

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİ OLGULARININ DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ**

Dr. Serdar TANAS

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Salim Başol TEKİN**

ERZURUM 2013[©]

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	III
ONAY.....	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
4. BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA.....	36
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	44

ONAY

‘‘Meme Kanseri Olgularının Demografik Özellikleri’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 24.12.2010 tarih ve 13 No’lu oturumunun 2. bendinde görüşülmüş olup, Dr. Serdar TANAS’ın tez yöneticiliğini Prof. Dr. Salim Başol TEKİN’in yürütmesi kararı alınmıştır.

‘Meme Kanseri Olgularının Demografik Özellikleri’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulunun 16.04.2013 tarih 2 no’lu oturumunda görüşülmüş ve 14 no’lu kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

‘Meme Kanseri Olgularının Demografik Özellikleri’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 07.06.2013 tarih ve 5 no’lu toplantısında incelenmiş ve 18 no’lu kararı ile Etik Kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D.	: Amerika Birleşmiş Devletleri
A.J.C.C.	: American Joint Committee on Cancer
BMI	: Body Mass Index
BRCA1	: Breast Cancer 1
BRCA2	: Breast Cancer 2
DCİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
DM	: Diabetes Mellitus
ER	: Estrojen Reseptörü
HT	: Hipertansiyon
HMOK	: Herediter Meme ve Over Kanseri
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinoma
İLK	: İnvaziv Lobuler Karsinoma
İPK	: İnvaziv Papiller Karsinom
K.K.M.M.	: Kendi Kendine Meme Muayenesi
LCİS	: Lobuler Karsinoma İn Situ
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OKS	: Oral Kontraseptif
PR	: Progesteron Reseptörü
W.H.I.	: Womens Health Initiative

ÖZET

Meme Kanseri Olgularının Demografik Özellikleri

Meme kanseri heterojen bir hastalık gurubudur ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci sebebidir. Bu hastalığın yüksek olan morbiditesi ve mortalitesi nedeniyle hastalığın erken tanı ve tedavisi, koruyucu önlemlerin alınması, riskli popülasyonun belirlenmesi, tarama programlarının yaygınlaştırılması, toplumun bilinç düzeyinin artırılması ve mamografi ve meme usg gibi erken tanı yöntemlerinin ulaşılabilir olması önemli bir sağlık politikası haline getirilmelidir.

Çalışmamıza 2007 ile 2012 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Medikal Onkoloji Kliniğinde takip edilmiş olan 96 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların cinsiyetleri, tanı yaşları, eğitim durumları, ikamet yerleri, meslekleri, sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları, eşlik eden komorbid hastalık varlığı, patolojik tanısı, evresi, ailede meme kanseri varlığı, geliş şikâyeti, tümör lokalizasyonu, tanı alma şekli, aldıkları tedavi rejimleri ve progresyon varlığı belirlenmiştir.

Bu veriler sonucunda meme kanserlerinin ülkemizde 31-40 ve 41-50 yaşları arasında görüldüğü, kadınlarda %99 sıklıkla baskın olduğu, sağ memede ve üst dış kadranda yerleşmeye meyilli olduğu, en sık doktor muayenesi ile teşhis edildiği tespit edilmiştir. Hastalarımızın rutin tarama mamografisi ile teşhis edilmediği saptanmış olup kanser tarama programlarının yetersizliği gözlenmiştir. En sık invaziv duktal karsinoma alt tipi gözlenmiş ve hastalarımızın çoğunluğu evre 3 ve 4'te tanı almıştır. Bu durum meme kanseri hakkında toplumda farkındalık yaratılmasının gerekliliğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Lokalizasyon, Teşhis, Demografik Bulgular

ABSTRACT

Demographic Characteristics of Breast Cancer

Breast cancer is a heterogeneous disease group , and the second most common cause of cancer-related deaths in women. This disease has high morbidity and mortality. Because of this; early diagnosis and treatment, preventive measures, to determine risk population, dissemination of screening programs, increasing the level of community awareness, using diagnostic methods such as mammography and breast ultrasound should become an important health policy.

We included 96 patients to this study who were followed in Atatürk University Department of Medical Oncology between 2007 and 2012. We recorded some information from patients such as; age at diagnosis, gender, educational status, place where they live, job, using tobacco and alcohol, presence of comorbid disease, pathologic diagnosis, stage of disease, presence of family history of breast cancer, first complaints, tumor location, type of diagnosis, treatment regimens and presence of progression.

As a result of this datas we determined that, breast cancer has been seen in our region between the ages of 31-40 and 41-50, it is dominant in women with a percentage 99%, it has a tendency to settle in the upper outer quadrant of the right breast and it is often diagnosed by medical examination. We saw a deficiency in cancer screening programs because our patients were not diagnosed by mammography. The most common subtype is invasive ductal carcinoma and majority of patients have been diagnosed in stage 3 and 4. This indicates the necessity of the creation of public awareness about breast cancer.

Keywords: Breast cancer, location, diagnosis, demographic characteristics.

1. GİRİŞ

Meme kanseri, memenin duktus ve lobüllerini döşeyen epitelyal hücrelerin malign proliferasyonu sonucu gelişir (1). Meme kanseri kadınlarda en sık görülen cilt dışı kanser olup ABD’de her yıl 200.000 üzerinde yeni vaka tanımlanmaktadır (2). 2012 yılında 226.870 kadında meme kanseri teşhisi konulacağı, 39.510 kadının da meme kanseri nedeniyle hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir (3). Meme kanseri tüm kadın kanserlerinin %31’i ve kanser nedenli ölümlerin ise %15’inin sebebidir (4). Türkiye’de ise 2006-2008 yılları arasında sırasıyla %37,6 %38,5 ve % 41,6 oranları ile meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipi olmuştur (5).

Meme kanseri gelişmiş ülkelerde tüm kanserlerinin %23’ü ile en sık görülen kadın kanseri tipi iken, gelişmekte olan ülkelerde daha nadir görülmektedir. Global kanser istatistiklerine göre 2002 yılında beklenen 1.15 milyon yeni tanı meme kanseri vakasının yarısından fazlası gelişmiş ülkelerde görülecektir. İnsidans kolorektal ve mide kanserinden sonra 3. en sık kanser türü olduğu Japonya hariç, gelişmiş ülkelerde daha yüksek iken Asya ve Afrika’da daha düşüktür, ancak gene de bu bölgelerde de kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. En yüksek yaş bağımlı insidans 100.000’de 99,4 ile Kuzey Amerika’dadır. Doğu Avrupa, Güney Amerika, Güney Afrika ve Doğu Asya’da daha düşük oranlarda görülmesine rağmen bu bölgelerde de kadın kanserlerinin en sık görülen tipidir. Güney Afrika hariç Afrika’nın çoğu bölgelerinde ve Asya’nın çoğunda insidansı 100.000’de 30’dan daha düşüktür. En düşük insidans oranı ise 100.000’de 16,5 ile Orta Afrika’dadır. Bu durum kısmen gelişmiş ülkelerdeki tarama programları ile ilişkilidir (6). Meme kanseri, kadınlarda kanser nedenli ölümlerde ABD’de en sık 2. Nedendir (7) . Ancak son yıllarda ABD’de meme kanserinin hem sıklığında hem de mortalitesinde düşüş görülmüştür. İnsidanstaki düşüş, son yıllarda postmenapozal hormon replasman tedavisinin terk edilmesiyle ilişkilendirilmiştir. Mortalitedeki düşüşün nedeni ise tarama programları sayesinde erken evrede yakalanması ile ilişkilendirilmiştir. Tarama programlarının artışının bir sonucu olarak, 1985 yılında hastaların % 42,5 ‘si evre 0 veya 1’de tanı alırken bu oran 1995 yılında % 56,2 olmuştur (2, 8).

Son yirmi yılda, öncelikle adjuvan sistemik tedavi, yanı sıra artan tarama programları nedeniyle, tümörlerin erken evrede tespitini sağlamış ve bunun sonucu olarak ölüm oranı, önemli ölçüde azalmıştır (9).

Erken evre meme kanserinin tedavi ve yönetiminde prognostik ve prediktif faktörlerin iyi tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Kullanılan prognostik ve prediktif faktörler arasında en önemlisi lenf nodu tutulumu olup diğerleri; tümör boyutu, tümör dokusunda östrojen, progesteron ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER2/neu)'nin aşırı ekspresyonu, hastanın yaşı, performans durumu, menopoz yaşı ve komorbid hastalıkları yer alır. Prognostik faktörlerin iyi bilinmesi genel olarak en etkili tedaviyi seçme ve nüksleri erken dönemde tespit etme imkânları sunmaktadır (2, 10).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri memenin duktus ve lobüllerini döşeyen epitelyal hücrelerin malign dönüşümüdür (1). Meme kanseri kadınlarda en sık görülen cilt dışı kanser olup ABD’de her yıl 200.000 yeni vaka tanımlanmaktadır (2). 2012 yılında 226.870 kadında meme kanseri teşhisi konulacağı, 39.510 kadının da meme kanseri nedeniyle hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir (3). Meme kanseri tüm kadın kanserlerinin %31’i ve kanser nedenli ölümlerin ise %15’inin sebebidir (4) Türkiye’de ise 2006-2008 yılları arasında sırasıyla %37,6 %38,5 ve % 41,6 oranları ile meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipi olmuştur (5).

Meme kanseri gelişmiş ülkelerde tüm kanserlerinin %23’ü ile en sık görülen kadın kanseri tipi iken, gelişmekte olan ülkelerde daha nadir görülmektedir. Global kanser istatistiklerine göre 2002 yılında beklenen 1.15 milyon yeni tanı meme kanseri vakasının yarısından fazlası gelişmiş ülkelerde görülecektir. İnsidans kolorektal ve mide kanserinden sonra 3. en sık kanser türü olduğu Japonya hariç, gelişmiş ülkelerde daha yüksek iken Asya ve Afrika’da daha düşüktür, ancak gene de bu bölgelerde de kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. En yüksek yaş bağımlı insidans 100.000’de 99,4 ile Kuzey Amerika’dadır. Doğu Avrupa, Güney Amerika, Güney Afrika ve Doğu Asya’da daha düşük oranlarda görülmesine rağmen bu bölgelerde de kadın kanserlerinin en sık görülen tipidir. Güney Afrika hariç Afrika’nın çoğu bölgelerinde ve Asya’nın çoğunda insidansı 100.000’de 30’dan daha düşüktür. En düşük insidans oranı ise 100.000’de 16,5 ile Orta Afrika’dadır. Bu durum kısmen gelişmiş ülkelerdeki tarama programları ile ilişkilidir (6). Meme kanseri, kadınlarda kanser nedenli ölümlerin ABD’de en sık 2. Nedenidir (7). Ancak son yıllarda ABD’de meme kanserinin hem sıklığında hem de mortalitesinde düşüş görülmüştür. İnsidanstaki düşüş, son yıllarda postmenapozal hormon replasman tedavisinin terk edilmesiyle ilişkilendirilmiştir. Mortalitedeki düşüş ise tarama programları ile erken evrede yakalanması ile ilişkilendirilmiştir. Tarama programlarının artışının bir sonucu olarak 1985 yılında hastaların %42,5 ‘si evre 0 veya 1’de tanı alırken bu oran 1995 yılında % 56,2 olmuştur (2, 8).

2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanserinin nedeni tam olarak belirlenememiş olup, Tablo 2.1’de gösterildiği üzere genetik ve çevresel birçok faktör incelenmiştir. Bu faktörler; ileri yaş, ailede meme kanseri öyküsü bulunması, endojen ve eksojen östrojen maruziyeti, diyet, kişisel invaziv veya in situ meme lezyonu öyküsü, reproduktif öykü ve karsinojenlere maruziyettir. Doğum sayısının fazla olması, ilk doğum yaşının erken yaşlarda gerçekleşmesi ve emzirme koruyucu etkiye sahip olup, meme kanseri riskini azaltmaktadır. Alkol ve fiziksel inaktivite ise, riski artırmaktadır (11).

