



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI İLE MEME
KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN MENOPOZAL
DURUMA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Sabiha Nur ÖZMEN

Ankara, 2024

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI İLE MEME
KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN MENOPOZAL
DURUMA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Sabiha Nur ÖZMEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr.Ersin Gürkan Dumlu

Ankara, 2024

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ile Meme Kanseri Arasındaki İlişkinin Menoposal
Duruma Göre Değerlendirilmesi

Sabiha Nur ÖZMEN

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi

15 Mayıs 2024

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ersin Gürkan Dumlu

Jürilerin Ünvanı/Adı /Soyadı/İmzası:

Doç.Dr. Ömer PARLAK

Doç.Dr. Servet KOCAÖZ

Doç.Dr. Mustafa DÖNMEZ

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Tıpta Uzmanlık derecesi için
gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Mayıs 2024

Sabiha Nur Özmen



TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca bana bilgilerini aktaran, cerrahi eğitimime katkı sağlamış olan değerli hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma

Tez danışmanım, destek ve katkıları ile her zaman yanımda olan değerli hocam Prof.Dr. Ersin Gürkan Dumlu 'ya

Asistanlık sürecim boyunca bana destek olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecinde destek olan tüm eş kıdemlerime ve sevgili kardeşim Zeynep Nur Özmen 'e

Tüm asistanlık sürecim boyunca ve tez sürecinde desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Tuba Uğur Tuzcu' ya

Desteklerini her zaman hissettiğim, bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip sevgili anne ve babama

Teşekkürü borç bilirim...

Sabiha Nur Özmen

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Memenin Embriyolojisi.....	3
2.2. Meme Anatomisi.....	3
2.1.1. Memenin Vasküler Anatomisi.....	4
2.1.2. Memenin Lenfatik Drenajı.....	5
2.3. Meme Yapısını ve Gelişimini Etkileyen Hormonlar.....	6
2.4. Meme Kanseri.....	8
2.4.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	8
2.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri.....	9
2.4.2.1. Değişirilemeyen Risk Faktörleri.....	9
2.4.2.1.1. Kadın Cinsiyet.....	9
2.4.2.1.2. İleri Yaş.....	10
2.4.2.1.3. Aile Öyküsü.....	10
2.4.2.1.4. Genetik Mutasyon.....	11
2.4.2.1.5. İrk/Etnik Köken.....	12
2.4.2.1.6. Reprodüktif Öykü.....	13
2.4.2.1.7. Meme Dansitesi.....	13
2.4.2.1.8. Meme Kanseri Öyküsü ve Benign Meme Hastalıkları.....	14
2.4.2.1.9. Radyoterapi Öyküsü.....	15
2.4.2.2. Değişirilebilen Risk Faktörleri.....	15
2.4.2.2.1. Fiziksel Aktivite.....	15
2.4.2.2.2. Vücut Kitle indeksi (VKİ).....	16

2.4.2.2.3. İlaçlar.....	16
2.4.2.2.4. Alkol Alımı.....	17
2.4.2.2.5. Sigara Tüketimi.....	17
2.4.2.2.6. Yetersiz Vitamin Alımı.....	17
2.4.2.2.7. Yapay Işığa Aşırı Maruz Kalma.....	18
2.4.2.2.8. İşlenmiş Gıda Tüketimi ve Diyet.....	18
2.4.2.2.9. Kimyasal Maddelere Maruz Kalma.....	18
2.4.3. Meme Kanseri Tarama ve Tanı.....	20
2.4.3.1. Meme Kanseri Tarama.....	20
2.4.3.2. Meme Kanseri Tanı.....	21
2.4.3.2.1. Anamnez ve Meme Muayenesi.....	22
2.4.3.2.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	22
2.4.3.2.3. Doku tanısı / Biyopsi.....	24
2.4.4. Meme Kanseri Evreleme.....	24
2.4.5. Meme Kanseri Tedavi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Olguların Seçilmesi.....	27
3.2. Dışlanma Kriterleri.....	28
3.3. Değerlendirilen Parametreler.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKLAR.....	35
8. EKLER.....	40
Ek-1. Etik Kurul.....	47
Ek-2. Özgeçmiş.....	50

ÖZET

Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ile Meme Kanseri Arasındaki İlişkinin Menopozal Duruma Göre Değerlendirilmesi

Giriş: Meme kanseri, dünyada ve Türkiye 'de kadınlar arasında en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserdir. Türkiye ve dünya genelinde artan insidansı nedeniyle olası risk faktörlerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Tiroid ve memenin her ikisi de hormonal olarak hipotalamus-hipofiz-bez eksenini tarafından düzenlenir. Bu benzer hormonal düzenleme tiroid fonksiyon bozuklukları ile meme kanseri arasında olası ilişkileri meydana getirmektedir. Tiroid fonksiyon bozuklukları ile meme kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesi olası risk analizi ve önleyici çalışmalar açısından önemlidir. Bununla birlikte hipotiroidi ve hipertiroidin meme kanseri riski üzerindeki etkisi ve menopozal ilişkisi henüz aydınlatılmamıştır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, meme kanseri hastalarının tiroid fonksiyon test sonuçlarını menopozal durumuna göre karşılaştırarak meme kanseri riski üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine Şubat 2019-Ekim 2023 yılları arasında başvuran ve meme kanseri tanısı alan kadın hastalar dahil edildi. Primer tanısı hastanemizde konulmamış ve nüks ile başvuran hastalar, erkek hastalar ve sistemsel bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Araştırmaya dahil edilen hastaların Ankara Bilkent Şehir Hastanesi veri sisteminde yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri ,postoperatif patoloji ,tanısal biyopsi patolojik değerlendirilmesi ve preoperatif kan tablosundaki tiroid fonksiyon testi(sT4,sT3 ve TSH) sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 1469 hasta premenopozal ve postmenopozal olarak iki gruba ayrıldı .Tiroid fonksiyon testi sonuçları ,ötiroidi, hipertiroidi ve hipotiroidi olarak sınıflandırıldı. Premenopozal ve postmenopozal grup tiroid fonksiyon testleri sınıflandırılarak her iki grup kendi içerisinde olası ilişki açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 532 (%36,2) hasta premenopozal ,937 (%63,8) hasta postmenopozal dönemde tanı almıştı. Hastaların yaş ortalaması 56,43 'tür. Değerlendirilen hastaların %16,7 sinin hipotiroidi ,%2,2 sinin hipertiroidi tanısı

mevcuttu..1191 hasta(%81,1) ötiroidikti. Ortalama TSH değeri 2,04 mUI/ml, sT3 değeri 3,01 pg/ml, sT4 değeri 1,23 ng/dl idi. Hastaların klinikopatolojik verileri ve menopozal durum arasındaki ilişki değerlendirildiğinde premenopozal kadınlarda ortalama sT3 değeri 3,1 pg/dl, sT4 değeri 1,1 ng/dl TSH değeri 1,5 mIU/ml olarak ölçüldü. Bu değerler postmenopozal kadınlarda sT4 değeri 1,1 ng/dl ,sT3 değeri 3 pg/dl, TSH değeri 1,6 mIU/ml olarak değerlendirildi. TSH değerleri ile menopozal durum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0.332$) . Hipotiroidi hastalarının %71,5 i, hipertiroidi hastalarının %75 i postmenopozal olarak izlendi. Hipotiroidi ve hipertiroidi arasında yapılan regresyon analizinde ötiroidik hastaları referans grup kabul ettiğimizde %73,5 doğruluk oranı ile postmenopozal gruptaki hastaların hipotiroidik olma olasılığını daha yüksek bulunmadı. Hipertiroidi ve postmenopozal dönem arasında ise bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda tiroid fonksiyon bozuklukları ile meme kanseri arasında, özellikle hipotiroidi tanılı postmenopozal kadınlarda daha belirgin olmak üzere ilişki olduğu izlendi. Çalışma verilerimizin retrospektif incelemelere dayalı olması nedeniyle hastalık seyri ve prognoz üzerine etkisi değerlendirilememektedir. Bu nedenle tiroid fonksiyon bozukluklarının premenopozal ve postmenopozal kadınlarda prognoza, hastalık seyrine etkisinin değerlendirilmesi ile, hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarının meme kanseri riski açısından uzun süreli takiplerini içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, tiroid fonksiyon bozuklukları, menopoz, hipotiroidi, hipertiroidi

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Thyroid Dysfunction and Breast Cancer According to Menopausal Status

Background: Breast cancer is the most common cancer and the leading cause of death among women in the world and in Turkey. Due to its increasing incidence in Turkey and worldwide, it is important to identify possible risk factors. The thyroid and breast are both hormonally regulated by the hypothalamus-pituitary-gland axis. Determining the relationship between thyroid dysfunctions and breast cancer is important in terms of risk analysis and preventive studies. However, the effect of hypothyroidism and hyperthyroidism on breast cancer risk and the menopausal relationship have not yet been elucidated.

Aim: The aim of this study was to compare thyroid function test results of breast cancer patients according to menopausal status and to evaluate the effect on breast cancer risk.

Methods: Our study included female patients who were admitted to the General Surgery Clinic of Ankara Bilkent City Hospital between February 2019 and October 2023 and diagnosed with breast cancer. Patients whose primary diagnosis was not made in our hospital and who presented with recurrence, male patients and patients whose systemic information could not be accessed were excluded from the study. Demographic information such as age, gender, postoperative pathology, diagnostic biopsy pathologic evaluation and thyroid function test (sT4, sT3 and TSH) results in the preoperative blood table were retrospectively evaluated in the data system of Ankara Bilkent City Hospital. The 1469 patients included in the study were divided into two groups as premenopausal and postmenopausal. Thyroid function test results were classified as euthyroidism, hyperthyroidism and hypothyroidism. Thyroid function tests of premenopausal and postmenopausal groups were classified and both groups were evaluated in terms of possible relationship

Results: Included in the study, 532 (36.2%) patients were diagnosed in premenopausal period and 937 (63.8%) patients were diagnosed in postmenopausal period. The mean age of the patients was 56.43 years. Hypothyroidism was diagnosed in 16.7% and hyperthyroidism in 2.2% of the evaluated patients. 1191 patients (81.1%) were euthyroid. The mean TSH value was 2.04 mUI/ml, sT3 value was 3.01 pg/ml, sT4

value was 1.23 ng/dl. When the relationship between clinicopathological data and menopausal status was evaluated, the mean sT3 value was 3.1 pg/dl, sT4 value was 1.1 ng/dl and TSH value was 1.5 mIU/ml in premenopausal women. These values were evaluated as sT4 value 1,1 ng/dl, sT3 value 3 pg/dl, TSH value 1,6 mIU/ml in postmenopausal women. There was no statistically significant relationship between TSH values and menopausal status ($p=0.332$). 71.5% of hypothyroid and 75% of hyperthyroid patients were postmenopausal. In the regression analysis between hypothyroidism and hyperthyroidism, when we accepted euthyroid patients as the reference group, the **probability** of being hypothyroid was not higher in the postmenopausal group with an accuracy rate of 73.5%. No relationship was found between hyperthyroidism and postmenopausal period

Conclusion: In our study, we observed an association between thyroid dysfunction and breast cancer, especially in postmenopausal women with hypothyroidism. Since our study data are based on retrospective examinations, the effect on disease course and prognosis cannot be evaluated. Therefore, prospective studies are needed to evaluate the effect of thyroid dysfunctions on prognosis and disease course in premenopausal and postmenopausal women and to follow up hypothyroid and hyperthyroid patients in terms of breast cancer risk.

Keywords: Breast cancer, thyroid dysfunction, menopause, hypothyroidism, hyperthyroidism

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACS : American Cancer Society

ADH	: Atipili Duktal Hiperplazi
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALH	: Atipili Lobüler Hiperplazi
ASM	: Aile Sağlığı Merkezi
BIRADS	: Breast Imaging and Reporting Data Systems
DDT	: Diklorodifeniltrikloroetan
DES	: Dietilstilbesterol
DKIS	: Duktal Karsinoma İn Situ
ER	: Östrojen Reseptörü
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2
HRT	: Hormon Replasman Terapisi
IARC	: International Agency for Research on Cancer
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KETEM	: Kanser Erken Teşhis ve Eğitim Merkezleri
KİB	: Kalın İğne Biyopsisi
MG	: Mamografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
PCB	: Poliklorlu Bifenil
PR	: Progesteron Reseptörü
sT3	: Serbest Triyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
TNM	: Tümör-Nodül-Metastaz
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TSM	: Toplum Sağlığı Merkezi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VYB	: Vakum Yardımlı Biyopsi
WHI	: Women's Health Initiative
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Meme Dokusunun Arteriyel Kanlanması	5
Şekil 2.2. Memenin Lenfatik Drenajı	6

Şekil 2.3. *BI-RADS Sınıflandırmasına Göre Meme Dansitesi: A- Neredeyse Tamamen Yağ (%25 ve Daha Az Fibroglandüler Doku), B-Dağılmış Fibroglandüler Doku (%26-50 Arası), C- Heterojen Dens (%51- %75) ve D- Aşırı Dens (%75 Üzeri) 14*



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. <i>Meme Dokusu Gelişimini Etkileyen Hormonlar</i>	7
Tablo 2.2. <i>Meme Kanserinin Değişirilebilir ve Değişirilemeyen Risk Faktörleri</i>	9
Tablo 2.3. <i>Meme Kanseri İlişkili Yüksek Penetranslı Genler ve İlişkili Sendromlar</i>	12
Tablo 2.4. <i>Meme Kansesinde Kullanılan Risk Faktörü Modelleri</i>	19
Tablo 2.5. <i>Dünyadaki Çeşitli Ülkelerin 2015 Yılında Yayınlanan Makalelere Göre Meme Kanseri Tarama Programı</i>	20
Tablo 2.6. <i>BIRADS Kategorileri, Kategorilere Yaklaşım ve Malignite Gelişme Oranları Tablosu</i>	22
Tablo 2.7. <i>Meme Kansesinde TNM Tanımlamaları</i>	24
Tablo 2.8. <i>Meme Kanseri Klinik ve Anatomik Evreleme</i>	24
Tablo 2.9. <i>Meme Kanseri Moleküler Subtip Sınıflama</i>	25
Tablo 2.10. <i>Meme Kanseri Tedavisi</i>	26
Tablo 4.1. <i>Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Verilerinin Değerlendirilmesi</i>	28
Tablo 4.2. <i>Menopoz Durumu ve Klinikopatolojik Faktörler Arasındaki İlişki</i>	31
Tablo 4.3. <i>Menopoz Durumu İçin Tiroid Fonksiyonel Durumunun Tek Değişkenli Regresyon Analizi</i>	31

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. *sT3, sT4, TSH, Yaş ve Ki-67 İndeksi Normallik Pilotları Grafikleri*
29



1. GİRİŞ

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye 'de kadınlar arasında en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı IARC(International Agency for Research on Cancer) 2020 verilerine göre meme kanseri tanısı alan hasta sayısı 2.26 milyona yükselerek en yaygın kanser türü haline gelmiştir(1). Kanser Dairesi Başkanlığı 2018 yılı kanser istatistiklerine göre tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir(2).

