oluşturmaktadır ve kanser nedeni ölümlerin %15'inin nedeni meme kanseridir. Bununla birlikte meme kanserinin dünya genelinde sıklığı giderek artmaktadır (12).

Erken tanı sayesinde tedavideki başarı oranı artan meme kanserinin, toplum sağlığı ve sağlık kaynaklarında sebep olduğu maliyet açısından taranması büyük öneme sahiptir. Meme kanserinde erken tanı amacıyla yaygın olarak kullanılan üç yöntem vardır. Bunlardan birincisi, meme kanseri taramasında evrensel olarak kabul gören tek yöntem olan MG'dir. Diğer ikisi ise KKMM ve TKMM'dir. MG'nin meme kanseri mortalitesini ve ileri evre kanser tanısında azalmayı sağladığı kanıtlanmıştır (41, 152). Fakat bu konuda KKMM ve TKMM için kanıtlar yetersizdir. Ancak taramaya katılımın ve meme kanseri farkındalığının daha az olduğu, meme kanseri tanısının sıklıkla memede ele gelen kitle şikayeti sonrası konduğu, daha ileri evrede ve Türkiye gibi daha genç yaşta meme kanserinin görüldüğü toplumlarda, KKMM ve TKMM önemini hala korumaktadır (41, 57, 153, 154).

Kılavuzlarda meme kanseri taraması için yapılan önerilerde 40 ya da 50 yaşta taramaya başlanması önerilmektedir. Ancak ülkemizin de aralarında bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde, genç nüfus oranı yüksek olduğu için meme kanseri dünya genelinden farklı olarak daha genç yaşlarda görülme eğilimindedir. Tüm bunları göz önüne alarak 2012 yılında taramaya başlama yaşı 50 yaşından 40 yaşına indirilmiştir MG yapılması hem teknik hem de maliyet açısından önerilmeyen grupta olan gençlerin taranmasında ise TKMM'nin hala önemini koruması kaçınılmaz olacaktır. Bununla birlikte KMM'nin meme kanseri tanı ve taramasındaki etkinliği, meme kanseri mortalitesini düşürmedeki etkisi, yanlış pozitiflik oranları ile ilgili kanıtlar yeterli değildir. Yapılan çalışmalarda gerek toplumların farklı sosyokültürel özelliklerinden dolayı gerek sağlık koşullarındaki farklılıklardan dolayı çok farklı sonuçlara ulaşılmaktadır (153). Çalışmamızda KMM'nin duyarlılığını belirlemek amacıyla 2011-2020 yılları arasında meme kanseri tanısı konmuş 1.091 hastanın anamnez bilgileri, DKMM, USG, MG bulguları incelenmiştir.

Çalışmamızda hastaların ortalama meme kanseri tanı yaşı $55,1 \pm 13,5$ 'dir, medyan yaş 54'tür. Bu olguların %14,5'i 40 yaş altında, %24'ü 40-49 yaşları arasında, %25,9'u 50-59 yaşları arasında, %20,1'i 60-69 yaşları arasında, %10,4'ü 70-79 yaşları arasında, %5'i ise 80 yaş ve üzeri grupta yer almaktadır. Türkiye'de 2005-2017 yılları arasında Özmen ve ark.larının yaklaşık 20bin meme kanserli hastanın verilerini analiz ederek yapmış oldukları çalışmada, ortalama meme kanseri tanı yaşı 51,8'dir, medyan yaş 50'dir ve %16,5'inde 40 yaş altında, %30,5'inde 40-49 yaşları arasında, %26,1'inde 50-59 yaşları arasında, %16,8'inde 60-69 yaşları arasında, %10'unda 70 yaş ve üzerinde saptanmıştır (155). ABD Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) 2013-2017 verilerine göre ABD'de yeni tanı alan kadın meme kanseri için medyan yaş 62'dir ve %1,9'u 20-34 yaşları arasında, %8,3'ü 35-44, %19,7'si 45-54, %25,7'si 55-64, %25,5'i 65-74, %13,6'sı 75-84, %5,4'ü 85 yaş ve üzerindedir (156). Bu verilere göre ABD'de meme kanseri tanısı alan kadınların %10,2'si 45 yaş altında iken, bizim çalışmamızda 40 yaş altında tanı konanlar %14,5'ini oluşturmaktadır. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde meme kanseri tanısı alanların %29'unu 50 yaş altındaki kadınlar oluşturmaktayken, Türkiye'de meme kanseri tanısı alanların %40'ını 50 yaş altındaki kadınlar oluşturmaktadır (12). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde olguların %38,5'i 50 yaş altında meme kanseri tanısı almıştır ve meme kanserinin ülkemizde, dünya ortalamasından daha genç yaşta görülme eğiliminde olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda menarş yaşı kaydedilen olguların %5,9'unda menarş yaşı 12'nin altındadır ve menarş yaşı ortalaması 13,1 saptanmıştır. Ayrıca histopatolojik tiplere göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Özmen ve ark.larının yapmış oldukları çalışmada ortalama menarş yaşı bizim çalışmamıza benzer şekilde 13,4 saptanmıştır, ancak bu çalışmada menarş yaşı 12'nin altında olanlar hastaların %12'sini oluşturmaktadır (155). Özyaydın ve ark.nın çalışmasında ise %7,8'inin menarş yaşı 12 yaş altında saptanmıştır (157).

Araştırmamızda menopoz yaşı kaydedilen hastaların menopoz yaş ortalaması 47,9 yıldır ve histopatolojik tipler arasında menopoz yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Benzer şekilde Özyaydın ve ark.larının yaptığı çalışmada da menopoz yaşı ortalaması 46,9 yıl saptanmıştır (157).

Çalışmamızda gebelik bilgileri kaydedilmiş olan hastaların %14,1'i hiç gebelik yaşamamış, %15,1'i ise hiç doğum yapmamıştır. Ortalama gebelik sayısı 2,3 iken, doğum sayısı ortalaması 1,9'dur ve histopatolojik tipler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Özmen ve ark.larının yaptıkları çalışmada olguların %13,6'sının hiç gebelik yaşamadığı saptanmıştır (155). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerine göre Türkiye'deki toplam doğurganlık hızı kadın başına 2,3 çocuktur ve bizim çalışmamızdaki bulguları destekler niteliktedir (158). Bununla birlikte çalışmamızda TNSA 2018 verilerine benzer şekilde hastaların ortalama ilk doğum yaşı 24,8 olarak saptanmıştır ve %13,4'ü ilk doğumunu 30 yaş üzerinde yapmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların %8,1'i gebelik tahliyesi uygulanmış olup %12,3'ü abortus yapmıştır. Abortus ortalamalarının histopatolojik tiplere göre dağılımı incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Özmen ve ark.larının çalışmasında ise gebelik tahliyesi ve abortus oranları daha yüksek olup sırasıyla; %30 ve %19'dur (155).

Laktasyon bilgisi kaydedilen hastaların %21'i hiç emzirmemiş olup laktasyon süresi ortalaması 19,6 aydır. Özmen ve ark.larının yaptığı çalışmada ise hiç emzirmeyen kadınlar hastaların yalnızca %4'ünü oluşturmaktadır ve bizim çalışmamıza göre oldukça düşüktür. Bu çalışmada ortalama laktasyon süresi ise 24 ay olarak saptanmıştır (155). Bu oranlardaki farklılık çalışmayı yaptığımız merkezin ücretli sağlık hizmeti vermesinden kaynaklı olarak sosyoekonomik seviyesi daha yüksek kişiler tarafından tercih edilmesinden kaynaklı olabilir. Literatürde, sosyoekonomik seviyenin yüksek olduğu yerlerde, kadınların çalışma oranının fazla olması gibi sebeplerle laktasyon sürelerinin de daha düşük olduğu saptanmıştır (159).