Tablo 2.1. Meme Kanseri Risk Faktörleri

ETKENLER	RİSK GRUPLARI	
	DÜŞÜK RİSK	YÜKSEK
Cins	Erkek	Kadın
Yaş	30-34	70-74
Menarş Yaşı	>14	<12
45 Yaş Altı Oks Kullanımı	Yok	Var
İlk Canlı Doğum Yaşı	<20	>30
Emzirme	>16 Ay	Yok
Doğum Sayısı	>5	Yok
Abortus	Var	Yok
Ooferektomi	<35 Yas	Yok
Menopoz Yaşı	<45	>55
Hormon Replasman Tedavisi	Yok	Var
Beden Kitle İndeksi (Postmenopozal)	<22,9	>30,7
Göğüs Bölgesine Radyoterapi	Yok	Var
BRCA-1,-2 Mutasyonu	Yok	Var
Plazma Estradiolü	Düşük	Yüksek
Meme Yoğunluğu	Düşük	>%75 Dansite
Kemik Yoğunluğu	Düşük	Yüksek
Aile Hikâyesi		
Birinci Derece	Yok	Var
İkinci Derece	Yok	Var
Üçüncü Derece	Yok	Var
Önceki Meme Hastalığı		
Atipisiz Hiperplazi	Yok	Var
Atipik Duktal Hiperplazi	Yok	Var
Atipik Lobüler Hiperplazi	Yok	Var
LKIS	Yok	Var
DKIS	Yok	Var
İnvaziv Meme CA	Yok	Var
Fiziksel Aktivite	Düzenli	Yok
Alkol	Yok	>3 Kadeh/Gün

2.2.1. Cinsiyet

Tüm meme kanserli hastaların %99'u kadın, %1'i ise erkektir. Bu durum kadın cinsiyette doğumla başlayan östrojen maruziyeti ile alakalıdır. Bilindiği üzere erken menarş ve geç menopoz gibi yüksek endojen östrojen maruziyeti meme kanseri riskini artırmaktadır. Üreme faktörleri ve postmenopozal obezite gibi yüksek östrojen seviyesi yaratan risk faktörlerinin de, özellikle ER+ ve PR+ meme kanserleriyle alakalı olduğu öne sürülmüştür (12).

2.2.2. Yaş

Meme kanseri ile yaş arasında güçlü bir ilişki vardır. 65 yaş üzerinde meme kanseri görülme olasılığı artmaktadır. ABD'deki yeni tanı meme kanseri olgularının %43'ü bu yaş grubunda görülmektedir. Yaş ilerledikçe ileri evre kanser görülme olasılığı da artmaktadır (13).

2.2.3. Aile Hikâyesi

Meme kanserli hastaların değerlendirilmesinde, 1. Derece akrabalarında (anne, kız kardeş ve kız çocuklarında) 2 kat artmış risk bulunmuştur(11). Meme kanserli olguların yaklaşık %15'inde aile hikâyesi mevcut olup, bunların %5-10 kadarında aile hikâyesine eşlik eden genetik yatkınlık saptanamamıştır. Bu muhtemelen hala tespit edilememiş genetik mutasyonlarla alakalı olabileceği gibi genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile de alakalı olabilir (14).

2.2.4. Fertil Çağ Süresi

Kadınlarda erken menarş, geç menopoz halinde fertil çağ uzamaktadır. Bu durumda kadının östrojene maruziyet süresi uzamakta olup, bunun da meme kanseri riskini artırdığı bildirilmektedir (15, 16). Bir kadında ki meme kanseri riski, fertil çağ süresince geçirdiği ovulatuvar menstrüel siklus sayısı ile de orantılıdır. Bu durumda erken adet görme ve geç menopoza girmekle menstrüel siklus sayısı artacak ve orantılı bir şekilde meme kanseri riski de artacaktır (17, 18). Menarşta her bir yıllık gecikme ile %9 oranında, menopozdan sonra da gene her yıl %4 oranında meme kanseri gelişim riskinde azalma olacaktır (19).

2.2.5. Kişisel Meme Kanseri Hikâyesi

Bir memede kanser teşhisi konulmuşsa, karşı memede meme kanseri gelişme riski, 2-6 kat artmaktadır İyi huylu meme lezyonları proliferatif ve non-proliferatif

olarak iki türdür. Genel bir kaide olarak, Non-proliferatif meme lezyonlarından meme kanseri gelişme riski yoktur. Ancak hücrel atipi varlığı risk artışında önemli olup, atipik non-proliferatif meme lezyonlarında risk artışı 2 kat olmaktadır. Proliferatif atipik meme lezyonlarında bu risk 4-5 kata kadar çıkar. Atipik proliferatif lezyonu bulunan kadınlardan birinci dereceden akrabasında meme kanseri öyküsü bulunanlar için risk artışı 11 kata ulaşmaktadır (20).

Karsinoma in situ non-invaziv, premalign meme kanseri olarak kabul edilir. Lobuler karsinoma in situ ve duktal karsinoma in situ olmak üzere iki tipi vardır. Lobuler karsinoma in situ meme kanseri gelişim riskini 8-10 kat, duktal karsinoma in situ ise 4-10 kat artırır (20). Bir memede kanser varsa, yıllık %1 oranında karşı memede kanser gelişimi riski mevcuttur. Özellikle lobuler meme kanserinde ve 55 yaş altında bu risk %1,5'a ulaşmaktadır. Meme kanseri tek memede çok odaklı ve bilateral da olabilir. Lobuler meme kanserinin bilateral olma ihtimali daha fazladır. Bu nedenle patolojik tipine bakılmaksızın tüm meme kanserli hastalarda mamografi ile karşı meme, eşlik edebilecek ikinci bir kanser için taranmalıdır (21-23).

2.2.6. Kalıtsal Risk Faktörleri

Tüm meme kanseri olgularının %20'sinde aile hikâyesi mevcut iken %5-10'unda ise otozomal dominant kalıtım paterni mevcuttur. Bu tip hastaların büyük çoğunluğunda ise BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör genlerinde mutasyonun izlendiği herediter meme ve over kanseri (HMOK) sendromu saptanmaktadır (Tablo 2.2). Bu mutasyon hem paternal hem de maternal geçişli olabilmektedir (24). Bu genlerden birine sahip bireylerde yaşamları boyunca %50-85 meme kanseri gelişimi riski mevcuttur. Bu nedenle de birden çok birinci derece akrabasında meme veya over kanseri gelişmiş olanlarda, bilateral meme kanseri olgularında, Aşkenazi Yahudisi olup ta herediter meme over kanseri sendromu düşünülen hastalarda genetik tarama yapılmalıdır (24).

Tablo 2.2. BRCA-1 ve BRCA-2 Genlerinin Özellikleri

Özellikler	BRCA-1	BRCA-2
Kromozom Yeri	17	13
Tüm Meme Kanserlerindeki Oranı	<%5	<%5
Hereditör Meme Kanserindeki Rolü	%20-40	%10-30
Toplumdaki Sıklığı (ABD)		
• Genel	1/345	?
• Aşkenazi Yahudileri	1/140	~1/40
Ömür Boyunca Meme Kanseri Riski		
• Meme Kanseri	% 56-85	% 56-85
• 2. Primer Meme Kanseri	% 50	~ %50
• Over Kanseri	% 15-45	%10-20
• Erkek Meme Kanseri	Nadir	% 6
Ailede Görülen Diğer Kanserler		Prostat, Pankreas, Mide, Melanom

En sık olarak BRCA1 ve BRCA2 tümör süpresör genleri ile ilişkilendirilmiş olsa da meme kanserinin gelişiminde üzerinde çalışılan bir çok başka gen de mevcuttur; Li-Fraumani sendromuna yol açan p53 geni, Ataxia-Telenjipektazia sendromuna yol açan ATM, Cowden sendromuna yol açan PTEN genlerine ait mutasyonlar da meme kanseri gelişiminde önemlidir (8, 24). Ancak gene de BRCA1 ve BRCA2 dışındaki mutasyonlar meme kanseri olgularının %1'inden azında görülmektedirler (25).

Olguların %5-10'undan sorumlu olan BRCA1/BRCA2 için genetik test endikasyonları Tablo 2.3'te gösterilmiştir (26).

Tablo 2.3. BRCA-1/ BRCA-2 Test Endikasyonları

1. Ailede BRCA-1/ BRCA-2 mutasyonu taşıyıcısı birey varlığı
2. Meme kanseri hastasında aşağıdakilerden en az birinin varlığı • ≤ 45 yaş olmak • 50 yaş altında tanı almış olmak ve ailede en az bir yakın akrabasının herhangi bir yaşta meme kanseri ve/veya over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser hastası olması • Hastada biri 50 yaş altında olmak üzere iki kere primer meme kanseri görülmüş olması • Herhangi bir yaşta tanı almış olmak ve ailede en az iki yakın akrabasının meme kanseri ve/veya over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser hastası olması • Ailede meme kanseri olan 1., 2., 3. Derece erkek akraba olması • Kendisinde over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser hastalığı olması
3. Erkek meme kanseri hastası
4. Over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser hastalığı olgusu
5. Yukarıdaki koşulları taşıyan bir 1., 2., 3. Derece akrabasının varlığı

2.2.7. Doğurganlık Hikâyesi

Emzirmenin meme kanseri gelişimi üzerinde önleyici etkisi olup 25 ay veya daha fazla emziren kadınlarda %30 daha az meme kanseri gelişmektedir. Emzirmenin koruyucu etkisi genç kadınlarda daha belirgindir (27, 28). Erken yaşta doğum yapmak, meme kanseri riskini belirgin azaltır. Nulliparite durumunda ise risk artar (17, 18). Nullipar bir kadın ile en az bir kez doğum yapmış kadın karşılaştırıldığında, doğum yapmış olan kadında meme kanseri gelişme riski %25 daha düşüktür (29). İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapmış bir kadında, ilk doğumunu 18 yaşından önce

yapmış olan kadına göre meme kanseri gelişim riski 2-5 kat daha yüksek bulunmuştur (27).

2.2.8. Eksojen Östrojen Maruziyeti

Postmenopozal kadınlarda östrojen ve progestinden oluşan hormon replasman tedavisinin kullanımıyla meme kanseri riskinde artış oldukça popüler bir konudur. Hem WHI (Womens Health Initiative) hem de bir milyon kadın çalışmalarında, verilen tedavinin tipinden ve yönteminden bağımsız olarak HRT ile meme kanseri gelişim riskinde % 25 civarında bir artış tespit edilmiştir (26, 30). HRT kullanım süresi 5 yılı aştığından risk % 10 artmaktadır. HRT terkedilince risk de azalmaktadır (31).

Menstrüel siklusla beraber terminal duktuslarda önemli değişiklikler olur. Östrojenin yüksek olduğu folliküler fazda hücre proliferasyon hızı düşük iken, östrojen ve progestinin beraber etkili olduğu luteal fazda ise hız iki katına kadar çıkar. Dolayısıyla meme kanseri gelişiminde bu iki hormonun yaptığı hücre proliferasyonun etkili olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda OKS kullanımının genel olarak meme kanseri riskini artırmadığı görülmüştür. Ancak 40 yaşından önce OKS kullanımı ile meme kanseri riskinde bir miktar artış görülmüşse de bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Öte yandan OKS kullanım süresi ile de meme kanseri gelişim riski artmaktadır. 12 yıldan uzun süre ile OKS kullanımının genç(<36) ve ileri yaşta (46-54) meme kanseri riskini artırdığı tespit edilmiştir. Ancak orta yaş (36-45) grubunda risk artışı gözlenmemiştir. OKS kullanımında doz ile meme kanseri riski orantılı olmayıp, düşük doz OKS kullanımında meme kanseri riski daha fazladır (32).

2.2.9. Atipik Proliferatif Değişiklikler

Proliferatif lezyonlar invaziv ve non-invaziv meme kanseri için risk faktörüdür. Atipi içermeyen bir lezyonda rölatif risk 1.3-2 kat iken, atipik proliferatif lezyonda risk 4-6 kata kadar çıkar. Atipi multifokal olduğunda ise rölatif risk 10 kata kadar ulaşır (26).

2.2.10. Alkol Tüketimi

Alkol, tüketilen alkol miktarı ve içme süresine bağımlı olmak şartıyla meme kanseri riskini artırmaktadır. 45 gram/günden fazla alkol alımı durumunda riskte 1,46 artış saptanmıştır (33). Bunun nedeni tam olarak açıklanamamış olmakla beraber alkol tüketimi ile bilinmeyen karsinojenik metabolitlerin oluşması veya östrojen seviyesi

artışı ile alakalı olabileceği düşünülmüştür (34). Yapılan bir çalışmada ise alkol alımının ER + meme kanseri gelişiminde etkili olduğu iddia edilmiştir (26).

2.2.11. Sigara

Meme kanseri gelişimi ile antiöstrojenik etkisi olan sigara arasında bir ilişki bulunamamıştır (33).

2.2.12. Obezite

Aşırı kilolu ve obez kadınlarda meme kanseri risk artışı arasındaki ilişki, menopozal durumdan etkilenmekte olup premenopozal kadınlarda risk artışı görülmez iken postmenopozal kadınlarda artmış risk söz konusudur. Genç kadınlarda 28'in üzerinde BMİ ile meme kanseri riskinde azalma_olup, bu obezite ile anovulatuvar menstrüel siklus sayısında artış olması ve dolaşan seks steroid seviyesinin düşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Postmenopozal obezite varlığında ise meme kanseri riski %30-50 kadar artmıştır. Öte yandan santral obezite de postmenopozal meme kanseri gelişiminde bağımsız bir prediktör olarak belirlenmiştir (35).