Türkiye'de meme kanseri sıklığı artmasına rağmen, hastaların çoğunda tanı ileri evrede konulmaktadır. 20.000 hastayı içeren bir çalışmada (2019), meme kanseri tanısı konulan hastaların patolojik evre oranlarına bakıldığında; Evre 0 (DKIS) %4,7, Evre I %28,5, Evre II %48,3, Evre III %14,5 ve Evre IV %4 oranındadır(3).

Meme kanserinin Türkiye ve dünya genelinde artan insidansı nedeniyle olası risk faktörlerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Endojen ve ekzojen seks hormonları, meme kanseri etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmekte olup (4),in vitro yapılan bazı çalışmalarda yüksek tiroid hormon seviyelerinin östrojen benzeri etkiye sahip olduğu gözlenmiştir(5,6).

Tiroid ve memenin her ikisi de hormonal olarak hipotalamus-hipofiz-bez ekseni tarafından düzenlenir. Bu benzer hormonal düzenleme tiroid fonksiyon bozuklukları ile meme kanseri arasında olası ilişkileri meydana getirmektedir.

2016 yılında yayınlanan bir çalışmada(7) hipertiroidili kadınlarda meme kanseri riskinde bir artış gözlenmiş olup hipotiroidili hastalarda artmış bir risk gözlenmemiştir.2022 yılında yapılan meta analizde (8) benzer şekilde hipertiroidili hastalarda kanser riskinde artış gözlenmektedir. Yine 2012 yılına yapılan çalışmada düşük serum sT4 seviyeleri ile meme kanseri riski arasında ilişki bulunmuştur (9).Tiroid fonksiyon bozuklukları ile meme kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesi olası risk analizi ve önleyici çalışmalar açısından önemlidir. Bununla birlikte hipotiroidi ve hipertiroidinin meme kanseri riski üzerindeki etkisi ve menopozal ilişkisi henüz aydınlatılmamıştır.

Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine Şubat 2019-Ekim 2023 yılları arasında başvuran ve meme kanseri tanısı alan kadın hastaları dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların Ankara Bilkent Şehir Hastanesi veri sisteminde yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, postoperatif patoloji, tanısal biyopsi patolojik değerlendirilmesi ve preoperatif kan tablosundaki tiroid fonksiyon testi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, meme kanseri hastalarının tiroid fonksiyon test sonuçlarını menopozal durumuna göre karşılaştırarak meme kanseri riski üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyolojisi

Fetal gelişimin 5.haftasında ektodermden belirginleşen 2. ventral banttan vücut duvarı boyunca aksilladan uyluğun proksimal kısmının medial yönüne kadar iki taraflı oluşan kalınlaşma alanlarına potansiyel meme bezi dokusunu temsil eden meme çıkıntıları ve süt kanalları denilir. Birçok memelide bu hat boyunca birçok meme bezi gelişir. İnsanlarda ise pektoral bölgedeki bir meme çıkıntısı dışında bu hatta gelişenlerin çoğu fetal gelişimin 9. haftasında regrese olur. Regresyon esnasında gelişen hatalar sonrasında aksesuar meme ve aksesuar meme başı oluşur. Ektoderm dokusu 15-20 adet dal şeklinde mezenkim içerisine doğru yürüyerek primer meme dokusunu meydana getirir. Bu dallardan epitelyal kordlar gelişerek, memenin destekleyici bağ dokusu ve yağ dokusunu oluşturacak mezenkim tarafından çevrelenir. Fetal yaşamın son 8 haftasında, kanallar kanalize olur ve bezin başlangıç noktasındaki epidermis, içine laktif tübüllerin açıldığı bir çukur olan meme çukurunu meydana getirir(10,11).

Areola altındaki mezenkim dokusu sirküler ve radyal kas katmanını oluşturur (10).

2. trimesterde ter bezleri, sebasöz bezler ve meme başı etrafında Montgomery bezlerine dönüşerek apokrin bezleri oluşturur. Epitelyal tomurcuklar 15-25 arası dallanma gösterir. Bu zamana kadar ki tüm değişiklikler plasental hormonların etkisi olmadan gerçekleşir 3. trimesterde bu plasental hormonlar fetal kan sirkülasyonuna girebilir ve dallanan epitelize dokuların kanalizasyonunu sağlar. Doğum sonrasında meme dokusu gelişimi vücudun büyümesiyle birlikte bir miktar daha devam eder. Erken çocukluk döneminde veziküller biraz daha kanalize olur ve dallanır ama puberteye kadar önemli bir değişiklik gelişmez(10).

2.2. Meme Anatomisi

Yetişkin kadın memesi, göğüs ön duvarının süperfasyal fasyası içinde yer alır. Memenin tabanı superiorda 2. kosta, inferiorda 6.- 7. kostaya ve medialde sternal sınır ile lateralde midaksiller çizgiye kadar uzanır. Meme tabanının üçte ikisi pektoralis

majör kasının önünde, geri kalan kısmı serratus anterior kasının önünde yer alır. Kadınların yaklaşık %95 inde aksiller fossa anterioruna kadar ilerleyen, aksiller proses veya Spence Kuyruğu olarak isimlendirilen yapı görülebilir. Bu doku derin fasyanın altında bulunan tek meme dokusudur(12,13).

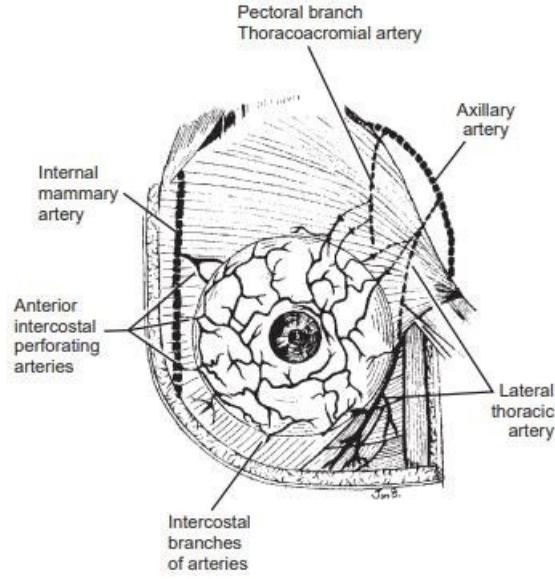
Her meme, derin fasya ile gevşek bir şekilde bağlantılı olan süperfasyal fasya içinde 15 ila 20 lobdan oluşur. Her lob laktifer sinüs aracılığı ile meme başına ayrı kanallar halinde açılır ve meme başı areola kompleksini oluşturur. Süperfasyal ve derin fasya arasında lenfatikler açısından zengin olan retromamarian boşluk bulunur(12,14).

Meme dokusunda yüzeysel ve derin olmak üzere 2 adet fasyal yapı bulunmaktadır. Yüzeysel fasya, dermisin altında; derin fasya pektoralis majör kası üzerinde yer almaktadır. Bu iki fasyal tabakayı birbirine bağlayan fibröz bantlara Cooper ligamentleri denir. Meme dokusu ise dermisin altında yüzeysel fasyada yer almaktadır Cooper'ın ligamentleri memenin şeklini almasına yardımcı olarak ve meme dokusunu cilde sabitler. Bu bağların meme kanseri hücreleri ile infiltre olması sonucunda fizik muayene bulgusu olan retraksiyon meydana gelir(10,15).

2.1.1. Memenin Vasküler Anatomisi

Meme dokusu beslenmesi 3 ana arteriel yapıdan oluşur:

- Subklavian arterin dalı olan internal torasik (mamarian)arterden köken alan anterior perforan interkostal dallar, memenin medial ve merkez kısmının kanlanmasını sağlar. Bu akım memenin kan akımının yaklaşık %60'lık kısmını oluşturmaktadır.
- Aksiller arterden köken alan lateral torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dalları ve aksiller arterden gelen dallar memenin üst dış kadranının kanlanmasını sağlayarak meme kanlanmasının yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır.
- Posterior interkostal arterden gelen dallar ise memenin kalan kısmını kanlanmasını sağlamaktadır (10,12,14).



Şekil 2.1. Meme Dokusunun Arteriyel Kanlanması (10)

Meme cildinin kanlanması subdermal pleksus ile sağlanır. İnternal torasik arter, perforan dalları ve anterior interkostal dalları aracılığıyla meme başı-areola kompleksinin arteriyel kanlanmasını oluşturur(15).

Venöz drenaj areola etrafındaki pleksustan başlayarak aksiller, internal torasik ve 3 ila 5. interkostal venler aracılığıyla gerçekleşir. Venlerin seyri arteriyel yapılarla benzerdir(12,16).

2.1.2. Memenin Lenfatik Drenajı

Meme dokusunun lenfatik drenajı internal mammarian ve aksiller lenf nodlarına venöz yapılara paralel olarak seyrederek gerçekleşir. Lenfatik drenajın %75 den fazlası aksiller lenf nodlarıdır(14,15).

Memenin lenf drenajı yüzeysel ve derin pleksus sonrası genellikle 3 yol izler; en sık aksiller lenf nodları, internal torasik arter boyunca uzanan lenf nodları (internal mammarian lenf nodları) veya retromammaryan yoldan oluşur(17).

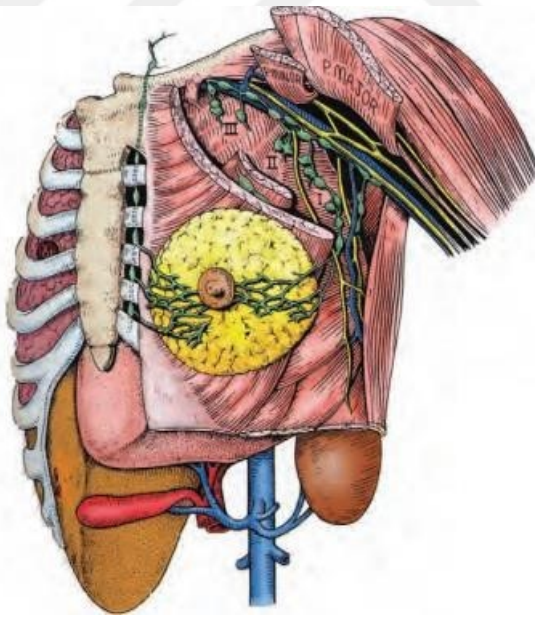
İntralobüler yerleşimli derin lenfatik kanallar, özellikle subareolar pleksusta meme başı çevresinde daha yüzeysel kutanöz lenfatik pleksus ile iletişim halindedir. Subareolar pleksustan lenfatik drenaj öncelikle aksiller lenf nodlarına olur(14). Cerrahlar tarafından tanımlanan 6 grup aksiller lenf nodu bulunur; aksiller ven

grubu ,ekternal mamarian grup, skapular grup, santral grup, subklavian grup ve interpektoral gruptur(pektoralis majör ve minör kasları arasında bulunan Rotter lenf nodları)(12,15).

Memeden aksillaya doğrudan ya da interpektoral boşluk yoluyla drenaj gösteren ek drenaj yolları tanımlanmıştır(18).

Aksiller bölge lenf nodları pektoralis minör kası ile ilişkisine göre sınıflandırılır:

- Pektoralis minör kasının laterali ve aşağısında yer alan alt grup lenf nodları (level 1)
- Pektoralis minör kasını altında yer alan lenf nodları (level 2)
- Pektoralis minör kasının üst sınırının üstünde yer alan lenf nodları (level 3)(16).



Şekil 2.2. Memenin Lenfatik Drenajı(16)

2.3. Meme Yapısını ve Gelişimini Etkileyen Hormonlar

Puberte sonrası ovulasyon ve menstrüel siklusun başlaması arasındaki luteal fazda korpus luteumdan yüksek miktarda progesteron ve östrojen salgılanmaktadır(16).

Östrojen, meme gelişiminden sorumlu ana hormondur. Duktal sistemin büyümesine ve meme uçlarının olgunlaşıp belirginleşmesini sağlayarak Duktal epitel, miyoepitelyal hücreler ve çevre stromanın çoğalmasına neden olur. Over ve daha az oranda adrenal bezlerde üretilir (19). Bununla birlikte, meme gelişimi östrojene bağlı olsa da östrojenin tek başına hiçbir etkisi olmayacaktır. Hidrokortizon, insülin veya büyüme hormonu gibi diğer hormonlar ile duktal sistemin büyümesini sağlar(10). Premenopozal kadınlarda overlerden sentezlenen östradiol en önemli östrojen iken, postmenopozal kadınlarda periferik dokularda sentezlenen östron baskındır(20).