OKS ve/veya HRT kullanım öyküsü ise %10,1'inde saptanmıştır ve histopatolojik tipler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Benzer şekilde Özmen, meme kanseri tanısı alanların %11'inin OKS ve %9,3'ünün HRT aldığını rapor etmiştir (160).

Benign meme hastalığı öyküsü ise çalışmamıza katılanların %9,3'ünde, meme kanseri öyküsü %0,6'sında mevcuttu. Ailede meme kanseri öyküsü çalışmaya katılanların %22,8'inde saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Türkiye'de yapılan çalışmalarda %15,8-25,6 oranında ailede meme kanseri öyküsü saptanmıştır (30, 155).

Çalışmamızda meme kanseri tanısı konan hastaların %85,6'sı memede bir semptom ile doktora başvurmuştur. Benzer şekilde Özmen ve ark.larının çalışmasında da kadınların %86'sı memede bir semptom ile, %14'ü ise herhangi bir şikayeti olmadan doktora başvurmuştur (155).

Başvuru şikayetleri incelendiğinde; çalışmamızda hastalar en sık memede ele gelen kitle ile başvurmuşlardı (%64,5). Diğer şikayetler sırasıyla; memede ağrı (%11,9), meme başında ve/veya ciltte çekilme (%4,0), koltuk altında kitle (%3,3), meme başında akıntı (%3,1), yara (%2,1), boyunda kitle (%0,5), üst kol şişliği (%0,3). İngiltere'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde en sık başvuru şikayeti memede kitle olarak saptanmıştır (%83). Diğer şikayetler de sırasıyla; meme ucu anormallikleri (%6,8), meme ağrısı (%6,4), meme derisi anormallikleri (%2,0), koltuk altında kitle (%1,2), yara (%1,1) ve diğer nadir semptomlardı (101).

Histopatolojik meme kanseri tiplerinin dağılımı incelendiğinde çalışmamızdaki hastaların %73,5'inde (n=802) İDK, %7,1'inde (n=78) DKİS, %5,5'inde (n=60) İLK, %3,8'inde (n=42) İMK, %10,0'unda (n=109) diğer histopatolojik tiplerde meme kanseri saptanmıştır. Özmen ve ark.larının 20bin meme kanseri hastasının analizi ile yaptıkları çalışmada da bizim araştırmamıza benzer şekilde %72,8'inde İDK, %6,1'inde İLK, %4,0'ünde İMK, %5,4'ünde DKİS, %11,7'sinde ise diğer histopatolojik tiplerde kanser saptanmıştır (155).

Çalışmamızda saptanan meme kanserlerinin patolojik evrelere göre dağılımı sıklık sırasıyla: evre II %40,9 (n=446), evre I %27,5 (n=299), evre III %17,3 (n=189), evre 0 %7,2 (n=79), ve evre IV %7,1 (n=78) şeklinde olmuştur. Benzer şekilde Özmen ve ark.larının çalışmasında da klinik olarak %4,7'si evre 0, %28,5'i evre I, %48,3'ü evre II, %14,5'i evre III, %4'ü evre IV olarak saptanmıştır ve sıklık sıralaması aynı bulunmuştur. Patolojik evrelere bakıldığında ise %74,4'ü erken evre meme kanseridir ve bizim çalışmamızda olduğu gibi histopatolojik tipler arasında evre açısından farklılık saptanmamıştır (155).

Patolojik tümör çapı incelendiğinde, %43,7'sinde tümör 2 cm'den küçüktür (pT1). %42,4'ü ise pT2, %6,8'i pT3, %7,1'i pT4'tür. Benzer şekilde Özmen ve ark.larının çalışmasında meme kanseri hastalarının yarısında pT1, %43'ünde pT2, %7'sinde pT3 aşamasında saptanmıştır (155).

Patolojik lenfatik evrelerine göre çalışmamızda hastaların %58,4'ü pN0, %25,2'si pN1, %11,1'i pN2, %5,2'si pN3 evresinde saptanmıştır ve histopatolojik tipler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Özmen ve ark.larının çalışmasında ise %48,3'ü pN0 aşamasındadır ve İLK veya İMK saptanan olgularda aksiller tutulum, İDK saptanan olgulardan belirgin olarak yüksek bulunmuştur (155). 4.292 hastada yapılan kesitsel bir çalışmada ise İDK ve İLK için aksiller metastaz oranları çalışmamıza benzer olarak bulunmuştur (161).

Araştırmamıza dahil edilen hastaların %82,2'sinde (n=897) HR+, %16,1'inde (n= 176) c-erb-B2 (HER2-neu) pozitifdir. %7,6'sı (n=83) ise triple negatif meme kanseri tanısı almıştır. Özmen ve ark.larının yaptığı çalışmada ise %76,6'sında HR+, %21,8'inde HER-2/neu ekspresyonu, %10,5'sinde ise triple negatif meme kanseri saptanmıştır (155).

Çalışmamıza katılan hastaların %47,9'unun (n=523) tanısı DKMM, meme USG ve MG ile; %38,9'unun (n=424) tanısı DKMM ve meme USG ile; %5,6'sının (n=61) tanısı meme USG ve MG ile; %2,4'ünün (n=26) tanısı DKMM ve MG ile; %1,6'sının (n=18) tek başına meme USG ile; %3,6'sının (n=39) tanısı tek başına DKMM ile konmuştur. DKMM, meme USG ve MG ile saptanan kanserlerin %73,2'si (n=383), DKMM ve meme USG ile saptananların %74,6'sı (n=316), USG ve MG ile saptanan kanserlerin %93,4'ü (n=57), DKMM ve MG ile saptanan kanserlerin %92,3'ü (n=24), yalnızca meme USG ile saptananların %94,4'ü (n=17), yalnızca DKMM ile saptananların ise %69,2'si (n=27) erken evre meme kanseridir (p <0,05). Yalnızca DKMM ile diğer yöntem veya yöntem kombinasyonlarına göre anlamlı olarak daha az oranda erken evre meme kanseri saptanabilmiştir (p <0,05). Benzer şekilde yapılan bazı çalışmalarda yalnızca KMM ile saptanan kanserlerin MG ile tespit edilenlere oranla daha büyük tümör boyutuna ve lenf nodu tutulumuna sahip olduğu tespit edilmiştir (49, 162).

KMM'nin sensitivitesi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. 1960'larda yapılan bir çalışmada meme kanseri taramasında KMM+MG ile tek başına KMM ilk defa karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kanserlerin %33'ünün MG ile, %45'inin KMM ile, %22'sinin ise hem KMM hem MG ile tespit edildiği saptanmıştır (163). Bu konuda daha sonraki yıllarda birçok çalışma yapılmış ve KMM duyarlılığı %28-%85 aralığında değişen değerlerde bulunmuştur (22, 40, 45-47, 50, 122, 162, 164). Bizim çalışmamızda KMM duyarlılığı %88,9 olarak saptanmıştır. Bu oranın yüksek olmasında KMM'nin 5-22 yıllık tecrübeye sahip genel cerrahi uzmanları tarafından yapılması etkili olmuştur. Nitekim

Kanada'nın dört vilayetinde yapılan randomize bir çalışmada KMM konusunda eğitimli sağlık çalışanları tarafından yapılan KMM'nin meme kanseri taramasında yararlı bir bileşen olduğu ve duyarlılığı büyük ölçüde arttırdığı vurgulanmıştır (164). Tecrübeli hekimler tarafından yapılan KMM'nin meme kanseri mortalitesini azalttığını bildiren çalışmalar da vardır (163).

