

TÜRKİYE'DE MEME KANSERİ

**KLİNİK HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE
STANDART PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

**Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF)
Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanı (UMKVT) Verilerinin Analizi**



**Editör
Prof. Dr. Vahit Özmen**





TÜRKİYE'DE MEME KANSERİ

KLİNİK HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE STANDART PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF)
Ulusal Meme Kanseri Veritabanı (UMKVT) Verilerinin Analizi

Editör

Prof. Dr. Vahit Özmen

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

5

GİRİŞ

7-20

HASTALAR VE YÖNTEMLER

20-22

BULGULAR

22-47

TARTIŞMA

47-69

KAYNAKLAR

69-80

Değerli Okuyucular,

Meme kanseri ile özel olarak ilgilenmeye başladıktan sonra katıldığım bilimsel toplantılarda ve okuduğum bilimsel yayınlarda bir konu özellikle dikkatimi çekmekteydi. Neden ülkemize ait düzenli bir meme kanseri kayıt programımız yok? Neden ülkemize ait meme kanseri verilerini toplayamıyor, sunamıyor ve yazamıyoruz? İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Başasistan olarak çalışmaya başladığım 1986 yılında kurduğumuz Meme ünitesindeki hasta veritabanına ait bilgilerle klinik çalışmalar yapıp yayınlamaya çalışıyorduk. Ancak günümüzde ülkemizin farklı bölge ve şehirlerinden meme kanseri hastalarının verilerini toplayarak bir "Ulusal Meme Kanseri Veritabanı" oluşturmak bilimsel bir zorunluluk haline gelmişti.

Temelleri 2001 yılında İstanbul'da düzenlenen World Society for Breast Health'in 1. Kongresi'nde atılan Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun (TMHDF) Aralık 2004'te İzmir'de yapılan Yönetim Kurulu Toplantı'sında sunduğum "Ulusal Meme Kanseri Veritabanı (UMKVT) projesi kabul edilerek, bu projenin hayata geçirilmesine karar verildi. Pleksus Bilişim Teknolojileri ile temasa geçilerek federasyon adına bir anlaşma yapıldı. Pleksus ve federasyonumuzun oluşturduğu komisyon meme kanseri kayıt programının içereceği bilgileri ve soruları yoğun çalışmalardan sonra belirledi. Kayıt yapılacak merkezlerde sorumlular için özel kurslar düzenlendi. Ulusal Meme Kanseri Veritabanı, Mayıs 2005 tarihinde online ve off line versiyonları ile kullanıma açıldı. 2009 yılında veritabanındaki soruların çokluğu ve programın kullanım güçlüğü göz önüne alınarak, yeni düzenlemeler yapıldı ve bunlar 2. Versiyon adıyla bir kitap şeklinde yayımlandı. Bu değişiklik sonucunda kayıt programı daha kolay ve hızlı kullanılabilir hale geldi. Federasyon Yönetim Kurulu'nun aldığı bir karar ile, bilgilerin bir kitap haline getirilerek ulusal ve uluslararası bilimin hizmetine sunulmasına karar verildi. Umuyor ve inanıyorum ki, İngilizceye de çevrilecek olan bu kitap, Türkiye'de yaşayan ve meme kanseri tanısı ile tedavi edilen kadınlarımıza ait bilimsel verilere ulaşılmasına çok önemli katkılar sağlayacaktır.

Kitaptaki verilerin temizlenmesi ve analizi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Bölümü'nden Dr. Nilüfer Özaydın tarafından yapıldı. Bu kitabın hazırlanmasına Prof. Dr. Bahadır Güllüoğlu ve Dr. Ersin Selçuk Ünal da çok değerli katkılarda bulundular.

Bilim insanları yaşamlarında en çok eş ve çocuklarını ihmal ederler, ancak yine en fazla onlardan destek alarak ayakta durabilir ve üretebilirler. Bu nedenle, uzun süren uğraşlardan sonra ortaya çıkarılan eserlerde onların çok büyük katkıları vardır. Onlara öncelikle teşekkür ediyorum.

Federasyonumuzun kurulduğu günden bugüne hazırlanan tüm bilimsel projelere destek olan eski ve yeni yönetim kurulu üyesi arkadaşlarıma, başından itibaren bu projeye ekonomik olarak destek veren **Novartis Onkoloji Türkiye'ye** ve verilerinden yararlandığımız kadınlarımıza da teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Vahit Özmen

Editör

ÖZET

Meme kanseri, dünyada olduğu gibi, Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüm nedeni olan kanserdir. Ancak ülkemizde meme kanseri olan kadınlara ait detaylı ve sistematik olarak hazırlanmış demografik, klinik, patolojik özellikler ve tedavi verileri bugüne kadar ortaya konulmamıştır. Bu raporda Türkiye’de 2005 tarihinden itibaren kullanımda olan ve Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF) yapısı içerisinde oluşturulan Ulusal Meme Kanseri Veritabanı’na (UMKVT) kayıtlı kadın hastalarımıza ait klinik ve patolojik verilerin analizi ve bulguların literatür ışığında tartışılması amaçlanmıştır. Analizin tedavi ve takip verilerini kapsayan bölümü ise ikinci bir kitap şeklinde hazırlanmaktadır.

1 Mayıs 2005’ten başlanarak veritabanına online olarak kayıt edilen meme kanseri hastalarına ait klinik ve patolojik veriler araştırılmıştır. Meme kanseri tanısı alan hastaların cinsiyet dağılımı yapılmıştır. Kadın hastalarda, yaş, menopozal durum, klinik ve patolojik evre dağılımı, invaziv kanserlerin histolojik tipi, tümör çapı, histolojik gradları, bölgesel lenfatik evre, östrojen (ÖR), progesteron (PR), HER-2 reseptörleri ve moleküler alt tipleri incelenen parametrelerdir. Bu parametrelerin analiz sonuçları, literatürdeki veriler ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

7 Nisan 1992 tarihinden itibaren meme kanseri tanısıyla ameliyat edilmiş olan toplam 13.240 olgu bu çalışma kapsamına alınmıştır. Olguların %99’u kadın, %1’i erkektir. Gerekli parametreleri veritabanına eksiksiz olarak kaydedilen kadın meme kanseri hastaları analiz edilmiştir. Kadın meme kanseri hastalarının (duktal karsinoma in situ tanısı konulanlar dahil) ortalama tanı yaşı 51,6 ($\pm 12,6$; aralık 12-97) olup, bunların %17’si 40 yaşın altında, %45’i ise premenopozaldır. Tanı sırasındaki yaş gruplarına bakıldığında, kanser sıklığının 45-49 yaş grubunda %16,7’lik bir değerle maksimum düzeye ulaştığı, daha sonra azalarak 65-69 yaş grubunda %7,6’ya düştüğü daha sonra ise tekrar yükseldiği görülmektedir. Histopatolojik inceleme sonucu hastaların %5’inde duktal karsinoma in situ (DKİS), %95’inde invaziv meme kanseri saptanmıştır. İnvaziv meme kanserlerinin, %78,7’si invaziv duktal kanser, %7,4’ünü invaziv lobüler kanser, %9,8’ini invaziv mikst kanser (invaziv duktal+invaziv lobüler kanser), %4’ünü ise diğer histolojik tipler (inflamatuvar, intrakistik papiller, müsinöz vs.) oluşturmaktadır. İnvaziv meme kanserlerinin %50’sinde histolojik grad III’tür. Tüm meme kanserli olguların patolojik evrelerine (evre 0-IV) bakıldığında; %5’i evre 0, %27’si evre I, %44’ü evre II, %21’i evre III ve %3’ü evre IV meme kanseridir. Sadece invaziv meme kanserlerinin %75’i evre I&II, %25’i ise evre III&IV meme kanseridir. Ortalama tümör çapı 2,5 cm’dir ($\pm 1,6$; aralık 0,1-20 cm). İnvaziv meme kanserli kadınların %50’si pN0, %28’i pN1, %15’i pN2 ve %7’si pN3’tür. Bunların %70’inde östrojen (ÖR), %59’unda progesteron (PR), %23’ünde ise HER-2 reseptörü pozitif olarak saptanmıştır. Olgularda saptanan tümörlerin moleküler alt tip analizleri yapıldığında, tümörlerin %62’sinin luminal A tipte oldukları izlenmiştir. Bu alt grubu, luminal B (%15), triple negatif (%15) ve HER-2 pozitif (%8,5) alt tipleri izlemektedir.

Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF)

Dünyada Meme Kanseri

Türkiye’de Meme Kanseri

Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF)

İstanbul, İzmir, Bursa ve Ankara Meme Dernek’leri bir araya gelerek 2001 yılında Meme Dernekleri Koordinasyon Kurulu’nu (MDKK) oluşturmuşlardır. Bu kurula daha sonra 9 dernek daha katılarak, üye dernek sayısı 13’e ulaşmış ve kurul 2007 yılında federasyon ünvanını almıştır. Federasyonumuz 3 Ekim 2011 tarihinde isminin başına Türkiye sözcüğünü koyma hakkı kazanmıştır.

Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu’nun (TMHDF) kuruluşundaki amaçlardan bazıları; Türkiye’de meme hastalıkları ile ilgili tüm bilimsel dernekleri bir araya getirerek, tüm bilimsel etkinlikleri (kongre, konsensus, konferans, eğitim kursları vs.) organize etmek, multidisipliner çalışmalar başlatmak, bilimsel bir dergi çıkarmak, meme hastalıkları ile ilgili kitaplar yayımlamak, ulusal meme kanseri kayıt programını oluşturmak, yurt içi ve yurt dışı bilimsel kuruluşlarla işbirliği yaparak, meme hastalıklarının erken tanı ve tedavisi ile ilgili bilimsel düzeyi yükseltmek, Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi (KSDB) ile ülke ekonomisini de gözönüne alarak meme kanserinin tarama, erken tanı ve etkin tedavisi için ortak projeler gerçekleştirmek, toplumun ve özellikle hedef kitle olan kadınların meme kanseri konusunda eğitilmesi ve meme kanseri farkındalığının artırılması olarak sıralanabilir.

TMHDF, yukarıda belirttiği amaçlara bağlı olarak çok sayıda projeler gerçekleştirmiş ve yeni projeler üreterek çalışmalarına devam etmektedir. Kurulduğu günden bugüne, 4 Ulusal Kongre, 5 Ulusal Konsensus toplantısı, çok sayıda bölgesel toplantı, konferans ve eğitim kursları düzenlemiştir. Yayın hayatına 2005 yılında başlayan Meme Sağlığı Dergisi (The Journal of Breast Health), TÜBİTAK ve EBSCO Publishing tarafından yayım dizinine alınmış olup ve Pubmed’e kabul edilmeyi beklemektedir. World Society for Breast Health (WSBH) ve Senologic International Society (SIS) gibi uluslararası meme derneklerine üye olmuş olup, yönetim kurullarında görev almaktadır.

TMHDF, diğer bir amacını gerçekleştirmek için, Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi (KSDB) ile işbirliği yaparak “Ulusal Meme Kanseri Eğitim Kursları” düzenlemeye başlamıştır. Bu kursların hedefi, konu ile ilgili KETEM’lerde çalışan doktorların ve devlet hastanelerinde çalışan genel cerrahi, patoloji, radyoloji, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi uzmanlarının meme kanseri ile ilgili bilgi ve beceri düzeylerini en üst düzeye çıkararak hastalara en iyi tarama, tanı ve tedavi olanaklarını sunmalarını sağlamaktır. Bugüne kadar toplam 61 ili kapsayan 10 kurs düzenlenmiş, sayıları 1000’in üzerinde olan hekimler bu kurslarda eğitilerek, sertifikalarını almışlardır.

TMHDF, çok sayıda multidisipliner çalışma başlatmış, bunlardan bazıları uluslararası kongrelerde sunulmuş ve dergilerde yayımlanmıştır (1,2,3). Bir çok çalışma da devam etmektedir.

Toplumun ve özellikle hedef kitle olan kadınlarımızın meme kanseri konusunda eğitilmesi ve farkındalıklarının artırılması için diğer sponsorların da desteği ile; Mavi Bisiklet, Harekete Geç Hikayeni Gönder, Annemle Biz Kanseri Yeneriz gibi ulusal kampanyalar yürütülmüştür.

TMHDF'nin gerçekleştirdiği ve devam etmekte olan diğer önemli bir proje de Ulusal Meme Kanseri Veritabanı'dır (UMKVT). Bu projenin hayata geçirilmesi için, federasyonumuz yönetim kurulu, Aralık 2004'te karar vermiş, programın yazılması ve uygulanması için bir profesyonel yazılım firması (Pleksus) görevlendirilmiştir. Kayıt programına hasta girişine 1 Mayıs 2005 tarihinde başlanmış ve programa Ağustos 2012 tarihine kadar yaklaşık 19.000 hastanın girişi yapılmıştır.

Dünyada Meme Kanseri

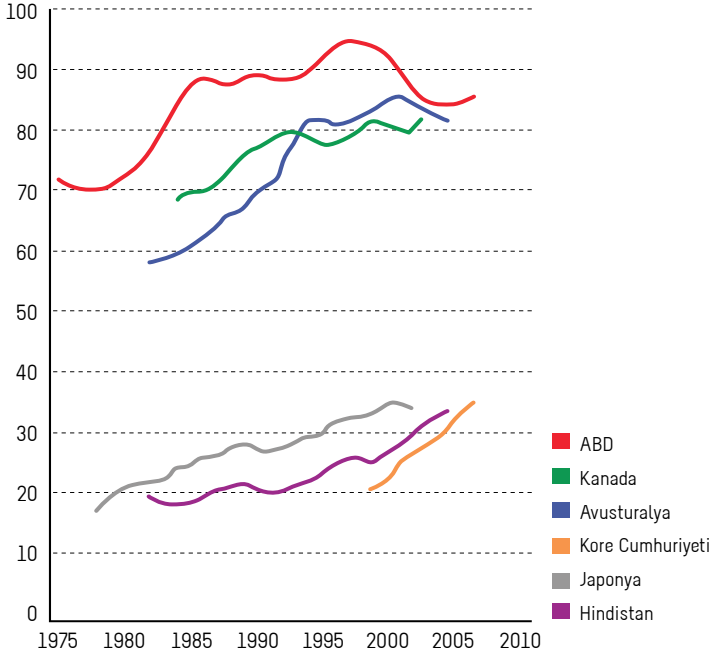
Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser olup, tüm kadın kanserlerinin yaklaşık %23'ünü oluşturmaktadır (4). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) bağlı IARC'in (International Agency for Research on Cancer) verilerine göre, 2008 yılında yaklaşık 1.380.000 yeni kanser tanısı konulmuştur. Bu sayı tüm kanser olguları hesaba katıldığında, akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (%10.8). Gelişmiş ülkelerde meme kanseri sıklığı daha fazla olmasına rağmen, 2008 yılında saptanan yeni meme kanseri sayısı her iki grupta birbirine eşit sayıda olup, yaklaşık 690.000'dir. Bunun nedeni gelişmekte olan ülkelerdeki nüfusun gelişmiş ülkelerin 4 katı kadar olmasıdır (4). Ülkelerin gelişme düzeyine göre meme kanseri sıklığı; yoksul ülkelerde <20/100.000 (Doğu Afrika'da 19.3/100.000), Batı Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerde (Japonya hariç) 89.7/100.000, Türkiye dahil diğer gelişmekte olan ülkelerde ise 40/100.000 kadın civarındadır (5). Tüm dünyada son 5 yılda meme kanseri tanısı konulmuş olan yaklaşık 4.4 milyon kadın yaşamını sürdürmekte, bu da meme kanserinin dünyada prevalansı en yüksek kanser olduğunu göstermektedir (6).



Grafik 1. Dünyanın farklı ülkelerinde, gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerde meme kanseri sıklığı (Globocan 2008).⁷

Meme kanseri sıklığı, gelişmiş ve az gelişmiş ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir (Grafik 1) (7). Gelişmiş ülkelerde meme kanseri daha sık görülmesine rağmen, son 10 yılda bu ülkelerde meme kanseri sıklığı

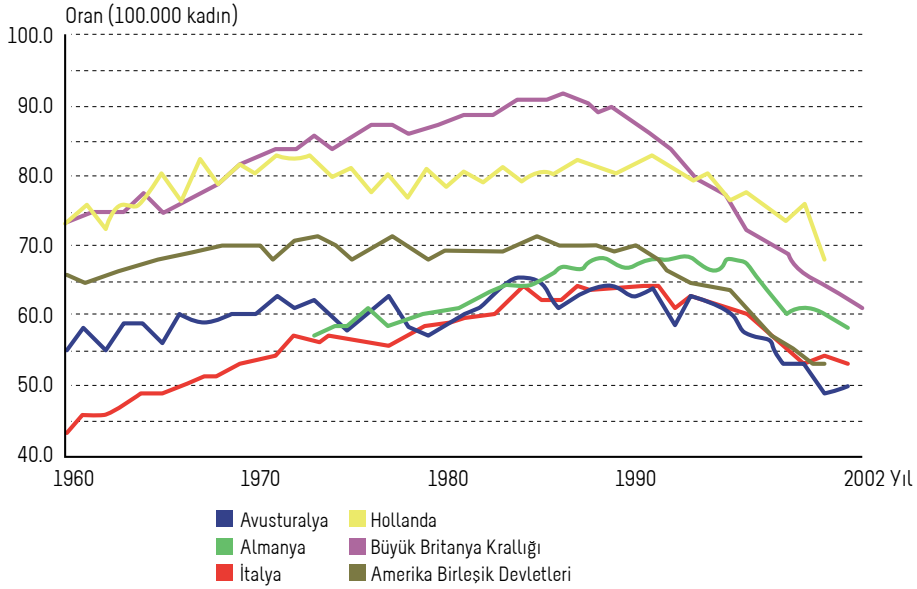
ğı azalmaktadır (Grafik 2). Bu azalmanın en önemli nedenleri, yaklaşık 50 yıldır yaygın olarak uygulanan toplum tabanlı tarama programları ile kanserin öncül lezyonlar olarak yakalanması (DCIS, ADH), profilaktik mastektomi yapılan kadın sayısında artış, tamoksifen, raloksifen, ekzemestan gibi östrojen reseptörü blokerlerinin ve aromataz inhibitörlerinin kullanımı ve özellikle son 10 yıl içerisinde hormon replasman tedavisinin ciddi bir şekilde azalmasıdır. Özellikle Women Health Initiative (WHI) çalışmasının 2002 yılında yayımlanmasından sonra, ABD’de HRT kullanımında %80, meme kanseri sıklığında ise %12 azalma saptanmıştır (8,9).



Grafik 2. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri sıklığı 2000’li yıllardan sonra azalırken, bazı Asya ülkelerinde artış göstermektedir.⁷

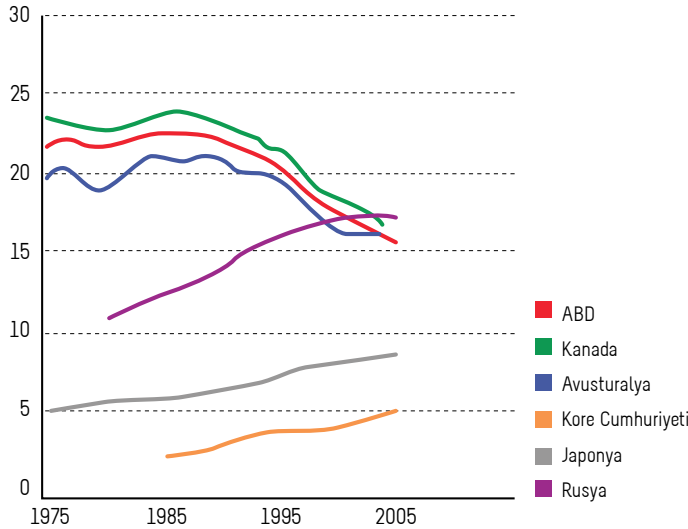
Meme kanseri sıklığı, gelişmiş ülkelerde azalırken, düşük ve orta gelirli ülkelerde artmaktadır. Bu artışta, yaşam tarzının giderek batıya benzemesi (Westernizing Life) ve reproduktif yaşamdaki değişiklikler [doğurmama, az sayıda çocuk doğurma, geç doğum yapma (>30 yaş), emzirmeme, şişmanlık, beslenme alışkanlıklarında değişiklik, hormonlara daha çok maruz kalma (hormon replasman tedavisi, erken menarş, geç menopoz, oral kontraseptif kullanma vs.) ve muhtemelen endüstrileşme ile ilgili diğer faktörler etkili olmaktadır (6,10). Yapılan çalışmalar, meme kanserinin az görüldüğü ülkelere göç eden kadınlarda (örn. Çin ve Japonya’dan ABD ve Kanada’ya) ve onların sonraki nesillerinde giderek arttığını göstermektedir ki bu da yaşam tarzındaki batılılaşma tezini desteklemektedir (10). Yoksul ülkelerde meme kanseri sıklığı düşük olmasına rağmen, erken tanı ve etkin tedavi olanaklarının olmaması hastalığın genellikle ileri evrede teşhis edilmesine ve mortalite oranının yüksek olmasına neden olmaktadır (11).

Gelişmiş ülkelerde meme kanseri daha sık görülmesine rağmen, mortalite oranı daha düşüktür [mortalite/sıklık oranı 0.30] (4). Tarama programlarının yaygın olarak uygulanması, eğitim, artmış farkındalık ile non-palpabl meme kanseri oranı %75’e ulaşmakta, aksilla tutulum oranı da azalmaktadır. Bu ülkelerde erken tanı ve etkin tedavi ile mortalite oranındaki azalma devam etmektedir (Grafik 3). IARC’in 2008 yılında yaptığı bir değerlendirmeye göre, meme kanseri tüm kanserler içerisinde kanserden ölüm nedeni olarak 5. sırada, kadınlarda ise ilk sırada bulunmaktadır. Yine aynı yıl içerisinde dünyada meme kanserinden ölen kadın sayısı 458.000 olup, bu ölümlerin %58.7’si dü-



Grafik 3. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri mortalitesinde azalma görülmektedir (yaşa göre standardize edilmiş/100.000 kadın).⁴

şük ve orta gelirli ülkelerdedir [mortalite/sıklık oranı 0.43] (4). Gelişmekte olan ülkeler ve gelişmiş bazı Asya ülkelerinde meme kanseri görülme sıklığı artarken, mortalite oranının da yüksek olması bu ülkelerde organize toplum tabanlı tarama yöntemlerinin olmaması, kanserin öncelikli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmemesi, meme kanseri farkındalığının oluşmaması, eğitimsizlik, tanı ve tedavi olanaklarının yetersizliği, ileri evrede tanı, yetersiz ve etkisiz tedaviler ile açıklanabilir (Grafik 4).



Grafik 4. Gelişmiş bazı ülkelerde meme kanseri mortalitesi (yaşa göre standardize edilmiş/100.000 kadın) azalırken, asya ülkelerinde ve gelişmekte olan ülkelerde mortalitedeki artış devam etmektedir.⁴

The Breast Health Global Initiative (BHGI)

Kanser düşük ve orta gelirli ülkelerde, infeksiyöz hastalıklar, tüberküloz, HIV sendromu gibi hastalıkların önüne geçmiş olup, ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Meme kanserinin sadece varlıklı ülkeler için bir problem olduğu sanılmasına rağmen, kanserden ölümlerin çoğu gelişmekte olan ülkelerdedir (4). Bu ülkelerde meme kanseri sıklığı her yıl yaklaşık %5 kadar artmaktadır (5,6,11). Global olarak meme kanseri sıklığı 1990 yılından itibaren yılda yaklaşık %0.5 artmakta iken, Japonya, Singapur ve Kore'deki artış bunun 2-3 katından fazladır. Çin'in kayıtlarında ise son 10 yıldaki meme kanseri sıklığındaki artış %20-30'u bulmuştur (4). Gelişmekte olan ülkelerde nüfus oldukça genç olmasına rağmen, meme kanseri sıklık ve mortalite oranları bakımından birinci sırada olup, tüm kadın kanserlerinin %20'sini, yıllık kanserden ölümlerin ise %12.7'sini oluşturmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde meme kanseri sıklığı önümüzdeki yıllarda da artmaya devam edecektir. Bu artışın nedenleri; 1. Yaşam süresinin uzaması, 2. Reprodüktif ve yaşamsal bazı özelliklerin batı toplumuna benzemesi olarak özetlenebilir (6,11). Dünyadaki meme kanseri sıklığı ve mortalitesinde 2002 ile 2020 yılları arasında sadece demografik değişikliklere bağlı olarak %50 artış olacağı hesaplanmaktadır. Bu artış gözönüne alındığında, 2020 yılında gelişmekte olan ülkelerde meme kanseri sıklığının %55, mortalitesinin ise %58 artacağı düşünülebilir (11). Bu istatistikler, aslında gerçek meme kanseri sıklığını göstermemektedir, çünkü düşük-orta gelirli ülkelerde sağlıklı bir kayıt programı olmadığından verilerin düzenli toplanması da mümkün değildir. Meme kanserinin tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, yoksul ülkelerde imkansızlıklar, erken tanı, tarama ve tedavi şansını azaltmaktadır. Bu nedenle tanı ileri evrelerde koyulabilmekte, bu durumda tedavi olanaklarının sınırlı olması, mortalite ve morbiditenin yüksek olmasına neden olmaktadır (4,11). Hindistanda 2001 yılında yapılan bir çalışmada, tanı sırasında meme kanserli hastaların %50 -%70'inin lokal ileri veya metastatik meme kanseri olduğu belirtilmiştir (6,11). Karşılaştıracak olursak, Avrupa ve ABD kanser kayıt sistemine göre 1990 ve 1992 yılları arasında lokal ileri ve metastatik meme kanseri oranı sırasıyla %44 ve %36 olup, son yıllarda bu oranlar %20'nin altına düşmüştür (12,13).

Erken tanı, tarama ve tedavi için gerekli olan sağlık alt yapısının ve kaynakların yetersizliği, meme kanserinin mortalite oranını artırmaktadır. Zengin ülkelerde, erken tanı, tarama ve tedavi için kanıta dayalı olarak kılavuzlar (guidelines) oluşturulmuştur (14,15). Bu kılavuzlar, düşük-orta gelirli ülkeler için sınırlı kullanıma sahiptir. Uluslararası kanıta dayalı kılavuzların bu ülkeler için geliştirilmesi ve uygulanması diğer önemli bir basamağı teşkil etmektedir. Fred Hutchinson Cancer Research Center ve Susan G. Komen for the Cure sponsorluğunda oluşturulan Breast Health Global Initiative'in (BHGI) amacı, düşük orta gelirli ülkelerde meme kanseri tanı ve tedavi sonuçlarını düzeltmek için kanıta dayalı, ekonomik, kültürel yapıya uygun kılavuzlar oluşturmaktır. BHGI, ilk 2 toplantısını 2002 yılında Seattle ve 2005 yılında Maryland, USA'de yaparak, sağlıkta düşük-orta gelirli ülkelerle varlıklı ülkeler arasındaki farklılıkları ve meme kanseri ile ilgili kanıta dayalı kaynak paylaşımlarını ortaya koymaya çalışmıştır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) model alınarak ve kanıta dayalı konsensus panelleri yapılarak, erken tanı, tarama, tedavi ve sağlık sistemleri için kılavuzlar oluşturulmuştur (16-19). BHGI kılavuzları, düşük-orta gelirli ülkelerdeki Sağlık Bakanlığı çalışanlarını, politikacıları, yöneticileri, meme kanseri tanı ve tedavi programlarını yapan ve kaynakları düzenleyen yöneticileri eğitmek amacıyla gütmektedir. BHGI'nin 2007 yılında Budapeşte'de yaptığı zirvede ise, hazırlanmış olan kılavuzların uygulanması ile ilgili formüller ve ölçüm yöntemleri geliştirilmiş ve daha sonra yayımlanmıştır (11,19). Dördüncü toplantı 2010 yılında "Optimizing health care delivery" başlığı ile Chicago'da, beşinci toplantı ise 3-5 Ekim 2012 tarihleri arasında Guidelines for International Breast Health and Cancer Control – Supportive Care and Quality of Life başlığı altında Viyana'da yapılmıştır.

Kanser Kayıtcılığı

Kanser kontrolünde en önemli noktalardan biri, ülkenin kanser kayıtlarının doğru ve tam bir şekilde yapılmasıdır. Doğru değerler elde edilip, bunlar istatistiksel olarak değerlendirilmediği sürece, ulusal sağlık politikalarının geliştirilmesinde, stratejik planların hazırlanmasında, sınırlı kaynaklarının kullanılmasında bir öncelik sıralaması yapılamaz ve sağlıklı kararlar alınamaz.

“Kanser kontrolü” kavramının temel yapı taşları; korunma, erken tanı, etkin tedavi, rehabilitasyon ve palyasyondur. Kanser kayıtcılığı, kanser kontrolünün ana başlangıç noktasıdır. Kanser kayıtcılığı, kısaca bir toplumda görülen kanser olguları hakkında bilgi toplamak amacıyla yapılan tüm çalışmalar olarak özetlenebilir. Malign hastalıkların hastalar ve toplum üzerindeki etkilerini araştırmak ve bu olumsuz etkilerin kontrolünü ve düzeltilmesini sağlamak şarttır. Kanser tanısı, gelişimi, özellikleri, tedavisi, hastaların sağ kalımları ile ilgili bilgilerin toplanması, bu alanda çalışan bir çok disiplinin ortak çalışması ile mümkün olmaktadır.

Kanser kayıtcılığının düzenli olarak yapılması, kansere neden olan faktörlerin araştırılmasını ve buna karşı korunma yöntemlerinin geliştirilmesini sağlar. Kanserli hastaların tanı ve tedavilerine yönelik yaklaşımlar ve bunların sonuçları, elde edilen verilerin değerlendirilmesi sonucu ortaya konabilir. Uzmanlar, sağlık kurumları ve/veya değişik coğrafi bölgeler arasında kanserli hastalara uygulanan tanı, tedavi yaklaşımları, maliyet/etkinlik analizlerinin sonuçları karşılaştırılabilir. Buna göre, ulusal tarama, tanı ve tedavi kılavuzları oluşturulabilir. Pek çok disiplindeki uzmanın birlikte çalışmasını gerektiren bu hastalık grubunda, optimal tedavi yaklaşımları için gerekli bölgesel ihtiyaçlar (insan kaynakları, tanı ve tedavi için alet ve ekipman, ilaçlar vs) planlanabilir ve kaynakların uygun bir şekilde dağıtılması organize edilebilir. Diğer önemli bir nokta da, uygulanan farklı tedavi yaklaşımlarının hastaların yaşam kaliteleri üzerine olan etkileri ortaya konabilir ve bu konuda iyileştirmeler yapılabilir.

Kanser Kayıtcılığının Gelişimi

En eski ve modern kanser kayıt programı, 1929 yılında Hamburg’da oluşturulmuştur (20). Bu programda, kanser kontrolünde, sadece medikal ve bilimsel yönlerin değil, toplum sağlığı ve ekonomik yönlerin de dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. ABD’de toplum tabanlı kanser kayıt programı 1935 yılında başlatılmıştır. NCI’ya (National Cancer Institute) bağlı SEER Program [The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)], ABD’nin resmi kanser sıklığı ve sağkalım bilgileri kaynağı olarak 1973’te veri toplamaya başlamıştır (21). SEER, ABD nüfusunun yaklaşık %28’ini kapsayan kanser bilgilerini toplamakta ve yayımlamaktadır.

Danimarka Kanser Kayıt Programı (The Danish Cancer Registry), Danimarka Kanser Derneği tarafından 1942 yılında kurulmuş olup, sadece bir şehiri değil tüm ülke nüfusunu kapsayan ve mükemmel fonksiyonu olan bir programdır (22).

Dünya Sağlık Örgütü’nün (World Health Organization), 1965 yılında bir özel kanser araştırma merkezi olarak IARC’i (International Agency for Research on Cancer) kurmasından bir yıl sonra 1966 yılında Uluslararası Kanser Kayıt Birliği [International Association of Cancer Registries (IACR)] Tokyo’da kurulmuştur (23). Bu kuruluş, IARC ile işbirliği yaparak, üye ülkelerin kanser kayıt programları oluşturmalarına, kanser sıklığı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine hizmet etmeyi amaçlamıştır. Bugün, dünyada yaklaşık 200 nüfus tabanlı kayıt programı mevcuttur ve izlenmektedir.