Progesteron overlerde üretilir ve terminal kanalların ve lobulo-alveolar yapıların gelişimini indükler. Östrojen gibi progesteron da dokudaki etkisini oluşturmak için büyüme hormonları ve insülin gibi diğer hormonların varlığına ihtiyaç duyar. Hem östrojen hem de progesteron memedeki bağ dokusunu ve yağı artırarak tam gelişmiş memenin yuvarlak formunu sağlarlar(19). Progesteron aynı zaman da döllenmiş zigotun implantasyonu için endometriyumu hazırlayan ve gebeliğin sürdürülmesi için miyometriyal kontraktileti baskılayan gebelikle ilgili bir hormondur. Yüksek konsantrasyonlarda, yarı allojenik bir fetüsün reddedilmesini önleyen doğal bir immünosupresan görevi görür(21).

Meme gelişimine etkisi olan diğer hormonlar ve etkileri Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Meme Dokusu Gelişimini Etkileyen Hormonlar(19)

Hormon	Büyüme Esnasındaki Etkisi	Gebelik ve Laktasyondaki etkisi
Östrojen	Adolesan çağda duktal büyüme	Lobüloalveolar büyüme için gerekli
Progesteron	Lobüloalveolar büyüme ve diferansiyasyon için gerekli	
Glukokortikoidler	Pubertede duktal büyümeyi sağlar	Lobüloalveolar büyüme için gerekli ve laktasyonu uyarır
Büyüme Hormonu	Pubertede duktal büyümeyi sağlar	Laktasyonu uyarır ve meme epitel hücrelerinin sürvisi için gerekli
İnsülin	Meme epiteliumu ve duktal alveolar büyüme için gerekli	
Prolaktin	Pubertede duktal büyümeye katkı sağlar	Laktogenez ve laktasyonun devamı için gerekli
Human Plasental Laktojen		Alveolar büyüme ve laktogenezi uyarır
Tiroid Hormonları		Prolaktine karşı epitelial sekretuar cevabı artırır

Oksitosin

Miyoeptilyal hücrelerin
kontraksiyonunu ve süt
ejeksiyonunu sağlar

2.4. Meme Kanseri

2.4.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

2020 yılı verilerine göre kadın meme kanseri 2.26 milyon yeni vaka ile akciğer kanserinin ardından dünya çapında en sık teşhis edilen kanserdir(22). Gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek meme kanseri insidansı gözlenmesine rağmen, 2020 verilerine göre Asya ve Afrika'daki ülkeler meme kanseri ilişkili mortalitenin %63 ünü oluşturur(23,24).

Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı başlıca ölüm nedeni olup, dünya genelinde bakıldığında mortalitede 5. sırada yer alır. 2020 yılı verilerine göre global kansere bağlı ölümlerin %6,9 undan sorumludur(1,25).

Kadınlar en sık 55-64 yaş arasında meme kanseri tanısı almakta olup, ortalama tanı yaşı 61'dir(23,26). Meme kanserlerinin yaklaşık %80 i 50 yaş üstü olup, yaklaşık %40 ını 65 yaş üstü bireyler oluşturmaktadır(24). Meme kanserli bireylerin %5'inden azını 40 yaşın altındaki kadınlar oluşturur ve çoğu kanserde olduğu gibi risk yaşla birlikte artar. Ancak menopoza sonra artış hızı azalmaktadır(23,24).

Türkiye 'de kadınlarda en sık görülen ve mortaliteden sorumlu olan kanser meme kanseridir. Kadınlarda görülen kanserlerin %23 ünü oluşturmakta olup, mortalite oranı %14 tür(27). Ülkemizde 2019 yılında meme kanserine bağlı ölüm sayısı 4300 olarak bildirilmiş olup ve kadınlardaki görülme yaşının giderek daha erken yaşlara indiği belirtilmiştir(28).

Meme kanseri genetik, çevresel ve davranışsal/yaşam tarzı bileşenlerinden oluşan multifaktöriyel bir hastalıktır(26). Global olarak yaygın görülme sıklığına sahip olmasına rağmen insidans ve mortalite oranları bölgesel olarak farklılık göstermektedir(29). Bu farklılık bireyin içine bulunduğu toplumun etnik özellikleri, sosyoekonomik düzey, yaşam tarzı, genetik faktörler ve çevre gibi pek çok faktörün etkisi ile gelişmiş olabilir(23,29).

2.4.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak 2 ye ayrılır(24,30,31). Risk faktörleri Tablo 2.2’de özetlenmiştir. Ancak kadınlarda herhangi risk faktörüne sahip olmasa da meme kanseri gelişebilmektedir (26).

Tablo 2.2. Meme Kanserin Değiştirilebilir ve Değiştirilemeyen Risk Faktörleri (24)

Değiştirilemeyen Faktörler	Değiştirilebilir Faktörler
Kadın cinsiyet	Hormon replasman tedavisi
İleri yaş	Dietilstilbesterol (DES)
Aile öyküsü (meme veya over kanseri)	Fiziksel Aktivite
Genetik mutasyon	Fazla kilo/Obezite
İrk/etnik köken	Alkol
Hamilelik ve emzirme	Sigara
Menstrüel periyot ve menopoz	Yetersiz vitamin takviyesi
Meme dansitesi	Yapay ışığa aşırı maruz kalım
Daha önceki meme kanseri öyküsü	İşlenmiş gıda tüketimi
Kanser olmayan meme hastalıkları	Kimyasallara aşırı maruziyet
Radyoterapi öyküsü	Diğer ilaçlar

2.4.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

2.4.2.1.1. Kadın Cinsiyet

Kadın cinsiyet, artan hormonal uyarım ile meme kanseri riskinin artmasıyla nedeniyle en önemli risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır(24,26).Erkeklerden farklı olarak kadın meme hücreleri hormonlara (özellikle östrojen ve progesteron) ve bunların dengesindeki değişimlere karşı hassastır(24,26) . Bu nedenle dolaşımdaki östrojen ve androjenlerin fizyolojik seviyelerindeki değişimler, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski artışı arasında pozitif ilişki mevcuttur(32–34).

Meme kanserinin yaklaşık %1'i erkeklerde görülür. Bir erkeğe yaşam boyu meme kanseri teşhisi konma riski yaklaşık 1000'de 1'dir(23,24) .Erkeklerin ortalama tanı yaşı 67'dir(24).Erkeklerde meme kanseri riskini arttıran durumlar kadınlarla benzer olup şunlardır: ileri yaş, BRCA1/2 mutasyonları, artmış östrojen seviyeleri,

Klinefelter sendromu, ailede meme kanseri öyküsü, orşit, epididimit, jinekomasti, obezite, ekzojen östradiol/ testosteron kullanımı ve radyasyona maruz kalma (24,30,31).

2.4.2.1.2. İleri Yaş

Kadın cinsiyeti kadar ileri yaş da önemli bir risk faktörüdür. Meme kanserinde yaşa özgü insidans profili menopoza kadar katlanarak artar ve sonrasında daha yavaş artarak erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı meme kanseri oranlarının üst üste binmesini yansıtır(35).

Bir kadının yaşam boyu noninvaziv meme kanserine yakalanma riski 6 da 1 iken, invaziv kanser için bu oran 8 de 1 birdir(16,35). Meme kanserli hastaların yaklaşık %80'i 50 yaş üstü bireylerden oluşurken, aynı zamanda %40'tan fazlası 65 yaş üstü bireylerden oluşmaktadır (24,35). Yaşın artışıyla birlikte meme kanseri riski de artmaktadır. Bu oran yaklaşık olarak 40 yaşında %1,5, 50 yaşında %3 ve 70 yaşında %4'ten fazladır(24,36).

Meme kanserinin belirli bir moleküler alt tipleri ile hastanın yaşı arasında bir ilişki gözlemlenmiştir; agresif dirençli üçlü negatif meme kanseri alt tipi en sık 40 yaşın altındaki gruplarda daha sıklıkla tanı alırken, 70 yaşın üzerindeki hastalarda daha sıklıkla luminal A alt tipi gözlenir(37).

2.4.2.1.3. Aile Öyküsü

Aile öyküsü meme kanseri riski açısından önemli bir risk faktörüdür. Meme kanseri teşhisli hastaların yaklaşık %13-19'unun birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü mevcuttur(38). Etkilenen birinci derece akrabaların sayısı arttıkça ve etkilenen bireyler 50 yaşın altında olduğunda meme kanseri riski daha da yüksek olabilmektedir (24,39). Ailesinde meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, birinci dereceden akrabalarında meme kanseri öyküsü olan kadınlarda meme kanserine yakalanma riski neredeyse iki kat, birden fazla birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü olanlarda ise risk 3-4 kat daha

yüksektir(24,39).Aynı zamanda aile öyküsü pozitif olanlarda ikinci bir kontralateral meme kanserine yakalanma riski %50 artmıştır (39,40).

Ailede, özellikle BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları ile karakterize olan over kanseri öyküsü bulunması yüksek meme kanseri riskine neden olabilir (24,41).

2.4.2.1.4. Genetik Mutasyon

Meme kanserlerinin yalnızca küçük bir kısmı(%5-10) kalıtsal gen mutasyonlarından kaynaklanır(26). Meme kanseri ile ilişkili birçok gen olmakla birlikte yüksek penetrans ile karakterize edilen BRCA1 ve BRCA2 bu grupta yer alan en önemli genlerdir(24).Tümör supresör olarak görev alan bu genlerde oluşan mutasyon hem erkeklere hem kadınları etkilemekte olup bu mutasyonun görülme oranı yaklaşık olarak 500 de 1dir (26,42). Diğer yüksek penetrans genler TP53,PTEN,CDH1 VE STK11 dir (24,26,43) (Tablo 2.3). Orta derecede meme kanseri riskini artıran gen mutasyonları ise ATM, CHEK2 ve PALB2 gen mutasyonlarıdır. Ayrıca, çok sayıda düşük riskli gen mutasyonları (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) tanımlanmış olup, bunların klinik önemleri tartışmalıdır (26,44,45).

Yapılan araştırmalara göre BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonlarını taşıyan kadınların yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %85'tir. Ayrıca, bu kalıtsal mutasyonları taşıyanların yaşamlarının erken dönemlerinde meme kanserine yakalanma riski diğer kadınlara karşılaştırıldığında daha yüksektir(26,46).BRCA gen mutasyonuna sahip kadınlarda bilateral meme kanseri görülme olasılığı ve kontralateral memede kanser olma olasılığı daha yüksektir(46). BRCA gen mutasyonu taşıyan bir kadında yumurtalık kanseri her yaşta görülebilir (24,26,46).

Tablo 2.3. Meme Kanseri İlişkili Yüksek Penetranslı Genler ve İlişkili Sendromlar (24,43)

Gen	Sendrom	İnsidansı	Diğer İlişkili Kanserler	Malign Olmayan Sendromlar
BRCA1 BRCA2	Kalıtsal Meme/Over Kanseri Sendromu	Yaşam boyu risk: %45-87 (BRCA1)	▪ Meme kanseri ▪ Over kanseri ▪ Pankreas kanseri ▪ Prostat kanseri	Fanconi anemisi

		%50-85 (BRCA2)	- Fallop tüpü kanseri - Biliyer kanser - Melanom - Glioblastoma - Medulloblastom - Wilms tümörü	
PTEN	Hamartom Tümör Sendromu Cowden Sendromu	Yaşam boyu risk: %85	- Meme kanseri - Prostat kanseri - Nonmedüller Tiroit Kanseri - Endometrial Kanser - Genitoüriner Tümörler, Özellikle Renal Hücreli Kanser	- Otizm sendromu - Patogonomik deri lezyonları - Makrosefali - İyi huylu meme ve tiroid hastalığı - Lhermitte-Duclos hastalığı - Fibromlar, lipomlar, Bağırsak hamartomları
TP53	Li-Fraumeni Sendromu	Yaşam boyu risk: %20-40	- Meme kanseri - Kolorektal kanser - Hepatoselüler karsinom - Pankreas kanseri - Nazofarenks karsinomu - Osteosarkom - Adrenokortikal karsinom	Li-Fraumeni sendromu
CDH1	Hereditör Diffüz Gastrik Kanser	Ömür Boyu Lobüler Meme Kanseri Riski %39	- Meme kanseri - Over kanseri - Endometrial karsinom - Mide kanseri - Prostat kanseri	
STK11	PeutzJeghers Sendromu	Yaşam boyu risk: %50-85	- Gastrointestinal 1 Kanserler (Özefagus, Mide, İnce Bağırsak, Kolon) - Pankreas Kanseri - Seks Kord Stromal Tümörler	- Gastrointestinal Hamartomatöz Polipler - Hiperpigmente maküller - Hiperöstrojenizm

2.4.2.1.5. Irk/Etnik Köken

Meme kanseri ile ırk ve etnik köken arasındaki ilişki henüz anlaşılamamış olmakla birlikte, meme kanseri insidans oranı Hispanik olmayan beyaz kadınlarda daha yüksek oranda gözlenir(23,24). Buna karşılık mortalite oranları siyahi kadınlarda daha yüksek olup, bu grup aynı zamanda en düşük sağkalım oranlarına sahiptir(24,47).