2.3. Meme Kanserin Patolojik Sınıflaması

Meme kanseri sınıflaması dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır. (tumors of the breast and the female genitals). Malign meme kanserlerinin yaklaşık %15-25i Karsinoma in-situ'dur. Karsinoma in-situ 'da malign hücreler henüz stromal invazyon yapmamış olarak duktuslar ve ya lobuller içerisinde prolifer olmuşturlardır. İki ana tipi DCİS ve LCİS 'dır. Meme kanserlerinin %75-85 kadarı ise invazivdir. İnvaziv meme kanserlerinin %85'ini infiltratif duktal karsinom, %5-10'unu infiltratif lobuler karsinom,%5-7'sini medüller karsinom, %3'ünü müsinöz ya da kolloid karsinom ve %2sini tubuler karsinom oluşturmaktadır (24).

2.3.1. Karsinoma İn Situ

2.3.1.1. DCİS

DCİS meme duktuslarını döşeyen epitel hücrelerden köken alan non-invaziv meme kanseridir. DCİS terimi düşük grade lezyonlardan, invaziv kansere dönüşebilen yüksek grade lezyonlara kadar geniş bir spektrumu ifade eder. Tamamen asemptomatik olabileceği gibi, memede kitle ve meme başında değişiklik gibi klinik görünümlere de yol açabilirler. Son 10 yılda görüntüleme yöntemlerinde ki ilerlemelere paralel olarak DCİS tanısında belirgin artış olmuştur. Günümüze yeni tanı alan meme

kanserlerinin %19'u DCİS 'tir. Görüntüleme yöntemlerindeki ilerleme ile beraber artık çoğu vaka asemptomatik evrede tanı almaktadır.

DCİS'un çeşitli alt tipleri vardır; mikropapiller, papiller, solid, kribroform ve komedo. Bunlardan ilk dördü nonkomedo DCİS olarak da bilinirler. Bu grupta önemlidir zira komedo DCİS yüksek nükleer grade, anöploidi, yüksek proliferasyon oranı, yüksek HER2/neu (c-erbB2) amplifikasyonu ve protein ekspresyonu ile ilintilidir ve daha agresif bir klinik seyre sahiptir (36, 37). Gene de bu sınıflama prognoz tahmininde çok faydalı olmadığı için, prognoz tahmininde nükleer grade (düşük, orta, yüksek) ve nekroz varlığı kullanılmaktadır. Diğer prognostik faktörler ise tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, radyoterapi uygulanmış olup olmaması, multifokalite ve yaşır (38).

2.3.1.2. LCİS

Lobuler karsinoma in situ en sık 40-50 yaşları arasında, DCİS'tan bir dekad daha erken görülür. Literatürde postmenopozal kadınlarda arttığına dair yayınlar vardır. Bilateral ve multisentrik olma eğilimindedir. Yıllık %1-2, yaşam boyu %30-40 invaziv meme kanseri gelişme riski vardır. Bu risk LCİS'e nazaran daha yüksektir (39).

2.3.2. İnvaziv Karsinoma

2.3.2.1. İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom meme kanserlerinin en sık görülen tipi olup, infiltratif duktal karsinom olarak da bilinmektedir. Meme karsinomlarının %47-75'ini oluşturur. DCİS komponenti sıktır. %60 olguda kalsifikasyon mevcuttur. Nekroz nadir olarak görülür. Tubuler, mikropapiller, medüller gibi alt tipleri bulunmakla beraber, %80 olgu herhangi bir alt tipe uymaz ve 'not otherwise specified- NOS' olarak adlandırılır. Meme kanserinin bu en sık patolojik varyantının prognozu diğer tiplere nazaran kötüdür (40).

2.3.2.2. İnvaziv Lobuler Karsinom

Tüm invaziv meme kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Bilateralite, multisentrite ve multifokalite sık olarak görülür. Premalign bir lezyon değildir ancak kanser gelişimine işaret eder ve bu durumda gelişecek olan kanser lobular değil duktal karsinom olacaktır (41).

2.4. Meme Kanseri Evrelemesi

Meme kanserinin tedavisi tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, tümör dokusunda östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, Her2/neu ekspresyonu ve hastanın performans statusuna göre şekillendirilmektedir (42).

Meme kanseri evrelemesi hem klinik hem de patolojik bulgulara göre yapılabilir. Günümüzde en sık kullanılan evreleme yöntemi “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) kuruluşunun önerdiği evreleme sistemidir. Bu sistemde TNM evrelemesi kullanılır (T; Tümör, N; Lenf nodu, M; Metastaz) (43).

1) Primer tümör (T)

TX: Primer tümör değerlendirilememekte

T0: Primer tümör belirlenememekte

Ti : İntraduktal karsinom, LKIS, veya normal meme dokusu invazyonu olmaksızın meme başının Paget hastalığı

Tis (DKIS)

Tis (LKIS)

Tis (Paget) : Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

[Not: Bir tümöre eşlik eden Paget hastalığı, tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.]

T1: Tümörün en büyük çapı 2,0 cm den fazla değil

T1mik : En büyük boyutu 0,1 cm yi aşmayan mikroinvazyon

T1a : Tümörün en büyük çapı 0,1 cm üzerinde ancak 0,5 cm yi aşmamakta

T1b : Tümörün en büyük çapı 0,5 cm üzerinde ancak 1,0 cm yi aşmamakta

T1c : Tümörün en büyük çapı 1,0 cm üzerinde ancak 2,0 cm yi aşmamakta

T2: Tümörün en büyük çapı 2,0 cm üzerinde ancak 5,0 cm yi aşmamakta

T3: Tümörün en büyük çapı 5,0 cm üzerinde

T4 : Tümörün çapına bakmaksızın sadece aşağıda tariflenen şekilde (a) göğüs duvarı veya (b) cilde direk yayılım

T4a : Pektoral kası içermeyecek şekilde göğüs duvarına yayılım

T4b : Ödem (peau d’orange dahil) veya meme cildinde ülserasyon veya aynı memede satellit cilt nodülleri

T4c : Hem T4a hem de T4b

T4d : İnflamatuvar karsinom

2) Bölgesel lenf nodları (N)

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte (örn: daha önce eksize edilmiş)

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil

N1: Hareketli ipsilateral aksiller lenf nodu/nodlarında metastaz

N2: Fikse veya birbirine yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu/nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın sadece klinik olarak belirlenen ipsilateral internal mamari nodu metastazı

N2a : Fikse veya birbirine veya diğer yapılara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu/nodlarında metastaz

N2b : Klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın sadece klinik olarak belirlenen ipsilateral internal mamari nodu metastazı

N3: Aksiller lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın ipsilateral infraklaviküler lenf nodu/nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiler lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak belirlenen* ipsilateral internal mamari lenf nodu metastazı veya aksiler veya internal mamari lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

N3a : İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı

N3b : İpsilateral internal mamari ve aksiler lenf nodu metastazı

N3c : İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

[Not: Klinik olarak belirleme; görüntüleme çalışmaları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanma veya patolojik olarak gross görüntü anlamındadır]

Patolojik sınıflandırma (pN)*

pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte (örn: patolojik inceleme için eksize edilmemiş veya daha önce eksize edilmiş)

pN0: Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil ve izole tümör hücresi tespiti için ek inceleme yapılmadı

İzole tümör hücresi, tek bir tümör hücresi veya 0,2 mm yi geçmeyen küçük hücre kümeleri olup genellikle sadece immünohistokimyasal veya moleküler çalışma yöntemleriyle veya hematoksilen&eoizin boyama ile gösterilir.

pN0(I-) : Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücresi yok

pN0(I+) : Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücresi pozitif ve 0,2 mm den büyük izole tümör hücre kümesi yok

pN0(mol-): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok ve moleküler bulgular, Revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) negatif

pN0(mol+): Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok ve moleküler bulgular RT-PCR pozitif

*Sınıflandırma sentinal lenf örnekleme olsun olmasın aksiller lenf nodu disseksiyonuna dayanır. Sonrasında aksiller disseksiyon yapılmadan sadece sentinal lenf nodu örnekleme yapılmış ise (sn) olarak belirtilir. Örnek: pN0(I+) (sn)

pN1: Bir ila üç aksiller lenf nodunda ve/veya klinik olarak belirgin olmayan** ve sentinal lenf nodu disseksiyonu ile saptanan mikroskobik internal mamari nod metastazı

pN1mi : Mikrometastaz (0,2 mm den büyük ancak 2,0 mm yi geçmiyor)

pN1a : Bir ila üç aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b : Klinik olarak belirgin olmayan** ve sentinal lenf nodu disseksiyon ile saptanan mikroskobik internal mamari nod metastazı

pN1c : Bir ila üç aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak belirgin olmayan** ve sentinal lenf nodu disseksiyon ile saptanan mikroskobik internal mamari nod metastazı (Eğer mikroskobik internal mamari nod metastazı için üzerinde pozitif aksiller lenf nodu ile birlikte ise artmış tümör yükünü ifade etmek için pN3b olarak sınıflandırılır).

pN2 : Dört ila dokuz aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak belirgin** internal mamari lenf nodu metastazı

pN2a : Dört ila dokuz aksiller lenf nodunda metastaz (en az bir 2,0 mm den büyük tümör kümesi)

pN2b : Aksiller lenf nodu metastazı olmadan klinik olarak belirgin** internal mamari lenf nodu metastazı

pN3 : On ya da üzerinde aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya bir ila fazla aksiller lenf nodu tutulumu varlığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mamari lenf nodu metastazı veya için üzerinde aksiller lenf noduyla birlikte klinik olarak negatif mikroskobik internal mamari lenf nodu metastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

pN3a : On ya da üzerinde aksiller lenf nodu metastazı (en az bir 2,0 mm den büyük tümör kümesi) veya infraklaviküler lenf nodu metastazı

pN3b : Bir ila fazla aksiller lenf nodu tutulumu varlığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mamari lenf nodu metastazı veya için üzerinde aksiller lenf noduyla birlikte klinik olarak belirgin olmayan** sentinal lenf nodu disseksiyon ile saptanan mikroskobik internal mamari lenf nodu metastazı

pN3c : İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

*Klinik olarak belirgin; görüntüleme çalışmaları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanma anlamındadır.

**Klinik olarak belirgin olmama; görüntüleme çalışmaları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamama anlamındadır.

3) Uzak metastaz (M)

MX: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz mevcut değil

M1: Uzak metastaz mevcut

Tablo 2.4. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Evreleri

EVRE	TNM
Evre 0	Tis, N0, M0
Evre I	T1*, N0, M0
Evre IIA	T0, N1, M0 T1*, N1, M0 T2, N0, M0
Evre IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Evre IIIA	T0, N2, M0 T1*, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
Evre IIIB	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
Evre IIIC**	Herhangi T, N3, M0
Evre IV	Herhangi T, Herhangi N, M1

*T1 içine T1mik. Dâhildir.

**Evre IIIC meme kanseri pN3 hastalığı olan herhangi bir T evresindeki hastaları içeri, pN3a ve pN3b hastalığı olan olgular opere edilebilir, pN3c hastalık ise opere edilemez kabul edilir.

2.5. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Erken evre meme kanserinin tedavi ve yönetiminde prognostik ve prediktif faktörlerin iyi tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Kullanılan prognostik ve prediktif faktörler arasında en önemlisi lenf nodu tutulumu olup diğerleri; tümör boyutu, tümör dokusunda östrojen, progesteron ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER2/neu) varlığı, hastanın yaşı, performans durumu, menopoz yaşı ve komorbid hastalıkları bulunmaktadır. Prognostik faktörlerin iyi bilinmesi genel olarak uygulanan tedavilerden fayda görebilecek veya erken dönemde nüks riski taşıyan

olguların tespiti açısından faydalı olmaktadır. Prediktif faktörler ise her birey için en uygun tedavi yönteminin seçiminde yol göstericidir (2, 10).

2.6. Meme Kanseri Tedavisi

2.6.1. Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

Halen kadınların en sık görülen kanserlerinde olan meme kanserinde cerrahi tedavide son yıllarda önemli değişiklikler olmuştur. Daha önce kullanılan radikal mastektominin yerini zamanla meme koruyucu cerrahi operasyonlar almıştır. İnvaziv meme kanserinde 5 cm'den küçük lezyonlarda meme koruyucu cerrahi ve ardından radyoterapi uygulanır. Daha büyük lezyonlarda ise neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanabilmektedir (1, 24). Meme kanseri tedavisinde cerrahi kullanımı ile genel sağ kalım süresi artmaktadır (44, 45).