Tarama programları ile meme kanserinin asemptomatik, non-palpabl olarak farkedilmesi hastaların organ kaybı olmadan sağlıklı yaşamalarını sağlamaktadır. Kanser kayıtçılığı, tarama programlarının değerlendirilmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Bu sayede elde edilecek olan meme kanseri görülme sıklığı ve artış hızı, mamografik tarama programlarının gerekliliğinin, etkinliğinin ve ekonomik olup olmadığının belirlenmesinde önemli bir rol oynayacaktır. Tarama programları ile erken tanı konulan meme kanserli olguların sayısı arttıkça, meme kanseri görülme sıklığı da artacak, mortalite oranı azalacaktır. Bir diğer deyişle, meme kanseri kayıtçılığının esas hedefi meme kanseri mortalitesinde azalma sağlamaktır. Kanser kayıt merkezleri, mortalite hızları, evre dağılımları ve interval kanserlerin (tarama programı sırasında normal olarak rapor edilmiş, daha sonra çekilen kontrol mamografisinde saptanan kanserler) sayı ve yüzdesini saptayarak, taramaya alınan ve alınmayan kadınlar arasında karşılaştırma yapılabilmesini ve bu sayede tarama programının geçerliliğini ortaya koymaktadır. Avrupa Parlamentosu 1994 yılında aldığı bir karar ile her ülkenin kendi sınırları içerisinde bir tarama programı geliştirmesini önermiştir (25).

Kanser Kayıtçılığı, Sağlık ve Yaşam Kalitesi

Kanser kayıt programları, kansere bağlı ölümlere ait bilgileri de içermektedir. Bu bilgiler kullanılarak toplum tabanlı sağlık oranları hesaplanabilir. Bu oranlar, hasta bakımı ve sağlık hizmetlerinin planlanması açısından da çok önemlidir. Kanserli hastalara uygulanan bir tedavi yönteminin, diğerinden daha iyi olup olmadığını anlamın tek yöntemi, klinik çalışmalar yapmaktır. Tek merkezden seçilmiş olgularda yapılmış küçük ölçekli çalışmaların sonuçlarına dayanarak sağlıkla ilgili çıkarımlar yapmak yanıltıcı olabilir. Ancak, kanser kayıt merkezlerinin kayıtları ile sağkalmaya etkisi merak edilen bir tedavi yöntemi, bu tedaviyi alan ve almayan hastalardaki hastaliksız ve ortalama sağlık oranları incelenerek belirlenebilir. Ayrıca bu sayede sağlık sisteminin işleyişi ve kalitesi hakkında da bilgi edinilmiş olur.

Kanser kayıt programları, radyoterapi ve/veya kemoterapiye bağlı gelişme riski olan ikincil kanser olgularının da saptanmasını sağlar. Uygun ve geçerli standart bir metod (örneğin TNM) kullanılarak tümör prevalansı hakkında bilgi edinilmesi ve farklı evrelerdeki tümörlerin sağkalımları arasında istatistiksel değerlendirmeler yapılmasına olanak verir. Ancak, yaşam kalitesi ölçütlerinin kanser kayıt programlarında bulunmaması bir eksiklik olarak görülmektedir.

Kanser kayıt programları, hastalara ait demografik, klinik ve patolojik bulguları içermektedirler. Bunun sonucu olarak, biyomedikal tıp bilimleri üzerinde yapılabilecek çok sayıda araştırma için kaynak oluşturmaktadırlar. Türkiye’de “ölüm belgeleri” ve “hastane kayıtları” yeterli doğruluk, bütünlük, güncellik ve geçerlilikte hasta bilgisi içermemektedir (25). Bu nedenle “Merkezi Kanser Kayıt Programı’na” gereksinim vardır.

Kanser kayıtlarının tutulması sırasında hastaya ait bilgilerin “bireysel gizlilik hakkı”nın korunması da çok önemlidir. Kayıt programına alınan hastalara, bilgilerinin sadece bilimsel nedenlerle kullanılacağı ve bunların kimseyle paylaşılmayıp, gizli kalacağı konusunda güvence verilip, onam formları imzalatılmaktadır.

Kanser kayıt sisteminde veri toplama yöntemleri; aktif, pasif ve aktarım (linkage) olarak yapılmaktadır (25). Aktif yöntemde, kanser kayıt merkezi elemanının kanserli olguları saptaması ve bu olgulara ait bilgileri uluslararası kanser kayıtçılığı standartlarına uygun olarak derlemesi söz konusudur. Burada veriler kaynaktan elde edilmektedir. Pasif yöntemde, kanserli olgulara ait verilerin çalışan personel tarafından merkezlere gönderilmesi söz konusudur. Aktarım şeklinde veri toplamada ise, bir şekilde toplanmış ve elektronik ortama girmiş veriler, internet aracılığı ile ana kayıt merkezinde toplanmaktadır.

Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'na ait Ulusal Meme Kanseri Veritabanı'nda (UMKVT) veri toplanması, aktif ve aktarım (linkage) şeklinde olmaktadır. Ara merkezlerde saptanan meme kanserli hastalara ait veriler, bu konuda yetiştirilmiş hekim veya kanser kayıt elemanı tarafından online ve/veya offline olarak bilgisayara kaydedilmekte ve bunlar, ana merkezde toplanarak haftalık ve aylık bültenler şeklinde kayıt programı sorumlusuna sunulmaktadır.

Gelişmekte Olan Ülkelerde Kanser Kayıtcılığı

Çocuk ölümleri, beslenme bozuklukları ve enfeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite yüksek olduğu için, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde "Kanser Kayıtcılığı" bir çeşit lüks olarak görülmektedir. Bu nedenle, bu ülkelerin sağlık hizmetlerinin kayıt sistemleri yetersizdir. Ayrıca, eğitilmiş sağlık elemanı eksikliği, eğitimsizlik, farkındalığın oluşmaması, tarama programlarının olmaması, alt yapı, tanı ve tedavideki yetersizlikler, tanının geç konulmasına, tedavinin eksik ve/veya yanlış yapılmasına neden olmaktadır. Kırsal ve şehir yerleşimleri ve ülkenin çeşitli coğrafi bölgeleri arasında sağlık hizmetlerinin dağılımında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle kanser kayıtlarının daha düzenli yapıldığı büyük şehir ve merkezlerdeki verilerin tüm toplumu yeterince yansıttığı söylenemez.

Düşük ve orta gelirli ülkelerin temel sağlık hizmetlerinde önemli eksiklikler bulunmaktadır. Bunlar, 1. Hekimlerin yoğun iş yükü nedeniyle kayıt için yeterli zamanlarının olmaması, 2. Tanı ve tedavi yetersizlikleri nedeniyle doğru kanser datası toplanamaması, 3. Sağlığa erişimdeki engeller, 4. Ölüm sonrası otopsi yapılmaması, 5. Başta hekimler olmak üzere, sağlık çalışanlarının kayıt sisteminin gerekliliğine inanmamaları ve bunun için çaba göstermemeleri olarak sıralanabilir (25).

Yüksek oranda göç olması nedeniyle yeterli demografik data oluşturulamamakta olup, elde edilen bilgiler çoğunlukla eksiktir. Bireylerin birden fazla merkeze başvurusu veya kayıt hatalarına bağlı olarak yazılımlarda duplikasyonlar olmaktadır.

Ülkemizde kanser kayıt programları için eğitilmiş personel sayısı oldukça düşüktür. Elde edilen bilgilerden kullanılabilir ve güvenilir sağlıklı sonuçlar elde edebilmek/çıkarımlar yapabilmek için, bilgilerin alınması biriktirilmesi, analiz edilmesi, değerlendirilmesi gereklidir. Bu nedenle çeşitli disiplinlerden kendi alanlarında uzman kişilerin birlikte çalışması çok kritik bir önem taşımaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde hasta izlemi yetersizdir ve neredeyse imkansızdır. Posta ve telefon ile hem hastanın doktora hem de doktorun hastaya ulaşmasında zorluklar vardır. Kanser kayıtcılığı için gerekli alt yapının kurulmasına yeterli miktarda maddi kaynak aktarılmamakta ve bunun gerekli olmadığına inanılmaktadır.

Bu ülkelerin sağlık kuruluşlarında gerekli kurumsallığın sağlanamamış olması nedeniyle, hastaların özel ve devlet hastanelerinde hizmet alması gerekmektedir. Böyle çoklu, kurumsal olmayan merkezlerden kanser kayıtları toplamak olanaksızdır. Bu konuda gerekli yasal düzenlemelerin yapılması da gereklidir. Ancak, yasal düzenlemelere rağmen bildirimler yapılmamaktadır.

Kanserin tanı ve tedavisi pahalı olup ülke ekonomisine büyük yük getirmektedir. Kanser kayıtcılığı o ülkede sık görülen kanserleri ve tanı evrelerini tespit ederek, koruyucu önlemler alınmasına, ulusal sağlık ekonomisinin geliştirilmesine ve kaynakların yerinde ve etkin olarak kullanılmasına da yardımcı olmaktadır.

Türkiye’de Kanser Kayıtcılığı

Ülkemizde kanser kayıtcılığı için yapılan çalışmalar, maalesef gelişmiş ülkelere göre oldukça geç başlamıştır (26). Kanser kontrol çalışmaları 1940’lı yıllarda kurumsallaşmaya başlamasına rağmen, kanser kayıt çalışmaları 1982 yılında 14.09.1982 tarih ve 5621 sayılı bakanlık genelgesi ile başlamıştır. Bu genelge ile kanser vakaları, ihbarı zorunlu hastalıklar arasına alınmıştır. Kayıt çalışmalarının yürütülebilmesi amacı ile 1983 yılında 181 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile “Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı” kurulmuştur. Kanser kontrolünden sorumlu olan Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığının temel görevlerinden birisi de kanser kayıtlarını kaliteli, güvenilir ve doğru bir şekilde toplamaktır.

1991 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı, Türk-Amerikan Sağlık Araştırma Merkezi ve Ege Üniversitesi arasında imzalanan bir protokol ile “İzmir Kanser İnsidansı ve Veri Toplama Projesi” (İKİP) başlatılmıştır. 13 Mart 1993 tarihinde İzmir Sağlık Müdürlüğü bünyesinde kurulan KİDEM (Kanser İzlem ve Denetim Merkezi), proje çalışmalarının koordinasyonu ile görevlendirilmiştir. Bazı hastanelerde hastane tabanlı kanser kayıt merkezleri kurularak başlatılan bu projenin hedefi, İzmir il sınırları içinde mevcut kanser olgularının tek elden kaydedilip, izlenmesi ve değerlendirilmesi olarak belirtilmiş ve KİDEM’in çekirdeğini oluşturmuştur.

İzmir Kanser Kayıt Merkezi, 1995 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO), Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) ve Uluslararası Kanser Kayıtcılığı Birliği (IACR), 1997 yılında da Avrupa Kanser Kayıtcılar Ağı (ENCR) üyeliğine alınmıştır. 2004 yılında ise Türkiye’nin resmen üye olduğu MECC (Orta Doğu Kanser Konsorsiyumu) çerçevesinde yürütülen Birleşik Kanser Kayıt Merkezi Projesi’ne katılmıştır. IARC, 2002 ve 2008 yıllarında Globocan verilerinde İzmir Kanser Kayıt Merkezi’nin verilerini kullanmış ve bu ilimize ait verilerin kalitesi böylece tescil edilmiştir.

KSDB, İzmir’den sonra 12 ilimizi (Edirne, Trabzon, Samsun,Erzurum, Eskişehir, Ankara, Antalya, İzmir, Kayseri, Şanlıurfa, Adana ve Bursa) aktif kanser kayıt programına almıştır. Günümüzde bu illerimize Kocaeli (Dilovası bölgesinde kanserden ölümler birinci sırada yer almaktadır) ve Van (Doğu bölgesinin temsilcisi olarak) illeri de eklenmiş ve sayı 14 ‘ü bulmuştur. Bu illerde, kanser kayıt programı uygulanmaya devam etmektedir.

Türkiye’de Kanser Sıklığı

Dünyanın diğer ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de kansere bağlı ölümler yaklaşık %22’lik bir oran ile kalp ve damar sistemi hastalıklarına bağlı ölümlerin arkasında ikinci sıradadır. Ancak kanser önlenbilir ve kontrol edilebilir hastalıklar arasındadır. IARC tarafından yapılan çalışmalarda, 2030 yılına kadar kanser sıklığında yaklaşık 2 kat artış olacağı bildirilmektedir. Özellikle vurgulanması gereken nokta, bu artışın %75’lik bir bölümünün Türkiye’nin de içinde bulunduğu az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olacaktır. Bu ülkelerdeki kanser hastalığının kontrolü için, kanserin tarama, tanı ve tedavisinde harcanan ve ülke bütçesinin çoğunlukla %5’lik bir kısmını oluşturan harcamaların arttırılması ve özellikle birincil, ikincil ve üçüncül korunma mekanizmalarının çok etkili bir şekilde iyi planlanarak uygulanması gereklidir.

Türkiye’de kanser sıklığı için tahminler, bu konuda çalışmalar yapan Dr. Eser tarafından üç bölüm halinde açıklanmaktadır (25):

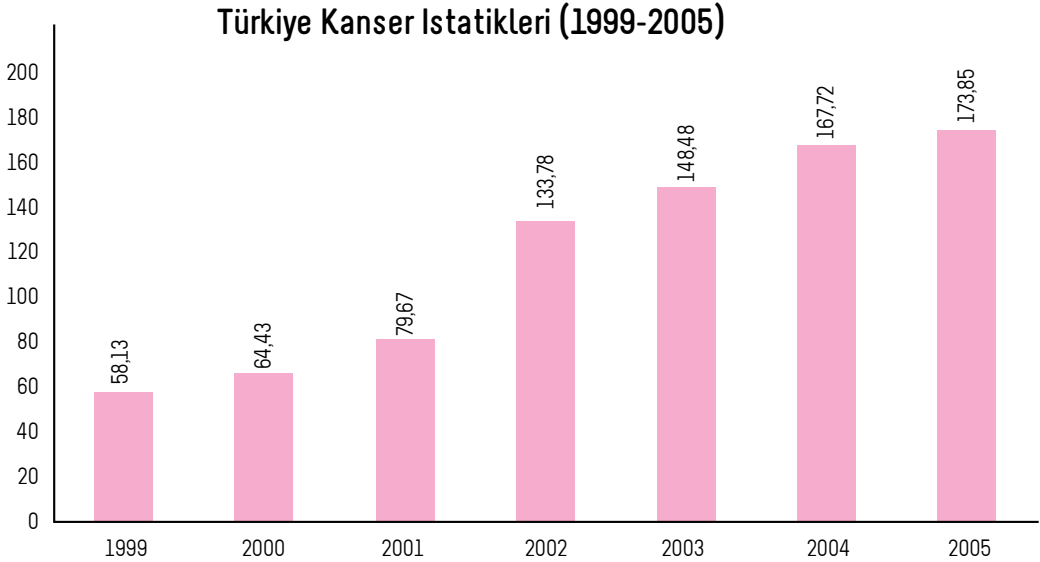
1. İzmir Kanser Kayıt Merkez'i'nin 1993-1994 ve 1996-2000 serileri, çocukluk çağı kanserleri için 1993-1996 serisi mevcuttur (27). İzmir Kanser Kayıt Merkez'i'nin 1993-1994 yıllarına ait ilk sonuçları 2001 yılında yayımlanmıştır (28). Bu sonuçlara göre, erkeklerde ve kadınlarda kanser görülme sıklığı sırasıyla 157/100.000 ve 94/100.000'dir. Meme kanseri, kadınların en sık görülen kanseri olup, sıklığı 24/100.000 oranında bulunmuştur.

Dr. Eser tarafından sunulan İzmir İli 1996-2000 serisinde; kadınlarda ve erkeklerde kanser görülme sıklığı 109/100.000 ve 173/100.000'e yükselmiştir (25). Kadınlarda en sık görülen 6 kanser, meme kanseri, kolorektal kanser, uterus kanseri, serviks kanseri, akciğer ve over kanseri şeklindedir. Meme kanseri görülme sıklığı 5 yıl içerisinde %7.6 artış göstermiştir (24/100.000'den 31.6/100.000'e yükselmiştir).

2. Kanser Kayıt Merkezleri'nin verileri: Bunlar henüz tam olgunlaşmadıkları için geçerlilikleri (tamlık ve bilimsel doğruluk) düşük olmakla birlikte, Türkiye'de kanser sıklığı ile ilgili olarak kaba bir fikir vermekte ve ön taslak olarak sunulmaktadır (25).

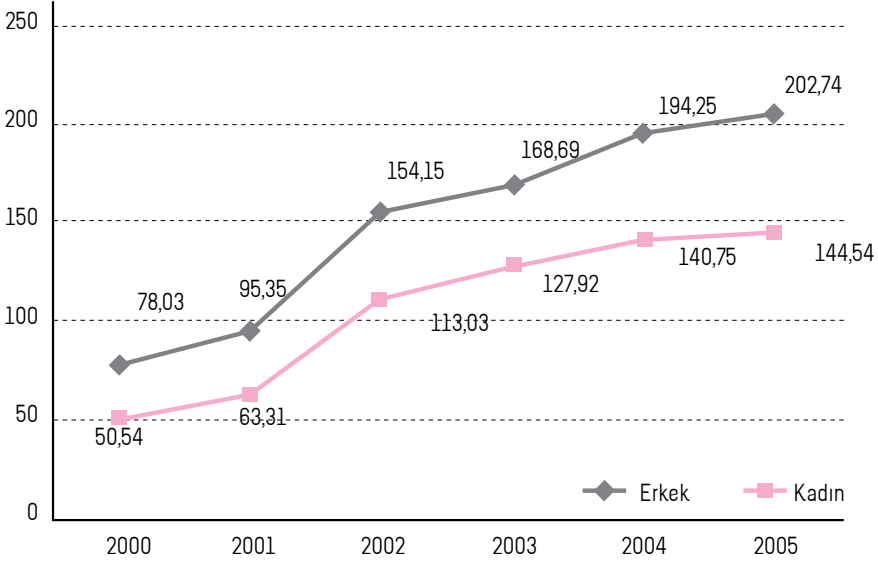
Antalya, Trabzon, Samsun, Eskişehir, Edirne ve Erzurum'da kurulan merkezlerin 2006 yılında denetimleri yapılmış ve sonucunda, Antalya, Trabzon, Samsun ve Eskişehir verileri işlenerek ön taslak olarak değerlendirilmiştir. Bu verilere göre meme kanserinin bu illerdeki sıklığı sırası ile; 28.6, 23, 33.3 ve 24/100.000'dir.

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2005 yılına ait aktif kayıt sisteminde elde ettiği son verilere göre hazırlanmış kanser istatistikleri web sayfasında yayımlanmıştır (26). Bu istatistiklere göre, 5 yıl içerisinde ülkemizde kanser sıklığı 58/100.000'den 173.8/100.000'e yükselmiş, yani 3 katına yakın artmıştır (Grafik 5). Bu sonuca bakarken, önceki yıllarda verilerin ne kadar sağlıklı girildiği de dikkate alınmalıdır.



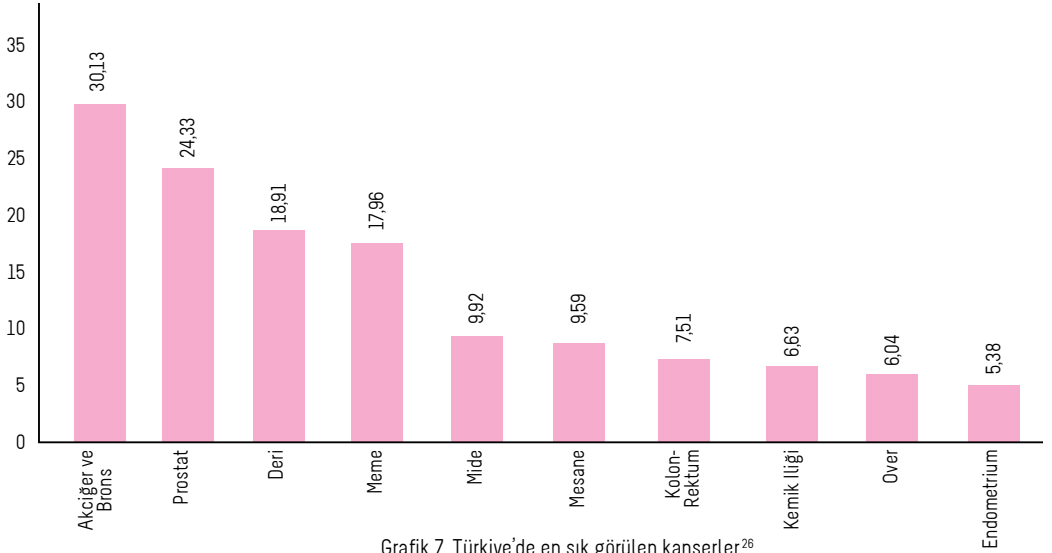
Grafik 5. Türkiye'de yıllara göre kanser sıklığında artış.²⁶

Ülkemizde cinsiyete göre bakıldığında, erkeklerde kanser görülme sıklığının kadınlara göre %30 daha fazla olduğu görülmektedir (Grafik 6).



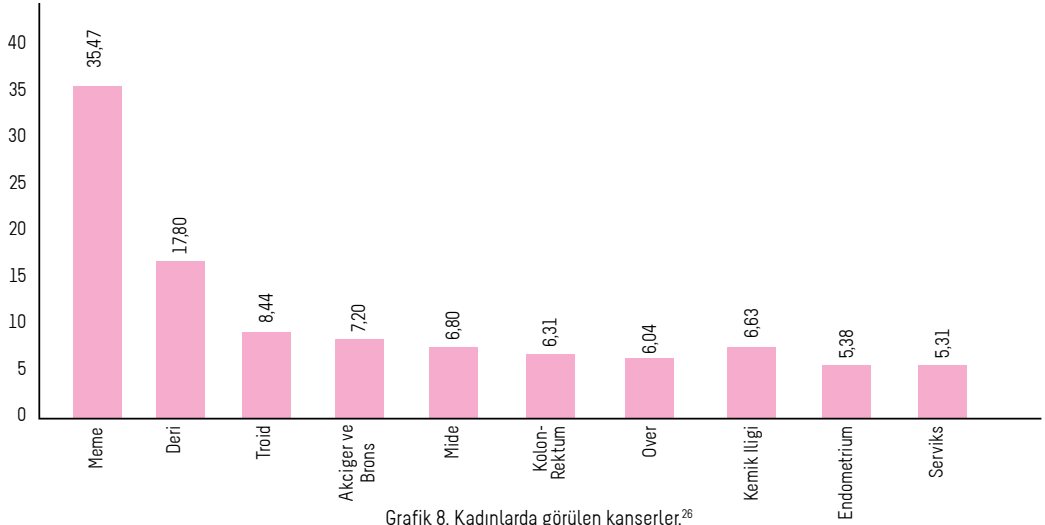
Grafik 6. Türkiye'de kadın ve erkeklerde kanser görülme sıklığı (2000-2005).²⁶

Sigara ve tütün kullanımının çok yaygın olduğu ülkemizde, buna bağlı olarak gelişen akciğer kanseri en sık görülen kanser olup, tüm kanserlerin %30'unu, meme kanseri ise tüm kanserlerin %18'ini oluşturmaktadır (Grafik 7).



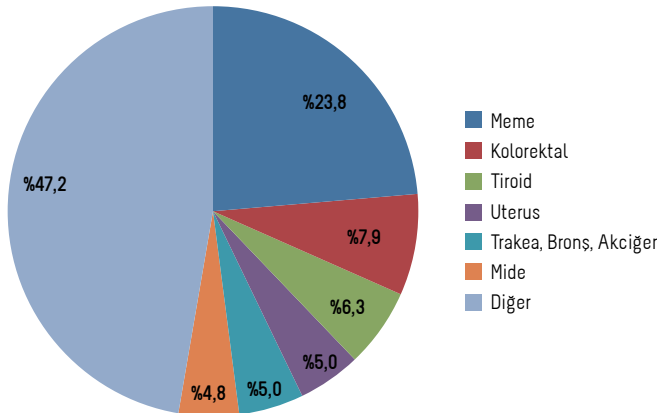
Grafik 7. Türkiye'de en sık görülen kanserler.²⁶

Kadınlarda ise, meme kanseri en sık görülen kanser olup (35.47/100.000), bunu deri ve tiroid kanseri izlemektedir (Grafik 8).



Grafik 8. Kadınlarda görülen kanserler.²⁸

3. IARC (International Agency for Research on Cancer) tarafından hazırlanan Globocan verileri (29): Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı IARC (International Agency for Research on Cancer) tüm Türkiye'den pasif bildirim yoluyla topladığı verileri 7 coğrafi bölge temelinde cinsiyete, kanserlere ve yaşa göre gruplandırmıştır. Daha sonra ilgili nüfuslar kullanılarak bir veri havuzu oluşturulmuştur. Bu havuzdaki veriler esas alınarak kanserlere ait rölatif frekanslar bulunmuştur. IARC Globocan 2008 verilerinde Türkiye'de meme kanseri sıklığı 28.3/100.000 olarak hesaplanmıştır. Meme kanseri tüm kadın kanserlerinin %25.6'sını teşkil etmekte olup, kadınlarda kanserden en sık ölüm nedeni de yine meme kanseridir (%17.6). Ancak bu verilerin beklenen değerlerin altında olduğu kabul edilmektedir. Gerçekten Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı'nın (KSDB) 2006 yılı verilerine göre, ülkemizde meme kanseri sıklığı 41.7/100.000, yaşa göre standardize edilmiş sıklığı ise, 37.6/100.000 olarak verilmektedir (30). Bu sıklıkların bugün 50/100.000'i aştığı tahmin edilmektedir. Yine KSDB'nin verilerine göre meme kanseri, tüm kadın kanserlerinin %23.8'ini oluşturmakta, bunu kolo-rektal kanser ve tiroid kanseri izlemektedir (Grafik 9).



Grafik 9. Kadınlarda yerleşim yerlerine göre en sık görülen kanserler (Türkiye, 2004-2006).³⁰

Türkiye’de Meme Kanseri Risk Faktörleri

Gelişmiş ülkelerde meme kanseri risk faktörleri konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak, meme kanseri sıklığı ve mortalitesi giderek artan düşük-orta gelirli ülkelerde bu konuda yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bilinen meme kanseri risk faktörleri; kadın olmak, yaş (>50), mutant genlerin pozitifliği (BRCA1,2), ailede meme kanseri olması, şişmanlık (BMI>25kg/m²), doğurmamak, 30 yaşından sonra doğurmak, uzun süre doğum kontrol hapi kullanmak, menopozda hormon replasman tedavisi almak, daha önce meme biyopsisi yapılması, toraks duvarına çocukluk döneminde radyasyon alınması olarak bilinmektedir. Bizim 2000-2006 yılları arasında, 1497 meme kanserli ve 2167 sağlıklı kadın üzerinde yaptığımız karşılaştırmalı bir çalışmada, Türkiye’de yaşayan kadınlarda meme kanseri risk faktörleri araştırılmıştır. Yaş (>50), kürtaj yaptırmak, vücut kitle indeksinin >25 olması, ilk doğum sırasında yaşı >35 olması ve ailede meme kanseri hikayesinin bulunması meme kanseri riskini artıran, daha fazla eğitim (>13 yıl) ve daha uzun süre laktasyon (>12 ay) ise, meme kanseri riskini azaltan faktörler olarak bulunmuştur (31). Kürtaj yaptırmakla meme kanseri ilişkisi oldukça tartışmalıdır. Östrojen hormonu ve strese bağlı değişiklikler burada sorumlu tutulmaktadır. Daha uzun süren bir eğitim meme kanserine karşı korunmada etkinliği artırabilir, uzun süren laktasyon da östrojen etkisinin azalması sonucu meme kanseri riskini azaltabilir.

HASTALAR ve YÖNTEMLER

Veritabanı

Veritabanı profesyonel bir yazılım firması (Pleksus) ile birlikte içerisinde 576 adet parametre içeren bir bilgisayar yazılımı olarak tasarlanmış ve Mayıs 2005 tarihinde uygulamaya konulmuştur. Belli başlı 7 ara yüzden oluşan veritabanı a. Kimlik, b. Özgeçmiş, c. Klinik bilgiler, ç. Histolojik tanı, d. Cerrahi tedavi, e. Postoperatif patoloji, f. Adjuvan tedavi-kemoterapi, g. Adjuvan tedavi-radyoterapi, ğ. Adjuvan tedavi- hormonoterapi ve h. Takip kısımlarından oluşmaktadır.

Zamanlama

Bu kitapta 1 Mayıs 2005 tarihinden itibaren bilgileri girilen 13.240 hastaya ait veriler analiz edilmiştir.

Veri Girişi

TMHDF’ye bağlı merkezlere yapılan duyuru sonrası merkezlerin ve kişilerin veritabanına bilgi girişi yapmaları istenmiştir. Merkezlerce veri girişlerinin prospektif (online) veya retrospektif olarak (offline) yapılabileceği öngörülmüştür. Veri girişi yapmayı taahhüt eden her merkezden bir kişiye, veritabanına online erişebilme sağlanmıştır. Bu ilgili kişinin onaylanmasını takiben, kişiye özel bir kullanıcı ismi ve buna eş bir parola verilerek, merkezlerin veri girişi yapabilmeleri sağlanmıştır. Bu raporda yukarıda belirtilen yaklaşık 4 yıl 3 aylık süre içerisinde UMKVT’ye online olarak girilen hastalara ait verilerin analizinin yapılması amaçlanmıştır.

Veri Temizliği

Daha önceden girilen tüm veriler birebir hem bireysel hasta bazında, hem veri giren bireysel kurum içerisinde, hem de tüm veritabanı genelinde gözden geçirilerek; a. duplikasyonlar, b. uyumsuz veriler ve c. uygun ol-

mayan veriler analiz dışı bırakıldı. Ayıca veritabanına adı, soyadı, cinsiyeti, doğum tarihi ve tanı anındaki yaşı girilmemiş olgular analiz dışı bırakıldı.

Çıkarımlar

Birincil çıkarımlar;

Meme kanseri tanısı alan hastaların cinsiyet, yaş, klinik ve patolojik evreleri, kadın hastalarda invaziv kanserlerin histolojik tipi, tümör çapı, histolojik gradı, patolojik bölgesel lenfatik evresi, östrojen (ÖR), progesteron (PR) reseptörleri ile HER (c erb B2) ekspresyonları ve meme kanseri alt tiplerine göre dağılımlarının analiz edilmesi amaçlandı.

İkincil çıkarımlar;

1. Kadın hastalarda yaşlarına göre klinik ve patolojik evre dağılımı, invaziv kanserlerde tümör çapı, histolojik grad, patolojik lenfatik evre, ÖR ve PR ile HER-2 ekspresyonları ve meme kanseri alt tiplerinin dağılımları,
2. Kadın hastaların menopozal durumlarına göre klinik ve patolojik evre dağılımı, invaziv kanserlerde tümör çapı, histolojik grad, patolojik lenfatik evre, ÖR ve PR ile HER-2 ekspresyonları ve meme kanseri alt tiplerinin dağılımları,
3. İnvaziv kanser saptanan kadın hastaların tümör çapına göre histolojik grad, patolojik lenfatik evre ile ÖR, PR ve HER 2 ekspresyonları ve meme kanseri alt tiplerinin dağılımları,
4. İnvaziv kanser saptanan kadın hastaların patolojik lenfatik evrelerine göre histolojik grad ile ÖR, PR ve HER-2 ekspresyonları ve meme kanseri alt tiplerinin dağılımları,
5. İnvaziv kanser saptanan kadın hastaların histolojik gradlarına göre ÖR, PR ve HER 2 ekspresyonları ve meme kanseri alt tiplerinin dağılımları.

Yaş analizleri 10'arlı gruplar şeklinde yapıldı. Klinik evre, hastanın ilk başvurusu sırasında elde edilen klinik ve radyolojik bulgulara göre, patolojik evre ise, ameliyat sırasında çıkarılan spesimenin histopatolojik incelenmesine göre kayıt edildiği göz önüne alınarak hesaplandı ve analizlerde kullanıldı.

İnvaziv kanserlerin histolojik tipleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği sınıflamaya göre belirlendi (32).

Tümör çapı, patolojik lenfatik evre, histolojik grad, ÖR, PR ve HER 2 neu ekspresyonları sadece invaziv kanseri kesin patoloji raporunda belirtilmiş hastalar için analiz edildi. Tümör çapı ve aksiller evreleme analizleri, TNM klasifikasyonunda tarif edildiği şekli ile gruplandırılarak yapıldı (33). Histolojik grad ise modifiye Scarff Bloom-Richardson sınıflandırmasına göre 3 grup (grad I, II ve III) üzerinden değerlendirildi (33).