Histopatolojik tanılara göre DKMM bulguları incelendiğinde; %89,8'i DKMM ile saptanmıştır ve İDK %93,3'üne (n=687), İLK ve İMK %89,4'üne (n=84), diğer histopatolojik tiplerin %84,5'ine (n=82) DKMM ile tanı konmuştur. Bununla birlikte DKİS, DKMM ile diğer patolojik tiplere göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır (n=43, %60,6). Bazı çalışmalarda DKİS'li hastaların %60-73'ünde semptom görüldüğü ve %47-82'sinde palpabl kitle bulunduğu saptanmıştır. Bu veriler bizim çalışmamızdaki bulguları destekler niteliktedir (165, 166).

DKMM ile saptanan kanserlerin %5,1'i evre 0 (n=57), %26,3'ü evre I (n=293), %42,5'i evre II (n=473), %18,4'ü evre III (n=205), %7,6'sı evre IV (n=85) meme kanseridir. Benzer şekilde Mısır'da 35-64 yaş arasındaki 2.481 kadında yapılan bir çalışmada KMM uygulanan kadınlarda %30 evre I, %43 evre II meme kanseri; tarama yapılmayan kadınlarda ise %8 evre I, %18 evre II meme kanseri saptandığını raporlanmıştır (154, 167).

DKMM bulguları incelendiğinde en sık saptanan fizik muayene bulgusu, memede palpe edilebilen kitledir (n=941, %84,5). Diğer bulgular sırasıyla aksiller lenfadenomegali (n=242, %21,7), retraksiyon (n=140, %12,6), nodülerite (n=123, %11,1), operasyon skarı (n=54, %4,9), renk değişikliği (n=41, %3,7), ödem (n=40, %3,6), ülserasyon (n=35, %3,1), hassasiyet (n=12, %1,1), üst kol şişliğidir (n=5, %0,4). Literatürdeki birçok çalışma FM'de en sık meme kanseri bulgusunun memede palpabl kitle olduğunu göstermektedir (4, 101, 168).

Çalışmamızda DKMM'de memede kitle, aksiller lenfadenomegali, retraksiyon saptanan olgular en sık histopatolojik evre II meme kanseri teşhisi almıştır (%45,2, %38,6, %35,5). Operasyon skarı olanlarda ise anlamlı şekilde en çok evre I meme kanseri saptanmıştır. Operasyon skarı meme kanseri öyküsünden dolayı geçirilen operasyona veya benign meme hastalığının teşhisi için yapılan biyopsiye bağlıydı. Literatürde ikinci primer meme kanserinin daha erken evrede saptandığına veya benign meme hastalığı öyküsü olanlarda

kanserin daha erken saptanabildiğine dair herhangi bir bilgiye ulaşamamakla birlikte, bu hastaların veri toplarken fark ettiğimiz üzere rutin kontrollerinin daha sık aralıklarla yapıldığından (3 ay – 6 ay gibi) ve hastaların ilk meme kanserindeki tecrübelerinden dolayı ikinci primer meme kanserini daha erken evrede yakalamanın mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

DKMM’de ödem, renk değişikliği, ülserasyon ve üst kol şişliği saptanan olgularda en sık evre III olmak üzere ileri evre meme kanseri teşhis edilmiştir. Ödem, renk değişikliği inflamatuvar meme kanseri ile uyumlu semptomlardır. İnflamatuvar meme kanseri en kötü prognozlu meme kanseridir (4, 106). Ülserasyon cilt invazyonu neticesinde gerçekleşen bir bulgudur. Ödem, renk değişikliği gibi inflamatuvar bulgular veya ülserasyonun varlığı tümörün T4 evresinde olduğunu göstermektedir. Üst kol şişliği de lenfatik metastaz sonucu lenfatik drenajın bozulması neticesinde meydana gelen bir bulgudur (4). Literatürde var olan tüm bu hususlar çalışmamızdaki bulguları destekler niteliktedir. Tüm bu sonuçlara göre DKMM ile, meme kanseri tanısının yanı sıra, meme kanseri evresinin de öngörülebileceği ve DKMM’de ödem, renk değişikliği, ülserasyon, üst kol şişliği saptanan hastalarda ileri evre meme kanseri saptanma olasılığının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu söylenebilir ($p=0,00$).

Çalışmamızda MG duyarlılığı %89,8 olarak saptanmıştır ve histopatolojik tipler arasında MG duyarlılığı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Literatürde meme kanseri için MG duyarlılığı %70-90 arasında değişmekle birlikte bu oran dens meme parankimine sahip kadınlarda önemli bir düşüş göstermektedir (6, 36, 40, 169, 170). Çalışmamızda MG verisi olan kadınların %52,1’inde ($n=449$) dens meme parankimi saptanmıştır. En sık evre 0 (DKIS) meme kanseri tanısı alan kadınlarda dens meme parankimi mevcuttur (%61,1). 66.680 kadın üzerinde yapılan bir araştırmada, bizim araştırmamıza benzer şekilde, %47,9 oranında dens meme parankimi saptanmıştır ve bu kadınlarda MG duyarlılığı %61,5, yoğun meme parankimi olmayan kadınlarda ise %86,6 saptanmıştır (171). DKİS tanılı kadınlarda yapılan bir çalışmada ise dens meme dokusuna sahip kadın oranı %58 bulunmuştur ve bu kadınların genç yaşta, pre-menopozal ve Asyalı olma oranları daha yüksek saptanmıştır (172). Bu da Türkiye gibi genç yaşta meme kanseri görülme oranının dünya ortalamasından yüksek olduğu bir ülkede meme kanserli kadınlarda yoğun meme dokusunun yüksek oranlarda saptanmasını açıklamaktadır.

Çalışmamızda MG'de en sık saptanan lezyon asimetrik/nodüler dansite olmuştur (%61,8). Evre 0 (DKİS) dışında tüm evrelerde en sık saptanan bulgu asimetrik/nodüler dansite olmakla birlikte evre 0'da (DKİS) en sık MG bulgusu mikrokalsifikasyon olarak saptanmıştır. DKİS tanılı 190 kadında yapılan bir araştırmada en sık MG bulgusu mikrokalsifikasyon olarak saptanmış olup çalışmamızı desteklemektedir (166).

Meme USG çalışmamızda meme kanserlerinin %95,1'ini saptayabilmiştir. Yapılan çalışmalarda da meme USG duyarlılığı %80-97 arasında saptanmıştır (173, 174). Houssami ve ark.larının yaptığı çalışmada 45 yaşından genç kadınlarda meme USG'nin duyarlılığı MG'den %13,2 daha fazla saptanmıştır (175). Çalışmamızda genç kadınlarda meme kanseri görülme oranı dünya ortalamasına göre fazla olduğundan, Houssami ve ark.larının çalışmasında olduğu gibi, meme USG duyarlılığı MG'den daha fazla bulunmuştur. Histopatolojik tiplere göre incelendiğinde ise; meme USG duyarlılığı İDK'da en fazla saptanmıştır (%97,4). Bununla birlikte İLK+İMK, DKİS tanılarında da benzer duyarlılığa sahiptir (%95,7, %94,4). Meme USG'de en sık saptanan bulgu literatürde sıklıkla tanımlanana benzer olarak hipoeoik düzensiz kenarlı nodüler lezyondur (176).