2.4.2.1.6. Reprodüktif Öykü

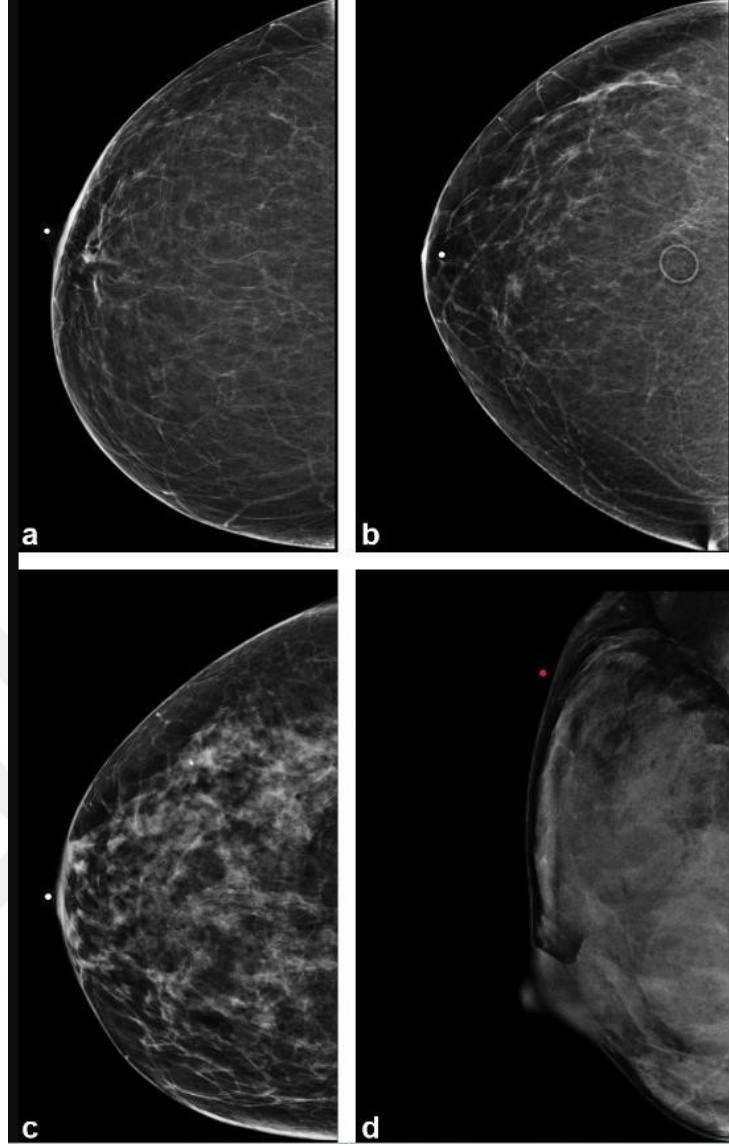
Çok sayıda çalışmada, endojen hormonlara (özellikle östrojen ve progesteron) maruz kalma ile kadınlarda meme kanseri riski artışı arasındaki ilişki gösterilmiştir(20,24). Östrojene maruz kalma süresinde artışın meme kanserinde artışa neden olduğu, bu sürenin azalmasının da meme kanseri riskinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir(16).Bu nedenle, hamilelik, emzirme, ilk adet yaşı ve menopoz gibi endojen hormon dengesini ve maruziyetini değiştiren reprodüktif faktörler meme kanseri riskini değerlendirme açısından önem arz eder(23,24).

Erken menarş (12 yaşından önce), geç menopoz (55 yaşından sonra),geç ilk gebelikte yaşı ve düşük parite gibi üreme faktörleri meme kanseri riskini artırabilir(16).Erken menarş ile lenf nodu metastazı ve tümör derecesi ile arasındaki olası ilişki nedeniyle bu hastalarda hastalık prognozu daha kötü olma eğilimindedir. (24,48). Menopozdaki her 1 yıllık gecikme meme kanseri riskini %3 oranında artırmaktadır. Menarştaki her 1 yıllık gecikme veya her ek doğum meme kanseri riskini sırasıyla %5 veya %10 azaltır(49–51).

Erken yaşta(30 yaşından önce) ilk tam süreli gebelik ve sonrasında artan pariteye sahip kadınlarda diğer kadınlara göre meme kanserinde risk azalmaktadır (26,52,53).Bu durum gebelik sırasında memenin östrojene maruziyetinin azalması ve maruz kalınan menstrüel siklus sayısının azalması ile yine östrojen maruziyetinin azalması ile ilişkili olarak değerlendirilir(52).

2.4.2.1.7. Meme Dansitesi

Meme dansitesi American College of Radiology'nin BIRADS sınıflamasına göre değerlendirilmektedir (54) (Şekil 2.3). Meme dansitesindeki artış hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir.(24,55). Memenin ≥ 50 'sinde yoğun dokuya sahip kadınların meme kanseri riskinin 2 ila 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir(56,57).Ancak meme dansitesi yaşam boyu değişmekte; yaş, menopoz, BMI gibi pek çok faktörden etkilenmektedir(24,56).



Şekil 2.3. BI-RADS Sınıflandırmasına Göre Meme Dansitesi: A- Neredeyse Tamamen Yağ (%25 ve Daha Az Fibroglandüler Doku), B-Dağılmış Fibroglandüler Doku (%26-50 Arası), C- Heterojen Dens (%51- %75) ve D- Aşırı Dens (%75 Üzeri)(54)

2.4.2.1.8. Meme Kanseri Öyküsü ve Benign Meme Hastalıkları

Kişisel meme kanseri öyküsü sonraki meme kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (24,26,58). İkinci meme kanseri ilkiyle aynı memede veya farklı bir memede ortaya çıkabilir (26).

Benign proliferatif meme hastalığı, meme kanserinin önemli risk faktörlerindendir(59,60). Benign özellikli meme lezyonlarının meme kanseri ile ilişkisi histolojik sınıflandırılmasına göre belirlenir (59).

Çeşitli çalışmalarda atipili proliferatif lezyonları olan kadınlarda meme kanseri riskinin 4 kat arttığı, atipili duktal hiperpilazili(ADH) hastalarda bu riskin atipili lobüler hiperpilazili(ALH) hastalardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir(59,61).

Duktal karsinoma in situ veya lobüler karsinoma in situ meme kanseri olan kadınların çoğunda kanser tekrarlamasa da, bu kadınlarda risk artmaktadır (26,59,62). İn situ lezyonlarda kontralateral invaziv meme kanseri gelişme riski 10 yıllık % 5 tir(63).

2.4.2.1.9. Radyoterapi Öyküsü

Radyoterapi tedavisi sonrasında sekonder karsinom gelişmesi hastanın günümüzde önemli bir klinik endişe oluşturmaktadır(24). Sekonder karsinom gelişimini etkileyen dört temel faktör mevcuttur; radyasyon tedavisi sırasındaki hasta yaşı, genetik risk faktörleri, radyasyon alan organ ve doku bölgesi ve belirli bir radyasyon teknolojisi tarafından ışınlanan doku dozu ve hacmi(64). 30 yaşından önce radyoterapi tedavisi alan hastalarda meme kanseri riski daha yüksektir(24,64–66). Bu risk ailede meme kanseri öyküsü olan hastalarda daha yüksektir(65). Kullanılan radyoterapi tekniği de sekonder kanser gelişimi riski üzerinde önemli bir etkiye sahiptir(23,67).

2.4.2.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

2.4.2.2.1. Fiziksel Aktivite

Altta yatan mekanizma henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte fiziksel aktivitenin meme kanseri gelişimi riskini azalttığını tespit eden çalışmalar mevcuttur(68,69). Women's Health Initiative (WHI) kohort çalışması 35 yaşında düzenli olarak yürüyüş, koşu, aerobik gibi fiziksel aktivite yapan kadınların meme kanseri riskinde %14'lük bir azalma olduğunu ortaya koymuştur(70). Fiziksel aktivitenin meme kanseri açısından koruyucu etkisini açıklamak pek çok hipotez ortaya sürülmüştür; bunlardan biri de fiziksel aktivite ile endojen hormon maruziyetinin azalmasıdır(23,24).

2.4.2.2.2. Vücut Kitle indeksi (VKİ)

Obezite özellikle postmenopozal kadınlarda daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir(24,26,49,71).Bu durum artan vücut yağı ile birlikte insülin ve IGF-1 gibi hormonların düzeyinin proinflatuvar süreçlerin ve prekarsinojenik olayların artması ile ilişkilendirilmektedir(23,24). Premenopozal dönemde östrojenin ana kaynağı overler iken, postmenopozal dönemde yağ dokudan da az miktarda östrojen üretilir. Artan yağ dokusu ile birlikte östrojene maruziyetin artması meme kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilebilir(26).

$VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda menopoiz durumundan bağımsız olarak hastalık prognozu kötü seyretmekte, obez bireylerde lenf nodu metastazı ve vasküler invazyon daha sık gözlenmektedir.(72–75).

2.4.2.2.3. İlaçlar

Gebelik sırasında Dietilstilbesterol(DES) alımının hem annede hem de bebekte meme kanseri riskinin arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (76,77).Bu risk ilaç kullanım süresi ve doz arttıkça artmaktadır(24,78).

Eksojen ve endojen östrojenler meme kanseri riski ile ilişkilidir. Eksojen östrojenin başlıca kaynağı oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisidir (HRT) (50). Women's Health Initiative (WHI) çalışmasına göre, tek başına östrojen kullanımı meme kanseri riskini yılda yaklaşık %1 artırırken, kombine hormon replasman tedavisi (HRT) bu riski yılda yaklaşık %8 artırmıştır. Çalışmada ayrıca kombine HRT'nin nispeten kısa süreli kullanımında bile bu riskin arttığını ortaya koymuştur(26,79). HRT'nin kesilmesinden sonra artan meme kanseri riski 2 yıl içinde kaybolur(79). Kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda meme kanseri riskinde bir miktar artış gözlenmekte ancak 10 yıllık kullanım kesilmesi sonrasında bu risk ortadan kalkmaktadır(80,81).

Başta paroksetin, trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri olmak üzere seçilen antidepresanların alımının ve tetrasiklin gibi

antibiyotiklerin kullanımının meme kanseri riskinde artış meydana getirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur(24,82,83).

2.4.2.2.4. Alkol Alımı

Aşırı alkol tüketiminin gastrointestinal sistemdeki malignite riskini artırabilecek bir faktör olduğunu doğrulayan pek çok kanıt bulunmakla birlikte, meme kanseri riskiyle de bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır(24,50). Bu ilişkinin açıklaması, alkol alımının neden olduğu östrojen seviyelerindeki artış ve karsinogenez riskini etkileyen hormonal dengesizliktir(84,85). Ayrıca, alkol alımı genellikle daha yüksek BMI seviyeleri ile aşırı yağ kazanımına neden olur ve bu da riski artırır. Diğer hipotezler arasında alkol metabolitlerinin doğrudan ve dolaylı karsinojenik etkileri ve alkolle ilişkili bozulmuş besin alımı yer almaktadır(86). 30 yaş öncesinde premenopozal kadınlarda alkol tüketimi ile meme kanseri riski arasında doza bağlı bir ilişki görülmüş olup; her 13 g/gün (~1 içki/gün) alım için bu risk %34 artmış, ancak postmenopozal meme kanseri riski ile ilişkili bulunmamıştır(23,87). Alkol tüketimi ile ER pozitif meme kanseri arasında ilişki olduğu gözlenmiştir(86,88).

2.4.2.2.5. Sigara Tüketimi

Tütünde bulunan karsinojenler meme dokusuna taşınarak onkogenlerde ve baskılayıcı genlerde (özellikle p53) mutasyon olasılığını artırır(23,24,89). Dolayısıyla, sadece aktif değil pasif sigara içiciliği de prokanserojenik olayların indüksiyonuna önemli ölçüde katkıda bulunur(24,90). Luo ve arkadaşları tarafından eski sigara içicileri ile sigara içmeyen kadınlar arasında yapılan bir kohort çalışmasında, meme kanseri riskinde %9'luk bir artış bulunmuştur. Bu risk, halen sigara içenler için %16 ile daha da yüksektir(91).

2.4.2.2.6. Yetersiz Vitamin Alımı

Vitaminler, meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli malignitelerin önlenmesinde potansiyel olarak fayda sağlayabilecek antikanser özellikler gösterir, ancak mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır(24). Meme kanseri açısından, çoğu çalışma potansiyel olarak koruyucu etkileri doğrulanan D vitamini takviyesine

odaklanmaktadır(24,92) .Yüksek serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda meme kanseri insidans oranı daha düşük gözlenmiştir (92,93).D vitamini reseptörlerinin yoğun ekspresyonunun meme kanserine bağlı daha düşük ölüm oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94).Yine de, bu konudaki veriler tutarsız olduğu için daha fazla değerlendirme yapılması gerekmektedir(24).

2.4.2.2.7. Yapay Işığa Aşırı Maruz Kalma

Geceleri yapay ışığa maruz kalma yakın zamanda artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bunun muhtemel nedeni olarak melatonin ritminin bozulması ve bunu izleyen epigenetik değişiklikler gösterilmiştir(24,95). Geceleri yapay ışığa daha fazla maruz kalan bireylerde , daha az maruz kalan bireylere kıyasla önemli ölçüde meme kanseri riskinde artış gözlenen çalışmalar mevcut olmakla birlikte elde edilen veriler yetersiz olup ,daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır(24,96).

2.4.2.2.8. İşlenmiş Gıda Tüketimi ve Diyet

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, yüksek oranda işlenmiş et ve aşırı doymuş yağ alımı sadece gastrointestinal maligniteler değil aynı zamanda meme kanseri riskini de artırabilecek Grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmıştır (24,97,98). Diyetle işlenmiş gıdaların %10 oranında artmasının meme kanseri riskinde %10 dan fazla artış ile ilişkili olduğu görülmüştür.(24,97). Sebze, meyve, baklagiller, tam tahıllar ve yağsız protein bakımından zengin bir diyet ise meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir(24,98,99).

2.4.2.2.9. Kimyasal Maddelere Maruz Kalma

Kronik olarak kimyasallara maruz kalan kadınlarda meme kanseri riski daha yüksek olup bu durum maruz kalma süresi ile pozitif yönde ilişkilidir(24,100).Bu durum kimyasallara kronik maruziyet sonrasında tümör mikro çevresinin etkilenecek prokarsinojenik olaylar ile birlikte epigenetik değişikliklere neden olması ile ilişkilendirilmektedir(24,101). Meme karsinogenezini tetiklediği öne sürülen kimyasalların sayısı oldukça fazladır; şimdiye kadar meme kanseri açısından erken

dönemde maruz kalma sonucunda meme gelişimini bozması nedeniyle en çok diklorodifeniltrikloroetan (DDT) ve poliklorlu bifenil (PCB) araştırılmıştır (24,102). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), sentetik lifler, organik çözücüler, yağ buharı ve böcek ilaçlarına maruziyetin artması durumunda da meme riski artışı gösteren çalışmalar mevcuttur (103).