Östrojen (ÖR) ve progesteron reseptör (PR) ekspresyonları, ayrı ayrı pozitif ve negatif olarak analiz edildiği gibi, hormon reseptör (HoR) pozitif (ya ÖR ya da PR pozitif olanlar) ya da negatif (hem ÖR hem de PR negatif olanlar) olarak da gruplandırılarak analiz edildi.

Meme kanseri olgularında yeni uygulanmaya başlayan kanserin moleküler alt tipleri; luminal A (ÖR veya PR pozitif + HER 2 neu negatif), luminal B (ÖR veya PR pozitif + HER 2 neu pozitif), triple negatif (ÖR, PR ve HER 2 neu negatif) ve HER-2 pozitif (HER-2 grup; ÖR ve PR negatif + HER-2 pozitif) olmak üzere 4 grup üzerinden yapılmış ve olgular buna göre analiz edilmiştir (34).

Olguların analizi, histolojik tanılarına (duktal karsinoma in situ veya invaziv kanser olarak) göre değerlendirildi.

İstatistik

Sürekli değişkenlerin aritmetik ortalama, ortanca, mod, minimum, maksimum ve standart sapmaları saptandı. Değişkenlerin dağılımlarını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. İki bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ikiden fazla bağımsız grupların ortalamalarını karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Sürekli değişkenler, gerektiğinde standart kesim noktaları ve gruplamalara göre yeniden gruplanarak ayrıca değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Pearson ki-kare testinde 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

1 Mayıs 2005 tarihinden itibaren 24 ayı sağlık biriminden toplam 13.420 meme kanseri olgusuna ait verilerin hazırlanan online veritabanına kaydedildiği saptandı. Verileri girilen olguların ameliyat tarihleri 7 Nisan 1992 ile 12 Temmuz 2009 arasındaydı (Tablo 1). Veri temizliği sonrasında doğrulanmış verilere sahip toplam

Veri Girişi Yapan Merkez	Hasta Sayısı	%	Olguların veri setine eklenme tarihi
1. Ege Üniv Tıp Fak	4076	30.8	07.04.1992
2. İ.Ü. İstanbul Tıp Fak	3775	28.5	29.03.2007
3. Uludağ Üniv Tıp Fak	1423	10.7	28.06.2005
4. Bursa MAMER Cer Mrk	1308	9.8	18.06.2009
5. SB Ankara Dışkapı EAH	611	4.6	12.04.2007
6. Dr.Vahit Özmen (bireysel)	530	4.0	09.07.2009
7. Kocaeli Üniv Tıp Fak	300	2.3	22.03.2006
8. Dr.Savaş Koçak (bireysel)	267	2.0	10.04.2006
9. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak	236	1.8	25.06.2009
10. Marmara Üniv Tıp Fak	167	1.3	28.10.2005
11. A.Menderes Üniv Tıp Fak	164	1.2	13.05.2009
12. Ankara Üniv Tıp Fak	163	1.2	21.02.2007
13. Dicle Üniv Tıp Fak	66	0.5	18.06.2009
14. Cumhuriyet Üniv Tıp Fak	60	0.4	31.10.2005
15. Maltepe Üniv Tıp Fak	39	0.3	29.04.2009
16. Güneşdoğu Anadolu MD	24	0.2	10.03.2008
17. Çukurova Üniv Tıp Fak	13	0.1	16.04.2009
18. Diğerleri	18	0.12	14.12.2007
TOPLAM	13.420	100	

İ.Ü.: İstanbul Üniversitesi, SB: Sağlık Bakanlığı, EAH: Eğitim Araştırma Hastanesi, MAMER: Meme Hastalıkları Araştırma Merkezi, MD: Meme Derneği, DH: Devlet Hastanesi

Tablo 1. Veri girişi yapan merkezler ve meme kanserli hasta sayısı.

11.542 olgu bulunduğu saptandı. Fakat bu olguların da çoğunda farklı değişkenlerde eksik verilerin olduğu görüldü. Bu nedenle sadece yeterli verisi olan olgular değerlendirmeye alındı. Aynı nedenle analiz edilen çeşitli parametrelerde olgu sayıları farklılıklar göstermekteydi. Çeşitli değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi sırasında incelenen olgu sayısının (n) 11.542'den az olmasının nedeni, ilgili veri değişkenlerinde eksiklik olan olgular çıkartıldıktan sonra analiz yapılmış olmasıdır.

Veritabanında ilk kayıt 7 Nisan 1992 tarihinde ameliyat edilen hastaya aitti. Değerlendirmeye alınan olguların %30,8'i (4076) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden, % 28,5'i (3775) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden, %10,6'sı (1423 olgu) Uludağ Üniversitesi'nden, %9,8'i ise Bursa Meme Araştırma Merkezi'nden (MAMER) kayıt edilmişti. Hasta sayısı 1000'in üzerinde olan merkez sayısı 4, 100'ün altında olan merkez sayısı ise 12'dir (Tablo 1). Bir merkez dışında tüm merkezlerin verisi 2005 yılı ve sonrasında ameliyat olan hastalardan oluşuyordu. Ege Üniversitesi'nden girilen olguların tamamının 2005 yılında girildiği ve retrospektif olarak 14 yıl boyunca tedavi edilmiş olgulara ait olduğu görüldü. Bu tarihten önce ameliyat olup verileri girilen hasta sayısı 3.942'dir.

1. Cinsiyet

Cinsiyeti veritabanına girilmiş olan hasta sayısı 11.504'dür. Bu olguların 11.385'i (%99) kadın, 119'u (%1) ise erkektir. Erkek hastalarda saptanan meme kanserlerine ait veriler ileride ek bir rapor halinde bildirilecektir.

Elde edilen veriler incelendiğinde, tüm dünyadaki örneklerle benzer bir şekilde Türkiye'de de meme kanserlerinin %99'unun kadınlarda, %1'inin ise erkeklerde olduğu görülmektedir.

2. Yaş

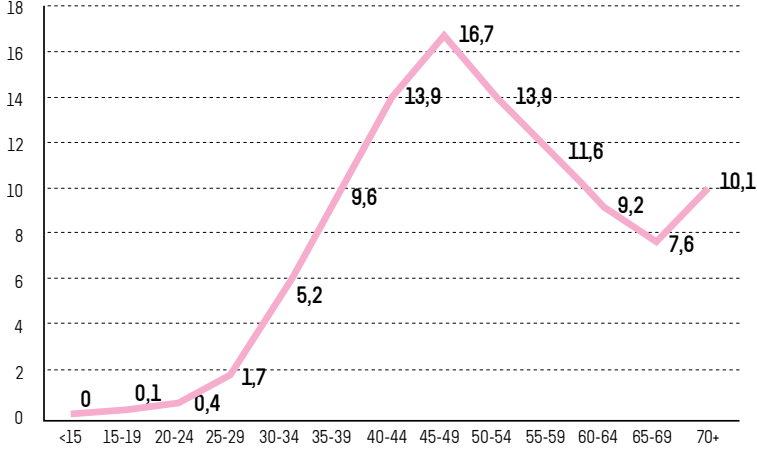
Yaşı veritabanına girilmiş olan meme kanseri tanısı almış kadın sayısı 11.385'tir (%100.0) (Tablo 2). Bu olgu-

Tanı anındaki yaş grupları	n	%
<15	5	0.0
15-19	11	0.1
20-24	51	0.4
25-29	190	1.7
30-34	597	5.2
35-39	1.096	9.6
40-44	1.583	13.9
45-49	1.900	16.7
50-54	1.583	13.9
55-59	1.318	11.6
60-64	1.042	9.2
65-69	860	7.6
70+	1.149	10.1
Toplam	11.385	100.0

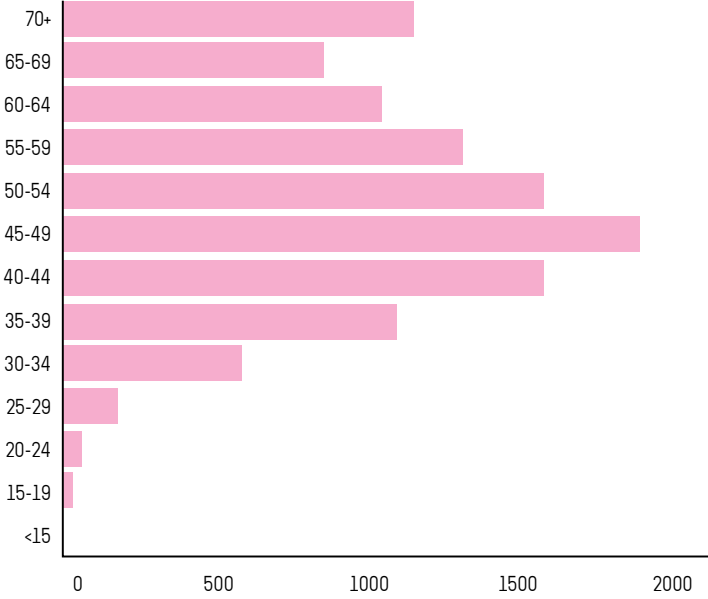
Tablo 2. Meme kanseri tanısı alan kadınların tanı sırasındaki yaşlarına göre gruplandırılması.

larda ortalama tanı yaşı $51.6 (\pm 12.6; \text{aralık } 12-97)$, ortanca tanı yaşı ise 50'dir (aralık 12 -97). Meme kanserli olguların yaş grupları ile ilişkisi ve olguların yaş gruplarına göre dağılımları Grafik 10 ve 11'de gösterilmiştir.

**Meme Kanseri Tanısı Alan Kadınların
Tanı Anındaki Yaşlarının Dağılımları**



Grafik 10. Tanı sırasındaki yaş gruplarına göre meme kanseri sıklığı (% olarak).



Grafik 11. Tanı sırasındaki yaş gruplarına göre meme kanseri saptanma sıklığı.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, 40-49 yaşları arasındaki 3.483 (%30,6) olgu meme kanseri tanısı ile tedavi görmüştür. Kırkdokuz yaş veya daha genç olduğu saptanan meme kanserli kadın sayısı 5.433 (%48) iken, ≥ 50 yaş olanların sayısı 5.952'dir (%52). Ayrıca ≥ 70 yaş olan hasta sayısı 1.149 (%10), ≤ 40 yaş olan hasta sayısı ise, 1.950'dir (%17, Tablo 3).

Tanı Sırasında Yaş	Sayı	%
< 40 y	1.950	17.1
≥40 y	9.435	82.9
Toplam	11.385	100.0

Tablo 3. Meme kanseri saptanan kadınların tanı sırasındaki yaşlarına (<40 ve ≥40 yaş) göre dağılımı.

Yaş gruplarına göre oluşturulan grafiklere bakıldığında (Grafik 10,11), meme kanseri sıklığının 50 yaşına kadar ciddi bir şekilde artış gösterdiği, bu artışın 45-49 yaş grubunda zirveye ulaştığı (%17), daha sonra azalarak 65-69 yaş arasında %7.6'ya düştüğü, 70 yaşından sonra ise yeniden %10'a yükseldiği görülmektedir.

3. Menopozal durum

Menopozal durumu veritabanına girilmiş olan hasta sayısı 5.471'dir (%48). Bu olguların 2.440'ı (%45) pre-menopozal iken, 3.031'i (%55) menopozdadır. Hastaların menopozal durumları ile tanı sırasındaki klinik evreleri, patolojik tümör çapları, patolojik evreleri, tümör hücrelerinin östrojen ve progesteron reseptörü ekspresyon durumları, HER 2 reseptörü ekspresyonu ve tümörlerin moleküler alt tipleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

4. Histopatolojik tip

Histopatolojik tümör tipi veritabanına girilmiş hasta sayısı 4.510'dur (%39,6). Bunların 223'ünde (%5) duktal karsinoma in situ (DKİS), 3.376'sında (%75) invaziv duktal kanser (İDK), 317'sinde (%7) invaziv lobüler kanser (İLK) ve 421'inde (%9) ise, invaziv mikst kanser (İMK) vardır. Diğer histopatolojik tipler (inflamatuvar karsinom, müsinöz, tubüler, intrakistik papiller karsinom, vs.) ise, 173 (%4) olguda görülmüştür (Tablo 4). Sadece invaziv meme kanserleri dikkate alındığında toplam hasta sayısı 4.287 olup (tüm hastaların %95'i), bunların %79'unu invaziv duktal kanserler, %7.4'ünü invaziv lobüler kanserler (İLK), %9.8'ini mikst tip kanserler (İLK+İDK), geriye kalan %3.8'ini ise diğer histolojik tipler oluşturmaktadır.

Histolojik Tanı	Sayı (n)	%
Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)	223	4.9
İnvaziv Meme Kanseri	4.287	95.1
Toplam	4.510	100.0

Tablo 4A.Meme kanseri tanısı alan hastalarda invaziv ve in situ kanser sıklığı.

Olgular ≥ 40 yaş ve < 40 yaş olarak iki gruba, tümörlerin histopatolojik tipleri de invaziv duktal, invaziv lobüler ve mikst olarak üç gruba ayrıldı ve bu gruplar arasındaki ilişkiler incelenmiştir (Tablo 5). Histopatolojik tipleri belli olan hastaların %18.5'i 40 yaşın altında, %81.5'i ise 40 yaş ve üzerindedir. İDK tanısı alanların %19'u < 40 yaş iken, %81'i ≥ 40 yaş olarak bulunmuştur. İLK+İMK olanlarda ise bu oranlar %15 ve %85'tir. Genç yaş grubunda (< 40 yaş) İDK oranı, diğer histolojik tiplerden istatistiksel olarak da fazla bulunmuştur ($p = 0.017$).

Tanı Sırasında Yaş Grupları	İnvaziv duktal kanser		İnvaziv lobüler ve mikst kanser		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
40 y	645	19	113	15	758	18.5
≥ 40 y	2726	81	623	85	3349	81.5
Toplam	3371	100	736	100	4107	100.0

Tablo 5. İnvaziv meme kanseri saptanan kadınlarda 40 yaşa göre histopatolojik tipler.

Olgular menopozal durumlarına (premenopozal - menopozal) ve tümörlerin histopatolojik tiplerine göre (invaziv duktal- invaziv lobüler+mikst) iki gruba ayrıldı ve gruplar arasındaki ilişkiler incelendi (Tablo 6). Histopatolojik tümör tipleri, premenopozal ve menopozal olgularda benzer düzeylerdeydi ($p > 0.05$).

Menopozal durum	İnvaziv duktal kanser		İnvaziv lobüler ve mikst kanser		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
Premenopozal	1469	46.3	314	45	1783	46
Menopozal	1704	53.7	384	55	2088	54
Toplam	3173	100.0	698	100.0	3871	100.0

Tablo 6. İnvaziv meme kanseri saptanan kadınlarda menopoz durumu ile tümörün histopatolojik tipi arasındaki ilişki.

Patolojik lenf nodülü tutulumu olmayan (pN0) ve olanlar (pN1-3) olarak iki gruba ayrılan hastalarda, tümörlerin histopatolojik tipleri invaziv duktal ve invaziv lobüler+mikst tip olarak gruplandırıldı. Tüm olgularda pN0 (%49.8) ve pN1-3 oranları (%50) birbirine oldukça yakındı. Farklı histolojik gruplar arasındaki aksiller tutulum oranları araştırıldı (Tablo 7). İDK saptanan olguların %52'si pN0 iken, İLK ve İMK tanılı olguların %41'i pN0 olarak bulundu. Bu sonuç, İLK ve İMK saptanan olgularda aksiller tutulumun, İDK saptanan olgulardan anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermekteydi ($p = 0.0001$).

	İnvaziv duktal kanser		İnvaziv lobüler ve mikst kanser		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
pN0	1109	51.7	189	40.8	1298	49.8
pN1-3	1034	48.3	274	59.2	1308	50.2
Toplam	2143	100.0	463	100.0	2606	100.0

Tablo 7. İnvaziv meme kanseri saptanan kadınlarda bölgesel lenfatik tutulum ile tümörün histopatolojik tipi arasındaki ilişki.

Tümörler histolojik gradları (HG) açısından HG I-II ve III olmak üzere iki gruba ayrılarak, histolojik tiplerle (İDK ve İLK+İMK) aralarındaki ilişkiler araştırıldı (Tablo 8). Her iki histopatolojik tümör tipinde de düşük, orta ve yüksek gradlı tümörlerin saptanma oranları benzerdi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Histolojik Grad	İnvaziv duktal kanser		İnvaziv lobüler ve mikst kanser		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
I, II	1310	49.8	267	49.4	1577	49.8
III	1318	50.1	273	50.6	1591	50.2
Toplam	2628	100.0	540	17.0	3168	100.0

Tablo 8. İnvaziv meme kanseri saptanan kadınlarda histolojik grad ile histopatolojik tip arasındaki ilişki.

İnvaziv meme kanseri olan kadınların %75'inde erken (Evre I-II), %25'inde ise lokal ileri-metastatik (Evre III-IV) meme kanseri saptandı. Bu iki evre grubuna sahip hastalar, tümörün histopatolojik tiplerine göre karşılaştırıldı (Tablo 9). Erken evre İDK saptanan olguların oranı %76.5, erken evre İLK+İMK saptanan olguların oranı ise %68.5

Patolojik Evre	İnvaziv duktal kanser		İnvaziv lobüler ve mikst kanser		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
Erken (I, II)	1636	76.5	315	68.2	1951	75.0
Lokal-ileri, metastatik (III, IV)	503	23.5	147	31.8	650	25.0
Toplam	2139	100.0	462	100.0	2601	100.0

Tablo 9. İnvaziv meme kanseri saptanan kadınlarda patolojik evre ile histopatolojik tip arasındaki ilişki.

olarak bulundu. İLK ve İMK histopatolojisinde tümörü olan olguların İDK saptanan olgulardan daha fazla oranda ileri evrede bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$).

Olgular patolojik tümör çaplarına göre T1-T2 (≤ 5 cm) ve T3 (> 5 cm) olarak iki gruba ve bu olgularda saptanan tümörlerin histopatolojik tipleri de invaziv duktal ile invaziv lobüler ve mikst olarak iki gruba ayrıldı ve bu gruplar arasındaki ilişki incelendi (Tablo 10). Tüm hastalara bakıldığında, pT1-2 oranı %94, pT3 oranı ise, %6'ydı. Tümör çapı, İDK saptanan olguların %95'inde ≤ 5 cm (pT1-2), %5'inde ise > 5 cm (pT3) olarak saptandı.

Patolojik tümör çapı	İnvaziv duktal kanser		İnvaziv lobüler ve mikst kanser		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
T1, T2 (≤ 5.0 cm)	2883	94.6	613	91.8	3496	94.0
T3 (> 5.0 cm)	166	5.4	55	8.2	221	6.0
Toplam	3049	100.0	668	18.0	3717	100.0

Tablo 10. İnvaziv meme kanseri saptanan kadınlarda patolojik çap ile histopatolojik tip arasındaki ilişki.

Diğer histolojik grupta (İLK+İMK) bu oranlar sırasıyla, %92 ve %8'di ($p=0.006$).

Histolojik tipleri belli olan tüm olgularda HER-2 pozitiflik oranı %23 olarak hesaplandı (Tablo 11). HER-2 ekspresyonu İDK histopatolojisine sahip olgularda %24.5, İLK+İMK olanlarda %14 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$, Tablo 11).

HER-2 Ekspresyonu	İnvaziv duktal kanser		İnvaziv lobüler ve mikst kanser		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
Pozitif	336	24.5	40	14.0	376	22.7
Negatif	1037	75.5	247	86.0	1284	77.3
Toplam	1373	100.0	287	100.0	1660	100.0

Tablo 11. İnvaziv meme kanseri saptanan kadınlarda HER-2 ekspresyonu ile histopatolojik tip arasındaki ilişki.

Olgularda saptanan tümörlerin histopatolojik tipleri invaziv duktal ile invaziv lobüler ve mikst olarak iki gruba ayrıldı ve bu olgular tümör hücrelerinde pozitif veya negatif östrojen reseptörü (ÖR) olan olgularla karşılaştırıldı. ÖR pozitiflik oranı tüm hastalarda %70, İDK tanısı alanlarda %68, İLK+İMK tanısı alanlarda ise %78'di ($p=0.0001$, Tablo 12).

ÖR ekspresyonu	İnvaziv duktal kanser		İnvaziv lobüler ve mikst kanser		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
Pozitif	1887	68.0	466	78.0	2353	70.0
Negatif	882	32.0	131	22.0	1013	30.0
Toplam	2769	100.0	597	17.7	3366	100.0

Tablo 12. İnvaziv meme kanseri saptanan kadınlarda östrojen reseptörü (ÖR) ekspresyonu ile histopatolojik tip arasındaki ilişki.

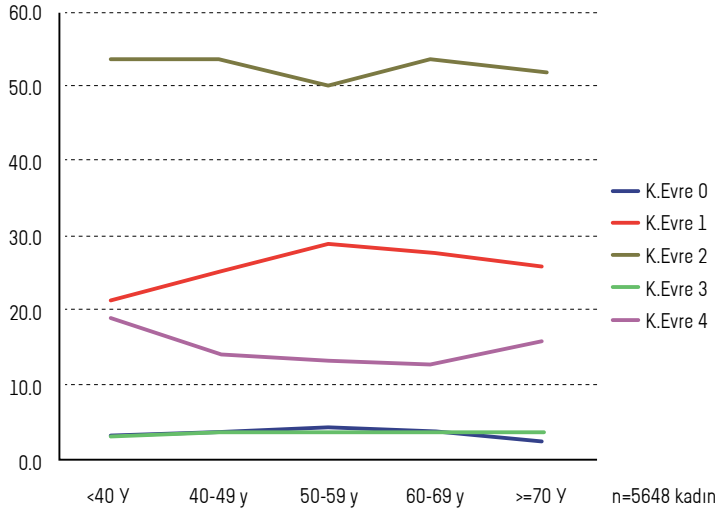
5.Klinik Evre

Klinik evresi veritabanına girilmiş olan hastalarda klinik evre dağılımının şu şekilde olduğu saptandı (Tablo 13): Evre 0 (DKİS) %3 (197 olgu), Evre I %26 (1.453 olgu), Evre II %54 (2.971 olgu), Evre III %14 (839 olgu) ve Evre IV %3 (188 olgu). Tüm yaş grupları düzeyinde en fazla sayıda olgu (%82) erken evrede (evre 0-II) saptandı. Bunlar arasında da en sık görülen klinik evre II olup, bunu evre I izledi. Kırk yaş altındaki kadınların evre III meme kanseri oranı %19 iken, 60-69 yaş arasındakilerde bu oran %12.7 olarak bulundu. Evre III hastalık sıklığı artan yaş ile birlikte azalırken, 70 yaş ve üzerinde tekrar bir artış gözlemlendi.

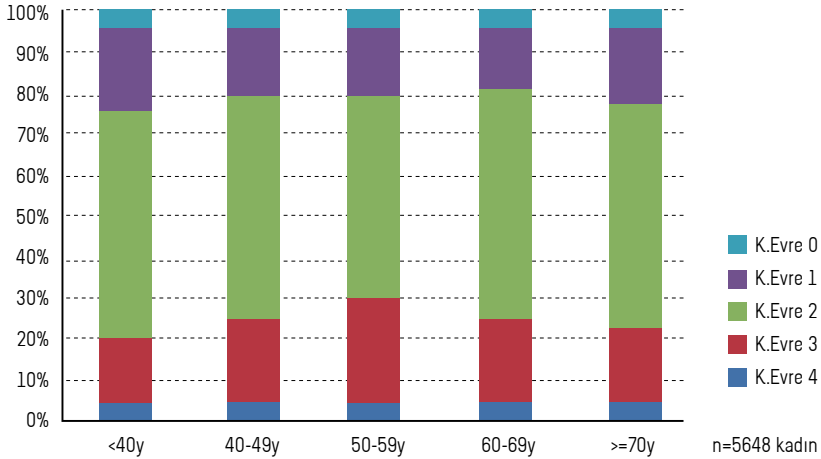
Olguların klinik evreleri yaş gruplarına göre incelendiğinde; ≤ 40 yaş kadın hastalarda erken evre meme kanseri (Evre 0-II) oranı %78 iken, evre III ve IV meme kanseri oranı %22'dir (Tablo 13). Yaş ilerledikçe erken evre meme kanseri sıklığında anlamlı olarak artış görülmektedir ($p=0.001$). Evre I meme kanseri oranı, ≤ 40 kadınlarda %21, 50-59 yaş grubunda %29'dur ($p<0.05$). Hastaların yaşı ilerledikçe, özellikle 40 ile 60 yaş arasında, klinik I. evrede saptanan hasta oranı artmakta, ileri evrede saptanan hasta oranı ise düşmektedir (Grafik 12). Tüm yaş gruplarında evre IV hastalık oranları benzer düzeydedir (Grafik 13) ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tanı Yaşı	Klinik Evre										Toplam	
	Evre 0 (DKİS)		Evre I		Evre II		Evre III		Evre IV			
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
40	30	3.0	210	21.0	538	53.7	190	19.0	33	3.3	1001	17.7
40-49	61	3.6	430	25.0	922	53.7	245	14.3	59	3.4	1717	30.4
50-59	59	4.2	405	29.0	698	50.0	189	13.5	44	3.2	1395	24.7
60-69	32	3.5	250	27.1	494	53.5	117	12.7	30	3.3	923	16.3
≥70	15	2.5	158	25.8	319	52.1	98	16.0	22	3.6	612	10.8
Toplam	197	3.5	1453	25.7	2971	52.6	839	14.9	188	3.3	5648	100.0

Tablo 13. İnvaziv meme kanseri saptanan kadınlarda tanı sırasındaki yaş ile klinik evre arasındaki ilişki.



Grafik 12. Meme kanseri saptanan olguların tanı sırasındaki yaşları ile klinik evreler arasındaki ilişki.



Grafik 13. Meme kanseri saptanan olgularda tanı sırasındaki yaşlara göre klinik evrelerin dağılımı.

Menopozal durumları ve hastalığın klinik evresi veritabanına girilmiş invaziv meme kanseri tanılı olgularda menopozal durum ile tanı sırasındaki klinik evre arasındaki ilişki incelendi (Tablo 14). Pre-menopozal hastalarda erken evre meme kanseri oranı menopozal hastalara göre daha düşük saptandı, ancak bu fark anlamlı olarak bulunmadı ($p>0.05$).

Menopozal durum	Klinik Evre										Toplam	
	Evre 0		Evre I		Evre II		Evre III		Evre IV			
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Pre- menopozal	88	3.6	599	24.5	1304	53.4	390	16.0	59	2.4	2440	44.6
Post-menopozal	109	3.6	823	27.2	1561	51.5	412	13.6	126	4.2	3031	55.4
Toplam	197	3.6	1422	26.0	2865	52.4	802	14.7	185	3.4	5471	100.0

Tablo 14. İnvaziv meme kanserli kadınlarda menopozal durum ile tanı sırasındaki klinik evre arasındaki ilişki.

6. Patolojik Tümör Çapı

Tüm yaş gruplarında saptanan ortalama tümör çapı 2,5 cm ($\pm 1,6$ cm; aralık 0,1 – 20 cm), ortalanca tümör çapı ise 2,2 cm bulundu (Tablo 15).

Tanı Yaşı	Tümör Çapı (cm)	
	Ortalama	Ortanca
<40	2.8	2.5
40-49	2.5	2.1
50-59	2.4	2.0
60-69	2.4	2.0
≥ 70	2.8	2.5
Toplam	2.5	2.2

Tablo 15. İnvaziv meme kanserli kadınlarda saptanan ortalama ve ortanca patolojik tümör çapları ve yaş grupları ile ilişkisi.

AJCC'nin (American Joint Committee on Cancer) kriterlerine göre (33) ölçülen tümör çapı ile yaş arasındaki ilişki araştırıldı (Tablo 16). İnvaziv meme kanseri tanısı almış kadınların %48'inde T1 (≤ 2 cm), %46'sında T2 (2-5cm) ve %6'sında ise T3 tümöre (>5 cm) rastlanıldı. Özellikle 40-60 yaş arasındaki olgularda yaş arttıkça tümör çapının küçüldüğü gözlemlendi, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca, tümör çapındaki bu küçülme trendi, 60-69 yaşları arasında duraklamakta ve >70 yaş kadınlarda artarak yeniden <40 yaş kadınlardaki orana yükselmekteydi.

Tanı Yaşı	Tümör çapı (cm)						Toplam	
	T1 (≤ 2.0)		T2 (2.1-5.0)		T3 (5.0<)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
<40	294	42.6	336	48.7	60	8.7	690	100.0
40-49	578	49.6	511	43.8	77	6.6	1166	100.0
50-59	465	50.4	415	45.0	42	4.6	922	100.0
60-69	308	50.2	281	45.8	24	3.9	613	100.0
≥ 70	180	43.0	207	49.4	32	7.6	419	100.0
Toplam	1825	47.9	1750	45.9	235	6.2	3810	100.0

Tablo 16. İnvaziv meme kanseri saptanan olgularda tanı yaşı ile patolojik tümör çapı arasındaki ilişki.

Olgular ≥ 40 yaş ve < 40 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve patolojik tümör çaplarının bu gruplardaki dağılımı incelendi (Tablo 17). 40 yaş altındaki kadınların T1 oranı %43 iken, ≥ 40 yaş kadınlarda bu oran % 50 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.0001$). Buna paralel olarak, T2 ve T3 tümörler, < 40 yaş kadınlarda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p= 0.0001$). Kırk yaş altı ile ≥ 40 yaş olgularda saptanan bulgular daha incelendi, “olasılıklar oranı (Odds ratio, OR)” hesaplandı ve 1,4 olarak bulundu. Bir diğer ifade ile, ≥ 40 yaş kadınlarda tanı sırasında ölçülen tümör çapının ≤ 2 cm olma ihtimali, < 40 yaş kadınlardan 1,4 kat daha fazla olarak tespit edildi.

Tümör çapı	Tanı Yaşı				Toplam	
	< 40 y		≥ 40 y			
	n	%	n	%	n	%
T1 (≤ 2.0 cm)	302	42.7	1606	49.6	1908	48.4
T2 (2.1-5.0 cm)	343	48.4	1448	44.7	1791	45.4
T3 (> 5.0 cm)	63	8.9	184	5.7	247	6.3
Toplam	708	100.0	3238	100.0	3946	100.0

Tablo 17. Patolojik tümör çapı ile yaş grupları arasındaki ilişki.

Olguların menopozal durumları ile tümörlerin patolojik çapları arasındaki ilişki incelendi (Tablo 18). Pre-menopozal kadınların %47'sinde, postmenopozal kadınların %49'unda pT1 saptandı ($p= 0.059$).

Menopozal durum	Tümör Çapı (cm)						Toplam	
	T1 (≤ 2.0)		T2 (2.1-5.0)		T3 (5.0)			
	n	%	n	%	N	%	n	%
Pre-menopozal	810	47.3	780	45.6	121	7.1	1711	100.0
Post-menopozal	962	49.0	900	45.8	102	5.2	1964	100.0
Toplam	1772	48.2	1680	45.7	223	6.1	3675	100.0

Tablo 18. İnvaziv meme kanseri olgularında menopoz durumu ile patolojik tümör çapı arasındaki ilişki.