MG ve DKMM verisi olan 521 olgunun %79,8'i (n=416) hem MG hem DKMM ile tespit edilmişken; %10,0'u (n=52) sadece MG ile, %9'u (n=47) ise sadece DKMM ile saptanmıştır. Yüzde 1,2'sine (n=6) ise her iki yöntemle de tanı konamamıştır. Bu verilere göre DKMM ile saptanamayan kanserlerin (n=58) %89,8'i (n=52) MG ile saptanmıştır. MG ile saptanamayan kanserlerin (n=53) ise %88,7'si (n=47) DKMM ile saptanmıştır. DKMM ve MG'nin meme kanseri tanısında duyarlılıkları benzerdir (%88,9, %89,8, p=1,000). Çalışmamıza göre DKMM yapılmasaydı meme kanserlerinin %9,0'u (n=47) gözden kaçacaktı. TKMM'nin kılavuzlardan çıkarılmasının en önemli sebeplerinden biri tüm kadınların MG taramasına erişiminin olduğu düşüncesidir (57). Bununla birlikte MG ile gözden kaçan kanserlerin tespitinde de KMM'nin faydalı olabileceği çalışmamızda saptanmıştır. Benzer şekilde 2016'da yapılan bir çalışmada meme kanserlerinin %8,7'sinin sadece KMM ile saptanmış olduğu ve tek başına MG yapılsaydı gözden kaçacağı raporlanmıştır (40). MG taraması yapılan kadınlarda %10-17 oranında palpe edilebilen kanserlerin atlandığı saptanan çalışmalar da mevcuttur (38, 61, 162). Ayrıca Japonya'da yapılan bir çalışmada 60-70 yaş arasında KMM'nin katkısı çok az (%1,0-2,7) olduğundan göz ardı edilebileceği, ancak bu yaş grubu dışındakilerde meme kanserinin erken tanısı için KMM'nin MG'ye %3,3-7,7 kadar katkı sağladığı ve KMM'nin eklenmesi gerektiği ileri

sürülmüştür (43). Kanada’da yapılan bir çalışmada ise KMM ile tespit edilen kanserlerin %83,6-88,6’sının MG ile de tespit edildiği, MG ile tespit edilen kanserlerin ise sadece %31,7-37,2’sinin KMM ile de tespit edilebildiği ve KMM’nin MG’ye eklenmesinin erken evre meme kanserlerinin tespitine %2-6 oranında katkı sağladığı saptanmıştır. Bu çalışmaya göre KMM’nin MG’ye eklenmesi ile 100.000 taramada 3-10 adet erken meme kanseri daha saptanabilmiş olup KMM’nin taramaya katkısı minimal gibi gözükse de önemli olduğu vurgulanmıştır. Bunun yanı sıra sevk miktarını, dolayısıyla sağlık yükünü arttırdığından dolayı KMM’nin MG’ye eklenmesinin yarar ve zararları toplum bazında düşünülerek karar verilmesi gerektiği belirtilmektedir (47). Tüm bu veriler ışığında vurgulanan önemli konulardan biri de memede herhangi bir semptom varlığında görüntüleme yöntemlerinden önce mutlaka KMM yapılması gerektiğidir. Çünkü yapılan bir çalışmada memede kitle şikayetiyle gelen hastaların yaklaşık %11’inde, kitle dahil herhangi bir semptomla gelen hastaların ise %4’ünde meme kanseri olduğu saptanmıştır (48). Nitekim bizim çalışmamız dahil olmak üzere yapılan çeşitli çalışmalarda tümörlerin yaklaşık %7-17’sinin sadece KMM ile saptanmış olması bu durumun önemini açıkça ortaya koymaktadır (38, 40, 43, 61, 162).

Meme USG ve DKMM verisi olan 998 olgunun %86,5’i (n=863) hem meme USG hem DKMM ile tespit edilmişken; %3,3’ü (n=33) sadece DKMM ile, %8,6’sı (n=86) sadece meme USG ile saptanmıştır. %1,6’sına (n=16) ise her iki yöntemle de tanı konamamıştır. Bu verilere göre DKMM ile saptanamayan kanserlerin (n=102) %84,3’ü (n=86) meme USG ile saptanmıştır. Meme USG ile saptanamayan kanserlerin (n=49) ise %67,3’ü (n=33) DKMM ile saptanabilmiştir. DKMM duyarlılığı %89,8 iken meme USG duyarlılığı %95,1 saptanmıştır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (p=0,000). Meme USG; kistik ve solid lezyon ayırımında kullanılan primer tanı yöntemidir. Ayrıca yoğun meme parankimine sahip kadınlarda meme kanseri tanısında MG’den daha üstündür. Çalışmamızda da belirtildiği gibi olguların yaklaşık yarısında dens meme parankimi tespit edilmiştir ve bu durumda USG duyarlılığının MG’den ve MG ile benzer duyarlılıkta olduğu saptanan KMM’den yüksek bulunması olağandır. Taramada meme USG’nin MG’ye olan katkısını araştırmak için 2.809 kadında yapılan bir çalışmada duyarlılığı %13 arttırdığı, küçük ve okült kanserlerin tespitini arttırmada katkıda bulunduğu, fakat yanlış pozitiflik oranını ve gereksiz biyopsi oranını da arttırdığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada 1000 kadında 3 kanser daha fazla yakalamak için 31 kadına gereksiz biyopsi yapıldığı raporlanmıştır. Meme USG’nin toplum bazlı taramada uygulaması zor, maliyeti yüksek olduğu; sadece

meme kanseri açısından yüksek riskli kadınlarda uygulanmasının uygun olabileceği belirtilmektedir (23).

Çalışmamızda tedavi ile ilgili bulgular incelendiğinde; %67,8'ine KT, %82,2'sine hormonoterapi, %70,4'üne RT, %16,1'ine hedefe yönelik tedavi verildiği tespit edilmiştir. Uygulanan cerrahi yöntemlere bakıldığında ise %44,2'sine modifiye radikal mastektomi (MRM), %42,7'sine MKC, %8,7'sine basit mastektomi uygulanmıştır. Yüzde 4,4'ü ise ileri yaş, ileri evre, komorbidite veya tedaviyi reddetme gibi sebeplerle herhangi bir cerrahi yöntemle tedavi edilmemiştir. Özmen ve ark.ları tarafından yapılan araştırmada meme kanseri hastalarının %47,8'ine MRM, %39,3'üne MKC, %11,5'ine basit mastektomi yapıldığı; ayrıca 2000 yılı öncesinde MKC %25 oranda yapılırken 2000 yılı sonrasında %45 oranda MKC yapıldığı ve buna bağlı olarak MRM oranlarının düştüğü tespit edilmiştir. Bu veriler bizim çalışmamızdaki bulguları da destekler niteliktedir (155).

Bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılan veri tabanında kaydedilmiş olan değişkenlerle sınırlı olan retrospektif çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttu. Veriler tek bir merkezden elde edildi ve MG ve meme USG verileri 4-15 yıllık tecrübeye sahip radyologların raporlarından elde edilmiştir. DKMM ise 5-22 yıllık tecrübeye sahip genel cerrahi uzmanları tarafından gerçekleştirildi. DKMM duyarlılığı uygulayan hekimin tecrübesine bağlı olarak büyük değişiklik gösterebileceğinden bu husus göz önünde bulundurulmalıdır. Veri tabanında pre-menopozal veya post-menopozal bilgisi çoğu hastada kaydedilmediğinden çalışmamızda bu konuda etkin bir inceleme yapılamamıştır. Ayrıca tanı yöntemlerinin duyarlılığı dens meme parankimine göre ve yaşa göre sınıflandırılarak incelenmemiştir. Bu çalışma ile DKMM'nin duyarlılığını belirlemekle birlikte meme kanseri tanısındaki yanlış pozitiflik oranı ve mortalitedeki etkisi incelenememiştir.

Tüm bunların yanı sıra çalışmamız, KMM bulgularını ayrıntılı bir şekilde inceleyen ve tek başına MG ile tespit edilemeyen kanser oranını tespit ederek Türkiye'de KMM'nin önemini vurgulayan bir rapor olma niteliği taşımaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm dünyada kadınlarda en sık görülen malignite olan meme kanserinin erken tanısı; tedavideki başarının artması, toplum sağlığı ve sağlık kaynaklarında yol açtığı maliyet açısından büyük öneme sahiptir.

Meme kanserinde erken tanı amacıyla yaygın olarak kullanılan yöntemler; MG, KMM ve KKMM'dir. MG'nin meme kanseri mortalitesini ve ileri evre meme kanserinde azalmayı sağladığı kanıtlanmıştır ve meme kanseri taramasında evrensel olarak kabul gören tek yöntem MG'dir. Bununla birlikte KMM ve KKMM'nin meme kanseri tanısındaki etkinliği ile ilgili kanıtlar yetersizdir. Birçok çalışmada, gerek popülasyonun özelliklerine bağlı olarak gerek KMM uygulayan sağlık personelinin tecrübesine bağlı olarak, KMM etkinliği hakkında çok farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu sorundan yola çıkarak KMM'nin meme kanseri tanısındaki etkinliğini araştırmak amacıyla yapmış olduğumuz bu araştırmada, DKMM ile meme kanserlerinin %88,9'una tanı konabildiği tespit edilmiştir. Ayrıca tanısal amaçlı yapılan MG ile DKMM'nin meme kanseri tanısındaki duyarlılığının benzer olduğu ve %9,0'unun MG ile tespit edilemediği halde tek başına DKMM ile tespit edilebildiği saptanmıştır. Bu sebeple herhangi bir semptomla gelen hastaya, görüntüleme yöntemlerinden önce mutlaka DKMM yapılması gerektiği çalışmamızla desteklenmiştir.

Ülkemizde meme kanseri tanısı anında ilk şikayet, çalışmamızda da tespit ettiğimiz üzere, memede ele gelen kitledir. Tanı anında asemptomatik, sadece kontrol amaçlı başvuru yüzdesi sadece %14,4'tür. Bu sebeple kişilerin KKMM açısından eğitilmeleri, kendi meme yapılarını tanımaları, bir değişiklik fark ettiklerinde sağlık kurumlarına vakit geçirmeden başvurmaları konusunda eğitilmeleri önem taşımaktadır.

Retrospektif olarak yapmış olduğumuz çalışmamızda, meme kanseri tanısında DKMM duyarlılığını saptamış olmamıza rağmen; DKMM'nin özgüllüğü, yanlış pozitiflik ve negatiflik oranları çalışma tasarımının uygun olmaması nedeniyle belirlenmemiştir. Birçok çalışmada gereksiz sevk ve biyopsi oranlarında artışa sebep olabileceği için, KMM'nin yapılmasına toplum bazında düşünülerek karar verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Tasarlanacak olan bir müdahale çalışması ile meme kanseri tanısında KMM'nin etkinliği açısından karanlıkta kalan noktalar aydınlatılabilecektir.

Sonuç olarak taramaya katılımın ve meme kanseri farkındalığının az olduğu, meme kanseri tanısının sıklıkla memede ele gelen kitle şikayeti sonrası konuğu, daha ileri evre ve daha genç yaşta meme kanserinin görüldüğü toplumlarda, KMM önemini hala korumaktadır. KMM meme kanseri tanısında önemli oranda kanserin atlanmasını önleyen ve maliyeti çok düşük olan bir yöntemdir. Aile hekimleri, sorumlu oldukları popülasyondaki kadınların KKMM açısından eğitilmeleri, KMM yaparak bir patoloji saptanması durumunda st basamak tedavi kurumlarına yönlendirilmeleri, yaş gruplarına göre tarama programları konusunda eğitilmeleri ve tarama icin ynlendirilmelerinden sorumlu olmalıdırlar.



7. KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü. Mortality and burden of disease. DSÖ, editor. Geneva, Switzerland 2009. s. 51-3.
2. Breast Cancer Community. U.S. Breast Cancer Statistics Ardmore, PA, USA 2021 Erişim: https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics.
3. Helzlsouer KJ. Epidemiology, prevention, and early detection of breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 1994;6(6):541-8.
4. Parker CC, Damodaran S, Bland KI, Hunt KK. The Breast. In: Brunnicardi FC, editor. *Schwartz's Principles of Surgery 11th Editin*: McGraw Hill; 2019. p. 541-612.
5. Sabel MS. Principles of Breast Cancer Screening. In: Sabel MS, editor. *Essentials of breast surgery*. Philadelphia, ABD: Mosby Elsevier; 2009. p. 19-40.
6. Scheer I, Frischbier H. Breast Cancer Screening Projects: Results. In: Friedrich M, Sickles EA, editors. *Radiological Diagnosis of Breast Diseases*. Berlin, Almanya: Springer-Verlag; 2000. p. 333-46.
7. Aksoy F. Meme kanserinde epidemiyoloji risk faktörleri ve genetik/ailesel yatkınlık. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı; 2020. s. 1-2.
8. Özbaş S, Boylu Ş, Soyder A. Meme Kanseri Epidemiyolojisi. In: Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, ve ark., editors. *Meme Hastalıkları Kitabı 2Baskı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. s. 149-50.
9. Ellis H, Calne SR, Watson C. The breast. In: Ellis H, Calne SR, Watson C, editors. *General Surgery Lecture Notes 13th Edition*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. 295-309.
10. Vogel VG. Epidemiology of Breast Cancer. In: Bland KI, Copeland III EM, Gradishar WJ, Klimberg VS, editors. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases 5th Ed*. Philadelphia, ABD: Elsevier; 2018. p. 207-18.
11. International Agency for Research on Cancer. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN. Lyon, Fransa: WHO; 2020.
12. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN, 2020 Population Fact Sheets. WHO; 2021.
13. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanseri İstatistikleri, 2016. Ankara; 2019.
14. 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.
15. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2205-40.
16. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1916-23.
17. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma GvSTDDb. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. Ankara 2020.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*. 1996;347(9017):1713-27.