Kadınlarda meme kanseri riskini hesaplamak için kullanılan çeşitli risk modelleri mevcut olup bu modeller üç grupta incelenebilir; genel meme kanseri riskini hesaplayan programlar, bireyde genetik meme kanseri riskini hesaplayan programlar ve her ikisine de yönelik risk değerlendirmesi yapan programlar (45).

Tablo 2.4. Meme Kanseri Kullanan Risk Faktörü Modelleri(45)

	Gail	Claus	BRCAPRO	Tyrer-Cuzick
Kişisel Bilgiler				
Yaş	+	+	+	+
BMI	-	-	-	+
Hormonal Faktörler				
İlk adet yaşı	+	-	-	+
İlk canlı doğum yaşı	+	-	-	+
Menopoz yaşı	-	-	-	+
HRT (Hormon Replasman Tedavisi)	-	-	-	+
Kişisel Hikaye				
Meme Biyopsisi	+	-	-	+
ADH (Atipik Duktal Hiperplazi)	+	-	-	+
LCIS (Lobüler Karsinoma İn Situ)	-	-	-	+
Aile Hikayesi				
Etkilenen 1. Derece Akrabalar	+	+	+	+
Etkilenen 2. Derece Akrabalar	-	+	+	+
Bilateral Meme Kanseri	-	-	+	+
Over Kanseri	-	-	+	+
Erkek meme kanseri	-	-	+	+
İrk	+	-	+	+
Askenazi Yahudisi Olma	-	-	+	+

2.4.3. Meme Kanserinde Tarama ve Tanı

2.4.3.1. Meme Kanserinde Tarama

Meme önemli bir halk sağlığı problemi olup uygun tarama yöntemi ile erken tanı mümkündür (28). Dünya genelinde 26 dan fazla ülkede tarama programı uygulanmaktadır(37) (Tablo 2.5). Uygulanan tarama programları ile dünya genelinde meme kanseri tanı oranları artmakla birlikte, tarama programlarının faydalarını araştıran çok sayıda çalışmada özellikle 50-70 yaş arası kadınlarda mortalite oranlarında bir azalma olduğunu göstermiştir (37,104,105).

Tablo 2.5. Dünyadaki Çeşitli Ülkelerin 2015 Yılında Yayınlanan Makalelere Göre Meme Kanseri Tarama Programı(37)

Ülke	Tarama Başlangıcı	Taranan yaş aralığı	Tarama zamanları arasındaki süre	Yıllık tarama yapılan popülasyon
Avustralya	1991	40–75+	2	1.700.000
Kanada	1988	50-69	2	196.187
Çin	2009	40–59	3	1.200,00
Danimarka	1991	50-69	2	275.000
Finlandiya	1987	60–64	2	Yok
Fransa	1989	50–74	2	2.343.980
İzlanda	1987	40–69	2	20.517
İsrail	1997	50–74	2	220.000
İtalya	2002	50-69	2	1.340.311
Japonya	1977	40–75+	2	2.492.868
Kore	1999	40–75+	2	2.602.928
Lüksemburg	1992	50-69	2	14.586
Hollanda	1989	50–74	2	961.786
Yeni Zelanda	1998	45–69	2	211.922
Norveç	1996	50-69	2	199.818
Polonya	2006	50-69	2	985.364
Portekiz	1990	45–69	2	100.364
İrlanda Temsilcisi	2000	50-64	2	28.794
Suudi Arabistan	2007	40–64	2	6200
İspanya	1990	45–69	2	527.000
İsveç	1986	40–74	2	1.414.000
İsviçre	1999	50-69	2	60.700
Birleşik Krallık	1988	50-69	3	1.957.124
Amerika Birleşik Devletleri	1995	40–75+	1–2	416.000
Uruguay	1990	40–69	1	352.000

Meme kanseri tarama programı kapsamında 20 yaşından itibaren ayda bir kendi kendine meme muayenesi (KKMM) yapması için danışmanlığın verilmesi, 20 yaşından sonra yılda bir klinik muayene yapılması ve 40-69 yaş aralığında 2 yılda bir mamografi(MG) çekilmesi önerilmektedir(45,106).

Ülkemizde ulusal meme kanseri taramaları Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ile Toplum sağlığı merkezleri (TSM) ve Aile sağlığı merkezleri (ASM) ile sürdürülmektedir(107).

Meme kanseri riski belirlenirken birçok risk modeli kullanılmakta (Tablo 4) atama programları ve aralıkları bu risk durumuna göre belirlenmektedir. Meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlar daha erken yaşlarda mamografi(MG) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) ile taranmalıdır (45,108–110). Birinci derece akrabalarında premenopozal olarak tanı almış meme ve over kanseri öyküsü gibi güçlü aile öyküsü olan ya da kendisi ya da birinci derece akrabasında meme kanserine yatkınlığa neden olacak genlerde mutasyon olduğu gösterilen yüksek riskli kadınlarda daha sık tarama aralığı önerilmektedir (16,109,111). American Cancer Society (ACS), BRCA mutasyonu taşıyan ya da birinci derece akrabalarında mutasyon saptanan veya genetik soy ağacı analizi ile yaşam boyu %20 ve üzeri risk taşıyan kadınlarda 30 yaşından itibaren yıllık mamografi ve magnetik rezonans görüntüleme önermektedir.30 yaşından önce radyoterapi öyküsü bulunan kadınlar için ACS yine aynı önerilerde bulunmakta ,yüksek riskli histolojik tanısı (Atipik duktal hiperplazi, Lobüler karsinoma in situ, Duktal karsinoma in situ ve diğerleri) olan kadınlar için de yakın takip önerilmektedir(16,109).

2.4.3.2. Meme Kanserinde Tanı

Meme hastalıklarının tanısında, anamnez ve meme muayenesi, girişimsel olmayan (invaziv olmayan yöntemler/görüntüleme yöntemleri), girişimsel/invaziv yöntemler (doku tanısı/biyopsi)ve laboratuvar testlerinden (biyokimyasal ve genetik markerlar)yararlanılır (112).

2.4.3.2.1. Anamnez ve Meme Muayenesi

Anamnezde meme ile ilgili öykü ve yakınmaların yanı sıra, tüm sistemlere ait öykü ve yakınmalar ile hastanın kullandığı ilaçlar, alerjik durumları ve alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Bununla birlikte hasta meme kanseri risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve ayrıntılı aile öyküsü sorgulanmalıdır. Klinik meme muayenesinin en az yılda bir kez premenopozal kadınlarda menstrüasyonun başladığı günden itibaren 5.-9. günler arasında yapılması, menopozal kadınlarda ise herhangi bir zamanda yapılması önerilir. Hasta rutin kontroller dışında bir şikâyet üzerine muayeneye gelmiş ise zamanlamanın bir önemi yoktur(45). Klinik meme muayenesinde; her iki memenin inspeksiyonu, aksilla muayenesi ve supraklavikular muayene, memelerin palpasyonu, meme başı ve areolanın muayenesi mutlaka yapılmalıdır (113).

2.4.3.2.2. Görüntüleme Yöntemleri

Meme kanseri tanısında kullanılan başlıca radyolojik görüntüleme yöntemleri, MG, ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Meme hastalıklarının tanısında öncelikli tanı testi MG (tanı, izlem amaçlı) ve USG'dir(112). Radyoloji görüntülemelerinin sınıflandırılmasında 6 kategoriden oluşan BIRADS sınıflandırması kullanılmaktadır (114) (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. *BIRADS Kategorileri, Kategorilere Yaklaşım ve Malignite Gelişme Oranları Tablosu(114)*

Kategori	Yaklaşım	Malignensi olasılığı
BİRADS 0: Tamamlanmamış, Ek Görüntüleme İhtiyacı Mevcut	Ek Görüntüleme İçin Hastanın Çağırılması veya Önceki Görüntülemelerle Karşılaştırma Yapılması	
BİRADS 1: Negatif	Rutin Takip	
BİRADS 2: Benign	Rutin Takip	
BİRADS 3: Muhtemelen Benign	6 Aylık Periyotlarla Yakın Takip	<%2
BİRADS 4A: Malignite İçin Düşük Şüpheli BİRADS 4B: Malignite İçin Orta Şüpheli BİRADS 4C: Malignite İçin Yüksek Şüpheli	Doku tanısı	%2-10 %10-50 %50-95

BİRADS 5: Malignite Konusunda Yüksek Derecede Olasılık Barındıran Lezyon	Doku tanısı	>%95
BİRADS 6: Biyopsi Tanılı Bilinen Malignite	Klinik Olarak Uygun Olan Zamanda Cerrahi Eksizyon	

Mamografi, meme kanseri hastalarının tespitinde kullanılan yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, ucuz ve iyi tolere edilebilen altın standart teknik olarak bilinmektedir (26,115). Tanısal mamografi, düşük radyasyon dozları kullanarak memenin görüntüsünü oluşturan görüntülemedir (26,115). Klinik meme muayenesinden veya tarama mamografisinden beklenmeyen bulguları takip etmek için kullanılır (115,116). Anormal bir bölgeyi tanımlamak için biyopsi sırasında mamografik görüntüleme kullanmak da mümkündür(26).Mamografinin çeşitli faydalarının yanı sıra, bu tekniğin kullanımıyla ilişkili ağrı ve anksiyete, radyasyon riskleri gibi bazı kısıtlamalar da mevcuttur(115).

Ultrason, yüksek frekanslı ses dalgaları kullanarak çeşitli vücut parçalarının görüntülerini oluşturur(26,115). Primer tarama yöntemi olarak tek başına MG'nin yerine kullanılmamalıdır. Ancak dens memelerde mamografik taramayı tamamlayıcı olarak kullanılabilir(45,110).Radyasyon içermemesi nedeniyle gebe, genç ve emziren kadınlarda kullanılabilir(116).

MRG yüksek riskli kadınlarda, özellikle invaziv duktal karsinomun saptanmasında mamografiden daha duyarlıdır (50,117). Mamografi ile karşılaştırıldığında, MRG meme yoğunluğundan etkilenmez ve primer meme kanseri, okült meme kanseri, aksiller nodal metastaz, neoadjuvan kemoterapi sonrası rezidüel tümörleri tespit etmede avantajlara sahiptir (118). Ayrıca meme protezlerinin değerlendirilmesi, meme kanserinin evrelendirilmesi, mikrokalsifikasyonların incelenmesi, premalign lezyonlar, ameliyat edilen hastalarda rezidüel tümör veya mamografi ve ultrason ile sonuçsuz bulgular olması durumunda da önerilebilir (45,116,119).

2.4.3.2.3. Doku tanısı / Biyopsi

Meme kanseri tanısı biyopsilerle kesinleştirilmektedir. Gerçekleştirilen biyopsi türü kitlenin palpable olup olmamasına göre değişmektedir(26). Memede tanımlanmış olan bir lezyondan biyopsi yapmak için 4 yöntem kullanılır; ince iğne aspirasyon

biyopsisi (İİAB), kalın iğne biyopsisi (KİB), vakum yardımcı biyopsi (VYB), açık cerrahi biyopsi (45). Biyopsi US, MG veya MRG kılavuzluğunda yapılabilir (26,45).

2.4.4. Meme Kanseri Evreleme

Meme kanserli hastalarda, tümörün bölgesel ve uzak yayılım durumuna göre evresinin belirlenmesi tedaviye yön vermektedir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından hazırlanan “Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) Sınıflama Sistemi” tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (120) (Tablo 2.7). Meme kanseri olan hastalara tedaviden önce klinik evreleme yapılmalıdır (45) (Tablo 2.8).

Tablo 2.7. Meme Kanseri TNM Tanımlamaları(45,120)

Tümör Evresi (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DKIS ya da meme başının DKIS ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1a Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm T1b Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm T1c Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu T4a: Göğüs duvarı tutulumu T4b: Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut (‘peau d’orange’ dahil) T4c: T4a +T4b T4d: İnflamatuvar meme karsinomu
Lenf Nodu Evresi (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aksiller lenf nod(lar) metastazı var cN1mi – Mikrometastaz var ($>0,2$ mm $< 2,0$ mm)
N2	Klinik olarak fiks veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz var N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara fiks, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod(lar)'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod(lar)'a metastaz.

	N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz N3b: İpsilateral internal mammarial ve aksiller lenf nod(lar)'a metastaz N3c: İpsilateral supraklavikular nod(lar)'a metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0 (i+)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var.

Tablo 2.8. Meme Kanseri Klinik ve Anatomik Evreleme (45)

EVRE	TNM
Evre 0	Tis N0M0
Evre1A	T1N0M0
Evre1B	T0-1 NmicM0
Evre 2A	T0-1N1M0 ya da T2N0M0
Evre 2B	T2N1M0 ya da T3N0M0
Evre 3A	T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0
Evre 3B	T4N0-2M0
Evre 3C	T1-4N3M0
Evre 4	T1-4N0-3M1

Günümüzde; aynı tedavi uygulanan, aynı histolojik yapı ve klinik evredeki hastaların prognozlarının farklı olabildiği görülmüş ve yapılan çalışmalar sonucu “Moleküler Sınıflama” gündeme gelmiştir(112) (Tablo 2.9).