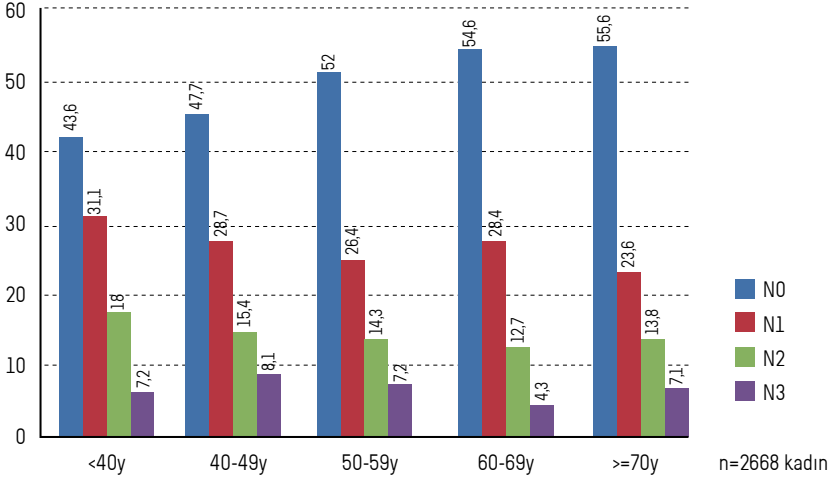
7. Patolojik Lenfatik Evre

Patolojik lenfatik evreleri veritabanına girilmiş invaziv meme kanseri tanısı alan olguların lenf nodülü tutulum oranları şu şekildedir (Tablo 19): pN0 %50, pN1 %28, pN2 %15, pN3 ise, %7. Lenfatik tutulum ile yaş grupları arasındaki ilişki incelendiğinde; < 40 yaş invaziv kanser tanısı almış kadınların %44'ü pN0 iken, 60-69 yaş

Tanı Yaşı	Patolojik Lenfatik Evre								Toplam	
	N0		N1		N2		N3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 40	199	43.6	142	31.1	82	18.0	33	7.2	456	100.0
40-49	399	47.7	240	28.7	129	15.4	68	8.1	836	100.0
50-59	345	52.0	175	26.4	95	14.3	48	7.2	663	100.0
60-69	227	54.6	118	28.4	53	12.7	18	4.3	416	100.0
≥ 70	165	55.6	70	23.6	41	13.8	21	7.1	297	100.0
Toplam	1335	50.0	745	27.9	400	15.0	188	7.0	2668	100.0

Tablo 19. İnvaziv meme kanseri olgularının tanıdaki yaşına göre patolojik bölgesel lenfatik evre dağılımı.

arasındaki kadınların % 55'i pN0 bulundu (Grafik 14). Patolojik lenf nodülü tutulumu olmayan (pN0) hastalar en fazla ≥ 70 yaş grubundaydı. Olguların tanı sırasındaki yaşları arttıkça bölgesel lenfatik tutulumun azaldığı, dolayısıyla lenfatik evrelerinin küçüldüğü görüldü. Bir diğer ifade ile, olguların tanı sırasındaki yaşı arttıkça pN1 ve pN2 olgu sayısı azalmakta, pN0 olgu sayısı artmaktaydı. Bu bulgular istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.0001$). Ancak pN3 olgularda benzer bir ilişki bulunamadı.

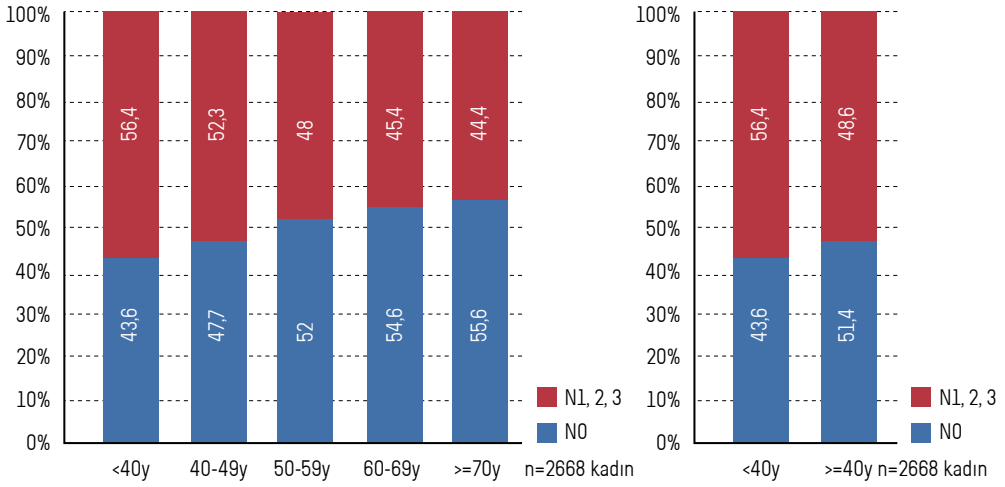


Grafik 14. İnvaziv meme kanseri olgularının tanı sırasındaki yaşlarına göre tümörün patolojik bölgesel lenfatik evre dağılımı.

Olgular ≥ 40 yaş ve <40 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve bu gruplarda patolojik lenf nodülü tutulumu incelendi (Tablo 20). 40 yaş altında invaziv kanser tanısı almış kadınların %44'ü pN0 iken, ≥ 40 yaş kadınların %51'inin pN0 olduğu saptandı. Kırk yaş altındaki kadınlarda pN1 ve pN2 tutulum varlığı diğer gruba göre daha fazla izlendi. Ancak pN3 tutulum her iki grupta da benzer izlendi. Bu iki yaş grubundaki pN0 ve pN1-N2 lenfatik tutulum farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Olgular ≥ 40 yaş ve <40 yaşa göre ve patolojik lenf nodu tutulumu olup (pN1-3) olmamasına (pN0) göre gruplara ayrılarak (Grafik 15), gruplar arasındaki ilişkiler incelendi (Tablo 20). Kırk yaş altında pN1-3 olguların pN0 olgulara oranı 1,29 iken, ≥ 40 yaş olgularda bu oran 0,94 bulundu. Bu iki yaş grubundaki lenfatik tutulum saptanma olasılıklarının oranı (OR, olasılık oranı) 1,37 olarak tespit edildi. Bir diğer deyişle; 40 yaş altındaki olgularda lenfatik tutulum saptanma olasılığı, ≥ 40 yaş olgularda lenfatik tutulum saptanma olasılığından 1,4 kat daha fazla izlendi.

Bölgesel Lenf Nodu Durumu	Tanı Yaşı				Toplam	
	<40 y		≥ 40 y			
	n	%	n	%	n	%
N0	199	43.6	1136	51.4	1335	50.0
N1	142	31.1	603	27.3	745	27.9
N2	82	18.0	318	14.4	400	15.0
N3	33	7.2	155	7.0	188	7.0
Toplam	456	100.0	2212	100.0	2668	100.0

Tablo 20. Bölgesel lenfatik tutulum ile yaş grupları arasındaki ilişki.



Grafik 15. Meme kanseri saptanan olgularda tanı sırasında yaş ile lenfatik tutulum arasındaki ilişki.

Hastaların menopozal durumlarına göre patolojik lenfatik tutulum düzeyleri incelendi (Tablo 21). Pre-menopozal kadınların %47'si pN0 iken, menopozal kadınların %53'ü pN0'dı. Benzer şekilde pre--menopozal meme kanserli olguların tüm N1, N2 ve N3 seviyelerinde patolojik lenfatik tutulum, menopozdaki olgulardan daha fazla orandaydı. Saptanan tüm bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.018$).

Menopoz durumu	Patolojik Lenfatik Evre								Toplam	
	N0		N1		N2		N3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pre- menopozal	598	47.0	377	29.6	205	16.1	92	7.2	1272	100.0
Post-menopozal	737	52.8	368	26.4	195	14.0	96	6.9	1396	100.0
Toplam	1335	50.0	745	27.9	400	15.0	188	7.0	2668	100.0

Tablo 21. İnvaziv meme kanseri olgularının menopoz durumuna göre patolojik lenfatik evre dağılımı.

Olgular pre-menopozal ve menopozal olanlar ve patolojik lenf nodülü tutulumu olmayanlar (pN0) ve olanlar (pN1-3) olarak gruplara ayrılarak, bu gruplar arasındaki ilişkiler incelendi (Tablo 22). Menopozdaki olgularda herhangi bir düzeyde lenfatik tutulum olmama oranı %53 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

	Menopozal durum				Toplam	
	Pre-menopozal		Post-menopozal			
	n	%	n	%	n	%
N0	598	47.0	737	52.8	1335	50.0
N1+N2+N3	674	53.0	659	47.2	1333	50.0
Toplam	1272	100.0	1396	100.0	2668	100.0

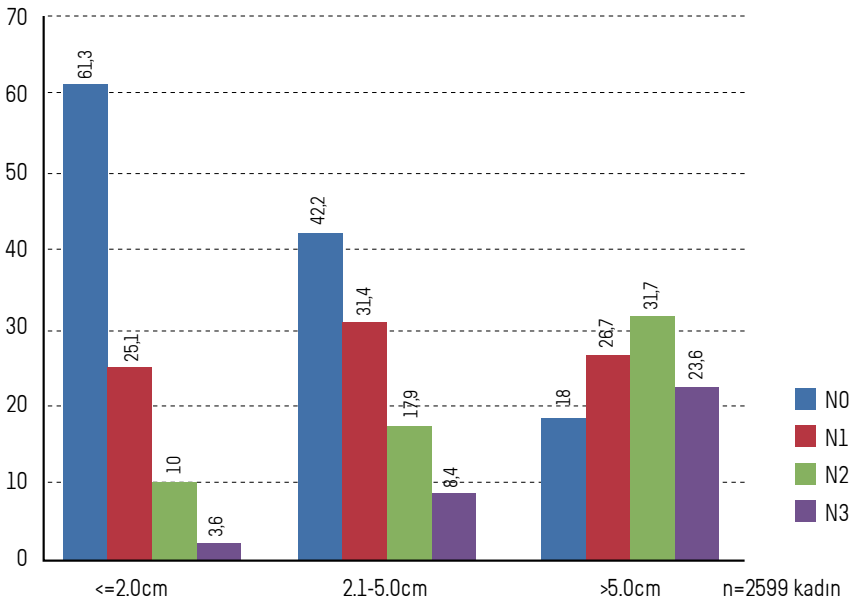
Tablo 22. İnvaziv meme kanseri saptanan olgularda menopozal durum ile patolojik lenfatik tutulum arasındaki ilişki.

($p=0.003$). Premenopozal durumda olan ve lenfatik tutulum saptanan olguların lenfatik tutulum saptanmayanlara oranı 1,12, menopozda olup pN1-3 olguların pN0 olanlara oranı 0,9'dur. Bu iki menopozal gruptaki olgularda lenfatik tutulum saptanma olasılıklarının oranı ise 1,24'tür (OR, olasılıklar oranı). Bir diğer deyişle; lenfatik tutulum saptanma olasılığı, premenopozal dönemdeki olgularda post-menopozal dönemdeki olgulara göre 1,24 kat daha fazlaydı.

Patolojik tümör çapları ve patolojik bölgesel lenfatik evreleri veritabanına girilmiş invaziv meme kanseri tanımlı hastalar arasındaki ilişkiler incelendi (Tablo 23). 2 cm ve daha küçük çapta invaziv tümörü (pT1) olan hastaların %61'i pN0 iken, pT2-3 tümöre sahip olgularda bu oranlar sırasıyla %42 ve %18'e düşmekteydi (Grafik 16). Benzer şekilde tümör çapında görülen artış ile paralel olarak, pN1-3 lenfatik evresine sahip olgu sayısı da artmaktaydı. Tümör çapı artışı ile bölgesel lenfatik tutulumda görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$).

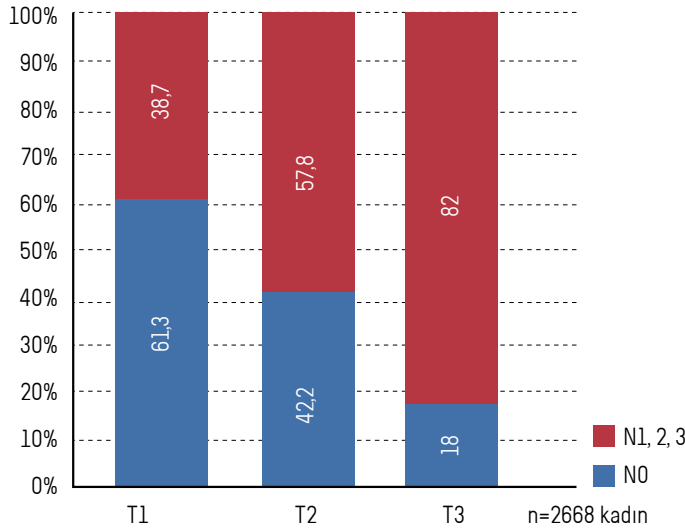
Tümör çapı (cm)	Patolojik Lenfatik Evre								Toplam	
	N0		N1		N2		N3		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
T1 (≤ 2.0)	779	61.3	319	25.1	127	10.0	46	3.6	1271	100.0
T2 (2.1-5.0)	493	42.2	367	31.4	209	17.9	98	8.4	1167	100.0
T3 (>5.0)	29	18.0	43	26.7	51	31.7	38	23.6	161	100.0
Toplam	1301	50.1	729	28.0	387	14.9	182	7.0	2599	100.0

Tablo 23. İnvaziv meme kanserli olgularda patolojik tümör çapı ile patolojik lenfatik evre arasındaki ilişki.



Grafik 16. İnvaziv meme kanserli olgularda patolojik tümör çapları ile patolojik lenfatik evreler arasındaki ilişki.

Olgular patolojik tümör çaplarına göre (pT1,2,3) üç gruba ve patolojik lenf nodülü tutulumuna göre (pN0 ve pN1-3) iki gruba ayrılarak, bu gruplar arasındaki ilişki incelendi (Grafik 17 ve Tablo 24). pT1 olgularda herhangi bir düzeyde lenfatik tutulum olmama oranı (pN0) %61 olup, bu oran lenfatik tutulum saptanan olgulardan istatistiksel olarak fazlaydı ($p=0.0001$). Bu durumun tersine, pT2-3 tümörlerde lenfatik tutulum saptanma oranları daha yüksekti ($p=0.0001$). pT1 olan ve lenfatik tutulum saptanan olguların lenfatik tutulum saptanmayan olgulara oranı 0,63'tü. pT2 ve pT3 olgularda ise bu oranlar sırasıyla 1,36 ve 4,55 olarak bulundu. pT2 ve pT1 olan olgu grupları arasında lenfatik tutulum saptanma olasılıklarının oranı 2,15 idi (OR, olasılıklar oranı). pT3 ve pT1 gruplar arasında lenfatik tutulum saptanma olasılıklarının oranı ise daha yüksekti (OR=7,2). Bir diğer deyişle; pT2 ve pT3 bir tümöre sahip olgularda lenfatik tutulum saptanma olasılığı, pT1 bir tümöre sahip olgularda lenfatik tutulum saptanma olasılıklarından sırasıyla 2,15 ve 7,2 kat daha fazlaydı.



Grafik 17. Meme kanseri saptanan olgularda tanı sırasındaki patolojik tümör çapı ile bölgesel lenfatik tutulum arasındaki ilişki.

Tümör çapı (cm)	Patolojik Lenfatik Evre				Toplam	
	N0		N1-3			
	n	%	n	%	n	%
T1 (<2.0)	779	61.3	492	38.7	1271	100.0
T2 (2.0-5.0)	493	42.2	674	57.8	1167	100.0
T3 (>5.0)	29	18.0	132	82.0	161	100.0
Toplam	1301	50.1	1298	49.9	2599	100.0

Tablo 24. İnvaziv meme kanseri saptanan olgularda patolojik tümör çapları ile patolojik lenfatik tutulum arasındaki ilişki.

8. Patolojik Evre

Patolojik evresi veritabanına girilmiş olan hastaların evrelere göre dağılımı şu şekildedir (Tablo 25): %4,9 Evre 0, %27 Evre I, %45 Evre II, %21 Evre III ve %3 ise Evre IV. Patolojik evreler ile yaş grupları arasındaki ilişki incelendiğinde, tanı sırasındaki yaş artışı ile birlikte patolojik evrede küçülme olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.011$). Ancak artan yaş ve patolojik evre arasındaki ilişki, 60-69 yaş grubunda belirginliğini kaybetmekte ve 70 yaş üzerindeki olgularda minimal düzeye gerilemekteydi.

Patolojik Evre												
Tanı Yaşı	Evre 0		Evre I		Evre II		Evre III		Evre IV		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<40	23	3.6	140	22.2	285	45.1	163	25.8	21	3.3	632	100.0
40-49	60	5.1	295	25.0	550	46.6	243	20.6	32	2.7	1180	100.0
50-59	57	6.0	286	29.9	414	43.3	179	18.7	21	2.2	957	100.0
60-69	26	4.3	175	29.1	269	44.8	115	19.1	16	2.7	601	100.0
≥70	18	4.4	111	27.1	178	43.4	87	21.2	16	3.9	410	100.0
Toplam	184	4.9	1007	26.6	1696	44.9	787	20.8	106	2.8	3780	100.0

Tablo 25. Meme kanseri olgularının tanı anındaki yaşları ile patolojik evreleri arasındaki ilişki.

Yaş grupları ve patolojik evre arasındaki ilişkinin detaylı incelenmesi amacıyla amacılı olarak olgular ≥ 40 yaş ve < 40 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve patolojik evrelerin bu gruplardaki dağılımı incelendi (Tablo 26). 40 yaş altı kadınlarda erken evrede saptanan (Evre 0, I, II) olgu oranı %71,5 iken, ileri evrede saptanan (Evre III, IV) olgu oranı %28,5'ti. Kırk yaş ve üzerindeki olgularda ise erken ve ileri evre hastalık oranları sırasıyla %77,5 ve %22,5'ti. Tablo 13'de saptanan bulgular ile uyumlu olarak 40 yaşından daha genç olgularda ileri evre (evre III, IV) hastalığa daha fazla oranda rastlanıldığı görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.005$). Kırk yaş ve üzerinde erken evre meme kanseri olasılığı, 40 yaş altındaki olgulardan 1,37 kat $[(1832/531) / (342/136)]$ daha fazlaydı.

Patolojik Evre	Tanı Yaşı				Toplam	
	< 40 y		≥ 40 y		n	%
	n	%	n	%		
Erken Evre (Evre 0, I, II)	342	71.5	1832	77.5	2174	76.5
İleri Evre (Evre III, IV)	136	28.5	531	22.5	667	23.5
Toplam	478	100.0	2363	100.0	2841	100.0

Tablo 26. Olguların patolojik evreleri ile yaş grupları arasındaki ilişki.

Olguların patolojik evreleri ile menopozal durumları arasındaki ilişki incelendiğinde (Tablo 27), pre-menopozal kadınların %75,5'inde, post-menopozal kadınların ise %77'sinde erken evre meme kanseri (evre I, II) saptanmış olup, bu iki grup arasında patolojik evre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Menopoz durumu	Patolojik Evre											
	Evre 0		Evre I		Evre II		Evre III		Evre IV		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Premenopozal	81	4.8	423	25.0	776	45.8	376	22.2	39	2.3	1695	100.0
Post-menopozal	103	4.9	583	28.0	919	44.2	410	19.7	66	3.2	2081	100.0
Toplam	184	4.9	1006	26.6	1695	44.9	786	20.8	105	2.8	3776	100.0

Tablo 27. Meme kanserli kadınlarda menopozal durum ile patolojik evre arasındaki ilişki.

9. Histolojik Grad (HG)

Veritabanına girilmiş hastaların histolojik gradlarının dağılımı şu şekildeydi: HG I %5, HG II %45, HG III ise %50, Tablo 28). Olguların yarısında HG III tümöre rastlanırken, hastaların tanı sırasındaki yaşlarında görülen artışla ters orantılı olarak HG azalmaktaydı ($p = 0.0001$).

Tanı sırasında yaş	Histolojik Grad							
	I		II		III		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<40	16	2.6	230	37.5	367	59.9	613	100.0
40-49	53	5.5	416	43.2	494	51.3	963	100.0
50-59	36	4.6	371	47.7	371	47.7	778	100.0
60-69	29	5.5	267	50.9	229	43.6	525	100.0
≥70	13	3.9	162	48.6	158	47.4	333	100.0
Toplam	147	4.6	1446	45.0	1619	50.4	3212	100.0

Tablo 28. İnvaziv meme kanseri olgularının tanı sırasında yaşlarına göre tümör histolojik gradlarının dağılımı.

Yaş grupları ve histolojik grad arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi amacıyla olgular ≥ 40 yaş ve <40 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve tümöre ait histolojik gradların bu gruplardaki dağılımı incelendi (Tablo 29). Kırk yaşından genç hastalarda saptanan tümörlerin % 60'ı HG III iken, bu oran ≥ 40 yaş olgularda % 48 olup, aradaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.0001$). Kırk yaşından daha genç olgularda saptanan HG III tümörlerin diğer gradlardaki (I ve II) tümörlere oranı 1,49'du. Kırk yaş ve üzerindeki olgularda saptanan HG III tümörlerin diğer gradlardaki (HG I ve II) tümörlere oranı ise, 0,92 bulundu (1252/1347). Kırk yaş altında ve ≥ 40 yaş olgularda HG III tümör saptanması olasılıklarının oranı 1,6'ydı (OR=1,49/0,92). Kırk yaş ve üzerinde ve < 40 yaş olgularda grad I tümör saptanması olasılıkları oranı ise 2,5 idi (OR, olasılık oranı). Bir diğer deyişle; 40 yaş altındaki olgularda HG III tümör saptanma olasılığı, ≥ 40 yaş olgularda HG III bir tümör saptanma olasılığından 1,6 kat daha fazlaydı.

Histolojik Grad	Tanı Yaşı				Toplam	
	< 40 y		≥ 40 y		n	%
	n	%	n	%		
Grad I	16	2.6	131	5.0	147	4.6
Grad II	230	37.5	1216	46.8	1446	45.0
Grad III	367	59.9	1252	48.2	1619	50.4
Toplam	613	100.0	2599	100.0	3212	100.0

Tablo 29. Olgularda saptanan tümörlerin histolojik gradları ile yaş grupları arasındaki ilişki.

Patolojik tümör çapı ve histolojik gradı veritabanına girilmiş invaziv meme kanserli olgularda patolojik tümör çapı ile histolojik grad arasındaki ilişki incelendi (Tablo 30). Tümör çapı ≤ 2 cm (pT1) olan hastaların sadece % 44.5'inde HG III iken, tümör çapının artması ile birlikte HG III oranı artarak, pT2 'de %57, pT3'de %61'e yükseldi. Bu bulgu ile uyumlu olarak, tümör çapının artmasıyla birlikte grad I ve II tümörlerin oranları azalmaktaydı. Gruplar arasında saptanan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$).

Tümör çapı (cm)	Histolojik Grad						Toplam	
	I		II		III			
	n	%	n	%	n	%	n	%
T1 (<2.0)	111	7.8	678	47.7	632	44.5	1421	100.0
T2 (2.0-5.0)	22	1.6	582	41.7	792	56.7	1396	100.0
T3 (>5.0)	4	2.5	57	36.1	97	61.4	158	100.0
Toplam	137	4.6	1317	44.3	1521	51.1	2975	100.0

Tablo 30. İnvaziv meme kanserli olgularda tümör çapı ile histolojik grad arasındaki ilişki.

Patolojik lenfatik evre ve histolojik gradı veritabanına girilmiş invaziv meme kanserli hastalarda bu iki parametre arasındaki ilişki incelendi (Tablo 31). Bölgesel lenfatik tutulumu olmayan (pN0) olguların % 51'inde HG III'tü. Ancak, lenfatik tutulumun artmasına paralel olarak, HG III oranı da belirgin olarak artmaktaydı. Aksillasında ≥ 10 lenf nodülü tutulumu olan hastaların (pN3) % 71'inde HG III'tü. Bu bulgunun tamamen tersine, artan bölgesel lenfatik evre ile birlikte HG I ve II tümör oranlarında azalma gözlemlendi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde her iki yönde de saptanan farklılıklar anlamlı bulundu ($p=0.0001$).

Patolojik Lenfatik Evre	Histolojik Grad						Toplam	
	I		II		III			
	n	%	n	%	n	%	n	%
N0	60	6.2	414	42.5	499	51.3	973	100.0
N1	21	3.7	231	40.9	313	55.4	565	100.0
N2	3	1.0	113	38.7	176	60.3	292	100.0
N3	2	1.4	39	27.7	100	70.9	141	100.0
Toplam	86	4.4	797	40.4	1088	55.2	1971	100.0

Tablo 31. Olguların patolojik bölgesel lenfatik evresine göre histolojik grad dağılımı.

Olgular histolojik gradlarına göre üç (HG I-III), patolojik lenf nodülü tutulumuna göre 2 gruba (pN- ve pN+) ayrılarak, aralarındaki ilişki incelendi (Tablo 32). Histolojik gradı I olan olguların sadece %30'unda lenfatik tutulum saptandı (pN+). HG yükseldikçe bölgesel lenfatik tutulum oranı anlamlı olarak arttı ($p=0.0001$). İnvaziv meme kanseri tanısı almış ve HG'si II olan hastaların %48'inde, HG'si III olan hastaların ise %59'unda aksilla pozitifliği (pN+).

Patolojik Lenfatik Evre	Histolojik Grad						Toplam	
	I		II		III			
	n	%	n	%	n	%	n	%
N0	60	6.2	414	42.5	499	51.0	973	100.0
N1-3	26	2.6	383	48.0	589	59.0	998	100.0
Toplam	86	4.4	797	40.4	1088	55.2	1971	100.0

Tablo 32. İnvaziv meme kanseri saptanan olgularda tümörlerin histolojik gradları ile patolojik bölgesel lenfatik tutulum arasındaki ilişki.

10. Hormon Reseptörleri Ekspresyonu

A) Östrojen Reseptörü (ÖR) Ekspresyonu

Östrojen reseptörü ekspresyonu bilgisi veritabanına giren hastaların %69'unda östrojen reseptörü (ÖR) pozitif (Tablo 33). Olgular ≥ 40 yaş ve <40 yaş olarak iki gruba ayrılarak, bu gruplardaki ÖR ekspresyonu değerlendirildi (Tablo 33). ÖR ekspresyonu, <40 yaş hastaların %61'inde, ≥ 40 yaş hastaların %71'inde pozitif. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$).

Östrojen Reseptörü	Tanı Yaşı				Toplam	
	< 40 y		≥ 40 y			
	n	%	n	%	n	%
Pozitif	379	60.8	2004	71.1	2383	69.2
Negatif	244	39.2	815	28.9	1059	30.8
Toplam	623	100.0	2819	100.0	3442	100.0

Tablo 33. İnvaziv meme kanseri olgularının tanı yaşlarına göre östrojen reseptörü (ÖR) ekspresyonu.

Östrojen reseptör ekspresyonu ve menopoza durumları veritabanına giren hastaların menopozal durumlarına göre ÖR ekspresyonu incelendi (Tablo 34). ÖR ekspresyonu, pre-menopozal hastaların %66'sında, menopozdaki hastaların ise %73'ünde pozitif. İki grup arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$).

Östrojen Reseptörü	Menopozal durum				Toplam	
	Pre-menopozal		Post-menopozal			
	n	%	n	%	n	%
Pozitif	1020	66.1	1299	72.8	2319	69.7
Negatif	524	33.9	485	27.2	1009	30.3
Toplam	1544	100.0	1784	100.0	3328	100.0

Tablo 34. Olguların menopoz durumları ile östrojen reseptörü (ÖR) ekspresyonları arasındaki ilişki.

B) Progesteron Reseptörü (PR) Ekspresyonu

Progesteron reseptörü ekspresyonu bilgisi veritabanına girilmiş hastaların %58'inde progesteron reseptörü (PR) pozitif (Tablo 35).

Progesteron Reseptörü	Tanı yaşı				Toplam	
	<40 yaş		≥ 40 yaş			
	n	%	n	%	n	%
Pozitif	319	56.7	1548	58.7	1867	58.4
Negatif	244	43.3	1088	41.3	1332	41.6
Toplam	563	100.0	2636	100.0	3199	100.0

Tablo 35. Olguların tanı yaşlarına göre progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu.

Olgular ≥ 40 yaş ve <40 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve PR ekspresyonun bu gruplardaki dağılımı incelendi (Tablo 35). PR ekspresyonu <40 yaş hastaların %57'sinde, ≥ 40 yaş hastaların ise %59'unda pozitif ve bu fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Menopozal durumları ve progesteron reseptör ekspresyonu bilgisi veritabanına girilmiş meme kanserli kadınların menopozal durumlarına göre tümör hücrelerindeki PR ekspresyonu incelendi (Tablo 36). Pre-menopozal hastaların %61'inde, menopozdaki hastaların %58'inde pozitif PR ekspresyonu saptandı. Ancak, bu iki grup arasındaki farklılık da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Progesteron Reseptörü	Menopozal durum				Toplam	
	Pre-menopozal		Post-menopozal			
	n	%	n	%	n	%
Pozitif	872	60.9	969	57.9	1841	60.4
Negatif	559	39.1	706	42.1	1265	39.6
Toplam	1431	100.0	1675	100.0	3106	100.0

Tablo 36. İnvaziv meme kanseri olgularının menopoz durumları ile progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu arasındaki ilişki.

C) Hormon Reseptörü (HoR) Ekspresyonu

İnvaziv meme kanseri tanısı alan hastalarımızda östrojen veya progesteron reseptörlerinden en az birinin eksprese olduğu durum "HoR pozitif", hem ÖR hem de PR ekspresyonunun olmadığı durum ise, "HoR negatif" olarak tanımlanmış ve analiz edilmiştir.

Tanı Yaşı	HoR pozitif		HoR negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<40	414	71.3	167	28.7	581	100.0
40-49	758	74.0	266	26.0	1024	100.0
50-59	628	77.9	178	22.1	806	100.0
60-69	405	76.4	125	23.6	530	100.0
≥70	317	81.9	70	18.1	387	100.0
Toplam	2522	75.8	806	24.2	3328	100.0

Tablo 37. İnvaziv meme kanseri olgularının tanı yaşlarına göre hormon reseptör (HoR) ekspresyonları dağılımı (HoR pozitif: ÖR ve/veya PR pozitif, HoR negatif: ÖR ve PR negatif).

Hormon reseptörü (HoR) ekspresyonu hastaların tanı sırasındaki yaşlarına göre sınıflandırıldı ve HoR pozitif ve negatif olarak iki ayrı grupta incelendi (Tablo 37). Hormon reseptörü (HoR) pozitif tümörlerin oranı (%76), hormon reseptörü (HoR) negatif tümörlerden (%24) belirgin olarak daha fazlaydı ($p=0.001$).

Olgular ≥40 yaş ve <40 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve tümör hücrelerinin hormon reseptörü (HoR) ekspresyonunun bu gruplardaki dağılımı incelendi (Tablo 38). Kırk yaş ve üzerindeki olgularda HoR pozitifliği <40 yaş gruptan anlamlı olarak daha fazlaydı (% 77 ve % 71, $p=0.005$).

HoR statüsü	Tanı yaşı				Toplam	
	<40 yaş		≥ 40 yaş			
	n	%	n	%	n	%
HoR Pozitif	414	71.3	2108	76.7	2522	75.8
HoR Negatif	167	28.7	639	23.3	806	24.2
Toplam	581	100.0	2747	100.0	3328	100.0

Tablo 38. Olgularda hormon reseptörü ekspresyonu (HoR) ile yaş grupları arasındaki ilişki.

Hormon reseptörü bilgileri ve menopozal durumları veritabanına girilmiş invaziv meme kanserli hastaların menopozal durumlarına göre HoR ekspresyonu dağılımı incelendi (Tablo 39). Pre-menopozal olguların %75'inde, menopozdaki olguların ise %76'sında HoR ekspresyonu pozitif olarak saptandı ($p>0.05$).

Menopozal Durum	HoR pozitif		HoR negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Pre-menopozal	1107	75.2	365	24.8	1472	100.0
Post-menopozal	1349	76.9	405	23.1	1754	100.0
Toplam	2456	76.1	770	23.9	3226	100.0

Tablo 39. İnvaziv meme kanseri olgularının menopoz durumlarına göre hormon reseptör (HoR) ekspresyonları dağılımı (HoR pozitif: ÖR ve/veya PR pozitif, HoR negatif: ÖR ve PR negatif).

Hastalar patolojik tümör çaplarına göre üç gruba ayrılarak, tümör çapına göre HoR ekspresyonu değişiklikleri incelendi (Tablo 40). Patolojik tümör çapı ≤ 2 cm olarak saptanan olguların % 79'unda HoR pozitif idi. Ancak, tümör çapında görülen artış ile ters orantılı olarak, HoR pozitiflik oranı azalmaktaydı. Benzer şekilde patolojik tümör çapı artarken HoR negatiflik oranı da artmaktaydı. Gruplar arasında saptanan bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.0001$).

	HOR				Toplam	
	HoR pozitif		HoR negatif		n	%
Tümör çapı (cm)	n	%	n	%	n	%
T1 (>2.0)	1205	79.4	312	20.6	1517	100.0
T2 (2.0-5.0)	1074	73.5	387	26.5	1461	100.0
T3 (>5.0)	129	68.3	60	31.7	189	100.0
Toplam	2408	76.0	759	24.0	3167	100.0

Tablo 40. İnvaziv meme kanseri olgularının tümör çapına göre hormon reseptör (HoR) ekspresyon dağılımları (HoR pozitif: ÖR ve/veya PR pozitif, HoR negatif: ÖR ve PR negatif).