19. 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;26 Suppl 5:v8-30.
20. Helvie MA, Patterson SK. Imaging Analysis: Mammography. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Disease of the breast.* Philadelphia, ABD: Wolters Kluwer Health; 2014. p. 106-22.
21. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg.* 2003;237(4):474-82.
22. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9382):419-27.
23. Berg WA. Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer. *JAMA.* 2008;299(18):2151.
24. Bleicher RJ. Management of the palpable breast mass. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Disease of the breast.* Philadelphia, ABD: Wolters Kluwer Health; 2014. p. 29-37.
25. Özbaş S, Boylu Ş, Soyder A. Meme Kanserinde Risk Faktörleri. In: Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, ve ark., editors. *Meme Hastalıkları Kitabı 2. Baskı.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. s. 151-8.
26. Hildebrand JS, Gapstur SM, Campbell PT, Gaudet MM, Patel AV. Recreational Physical Activity and Leisure-Time Sitting in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2013;22(10):1906-12.
27. Kapil U, Bhadoria AS, Sareen N, Singh P, Dwivedi SN. Reproductive factors and risk of breast cancer: A Review. *Indian J Cancer.* 2014;51(4):571-6.
28. Doğan L. Meme Kanserinde Tanı. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi: Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı; 2020. s. 24-8.
29. Khatib OM, Modjtabai A. Guidelines for the early detection and screening of breast cancer 2006 [updated 2017]. Kahire, Mısır: Dünya Sağlık Örgütü Ortadoğu Ofisi.; 2017.
30. Çakır S, Kafadar MT, Arslan ŞN, Türkan A, Kara B, İnan A. Review of risk factors in women diagnosed with breast cancer in the light of current data. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Journal of Medicine.* 2016;2(3):186-94.
31. Mallory MA, Golshan M. Examination Techniques: Roles of the Physician and Patient in Evaluating Breast Disease. In: Bland KI, Copeland III EM, Gradishar WJ, Klimberg VS, editors. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases 5th Ed.* Philadelphia, ABD: Elsevier; 2018. p. 331-6.
32. Gümüşlü H. Memenin Fizik Muayenesi. In: Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, ve ark., editors. *Meme Hastalıkları Kitabı 2. Baskı.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. s. 27-32.
33. Bassett LW, Lee-Felker S. Breast Imaging Screening and Diagnosis. In: Bland KI, Copeland III EM, Gradishar WJ, Klimberg VS, editors. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases 5th Ed.* Philadelphia, ABD: Elsevier; 2018. p. 337-61.
34. D'Orsi C, Sickles E, Mendelson E, Morris E. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, ABD: American College of Radiology; 2013.
35. Gençtürk N. Meme kanserinde korunma. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2007;10(4):72-82.
36. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Post-traumatic, Post-surgical, and Post-therapeutic Changes. In: Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I, editors.

Diagnostic Breast Imaging 2nd edition. Stuttgart, Almany: Georg Thieme Verlag; 2001. p. 339-74.

37. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(18):1490-9.

38. Nelson AL. Controversies regarding mammography, breast self-examination, and clinical breast examination. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(3):413-27.

39. Nelson HD. Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine.* 2009;151(10):727.

40. Provencher L, Hogue JC, Desbiens C, Poirier B, Poirier E, Boudreau D, et al. Is Clinical Breast Examination Important for Breast Cancer Detection? *Current Oncology.* 2016;23(4):332-9.

41. Albeshan SM, Hossain SZ, Mackey MG, Brennan PC. Can Breast Self-examination and Clinical Breast Examination Along With Increasing Breast Awareness Facilitate Earlier Detection of Breast Cancer in Populations With Advanced Stages at Diagnosis? *Clinical Breast Cancer.* 2020;20(3):194-200.

42. Panieri E. Breast cancer screening in developing countries. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2012;26(2):283-90.

43. Ohta K, Kasahara Y, Tanaka F, Maeda H. Is clinical breast examination effective in Japan? Consideration from the age-specific performance of breast cancer screening combining mammography with clinical breast examination. *Breast Cancer.* 2016;23(2):183-9.

44. Pegram MD, Takita C, Casciato DA. Breast Cancer. In: Casciato DA, Territo MC, editors. *Manual of Clinical Oncology 7th Edition.* Philadelphia, ABD: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 285-319.

45. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *Jama.* 1999;282(13):1270-80.

46. Fenton JJ, Rolnick SJ, Harris EL, Barton MB, Barlow WE, Reisch LM, et al. Specificity of Clinical Breast Examination in Community Practice. *Journal of General Internal Medicine.* 2007;22(3):332-7.

47. Bancej C, Decker K, Chiarelli A, Harrison M, Turner D, Brisson J. Original Paper: Contribution of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. *Journal of Medical Screening.* 2003;10(1):16-21.

48. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med.* 1999;130(8):651-7.

49. Chiarelli AM, Majpruz V, Brown P, Theriault M, Shumak R, Mai V. The Contribution of Clinical Breast Examination to the Accuracy of Breast Screening. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2009;101(18):1236-43.

50. Jatoi I. Screening clinical breast examination. *Surg Clin North Am.* 2003;83(4):789-801.

51. Sabel MS. Anatomy and Physiology of the Breast. In: Sabel MS, editor. *Essentials of breast surgery.* Philadelphia, ABD: Mosby Elsevier; 2009. p. 1-18.

52. Rijnsburger AJ, Van Oortmarssen GJ, Boer R, Draisma G, To T, Miller AB, et al. Mammography benefit in the Canadian National Breast Screening Study-2: A model evaluation. *International Journal of Cancer.* 2004;110(5):756-62.

53. Pisani P, Parkin DM, Ngelangel C, Esteban D, Gibson L, Munson M, et al. Outcome of screening by clinical examination of the breast in a trial in the Philippines. *International Journal of Cancer.* 2006;118(1):149-54.

54. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2002;137(5 Part 1):305-12.
55. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ : British Medical Journal.* 2014;348:g366.
56. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ.* 1992;147(10):1477-88.
57. Romanoff A, Constant TH, Johnson KM, Guadamos MC, Vega AMB, Zunt J, et al. Association of Previous Clinical Breast Examination With Reduced Delays and Earlier-Stage Breast Cancer Diagnosis Among Women in Peru. *JAMA Oncol.* 2017;3(11):1563.
58. Miller AB, Baines CJ. The role of clinical breast examination and breast self-examination. *Preventive Medicine.* 2011;53(3):118-20.
59. Kilbas Z, Yildiz R, Ozturk E. How Should the Screening Programs be planned for the Early Diagnosis of Breast Cancer? *TAF Preventive Medicine Bulletin.* 2012;11(2):225-30.
60. American Cancer Society. Breast Cancer Information & Overview. Oklahoma, USA; 2021.
61. Dünya Sağlık Örgütü. Breast cancer: prevention and control. Cenova, İsviçre; 2021.
62. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk. *JAMA.* 2015;314(15):1599.
63. Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine.* 2016;164(4):279.
64. 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, w-236.
65. Demartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. Utility of Targeted Sonography for Breast Lesions That Were Suspicious on MRI. *American Journal of Roentgenology.* 2009;192(4):1128-34.
66. Sohail S, Masroor I, Afzal S. Targeted Ultrasound of an Indeterminate Breast Lesion on Mammography: When Does It Influence Management? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(8):564-7.
67. Cabioğlu N. Memenin Anatomisi ve Fizyolojisi. In: Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, ve ark., editors. *Meme Hastalıkları Kitabı 2. Baskı.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. s. 3-16.
68. Osborne MP, Boolbol SK. Breast Anatomy and Development. In: Harris JR, Morrow M, Lippman ME, Osborne CK, editors. *Diseases of the breast 5th Edition.* Philadelphia, ABD: Wolters Kluwer Health; 2014. p. 3-14.
69. Powell R. Breast Examination. In: Walker H, Hall W, Hurst J, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations 3rd Edition.* Boston: Butterworths 1990. p. 822-6.
70. Bland KI, Copeland III EM, Klimberg VS. Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites. In: Bland KI, Copeland III EM, Gradishar WJ, Klimberg VS, editors. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases 5th Ed.* Philadelphia, ABD: Elsevier; 2018. p. 20-36.
71. Kalaycı G, Demirkol K, Ertekin C, Acarlı K. Genel Cerrahi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.