Tablo 2.9. Meme Kanseri Moleküler Subtip Sınıflama (23,112)

Moleküler subtip	Hormon reseptörleri*	Prevelans
Luminal A	ER:+ veya PR:+,HER-:-2:-	%30-70
Luminal B	ER:+veya PR:+,HER-2:+	%10-20
Triple Negatif	ER:- ve PR:-,HER-2:-	%15-20
HER-2 Overekspresyon	ER:- ve PR:-,HER-2:+	%5-15

*ER: Östrojen reseptörü,PR:Progesteron reseptörü,HER-2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2

2.4.5. Meme Kanseri Tedavi

Meme kanseri tedavisi ,kanserin klinik evresi belirlendikten sonra evresine ve moleküler alt tipine göre medikal onkoloji, genel cerrahi ve radyasyon onkolojisi ile birlikte multidisipliner olarak belirlenir.(45,112,121) . Lokal ve sistemik bir hastalık olan meme kanseri tedavisinde lokal kontrolü sağlamak için cerrahi girişim ve radyoterapi; sistemik kontrolü sağlamak amacıyla ise kemoterapi, hormonal ve

biyolojik tedavi uygulanır(112). Cerrahi için benzer sağkalım oranlarına sahip iki seçenek mevcuttur; tümör iyi kozmetik sonuçlarla tamamen çıkarılabiliyorsa radyasyonla birlikte lumpektomi veya mastektomi(121).

Erken invaziv ve lokal ileri meme kanserleri nonmetastazik olup kemoterapi, endokrin tedaviler, tümör reseptörlerine yönelik monoklonal antikorlarla immünoterapi, cerrahi ve radyasyonu içeren preoperatif ve postoperatif sistemik tedavilerle tedavi edilir(45,121).

Lokal ileri meme kanserinde tedaviye neoadjuvan sistemik tedavi ile başlanarak kemoterapiye tümör cevabının ölçülmesi, olası sistemik yayılımın yok edilmesi, evrenin küçülterek meme koruyucu cerrahiye ve aksillayı korumaya imkan sağlaması gibi önemli amaçları vardır(45,122). Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalar ile lokal ileri meme kanseri tanısı alan hastalara radyoterapi standart bir tedavi olarak uygulanmaktadır(45,121). Bazı mastektomi yapılan hastalar ile metastatik meme kanseri olan hastalarda da radyoterapi gerekmektedir(45). Triple negatif hastalarda neoadjuvan kemoterapi uygulanmaktadır (121,123).

Östrojen reseptörü pozitif olan hastalara sistemik tedavi sonrası endokrin tedavi uygulanmaktadır(45). Evre 4 (metastatik) meme kanserinde tedavi hedefleri yaşam süresinin ve kalitesinin iyileştirilmesi yer alır(121).

Evrelere göre tedavi stratejileri Tablo 2.10’da özetlenmiştir.

Tablo 2.10. Meme Kanseri Tedavisi (121,123,124)

EVRE	Sınıflandırma	Cerrahi	Radyoterapi	Endokrin Tedavi	İmmünoterapi	Kemoterapi
0	İn situ	Sentinel lenf nodu biyopsisi ile lumpektomi veya mastektomi	Lumpektomi yapılan hastalara	ER: + hastalar 5 yıl boyunca Premenopozal: Tamoksifen Postmenopozal: Tamoksifen veya aromataz inhibitörü	-	-
1-2	Erken invaziv	Lumpektomi +	Lumpektomi	Hormon pozitif	Her-2: + hasta 1 yıl	Hormon

		sentinel lenf nodu biyopsisi, Tümör geniş veya hasta tercihi bu yönde ise mastektomi	yapılan veya yüksek riskli hastalara, Mastektomi sonrasında lenf nodu pozitif olan hastalar	olanlarda 10 yıl boyunca Premenopozal: 5 yıl tamoksifen, sonraki yıllarda hala premenopozale tamoksifen, Postmenopozal ise tamoksifen veya aromataz inhibitörü Postmenopozal: 10 yıl tamoksifen veya aromataz inhibitörü	transtuzumab(herceptin) Bazı yüksek riskli hastalarda pertuzumab veya neratinib	pozitif, HER-2 pozitif, triple negatif olanlarda moleküler testlerle karar verilir
3	Lokal ileri	Mastektomi + aksiller lenf nodu diseksiyonu				
4	Metastazik	Yaşam kalitesini etkiliyorsa lumpektomi veya mastektomi	Yaşam kalitesini etkiliyorsa radyoterapi	Endokrin terapi, immünoterapi ve kemoterapi kanser subtiplendirmesine göre yaşam süresini arttırmak, yaşam kalitesini arttırmak ve semptomları yönetmek için kullanılabilir		

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçilmesi

Araştırmamız için, T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’ndan etik kurul onayı alınmıştır (EK-1)

Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi’ne Şubat 2019 -Ekim 2023 yıllarında arasında başvuran ve meme kanseri tanısı alan 2201 hastadan, kanser nüksü olmayan 18-100 yaş arasında 1469 kadın hasta dahil edilmiştir.

3.2. Dışlanma Kriterleri

İlk tanısı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde konulmamış olup kanser nüksü ile başvuran hastalar, erkek hastalar ve sistemsel sorgulamada bilgilerine erişilemeyen hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Değerlendirilen Parametreler

Hastaların tiroid fonksiyon testleri ve menopozal geçmişi, histopatolojik verileri (ER, PR, HER2 durumu, KI67, grade, moleküler subtip) ve demografik verileri (yaş, cinsiyet) retrospektif olarak sistemsel sorgulama ile elde edildi. Hastalar premenopozal ve postmenopozal olarak iki gruba ayrıldı, tiroid fonksiyon testleri ötiroid, hipotiroidi ve hipertiroidi şeklinde 3 grupta sınıflandırıldı. Premenopozal ve postmenopozal grup tiroid fonksiyon testleri sınıflandırılarak her iki grup kendi içerisinde olası ilişki açısından değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS 22.0 versiyon kullanılarak yapıldı. İki gruplu bir çalışma olduğu için kategorik verilerin değerlendirmesinde Pearson Ki kare ve Fischer exact test, ölçekli parametrik verilerde Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk, ölçekli parametrik olmayan verilerde Mann Whitney U testleri kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 1469 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızda erkek hasta olmayıp, hastaların tamamı kadın cinsiyettir. Hastaların menopozal durumları incelenerek premenopozal ve postmenopozal olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen 532 (%36,2) hasta premenopozal ,937 (%63,8) hasta postmenopozal dönemde tanı almıştı. Hastaların yaş ortalaması 56,43 'tür. Değerlendirilen hastaların %16,7 sinin hipotiroidi, %2,2 sinin hipertiroidi tanısı mevcuttu. 1191 hasta (%81,1) ötiroidikti. Ortalama TSH değeri 2,04 mUI/ml, sT3 değeri 3,01 pg/ml, sT4 değeri 1,23 ng/dl idi. Hastaların %84,9 (1247 hasta)'un da

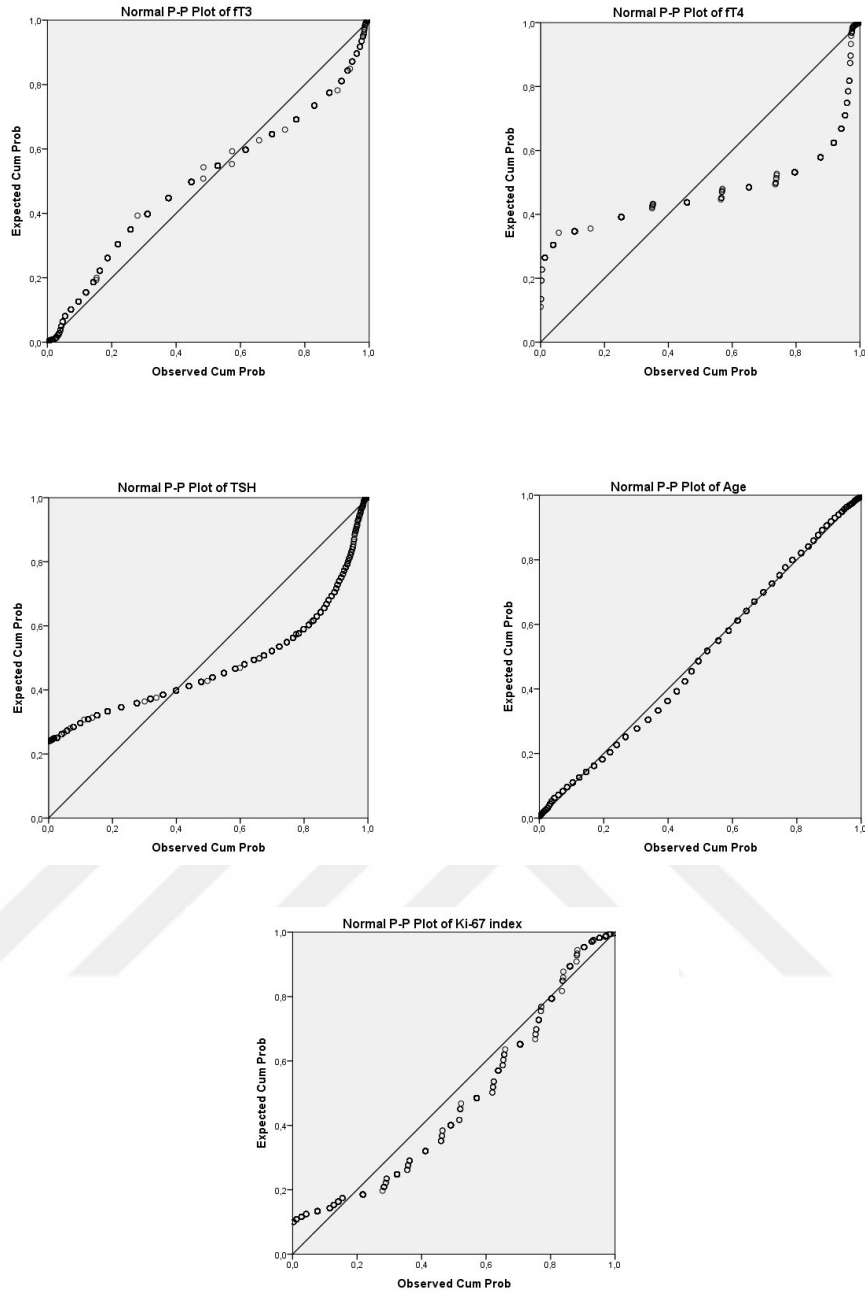
östrojen reseptörü pozitif ve %85 (1248)'in de progesteron reseptörü pozitifdir. 324 hastada Her 2 reseptör pozitif olup Ki-67 indeksi ortalama 30,89'dur. Luminal alt grup değerlendirilmesinde hastaların büyük çoğunluğu 1034 hasta (%70,4) ile Luminal A iken %4 oranı ile en az görülme Triple negatif hastalardır. Hastaların klinikopatolojik ve demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Verilerinin Değerlendirilmesi

Yaş, yıl, ortalama±SS, dağılım	56,43±12,59 (22-100)
TSH, mIU/mL, , ortalama±SS, dağılım	2,04±2,88 (0,1-78)
sT3, pg/mL, , ortalama±SS, dağılım	3,01±0,78 (0,1-12)
sT4, ng/dL, , ortalama±SS, dağılım	1,23±0,84 (0,20-16,3)
Tiroid fonksiyon durumu, n(%)	
Ötiroidi	1191 (%81,1)
Hipotiroidi	246 (%16,7)
Hipertiroidi	32 (%2,2)
Östrojen reseptörü, n(%)	
Negatif	222 (%15,1)
Pozitif	1247 (%84,9)
Progesteron reseptörü, n(%)	
Negatif	221 (%15)
Pozitif	1248 (%85)
Her 2 reseptörü, n(%)	
Negatif	1145 (%77,9)
Pozitif	324 (%22,1)
Ki 67 index, ortalama±SS, dağılım	30,89±23,32 (1-95)
Grade, n(%)	
Grade I	361 (%24,6)
Grade II	814 (%55,4) 294
Grade III	(%20)
Moleküler subtip, n(%)	
Luminal A	1034 (%70,4)
Luminal B	274 (%18,7)
Her 2 overekspresyonu	102 (%6,9)
Triple negative	59 (%4)
Menopoz durumu, n(%)	
Premenopoz	532 (%36,2)
Postmenopoz	937 (%63,8)

SD, standard sapma; TSH, thyroid stimulating hormone

İlk olarak çalışmaya dahil edilen hastaların ölçekli verilerini Kolmogorov smirnov ve shapiro wilk testlerine tabi tutarak normalite ve homojenitelerini değerlendirdik. TSH, sT4, sT4 ,Ki-67 ve yaş parametrelerinin hiç birinin homojen bir dağılım göstermediğini bulduk (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. *sT3, sT4, TSH, Yaş ve Ki-67 İndeksi Normallik Pilotları Grafikleri*

Hastaları premenopozal ve postmenopozal olarak iki gruba böldük. 532 hasta premenopoz, 937 hasta ise postmenopozdur. Grupların yaş dağılımında istatistiksel anlamlı fark olup premenopozal grupta yaş ortanca değeri 45, postmenopozal grupta ise 62'dir ($p<0,001$).

TSH değişkeninin menopoz gruplarına göre dağılımında istatistiksel anlamlı bir ilişki yok iken sT3 ve sT4 değişkenlerinin menopozal gruplara göre dağılımında anlamlı fark bulduk (Tablo 4.2). Premenopozal dönem hastalarında sT3 ortanca

3,1pg/mL, postmenopozal dönem hastalarda ise 3 pg/mL'dir ($p<0,001$). Tiroid fonksiyon durumunun menopoz gruplarına göre dağılımında istatistiksel anlamlı bir ilişki mevcuttur. Hipotiroidi hastalarının %28,5'i premenopozal dönemde iken %71,5'i post menopozal dönemdedir. Benzer şekilde hipertiroidi hastalarının %25'i premenopozal grupta iken %75'i postmenopozal dönem hastalarındadır ($p=0,007$).

İki değişkenin hangisinin menopozal durum üzerinde daha fazla etkinliğe sahip olduğunu bulmak için bu iki değişkeni regresyon analizine tabi tuttuk. Ötiroidik hastaları referans grup kabul ettiğimizde %73,5 doğruluk oranı ile postmenopozal gruptaki hastaların hipotiroidik olma olasılığını daha yüksek bulduk (OR=1,549, %95Cl: 1,147-2,090, $p=0,004$). Hipertiroidi ve postmenopozal dönem arasında ise bir ilişki bulmadık ($p=0,137$) (Tablo 4.3).