Patolojik lenfatik evreleri veritabanına girilmiş olgularda, patolojik lenfatik evreye göre hormon reseptör ekspresyonları değerlendirildi (Tablo 41). HoR pozitifliği pN0 olgularda %77 iken, pN3 hastalarda %69 olarak bulundu ($p<0.029$, Tablo 41 A). Ancak, pN0 ile pN+ hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı değildi (Tablo 41B).

Patolojik Lenfatik Evre	HoR pozitif		HoR negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
N0	966	76.9	290	23.1	1256	100.0
N1	556	78.4	153	21.6	709	100.0
N2	288	76.2	90	23.8	378	100.0
N3	125	68.7	57	31.3	182	100.0
Toplam	1935	76.6	590	23.4	2525	100.0

Tablo 41. İnvaziv meme kanseri olgularının patolojik bölgesel lenfatik evresine göre hormon reseptörü (HoR) ekspresyonları dağılımı (HoR pozitif: ÖR ve/veya PR pozitif, HoR negatif: ÖR ve PR negatif).

Patolojik Lenfatik Evre	HoR pozitif		HoR negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
N0	966	76.9	290	23.1	1256	100.0
N1-3	969	76.4	300	23.6	1269	100.0
Toplam	1935	76.6	590	23.4	2525	100.0

Tablo 41 A.

Patolojik Lenfatik Evre	HoR pozitif		HoR negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
N0	966	76.9	290	23.1	1256	100.0
N1-2	844	77.6	243	22.4	1087	100.0
N3	125	68.7	57	31.3	182	100.0
Toplam	1935	76.6	590	23.4	2525	100.0

Tablo 41 B.

Veritabanındaki hastalar tümörün histolojik gradına göre sınıflandırılarak, farkı histolojik gradlarla hormon reseptörü ekspresyonu (HoR) ilişkisi araştırıldı (Tablo 42). Histolojik gradı I olan hastaların %94'ünde HoR pozitif idi. Ancak histolojik grad (HG) arttıkça, HoR pozitiflik oranı azalmakta pozitiflik oranı azalmaktaydı. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında saptanan bu farklılıklar anlamlı bulundu ($p=0.0001$).

Histolojik Grad	HoR pozitif		HoR negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
I	108	93.9	7	6.1	115	100.0
II	946	85.3	163	14.7	1109	100.0
III	887	66.1	455	33.9	1342	100.0
Toplam	1941	75.6	625	24.4	2566	100.0

Tablo 42. İnvaziv meme kanseri olgularının histolojik gradlarına göre hormon reseptör (HoR) ekspresyonları dağılımı (HoR pozitif: ÖR ve/veya PR pozitif, HoR negatif: ÖR ve PR negatif).

11. HER-2 (c-erb-B2) Ekspresyonu

Hastaların %23'ünde HER-2 ekspresyonu immünohistokimyasal analiz (FISH veya SISH testi) sonuçlarına göre pozitif idi.

HER-2 Ekspresyonu	Tanı Yaşı				Toplam	
	<40 yaş		≥ 40 yaş			
	n	%	n	%	n	%
Pozitif	77	26.5	314	22.2	391	23.0
Negatif	214	73.5	1098	77.8	1312	77.0
Toplam	291	100.0	1412	100.0	1703	100.0

Tablo 43. İnvaziv meme kanseri olgularının tanı yaşlarına göre HER-2 ekspresyonu dağılımı.

Olgular ≥ 40 yaş ve < 40 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve tümör hücrelerinde HER-2 ekspresyonunun bu yaş gruplarındaki dağılımı incelendi (Tablo 43). HER-2 ekspresyonu genç (< 40 yaş) hastaların %26,5'inde, ≥ 40 yaş hastaların ise %22'sinde pozitif. Bu iki grup arasındaki oransal farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

HER-2 ekspresyon bilgisi ve menopozal durumları veritabanına girilmiş invaziv meme kanserli hastalar menopozal durumlarına göre iki gruba ayrıldı ve tümör hücrelerindeki HER-2 ekspresyonunun bu gruplardaki dağılımı incelendi (Tablo 44). Pre-menopozal hastaların %22'sinde, menopozdaki hastaların ise, %24'ünde HER-2/neu pozitif (p>0.05).

Menopozal durum	HER-2 pozitif		HER-2 negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Pre- menopozal	176	22.4	611	77.6	787	100.0
Post-menopozal	215	23.6	695	76.4	910	100.0
Toplam	391	23.0	1306	77.0	1697	100.0

Tablo 44. İnvaziv meme kanseri olgularının menopoz durumuna göre HER-2/neu ekspresyonu dağılımı.

Hastalar patolojik tümör çaplarına göre üç gruba ayrılarak (pT1,2,3), pozitif veya negatif HER-2 ekspresyonu görülen gruplarla aralarındaki ilişki incelendi (Tablo 45). Farklı tümör çaplarına göre pozitif HER-2 ekspres-

Tümör çapı (cm)	HER-2 pozitif		HER-2 negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
T1 (≤ 2.0)	172	21.5	628	78.5	800	100.0
T2 (2.1-5.0)	186	24.6	569	75.4	755	100.0
T3 (> 5.0)	18	20.2	71	79.8	89	100.0
Toplam	376	22.9	1268	77.1	1644	100.0

Tablo 45. İnvaziv meme kanseri olgularının tümör çaplarına göre HER-2 Ekspresyonu dağılımı.

yonu oranları sırasıyla %21.5, %25 ve %20 olarak bulundu ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p>0.05). HER-2 ekspresyonu ve patolojik lenfatik evresi veritabanına girilmiş invaziv meme kanserli olgularda, patolojik lenfatik evreler ile pozitif veya negatif HER-2 ekspresyonu görülen gruplar arasındaki ilişki incelendi (Tablo 46). Patolojik lenfatik tutulum saptanmayan (pN0) olguların sadece % 20'sinde

Patolojik Bölgesel Lenfatik Evre	HER-2 pozitif		HER-2 negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
N0	152	19.6	624	80.4	776	100.0
N1	89	23.8	285	76.2	374	100.0
N2	57	28.1	146	71.9	203	100.0
N3	32	34.0	62	66.0	94	100.0
Toplam	330	22.8	1117	77.2	1447	100.0

Tablo 46. İnvaziv meme kanseri olgularının patolojik bölgesel lenfatik evrelerine göre HER-2 ekspresyonu.

Her-2 ekspresyonu pozitif. Ancak, patolojik lenfatik evre arttıkça HER-2 pozitifliğinde de artış saptandı. Bu bulgunun tersine, lenfatik tutulum arttıkça negatif Her-2 ekspresyonu görülen tümör oranı da azalmaktaydı. Gruplar arasında saptanan bu farklılıklar, istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p= 0.0001$).

Hastalar tümör hücrelerinin HER-2 ekspresyonuna göre (pozitif veya negatif) ve patolojik lenf nodu tutulumu olmayan (pN-) ve olanlar (pN+) olarak gruplara ayrılarak, aralarındaki ilişkiler incelendi (Tablo 47). Lenfatik tutulumu olmayıp, pozitif HER-2 ekspresyonu görülenlerin oranı (%20), lenfatik tutulumu olup (pN+) HER-2 ekspresyonu saptanan olguların oranından (%26,5) anlamlı ölçüde daha düşüktü ($p= 0.002$). Benzer şekilde lenfatik tutulum arttıkça, negatif HER-2 ekspresyonu gösteren olguların oranı azaltılmaktaydı.

Patolojik Lenfatik Evre	HER-2 pozitif		HER-2 negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
NO	152	19.6	624	80.4	776	100.0
N1, 2, 3	178	26.5	493	73.5	671	100.0
Toplam	330	22.8	1117	77.2	1447	100.0

Tablo 47. İnvaziv meme kanseri saptanan olgularda HER-2 ekspresyonu varlığı ile patolojik bölgesel lenfatik tutulum arasındaki ilişki.

HER-2 ekspresyon bilgisi ve histolojik gradı veritabanına girilmiş invaziv meme kanserli hastalarda bu iki parametre arasındaki ilişkiler araştırıldı (Tablo 48). Histolojik gradı I olan hastaların sadece %10'unda Her-2 ekspresyonu pozitif. Histolojik grad arttıkça HER-2 pozitifliği artmaktaydı. Saptanan bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.0001$).

Histolojik Grad	HER-2 pozitif		HER-2 negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
I	7	10.0	63	90.0	70	100.0
II	84	15.4	461	84.6	545	100.0
III	207	28.2	526	71.8	733	100.0
Toplam	298	22.1	1050	77.9	1348	100.0

Tablo 48. İnvaziv meme kanseri olgularının histolojik gradlarına göre HER-2 Ekspresyonu.

12. Moleküler Alt Tipler

Östrojen (ÖR), progesteron (PR) ve HER-2 (HER-2) reseptörlerinin ekspresyonu ile ilgili bilgileri veritabanına tam olarak girilen invaziv kanserli olguların moleküler alt tipleri şu şekildeydi (Tablo 49): Luminal A (ÖR ve/veya PR pozitif, HER-2 negatif) %62, Luminal B (ÖR ve/veya PR pozitif, HER-2 pozitif) %15, HER-2 Grup (ÖR ve PR negatif, HER-2 pozitif) %8,5 ve Triple Negatif Grup (TNG- ÖR, PR ve HER-2 negatif) %15. Olguların tanı sırasındaki yaşları arttıkça tümörlerin Luminal A moleküler alt tipinde olma olasılığı artmaktaydı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.006$). Ancak yapılan analizde, diğer meme kanseri moleküler alt tipleri ile tanı sırasındaki yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tanı Yaşı	Lum A		Lum B		HER-2		TNG		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<40	160	55.7	53	18.5	24	8.4	50	17.4	287	100.0
40-49	331	62.3	75	14.1	37	7.0	88	16.6	531	100.0
50-59	271	62.7	63	14.6	45	10.4	53	12.3	432	100.0
60-69	161	63.1	30	11.8	24	9.4	40	15.7	255	100.0
≥70	131	70.1	26	13.9	14	7.5	16	8.6	187	100.0
Toplam	1054	62.3	247	14.6	144	8.5	247	14.6	1692	100.0

Tablo 49. İnvaziv meme kanseri olgularının tanı yaşına göre moleküler alt tiplerinin dağılımı.
Lum A: Luminal A, Lum B: Luminal B, TNG: Triple Negatif Grup

Moleküler alt tiplerin dağılımının daha detaylı incelenmesi amacıyla olgular ≥ 40 yaş ve < 40 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve tümör hücrelerinin moleküler alt tiplerinin bu gruplardaki dağılımı incelendi (Tablo 50). Luminal A grubundaki tümörlerin % 64'ünün ≥ 40 yaş olgularda saptandığı görüldü. Ancak, Luminal B ve triple negatif gruptaki (TNG) tümörler ise < 40 yaş olgularda daha yüksek orandaydı. Gruplar arasındaki bu farklılıklar, istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p = 0.044$). HER-2 pozitifliği ise her iki yaş grubunda benzer orandaydı.

Tümörlerin moleküler alt tipleri	Tanı Yaşı				Toplam	
	<40 yaş		≥ 40 yaş			
	n	%	n	%	n	%
Lum-A	160	55.7	894	63.6	1054	62.3
Lum-B	53	18.5	194	13.8	247	14.6
HER-2	24	8.4	120	8.5	144	8.5
TNG	50	17.4	197	14.0	247	14.6
Toplam	287	100.0	1405	100.0	1692	100.0

Tablo 50. İnvaziv meme kanseri olgularının tanı yaşlarına göre tümörlerin moleküler alt tiplerinin dağılımı.

Moleküler alt tipler ile menopoz durumu arasındaki ilişkiler araştırıldı (Tablo 51). Meme kanseri moleküler alt tipi ile menopozal durum arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Menopozal Durum	Lum A		Lum B		HER-2		TNG		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pre-menopozal	476	61.1	119	15.3	57	7.3	127	16.3	779	100.0
Menopozal	572	63.1	128	14.1	87	9.6	120	13.2	907	100.0
Toplam	1048	62.2	247	14.7	144	8.5	247	14.7	1686	100.0

Tablo 51. İnvaziv meme kanseri olgularının menopozal durumları ile meme kanseri alt tipleri arasındaki ilişki.

Moleküler alt tiplerin patolojik çaplar ile ilişkisi incelendi (Tablo 52). Patolojik tümör çapı ≤ 2 cm olanların % 66'sı luminal A, % 15'i luminal B, % 6'sı HER-2 pozitif, % 12'si TNG grubundaydı. Tümör çapı arttıkça luminal A ve B moleküler tiplerde bulunan hastaların oranında azalma olduğu saptandı. Tersine, tümör çapı artışı ile birlikte HER-2 pozitif ve TNG hastaların oranı artmaktaydı. Gruplar arasında saptanan bu farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p = 0.0001$).

Tümör Çapı (cm)	Lum A		Lum B		HER-2		TNG		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
T1 (<2.0)	525	66.1	121	15.2	51	6.4	97	12.2	794	100.0
T2 (2.0-5.0)	449	59.6	111	14.7	75	10.0	118	15.7	753	100.0
T3 (>5.0)	49	55.1	8	9.0	10	11.2	22	24.7	89	100.0
Toplam	1023	62.5	240	14.7	136	8.3	237	14.5	1636	100.0

Tablo 52. İnvaziv meme kanseri olgularında tümör çapları ile meme kanseri alt tipleri arasındaki ilişki.

İnvaziv meme kanseri olan hastalarda moleküler alt tiplerin, patolojik lenfatik evrelerle ilişkisi incelendi (Tablo 53). Lenfatik tutulumun gözlenmediği (pN-) olguların % 64'ü Luminal A, % 13,5'i Luminal B, % 6'sı HER-2 pozitif, % 17'si ise TNG gruptaydı. Moleküler alt tip değişkenleri birbirlerinden bağımsız olarak incelendiklerinde; lenfatik tutulum evresi arttıkça Luminal A tümörlerin oranları azalmakta, ancak HER-2 tümörlerin oranı artmaktaydı. Bu değişiklikler istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p = 0.001$). Ancak, Luminal B ve TNG moleküler alt tipler ile lenfatik tutulum düzeyindeki değişiklikler arasında belirgin bir ilişki izlenmedi. Tüm moleküler alt tipler değerlendirmeye alındığında, moleküler alt tipler ile lenfatik tutulum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Patolojik Lenfatik Evre	Lum A		Lum B		HER-2		TNG		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N0	491	63.6	104	13.5	48	6.2	129	16.7	772	100.0
N1	239	64.2	57	15.3	32	8.6	44	11.8	372	100.0
N2	121	59.6	33	16.3	24	11.8	25	12.3	203	100.0
N3	44	46.8	15	16.0	17	18.1	18	19.1	94	100.0
Toplam	895	62.1	209	14.5	121	8.4	216	15.0	1441	100.0

Tablo 53. Olguların patolojik bölgesel lenfatik evrelerine göre meme kanseri alt tiplerinin dağılımı.

Olgular moleküler alt tiplerine göre dört gruba, patolojik lenf nodu tutulumu olmayan (pN0) ve olanlar (pN+) olarak iki gruba ayrıldı ve bu gruplar arasındaki ilişki incelendi (Tablo 54). Bölgesel lenfatik tutulumu olan ve olmayan olgu gruplarında meme kanserine ait moleküler alt tiplerin hepsinin oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bulunmaktaydı ($p = 0.002$). pN0 olgularda Luminal A ve TNG moleküler alt tiplerindeki tümörler daha fazla oranda iken, luminal B ve HER2 moleküler alt tipindeki tümörler daha az orandaydı. Ancak tüm gruplar birlikte incelendiğinde, lenfatik tutulumun bulunup bulunmaması ile birlikte belirli bir moleküler alt tipin artış ya da azalma göstermesi şeklinde bir eğilim saptanmadı.

Patolojik Lenfatik Evre	Lum A		Lum B		HER-2		TNG		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N0	491	63.6	104	13.5	48	6.2	129	16.7	772	100.0
N1-3	404	60.4	105	15.7	73	10.9	87	13.0	669	100.0
Toplam	895	62.1	209	14.5	121	8.4	216	15.0	1441	100.0

Tablo 54. Olguların moleküler alt tipleri ile patolojik bölgesel lenfatik tutulum arasındaki ilişki.

Moleküler alt tiplerin tümörün histolojik gradına göre değişimi araştırıldı (Tablo 55). Histolojik gradı I olan olguların % 87'si Luminal A, % 10'u Luminal B, % 3'ü TNG moleküler alt tipinde bulundu. Histolojik gradın art-

Histolojik Grad	Lum A		Lum B		HER-2		TNG		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	61	87.1	7	10.0	0	0	2	2.9	70	100.0
II	428	79.1	63	11.6	21	3.9	29	5.4	541	100.0
III	366	50.1	111	15.2	96	13.2	157	21.5	730	100.0
Toplam	855	63.8	181	13.5	117	8.7	188	14.0	1341	100.0

Tablo 55. Olguların histolojik gradlarına göre meme kanseri alt tiplerinin dağılımı.

ması ile birlikte luminal A fenotipindeki tümörlerin oranında azalma saptandı. Ancak HG artışı ile birlikte Luminal B, HER-2 pozitif ve TNG gruplarındaki tümörlerin oranında artış görüldü. Gruplar arasında saptanan bu farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlıydı (HG I ile HGII+III, $p = 0.0001$, Tablo 56). Olgularda saptanan tü-

Histolojik Grad	Lum A		Lum B		HER-2		TNG		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	61	87.1	7	10.0	0	0	2	2.9	70	100.0
II+III	794	62.5	174	13.7	117	9.2	186	14.6	1271	100.0
Toplam	855	63.8	181	13.5	117	8.7	188	14.0	1341	100.0

Tablo 56. İnvaziv meme kanseri saptanan olgularda Histolojik Grad(I ve II+III) ile moleküler alt tipler arasındaki ilişki.

mörlerin gradları I+II ve grad III olarak (Tablo 57) iki ayrı gruba ayrıldıktan sonra moleküler alt tipler ile ilişkileri tekrar incelendiğinde Tablo 56'da saptanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı aynı sonuçlara ulaşıldı ($p = 0.0001$).

Histolojik Grad	Lum A		Lum B		HER-2		TNG		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I+II	489	80.0	70	11.5	21	3.4	31	5.1	611	100.0
III	366	50.1	111	15.2	96	13.2	157	21.5	730	100.0
Toplam	855	63.8	181	13.5	117	8.7	188	14.0	1341	100.0

Tablo 57. İnvaziv meme kanseri saptanan olgularda Histolojik Grad (I+II ve III) ile moleküler alt tipler arasındaki ilişki.

TARTIŞMA

Dünyada ve Türkiye'de Kanser Sıklığı ve Mortalitesi

Kanser, sıklık ve mortalitesindeki artış sonucu dünyada her 8 ölümden birinin nedeni olup, hızla global pandemik bir hastalık halini almaya başlamıştır. Bu hızlı artış devam ettiği takdirde, 2008 yılında hesaplanan 12.7 milyon yeni kanserli hasta sayısı, 2030 yılında yaklaşık iki katına ulaşp, 21.4 milyonu bulacaktır. Kanserden ölen hasta sayısı da benzer bir artışla 7.6 milyondan 13.5 milyona ulaşacaktır (4). Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkeler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, gelişmekte olan ülkelerdeki kanser sıklığı ve

mortalitesinin, gelişmiş ülkelerden daha hızlı bir şekilde arttığı görülmektedir. Yeni tanı konulan kanserlerin %56'sının ve kanserden ölümlerin %63'ünün gelişmekte olan ülkelerde olduğu hesaplanmaktadır (4,7). Dünya Sağlık Örgütü'ne [World Health Organization (WHO)] göre, düşük-orta gelirli ülkelerde kanser ve diğer kronik hastalıkların getirmiş olduğu yük, gelişmiş ülkelerden daha fazladır, çünkü bu ülkelerde bu hastalıklar daha genç yaşta ortaya çıkmakta, önlenabilir komplikasyonlarla başedilememekte ve hastalar daha kısa sürede kaybedilmektedir. Bu nedenle hastalıkların ekonomik yükü de daha büyük boyutlara ulaşmaktadır. Yapılan hesaplamalar, kanserin 2008 yılında erken ölümler ve komplikasyonları sonucu bir trilyon dolarlık kayba neden olduğunu göstermektedir (29). Gelişmekte olan ülkelerde kanser sıklığı ve mortalitesindeki artışların önemli nedenleri arasında bu konuda yeterli bilgilere ulaşamama, korunma, erken tanı ve tedavinin yetersizliğinin yanı sıra, yeterli medikal ve toplum sağlığı alt yapısının olmaması olarak sıralanabilir. Bunun sonucu olarak, tanı ileri evrede konulmakta, hastalar yetersiz tedavi ve yetersiz paliyatif bakım nedeniyle önemli sorunlar yaşamaktadırlar. Korunma, erken tanı, tedavi ve ağrı kontrolünü artıran geniş kapsamlı bir yaklaşım, yaşam kurtaracak ve kansere bağlı komplikasyonları en aza indirecektir.

Dünyada ve Türkiye'de Meme Kanseri

Meme kanseri, kadınların en sık görülen kanseri olup, tüm kadın kanserlerinin yaklaşık 1/4'ünü oluşturmaktadır. Globocan 2008 verilerine göre, tüm dünyada yeni tanı konulan meme kanserli hasta sayısı yaklaşık 1.400.000 olup, olguların yarısı gelişmekte olan ülkelerde görülmüştür (4). Yine Globocan'ın verilerine göre 2002 yılında bu sayı 1.150.000 olup, 6 yıl içerisinde meme kanseri sıklığında %17'lik artış ortaya çıkmıştır (4,7). Gelişmekte olan ülkelerde 6 yıl içerisinde meme kanseri sıklığındaki artış %26 iken, gelişmiş ülkelerdeki artış oranı %8'dir. Önümüzdeki yıllarda gelişmiş ülkelerde özellikle hormon replasman tedavisinin azalması ve korunma ile birlikte meme kanseri sıklığının daha da azalacağı tahmin edilmektedir.

Türkiye'de meme kanseri sıklığı hızla artmaktadır. 1993 yılında yapılan bir çalışmada 24.1/100.000 olarak hesaplanan meme kanseri sıklığının, 2010 yılında 50/100.000'e ulaştığı tahmin edilmektedir. Bu sonuçlar, son 20 yıl içerisinde Türkiye'de meme kanseri sıklığının 2 katından daha fazla arttığını göstermektedir (5,6,21,28). Meme kanseri, kadınlarda kanserden ölümlerin en sık nedenidir. Tüm kadın kanseri ölümlerinin %13.7'sinden meme kanseri sorumludur (4,5,6). İkinci sırayı ise, %12.8 ile akciğer kanseri almaktadır. 2002 yılında tüm dünyada 411.000 kadın meme kanseri nedeni ile kaybedilmişken, 2008 yılında bu sayı 458.000'e ulaşmış, mortalitede 6 yıl içerisinde %10'luk artış olmuştur (4). Gelişmiş ülkelerde mortalite bu süre içerisinde %1'lik azalma gösterirken, gelişmekte olan ülkelerdeki mortalite artışı %18'dir.

Cinsiyet

Meme kanserinin görülmesi için kadın cinsiyet önemli bir risk faktörüdür ve kadınlarda erkeklere göre 150 kat daha fazla görülmektedir (4). Tüm meme kanserlerinin %99'u kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Bizim verilerimiz incelendiğinde de, tüm dünyadaki örneklere benzer bir şekilde meme kanserlerinin %99'unun kadınlarda, %1'inin erkeklerde olduğu görülmektedir.

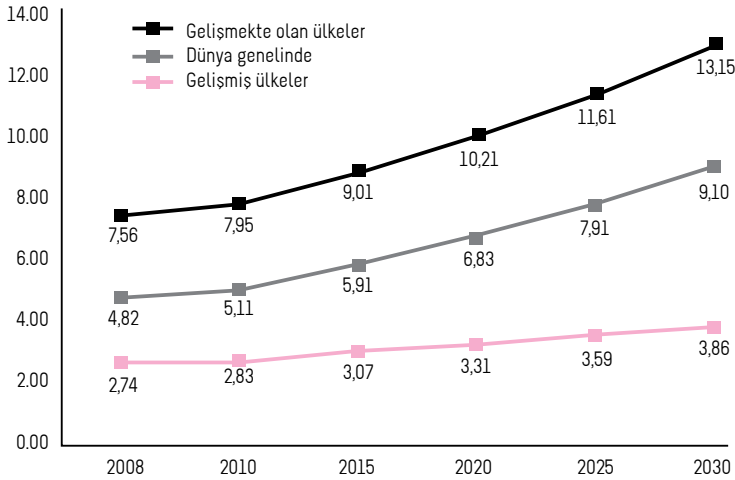
YAS

Meme Kanseri Yaş Dağılımı

ABD'de kadınlarda görülen meme kanserlerinin %6.6'sı 40, %2.4'ü 35, %1'i ise 30 yaşının altındadır (Grafik 19) (35). Amerikan Kanser Derneğinin (ACS) verilerine göre, 2002-2006 yılları arasında görülen yeni meme kan-

serli olguların ancak %5'i 40 yaşın altındadır (36). Batı Avrupa'da ve diğer gelişmiş ülkelerdeki oranlar da buna benzerdir. Bizim çalışmamızda ülkemizde 40 yaş altındaki meme kanserli kadın oranı %17 olarak bulunmuştur. Sırası ile <35, <30 yaş meme kanseri oranları ise %7.4 ve %2.2 olup, ABD'deki genç yaş meme kanseri oranının 3 katına yakındır. Genç yaş (≤ 40) meme kanseri oranı, Asya ve Afrika ülkelerinde daha yüksek olup, %30'a ulaşmaktadır (37). Bunun nedeni Türkiye ve diğer gelişmekte olan ülkelerde nüfusun genç olması ve buna bağlı olarak genç/yaşlı nüfus oranının yüksek olmasıdır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ülkemizde 40 yaş altı kadın nüfusu, toplam kadın nüfusunun %68'ini teşkil etmektedir (38). ABD'de ise 40 yaş altı kadın nüfusu oranı %45 kadardır (39). Bu farklılık ülkemizde daha genç yaşta nüfusun yığıldığını ve buna bağlı olarak da rölatif bir şekilde genç yaş kanser oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yine çalışmamızda >65 yaş olan meme kanserli hasta oranı %17.7'dir. Bu oran ABD'de %33 olup, yine bu farklılık ABD'de nüfusun daha yaşlı olmasından ve meme kanserinin daha sık görülmesinden kaynaklanmaktadır (39).

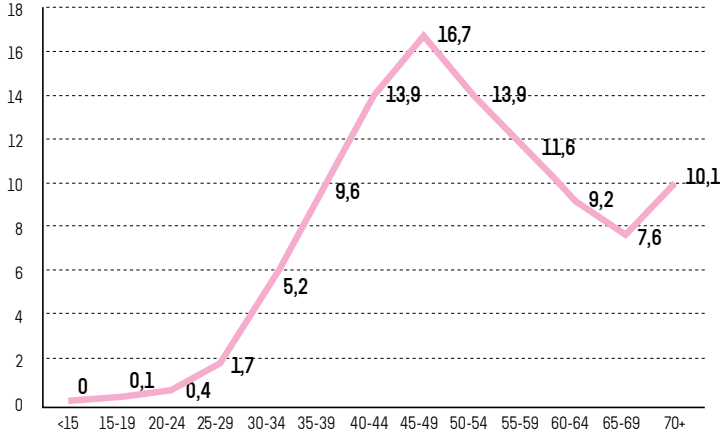
Dünyada tahmin edilen kanserden ölüm sayısı (2008-2030)



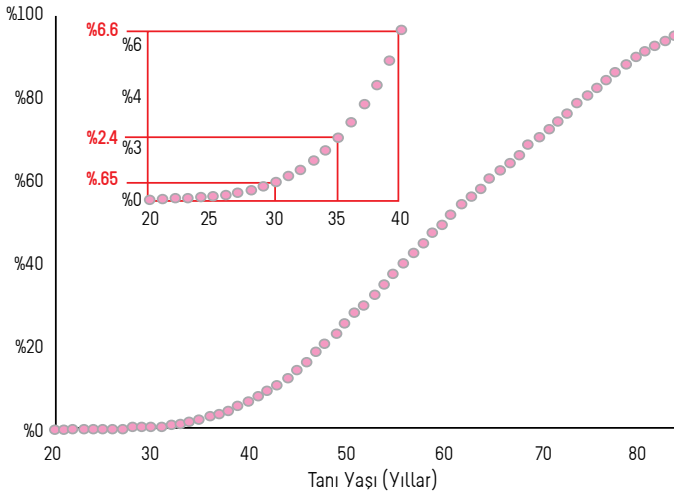
Grafik 19. IARC Globocan verilerine ve tahminlerine göre dünyada, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelere yıllara göre kanserden ölümler.²⁹
(<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=792>).

Tanı sırasında yaşa göre hazırlanan eğriye baktığımızda batıdan farklı ve oldukça ilginç ve batıdan farklı bir grafik ortaya çıktığını görmekteyiz (Grafik 10). Yaş gruplarına göre meme kanseri sıklığı, 45-49 yaş arasında zirveye ulaşmakta (tüm olguların %16.7'si bu yaş aralığında), daha sonra düşmeye başlayarak 65-69 yaş aralığında en düşük nokta olan %7.6'ya inmektedir. 70 yaş ve üzerinde ise yeniden %10'a çıkmaktadır. ABD'de ise, meme kanseri sıklığı sigmoid şeklinde 40 yaşından sonra artmaya başlamakta, bu artış 50 yaşından sonra iyice hızlanarak, 75-79 yaş aralığında zirveye ulaşmaktadır. 80 yaşından sonra ise yeniden düşüşe geçmektedir (Grafik 18).

**Meme Kanseri Tanısı Alan Kadınların
Tanı Anındaki Yaşlarının Dağılımları**



Grafik 10. Tanı sırasındaki yaş gruplarına göre meme kanseri sıklığı (% olarak).



Grafik 18. ABD'de yaş gruplarına göre meme kanseri sıklığının dağılımı
(Cumulative percent of breast cancer in females, SEER17, 2000-2005).

İnvaziv meme kanseri tanısı konulan kadınlarımızda tanı sırasında medyan yaş 50'dir (12-97 yaş). Amerikan Kanser Derneğinin (American Cancer Society-ACS) 1998-2002 arasındaki verilerine göre ABD'de meme kanseri medyan yaşı 61'dir (36). Bu farklılık ta ABD'deki nüfusun daha yaşlı olmasından kaynaklanmaktadır.

Genç nüfusumuz nedeniyle, 40 yaş altı meme kanseri yoğunluğuna benzer bir şekilde, premenopozal meme kanserli kadınlarımızın oranı da yüksek olup, %45 civarındadır. ABD ve Batı Avrupa'da ise, meme kanseri tanısı alan kadınların ancak %25'i pre-menopozaldır (40). Premenopozal ve genç yaş meme kanseri oranının yüksek olması, kötü bir prognoza sahip olan invaziv duktal kanser oranının ve tanı sırasındaki klinik ve patolojik evrenin de bu yaş grubunda daha yüksek olmasına neden olmaktadır.

Over kaynaklı hormonlar (östrojen ve progesteron), kadınlarda meme kanseri riskinin ana belirleyicisidir (41). Meme dokusu, yaşam boyu dönemsel olarak artan ve azalan seviyelerde bu hormonlarla karşı karşıya kalmaktadır. Ancak yaş, over aktivitesinin başlangıç (menarş) ve sonlanması (menopoz) temel bir belirteçlerdir (42). Reprodüktif meme kanseri risk faktörleri (menarş, ilk doğum yaşı ve menopoz), kadının yaşamında özellikle östrojen hormonu ile karşılaşma süresi ile ilgilidir. Kadınların ilk adet yaşının (menarş) ≤ 12 olması, meme kanseri riskini artırmakta, menarşın gecikmesi bu riski her 2 yıl için %10 düşürmektedir (41). Kadının ilk doğumunu daha genç yaşta yapması da meme kanseri riskini azaltmaktadır. Bu koruyucu etki doğum sayısından bağımsız bir özelliktir. İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan bir kadının meme kanseri riski de hiç doğurmayanlardan daha fazladır. Genç yaşta doğum yapmanın koruyucu etkisi, gebelik ve laktasyonla memenin terminal uç tomurcuklarının daha düşük proliferatif aktivitesi olan ve daha etkin DNA tamiri yapabilen sekreter ünitelere dönüşümünden kaynaklanmaktadır. Yine hormonla temasın uzun olması, geç menopozda (>55 yaş) meme kanseri riskini artırmaktadır. 45 yaşından önce menopoza giren bir kadında meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza giren kadının yarısı kadardır. Bizim meme kanseri risk faktörlerini araştırdığımız çalışmamızda da, geç doğum (>35 yaş) ve yaşı >50 olması meme kanseri riskini artırmaktadır (31).