2.6.2. Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Meme kanserinde sağ kalım erken tanı ve tedavideki gelişmelerle paralel olarak artmıştır. Günümüzde evre 1 meme kanserinde 8 yıllık takiplerde genel sağ kalım oranı %90'ların üzerindedir. Meme kanseri kemosenstif bir tümör olup, diğer kanserlerden farklı olarak birçok kemoterapötik ajana yanıt verebilir. Öte yandan hormon reseptörleri taşıma durumuna bağlı olarak endokrin tedavi seçeneği de vardır. Bu haliyle tedavi seçiminde hem hastaya hem de doktora geniş bir seçim alanı sunar (1, 8, 24, 46). Yavaş ilerleyen, sınırlı kemik ve/veya yumuşak doku yayılımı olan, uzun süre hastalıksız izlenen, ER(+) ve/veya PR(+) olan hastalarda endokrin tedavi düşünülebilir. Hızlı büyüyen tümörü olan, semptomatik yaygın metastazı olan ve hormon reseptörü taşımayan hastalarda ise öncelikle kemoterapi düşünülmelidir (46).

2.6.2.1. Endokrin Tedavi

Hormon reseptör pozitif meme kanseri olgularında %30-70, hormon negatif olgularda ise %10 kadar endokrin tedaviye yanıt görülür. İleri yaş, uzun hastalıksız dönem, her iki hormon reseptörü pozitif olgular ile kemik ve yumuşak doku metastazı olanlarda cevap daha iyidir. Cerrahi adrenalektomi, kastrasyon (cerrahi, LHRH agonistleri ile), hipofizektomi, antiöstrojenler (tamoksifen), aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol), yüksek doz progesteron, androjen veya östrojen endokrin tedavi yöntemlerindendir. Günümüzde cerrahi yöntemler pek kullanılmamaktadır. Premenopozal kadınlarda ovaryan ablasyon yapılmazsa aromataz inhibitörlerinin

kullanılması kontraindikedir. Postmenapozal kadınlarda aromataz inhibitörleri tamoksifen ve progestinlere üstündür. Endokrin tedaviye cevap 6-12 ayda görülür. Eğer bir hormonal tedaviye cevap alınıp sonrasında yanıtızsızlık gelişirse, ikinci bir hormonal tedaviye cevap alınabilir (1, 24).

2.6.2.2. Kemoterapötik Ajanlar

Hızlı ilerleyen, endokrin tedaviye uygun olmayan, visseral organ metastazları gelişen, semptomatik hastalarda kemoterapi tercih edilmelidir. Günümüzde en çok antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi rejimleri tercih edilmektedir. Hangi rejimin daha etkili olduğu konusunda tam bir görüş birliği olmamakla beraber ilk seri kemoterapide antrasiklinler daha çok tercih edilmektedir. Tek ajan olarak yapılan tedavilerde toksite daha az olsa da, kombine kemoterapi rejimlerinin daha etkin olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda HER-2 onkogenini aşırı eksprese eden tümörlerde transtuzumab tek başına veya kemoterapiye eklenmiş olarak kullanılmaya başlanmıştır. Genel sağ kalım süresi, progresyona kadar geçen süre belirgin artmıştır. Yine bir anjiogeneze inhibitörü olan bevasizumabın paklitakselle beraber kullanımında progresyona kadar geçen süreyi arttırdığı gözlemlenmiştir (1, 24).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.1. Hastaların Seçilmesi

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Kliniğinde 01.01.2007-31.12.2012 yılları arasında izlenmiş olan hastaların dosya taraması, telefonla görüşme ve hastane otomasyon sistemi kullanılarak incelendiği retrospektif, tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmaya hastanemizde veya bir başka merkezde tanı alıp kliniğimizde takip edilmiş hastalarla beraber, bir başka merkezde takibi yapılmakta iken herhangi bir sebeple hastanemize başvuran hastalar da dâhil edilmiştir.

3.2. Yöntem

Vakalara ait olan dosyalardan hastaların cinsiyet, eğitim durumu, ikamet ettiği yer, tanı yaşı, meslek, sigara içip içmediği, alkol kullanma durumu, eşlik eden hipertansiyon, diyabetes mellitus ve troid hastalıklarının mevcudiyeti, histolojik alt tipi, evresi, eşlik eden ikinci bir kanserin mevcudiyeti, ailede meme kanserli yakının bulunma durumu ve yakınlığı, ailede hikayesinde başka bir kanser hastası olup olmadığı, hastaneye geliş şikayeti, tanı alma şekli, hangi memede ve memenin hangi kadranında kanser geliştiği, cerrahi tedavi alıp almadığı, radyoterapi alıp almadığı, aldığı cerrahi tedavi türü, tedavi sonrası progresyon gelişip gelişmediği, progresyon gelişene kadar geçen hastalıksız sağ kalım süreleri tespit edildi. Dosyadaki verilerin yetersiz kaldığı durumda hastane otomasyon sisteminden yararlanıldı ve/veya hastalara telefon edildi.

Hastaların eğitim durumu hiç okula gitmemiş, ilkokul ve ortaokul olarak orta öğrenim görmüş ve lise ve üniversite olarak yükseköğrenim görmüş olarak 3 ana gruba ayrıldı. Eğitim durumu ile ilgili bilgiler, dosyalardan ziyade, telefonla hasta ve hasta yakınları ile yapılan görüşmelerden elde edildi. 81 hastanın eğitim bilgileri elde edilirken, telefon ile ulaşılamayan 15 hastanın bilgileri elde edilemedi. İkamet yerleri de kırsal (köy, mezra) ve kentsel (şehir merkezi ve ilçe merkezi) olarak ikiye ayrıldı.

Hastaların meslek bilgileri de dosya verilerinden ziyade telefon görüşmeleri ile elde edildi ve ev hanımı, memur, işçi olarak 3 ana gruba ayrıldı. Hastaların tanı anındaki

yaşları patolojik tanı tarihine göre dosya verilerinden, patoloji tanı tarihine ulaşılamadığı durumda hasta veya hasta yakınlarından telefon görüşmesi ile elde edildi.

Hastaların sigara ve alkol kullanma durumları tespit edildi. Sigara kullanım öyküsü veren hastalarda paket/yıl olarak kaç yıl sigara içtikleri kayıt edildi. Alkol hikâyesi sorgulandı ve ‘içmiyor’, özel durumlarda içiyorsa ‘sosyal içici’, 45 gram/hafta’dan az içiyorsa ‘orta içici’ , 45 gram/hafta’dan fazla içiyorsa ağır içici olarak gruplandırıldı.

Eşlik eden Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Troid hastalıkları tanıya kadar olan yaşam süresi olarak tespit edildi. Bu kronik hastalıklardan eşlik eden varsa, meme kanseri patolojik tanı tarihine göre kaç yıldır var oldukları da kayıt edildi.

Hastaların patoloji raporlarından, dosyalarından, hastane otomasyon sisteminden ve kendilerinden elde edilen bilgiler doğrultusunda histolojik alt tipi belirlendi. Gene buralardan elde edilen veriler doğrultusunda evreleme; The American Joint Committee of Cancer 2003 meme kanseri evreleme sistemi baz alınarak yapıldı.

Hastalarımızın tanı anında ailelerinde meme kanseri hastası olup olmadığı, varsa yakınlık derecesi araştırılmıştır. Birinci derece akraba olarak ebeveynler, çocuklar ve kardeşler; ikinci derece akraba olarak anne ve babanın ebeveynleri ile kardeşleri, üçüncü derece akraba olarak anne ve babanın kardeşlerinin çocukları kabul edilmiştir. Aynı şekilde hastaların tanı anında kişisel ve ailesel başka bir kanser hikâyesi de araştırılmıştır.

Hastaların ilk geliş şikâyeti de araştırılmış ve kitle, meme derisinde değişiklikler, meme başında çekilme ve meme akıntısı olarak 4 ana grupta tasnif edilmiştir. Bu 4 gruptan kastedilenler ise şunlardır;

- Kitle: Memede veya koltuk altında ele gelen kitle, şişlik, sertlik bulunması
- Meme Derisinde Değişiklik: Meme cildinde yara, kızarıklık veya meme cildinde ödem, şişlik ve içe doğru çekintiler olması (portakal kabuğu görünümü)
- Meme Başında Çekilme: Meme başında içe doğru çekilme, çökme veya şekil bozukluğu bulunması

- Meme Başı Akıntısı: Hastanın meme başından kanlı veya şeffaf bir akıntı geldiğini tarif etmesi

Hastaların tanı alma şekli de sorulmuş ve kendi kendine meme muayenesi, doktor muayenesi ile ve rutin mamografi ile tanı konulma olarak 3 ana grupta tasnif edilmiştir. Kendi kendine muayene ile kast edilen, hastanın kendi memesini belli periyotlarla muayene etmesi esnasında fark ettiği değişimlerdir. Doktor muayenesi ile belirtilmek istenen ise meme veya meme dışında başka bir şikâyetle doktora başvurma esnasında tanı konulan olgulardır. Rutin mamografi ile kastedilen ise, düzenli veya düzensiz bir tarama programı ile meme kanserinin tespit edilmesi halidir.

Hastalarda meme kanserinin hangi memede geliştiği sorgulanmış ve sağ meme, sol meme diye kayıt edilmiştir. Bilateral meme kanseri olgularında ise ilk tanı konan meme kayıt edilmiştir. Eğer ilk tanı konan meme bilinmiyorsa, bu durumda bilateral olarak kayıt edilmiştir. Bundan sonra meme kanserinin hangi kadranda başladığı tespit edilmiştir. Kadranlar üst dış kadran, üst iç kadran, alt dış kadran, alt iç kadran, areola yerleşimli, birden çok kadran ve bilinmeyen kadran olarak 7 gruba ayrılmıştır.

Hastaların ilk patolojik tanısı ile hastalığın ilk tekrarlama (lokal, uzak) arasındaki süre hastalıksız sağkalım süresi olarak not edildi. Hastalığın ilk patolojik tanısından eksitus tarihine kadar geçen süre, eğer hala yaşıyorsa hastaların arandığı Temmuz 2013 tarihine kadar olan süre ise genel sağkalım süresi olarak kabul edildi.

Hastaların aldıkları tedavi gene hasta dosyalarından, hastane otomasyon sisteminden ve hasta/hasta yakını ile telefon görüşmesinden faydalanarak incelendi. Hastaların aldıkları kemoterapiler antrasiklin bazlı ve taksan bazlı olarak iki ana gruba ayrıldı. Birden çok kemoterapi almış olan hastalarda ilk tekrarlama süresine kadar geçen sürede, ilk aldıkları kemoterapi protokolü işaretlendi, progresyon sonrası alınan kemoterapi protokolü önemsenmedi. Hastaların progresyon kadar geçen sürede aldıkları radyoterapileri ve cerrahi tedavileri işaretlendi. Cerrahi tedavi ile kemoterapi arasındaki sıralama adjuvan neoadjuvan olarak not edildi.

3.3.İstatiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS bilgisayar paket programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma

olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirilirken frekans tabloları kullanıldı. İstatiksel analizlerde Ki Kare Testi veya Fisher' Exact Testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ alındı. Genel sağ kalım sürelerinin tespitinde Kaplan-Meier analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Erzurum Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğinde 2007 ile 2012 yılları arasında takip edilen 96 hasta çalışmamıza dâhil edilmiştir. Çalışma yapıldığında hastaların 59'u (% 61,5) kaybedilmişti.

Toplam 95 hastamızın tanı yaşı tespit edilmiştir. Hastaların yaşı 27 ile 83 arasında değişmekte olup medyan yaş $47,88 \pm 13,23$ idi. Hastalarımızın 7'si (%7,3) 30 yaş ve altındaydı. 89 Hasta (%92,7) ise 30 yaşın üstünde idi. 65 yaş üstü tanı alan 13 hasta %13,5'e denk gelmektedir. 83 Hasta (%86,5) ise 65 yaş ve altında tanı almıştı.

Hastalar 31-40 yaş grubunda (26 hasta, %27,4) ve 41-50 yaş grubunda (25 hasta %26,31) pik yapmaktadır. Daha sonra giderek azalmakta ve 81-90 yaş grubunda 1 (%1) hastaya kadar düşmektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastalarımızın Tanı Yaşı Dağılımları

YAŞ	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
21-30	8	8,4
31-40	26	27,4
41-50	25	26,3
51-60	16	16,8
61-70	14	14,7
71-80	5	5,3
81-90	1	1
TOPLAM	95	100

Hastalarımızın 95'i kadın (% 99) ve 1'i erkekti (% 1).