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin gruplara göre dağılımında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($p=0,693$ ve $p=0,359$). Her 2 reseptörü ve Ki67 indeksini menopozal gruplara göre dağılımda ise istatistiksel anlamlı fark bulduk. Her 2 reseptör negatifliğinin gruplara göre dağılımda homojen bir dağılım var iken Her 2 pozitifliği %65,4 ile premenopozal hastalarda daha fazla oranda tespit ettik ($p=0,015$). Moleküler alt grupların menopoz gruplarına göre dağılımında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulmadık.

Tablo 4.2. Menopoz Durumu ve Klinikopatolojik Faktörler Arasındaki İlişki

Klinikopatolojik veriler	No. Of (%)		P value
	Premenopoz (532 hasta %36,2)	Postmenopoz (937 hasta %63,8)	
Yaş, yıl, ortalanca, dağılım	45 (22-49)	62 (32-100)	$p<0.001^U$
TSH, mIU/mL, ortalanca, dağılım	1,5 (0,1-78)	1,6 (0,1-19)	$p=0.332^{x2}$
sT3, pg/mL ortalanca,	3,1 (0,9-12)	3 (0,1-10)	$p<0.001^U$

dağılım			
sT4, ng/dL, ortalanca, dağılım	1,1 (0,3-16,3)	1,1 (0,2-14)	p<0.001^U
Tiroid fonksiyon durumu n(%)			p=0.007^{x2}
Ötiroidi	454 (%38,1)	737 (%61,9)	
Hipotiroidi	70 (%28,5)	176 (%71,5)	
Hipertiroidi	8 (%25)	24 (%75)	
Östrojen reseptörü, n(%)			p= 0.693^{x2}
Negatif	83 (%46)	139 (%36)	
Pozitif	449 (%62,6)	798 (%37,4)	
Progesteron reseptörü, n(%) Negatif	74 (%63,3)	147 (%36,7)	p<0.359^U
Pozitif	458 (%66,5)	790 (%33,5)	
Her 2 reseptörü, n(%)			p=0.015^{x2}
Negatif	396 (%58)	749 (%42)	
Pozitif	136 (%65,4)	188 (%34,6)	
Ki 67 index, ortalanca, dağılım	30 (1-95)	25 (1-95)	p=0.024^U
Grade, n(%)			p=0.057^{x2}
Grade I	141 (%39,1)	220 (%60,9)	
Grade II	273 (%33,5)	541 (%66,5)	
Grade III	118 (%40,1)	176 (%59,9)	
Moleküler subtip, n(%)			p=0.060^{x2}
Luminal A	354 (%34,2)	680 (%65,8)	
Luminal B	118 (%43,1)	156 (%56,9)	
Her 2 overekspresyonu	22 (%37,3)	37 (%62,7)	
Triple negative	38 (%37,3)	64 (%62,7)	

Min, minimum; Max, maximum; X2, χ^2 tests; U, Mann Whitney U test

Tablo 4.3. Menopoz Durumu İçin Tiroid Fonksiyonel Durumunun Tek Değişkenli Regresyon Analizi

Regression					
Bağımlı Değişken	B	95% CI for B	OR	Ortalama Düzeltilmiş Yüzde	p Oran
Tiroid fonksiyon durumu, n(%)					
Hipotiroidi	0.437	1.147-2.090	1.549	73.5%	0.004
Hipertioridi	0,614	0.823-4.149	1.848		0.137
(Reference variable Euthyroid)					

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye 'de kadınlar arasında en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı IARC(International Agency for Research on Cancer) 2020 verilerine göre meme kanseri tanısı alan hasta sayısı 2.26 milyona yükselerek en yaygın kanser türü haline gelmiştir(1). Meme kanserinin Türkiye ve dünya genelinde artan insidansı nedeniyle olası risk faktörlerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Endojen ve ekzojen seks hormonları, meme kanseri etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmekte olup(4), in vitro yapılan bazı çalışmalarda yüksek tiroid hormon seviyelerinin östrojen benzeri etkiye sahip olduğu gözlenmiştir(5,6).

Tiroid ve memenin her ikisi de hormonal olarak hipotalamus-hipofiz-bez eksenini tarafından düzenlenir. Bu benzer hormonal düzenleme tiroid fonksiyon bozuklukları ile meme kanseri arasında olası ilişkileri meydana getirmektedir.

Meme kanseri ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişki ile ilgili en eski çalışmalardan biri Beatson 'ın 1896 yılında opere edilemeyen invaziv meme kanseri hastalarını tedavi etmek için ooferektomi ve tiroid ekstresi kullanmasıdır(125). Literatürde hipertiroidizm, hipotiroidizm, tiroidit ve nontoksik guatr ile ilişkiler bildirilmiş olsa da, meme kanseri ile tiroid bozuklukları arasında nedensel bir ilişki olduğunu destekleyen ikna edici kanıtlar mevcut değildir(126,127). Tiroid bezi ve meme dokusu arasındaki olası ilişkileri, meme ve tiroid epitel hücresinin bir membran aktif taşıma mekanizması ile iyodu konsantre etme özelliği ve meme dokusunda bol miktarda bulunan TSH reseptörleri ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur(128,129).

Tosovic ve arkadaşlarının 2012 yılında tanı öncesi ölçülen tiroid hormonları, TSH ve tiroid otoantikorları düzeylerinin daha sonraki meme kanseri riskiyle ilişkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada ,medyan sT4 değeri 1,4 izlenmiş olup sT4 değerleri ile meme kanseri riski arasında pozitif ilişki gözlenmiştir (9).Bizim çalışmamızda ortalama sT4 değeri 1,1 ng/dl olarak ölçülmüş olup bu çalışma ile benzer olarak sT4 değeri bozuklukları ile meme kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir.

Sogard ve arkadaşları tarafından 2016 yılında hipertiroidi ve hipotiroidi hastaları arasında yapılan kohort çalışmasında hipertiroidi tanılı kadınlarda genel popülasyona göre meme kanseri riskinde artış izlenmiş olup ,hipotiroidi hastalarında ise meme kanseri riskinde düşük oranda azalma olduğu görülmüştür(7) .2022 yılında Han ve arkadaşları tarafından 18 çalışma dahil edilerek yapılan meta analizde ise hipertiroidi veya hipotiroidi ile meme kanseri riski arasında anlamlı ilişki gözlenmemiş ,ancak subgrup analizlerinde otoimmün tiroidit, Graves ve guatr arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir(8). Tran ve arkadaşları tarafından 25 çalışma incelenerek yapılan meta analizde, tiroid hormon seviyeleri ve meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi menopoza durumuna göre değerlendirmede, ötiroidizm ile karşılaştırıldığında hipertiroidiyi artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilirken, hipotiroidiyi azalmış meme kanseri riski ile ilişkilendirmiştir. Yine aynı çalışmada hipertiroide meme kanseri riskindeki artış postmenopozal kadınlarda daha belirgin olarak gözlenmiştir(130).Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu ile meme kanseri arasında anlamlı ilişki izlendi . Ötiroidik hastaları referans grup kabul edildiğinde bu ilişkinin postmenopozal kadınlarda hipertiroidiye göre hipotiroidi hastalarında daha yüksek olduğu tespit edildi.

Kujipens ve arkadaşları tarafından yapılan 2775 kişilik peri ve postmenopozal kadının 6 yıllık takip edildiği randomize kontrollü çalışmada, kadınların %2,2 sinin yeni meme kanseri tanısı aldığı, hipotiroidizm ve düşük-normal sT4 seviyelerinin postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada ortalama sT4 değeri 1,21 ng/dl, TSH değeri 1,85 mUI/ ml bulunmuştur(131). Bizim çalışmamızda postmenopozal kadınlarda ortalama sT4 değeri 1,1 ng/dl olup, sT4 değeri ile meme kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Yine bu çalışma ile benzer şekilde postmenopozal kadınlarda hipotiroidi ile meme kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi. Bu çalışmadan farklı olarak, ortalama TSH değeri 1,6 mUI/ml olarak ölçüldü ve meme kanseri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi. Bu durum preoperatif anestezi değerlendirmesinde hastaların ötiroidik olması ve medikal tedavi altında TSH dağılımlarının normal olarak seyretmesine bağlandı.

6. SONUÇ

Çalışmamızda tiroid fonksiyon bozuklukları ile meme kanseri arasında, özellikle hipotiroidi tanılı postmenopozal kadınlarda daha belirgin olmak üzere ilişki olduğu izlendi. Çalışma verilerimizin retrospektif incelemelere dayalı olması nedeniyle hastalık seyri ve prognoz üzerine etkisi değerlendirilememektedir. Bu nedenle tiroid fonksiyon bozukluklarının premenopozal ve postmenopozal kadınlarda prognoza, hastalık seyrine etkisinin değerlendirilmesi ile , hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarının meme kanseri riski açısından uzun süreli takiplerini içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. Mayıs 2021;71(3):209-49.
2. Kanser_Rapor_2018.pdf [İnternet]. [a.yer 03 Nisan 2024]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf

3. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. Temmuz 2019;15(3):141-6.
4. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res*. 15 Ocak 1988;48(2):246-53.
5. Dinda S, Sanchez A, Moudgil V. Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma, in breast cancer cells. *Oncogene*. 24 Ocak 2002;21(5):761-8.
6. Nogueira CR, Brentani MM. Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Kasım 1996;59(3-4):271-9.
7. Søgaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JOL, Dekkers OM, Sørensen HT. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. Nisan 2016;174(4):409-14.
8. Han M, Wang Y, Jin Y, Zhao X, Cui H, Wang G, vd. Benign thyroid disease and the risk of breast cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:984593.
9. Tosovic A, Becker C, Bondeson AG, Bondeson L, Ericsson UB, Malm J, vd. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to breast cancer risk. *Int J Cancer*. 01 Kasım 2012;131(9):2126-33.
10. Sabel MS. Chapter 1 - Anatomy and Physiology of the Breast. İçinde: Sabel MS, editör. *Essentials of Breast Surgery* [İnternet]. Philadelphia: Mosby; 2009 [a.yer 04 Nisan 2024]. s. 1-17. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323037587000016>
11. Ellis H, Colborn GL, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures. *Surg Clin North Am*. Ağustos 1993;73(4):611-32.
12. Skandalakis LJ, Skandalakis JE, Skandalakis PN, editörler. *Breast. İçinde: Surgical Anatomy and Technique: A Pocket Manual* [İnternet]. New York, NY: Springer; 2009 [a.yer 04 Nisan 2024]. s. 93-112. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-0-387-09515-8_3
13. Okubo M, Tada K, Niwa T, Nishioka K, Tsuji E, Ogawa T, vd. A case of breast cancer in the axillary tail of Spence - enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography for diagnostic differentiation and preoperative treatment decision. *World J Surg Oncol*. 03 Eylül 2013;11:217.
14. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol*. Mart 2014;17(1):3-9.

15. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. Clin Obstet Gynecol. Mart 2011;54(1):91-5.
16. Meme_Hastaliklari_Kitabi_Baski2.pdf [Internet]. [a.yer 04 Nisan 2024]. Erişim adresi:
https://www.tmhdf.org.tr/Uploads/Editor/files/Meme_Hastaliklari_Kitabi_Baski2.pdf
17. Barros ACSD, Mori LJ, Nishimura D, Jacomo AL. Surgical anatomy of the internal thoracic lymph nodes in fresh human cadavers: basis for sentinel node biopsy. World J Surg Oncol. 30 Nisan 2016;14:135.
18. Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D, Karvelis K, Havstad S, Ferrara J. Pathways of lymphatic drainage from the breast. Ann Surg Oncol. Aralık 2001;8(10):837-43.
19. Bistoni G, Farhadi J. Anatomy and physiology of the breast. İçinde: Plastic and reconstructive surgery [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [a.yer 07 Nisan 2024]. s. 477-85. Erişim adresi:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118655412.ch37>
20. Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. Cancer Lett. 28 Ocak 2015;356(2 Pt A):231-43.
21. Lamb CA, Fabris VT, Lanari C. Progesterone and breast. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Kasım 2020;69:85-94.
22. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, vd. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 05 Nisan 2021;
23. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol. Aralık 2016;59(4):651-72.
24. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. Cancers (Basel). 25 Ağustos 2021;13(17):4287.
25. Arzanova E, Mayrovitz HN. The Epidemiology of Breast Cancer. İçinde: Mayrovitz HN, editör. Breast Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [a.yer 07 Nisan 2024]. Erişim adresi:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583819/>
26. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. Medicine (Baltimore). 19 Ocak 2024;103(3):e36905.

27. Dogan N, Toprak D. Female breast cancer mortality rates in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(18):7569-73.
28. Köksal NG. MEME KANSERİNDE TARAMA VE ERKEN TANI. *EBSHealth*. 01 Ekim 2022;1(2):50-6.
29. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, vd. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet*. 25 Şubat 2017;389(10071):847-60.
30. Michaels E, Worthington RO, Rusiecki J. Breast Cancer: Risk Assessment, Screening, and Primary Prevention. *Med Clin North Am*. Mart 2023;107(2):27184.
31. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*. 15 Ekim 2002;137(8):678-87.
32. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, vd. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*. Eylül 2013;14(10):1009-19.
33. Folkard E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *Breast*. Ağustos 2013;22 Suppl 2:S38-43.
34. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 17 Nisan 2002;94(8):606-16.
35. Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. Nisan 2008;66(1):65-74.
36. Stat bite: Lifetime probability among females of dying of cancer. *J Natl Cancer Inst*. 02 Haziran 2004;96(11):818.
37. McGuire A, Brown JAL, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of Age on the Detection and Management of Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 22 Mayıs 2015;7(2):908-29.
38. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 27 Ekim 2001;358(9291):1389-99.