Kadınlarda artan yaş, meme kanseri gelişimi için temel risk faktörüdür (41). Gelişmiş ülkelerde, meme kanseri gelişme olasılığı 39 yaş ve altındaki kadınlarda %0,4 (210 kadında 1), 40 ile 59 yaşları arasındaki kadınlarda %3,86 (26 kadında 1), 60 ile 69 yaşları arasındaki kadınlarda %3,51 (28 kadında 1) ve 70 yaş ve üzerindeki kadınlarda %6,95 (15 kadında 1) olarak bulunmuştur (43). Görüldüğü üzere çok yaygın olarak bilinen %12,28'lik (8 kadında 1) oran, "bir kadının yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski", aslında ağırlıklı olarak yaşlı kadınlardaki artmış risk oranından kaynaklanmaktadır ve premenopozal kadınlarda ancak %4'ün altında bir meme kanseri gelişme riski bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, nüfusun genç olması meme kanseri sıklığının daha düşük olmasına neden olmaktadır. Ancak, nüfusun giderek yaşlanması ve yaşam tarzının (beslenme, reprodüktif faktörler, şişmanlık, hareketsizlik vs.) batıya benzemesi (Westernizing Life), meme kanseri sıklığı ve mortalitesinin giderek artmasına neden olmaktadır (10). Ülkemize baktığımızda, batı ve doğu Türkiye'de meme kanseri sıklığı ve mortalite oranları farklılıklar göstermektedir. Yaşam tarzı daha çok batıya benzeyen Marmara ve Ege Bölgesi'nde meme kanseri sıklığı 50/100.000, erken evre meme kanseri oranı (evre I,II) %65-75 ve 5 yıllık mortalite %10-15 civarında iken, Doğu ve Güney Doğu Anadolu'da bu oranlar sırasıyla 25/100.000, %25-40, ve %35 civarındadır (5,6,30). Meme kanseri mortalitesinin yüksek olmasında, tanı gecikme, farkındalığın olmaması, eğitimsizlik, tanı ve tedaviye ulaşmadaki güçlükler ve yetersizlikler vs. sayılabilir.

Meme kanseri yaş ile ilişkili ve heterojen özellikte bir tümör tipidir (44). Normal meme dokusu kadının yaşam evreleri içerisinde, menopoz ve yaşlanma ile çeşitli değişikliklere uğrar. Ancak yaşlanmanın (aging) meme kanseri biyolojisi üzerindeki etkileri henüz tam olarak netleşmiş değildir. Erken yaşta ortaya çıkan meme kanserlerinin, olgunlaşmamış meme epitelinin çoğunlukla kalıtsal veya kazanılmış transformasyonuna yol açan nedenlere bağlı olduğu düşünülmekte iken, geç yaşta ortaya çıkan meme kanserlerinin yaşlanmamış duyarlı bir meme epitel dokusunun transformasyonuna yol açan etkenlerle uzun dönem karşı karşıya kalmasına bağlı olduğu tahmin edilmektedir (44). Gelişmiş ülkelerde yaşa göre meme kanseri insidansı profilinde menopoza kadar eksponansiyel bir artış ve sonrasında bir yavaşlama bulunur ve bu gözlem erken ve geç yaşta başlangıç gösteren tümörlerin çıkışması ile açıklanabilir (44). Bizim yaşa göre meme kanseri görülme sıklığı profilinde ise meme kanseri sıklığı menopoza doğru eksponansiyel bir artış göstermesine rağmen, gelişmiş ülkelere göre farklı olarak daha sonra azalmakta, 70 yaşından sonra yeniden artmaktadır (Grafik 1). Bu farklılık ülkemizdeki genç nüfus yapısından kaynaklanmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde meme kanseri sıklığının 80 yaşına kadar giderek artış göstermesi, yaşlanan meme dokusunun tümörojenik bir predispozisyonu olduğunu düşündürmektedir (45). Ancak bunun moleküler biyolojik ve genetik düzeyde açıklanmasına yönelik çalışmalar (çok önemli bulgular elde edinilmiş olmakla beraber) henüz emekleme aşamasındadır. Karsinojenik olayların zamanlaması ve yaşlanmakta olan meme epitelinin transformasyona açık olarak kalmasının nedenleri bilinmemektedir (46). Yaşlanma ve kanser arasındaki ilişkileri hücresel düzeyde açıklamaya yönelik hücre bölünme siklusu, DNA hasar ve onarım mekanizmaları ve apoptozis ile ilişkili gelişmeler vardır. Ancak ileri yaşta ortaya çıkan meme kanserlerinin yaşlanmış (senescent) stromal hücrelerden mi yoksa epitel hücrelerinden mi kaynaklandığı, kanser-yaşlanma hipotezlerinin klinik olarak meme kanseri davranışını predikte edip edemeyeceği sorularının yanıtları henüz bilinmemektedir.

Meme kanseri tanısı almış ve 40 yaş altında olan bir kadında aile hikayesi de pozitif ise, kendisinde veya bunun birinci derecede akrabalarında risk değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir. Bu amaçla, ülkemizde de meme ünitelerinin içerisinde, "Yüksek Riskli Hasta" kliniklerinin bulunması gerekmektedir. Risk değerlendirilmesi için kullanılabilecek yöntemler 3 grup altında değerlendirilebilir; 1. Matematiksel olasılık hesaplama modelleri (Gail ve Claus modelleri), 2. Genetik mutasyon bulunma olasılığını hesaplayan modeller (BRCA1 ve BRCA2 ve diğerleri) ve 3. Genetik testler (47-50). Günümüzde genetik testlerin kimlere uygulanacağı konusunda standart kriterler bulunmamaktadır. Ancak, Amerika Birleşik Devletleri'nde National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American College of Medical Genetics (ACMG), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) gibi çeşitli kurum/kuruluşların bu bireylerde izlenmesi gerekli basamaklar konusunda önerileri bulunmaktadır (51-53). Genetik test sonuçlarına göre meme mutasyon taşıyıcısı kanserli olguların veya anlamlı bir mutasyon taşıyıcısı sağlam kadınların izlem, cerrahi ve sistemik tedavi ve/veya kemoprevansiyon seçenekleri değişebilir. Genetik test sonuçları bu konu ile ilgilenen çeşitli disipline uzmanların çalıştığı ve ailesel kanser kliniklerinin olduğu kurumlarda değerlendirilmeli ve klinisyenler test yapılan bireyin izlem/tedavi seçeneklerini kendisine sunmalıdır.

Ülkemizden farklı olarak gelişmiş ülkelerde meme kanserinin genç yaşta kadınlar nadir görüldüğünü belirtmiştik. Ancak meme kanseri açısından yüksek riskli olarak kabul edilen genç yaş sınırları bir ölçüde tartışmalıdır. Farklı çalışmalarda 35, 40 ve 45 yaşın altındaki kadınlar "genç" kadınlar/olgular olarak değerlendirilmiştir (54-56). Yapılan bir çalışmada kırk yaş altı kadınlar meme kanseri riskinin %1 düzeyinde olması ve tüm meme kanserlerinin sadece %7'sinin 40 yaş altı kadınlar saptanması nedeniyle risk artışının başladığı sınır yaş değerinin 40 yaş olduğuna işaret edilmiştir (54). Erken ve geç yaşlar arasındaki sınır olarak 40 yaşın kullanılmasının bir diğer önemli nedeni de sağlam kadınlar meme kanseri gelişimi yönünden taramaya başlanması için önerilen yaş olmasıdır (54). Bugün için varolan delillerin çoğu mamografik tarama programlarının 40-74 yaşları arasındaki kadınlar meme kanserine bağlı ölüm oranlarını azalttığını göstermektedir (41). Bu konuda son yıllarda yapılan tartışmalara rağmen, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute), Amerikan Kanser Derneği (National Cancer Society), Amerikan Radyoloji Derneği ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 40 yaş ve üzerindeki kadınların her yıl mamografi yaptırmalarını önermektedirler (41). Ülkemizde Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından Avrupa Birliği Ülkeleri'nde olduğu gibi 50 yaşında başlayan 2 yılda bir mamografik tarama önerilmektedir. Ancak yukarıda belirttiğimiz gibi, ülkemizdeki meme kanserli kadınların yaklaşık yarısının (%48) 50 yaşının altında olması, mamografik taramaya 40 yaşında başlanmasının daha uygun olacağını düşündürmektedir. Bahçeşehir/İstanbul'da 2008 yılında başlattığımız ve yaklaşık 6.000 kadını içeren ve 10 yıl devam edecek olan Mamografik Tarama Projesi'nin sonuçları, mamografik taramaya başlama yaşı, taramanın bizim gibi gelişmekte olan

ülkelerde uygulanabilirliği ve ekonomik olup olmadığı konularında bize yardımcı olacaktır. Bu bölgede oturan kadınlar tarama merkezine davet edilerek fizik muayeneleri yapılmakta, mamografileri çekilmektedir. Gereklilerde ultrasonografi ve biyopsi yapılarak tanıya gidilmekte olup, tüm işlemler ücretsiz olarak gerçekleştirilmektedir. Bu tarama programı içerisinde 2009-2012 yılları arasında 6.500 kadın taranmış olup, tarama uygulanan kadınların %56'sı, erken evre meme kanseri tanısı konulan kadınların (45 kadın) ise %58'i 40-49 yaş grubundadır.

Bir çok çalışmada, genç yaştan meme kanseri için bağımsız ve kötü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (54,57-60). Ayrıca SEER data sonuçlarına göre, 40 yaş altındaki kadınların meme kanserinden ölmeye olasılıkları, 40 yaşın üzerindeki kadınlara göre %39 daha fazladır (54). Bu iki yaş grubu karşılaştırıldığında, en önemli mortalite farklılığı da erken evre meme kanserinde görülmektedir. 40 yaş altında meme kanseri tanısı konulan grupta, meme kanserine bağlı mortalite oranları 40 yaş üzerindeki gruba göre, Evre I meme kanserinde %44, evre II meme kanserinde %9 daha fazladır. Tümöre ait özelliklerin daha kötü olması, triple negatif meme kanserine daha sık rastlanması da genç yaş meme kanserinde mortalite oranının daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak, ülkemizde daha sık oranda görülen genç yaş meme kanserine özel bir dikkat gösterilmesi, erken tanı ve etkin tedavi için mücadele edilmesi gerekir. Bu yaş grubundaki kadınlarda meme kanserinin erken dönemde yakalanmasının çeşitli potansiyel avantajları vardır: 1.Genç kadınlarda daha uzun bir yaşam süresi beklenmektedir. 2.Genç yaştaki kadınlarda meme kanserinin tarama ile yakalanabilecek boyutlardan klinik olarak kendini gösteren boyutlara ulaşması için geçen zaman daha kısadır. 3.Genç bir kadında atlanmış bir meme kanseri, meme kanserli hastalar tarafından gelişmiş ülkelerde cerrahlar aleyhine açılan mesleki hatalı/yanlış uygulama davalarının en sık nedenidir (54).

İnvaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ve diğer spesifik histolojik tipteki meme kanserlerine göre daha kötü bir prognoza sahiptir (62). Verilerimize göre <40 yaş kadınların %85'inde invaziv duktal karsinom, %15'inde invaziv lobüler ve mikst tipte invaziv kanser saptanmış iken, >40 yaş kadınlarda bu oranlar sırasıyla %81 ve %19'dur (Tablo 5). Bu bulgu, genç kadınlarda invaziv duktal kanser oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Genç yaştaki hastalarda, klinik olarak ileri evre meme kanseri tanısı konulması, bu kadınlarda mamografi-nin tarama yöntemi olarak uygulanmaması ve meme dansitesinin yoğunluğu nedeniyle klinik muayene ve radyolojik tanı yöntemlerinde yanlış negatiflik oranının yüksek olmasına bağlanmaktadır (54). Klinik Evre I meme kanseri oranı <40 yaş hastalarımızda %21 iken, 50-59 yaş grubunda %29'dur. Evre III meme kanseri oranları ise, <40 yaş grupta %19, 50-59 yaş grubunda %13'tür (Tablo 15). Bir başka ilginç sonuç da >70 yaş kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Bu grupta da tanı sırasında klinik Evre I meme kanseri oranı <40 yaş grubundan daha yüksek (%26), ancak 50-59 yaş grubundan daha düşüktür (Grafik 3,4). İleri yaş grubunda ileri evrede tanı konulması, hastalığın kabullenilmemesi ve memedeki kitlenin çoğunlukla ağrısız olması ile açıklanabilir. Çünkü genel olarak kadınlarımızda, memedeki ağrısız kitlenin zararsız olduğu yönünde bir inanış vardır. Genç kadınlarda tanının ileri evrede konulması, tümör çapının da ileri yaş gruplarına göre daha büyük olmasına neden olmaktadır. Genç hastalarımızda (<40 yaş) ortalama tümör çapı 2.8cm iken, 40-69 yaş grubunda ortalama çap 2.4cm'ye düşmektedir (Tablo 17). Patolojik T1 (≤ 2 cm) oranı <40 yaş grubunda %42, 40-69 yaş grubunda ise %50'dir. Yine pT3 (>5cm) oranı <40 yaş hastalarda %9, 50-59 yaş grubunda %4'tür (Tablo 18). Yaş gruplarına göre patolojik tümör evrelerine baktığımızda da benzer bulguların olduğunu görmekteyiz (Tablo 28). Patolojik evre I meme kanseri oranı <40 yaş grubunda %22, 50-59 yaş grubunda ise %30'dur. Patolojik Evre III meme kanseri oranları ise <40 yaş grubunda %26 ve 50-59 yaş gru-

bunda %19'dur. Bu iki yaş grubunu pEvre III,IV için karşılaştırdığımızda da benzer oranlar karşımıza çıkmaktadır (Sırasıyla %28.5 ve %22.5; Tablo 29).

Genç yaşta meme kanseri tanısı almış olan hastalarda tanı sırasında aksilla pozitifliğinin daha fazla, histolojik gradın daha yüksek, östrojen ve progesteron pozitifliğinin daha düşük, HER-2 pozitifliğinin ise daha yüksek olduğu görülmektedir (54-61). Veritabanımızda, <40 yaş hastalarda aksillanın patolojik olarak negatif olma oranı (%44), ileri yaş gruplarına göre daha düşüktür (60-69 yaş %55; >70yaş %56). Benzer şekilde, HG III meme kanseri oranı <40 yaş grubunda %60, 60-69 yaş grubunda ise %44'tür (Tablo 31). <40 yaş grubunu ≥ 40 yaş grubu ile HG III açısından karşılaştırdığımızda oranların %60 ve %48 olduğunu görmekteyiz (Tablo 32).

Meme kanserli hastalarımızda, hormon reseptörleri (ÖR, PR) pozitifliği, yaşla birlikte artmaktadır. Genç hastalarda östrojen reseptörü (ÖR) pozitifliği oranı %61 iken, ≥ 40 yaş grubunda bu oran %71'dir (Tablo 36). Ancak, progesteron reseptörü pozitifliğinde bu fark daha küçüktür (%57 ve %59, Tablo38). ÖR ve PR'nin her ikisinin veya en az birinin pozitif olduğu hastalar değerlendirildiğinde; <40 yaş grubunda pozitiflik oranı %71 olup, yaş ilerledikçe bu oran artmakta ve >70 yaş grubunda en üst düzeye ulaşmaktadır (%82, Tablo 40). Bu oran <40 ve ≥ 40 yaş için karşılaştırıldığında oranların %71 ve %77 olduğunu görmekteyiz (Tablo 41).

HER-2 ekspresyonu, veritabanına sonuçları girilmiş hastaların %23'ünde pozitif olarak bulunmuş olup, bu oran <40 yaş grubunda daha yüksektir (%26.5).

Meme kanseri moleküler olarak 4 farklı grupta incelenmektedir (63,64). Bunlardan Luminal A olarak tanımlanan grupta ÖR ve PR pozitif olup, HER-2 negatiftir. Luminal B grubunda ise, ÖR ve PR pozitifliği ile beraber, HER-2 de pozitiftir. Luminal A ve B, tüm meme kanserlerinin %70-75'ini oluşturmaktadır. HER-2 grubunda, ÖR ve PR negatif olup, HER-2 pozitiftir ve tüm meme kanserlerinin %10-15'i bu gruptadır. Triple negatif grupta (TNG), ÖR, PR ve HER-2 negatif olup, bunların moleküler alt tipler arasındaki oranı %20-30 arasındadır. Prognoz bakımından, Luminal A en iyi, TNG ise en kötü prognoza sahiptir. Bizim veritabanındaki hastalarımızın Luminal A, B, HER-2 ve TNG moleküler alt tip oranları sırasıyla %62, %15, %8 ve %15'tir. Bu oranlar, batı toplumundaki oranlarla karşılaştırıldığında bizim hastalarımızda HER-2 ve TNG moleküler alt tip meme kanseri oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir.

Hastalarımızdan <40 yaş grubunda Luminal A, B, HER-2 ve TNG meme kanseri oranları sırasıyla %56, %18.5, %8 ve %17'dir. Daha ileri bir yaş grubundaki (50-59 yaş) oranlar sırasıyla %63, %15, %10 ve %12'dir. Bu sonuçlar genç yaştaki hastalarda kötü prognozu gösteren moleküler alt tip oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu farklılık >70 yaş grubunda çok daha belirgin olup, HER-2 pozitif grup oranı %7.5, TNG oranı ise %8.8'dir. Böylece TNG meme kanseri oranı <40 yaş grubunun yarısını oluşturmaktadır (Tablo 56).

Menopozal Durum

Türkiye'de nüfus, gelişmiş ülkelere göre oldukça gençtir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi, ülkemizde 40 yaş altı kadın nüfus oranı, tüm kadın nüfusunun yaklaşık %68'ini oluşturmaktadır (38). ABD'de 40 yaş altındaki kadın nüfus oranı ise tüm kadın nüfusunun %45'i kadardır (21). Veritabanımızdaki kadınların %45'i premenopozaldır. Bu oran batı toplumunda %20-25 civarındadır (54-55). Hastalarımızın menopozal durumuna göre tümörün histolojik tiplerine baktığımızda, aralarında bir fark olmadığı görülmektedir (Tablo 6). Ancak, klinik evre ve menopoz durumuna bakıldığında, premenopozal hastalarda menopozdakilere göre evre I meme kanseri oranı daha düşük, evre III meme kanseri oranı daha yüksektir (Tablo 16). Premenopozal hastalarda, meme dansi-

tesinin fazla olması, tümörün klinik ve radyolojik olarak geç farkedilmesine ve daha ileri evrede tanı konulmasına neden olmaktadır. Bu görünüm tümör evrelerinde de kendini göstermektedir. Premenopozal kadınlarda pT1 ve pT3 oranları %47 ve %7 iken, menopozdakilerde bu oranlar %49 ve %5'tir (Tablo 20). Aksiller lenfatik tutulum açısından da menopoz öncesi hastalarda daha olumsuz bir görünüm söz konusudur. Bu grupta pN0 oranı %47 iken, menopozal grupta pN0 oranı %53 olup, lenfatik tutulum oranı da premenopozal grupta daha fazladır (Tablo 24, 25). Bu gruplar arasında patolojik evre açısından da menopozal grup lehine bir farklılık vardır, ancak bu fark çok belirgin değildir (Tablo 30). Menopozdaki hastalarda ÖR pozitifliği anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (%73 ve %66, Tablo 37). PR için bunun tersi söz konusudur. Premenopozal hastalarda PR pozitifliği %61 iken, menopozdaki hastalarda bu oran %58'dir (Tablo 39). Her iki grupta en az bir hormon reseptörünün pozitif olma (HoR pozitif) ve HER-2 pozitifliği oranları da birbirine benzerdir (Tablo 42 ve 47). Moleküler alt tiplere göre kıyaslandığında, her iki grupta Luminal A ve B meme kanseri oranları birbirine yakındır. Ancak, HER-2 pozitif (%10 ve %7) ve triple negatif (%16 ve %13) meme kanseri oranları menopozal grupta biraz daha yüksektir (Tablo 54).

Histolojik Tip

Toplum tabanlı organize taramanın yaygın olarak uygulanması, in situ meme kanserlerinin daha fazla görülmesini sağlamaktadır. Mamografi ile tarama rutin olarak uygulanmadan önce, duktal karsinoma in situ (DKİS) ancak palpabl olduğunda farkedilebilmekteydi ve tüm meme kanserlerinin sadece % 1'ini oluşturmaktaydı (65). Bugün genellikle non-palpabl olarak farkedilmekte ve yeni tanı konulmuş meme kanserlerinin %20-25'ini teşkil etmektedir (65). ABD'de 2011 yılında yaklaşık 288.000 yeni meme kanseri olgusu olduğu belirtilmiştir (61). Bunların 230.000'i invaziv, 58.000'i ise (%20) in situ meme kanseridir. İn situ kanserlerin %85'i ise, DKİS'tir. DKİS, genellikle mamografide kümelenmiş ve pleomorfik mikrokalsifikasyonlar olarak görülmektedir. Ülkemizde mamografi ile toplum tabanlı organize taramanın yapılamaması nedeniyle, veritabanımızdaki DKİS olguları, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Bahçeşehir'de uyguladığımız organize ve toplum tabanlı mamografik tarama programlarının artması ve yaygınlaşması, DKİS saptanma oranını yükseltecektir. Gerçekten de 2009-2012 yıllarını kapsayan ve 6.500 kadını içeren tarama programımızda saptanan 45 meme kanserli olgunun %21'i DKİS, %61'i ise evre I meme kanseridir.

Meme adenokarsinomlarının histopatolojik tiplerinin belirlenmesi, tümör hücrelerinin intrinsek karakteristiklerine işaret etmesi ve hastalığın prognozunu belirlenmesi açısından çok önemlidir. Birbirlerinden farklı klinik görünüm ve/veya sağkalım farklılıkları gösteren meme adenokarsinomları, mikroskopik seviyede de birbirlerinden farklı spesifik yapısal ve sitolojik paternlerde görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2003 tarihli son meme kanseri klasifikasyonunda 17 histolojik özel tip meme kanseri tanımlanmıştır (66,67). Bu tipler arasında en sık olarak "invaziv duktal karsinomlar" görülmekte olup, değişik serilerde tüm invaziv meme kanserlerinin %49 ila %75'ini teşkil etmektedir (62,66-67). Bizim serimizde histolojik meme kanseri tipleri şu şekildedir; İDK %79, İLK %7, İMK %10, diğer özel histolojik tipler ise %4 kadardır. Görüldüğü gibi invaziv duktal kanserler, tüm invaziv kanserlerin %79'unu teşkil etmekte olup, sıklıkla palpabl bir kitle oluşturur ve mamografik dansite gösterirler. Prognozu en kötü olan histolojik tiptir (62).

Meme kanserlerinin invaziv duktal karsinomdan (İDK) sonra en sık rastlanan histolojik tipi ise invaziv lobuler karsinomdur (İLK) dur (62,66). Meme kanseri histolojik tipleri arasında zaman içerisinde farklı trendler gelişmektedir. ABD'de 1987-1995 yılları arasında İLK insidansı düzenli olarak artarak, 1999 yılında saptanan tüm meme kanserlerinin %16'sını oluşturmuştur (67). Ancak bu süre zarfında İDK görülme sıklığı değişmemiştir.

Çeşitli Avrupa ülkelerinde de meme kanseri histolojik tiplerinin görülme sıklığında benzer değişimler gözlenmiştir (66). Klinik olarak saptanabilme şansı İDK'dan daha zor olmasına rağmen, İLK görülme sıklığındaki bu artışların temel nedenlerinden biri olarak post-menopozal hormon replasman tedavisi kullanımı gösterilmiştir. Ancak 2002 yılında yayımlanan WHI (Women Health Initiative) çalışmasında, kombine HRT'nin meme kanseri ve koroner kalp hastalığı görülme sıklığını artırdığı gösterildikten sonra HRT kullanımı %80'den daha fazla azalmış olup, buna bağlı olarak meme kanseri sıklığı da %7 oranında düşmüştür. Bu düşüş İLK'de daha belirgindir (68-71). Mültifokal ve bilateral olma riski daha fazladır. Bizim serimizde, invaziv lobüler kanserler diğer serilere benzer şekilde tüm meme kanserlerinin %7'sini oluşturmaktadır.

İLK tanısında çeşitli zorluklar bulunmaktadır. Mamografinin sensitivitesi düşük, yanlış negatiflik oranı yüksektir (70). Ultrasonografi de özellikle küçük tümörlerde düşük duyarlılık ve özgüllük oranları göstermektedir (71). Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), bu tip tümörlerin saptanmasında yüksek oranda doğruluk oranına sahiptir (72). İLK lezyonlarının zor lokalize edilebilmesi ve düşük selülariteleri nedeniyle kor biyopsi ile de yanlış negatif sonuç elde etme olasılığı vardır (73).

Yapılan çeşitli çalışmalarda İLK histolojisindeki tümörlerin farklı bir hastalık antitesi olduğu ve İDK tipindeki tümörlere göre farklı klinik ve biyolojik özellikler gösterdiği saptanmıştır (66-70). İLK gelişimine neden olan risk faktörleri de İDK gelişme riskini artıran faktörlerden çeşitli farklılıklar göstermektedir (67,71). İLK'larda pozitif östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu İDK'lu olgulardan daha yüksek oranda bulunmaktadır (66-72). Hormon replasman tedavisinin özellikle İLK histolojisindeki tümörlerde artışa yol açmasının bir nedeninin hormon reseptörü ekspresyonundaki artış olduğu düşünülmektedir (69). Yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde, veritabanımızda İLK veya İMK histopatolojik tanısı almış olan olguların östrojen reseptörü pozitiflik oranı, İDK tanılı gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p = 0.0001$).

İLK genellikle ileri yaştaki olgularda görülür ve tanı sırasındaki tümör çapı İDK saptanan olgulardan daha fazladır (60,67). İLK'nın ileri yaştaki olgularda yüksek oranda saptanması, bu tümörlerdeki düşük proliferasyon oranlarına ve klinik olarak saptanabilmelerindeki zorluklara bağlı olabilir. Tümörün histolojik tipi, aksiller lenf nodu tutulumunu tahmin etmede üzerinde çalışılmış klinikopatolojik faktörlerden biri olup, invaziv duktal karsinomun lenf noduna metastaz yapma sıklığı, invaziv lobüler karsinom ve diğer invaziv kanserlerden daha fazla bulunmuştur (62,67). Ancak, Lorfida ve arkadaşlarının (73) yaptığı bir çalışmada, invaziv lobüler kanserli hastalarda prognozun invaziv duktal karsinomlu hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Aynı nedenler tanı sırasında metastatik evredeki olgularda da yüksek oranda İLK görülmesini açıklayabilir. Veritabanımızda İLK+İMK histolojik tipine sahip olan hastaların %15'i <40 yaş grubunda iken, İDK olan hastaların %19'u <40 yaş grubundadır. İLK'lı olgularda tanı sırasında saptanan tümör çapları İDK'lı olgulardan daha fazla olmasına rağmen, lenfatik tutulum oranı İLK'lı olgularda daha düşük düzeyde bulunmuştur (62,64,67). Tanı sırasında aksiller tutulum oranı İDK tanısı almış hastalarımızda %41 iken, İLK+İMK tanısı almış hastalarda %59 olup, genel olarak literatürle benzerlik göstermemektedir. Pre- ve post-menopozal gruplarda tümörlerin histolojik tipleri ve histolojik gradları birbirine benzerlik göstermektedir (Tablo 6,8). Tanı sırasındaki patolojik evrelere bakıldığında, İLK+İMK histolojisine sahip olanların daha ileri evrede oldukları görülmektedir. İDK tanısı alanlarda patolojik evre I,II meme kanseri oranı %76.5, İLK+İMK olanlarda ise %68'dir (Tablo 9). Patolojik tümör çapına bakıldığında; İLK+İMK tanısı alanların %92'si, İDK tanısı alanların %95'i <5 cm tümör çapına sahiptir (Tablo 10).

İnvaziv meme kanserli olguların %20-30'unda görülen HER-2 gen amplifikasyonu ve/veya artmış ekspres-

yonunun, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda kısalma ve kemoterapiye azalmış yanıt ile ilişkili olduğu bilinmektedir (78). Çeşitli çalışmalarda, İLK histolojisindeki tümörlerin sıklıkla ÖR,PR pozitif, HER-2 negatif, bcl-2 pozitif ve p53 negatif oldukları gösterilmiştir (79). Ayrıca, İLK'larda proliferatif aktivite ve lenfatik vasküler invazyon oranları daha düşük ve vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ekspresyonu alt düzeyde saptandığından bu tümörlerin İDK'lara oranla daha iyi biyolojik özellikler gösterdiği bulunmuştur (80). Çalışmamızda yukarıdaki bulgulara benzer şekilde pozitif HER-2 ekspresyonu gözlenen tümörler arasında İDK histopatolojisinde olanların oranı, İLK ve İMK histopatolojisindeki tümörlerden yaklaşık 9 kat daha fazla bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p= 0.0001$) (Tablo 11). İDK tanılı olgular içerisinde saptanan pozitif HER-2 ekspresyonu %24,5 iken, bu oran İLK veya İMK tanılı olgularda %14'tür. Diğer bir anlatımla, İLK veya İMK histopatolojisindeki tümörlerin %86'sı HER-2 ekspresyonu göstermemekte iken, İDK grubunda daha yüksek pozitiflik oranı görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0.0001$, Tablo 12).

ÖR pozitif olan olguların %80'i İDK, %20'si ise İLK + İMK tanısına sahiptir (Tablo 13). Ör negatif olan olgularda bu histopatolojik tanı oranları sırasıyla %87 ve %13'tür. Ör pozitif olan tümörler, Ör negatif olan tümörlerden daha fazla İDK histopatolojisine sahiptir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0.0001$). Ancak, gerek İDK gerek ise İLK +İMK tanılı gruplarda görülen tümörlerin büyük çoğunluğunda Ör ekspresyonu pozitifdir (Tablo 14). Ör pozitiflik oranları İDK'lu olgularda %68, İLK+İMK olanlarda ise %78 bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.0001$).

Meme kanseri veritabanımızdaki hastalarımızın %17'si 40 yaşının altındadır. Bu yüksek oran, daha önce de belirttiğimiz gibi daha çok nüfusumuzun genç olması ile ilgilidir. Ancak, genç yaşta meme kanserli kadınlar değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta, bu yaş grubundaki olgularda kalıtsal kanser sıklığının daha fazla olduğudur (75,76). Kanser duyarlılık genleri taşıyıcılarında görülen tümörlerin farklı histolojik fenotipler taşıyabileceği saptanmıştır. Bu durum meme kanseri için de geçerlidir. Meme kanseri saptanan kadınlardan hangilerine genetik test önerileceği konusu halen tartışılmaktadır (77). Bu testin yapılacağı kadınlarda testin pozitif çıkması, bilateral profilaktik mastektomi ve bilateral salpingo-ooforektomiyi gerektirmektedir. Bu nedenle bu kararı bir genetik danışma kurulunun vermesi gerekir. Hastada ≤ 40 yaşında meme kanseri saptanması, ≤ 50 yaşında meme kanseri saptanması + ailede 1.derece veya 2.derece akrabada meme kanseri olması, meme kanseri hikayesi + 2 veya daha fazla akrabada meme kanseri olması gibi endikasyonlarla genetik testler yapılabilir. Ayrıca, genetik testleri yaptırmadaki çeşitli zorluklar (mastektomi ve ooforektomi riski, kansere yakalanma korkusu, ekonomik nedenler vs.) bilindiğinden, kalıtsal bir kanser riski olan olgular, tümörlerinin histopatolojik tiplerine göre belirlenmeye çalışılmıştır (74). Kalıtsal meme kanserli olgularda saptanan tümörlerin büyük çoğunluğu, özel bir histolojik tip göstermeyen invaziv duktal karsinomdur, fakat BRCA-1 geni mutasyonuna sahip olgularda daha fazla oranda medüller kanserlere rastlanmaktadır (77).