72. Tarhan ÖR, Şahin G, Söker S, Argun A, Türker AK, Üstündağ BB. Meme Hastalıkları. In: Tarhan OR, editor. Genel Cerrahi 2019. s. 187-220.
73. Cody HS, 3rd. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? Surg Oncol Clin N Am. 2010;19(3):507-17.
74. Ünal H. Selim Meme Hastalıkları. In: Ünal G, Ünal H, editors. Meme Hastalıkları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. s. 167-88.
75. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: Amin M, Edge S, Greene F, Byrd D, Brookland R, Washington M, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition: Springer International Publishing; 2017. p. 589-636.
76. Urbanski S, Jensen H, Cooke G, McFarlane D, Shannon P, Kruikov V, et al. The association of histological and radiological indicators of breast cancer risk. British Journal of Cancer. 1988;58(4):474-9.
77. Vural S, Onuray F, Dalkılıç G, Tunçay E, Baştürk E. Approach to the patients with the symptom of palpable mass in their breasts and how many of them really have a mass? South Clin Ist Euras. 2003;14(3):167-9.
78. Kılbaş Z, Duran E. Meme Kanseri. In: Aydoğan Ü, Koç B, Sarı O, editors. Temel Aile Hekimliği. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. s. 375-6.
79. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu. Meme Kanseri Eğitim Modülü-Uzman Hekim. Eğitim Modülleri 2011.
80. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2016;66(1):7-30.
81. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. Cell Biochem Biophys. 2015;72(2):333-8.
82. Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The lifetime risk of developing breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85(11):892-7.
83. Silva OE, Zurrida S. Risk Factors. In: Silva OE, Zurrida S, editors. Breast Cancer: A Practical Guide 3rd Edition. Philadelphia, ABD: Silva Publications&Elsevier; 2005. p. 26-53.
84. Cancer Research UK. Family history of breast cancer and inherited genes: Cancer Research UK; 2020 Erişim: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/risks-causes/family-history-and-inherited-genes>.
85. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer: NICE; 2019 25 June 2013.
86. Pharoah PDP, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BAJ. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Cancer. 1997;71(5):800-9.
87. Slattery ML, Kerber RA. A Comprehensive Evaluation of Family History and Breast Cancer Risk: The Utah Population Database. JAMA. 1993;270(13):1563-8.
88. Polyak K. Breast cancer gene discovery. Expert Reviews in Molecular Medicine. 2002;4(18).
89. Campbell JB. Breast cancer-race, ethnicity, and survival: a literature review. Breast Cancer Res Treat. 2002;74(2):187-92.
90. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: Potential Diagnostic and Therapeutic Applications. The Oncologist. 2004;9(4):361-77.
91. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. Cancer Treatment Reviews. 2000;26(4):291-302.

92. Liu Y, Colditz GA, Rosner B, Berkey CS, Collins LC, Schnitt SJ, et al. Alcohol Intake Between Menarche and First Pregnancy: A Prospective Study of Breast Cancer Risk. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(20):1571-8.
93. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. *Women's Health*. 2015;11(1):65-77.
94. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2006;7(11):910-8.
95. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of Breast Cancer Risk in Women With Atypia: A Mayo Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(19):2671-7.
96. Manjer J, Berglund G, Bondesson L, Garne JP, Janzon L, Malina J. Breast cancer incidence in relation to smoking cessation. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;61(2):121-9.
97. Casey PM, Cerhan JR, Pruthi S. Oral Contraceptive Use and the Risk of Breast Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83(1):86-91.
98. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(23):2228-39.
99. Fagundo-Rivera J, Gómez-Salgado J, García-Iglesias JJ, Gómez-Salgado C, Camacho-Martín S, Ruiz-Frutos C. Relationship between Night Shifts and Risk of Breast Cancer among Nurses: A Systematic Review. *Medicina*. 2020;56(12):680.
100. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2005;41(13):2023-32.
101. Koo MM, Von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiology*. 2017;48:140-6.
102. Sayek İ. *Temel Cerrahi El Kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.
103. Canbulat N. Sağlık çalışanlarının meme kanseri, kendi kendine meme muayenesi ve mamografiye ilişkin sağlık inançlarının incelenmesi. *Erzurum: Atatürk Üniversitesi*; 2006.
104. Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin*. 2003;21(1):167-92.
105. Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2005;7(4).
106. Çiftçi A, Özkara A, Tursun S, Demirel B, Kekilli M. *Bütüncül Tıp (Birinci Basamakta ve Aile Hekimliğinde Güncel Tanı-Tedavi)*. 1. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020.
107. Meijnen P, Oldenburg HSA, Peterse JL, Bartelink H, Rutgers EJT. Clinical Outcome after Selective Treatment of Patients Diagnosed with Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(1):235-43.
108. Cocquyt V, Van Belle S. Lobular carcinoma in situ and invasive lobular cancer of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17(1):55-60.
109. Tavassoli FA. *Pathology Of The Breast*. 2nd Ed. Connecticut, ABD: McGraw-Hill Professional; 1999.
110. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A Comparative Analysis of Lobular and Ductal Carcinoma of the Breast: Presentation, Treatment, and Outcomes¹ ¹This study was supported by the American Cancer Society

- and the American College of Surgeons. Journal of the American College of Surgeons. 1998;186(4):416-22.
111. İlvan Ş, editor Meme Karsinomu Patolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri - 54; 2006; İstanbul.
112. Fisher ER, Kenny JP, Sass R, Dimitrov NV, Siderits RH, Fisher B. Medullary cancer of the breast revisited. Breast Cancer Res Treat. 1990;16(3):215-29.
113. Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, Valent F, Aprile G, Pertoldi B, et al. Role of mammography, ultrasound and large core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions. Oncology. 2003;65(4):311-5.
114. Çetintaş S. Meme Kanseri Kendi Kendine Muayene ve Fizik Muayene. In: Engin K, editor. Meme Kanseri: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005. s. 163-8.
115. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı. Kendi Kendine Meme Muayenesi. 2020.
116. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, Bayol U, Dede İ, Goker E, ve ark. Türkiye'de meme kanseri erken tanı ve tarama programlarının hazırlanması. 2009;5(3):125-34.
117. Emlik D. Meme Kanseri Tanısal Radyolojik Yöntemler. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi: Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı; 2020. s. 29-30.
118. Ernst MF, Roukema JA. Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. The Breast. 2002;11(1):13-22.
119. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, et al. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. Insights into Imaging. 2018;9(4):449-61.
120. Özdemir A, Kahraman E, Voyvoda N. US Screening in Asymptomatic Women with Mammographically Normal Dense Breasts. Radiological Society of North America 91st Scientific Assembly and Annual Meeting; November 27 - December 02, 2005; Chicago, Illinois 2005.
121. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. Diagnostic and Interventional Imaging. 2017;98(3):179-90.
122. Elmore JG. Screening for Breast Cancer. JAMA. 2005;293(10):1245.
123. Moore SG, Shenoy PJ, Fanucchi L, Tumei JW, Flowers CR. Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population. BMC Health Services Research. 2009;9(1):9.
124. Emlik D, Kıyak G. Meme Kanseri Biyopsi Yöntemleri. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı; 2020. s. 31-6.
125. Özmen V. Meme Kanseri Korunma. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi: Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı; 2020.
126. American Academy of Family Physicians. Summary of Recommendations for Clinical Preventive Services. Leawood KS, ABD: AAFP; 2017.
127. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. New England Journal of Medicine. 2011;364(25):2381-91.
128. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(22):1652-62.

129. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast Cancer Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women in a Randomized Trial of Raloxifene. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(23):1751-61.
130. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 2019;322(9):857.
131. Digital. N. Breast Screening Programme England, 2019-20. İngiltere: NHS; 2021.
132. 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;372(24):2353-8.
133. The Canadian Task Force on Preventive Health. Breast Cancer Update (2018) 2018 Erişim: <https://canadiantaskforce.ca/tools-resources/breast-cancer-update/>.
134. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A. Screening for Cancer: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(10):718.
135. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanseri Dairesi Başkanlığı. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları Ankara: TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanseri Dairesi Başkanlığı; 2017 Erişim: <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>.
136. Emlik D, Özmen V. Meme Kanseri Tarama. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi: Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı; 2020. s. 15-23.
137. Tesser CD, Norman AH. Differentiating clinical care from disease prevention: a prerequisite for practicing quaternary prevention. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016;32(10).
138. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective 2018.
139. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1233-41.
140. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 3.2021) 2021 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf].
141. 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 Research and Treatment*. 2009;117(1):199-204.
142. DeMichele A, Yee D, Esserman L. Mechanisms of Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2287-9.
143. Karuturi M, Valero V, Chavez-MacGregor M. Metastatic Breast Cancer. In: Kantarjian HM, Wolff RA, editors. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology 3rd Edition*. New York, ABD: McGraw-Hill Education; 2016. p. 573-98.
144. Rosenstock AS, Hortobagyi GN. Early-Stage and Locally Advanced Breast Cancer. In: Kantarjian HM, Wolff RA, editors. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology 3rd Edition*. New York, ABD: McGraw-Hill Education; 2016. p. 551-71.
145. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
146. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(4):Cd004562.

147. Karahan H, Kelicen Uğur EP. Aromatase inhibitors in breast cancer therapy. *Journal of Breast Health*. 2011;7(2):90-5.
148. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*. 2017;389(10087):2415-29.
149. Dişçi R. Temel ve Klinik Biyoistatistik. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2008.
150. Ertorsun AD, Bağ B, Uzar G, Turanoğlu MA. ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi yöntemi ile tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesi XIIÖğrenci Sempozyumu Çalışma Grubu Sunumları; 27-28 Mayıs 2010; Ankara: Başkent Üniversitesi; 2010. s. 1-7.
151. Köksal S. Klinik Araştırmalar İstanbul 2013 Erişim: <http://www.ctf.edu.tr/halk/Klinik%20Ara%C5%9Ft%C4%B1rmalar.pdf>.
152. Oberaigner W, Geiger-Gritsch S, Edlinger M, Daniaux M, Knapp R, Hubalek M, et al. Reduction in advanced breast cancer after introduction of a mammography screening program in Tyrol/Austria. *The Breast*. 2017;33:178-82.
153. Elghazaly H, Aref AT, Anderson BO, Arun B, Yip CH, Abdelaziz H, et al. The first BGICC consensus and recommendations for breast cancer awareness, early detection and risk reduction in low- and middle-income countries and the MENA region. *International Journal of Cancer*. 2021.
154. Miller AB. Practical Applications for Clinical Breast Examination (CBE) and Breast Self-Examination (BSE) in Screening and Early Detection of Breast Cancer. *Breast Care*. 2008;3(1):17-20.
155. Ozmen V, Ozmen T, Dogru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *European Journal of Breast Health*. 2019;15(3):141-6.
156. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Bethesda, MD, ABD: National Cancer Institute Division of Cancer Control and Population Sciences; 2021 Erişim: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
157. Özaydın AN, Güllüoğlu BM, Ünalın PC, Gorpe S, Cabioğlu N, Öner BR, ve ark. Bahçeşehir'de oturan kadınların meme kanseri bilgi düzeyleri, bilgi kaynakları ve meme sağlığı ile ilgili uygulamaları. *The Journal of Breast Health*. 2009;5(4):214-24.
158. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara; 2019.
159. Chen C, Cheng G, Pan J. Socioeconomic status and breastfeeding in China: an analysis of data from a longitudinal nationwide household survey. *BMC Pediatrics*. 2019;19(1).
160. Özmen V. Breast Cancer in the World and Turkey. *The Journal of Breast Health*. 2008;4(2):VII-XII.
161. Vantorpe T, Smeets A, Van Calster B, Van Hoorde K, Leunen K, Amant F, et al. Lobular and non-lobular breast cancers differ regarding axillary lymph node metastasis: a cross-sectional study on 4,292 consecutive patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;128(2):429-35.
162. Ma I, Dueck A, Gray R, Wasif N, Giurescu M, Lorans R, et al. Clinical and Self Breast Examination Remain Important in the Era of Modern Screening. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(5):1484-90.
163. Shapiro S. Periodic Screening for Breast Cancer: The HIP Randomized Controlled Trial. *JNCI Monographs*. 1997;1997(22):27-30.
164. Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian national breast screening study. *Cancer*. 1990;63(9):1816-22.

165. Cho KR, Seo BK, Kim CH, Whang KW, Kim YH, Kim BH, et al. Non-Calciified Ductal Carcinoma in Situ: Ultrasound and Mammographic Findings Correlated with Histological Findings. *Yonsei Medical Journal*. 2008;49(1):103.
166. Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology*. 1989;172(3):661-6.
167. Boulos S, Gadallah M, Neguib S, Essam E, Youssef A, Costa A, et al. Breast screening in the emerging world: High prevalence of breast cancer in Cairo. *The Breast*. 2005;14(5):340-6.
168. Moy L, Heller SL, Bailey L, D'Orsi C, Diflorio RM, Green ED, et al. ACR Appropriateness Criteria ® Palpable Breast Masses. *Journal of the American College of Radiology*. 2017;14(5):S203-S24.
169. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225(1):165-75.
170. Robertson CL. A private breast imaging practice: medical audit of 25,788 screening and 1,077 diagnostic examinations. *Radiology*. 1993;187(1):75-9.
171. Buchberger W, Geiger-Gritsch S, Knapp R, Gautsch K, Oberaigner W. Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *European Journal of Radiology*. 2018;101:24-9.
172. Gooch JC, Chun J, Kaplowitz E, Kurz E, Guth A, Lee J, et al. Breast Density in a Contemporary Cohort of Women With Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(11):3472-7.
173. Azzam H, Kamal RM, Hanafy MM, Youssef A, Hashem LMB. Comparative study between contrast-enhanced mammography, tomosynthesis, and breast ultrasound as complementary techniques to mammography in dense breast parenchyma. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;51(1).
174. Sood R, Rositch AF, Shakoor D, Ambinder E, Pool K-L, Pollack E, et al. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Global Oncology*. 2019(5):1-17.
175. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, McKessar M, Blome S, Noakes J. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative Sensitivity and Specificity of Mammography and Sonography in Young Women with Symptoms. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180(4):935-40.
176. Tiang S, Metcalf C, Dissanayake D, Wylie E. Malignant hyperechoic breast lesions at ultrasound: A pictorial essay. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2016;60(4):506-13.