39. Baglia ML, Tang MTC, Malone KE, Porter P, Li CI. Family History and Risk of Second Primary Breast Cancer after In Situ Breast Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Mart 2018;27(3):315-20.
40. Sackey H, Hui M, Czene K, Verkooijen H, Edgren G, Frisell J, vd. The impact of in situ breast cancer and family history on risk of subsequent breast cancer events and mortality - a population-based study from Sweden. *Breast Cancer Res.* 18 Ekim 2016;18(1):105.
41. Gunduz M. A Concise Review of Molecular Pathology of Breast Cancer. BoD – Books on Demand; 2015. 236 s.
42. Li MR, Liu MZ, Ge YQ, Zhou Y, Wei W. Assistance by Routine CT Features Combined With 3D Texture Analysis in the Diagnosis of BRCA Gene Mutation Status in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:696780.
43. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* Temmuz 2015;26(7):1291-9.
44. Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK, Riall TS, Neumayer LA, Aziz H. The Role of Genetic Testing in Patients With Breast Cancer: A Review. *JAMA Surg.* 01 Haziran 2017;152(6):589-94.
45. T.C. Sağlık Bakanlığı | E-Kütüphane - Meme Kanseri Koruma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi [İnternet]. [a.yer 13 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Yayin/585>
46. Hu X, Zhang Q, Xing W, Wang W. Role of microRNA/lncRNA Intertwined With the Wnt/ β -Catenin Axis in Regulating the Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Front Pharmacol.* 2022;13:814971.
47. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2019;14(10):e0224064.
48. Orgéas CC, Hall P, Rosenberg LU, Czene K. The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2008;10(6):R107.
49. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Health Medicine.* 01 Ocak 2006;3(1):8-14.
50. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, vd. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-97.
51. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol.* 2017;7:110.

52. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. Ocak 2002;7(1):3-15.
53. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer*. 17 Ocak 2005;92(1):167-75.
54. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging*. Mart 2017;98(3):179-90.
55. Kim EY, Chang Y, Ahn J, Yun JS, Park YL, Park CH, vd. Mammographic breast density, its changes, and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer*. 01 Kasım 2020;126(21):4687-96.
56. Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*. 2015;35(2):302-15.
57. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Haziran 2006;15(6):1159-69.
58. Schacht DV, Yamaguchi K, Lai J, Kulkarni K, Sennett CA, Abe H. Importance of a personal history of breast cancer as a risk factor for the development of subsequent breast cancer: results from screening breast MRI. *AJR Am J Roentgenol*. Şubat 2014;202(2):289-92.
59. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, vd. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 21 Temmuz 2005;353(3):229-37.
60. Fioretti F, Tavani A, Bosetti C, Vecchia CL, Negri E, Barbone F, vd. Risk factors for breast cancer in nulliparous women. *Br J Cancer*. Nisan 1999;79(11-12):1923-8.
61. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 15 Ocak 2007;109(2):180-7.
62. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. Şubat 2015;149(3):569-75.
63. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, vd. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 12 Haziran 1999;353(9169):1993-2000.

64. Ng J, Shuryak I. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives. *Cancer Manag Res.* 2015;7:1-11.
65. Ng AK, Travis LB. Radiation therapy and breast cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw.* Kasım 2009;7(10):1121-8.
66. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer.* 15 Mart 1997;79(6):1203-10.
67. Zhang Q, Liu J, Ao N, Yu H, Peng Y, Ou L, vd. Secondary cancer risk after radiation therapy for breast cancer with different radiotherapy techniques. *Sci Rep.* 27 Ocak 2020;10:1220.
68. Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value Health.* Ocak 2019;22(1):104-28.
69. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 01 Mayıs 1997;336(18):1269-75.
70. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, vd. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA.* 10 Eylül 2003;290(10):1331-6.
71. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Pecchio S, Maggiorotto F, vd. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* Mart 2013;29(3):263-7.
72. Li Z, Shen G, Shi M, Zheng Y, Guan Y, Xin Y, vd. Association between high body mass index and prognosis of patients with early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Pathog Ther.* Temmuz 2023;1(3):205-15.
73. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* Ekim 2010;123(3):627-35.
74. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine (Baltimore).* Haziran 2018;97(26):e11220.
75. Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCredie MRE, Giles GG, Hopper JL, vd. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Temmuz 2005;14(7):1686-91.

76. Verloop J, van Leeuwen FE, Helmerhorst TJM, van Boven HH, Rookus MA. Cancer risk in DES daughters. *Cancer Causes Control*. Temmuz 2010;21(7):999-1007.
77. Hilakivi-Clarke L. Maternal exposure to diethylstilbestrol during pregnancy and increased breast cancer risk in daughters. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):208.
78. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohshitter W, vd. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Ağustos 2006;15(8):1509-14.
79. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 02 Ağustos 2011;8(11):669-76.
80. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception*. Eylül 1996;54(3 Suppl):1S-106S.
81. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, vd. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Ekim 2010;19(10):2496-502.
82. Friedman GD, Oestreicher N, Chan J, Quesenberry CP, Udaltsova N, Habel LA. Antibiotics and risk of breast cancer: up to 9 years of follow-up of 2.1 million women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Kasım 2006;15(11):2102-6.
83. Steingart A, Cotterchio M, Kreiger N, Sloan M. Antidepressant medication use and breast cancer risk: a case-control study. *Int J Epidemiol*. Aralık 2003;32(6):961-6.
84. Rachdaoui N, Sarkar DK. Effects of alcohol on the endocrine system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Eylül 2013;42(3):593-615.
85. Erol A, Ho AMC, Winham SJ, Karpyak VM. Sex hormones in alcohol consumption: a systematic review of evidence. *Addict Biol*. Mart 2019;24(2):15769.
86. Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Mex*. 2011;53(5):440-7.
87. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, vd. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst*. 21 Haziran 1995;87(12):923-9.
88. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health (Lond Engl)*. Ocak 2015;11(1):6577.

89. Kispert S, McHowat J. Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 07 Mart 2017;9:12732.
90. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Ekim 2002;11(10 Pt 1):953-71.
91. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, vd. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ*. 01 Mart 2011;342:d1016.
92. Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Ağustos 2006;15(8):1427-37.
93. Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J, Dierssen-Sotos T. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 13 Haziran 2018;8(1):9039.
94. Huss L, Butt ST, Borgquist S, Elebro K, Sandsveden M, Rosendahl A, vd. Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival. *Breast Cancer Res*. 29 Temmuz 2019;21(1):84.
95. Al-Naggar RA, Anil S. Artificial Light at Night and Cancer: Global Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 01 Ekim 2016;17(10):4661-4.
96. Le J, Me J, Mj S, E M, A A, Aj S. Domestic light at night and breast cancer risk: a prospective analysis of 105 000 UK women in the Generations Study. *British journal of cancer* [Internet]. 20 Şubat 2018 [a.yer 16 Nisan 2024];118(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29360812/>
97. Fiolet T, Srouf B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, vd. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. 14 Şubat 2018;360:k322.
98. A D, J T, L NR, S C. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Anticancer research* [Internet]. Haziran 2018 [a.yer 16 Nisan 2024];38(6). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848668/>
99. A C, M P, B B, A R, Am C, Jm BC, vd. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *British journal of cancer* [Internet]. 23 Eylül 2014 [a.yer 16 Nisan 2024];111(7). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25101568/>
100. Videnros C, Selander J, Wiebert P, Albin M, Plato N, Borgquist S, vd. Investigating the risk of breast cancer among women exposed to chemicals: a

nested case-control study using improved exposure estimates. *Int Arch Occup Environ Health*. Şubat 2020;93(2):261-9.

101. Casey SC, Vaccari M, Al-Mulla F, Al-Temaimi R, Amedei A, Barcellos-Hoff MH, vd. The effect of environmental chemicals on the tumor microenvironment. *Carcinogenesis*. Haziran 2015;36 Suppl 1(Suppl 1):S160-183.
102. Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res*. Ocak 2018;160:152-82.
103. Leso V, Ercolano ML, Cioffi DL, Iavicoli I. Occupational Chemical Exposure and Breast Cancer Risk According to Hormone Receptor Status: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 27 Kasım 2019;11(12):1882.
104. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 16 Mart 2002;359(9310):909-19.
105. Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 03 Eylül 2002;137(5 Part 1):347-60.
106. Kanser Taramaları [İnternet]. [a.yer 20 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari.html>
107. Köksal NG. MEME KANSERİNDE TARAMA VE ERKEN TANI. *EBSHealth*. 01 Ekim 2022;1(2):50-6.
108. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, vd. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. Mayıs 2010;46(8):1296-316.
109. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, vd. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
110. Wang Y, Chen H, Li N, Ren J, Zhang K, Dai M, vd. Ultrasound for Breast Cancer Screening in High-Risk Women: Results From a Population-Based Cancer Screening Program in China. *Front Oncol*. 2019;9:286.
111. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ, American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003;53(1):27-43.
112. Akyolcu N, Özhanlı Y, Kandemir D. Meme Kanseriinde Güncel Gelişmeler. *HSP*. 01 Ekim 2019;6(3):583-94.

113. Köksal NG. Meme Kanserinde Tarama ve Erken Tanı. 2022;
114. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 22 Nisan 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459169/>
115. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, vd. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. J Cell Physiol. Temmuz 2018;233(7):5200-13.
116. Alcantara D, Leal MP, García-Bocanegra I, García-Martín ML. Molecular imaging of breast cancer: present and future directions. Front Chem. 18 Aralık 2014;2:112.
117. Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. Radiographics. Ekim 2013;33(6):1569-88.
118. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. Lancet. 19 Kasım 2011;378(9805):1804-11.
119. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol. Temmuz 2008;18(7):1307-18.
120. Teichgraber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging. AJR Am J Roentgenol. Ağustos 2021;217(2):278-90.
121. Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. afp. Ağustos 2021;104(2):171-8.
122. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. PET Clin. Temmuz 2018;13(3):339-54.
123. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, vd. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. Haziran 2022;20(6):691-722.
124. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, vd. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. Mart 2017;67(2):93-9.

125. Beatson GT. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1896;15:153-79.
126. Smyth PP. The thyroid and breast cancer: a significant association? *Ann Med.* Haziran 1997;29(3):189-91.
127. Simon MS, Tang MTC, Bernstein L, Norman SA, Weiss L, Burkman RT, vd. Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Aralık 2002;11(12):1574-8.
128. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F, vd. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 1996;81(3):990-4.
129. Davies TF. The thyrotropin receptors spread themselves around. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 1994;79(5):1232-3.
130. Tran TVT, Kitahara CM, Leenhardt L, de Vathaire F, Boutron-Ruault MC, Journy N. The effect of thyroid dysfunction on breast cancer risk: an updated metaanalysis. *Endocr Relat Cancer.* 01 Ocak 2023;30(1):e220155.
131. Kuijpers JLP, Nyklictek I, Louwman MWJ, Weetman TAP, Pop VJM, Coebergh JWW. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. *Thyroid.* Kasım 2005;15(11):1253-9.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU
(TABED) BAŞKANLIĞI'NA

Sayı : TABED 1-24-53

53-no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde yapılması planlanan "Tiroid Fonksiyon Bozuklukları İle Meme Kanseri Arasındaki İlişkinin Menoposal Duruma Göre Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

28/02/2024

Prof. Dr. Hürrem BODUR
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiroid Fonksiyon Bozuklukları İle Meme Kanseri Arasındaki İlişkinin Menopozal Duruma Göre Değerlendirilmesi
-----------------------	---

ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel Ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED)			
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara			
TELEFON	0312 552 66 00			
FAKS	0312 552 99 82			
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ersin Gürkan DÜMLÜ			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Genel Cerrahi			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	RETROSPEKTİF ☒	PROSPEKTİF ☐	ANKET ☐	DİĞER ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DİĞER DEĞİŞİKLİKLER:	Dr. Sabiha Nur ÖZMEN' nin Tez Çalışması			
Karar No: TABED 1/53/2024	Tarih: 28.02.2024			
KARAR				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiroid Fonksiyon Bozuklukları İle Meme Kanseri Arasındaki İlişkinin Menoposal Duruma Göre Değerlendirilmesi
------------------------------	---

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED)						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kİ.Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒	
Prof. Dr. Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Servet KOCAÖZ	Genel Cerrahi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Nuran SÜNGÜ	Patoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ali YAVUZCAN	Kadın Doğum	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ali Ulaş TUĞCU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Neonatoloji)	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

Ek-2. Özgeçmiş

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Sabiha Nur Özmen

Uyruğu : T.C.

Medeni Durumu : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

II. Eğitimi

2011-2018 : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2007-2011 : Eskişehir Fatih Fen Lisesi

III. Mesleki Deneyim

09.2018-12.2018 Eskişehir Şehir Hastanesi -Pratisyen Hekim

12.2018-2019 Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi-Asistan doktor

2019 -Günümüz Ankara Bilkent Şehir Hastanesi- Asistan Doktor

IV. Bilimsel Yayınlar ve Aktiviteler

2024-Rektum Kanseri Evrelemesinde Modifiye Sistemik İnflamasyon

Skorunun Yeri-23. Ulusal Cerrahi Kongresi Sözlü Bildiri, Antalya, Türkiye

2022-2024 Türk Cerrahi Derneği Asistan Komisyonu

V. Eğitim Programı Haricinde Katıldığı Eğitimler ve Seminerler

- Türk Cerrahi Derneği, Temel Cerrahi Kursu, Aralık 2019
- 22.Ulusal Cerrahi Kongresi, Mart 2022
- 9. Fıtık Okulu, Mayıs 2022
- 1.GATA Tıp Fakültesi Temel Laparoskopi Kursu, Kasım 2022
- Cerrahlar İçin Radyasyon Onkolojisi Kursu, Ocak 2023
- 13. Klinik Enteral ve Parenteral Nutrisyon Kongresi, Mart 2023
- 11. Cerrahi Araştırma Kongresi, Ankara, Aralık 2023
- Türk Cerrahi Derneği, Vasküler Cerrahi Kursu, Ankara, Eylül 2023
- 23. Ulusal Cerrahi Kongresi, Nisan 2024