Klinik Evre

Klinik evrelendirme, meme dokusu, derisi ve bölgesel lenf nodüllerinin (aksilla, supraklaviküler, infraklaviküler ve internal mammariyan) detaylı fizik muayenesine ve değişik görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır. Fizik muayene sırasında tümör çapı, tümörün meme derisi ile ilişkisi (eritem, ödem, endürasyon, çekilme), toraks duvarı invazyonu ve bölgesel lenfatik tutulum (palpable nodül, pake yapmış veya fikse olmuş nodül) değerlendirilmelidir. Mamografi, ultrasonografi ve gerektiğinde MR görüntüleme sonuçları fizik muayeneye yardımcı olmaktadır. Kayıt programımızdaki hastaların klinik evrelerine bakıldığında DKİS'in %5, Evre I

meme kanseri oranının ise %26 olduğunu görüyoruz (Tablo 15). Gelişmiş ülkelerde tanı sırasında DKİS oranı %15-20 iken, Evre I meme kanseri oranı ise tüm invaziv meme kanserlerinin yarısına yakındır (81,82). Yapılan bir çalışmada ABD'de Evre I meme kanseri oranı %62, Almanya'da ise %47 olarak verilmiştir (81). Bu farklılık daha önce de belirttiğimiz gibi, ülkemizde toplum tabanlı, organize mamografik taramanın yapılamamasından kaynaklanmaktadır. Hastalarımız evre II'de yoğunlaşmış olup (%53), bu evredeki hastaların oranı ABD'de daha düşük (%37), Almanya'da ise bize benzerdir (%53). Veritabanımızda lokal ileri evre meme kanseri (Evre III) oranı %15'dir. Bu oran, mamografi ile taramanın uygulandığı ülkelerde %5 kadardır (16-17).

Genç yaştaki hastalarda memenin yoğunluğu, tümör proliferasyon hızının yüksekliği ve diğer nedenlerle meme kanserinde tanı daha geç evrede konulmaktadır. Bu hastalar daha yaşlı hastalara göre, daha büyük tümör çapına, yüksek histolojik grada, daha düşük ÖR/PR pozitifliğine ve daha yüksek bölgesel lenf nodülü tutulumuna sahiptirler (82). Bunların sonucu olarak, bu kadınlarda mortalite oranı da daha yüksektir. Veritabanımızda olan <40 yaş hastalarda klinik Evre I meme kanseri oranı %21 iken, 40-49 yaş grubunda bu oran %25, 50-59 yaş grubunda ise %29'dur. Klinik evre III meme kanseri en sık 40 yaş altında görülmekte olup (%19), 60-69 yaş grubunda %13'e düşmektedir (Tablo 13). Evre III meme kanseri sıklığı artan yaş ile birlikte azalmasına rağmen, 70 yaş ve üzerinde tekrar bir artış göstermektedir. İleri yaş grubunda, diğer hastalıklar ve yaşlılık nedeniyle farkındalığın azalması bu artışta önemli olabilir.

Premenopozal kadınlarda, klinik evre menopozal kadınlara göre daha ileridir (83). Bunun en önemli nedeni de meme dansitesinin daha yoğun olması nedeni ile tanıda gecikmesidir. Veritabanımızda yer alan hastalarımızdan premenopozal olanlarda klinik Evre I meme kanseri oranı %4.5 iken, menopozdaki hastalarda %27.2'dir. Lokal ileri meme kanseri oranı ise, premenopozal hastalarda daha yüksektir (%16, %13.6) (Tablo 16).

Patolojik Tümör Çapı

Klinik tümör çapı, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenen tümör büyüklüğünü göstermektedir. Patolojik tümör çapı ise, final patolojik spesimende ölçülen invaziv tümörün çapıdır. Meme kanserli olguların tedavi ve izleminde kullanılan patolojik tümör çapı ölçümü, diğer tüm prognostik faktörler arasında ölçülmesi kolay, standardize edilebilen ve düşük maliyeti nedeniyle önem kazanmaktadır (87).

Mültifokal veya multisentrik kanserlerde en büyük tümörün çapı patolojik çap olarak kabul edilmektedir. Tümör çapı, meme kanseri için kullanılan aksiller lenf nodülü tutulumu, histolojik grad ve yaş gibi önemli standart prognostik belirteçler arasında devamlı olarak ilk üç sırada yer almıştır (84-87). Özellikle lenfatik tutulumu olmayan hastalarda uzak metastaz için güçlü bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Bu durumun açıklanmasında kullanılan temel hipotezler ise, benzer boyutlardaki tümörlerde benzer düzeylerde metastaz görüleceği ve küçük çaplı tümörlerde genel sağkalımın daha büyük çaptakilerden daha fazla olacağıdır (87). Bu hipotezlere uygun olarak aksillası negatif olup (pN0) 2-5 cm arasındaki tümörlerde (pT2) ve ≤ 1 cm çapındaki tümörlerde 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %66 ve %79 bulunmuştur (88-89). Mamografik taramanın uygulandığı ve meme kanseri farkındalığının yüksek olduğu ülkelerde, ortalama tümör çapı 10mm civarında ve non-palpabl meme kanseri oranı %50 kadardır. Veritabanımızdaki hastalarda patolojik tümör çapları 1mm ile 20cm arasında değişmekte olup, ortalama tümör çapı 25mm'dir (Tablo 17). Tümör çapının küçülmesi, toplum tabanlı mamografik tarama programlarının yaygınlaştırılması ve eğitimle meme kanseri farkındalığının artırılması ile mümkün olabilecektir.

Genç hastalarda memenin yoğun olması, tümör proliferatif belirteçlerinin yüksek olması ve tarama programlarının uygulanmaması, tanı sırasında tümör çapının ortalama değerlerin üzerinde olmasına neden olmaktadır (35,54-55). Veritabanımıza giren hastalarımızda ortalama tümör çapı 25 mm olup, <40 yaş hastalarda 28 mm, 50-69 yaş grubunda ise 24 mm'dir. Tümör çapı olguların %9.5'inde ≤ 1 cm, %38.5'inde 1-2 cm arasında, %48'inde ≤ 2 cm, %46'sında 2-5 cm arasında, geriye kalan %6'sında ise >5cm'dir (Tablo 18). Patolojik T1 oranı, <40 yaş grubunda %43, ≥ 40 yaş grubunda ise %50 bulunmuştur. Bu sonuçlar, genç hastalarda tümörün daha geç farkedildiğini göstermektedir.

Premenopozal hastalarımızda patolojik tümör çapı, menopozdaki hastalardan daha büyük bulunmuştur. Burada da memenin daha yoğun ve tümör proliferasyonunun daha hızlı olması gibi faktörler rol almaktadır. Patolojik T1 (pT1) oranı premenopozal hastalarda %47, menopozal olanlarda %49 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Patolojik tümör çapı arttıkça aksiller tutulum oranı da artmakta olup, aralarında lineer bir ilişki vardır. Nemo-to ve arkadaşlarının çalışmasında (90), tümör çapına göre pN0 oranları; tümör çapı 0.6-1.0 cm olanlarda %75, 1.1-2.0 cm olanlarda %66, 3.1-4.0 cm olanlarda %50, ve >5cm olanlarda %35.5 bulunmuştur. Bizim veritabanımızdaki pT1, 2 ve 3 tümöre sahip hastaların pN0 oranları ise sırasıyla %61, %42 ve %18'dir (Tablo 26,27).

İnvaziv duktal karsinom tanısı alan hastalarda prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir (62). Ancak, veritabanında patolojik tümör çapı açısından farklı bir durum söz konusudur. pT1-2 oranı İDK'lı hastalarda %95, İLK+İMK tanısı alanlarda %92'dir. Tümör çapı ile histolojik grad (HG) arasında lineer bir ilişki olup, tümör çapı arttıkça tümörün histolojik gradı da artmaktadır. HG 3 oranı pT1 olan hastalarda %44 iken, pT3 olanlarda %61'dir.

Tümör çapı ve hormon reseptörü arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda patolojik tümör çapı ile hücrelerin hormon reseptörü ekspresyonu arasında ters orantılı bir ilişki bulunduğu, diğer bir ifade ile tümör çapı arttıkça tümörü oluşturan hücrelerde östrojen reseptörü ekspresyonunda azalma olduğu saptanmıştır (91-95). Bizim veritabanımızdaki hastalar incelendiğinde de, tümör çapı arttıkça hormon reseptörü pozitifliğinin azaldığı görülmektedir. Tümör çapı ≤ 2 cm olan hastalarda hormon reseptörlerinden en az birinin pozitif olma oranı %79 iken, bu oran pT2 olanlarda %73, pT3 olanlarda %68'dir (Tablo 43).

Patolojik tümör çapı ve HER2 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıdaki çalışmada, genellikle artan tümör çapı ile birlikte pozitif HER-2 ekspresyon oranının arttığı bildirilmektedir (96-99). Bir klinik çalışmada serumdaki ve tümör dokusundaki HER-2 düzeyi ile tümör çapı arasında doğru orantı bulunmuştur (96). Bu çalışmada yapılan tek değişkenli analizde serum HER-2 yüksekliği, tümör çapının 2 cm veya daha yüksek olması (≥ 2 cm), yaş (≥ 35), postmenopozal durum, evre III meme kanseri, lenf nodülü tutulumu ve östrojen/progesteron reseptörü negatifliği ile ilişkiliydi. Çok değişkenli analizde ise, serum HER-2 değeri yükseldikçe genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresinde azalma saptanmıştır. Tümör çapı küçük ($pT \leq 1$ cm) ve aksillası negatif olan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ve buna etkili olan klinikopatolojik faktörler (yaş, reseptör durumu, histolojik grad, sistemik tedavi vs.) araştırılmış ve bu hastalarda sadece HER-2 pozitifliği daha kısa hastalıksız sağkalımla ilişkili bulunmuştur (97). Pakistanda yapılan bir çalışmada da, tümör çapı arttıkça HER-2 pozitifliği artmış, östrojen ve progesteron pozitifliği azalmıştır (98). Başka bir klinik çalışmada yüksek risk grubunda olup, adjuvan kemoterapi sonrası erken nükse etkili olan faktörler, tümör çapı, genç yaş, aksiller tutulum varlığı, HER-2 pozitifliği, östrojen ve progesteron negatifliği olarak belirlenirken, tümör çapının büyüklüğü düşük sağkalım süresi ile ilişkili bulunmamıştır (99). Ancak, tü-

mör çapı dışındaki tüm faktörler (HER-2 pozitifliği dahil) düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamız da kısmen bu bulguları desteklemektedir. HER-2 pozitifliği pT1 kanserlerde %21.5 iken, pT2'de %25'e çıkmıştır (Tablo 45).

Tarama ile saptanan meme kanserli hastalar ile semptomatik meme kanserli hastaları karşılaştıran bir çalışmada, tarama ile meme kanseri saptanan grupta tümör çapının daha düşük ve Luminal A alt tipine sahip meme kanseri oranının daha fazla olduğu saptanmıştır (100). Moleküler alt tiplerin analiz edildiği başka bir çalışmada, Luminal A alt tip meme kanserli hastalar HER-2 pozitif gruptakilerle (Luminal B ve HER-2 pozitif grup) karşılaştırılmış ve Luminal A grupta tümör çapının daha küçük, multifokalitenin, nodal tutulumun ve lenfovasküler invazyonun daha az olduğu saptanmıştır (101). Toplam 1214 hastaya ait moleküler alt tipleri karşılaştıran başka bir çalışmada ortalama tümör çapları: Luminal A ve B'de 19.6mm, HER-2 pozitif grupta 22.6mm, TN grupta ise 26mm bulunmuş olup, aradaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (102). Aynı çalışmada pT1 tümör oranı, Luminal A'da %66, Luminal B'de %58, TNG'de %48, HER-2 pozitif grupta ise %34'tür. Bu bulgular, Luminal A gruptaki hastalarda tanı sırasında tümör çapının çok daha küçük olduğunu, bu ve diğer klinikopatolojik özellikleri nedeniyle bu gruptaki hastalarda prognoz daha iyi olduğunu göstermektedir. Bizim kayıt tabanımızdaki hastalarımızda patolojik T1 tümör oranı gruplara göre şu şekildedir: Luminal A %51, Luminal B %50, TNG %41, HER-2 grubunda ise %37.5'tir. Bir önceki çalışmadaki bulgulara göre sıralama değişmekle birlikte, Luminal A ve B'deki pT1 oranları birbirine yakın, TNG'deki oran daha düşük, HER-2 grubundaki oran ise benzerdir. Tümör çapı büyüdükçe Luminal A ve B meme kanseri oranları azalmakta, HER-2 ve triple negatif meme kanseri oranları artmaktadır (Tablo 55). pT1 kanserlerde Luminal A, B, HER-2 ve TNG alt tiplerin oranları sırası ile %66, %15, %6 ve %12 iken, pT3 olan kanserlerde bu oranlar; %55, %9, %11 ve %25'tir. Yani pT3 kanserlerde HER-2 ve TNG alt tipler %100 civarında artış göstermişlerdir. Bu bulgular, küçük tümör çapına sahip olan hastalarda daha iyi bir prognoz olduğunu gösteren diğer çalışmalara uymaktadır.

Patolojik Lenfatik Evre

Bölgesel lenf nodüllerinin patolojik durumu, meme kanserinin en önemli prognostik faktörüdür. Metastatik lenf nodüllerinin sayısı ile lokal nüks ve sağkalım arasında doğrudan bir ilişki vardır. Bölgesel lenfatik tutulumu olan hastalar, nod negatiflere göre 4-8 kat daha yüksek mortaliteye sahiptirler (103). Metastatik lenf nodüllerinin sayısı arttıkça prognoz kötüleşir. Metastatik lenf nodüllerinin sayısı ≥ 10 olan hastalarda mortalite oranı, 1-3 metastazı olanlara göre %70 daha fazladır (103). Yapılan bir çalışmada, lenf nodülü tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %80 olup, 16 veya daha fazla lenf nodülü tutulumu olan hastaların ancak %20'sinde 5 yıllık takipte hastalıksız sağkalım mümkün olmuştur (104).

Tarama programları ve farkındalığın artması, meme kanserli hastalarda tümör çapının ve bölgesel lenfatik tutulumun azalmasına neden olmaktadır. Bu sayede non-palpabl meme kanseri ve bölgesel lenfatik tutulum olmama olasılığı %60'a ulaşmaktadır (105). Ülkemizde toplum tabanlı tarama mamografisinin uygulanamaması ve farkındalığın oluşmaması bu oranların daha düşük düzeyde kalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle gelişmiş ülkelerden farklı olarak hastalarımızın yaklaşık yarısında (%49.8) tanı sırasında aksillada metastaz görülmektedir (Tablo 7). Hindistan'da tanı sırasında bölgesel lenfatik tutulum oranı ise %64.7'dir (106).

İnvaziv meme kanserlerinin tümör özellikleri ve klinik sonuçlarını araştıran bir çalışmada 50.399 hastaya ait sonuçlar değerlendirilmiştir (101). Hastaların %89.6'sında İDK, %8.2'sinde (4.140 hasta) İLK tanısı konulmuştur. İnvaziv lobüler kanser tanısı alanlarda tümör çapı daha büyük, hastalar daha ileri yaşta, ÖR/PR pozitifliği ve HER-2 negatifliği daha yüksek bulunmuştur. Bu iki histolojik tip arasında aksiller tutulum oranı açısın-

dan bir farklılık saptanmamıştır (pN0 oranları %57 ve %58). Hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları da birbirine benzerdir (%85.7 ve %83.5). Veritabanımızda histolojik tiplere göre aksiller tutulum yukarıdaki bulgulardan daha farklıdır. İnvaziv duktal karsinom tanısı alan hastaların %52'sinde, İLK+İMK tanısı alanların ise %41'inde patolojik olarak bölgesel lenf nodülü tutulumu (pN0) saptanmamıştır. Bu sonuç, İLK+İMK histolojisine sahip olan hastalarımızda tümörün daha agresif, bölgesel lenfatiklere daha fazla yayılım gösteren bir özellikte olduğunu göstermektedir.

Genç yaştaki kadınlarda (<40 yaş) klinik sonuçların yaşlı kadınlara göre daha kötü olduğu bilinmektedir (55,58-59). Bu hastalarda tümör çapı daha büyük, aksiller tutulum, lenfatik vasküler invazyon ve hormon reseptörleri negatifliği daha fazla olup, daha yüksek grad, yüksek proliferasyon ve S-fazı fraksiyonu görülmektedir. Bizim veritabanımızdaki hastalarımızda da yaştan artması ile aksiller tutulum oranı anlamlı bir şekilde azalmaktadır. 40 yaşın altındaki hastaların %43.6'sında pN0 iken, bu oran 50-59 yaş grubunda %52'ye, >70 yaş grubunda ise %55.6'ya ulaşmaktadır (Tablo 19). Kırk yaş altındaki hastalar ile ≥40 yaş hastalar pN0 oranları açısından karşılaştırıldığında da, daha yaşlı hastalarda aksiller tutulumun daha az olduğu görülmektedir (%43.6 ve %51.4, Tablo 20). Bu tabloya bakıldığında benzer şekilde, patolojik N1,2 ve 3 oranları da 40 yaş altı grupta diğer yaş gruplarına göre daha fazladır. <40 yaş grubunda pN2 oranı %18 iken 60-69 arası yaş grubunda bu oran %12.7, ≥40 yaş grubunda ise %14 kadardır.

Genç yaştaki hastalara benzer olarak, premenopozal hastalarda da tümör çapı daha büyük, aksiller tutulum oranı daha fazla, prognoz daha kötüdür (107). Bizim veritabanımızdaki premenopozal hastalarda da aksiller lenf nodülü tutulumu sıklığı menopozdakilerle göre daha fazladır. Premenopozal olanlarda pN0 %47, pN1 %30, pN2 %16 iken, menopozdakilerde bu oranlar sırası ile %53, %27 ve %14 olarak bulunmuştur (Tablo 21). pN0 oranı ile pN1-3 oranları menopoz durumuna göre karşılaştırıldığında da benzer oranlar vardır (Tablo 22).

En önemli prognostik faktörlerden biri olan tümör çapı arttıkça bölgesel lenfatik tutulum da artmaktadır (108). Tümör çapının lenf nodülü tutulumundan bağımsız olarak prognozu belirlediğini gösteren çalışmalardan birinde, patolojik olarak aksiller tutulumu olmayan ve tümör çapı <1cm olan hastalar ile 2-5cm arasında olan hastalar karşılaştırıldığında, %79 ve %66 gibi küçük tümör lehine bir fark olduğu görülmüştür (109). Yukarıda da belirtildiği gibi, hastalarımızda da tümör çapının artması ile lenfatik tutulumda artış görülmektedir. Patolojik N0 oranı, pT≤2 cm olan hastalarda %61.3 iken, pT>5 cm olanlarda %18'e düşmüştür (Tablo 23,24). pN2 ve pN3 oranlarına baktığımızda da benzer sonuçlar görmekteyiz. pT1 tümörlerde %10 ve %3.6 olan pN2 ve pN3 oranları, pT2 ve pT3 tümörlerde sırası ile %17.9 ve %8.4, pT3 tümörlerde %31.7 ve %23.6'ya yükselmektedir.

Histolojik grad arttıkça bölgesel tutulum artmakta prognoz kötüleşmektedir. Diğer prognostik faktörlere bağımlı olmakla birlikte düşük histolojik gradla 10 yıllık sağkalım %90-94 iken, yüksek gradlı hastalarda %30-78'e düşmektedir (89,109). Histolojik gradı (HG) 1 olan hastalarımızın %70'inde aksilla negatif iken, HG2 olanların %52'sinde, HG3 olanların ise %42'sinde patolojik lenfatik tutulum görülmemiştir (Tablo 31,32). Benzer olarak HG 1 olanların %2.3'ü, HG2 ve 3 olanların ise %4.9 ve %9.1'i pN3'tür.

Histolojik Grad

Meme kanserinde en sık kullanılan histolojik grad (HG) sistemleri, Scarff-Bloom-Richardson, Fisher nükleer grad ve Nottingham Combined Histologic Grading (CHG) sistemleridir (89). Scarff-Bloom-Richardson gradlama sisteminin Nottingham (Elston-Ellis) modifikasyonu olan ve Nottingham Grading System (NGS) olarak

bilinen sistem, Dünya Sağlık Örgütü, American Joint Committee on Cancer (AJCC), European Union (EU) ve Royal College of Pathologists tarafından kullanılmakta ve önerilmektedir (108). İstanbul Tıp Fakültesi Meme Ünite'sinde de meme kanserinin histolojik olarak gradlanması için modifiye Scarff Bloom-Richardson sistemi kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek grad, genellikle genç yaş (<40), yüksek lokal nüks, artmış aksiller tutulum, büyük tümör çapı, düşük sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur (110-115). Tümör çapı ve aksiller tutulum gibi diğer prognostik faktörler de dikkate alınarak, 10 yıllık genel sağkalım, düşük gradı olan hastalarda %90-94, yüksek gradı olan hastalarda ise %30-78 arasında verilmektedir (116-117).

Gelişmiş ülkelerde yaşayan beyaz ırk (Caucasian) kadınlarda saptanan meme kanserinin özelliklerini, gelişmekte olan ülkelerdeki meme kanserinin özellikleri ile karşılaştıran çalışmaların sonuçları, gelişmekte olan ülkelerde meme kanserinin daha genç yaşta görüldüğünü, daha ileri evrede tanı konulduğunu, histolojik gradlarının daha yüksek olduğunu, triple negatif meme kanseri sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir (4-6, 37,118). Kakarala ve arkadaşları (118), ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (National Cancer Institute-NCI) SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) Kanser Program'ında 1988-2006 yılları arasında meme kanseri tanısı almış 360.933 olguyu değerlendirmişlerdir. Bu hastalar içerisinde Hindistan/Pakistan kökenli olanlar, beyaz ırklı Amerikalılar ve Afrika-Amerikalılarla meme kanseri tanı yaşı, histolojik tipler, hormon reseptör durumu, histolojik grad ve sağkalım yönünden karşılaştırılmışlardır. Hindistan/Pakistan kökenli kadınların daha genç yaşta meme kanseri tanısı aldığı, hormon reseptörleri negatifliğinin daha fazla olduğu, daha fazla invaziv duktal karsinom ve inflamatuar karsinom olduğu görülmüştür. Bu iki ırk arasında sağkalım farkı bulunamamış, Afrikan/Amerikan kadınlarda sağkalımın daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada farklı 4 ırk histolojik grad (HG) bakımından karşılaştırıldığında HG3 oranları ırklara göre şu şekildedir: beyaz ırkta %34, Hispaniklerde %40, Hindistan/Pakistan kökenlilerde %42, Afrikan/Amerikan ırkında %49. Görüldüğü gibi kötü prognozu gösteren yüksek tümör gradı beyaz ırktan olanlarda, Asya ve Afrika kökenli meme kanserli hastalardan daha yüksektir.

Ulusal Meme Kanseri Veritabanı'mızdaki tüm hastaların histolojik gradlarına baktığımızda HG1 oranı %5, HG2 %45, HG3 ise %50 kadardır. Yani hastaların yarısında Afrikan/Amerikan ırkında olduğu kadar yüksek HG vardır. Bu yükseklik histolojik tipler arasında farklılık göstermemektedir. HG'nin yaş gruplarına göre dağılımına baktığımızda literatür bulgularına benzer olarak, daha genç hastaların daha yüksek HG'ye sahip olduklarını görüyoruz (35,40,41,52,89). Kırk yaş altındaki hastalarda HG1 oranı 60-69 yaş grubundakilerin yarısı kadar, HG3 oranı (%60) ise 60-69 yaş grubundan %16 daha fazladır (Tablo 28). Hastalar <40 yaş ve ≥40 yaş olarak gruplandırıldığında, <40 yaş grubunda HG1 oranı %2.6, HG3 oranı %60 iken, ≥40 yaş grubunda bu oranlar %5 ve %48'dir (Tablo 29).

Bazı çalışmalarda tümör çapı arttıkça HG'nin arttığı yani tümör çapı ile HG arasında bir paralellik olduğu bildirilmektedir (95,119). Veritabanımızdaki hastalarımızda da tümör çapı arttıkça histolojik grad yükselmektedir. Patolojik T1 olan hastaların %7.8'inde, pT2 olanların ise ancak %1.6'sında HG1 iken, pT1'lerin %44'ünde, pT2'lerin %58'inde, pT3'lerin ise %61'inde HG3 bulunmuştur (Tablo 30).

Tümör çapındaki artışa paralel olarak aksiller tutulumun arttığını daha önce belirtmiştik. Benzer bulgular tümör histolojik gradı ile aksiller tutulum arasında da görülmektedir (120-122). Veritabanımızdaki hastalarımızda da tümör histolojik gradı arttıkça aksiller tutulum sıklığı artmıştır. Patolojik N0 oranı HG1 olan kanserlerde %70 iken, HG2 olanlarda %52'ye, HG3 olanlarda %46'ya düşmüştür. Aksiller patolojik tutulum oranla-

rı (pN+) da histolojik gradın (HG) yükselmesine bağlı olarak yükselmiştir (Tablo 31,32). pN3 olan tüm hastaların %1.4'ü HG1, %28'i HG2 iken, %71'i HG3'tür.

Tümörün histolojik gradı arttıkça reseptör pozitifliği azalmaktadır. Yapılan bir klinik çalışmada HG1 olan hastaların %95'inde, HG2 olanların %90'ında, HG3 olanların ise %50'sinde ÖR'nin pozitif olduğu saptanmıştır (123). Veritabanımızdaki hastalar reseptör pozitifliği ve HG yönünden karşılaştırıldığında benzer bir görünüm elde edilmektedir. Meme kanseri tanısı konulmuş hastalarımızda hormon reseptörlerinin en az birinin (ÖR veya PR) pozitif olma oranı (HoR) %75.6 iken, HG1 olanlarda bu oran %94'tür. Hormon reseptörü pozitifliği (HoR) ile HG ilişkisine bakıldığında, HG yükseldikçe HoR pozitifliğinin azaldığını görmekteyiz. HoR pozitif ve HG2 olan hastaların oranı %85, HoR pozitif HG3 olanların oranı ise %66'dır (Tablo 42).

İnvaziv meme kanseri olan hastalarda HER-2 pozitifliğinin prognozu olumsuz etkileyen parametrelerden biri olduğunu belirtmiştik. Batıda yapılan klinik çalışmalarda histolojik grad ile HER-2 pozitifliği arasında doğru bir ilişki olduğu, HG yükseldikçe HER-2 pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmektedir (124-126). Hoff ve arkadaşlarının (126) klinik çalışmasında HG1 olan hastalarda HER-2 pozitifliği oranı %1 olarak bulunmuş ve bu hastalarda HER-2 pozitifliğinde FISH veya SISH testinin tekrarlanması önerilmiştir. Ancak, Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada HG yükseldikçe HER-2 pozitif hasta sayısının artmasına karşın, bu artış anlamlı bulunmamıştır (127). Prognoz açısından HER-2 pozitifliği ile yüksek HG lineer ilişkisi bizim serimizde de ortaya çıkmaktadır. HER-2 pozitif olan meme kanserli hastalarımızın %2'si HG1'e sahip iken, %28'i HG2, %70'i ise HG3 meme kanserine sahiptir (Tablo 48).

Meme kanseri moleküler alt tipleri ile kanserin histolojik gradı karşılaştırıldığında, triple negatif ve HER-2 pozitif meme kanseri gruplarında HG'nin daha yüksek olduğu görülmektedir (120-122,126). Spital ve arkadaşlarının (122) yaptığı bir klinik çalışmada, moleküler alt tiplere göre HG3 oranları; TNG meme kanserinde:%76, HER-2 pozitif grupta %67, Luminal A'da %15, Luminal B'de ise %47.5 olarak bulunmuştur. Bizim veritabanımızdaki hastalarımıza bakıldığında HG'si 1 olan hastaların %87'si Luminal A, %10'u Luminal B, %3'ü TNG alt tipinde bulunmakta olup, HER-2 pozitif grubunda HG'si 1 olan hasta bulunmamaktadır (Tablo 55-57). HG3'e sahip meme kanserli hastaların gruplardaki oranları ise; triple negatif grupta %83.5, HER-2 pozitif grupta %82, Luminal A'da %43, Luminal B'de ise %61'dir. HG3 oranları ile ilgili sıralama Spital ve arkadaşlarının bulgularına benzerlik gösterse de, bizim tüm moleküler alt tip gruplarımızda HG3 oranlarının gelişmiş ülkelerdeki oranlardan yüksek olduğunu görmekteyiz. Bu bulgular, daha önce vurguladığımız gibi, meme kanserinin gelişmekte olan ülkelerde daha kötü prognoza ve daha yüksek histolojik grad seviyelerine sahip olduğu bulgularımızı desteklemektedir.

Hormon Reseptörleri Ekspresyonu

Östrojen ve progesteron, sadece memenin gelişmesi ve büyümesinden değil, aynı zamanda meme kanserlerinin önemli bir kısmının da büyümesinden sorumludurlar. Meme kanseri hücrelerinde östrojen ve/veya progesteron reseptörlerinin pozitif olması, kanserin sadece prognozu hakkında değil, yapılacak tedavinin etkin olup olmadığı konusunda da yardımcı olmaktadır (prediktif faktör). Yapılan çalışmalar, gelişmiş ülkelerde saptanan meme kanserlerindeki hormon reseptörlerinin pozitifliğinin gelişmekte olan ülkelerde saptanan meme kanserlerinin hormon pozitifliği değerlerinden daha yüksek olduğunu göstermektedir. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (National Cancer Institute-NCI) SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) Kanser Program'ında 1988-2006 yılları arasında meme kanseri tanısı almış 360.933 olgunun değerlendirilmesi sonucunda, beyaz ırkta (caucasian) ÖR pozitifliği %79, Asya ırkında (Hindistan/Pakistanlı göçmen)

%72, Afrika'lılarda %63 olarak bulunmuştur (118). Progesteron reseptörü pozitifliğinde de benzer bir farklılık vardır: Beyaz ırkta %68, Asyalılarda %62, Afrikalılarda ise %53 oranları bulunmuştur. Bu sonuçlar, beyaz ırkta reseptör pozitifliğinin ve prognoz daha iyi olduğunu, hormonal tedavinin daha etkin olacağını göstermektedir. Bizim hastalarımızın %70'inde ÖR, %58'inde ise PR pozitif olarak bulunmuş olup, bu değerler beyaz ırktan daha düşük, asya ırkındaki değerlere yakın, afrika kökenlilerden daha yüksektir.

İnvaziv lobüler kanser ile invaziv duktal kanseri karşılaştıran bir çalışmanın sonuçlarına göre ÖR ve PR pozitifliği oranları, İLK tanısı almış hastalarda %93 ve %67, İDK tanısı almış alanlarda ise %81 %60 bulunmuştur (105). Yani, İLK tanısı alan hastalarda reseptör pozitiflik oranları İDK tanısı alanlardan anlamlı olarak daha yüksektir. Veritabanımızda bulunan ve İnvaziv duktal karsinom tanısı alan hastaların %68'inde, İLK+İMK tanısı alanların ise %78'inde ÖR pozitif olup, sonuçlar yukarıdaki bulgularla benzerlik göstermektedir (Tablo 13,14).

Meme kanserinde genç yaş (<40 veya <35 yaş); negatif klinik ve patolojik bulgular, düşük hormon reseptörlüğü ve buna bağlı olarak daha kısa sağkalımı ifade etmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda genç kadınlarda hormon reseptörleri pozitifliği, ileri yaştakilere göre daha düşük bulunmaktadır (54-60,105). Kırk yaşının üzerindeki hastalarımızda ÖR pozitiflik oranı %71 iken, 40 yaşının altındaki hastalarda bu oran %11 azalarak %60'a düşmüştür. Premenopozal hastalarımızda da ÖR pozitifliği menopozdakilere göre daha düşüktür (%66 ve %73, Tablo 36,37).

Genel olarak PR pozitifliği oranı, ÖR pozitifliğinden daha düşük olarak saptanmaktadır (118-120). Bizim hastalarımızda da progesteron reseptörü pozitifliği, ÖR pozitifliğine göre daha düşük oranda olup, yaş grupları arasında PR pozitifliği bakımından anlamlı bir fark yoktur (<40 yaş %57; ≥40 yaş %59, Tablo 38). PR, premenopozal hastalarda menopozdakilere göre biraz daha yüksektir (%61 ve %58).

Gelişmiş ülkelerde yaşayan beyaz ırkta hormon reseptör pozitifliğinin, gelişmekte olan ülkeler ve diğer ırklarda saptanan meme kanserli hastaların hormon pozitifliğine göre daha yüksek oranda olduğunu belirtmiştik. İrklardaki meme kanseri klinikopatolojik özelliklerini karşılaştıran bir çalışmada, ABD'de yaşayan beyaz ırkta meme kanserinde hormon reseptörlerinden en az birinin pozitif olma oranı %79, bizim serimizde ise %76'dır. Hastalarımızda en az bir hormon reseptörünün (HoR) pozitif olma sıklığı, yaş ilerledikçe artmaya devam etmektedir (<40 yaş %71 ve >70 yaş %82, Tablo 40,41). Pre-menopozal hastaların %75'inde, menopozdaki hastaların ise %77'sinde en az bir hormon reseptörü pozitifdir (Tablo 42).