Hastalarımızın 40'ı (% 41,6) hiç okula gitmemiş, 30'u (% 31,3) orta öğrenim görmüş ve 11'i (%11,5) de yükseköğrenim görmüştü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastalarımızın Eğitim Düzeyleri

EĞİTİM DÜZEYİ	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
Eğitim Almamış	40	41,6
Orta Öğrenim	30	31,3
Yüksek Öğrenim	11	11,5
Bilinmeyen	15	15,6
TOPLAM	96	100

Hastaların ikamet durumları incelendiğinde 54 hastanın (% 56,3) kent merkezlerinde 42 hastanın (% 43,8) ise kırsal bölgelerde yaşadığı görüldü (Tablo 7). Şehir merkezinde ikamet edenlerin hastalıksız yaşam süreleri $23,52 \pm 14,14$ ay iken, kırsalda yaşayanların hastalıksız sağ kalım süreleri $17,64 \pm 12,36$ aydı. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 83 hastamızın meslek bilgileri elde edilmiş olup 77 tanesi ev hanımı (% 80,2), 5 hasta memur (% 6,3) ve 1 hasta işçi idi (% 1) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastalarımızın İkamet Durumları ve Meslekleri

		SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
İKAMET	Kent Merkezi	54	56,2
	Kırsal Bölge	42	43,8
	TOPLAM	96	100
MESLEK	Ev Hanımı	77	80,2
	Memur	5	6,3
	İşçi	1	1
	Bilinmeyen	13	12,5
	TOPLAM	96	100

Hastalarımızın 87'si (% 90,6) sigara kullanmamakta iken, 8 hasta (%8,3) sigara kullanmıştı. Sigara içen hastaların %71'i evre 4, sigara içmeyen hastaların ise % 38'i evre 4 meme kanseri idi. Ancak yeterli örneklem olmadığından istatistiki karşılaştırılma yapılamadı. Hastalarımızın tümünün (% 100) alkol kullanmadığı bilgisi elde edilmişti. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Hastalarımızın Sigara Ve Alkol Kullanma Durumu

		SIKLİK (n)	YÜZDE (%)
SİGARA	Kullanıyor	8	8,3
	Kullanmıyor	87	90,6
	Bilinmiyor	1	1,1
	TOPLAM	96	100
ALKOL	İçmiyor	96	100
	Sosyal İçici	0	0
	Ağır İçici	0	0
	TOPLAM	96	100

Kronik hastalıklar yönünden araştırılan hastaların 16'sı (% 16,7) Diabetes Mellitus hastası iken 79 hastada (% 82,3) Diabetes Mellitus hastalığı mevcut değildi. 1 hastanın verisine ulaşılamadı (Tablo 4.5).

Hastalarımızın 19'unun (% 19,8) hipertansiyonu mevcut iken, 75'inde (% 78,1) yoktu. 2 hastanın verisine ulaşılamadı (Tablo 4.5).

Hastalarımızın 7'sinde (% 7,3) herhangi bir troid hastalığı mevcut iken, 88'inde (% 91,7) yoktu. 1 hastanın verisine ulaşılamadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Eşlik Eden Kronik Hastalıkların Dağılımı

		SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
DM	Var	16	16,7
	Yok	79	82,3
	Bilinmiyor	1	1
	TOPLAM	96	100
HİPERTANSİYON	Var	19	19,8
	Yok	75	78,1
	Bilinmiyor	2	2,1
	TOPLAM	96	100
TİROİD HASTALIĞI	Var	7	7,3
	Yok	88	91,7
	Bilinmiyor	1	1
	TOPLAM	96	100

Hastalarımız tümör tipine göre tasnif edildiğinde 78 hastamız (% 81,3) invaziv duktal karsinom tanısı almıştı. 5 hasta (% 5,2) invaziv lobuler karsinom, 6 hasta (% 6,3) miks karsinom, 2 hasta (% 2,1) medüller karsinom, 1'er hasta (% 1) ise paget hastalığı, invaziv papiller karsinom, filloides tümör, inflamatuvar meme karsinomu tanısı almış idi. 1 hastanın (% 1) tümör tipi tespit edilemedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastalarımızın Tümör Tipleri

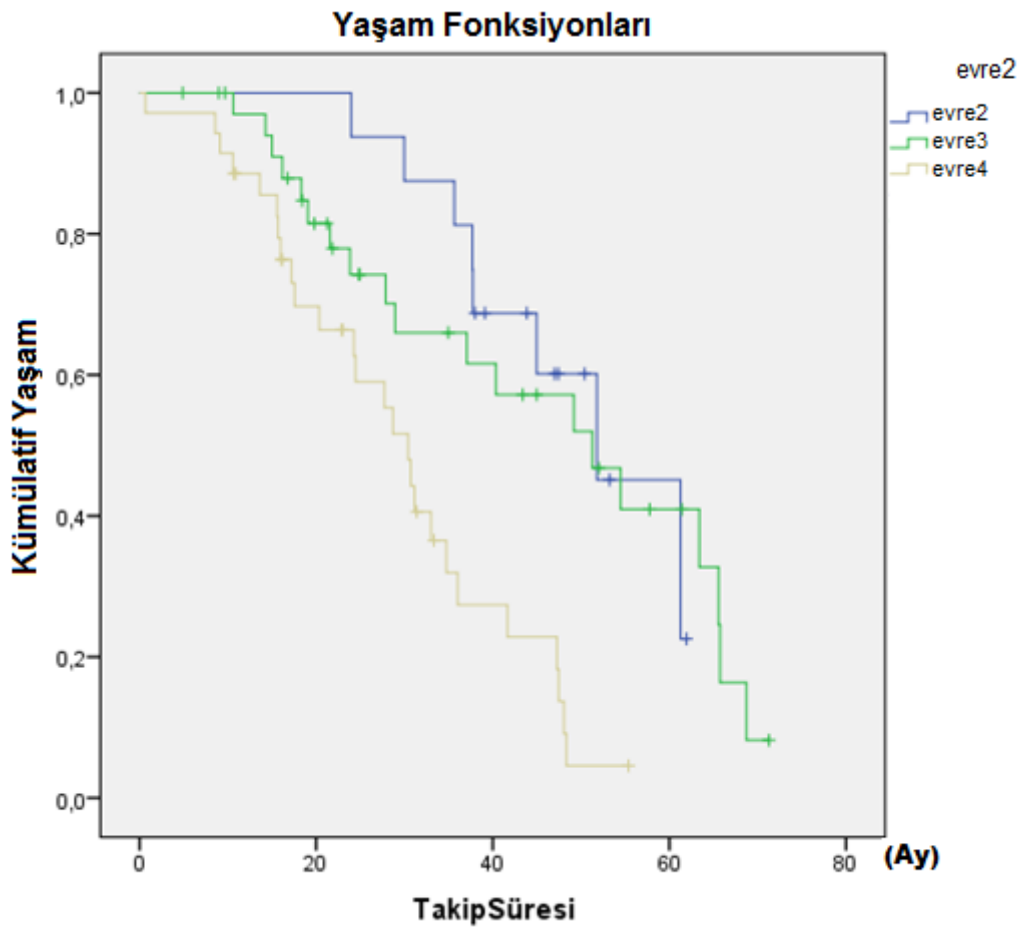
TÜMÖR TİPİ	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
İDK	78	81,3
İLK	5	5,2
Miks Karsinom	6	6,3
Medüller Karsinom	2	2,1
Paget Hastalığı	1	1
İPK	1	1
Filloides Tümör	1	1
İnflamatuvar Meme Karsinomu	1	1
Bilinmeyen	1	1
TOPLAM	96	100

Hastaların 37'si evre 4'te tanı almıştı. Evre 2A, Evre 2B, Evre 3A, Evre 3B, Evre 3C'de başvuran hastaların dağılımı sırası ile 2 (% 2,1), 15 (% 15,6), 19 (% 19,8), 6 (% 6,3), 11 (% 11,5) idi. 6 hastanın ise evre bilgilerine ulaşamadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastalarımızın TNM Evre Dağılımları

TNM EVRESİ	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
Evre 2A	2	2,1
Evre 2B	15	15,6
Evre 3A	19	19,8
Evre 3B	6	6,3
Evre 3C	11	11,5
Evre 4	37	38,5
Bilinmeyen	6	6,3
TOPLAM	96	100

Hastaların 13'ünde (% 13,5) ailede meme kanseri hikâyesi vardı. 8 hastanın (%8,4) birinci derece akrabasında, 4 hastanın (4,1) ikinci derece akrabasında ve 1 hastanın (% 1,1) ise üçüncü derece akrabasında meme kanseri hikâyesi vardı. 1 hastanın ise iki tane birinci derecede akrabasında, annesi ve kız kardeşi, meme kanseri hikâyesi vardı (Tablo 4.8). Hastalarımızın evrelerine göre genel sağ kalım süreleri Evre 2 için %50, Evre 3 için % 47,2 ve Evre 4 için %25,7 idi. Evreler arasında yaşam süresi dağılımları açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardır ($p<0.001$). (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Evrelerine Göre Yaşam Analizleri

Tablo 4.8. Ailede Meme Kanseri Sıklığı Ve Yakınlık Derecelerine Göre Meme Kanseri Olguları

AİLEDE MEME KANSERİ ÖYKÜSÜ	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
Bilinmeyen	1	1
Yok	82	85,5
Var	13	13,5
1. Derece	8	8,4
2. Derece	4	4,2
3. Derece	1	1,1
TOPLAM	96	100

Hastalarımızın 62'sinin (% 64,6) geliş şikâyeti memede kitle idi. 5 hasta (% 5,2) meme derisinde değişiklik, 1 hasta (% 1) meme başında çekilme, 3 hasta ise (% 3,1) memede akıntı fark ederek kliniğimize başvurmuştu. Birden çok meme şikâyeti tanımlayan hastaların 5'i (% 5,2) memede kitle ve meme cildinde değişiklik, 8'i (% 8,3) memede kitle ve meme başında çekilme, 7'si (% 7,3) meme başında kitle ve meme başı akıntısı, 2'si (% 2,1) meme cildinde değişiklik ve meme başında akıntı şikâyeti tarif etmişti. 3 (% 3,1) hasta ise meme dışında metastaza ait şikâyetlerle başvurmuştu. Bu 3 hastanın 2'si (% 2,1) kemik metastazına bağlı sırt ve bel ağrısı tariflerken, 1 (% 1) hasta ise beyin metastazı nedeni nöbet geçirme şikâyeti sonrası tanı almıştı. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Hastalarımızın Geliş Şikâyetleri

GELİŞ ŞİKÂYETİ	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
Memede Kitle	62	64,6
Meme Derisinde Değişiklik	5	5,2
Meme Başında Çekilme	1	1
Meme Başı Akıntısı	3	3,1
Birden Çok Meme Şikâyeti	22	22,9
Metastaza Ait Şikâyetler	3	3,1
TOPLAM	96	100

Hastalığın teşhis edilme şekli sorgulandığında 11 hastanın (% 11,5) kendi kendine meme muayenesi ile tanı aldığı, 84 hastanın (% 87,5)ise doktor muayenesi ile tanı aldığı saptandı. Hastalarımızın hiç biri rutin mamografi ile teşhis edilmemişti.1 hastanın tanı alma şekli tespit edilemedi. Kendi kendine meme muayenesi ile tanı konan hastalarımızın ortalama hastalıksız sağ kalım süreleri $26,91 \pm 17,58$ ay, ortalama yaşam süreleri ise $38,34 \pm 14,95$ ay idi. Doktor muayenesi ile tanı konulan hastalarımızın ortalama hastalıksız sağ kalım süreleri $20,47 \pm 13,01$ ay, ortalama yaşam süreleri ise $30,88 \pm 17,02$ gün idi. Süreler arasında göze çarpan bir fark görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tanı Alma Şekli

TANI ALMA ŞEKLİ	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
Kendi Kendine Meme Muayenesi	11	11,5
Doktor Muayenesi	84	87,5
Rutin Mamografi	0	0
Bilinmeyen	1	1
TOPLAM	96	100

Tablo 4.11’te hastalarımızın eğitim seviyeleri ile tanı alma şekli karşılaştırıldı. Hiç eğitim almayanlarla, orta öğrenimini tamamlamış olan 5 hasta (% 7) kendi kendine meme muayenesi, 64 hasta (% 93) doktor muayenesi ile tanı almıştı. Yükseköğrenim görmüş hastaların 4’ü (% 36) kendi kendine meme muayenesi ile tanı alırken, 7 hasta (% 64) doktor muayenesi ile tanı almıştı. Eğitim seviyesi ile tanı alma şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4.11. Hastalarımızın Eğitim Seviyeleri İle Tanı Alma Şekilleri Arasındaki İlişki

			TANI ALMA ŞEKLİ		
			K.K.M.M.*	Doktor Muayenesi	TOPLAM
EĞİTİM DÜZEYİ	Eğitim almamış ve Orta Öğrenim	Sıklık (n)	5	64	69
		Yüzde (%)	7	93	100
	Yüksek Öğrenim	Sıklık (n)	4	7	11
		Yüzde (%)	36	64	100

* Kendi Kendine Meme Muayenesi

48 hastada (% 50) sağ memede meme kanseri tespit edilmişti. 47 hastada (% 49) sol memede meme kanseri tespit edilmişti. 1 hastanın (% 1) ise her iki memesinde birden hastalık tespit edilmişti.

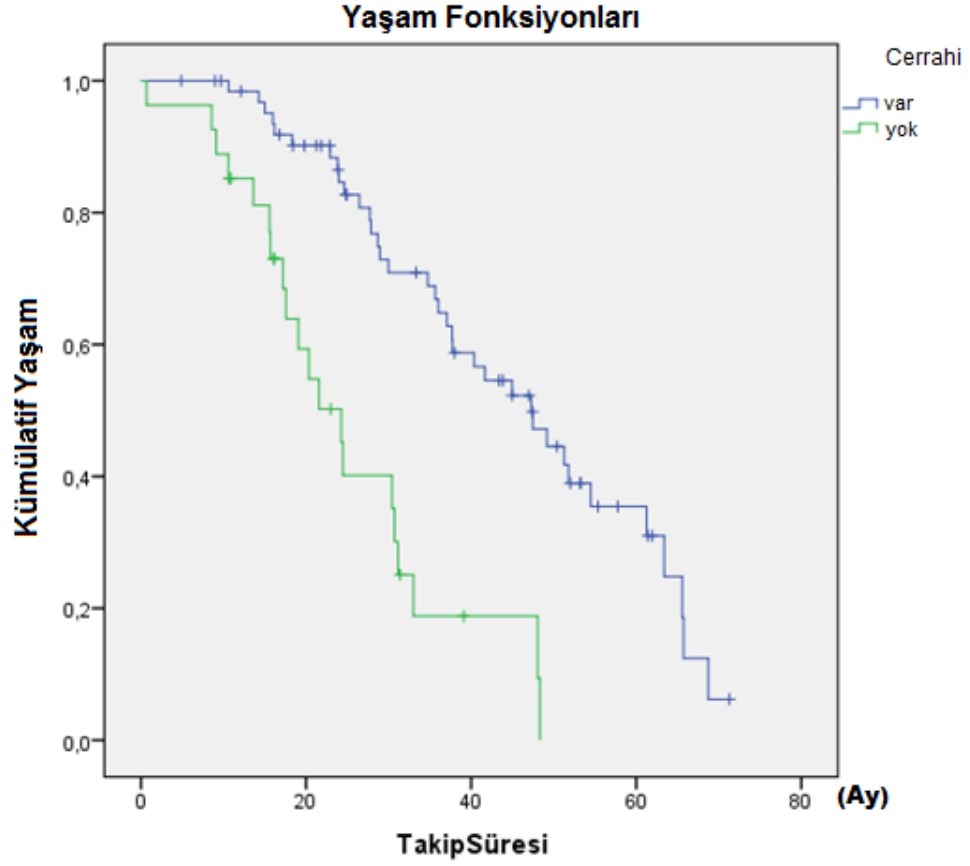
Tümörün ilk geliştiği lokalizasyon incelendiğinde en sık 28 hasta (% 29,2) ile üst dış kadranda meme kanseri geliştiği tespit edilmiştir. Alt dış kadranda, üst iç kadranda, santral ve alt iç kadranda tümör gelişen olgular sırasıyla 11 hasta (% 11,5), 8 hasta (%8,3), 8 hasta (% 8,3), 6 hasta (% 6,3) olmuştur. 16 hastada (% 16,7), ilk gelişim yeri olarak birden çok kadranda tespit edildi. 19 hastanın (% 19,8) hangi kadranda meme kanseri geliştiği tespit edilemedi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastalarımızın Tümör Lokalizasyonuna Göre Dağılımı

TÜMÖR LOKALİZASYONU	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
ÜDK *	28	29,2
ÜİK**	8	8,3
Santral	8	8,3
ADK~	11	11,5
AİK~~	6	6,3
Birden Çok Kadranda	16	16,7
TOPLAM	96	100

* Üst dış kadranda ** Üst iç kadranda ~ Alt dış kadranda ~~ Alt iç kadranda

66 hastaya (% 68,8) cerrahi tedavi uygulandı. 29 Hastaya (% 30,2) cerrahi uygulanmadı. 1 hastanın verisine ulaşılamadı (Tablo 4.13). Cerrahi yapılanlarda genel sağkalım oranı % 44,6 iken yapılmayanlarda % 25,9 idi. Cerrahi yapılma durumuna göre yaşam süresi arasında ileri derecede anlamlı fark vardı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Cerrahi Yapılma Durumlarına Göre Yaşam Analizleri

92 hastaya (% 95,8) radyoterapi tedavisi uygulandı. 4 Hastaya (% 4,2) ise radyoterapi tedavisi uygulanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastalarımızın Radyoterapi ve Cerrahi Tedavi Alma Durumları

		SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
RADYOTERAPİ	Almış	92	95,8
	Almamış	4	4,2
	TOPLAM	96	100
CERRAHİ TEDAVİ	Almış	66	68,8
	Almamış	29	30,2
	Bilinmeyen	1	1
	TOPLAM	96	100

Hastalarımızın 89'unun ilk aldığı kemoterapi bilgilerine ulaşıldı. Buna göre 49 hasta (% 51) antrasiklin bazlı bir kemoterapi rejimi almıştı. 40 hasta (% 41,7) taksan bazlı bir kemoterapi rejimi almıştı. 7 hastanın (% 7,3) aldığı kemoterapi rejimine ait bilgiler elde edilemedi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastalarımızın Aldıkları Kemoterapi Rejimleri

	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
Antrasiklin Bazlı	49	51
Taksan Bazlı	40	41,7
Bilinmeyen	7	7,3
TOPLAM	96	100

Taksan bazlı kemoterapi alan 7 hasta (% 18) evre 2, 12 hasta (% 32) evre 3, 19 hasta (% 50) evre 4 meme kanseriydi. Antrasiklin bazlı kemoterapi alan hastaların dağılımı ise 7 hasta (% 16) evre 2, 24 hasta (% 53) evre 3 ve 31 hasta (% 31) evre 4 meme kanseri idi (Tablo 4.15). Hastaların aldıkları kemoterapi rejimi ile evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,12).

Tablo 4.15. Hastaların Aldıkları Kemoterapi Rejimleri İle Evreleri Arasındaki İlişki

		EVRE			
		Evre 2	Evre 3	Evre 4	TOPLAM
TAKSAN	Sıklık (n)	7	12	19	38
	Yüzde (%)	18	32	50	100
ANTRASİKLİN	Sıklık (n)	7	24	14	45
	Yüzde (%)	17	43	40	100

Verilen kemoterapi rejimlerinin 75 'i adjuvan (% 78,1) ve 19'u neoadjuvan (% 19,8) kemoterapiler idi. 2 hastanın (% 2,1) kemoterapi rejiminin bilgisi elde edilemedi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastalarımızın Aldığı Adjuvan ve Neoadjuvan Kemoterapi Rejimlerinin Dağılımı

	SIKLIK (n)	YÜZDE (%)
Adjuvan	75	78,1
Neoadjuvan	19	19,8
Bilinmeyen	2	2,1
TOPLAM	96	100

Taksan bazlı kemoterapi rejimi alan 33 hasta (% 82) adjuvan tedavi, 7 hasta (% 18) neoadjuvan tedavi almıştı. Antrasiklin bazlı kemoterapi rejimi alan 37 hasta (% 77) adjuvan tedavi ve 23 hasta (% 23) neoadjuvan kemoterapi almıştı (Tablo 4.17). Antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi rejimi alan hastalarda, adjuvan ve neoadjuvan tedavi alma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,53)

Tablo 4.17. Taksan ve Antrasiklin Bazlı Kemoterapi Rejimi Alan Hastalar Arasında Adjuvan/Neoadjuvan Tedavi Alma Sıklıkları

		ADJUVAN/NEOADJUVAN		
		Adjuvan	Neoadjuvan	TOPLAM
TAKSAN	Sıklık (n)	33	7	40
	Yüzde (%)	82	18	100
ANTRASİKLİN	Sıklık (n)	37	11	48
	Yüzde (%)	77	23	100

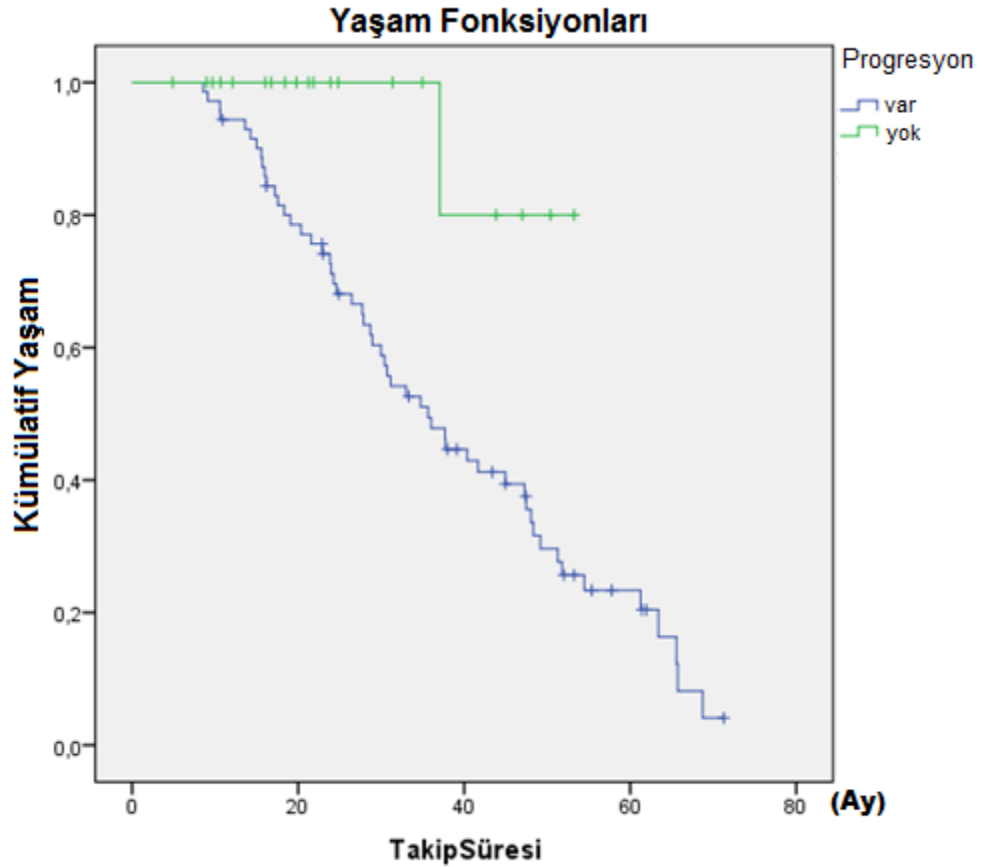
Hastaların 37'si (% 38,5) çalışma yapıldığı Temmuz 2013 tarihi itibariyle vefat etmişti. 59 hasta (% 61,5) ise hala hayatta idi (Tablo 4.18).

Hastalarımızın yaşam süresi ise en kısa 20 gün ve en uzun 70,24 ay oldu. Ortalama yaşam süresi 31,73±16,81 ay idi.

Tablo 4.18. Hastalarımızın Hastalığının Progresyon Durumları Ve Hayatta Kalma Durumları

		SIKLIK	%
PROGRESYON DURUMLARI	Var	71	74
	Yok	20	20,8
	Bilinmeyen	5	5,2
	TOPLAM	96	100
YAŞAM DURUMLARI	Sağ	59	61,5
	Ölü	37	38,5
	TOPLAM	96	100

71 hastada (% 74) progresyon oldu. 20 Hastada (% 20,8) progresyon olmadı (Tablo 4.18). Hastalığın progresyon süresi en erken 2,33 ay, en geç ise 63,05 ayda olmuştu. Ortalama progresyon süresi ise $20,86 \pm 13,6$ ay idi. Taksan bazlı kemoterapi alan hastalar ile antrasiklin bazlı kemoterapi alan hastalar kendi aralarında, progresyon varlığı ve progresyona kadar geçen süre açısından analiz edildi. Her iki parametre de istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Progresyon olan ve olmayan hastalar yaşam süreleri açısından incelendiğinde, progresyon olanların genel sağ kalım oranı % 25,4 iken, progresyon olmayanların %95 idi. Progresyon durumuna göre, yaşam süreleri arasında anlamlı fark vardı ($p= 0,011$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Progresyon Durumlarına Göre Yaşam Analizleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza Erzurum Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğinde 2007 ve 2012 yılları arasında takip edilen 96 hasta dâhil edilmiştir. Hastalarımızın bilgileri hasta dosyalarının taranması, telefonla görüşme ve hastane otomasyon sistemi kullanılarak elde edilmiştir. Hastaların yaşı 27 ile 83 arasında değişmekte olup medyan yaş $47,88 \pm 13,23$ 'dür. Hastalık en sık 31-40 yaş ve 41-50 yaş arasında izlenmiştir (sırasıyla 26 hasta, % 27,4 ve 25 hasta % 26,31). Hastalarımızın % 99'u kadın (95 hasta) ve 1'i erkektir (1 hasta). Hastalarımızın % 41,6'sı hiç eğitim görmemişti (40 hasta). Hastalarımızın % 56,3'ü (54 hasta) kent merkezlerinde % 43,8'i (42 hasta) ise kırsal bölgelerde yaşamakta idi. 83 hastamızın meslek bilgileri elde edilmiş olup % 80,2'si ev hanımıdır (77 hasta). Hastalarımızın % 90,6'sı sigara kullanmıyordu (87 hasta). Hastalarımızın hiçbirisi alkol kullanmıyordu (0 hasta). % 38,5 evre 4'te tanı almıştı (37 hasta). % 13,5'inde ailede meme kanseri hikâyesi (13 hasta).

Hastalarımızın % 82,3'ünde Diabetes Mellitus hastalığı (79 hasta) ve % 7,3'ünde herhangi bir tiroid hastalığı (7 hasta) mevcut idi. En sık histolojik tümör alt tipi % 81,3 ile invaziv duktal karsinom idi (78 hasta). En sık geliş şikâyeti % 85,3 ile memede kitle idi (82 hasta). % 87,5'i doktor muayenesi ile tanı almıştı (84 hasta). Yükseköğrenim görmüş hastaların % 36 'sı kendi kendine meme muayenesi ile tanı almıştı (4 hasta). Eğitim seviyesi ile tanı alma şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,05$). Kanser lokalizasyonu % 50 sağ meme (48 hasta) ve % 29,2 ile üst dış kadranda (28 hasta) idi. Hastaların % 68,8'ine cerrahi tedavi (66 hasta) uygulanmıştı. 89 hastanın kemoterapi bulguları elde edildi, buna göre % 41,7'si taksan bazlı bir kemoterapi rejimi (40 hasta), % 51'i antrasiklin bazlı bir kemoterapi rejimi almıştı (49 hasta) . Verilen kemoterapi rejimlerinin % 78,1'i adjuvan kemoterapi rejimiydi (75 hasta). % 74 progresyon gerçekleşti (71 hasta). Ortalama progresyon süresi ise $20,86 \pm 13,6$ ay idi. Hastaların 38,5'i çalışma yapıldığı Temmuz 2013 tarihi itibarıyla vefat etmişti (37 hasta).

Çalışmamızda hastaların % 99'u kadın ve % 1'i erkek cinsiyette olup bu durum literatür ile uyumludur (12).

Çalışmamıza katılan 96 hastanın % 92,7'si 30 yaş üzeri, % 7,3'ü 30 yaş altı hastalardı. Meme kanseri görülme sıklığının yaş ile arttığına dair bulgumuz literatür ile uyumlu idi (13) .

Çalışmaya katılan hastalarımızın eğitim durumları incelendi. Hastalarımızın % 41,6'sı hiç eğitim almamış, % 31,3'ü ilkokul ve ortaokul mezunu, % 11,5'i ise lise ve üniversite mezunuydu. Eğitim durumu ile hastaların ilk başvuru evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Hastalarımızın % 56,2'si kent merkezi, % 43,8'i ise kırsal bölgelerde yaşamaktaydı. Kent merkezinde yaşayan hastalarımızın hastalıksız sağ kalım süreleri $23,51 \pm 14,14$ ay iken, kırsalda yaşayanların hastalıksız sağ kalım süreleri $17,64 \pm 12,36$ ay idi. Göze çarpan rakamsal farka rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastalarımızın % 80,2'si ev hanımı, % 6,3'ü memur ve % 1'i işçiydi.

Hastalığın tanı alma şekli sorgulandığında % 11,5'i kendi kendine meme muayenesi, % 87,5'i ise doktor muayenesi ile tanı almıştı. Maalesef hastalarımızın hiç birine rutin tarama mamografisi ile tanı konmamıştı. Eğitim düzeyi ile tanı alma şekli karşılaştırıldığında hiç eğitim almamış, ilkokul ve ortaokul mezunlarının % 7'si kendi kendine meme muayenesi ile tanı alırken, lise ve üniversite mezunlarının % 64'ü kendi kendine meme muayenesi ile tanı almıştı. Bulgular analiz edildiğinde eğitim düzeyi ile kendi kendine meme muayenesi arasındaki ilişki anlamlıydı. Kendi kendine meme muayenesinin yararlılığı konusunda birçok karşıt görüş bulunmaktadır. Yirmi binden fazla kadın üzerinde yapılan bir çalışmada kendi kendine meme muayenesi ile meme kanserinin erken evrede tespit edilemediği gösterilmiştir (47). Son yıllarda Çin'de ve Rusya'da yapılan ve yaklaşık 400.000 kadının katıldığı randomize kontrollü iki çalışmada, KKMM ile meme kanserinde mortalitenin azalmadığı gösterilmiştir (48, 49). Her ne kadar son yıllarda bu tür çalışmalarla, KKMM erken tanıda sorgulanır olmuştaysa da, gelişmekte olan ülkelerde meme kanseri hakkında farkındalık yaratmak için gene de tavsiye edilmektedir (50). Çalışmamıza katılan hiçbir hastanın rutin tarama mamografisi ile teşhis almadığı göz önüne alındığında, kırsal ve eğitim düzeyi düşük olan bölgemiz için, KKMM faydalı olacaktır.

Çalışmamıza katılan 6 hasta (% 8,3) sigara kullanmaktaydı. Literatürde antiöstrojenik etkinliği olan sigara ve meme kanseri arasında bir ilişki yoktu (33, 51).

Çalışmamıza katılan hiçbir hastanın alkol kullanma öyküsü yoktu (% 0). Bunun, muhtemel sebebi olarak, hastalarımızın doğu kültüründen gelmiş olmaları düşünüldü.

16 hastamızda (% 16,7) Diabetes Mellitus hikâyesi varken 79 hastamızın (% 82,3) diyabetes mellitus hikâyesi yoktu. 1997 yılında Weiderpass ve arkadaşları tarafından 80005 kadın ve 73847 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada hormon bağımlı kanserler olan meme kanseri ve endometrial kanserin Diabetes Mellitus hastalarında normal popülasyona göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (52). 2007 yılında Larsson ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde de Diabetes Mellituslu hastalarında %20'lik artmış bir meme kanseri riski gözlenmiştir (53).

Çalışmamıza katılan 7 hastada (% 7,3) Troid hastalığı bulunurken, 88 hastada (% 91,7) troid hastalığı yoktu. Troid hastalığı ile meme kanseri ilişkisi net olmamakla beraber 1996'da İtalya'da yapılan bir çalışmada nontoksik guatrın meme kanserli hastalarda artan sıklığı gösterilmiştir (54).

Patolojik tanıları incelendiğinde 87 hastamız (% 81,3) invaziv duktal karsinom tanısı almıştı. Kalan hastaların 17'si (% 18,7) diğer patolojik tip tanıları almıştı. 1 hastamızın (% 1) patolojik tanısına ulaşılamadı. Bu bilgiler literatür ile uyumlu idi (40, 41).

13 hastamızın (% 13,5) ailesinde meme kanseri öyküsü vardı. Bu hastalarımızın 8'inin (% 8,4), birinci derece akrabasında, 4'ünün (% 4,1), ikinci derece akrabasında 1'inin (% 1) ise üçüncü derece akrabasında meme kanseri hikâyesi vardı. Literatürde meme kanserli hastaların % 7 kadarında ailede meme kanseri öyküsü olup, çalışmamızda aile öyküsü literatürdekinin üstündedir. Bu durum bölgemizde akraba evliliğinin sık olması ile alakalı olabilir. Bu haliyle ailesinde meme kanseri olanların, aile fertlerinin taranması ve genetik danışmanlık verilmesinin bölgemiz için uygun olacağı kanaatine varıldı (14).

Çalışmamıza katılan 62 hasta (% 64,6) memede kitle şikâyeti ile doktora başvurmuştu. Memesinde birden çok şikâyet tarifleyerek doktora başvuran hastalarla beraber, toplam 82 hasta (% 85,3) memede kitle şikâyeti nedeni ile doktora

başvurmuştu. Bu yüzdeler daha önce Karadeniz Teknik Üniversitesinde Akyolcu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmayla ve literatürle uyumlu idi (49, 55). Kadınların % 80'inin memedeki kitleyi kendi kendine meme muayenesi esnasında veya rastlantısal olarak bulduğunu vurgulayan çok sayıda çalışma vardır. Geçmişte KKMM, meme kanseri için tarama testi olarak tavsiye edilirken, son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda erken tanıda etkin olmadığı için tarama testi olarak kullanılamayacağı bildirilmiştir. Buna rağmen maliyetsiz bir yöntem olduğu ve meme kanseri farkındalığını artırdığı da belirtilmiştir (49, 56). Hastalarımızın hiç birinde rutin tarama mamografisi ile tanı konulmadığı düşünüldüğünde KKMM eğitiminin verilmesinin, literatürdeki tüm tartışmalara rağmen, en azından farkındalığı artıracağı açıktır.

Hastalarımızın % 50'sinde sağ memede, % 49'unda ise sol memede kanser gelişmişti. Literatürde meme kanseri, küçük bir farkla sol memede daha sık görülmekte olduğu belirtilmiş olsa da tersini iddia eden yayınlar da mevcuttur (55). Ancak ülkemizde yapılan iki çalışma, meme kanserinin sağ memede daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdi. Bizim çalışmamız bu iki çalışma ile uyum gösteriyordu (55, 57).

Tümör lokalizasyonuna bakıldığında meme kanserinin % 29,2 ile en sık üst dış kadrana yerleştiği gözlenmiştir. İkinci en sık yerleşim yeri % 11,5 ile alt dış kadrandı. Üst iç kadrana ve santral lokalizasyonlu olgular % 8,3 ile eşit sıklıkta görüldü. En az % 6,3 ile alt iç kadranda lokalizeydi. % 16,7 olguda, başvuru anında birden çok kadranda tümör mevcuttu. % 19,8 olgunun ise tümörün ilk geliştiği kadrana tespit edilemedi. Literatürde de meme kanseri en sık üst dış kadrana lokalizasyonlu olup, çalışmamız literatürle uyumlu idi (55). % 16,7 gibi yüksek bir oranda hastada, ilk başvuru anında birden çok kadranda meme kanseri tespit edilmiş olması, hastalarımızın farkındalığının düşük olması ve geç başvuru ile alakalı olabileceği düşünüldü.

Hastalarımızın %68,8'i cerrahi tedavi almışken, %30,2 hastamız cerrahi tedavi almamıştı. Cerrahi tedavi alan hastalarımızda Kaplan-Mayer eğrisi ile yapılan analizlerde yaşam süresi dağılımlarında anlamlı derecede fark bulundu($p<0,001$). Cerrahi uygulanan hastalarda genel sağ kalım oranı % 44,6 iken, cerrahi uygulanmayan hastalarda % 25,9 idi. Barbiera ve arkadaşları tarafından evre 4 meme kanserli 224 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 82 hastaya cerrahi tedavi uygulanmış, 142 hasta ise cerrahisiz izlenmiştir. Medyan takip süresi 32,1 ay olan Barbiera ve arkadaşlarının

alışmasında cerrahi tedavi uygulanan hasta gurubunda genel sağ kalımda iyileşme tespit edilmiştir (44). Meme kanseri tanısı alan hastalarda tümör cerrahisinin etkinliğini değerlendiren retrospektif çalışmalarda sağ kalım avantajını ortaya koyan benzer sonuçlar elde edilmiştir (45).

Hastaların % 95,8'i radyoterapi almışken, % 4,2 hastamıza radyoterapi verilmemişti.

Hastaların progresyon süresine kadar geçen zamanda aldıkları kemoterapi rejimleri incelendiğinde; % 55,1'i antrasiklin bazlı, % 44,9'u ise taksan bazlı bir kemoterapi rejimi almıştı. Hastalarımızın % 78,1'i adjuvan kemoterapi rejimi, % 19,8'i ise neoadjuvan bir kemoterapi rejimi kullanmıştı. % 2,1 hastamızın aldığı kemoterapi rejiminin adjuvan-neoadjuvan olma durumuna dair bilgi elde edilemedi. Antrasiklin bazlı ve taksan bazlı kemoterapi alan hastalarımızın, aldıkları tedaviyi adjuvan-neoadjuvan olarak alma durumları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Antrasiklin ve taksanların en fazla tek ajan etkisi olduğu bilinmesine rağmen en iyi rejimin ne olduğu konusunda bir konsensüs yoktur. Tek ajanlı rejimlere karşı kombine rejimler daha etkili görünmektedir. Yapılan çalışmalarda antrasiklinli rejimlerin taksanlara küçük bir üstünlüğü gsterilebilmişse de bu fark ihmal edilebilir bir düzeydedir (1, 24, 58). Sledge ve arkadaşları tarafından 1993 ve 1995 yılları arasında 739 hastanın dahil ettiği bir çalışmada antrasiklin ve taksan tek ajanlı tedavilerinin $p=0,84$ ile birbirine üstün olmadığı gösterilmiştir (58). Çalışmamızda literatür ile uyumlu bir şekilde iki kemoterapi ilacını içeren rejimlerin birbirine üstünlüğü görülmemiştir.

Hastaların % 74'ünde progresyon olurken, % 20,8 hastamızda progresyon gözlenmedi. Hastalarımızın ortalama progresyon süresi $20,83\pm13,56$ ay idi. Progresyon oluşması ve progresyona kadar geçen süre ile hastalarımızın aldıkları kemoterapi rejimleri karşılaştırıldıklarında istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Progresyon durumlarına göre yaşam süreleri açısından hastalarımız değerlendirildiğinde ise anlamlı fark görüldü. Progresyon olan grupta genel sağ kalım oranı % 25,4 iken, progresyon gelişmeyen grupta % 95 idi. Hastalarımızın evrelerine göre genel sağ kalım süreleri Evre 2 için % 50, Evre 3 için % 47,2 ve Evre 4 için % 25,7 idi. Evreler arasında yaşam süresi dağılımları açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardır. Hastalığın progresyon göstermesi tek başına ve/veya diğer faktörlerle beraber sağ

kalımın önemli bir göstergesidir (2, 10). Fischer ve arkadaşlarının beş NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmasına katılan hastalardan Evre 1 hastaları derleyerek yaptığı çalışmada 8 yıllık genel sağ kalım oranı % 92 olarak bulunmuştur (41). Gene Özkan ve Büyükdoğan'ın Adana'da yaptığı Ocak 1997- Aralık 2003 tarihleri arasında ameliyat edilen 56 kadın hastada genel sağ kalım süresine etki eden faktörlerin değerlendirdiği çalışmasında evre 1'de 7 yıllık takipte % 100 genel sağ kalım oranı varken bu oran evre 4'te % 15,3'e kadar gerilemektedir (59). Progresyon ile evresi yükselen hastalarımızda genel sağ kalım oranındaki düşme literatür ile uyumludur.

Sonuç olarak kadınların meme kanseri hakkındaki farkındalıklarının artırılması ile meme kanseri teşhisinin erkenden konulabileceği ve bu durumun da gerekli tedavilerle mortaliteyi düşürülebileceği kanısına varıldı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğinde 2007-2012 yılları arasında izlenen toplam 96 meme kanseri olgusunun dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Aşağıda ki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hastalarımızın % 99'u kadın % 1'i erkektir.
2. Hastalık en sık 31-40 ve 41-50 yaşlarında görülmektedir (sırasıyla % 27,4 ve % 26,3).
3. Hastalarımızın küçük bir kısmı yükseköğrenim görmüştü (% 11,5)
4. Hastalarımızın büyük bir kısmı ev hanımı idi (% 80,2). % 43,8 hasta kırsal bölgelerde yaşamaktaydı.
5. Hastalarımızın % 8,3'ü sigara kullanıyordu. Hastalarımızın hiçbirinde alkol kullanma öyküsü yoktu (% 0).
6. Diyabetli hasta oranı % 16,7, hipertansiyonlu hasta oranı % 19,8 troid hastalığı bulunan hasta oranı % 7,4 'tür.
7. Hastalarımızın % 81,3'ünün histolojik tipi İDK'dur.
8. Hastalarımızın % 38,5'i Evre 4'de başvurmuştur. Bu durum bazı hastalarımızın sağlık duyarlılıklarının düşük olduğu kanısını uyandırdı.
9. Hastalarımızın % 13,5'inin ailesinde meme kanseri hikâyesi vardı. Bunların % 8,4'ü birinci derece akrabaydı.
10. Hastalarımızın % 87,5'i doktor muayenesi ile tanı almıştı. Hiçbir hastamız rutin mamografi taraması ile tanı almış değildi. Bu durumun bölgemizdeki meme kanseri tarama programının yetersizliği ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bölgemizde kanser tarama ve erken tanı programlarının geliştirilmesi gerektiği düşünüldü.
11. Çalışmamıza katılan hastalarımızın en sık ilk geliş şikâyeti % 85,3 ile memede kitle idi.
12. Hastalarımızın % 50'sinde sağ memede, % 49'unda ise sol memede kanser gelişmişti. En sık tümör lokalizasyonu ise % 29,2 ile üst dış kadran idi.
13. Hastalarımızın % 68,8'i cerrahi tedavi almıştı.
14. Hastalarımızın % 95,8'i radyoterapi almıştı.
15. Çalışmadaki hastalarımızın % 55,1'i antrasiklin bazlı, % 44,9'u ise taksan bazlı bir kemoterapi almıştı.

16. Hastalarımızın % 78,1'i adjuvan kemoterapi, % 19,8'i ise neoadjuvan bir kemoterapi rejimi ile tedavi edilmişti.
17. Hastalarımızın % 74'ünde progresyon gerçekleşti. Ortalama progresyon suresi $20,83 \pm 13,56$ ay olarak tespit edildi.

Bu bulgular ışığında kadınların meme kanseri hakkındaki farkındalıklarının artırılması ile meme kanseri teşhisinin erkenden konulabileceği, morbidite ve mortalitede de azalma meydana getirebileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Lippman ME. Breast Cancer. In: Longo DL, editor. Harrison's Hematology and Oncology. New York McGraw Hill; 2010. p. 459-71.
2. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. The oncologist. 2004;9(6):606-16.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2012;62(1):10-29.
4. El Gezeery A, Mahmoud N, Moustafa A, Mahrous H, Mahmoud H. BRCA1 gene mutation in familial breast cancer. Turkish Journal of Cancer. 2008;38:167-74.
5. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü2011.
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(2):74-108.
7. Timothy MJ. Oncology. Ghosh AK, editor. Rouchester: Mayo Clinic Scientific Press; 2008.
8. İçli F. Onkolojik Hastalıklar. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, editors. İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012. p. 1791-3.
9. Jatoi I, Miller AB. Why is breast-cancer mortality declining? The Lancet Oncology. 2003;4(4):251-4.
10. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989;63(1):181-7.
11. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol. 2001;2(3):133-40.
12. Rosenberg LU, Einarsdottir K, Friman EI, Wedren S, Dickman PW, Hall P, et al. Risk factors for hormone receptor-defined breast cancer in postmenopausal women.

Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2006;15(12):2482-8.

13. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer*. 1989;63(5):976-81.
14. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1997;71(5):800-9.
15. Campbell JB. Breast cancer-race, ethnicity, and survival: a literature review. *Breast cancer research and treatment*. 2002;74(2):187-92.
16. Vogel VG. Management of the high-risk patient. *The Surgical clinics of North America*. 2003;83(4):733-51.
17. Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1983;57(1):82-6.
18. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiologic reviews*. 1993;15(1):17-35.
19. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast cancer research and treatment*. 2002;72(2):107-15.
20. Page DL, Jensen RA, Simpson JF, Dupont WD. Historical and epidemiologic background of human premalignant breast disease. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2000;5(4):341-9.
21. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(11):2090-100.

22. Gustafsson A, Tartter PI, Brower ST, Lesnick G. Prognosis of patients with bilateral carcinoma of the breast. *Journal of the American College of Surgeons*. 1994;178(2):111-6.
23. Broet P, de la Rochefordiere A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, Durand JC, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(7):1578-83.
24. Muss HB. Meme Kanseri ve Benign Lezyonların Ayırıcı Tanısı. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. 23 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011. p. 1501-10.
25. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *Journal of medical genetics*. 2001;38(3):159-64.
26. Koçak S, Çelik L, Sak SD, Tükün A, Yalçın B. Meme Kanserinde Risk Faktörleri , Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensüs Raporu. *The Journal of Breast Health*. 2011;7:47-67.
27. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K, et al. Induced abortion and the risk of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1997;336(2):81-5.
28. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *Cancer and Steroid Hormone Study Group. Journal of clinical epidemiology*. 1989;42(10):963-73.
29. Beral V, Reeves G. Childbearing, oral contraceptive use, and breast cancer. *Lancet*. 1993;341(8852):1102.
30. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(24):3243-53.

31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2002;288(3):321-33.
32. Gürbay A, Giray B, Hıncal F. Kombine Oral Kontraseptifler: Riskleri Ve Yararları. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1997;17:1.
33. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. British journal of cancer. 2002;87(11):1234-45.
34. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(9):722-7.
35. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. Oncogene. 2004;23(38):6365-78.
36. Skinner KA, Silverstein MJ. The management of ductal carcinoma in situ of the breast. Endocrine-related cancer. 2001;8(1):33-45.
37. Moran MS, Bai HX, Harris EE, Arthur DW, Bailey L, Bellon JR, et al. ACR appropriateness criteria ductal carcinoma in situ. The breast journal. 2012;18(1):8-15.
38. Öztop İ. Duktal Karsinoma İn Situ. Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi. 2005;15(4):219-28.
39. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen A-M, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V, et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? European journal of cancer. 2006;42:2205-11.
40. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. The breast journal. 2007;13(2):172-9.

41. Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer*. 1990;65(9 Suppl):2121-8.
42. Aydmer A, Topuz E. Meme Kanseri Tanı-Tedavi-Takip İstanbul Konsensüsü 2006. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
43. AJCC Cancer Staging Manual. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
44. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(6):776-82.
45. Polat AK, Soran A. Metastatik Meme Kanseri Tanısı Alanlarda Primer Tümör Cerrahisinin Yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2010;26:185-91.
46. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007;110(5):973-9.
47. Tu SP, Reisch LM, Taplin SH, Kreuter W, Elmore JG. Breast self-examination: self-reported frequency, quality, and associated outcomes. *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education*. 2007;21:175-81.
48. Kuroishi T, Hirose K, Suzuki T, Tominaga S. Effectiveness of mass screening for breast cancer in Japan. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2000;7:1-8.
49. Akyolcu NU, G.A. Kendi Kendine Meme Muayenesi: Erken Tanıda Ne Kadar Önemli. *Meme Sağlığı Dergisi*. 2011;7(1):10-4.
50. Ersin F, Bahar Z. Effect of health belief model and health promotion model on breast cancer early diagnosis behavior: a systematic review. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2012;12:2555-62.

51. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Vena JE, Brasure JR, et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1996;276(18):1494-501.
52. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyren O, Ekbom A, Adami HO. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. International journal of cancer Journal international du cancer. 1997;71:360-3.
53. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. International journal of cancer Journal international du cancer. 2007;121:856-62.
54. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F, et al. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1996;81:990-4.
55. Yandı M. Polikliniğimize Memesi ile İlgili Yakınmalarla Başvuran Hastaların Klinik-Patolojik Analizi. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni. 1989;21(4):959-67.
56. Alpteker H, Avcı A. Kırsal Alandaki Kadınların Meme Kanseri Bilgisi ve Kendi Kendine Meme Muayenesi Uygulama Durumlarının Belirlenmesi. Meme Sağlığı Dergisi. 2011;6(2):74-9.
57. Özmete S. Cerrahi Tedavi Uygulanan Meme Kanseri Hastaların Erken Dönem Sonuçları [Uzmanlık Tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2007.
58. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(4):588-92.
59. Özkan S, Büyükdoğan M. Meme Kanseri Prognostik Faktörler: Vakalarımızın Retrospektif Analizi. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2010;8:9-14.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Meme Kanseri Olgularının Demografik Özellikleri
Dr. Serdar TANAS

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 26.06.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 26.06.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 31.10.2013

Tez Danışmanı : Prof .Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof .Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Metin AKGÜN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Habib BİLEN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ayşe ALBAYRAK

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

EKİM-2013
ERZURUM