Meme kanserli hastalarda tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmekte, hormon reseptörleri pozitifliği azalmaktadır (122,123,128). BRCA-1 taşıyıcılarında ortaya çıkan meme kanserlerinde de, tümör çapı arttıkça ER/PR pozitifliğinin azaldığı gösterilmiştir (129). Ulusal Meme Kanseri Veritabanı'mızdaki hastalarımız için de aynı değişiklik söz konusu olup, tümör çapı arttıkça hormon reseptörü pozitifliği azaltmaktadır ($T \leq 2$ cm %79, $T > 5$ cm %68, Tablo 43).

Hormon reseptörlerinin aksiller tutulum üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmektedir. Pakistan'da yapılan bir çalışmada hormon reseptör pozitifliği ile lenfatik tutulum arasında bir ilişki saptanmamış, ancak diğer çalışmalarda, progesteron reseptörü negatifliği ile lenfatik tutulum arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (128,130-131). Veritabanımızdaki hastaların hormon reseptörlerinden en az birinin pozitif olma (HoR) olasılığı ile bölgesel lenfatik tutulum arasında çelişkili bir ilişki vardı. Patolojik olarak aksiller tutulumu olmayan (pN0) hastalarımızda HoR pozitif olma olasılığı %77, pN1'de %78, pN2'de %76 olup, değerler birbirine oldukça yakındır, sadece pN3 olduğunda anlamlı bir şekilde azalmaktadır (Tablo 41).

Yapılan klinik çalışmaların hemen hemen tamamında, histolojik grad (HG) arttıkça hormon reseptörleri pozitifliğinde azalma görülmektedir (117-122). Yapılan bir çalışmada, HG1 meme kanserli hastalarda ÖR pozitifliği %90 iken, HG2 ve HG3'de bu oranlar %72 ve %44'e düşmüştür (120). Hastalarımızda benzer şekilde HG arttıkça HoR pozitifliği azalmakta, bu azalma en çok HG1,2 ile HG3 arasında izlenmektedir (HG1 %94, HG2 %85, HG3 %66, Tablo 42).

HER-2 Ekspresyonu

İnvaziv meme kanserli hastaların %10-34'ünde HER-2 reseptörü (proto-onkogen) pozitif olarak bulunmakta olup, HER-2 önemli bir prognostik ve prediktif faktör olarak rol almaktadır (126). HER-2 pozitifliği, negatif bir prognozu göstermektedir. Lokal ve/veya sistemik nüks riski yüksek olduğundan, bu hastalarda tümör >1cm olduğunda (hormon reseptörleri pozitif olsa bile) adjuvan kemoterapi ve trastuzumab rutin olarak önerilmektedir (124-127, 132). Hormon reseptörleri negatif olduğunda, tümör çapı >0.5cm ise yine adjuvan kemoterapi ve trastuzumab verilmektedir (133). HER-2 pozitif hangi hastaların kemoterapisiz takip edilebileceği konusunda Oncotype Dx ve MammaPrint testleri bizlere yardımcı olmaktadır (124-128,132-133).

Veritabanımıza giren hastalarımızda HER-2 pozitifliği oranı %22.7'dir. Değişik serilerde HER-2 pozitifliği farklı oranlarda bildirilmektedir. Suudi Arabistan'dan 164 hastalık bir seride %35, Cleveland Clinic'ten 401 hastalık bir seride %14.2 olarak verilmiştir (126,127). İnvaziv duktal karsinom tanısı alan hastalarda HER-2 pozitifliği oranı, invaziv lobüler kanserlere göre oldukça yüksek bulunmaktadır (124-133). Cleveland Clinic Foundation'da yapılan çalışmada, İDK tanısı konulan hastaların %15.7'sinde, İLK'li hastaların %3'ünde, metastatik meme kanseri olan hastaların ise %30'unda HER-2 pozitif bulunmuştur (126). Bizim İDK tanısı konulan hastalarımızdaki HER-2 pozitiflik oranı (%24.5), İLK+İMK tanılı hastalardan (%14) anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 11).

Genç hastalarda (<40 yaş veya <35 yaş), HER-2 pozitifliği, daha yaşlı hastalara göre daha yüksek bulunmaktadır (124-128,132-133). Bizim <40 yaş hasta grubumuzda HER-2 pozitifliği (%26.5), ≥40 yaş grubundakinden (%22) anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 43). Pre-menopozal meme kanserli hastaları, menopozdakilerle karşılaştırdığımızda ise, HER-2 pozitifliği oranları bakımından anlamlı bir farklılık görülmemektedir (Tablo 44).

HER-2 pozitifliği, tümör çapı, yüksek histolojik grad, hormon reseptörü negatifliği meme kanserinde önemli negatif prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar, HER-2 pozitifliği ile tümör çapı arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar bildirmektedirler (79,85,95,111,112,121-132). HER-2 reseptör sonucu bilinen hastalarımızda, tümör çapı ile HER-2 pozitifliği arasında düzenli bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 45). Tümör çapı ≤2cm olan hastalarımızda %21.5 olan HER-2 pozitifliği, pT2 olan hastalarımızda %24.6'ya yükselmiş olup, pT3 olanlarda yeniden 20.2'ye düşmüştür.

Aksilla, günümüzde en önemli prognostik faktör olma özelliğini sürdürmektedir. Tümörün bölgesel metastaz yapması ve metastaz yaptığı lenf nodüllerinin sayısının artması prognozun daha kötü olduğunu göstermektedir. HER-2 pozitifliği de aksiler tutulum gibi kötü prognozu göstermektedir. Hastalarımızda HER-2 pozitifliği oranı, aksillası pozitif olan hastalarda daha yüksek olup, aksilla pozitifliği arttıkça (N2,3) HER-2 pozitifliği de artmaktadır (Tablo 46). HER-2 pozitifliği, aksillaya metastaz saptanmayan hastalarımızda %19.6 iken, bu oran pN1 olanlarda %23.8, pN2 olanlarda %28.1, pN3 olanlarda ise %34'tür. Bu farklılıklar istatistiksel olarak da oldukça anlamlı olup, HER-2 pozitifliği olan hastalarda bölgesel lenf

nodülü tutulumu olasılığının oldukça fazla olduğunu göstermektedir. Hastalar pN0 olanlar ve pN1-3 olanlar diye 2 gruba ayrıldığında da, HER-2 pozitifliği aksillası pozitif olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (%19.6 ve %26.5, Tablo 47).

İnvaziv meme kanseri olan hastalarda HER-2 reseptör pozitifliği ile histolojik gradı (HG) karşılaştıran bir çalışmada, invaziv duktal karsinom tanısı almış olup HG'si 1 olan hastalarda HER-2 pozitifliği oranı %1 iken, HG2 ve 3 olanlarda bu oranlar sırası ile %17 ve %23 bulunmuştur (126). Yani bu çalışmada histolojik grad arttıkça HER-2 pozitifliğinin arttığı çok belirgin olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da HG arttıkça HER-2 pozitifliği artmıştır. HG1 olan hastalarımızda %10 olan HER-2 pozitifliği, HG'si 2 ve 3 olanlarda %15.4 ve %28.2'ye yükselmiştir, yani çok belirgin ve anlamlı bir artış söz konusudur (Tablo 48).

Moleküler Alt Tipler

Genel olarak, tümör çapı, lenf nodüllerinin tutulumu, hormon reseptörleri ve HER-2 (human epidermal growth factor receptor) pozitifliği, meme kanserinde prognoz ve tedavinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Bu prognostik ve prediktif faktörler, kaba ölçümler olup, çok sayıda hasta aşırı veya eksik tedavi almaktadır. Bunun sonucu olarak, benzer histopatolojik özelliklere sahip olan meme kanserleri, farklı klinik özellikler göstermekte, farklı bir seyir izlemekte ve hastalar tedaviye farklı cevaplar vermektedirler. Bu farklılıklar, esas olarak morfolojiye dayanan meme kanserinin şimdiki sınıflandırmasındaki sınırlılığa bağlı olabilir.

Genlerin ekspresyon özellikleri ve bunların fenotipik farklılıkları, meme kanserinin heterojen bir hastalık olduğunu göstermekte ve moleküler düzeyde sınıflandırılmasını sağlamaktadır. Ortaya konulan moleküler alt tiplerin (molecular subtypes) sayısı da giderek artmaktadır (102).

İlk olarak Perou ve arkadaşları (134), meme kanserinde 4 farklı moleküler alt tip tanımlamışlardır. Bu alt tipler: Östrojen reseptörü pozitif/Luminal benzeri, bazal benzeri (triple negatif), HER-2 pozitif ve normal meme. Daha sonra Luminal benzeri grup, Luminal A ve B olarak iki gruba ayrılmıştır. Meme kanserinin en sık görülen alt tipleri, Luminal A ve B'dir. Bu tümörler, östrojen ve progesteron reseptörlerini, ÖR aktivasyonu ile ilgili genleri (LIV1, GATA3 ve cyclin D1) ve Luminal sitokeratinleri ekprese ederler (134-137). Sıklıkla düşük gradlı olup, %20'den az TP53 mutasyonu içerirler. Luminal A tümörler, genellikle yüksek ÖR ve ÖR ile ilişkili genleri içerirler, HER2 ve proliferasyon ile ilgili gen ekspresyonu (Ki67 gibi) düşüktür, en iyi prognoza sahiptirler. Luminal B tümörler ise, yüksek proliferasyon ve TP53 mutasyonu eğilimli olup, ÖR ve ÖR gen ekspresyonu daha düşüktür ve prognoz açısından Luminal A'yı izler.

Ülkeler arasında meme kanserli hastalardaki moleküler alt tip oranları farklılıklar göstermektedir (136). Hollanda'da 295 hastayı içeren bir çalışmada hastaların % 41.7'si Luminal A, %18.6'sı Luminal B, %11.9'u HER-2 +, %18'i TN (bazal benzeri), %9.8'i ise normal meme benzeri (normal like, normal breast) bulunmuştur (138). Burada sınıflandırma 5 grup olarak yapıldığı için Luminal A oranı düşüktür, normal benzeri de bu gruba eklenirse Luminal A oranı %50'yi geçecektir. İsviçre'de yapılan benzer bir çalışmada, moleküler alt tiplerin %73.2'si Luminal A, %13.8'i Luminal B, %5.6'sı HER-2 +, ve %7.4'ü ise TN bulunmuştur (102). Kore'de yapılan bir çalışmada ise hastaların %39'u Luminal A, %17.4'ü Luminal B, %18.5'i HER-2+, %25'i ise triple negatif gruptadır (139). Veritabanımızdaki olguların %62.5'i Luminal A, %15'i Luminal B, %8.5'i HER-2 pozitif, %14.6'sı ise triple negatif meme kanseri alt tipine sahiptir (Tablo 49). Özellikle serimizdeki triple negatif meme kanseri oranının, İsviçre'deki triple negatif meme kanseri oranının 2 katı, Kore'deki değer de yarısına yakın ol-

ması dikkati çekmektedir. Bu sonuç, gelişmekte olan ülkelerde triple negatif meme kanseri oranlarının daha yüksek, ülkemizin ise arada bir yere sahip olduğu görüşlerini desteklemektedir.

Yapılan çalışmalar, tanı sırasında tümör çapının Luminal A ve B kanserlerde, HER-2 pozitif ve triple negatif gruplara göre daha düşük olduğunu göstermektedir (102,134-137). Spitale ve arkadaşlarının çalışmasında (102), pT1 oranları tüm hastalar için %62, Luminal A ve B'de %65 ve %58, triple negatif grupta %48, HER-2+ grupta ise %34'dür. Veritabanımızdaki bulgular da literatürle uyum göstermekte, patolojik tümör çapı arttıkça, Luminal A ve B meme kanseri oranları anlamlı bir şekilde azalmaktadır (Tablo 52). pT1 oranı Luminal A ve B'de %50, HER-2+ grupta %37.5, triple negatif grupta ise %41'dir. Bu sıralamada triple negatif grupta HER-2+ grubuna göre daha yüksek pT1 oranı olması, diğer çalışmalarla ters düşmektedir (102, 134-137). Ancak pT3 oranlarına baktığımızda, Luminal A %4.8, Luminal B %3.3, HER-2 pozitif %7.4 ve triple negatif %9.3 olup, TNG en fazla pT3 tümöre sahip olan gruptur.

Moleküler alt tiplerin değerlendirildiği bir çalışmada, tüm hastalar için pN0 oranı %60 iken, bu oran Luminal A ve B'de %62 ve %55.5, HER-2 grubunda %50.8, triple negatif grubunda ise %57.5 olarak saptanmıştır (102). Bu sonuçlar, özellikle HER-2+ grupta olanlarda aksiller tutulumun yüksekliğini ve buna bağlı olarak da prognozun daha kötü olduğunu göstermektedir. Hastalarımızın moleküler alt tiplerine göre bölgesel lenfatik tutulumlarına baktığımızda; veritabanımızdaki tüm pN0 hastaların %64'ü Luminal A'da, %13.5'i Luminal B'de, %6.2'si HER-2+, %16'sı ise triple negatif grupta yer almıştır (Tablo 53). Yani pN0 oranı en yüksek Luminal A en düşük ise HER-2+ grubunda olup, bu sonuç yukarıdaki bulgularla uyum göstermektedir. Moleküler alt gruplardaki hastaların pN0 oranlarına gelince; Luminal A'dakilerin %55'i, Luminal B'dekilerin %49.7'si, HER-2+'lerin %39.6'sı, triple negatiflerin ise %59.7'si pN0'dır. Bu görünüm, hormon reseptörü negatif gruplardan HER-2+ olanın bölgesel yayılım riskinin tripl negatif gruptan daha fazla olduğunu göstermektedir. pN0'dan pN1, pN2 ve pN3'e doğru moleküler alt tip oranlarına baktığımızda, aksiller tutulum oranı arttıkça Luminal A grubundaki hasta oranının azaldığını [%64'den (pN0) %48'e (pN3)], HER-2+ gruptaki hasta oranlarının ise arttığını [%6'dan (pN0) %18'e (pN3)] görüyoruz (Tablo 53). Luminal B grubunda da HER-2+ gruba benzer bir değişim söz konusudur (Tablo 53). Moleküler alt gruplar arasında pN0 ve pN+ (1-3) olarak bir karşılaştırma yaptığımızda, aksilla pozitifliğinde Luminal A ve TNG meme kanseri oranlarının azaldığını, Luminal B ve HER-2+ meme kanseri oranlarının arttığını görmekteyiz (Tablo 54).

Histolojik grad, östrojen reseptörü pozitif olan moleküler gruplarda, diğer gruplara göre daha düşüktür (102,135-140). Spitale ve arkadaşlarının çalışmasında (102), Luminal A ve B'de olan hastalardan HG1,2'ye sahip olanların oranı %85 ve %52.5 iken, triple negatif ve HER-2+ gruplarda bu oranlar oldukça düşüktür (%24 ve %33). Bizim veritabanımızda HG1 olan meme kanserli hastaların %87'si Luminal A, %10'u ise Luminal B meme kanserine sahiptir (Tablo 55). HG3 olan hastaların ise %50'si Luminal A, %15'i Luminal B grubundadır (Tablo 55). Luminal A ve B gruplarındaki hastaların %7 ve %4'ü HG1'e sahip iken, HER-2+ gruptaki hastaların hiç birinde HG1 değildir. Triple negatif grupta ise hastaların sadece %1'inde HG1'dir. Luminal A olanların %43'ü, B olanların %61'i, HER-2+ olanların %82'si ve tripl negatif olanların ise %83.5'i kötü histolojik grada (HG3) sahiptirler. Moleküler alt tiplerdeki hastalarda HG1 ile HG2+3 karşılaştırıldığında yukarıdakilere benzer sonuçlar ortaya çıkmaktadır (Tablo 56). Ancak yine moleküler alt tiplerdeki hastalara ait HG1+2 değerleri ile HG3 iki ayrı grup olarak karşılaştırıldığında; HG1+2 oranlarının moleküler alt tiplerdeki dağılımı şu şekilde gerçekleşmektedir: Luminal A %57, Luminal B %39, HER-2+ %18, tripl negatif ise %16'dır (Tablo 57). Burada da sıralamanın değişmediğini, Luminal A'nın en iyi moleküler alt tipe sahip olduğunu, bunu Luminal B'nin izlediğini, hormon reseptörü negatif moleküler alt tiplerin ise kötü histolojik grada sahip olduklarını söyleyebiliriz.

Premenopozal kadınlarda özellikle TN meme kanseri oranı daha yüksek bulunmaktadır (102,140). Bir çalışmada TN meme kanserlerinin %37'si premenopozal kadınlarda saptanmışken, HER-2+ olanların %13'ü, Luminal A olanların %23'ü premenopozaldır (102). Başka bir çalışmada ise, premenopozal Amerikalı kadınlarda TN meme kanseri oranı %14.5 iken, Afrika kökenli premenopozal kadınlarda bunun 2 katına yakın (%27.2) bulunmuştur (140). Menopozal olanlarda ise bu oranlar %9.3 ve %16'dır. Bu sonuçlar, TN meme kanseri oranının pre-menopozal kadınlarda menopozdakilere göre, Afrika kökenli kadınlarda da beyaz kadınlara göre (iki kat) daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda premenopozal ve menopozal kadınların moleküler alt tiplerine baktığımızda, Luminal A, B ve HER-2+ grupları arasında anlamlı bir fark görülmezken, triple negatif meme kanseri oranları premenopozal olanlarda %16.3, menopozdakilerde %13.2 olarak bulunmuştur (Tablo 51).

ABD'de 1274 hastanın moleküler alt tiplerinin değerlendirildiği bir çalışmada, TNG olan hastaların %24'ü <40 yaş olup, Luminal A grubundakilerin ancak %11'i kırk yaşın altındadır (140). Avrupa'dan yapılan bir çalışmada da triple negatif hastaların %11'i <40 yaş iken, bu oranlar Luminal A ve B için 3.2 ve 7.7, HER-2+ grup için %4.4'tür (102). Görüldüğü gibi TNG'deki genç hastaların oranları diğer gruptakilerden anlamlı olarak daha fazladır. Bizim veritabanımızdaki hastalara baktığımızda özellikle genç yaş meme kanseri oranımızın yüksek olmasına bağlı olarak, tüm moleküler alt gruplarda genç yaş (<40 yaş) meme kanseri oranlarının gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğunu görmekteyiz (Tablo 49). Triple negatif grupta hastaların %20'si <40 yaş iken, Luminal A grubundakilerin %15'i genç yaştadır. Luminal A gruptakilerin %14'ü ileri yaş (≥ 70 yaş) grubunda iken, triple negatif olanların %6'sı ileri yaş grubundadır. Kırk yaşın altındaki hastalarımızın %56'sı Luminal A iken, bu oran yaş arttıkça yükselmekte ve ≥ 70 yaş meme kanserli kadınların %70'i Luminal A grubunda yer almaktadır (Tablo 49). Bu ilişki Luminal B ve TNG'dekilerde tersine bir görünüm ortaya koymakta, yaş ilerledikçe bu alt tipe ait hasta oranları azalmaktadır (Tablo 49). Hastalar <40 yaş ve ≥ 40 olarak karşılaştırıldığında, <40 yaş hastaların %56'sının, ≥ 40 yaş hastaların ise %64'ünün Luminal A grupta olduğunu görüyoruz (Tablo 50). Luminal B ve triple negatif alt gruplarda ise tersine bir görünüm vardır: <40 yaş grupta Luminal B için %18.5, triple negatif için %17.4 olan oranlar, ≥ 40 yaş grubunda 13.8 ve %14'e düşmüş, HER-2+ grupta yaşa göre değişiklik olmamıştır (Tablo 50).

Hormon reseptörü negatif olan moleküler alt tipler; HER2+/ÖR- ve TN kanserlerdir. HER2+/ÖR- meme kanseri grubu, HER-2 ve HER-2 gen ekspresyonu yüksek, Luminal hormonla ilişkili gen ekspresyonu düşük veya negatif (≤ 10) olan bir gruptur (135-140). Proliferasyonu yüksek olup, %75'i yüksek gradlı, %40'dan fazlası ise, p53 geni mutasyonu içerir. Tüm meme kanserlerinin %5-10'unu teşkil ederler. Bu gruptaki hastaların, trastuzumabla tedaviden önce kötü prognoz grubunda olduğu düşünüldü. Ancak, tedaviye trastuzumabın eklenmesi ile tedaviye tam cevapta, ortalama ve hastalıksız yaşam süresinde ciddi artışlar gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda, tüm hastaların %8.5'i HER-2+/HR- grubunda yer almaktadır. <40 yaş olanların %8.4'ü bu grupta iken, 40-49 yaş aralığında olanların %7'si, 50-59 yaş grubunun %10.4'ü, 60-69 yaş grubunun ise %9.4'ü, ≥ 70 yaş olanların %7.5'i bu grupta bulunmaktadır (Tablo 49). 40 yaşına göre bir değerlendirme yapıldığında ise, <40 yaş grubu ile ≥ 40 yaş grubu arasında bir farklılık yoktur (Tablo 50). Menopoz durumuna göre değerlendirildiğinde, premenopozal olguların bu grupta olanlarının oranı %7.3 iken, menopozdakilerde bu oran %9.6 olarak bulunmuştur (Tablo 51).

Tanı sırasında tümör çapının büyük olması ve aksiller tutulumun fazlalığı, HER-2+/HR- alt grupta prognozun kötü olmasına neden olmaktadır (135-141). Veritabanımızdaki hastalarımızda da tümör çapının artması, HER2+/HR- grubundaki hasta sayısını artırmaktaydı (Tablo 52). T1 (≤ 2 cm) olanların %6.4'ü, T2'lerin %10 ve

T3 olanların %11.2'si bu grupta bulundu. Benzer şekilde, patolojik olarak aksilla tutulumu ile bu gruba giren hasta sayısı arasında paralellik bulundu (Tablo53). pN0 olup, bu grupta bulunan hastaların oranı %6.2 iken, pN3 olup bu grupta bulunanların oranı ise bunun 3 katına yakındı (%18.1). pN0 ile diğer pN1-3 ler karşılaştırıldığında da benzer bir görünüm vardı (%6.2 - %10.9, Tablo 54). Histolojik Grad'ı (HG) 1 olan hiç bir hasta bu grupta bulunmazken, HG2 olanların %3.9'u, HG3 olanların ise %13.2'si bu gruptaydı (Tablo 55). HG2+3 olanların bu grupta bulunma oranı %9.2, HG1+2'nin %3.4, HG3'ün ise %13.2 bulundu (Tablo 56).

Triple negatif (bazal benzeri) moleküler alt tipte yer alan meme kanserlerinde; hormon reseptörü ve HER2 genlerinin ekspresyonu çok düşük olup, proliferatif gen ekspresyonu (basal gene cluster: bazal epitelyal sitokeratinler, epidermal growth faktör reseptörü, c-kit, vimentin, p cadherin vs.) yüksektir (135-137). BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında gelişen meme kanserlerinin yaklaşık %80'i tripl negatif meme kanseridir (140). Bu moleküler alt tip, genç yaşta (<40 yaş), premenopozal ve Asya/Afrika ırkındaki kadınlarda daha yüksektir (135-140). Bu gruptaki hastaların oranı %7-30 arasında değişmekte olup, daha kötü bir prognoza sahiptirler (102,135-139). Bizim veritabanımızdaki hastalarımızdan TNG'dekilerin oranı %14.6 olup, asya ve afrika ırkından daha düşük, bazı gelişmiş ülkelerdeki değerlerden daha yüksektir (102,135-143).

KAYNAKLAR

- 1.Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, Gulluoglu BM.Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (Protocol MF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases. *Breast J.* 2009 Jul-Aug;15(4):399-403.
- 2.Gur AS, Unal B, Ozbek U, Ozmen V, Aydogan F, Gokgoz S, Gulluoglu BM, Aksaz E, Ozbas S, Baskan S, Koyuncu A, Soran A; For the Turkish Federation of Breast Disease Associations Protocol MF08-01 investigators. Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. *Eur J Surg Oncol* 2010 Jan; 36(1):30-5.
- 3.Ozbas S, Ozmen V, Igci A, Muslumanoglu M, Ozcinar B, Balkan M, Aydogan F, Canda T, Harmancioglu O, Aksaz E, Gulluoglu BM, Kayahan M, Ozaslan C, Canturk NZ, Mersin H, Utkan Z, Kocak S, Ulufi N, Polat AK, Andacoglu O, Soran A.Predicting the Likelihood of Nonsentinel Lymph Node Metastases in Triple Negative Breast Cancer Patients With a Positive Sentinel Lymph Node: Turkish Federation of Breast Disease Associations Protocol MF09-01. *Clin Breast Cancer.* 2012; 12:63-67.
- 4.Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
- 5.Ozmen V. Breast cancer in Turkey and in the world. *The Journal of Breast Health* 4:6-12, 2008.
- 6.Ozmen V, Anderson BO. The Challenge of Breast Cancer in Low- and Middle-income Countries—Implementing the Breast Health Global Initiative Guidelines. *US Oncology* 2008, 76-79.
7. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/all.asp>
8. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002 ;288:872-81.
- 9.Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial *JAMA* 2002;288:321-33.
- 10.Porter P. “Westernizing” women’s risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008;358:213-6.
11. Yip CH, Smith RA, Anderson BO, Miller AB, Thomas DB, Ang ES, Caffarella RS, Corbex M, Kreps GL, McTiernan A, Anyanwu S, Cabioglu N, Caffarella R, Corbex M, Kovtun A, Kreps G, McTiernan A, Murillo R, Myakynkov V, Nyström L, Ozmen V, Remennick L, Russell C, Sener SF, Sepulveda C, Shastri S, Smith RA.; Breast Health Global Initiative Early Detection Panel. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: early detection resource allocation. *Cancer* 2008;15;113(8 Suppl):2244-56.
- 12.Adams S, Chakravarthy AB, Donach M, Spicer D, Lymberis S, Singh B, Bauer JA, Hochman T, Goldberg JD, Muggia F, Schneider RJ, Pietenpol JA, Formenti SC. Preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally

advanced breast cancer: pathologic response correlates with five-year overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(3):723-32.

13.Mathew J, Agrawal A, Asgeirsson KS, Buhari SA, Jackson LR, Cheung KL, Robertson JF. Primary endocrine therapy in locally advanced breast cancers--the Nottingham experience. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(2):403-7.

14.Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document (Review). *Annals of Oncology* 2008; 19: 614–622..

15.Ettinger DS, Agulnik M, Cates JM, Cristea M, Denlinger CS, Eaton KD, Fidas PM, Gierada D, Gockerman JP, Handorf CR, Iyer R, Lenzi R, Phay J, Rashid A, Saltz L, Shulman LN, Smerage JB, Varadhachary GR, Zager JS, Zhen WK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult primary. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(12):1358-95.

16. Anderson BO, Braun S, Carlson RW, Gralow JR, Lagios MD, Lehman C, Schwartzmann G, Vargas HI. Overview of breast health care guidelines for countries with limited resources. *Breast J*. 2003;9 Suppl 2:S42-50. Review.

17. Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, Smith RA, Yip CH, Bese NS, Chow LW, Masood S, Ramsey SD, Carlson RW. Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. *Breast J*. 2006;12 Suppl 1:S3-15.

18.Shyyan R, Masood S, Badwe RA, Errico KM, Liberman L, Ozmen V, Stalsberg H, Vargas H, Vass L; Global Summit Diagnosis and Pathology Panel. Breast cancer in limited-resource countries: diagnosis and pathology. *Breast J*. 2006;12 Suppl 1:S27-37.

19.Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, Azavedo E, Harford J. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 2008 ;113(8 Suppl):2221-43.

20.<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp95/sp95-chap2.pdf>

21. <http://seer.cancer.gov>

22. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp95/sp95-chap2.pdf>

23. <http://www.iacr.com.fr/>

24. <http://www.europarl.europa.eu/portal/en>

25.Eser SY. Kanser kayıtlılığı ve kanser kayıt merkezleri. In Murat Tuncer(ed): *Cancer Control in Turkey*, Ankara 2008, Onur Matbaacılık.

26. <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/kanser.pdf>

- 27.Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 11-17;364(9451):2097-105.
- 28.Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994; First results from Izmir cancer registry. *Eur J Cancer* 2001; 37:83-92.
- 29.<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=792>
30. <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf>
- 31.Ozmen V, Ozcinar V, Karanlik H, Cabioglu N, Tukenmez M, Disci R, Ozmen T, Igci A, Muslumanoglu M, Kecer M, Soran A. Breast cancer risk factors in Turkish women – a University Hospital based nested case control study. *World J Surg Oncol* 2009; 8;7:37.
- 32.Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In Harris JR, Lipmann ME, Morrow M, and Osborne CK(eds). *Diseases of the Breast*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2010.
- 33.American Joint Committee on Cancer, *AJCC Cancer Staging Manual*, chapter 32, Springer, Berlin, Germany, 7th edition,2010.<http://www.scribd.com/doc/41422083/Complete-AJCC-Cancer-Staging-Manual-7e-Text>.
- 34.Foulkes WD, G. Dressler LG, Geradts J, Millikan RC, O'Brien KM, Cole SR, Chiu-Kit Tse CK, Perou CM, , Carey LA. Intrinsic Breast Tumor Subtypes, Race, and Long-Term Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16(24); 6100–10.
- 35.Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol*. 2009;36:237–249.
- 36.<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/f861009final90809pdf.pdf>.
- 37.Agarwal G, Pradeep PV, Aggarwal V, Yip CH, Cheung PSY. Spectrum of Breast Cancer in Asian Women. *World J Surg* 2007; 31: 1031–1040.
- 38.www.tuik.gov.tr
- 39.<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/f861009final90809pdf.pdf>.
- 40.Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104(8):1575-9.
- 41.Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2011;365(11):1025-32. Review.
- 42.Meisner AL, Fekrazad MH, Royce ME, Breast disease: benign and malignant. *Med Clin North Am* 2008; 92:1115-41.
- 43.Molino A, Giovannini M, Auriemma A, Fiorio E, Mercanti A, Mandara M, Caldara A, Micciolo R, Pavarana M,

Cetto GL. Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 226-233.

44. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, Wingo PA, Jemal A, Feigal EG. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002;94:2766-92.

45. Mistry M, Parkin DM, Ahmad AS, Sasieni P. Cancer incidence in the United Kingdom: projections to the year 2030. *Br J Cancer* 2011 ;105:1795-803.

46. Camplejohn RS, Gilchrist R, Easton D, McKenzie-Edwards E, Barnes DM, Eccles DM, Ardern-Jones A, Hodgson SV, Duddy PM, Eeles RA. Apoptosis, ageing and cancer susceptibility. *Br J Cancer* 2003;88:487-90.

47. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.

48. Claus E, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:115-20.

49. Biswas S, Tankhiwale N, Blackford A, Barrera AM, Ready K, Lu K, Amos CI, Parmigiani G, Arun B. Assessing the added value of breast tumor markers in genetic risk prediction model BRCAPRO. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:347-55.

50. Bayraktar S, Elsayegh N, Gutierrez Barrera AM, Lin H, Kuerer H, Tasbas T, Muse KI, Ready K, Litton J, Meric-Bernstam F, Hortobagyi GN, Albarracin CT, Arun B. Predictive factors for BRCA1/BRCA2 mutations in women with ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2012;118:1515-22.

51. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf

52. <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/cancer/obcancer/contents.htm>

53. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>

54. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG, Nevins JR, Potti A, Blackwell KL. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26:3324-30.

55. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjöström-Mattson J. Breast cancer in very young women. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:1030-7.

56. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, Price LL, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97:30-9.

57. Anders CK, Acharya CR, Hsu DS, Broadwater G, Garman K, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom K, Marks JR, Mukherjee S, Nevins JR, Blackwell KL, Potti A. Age-specific differences in oncogenic pathway deregula-

tion seen in human breast tumors. PLoS One 2008 ;3:e1373

58.Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcomes and predictors of outcome: are there age differentials? J Natl Cancer Inst Monogr 1994;16:35-42.

59.de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. Lancet 1993;341:1039-43.

60.Nixon AJ, Neuburg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I and II breast cancer. J Clin Oncol 1994;12:888-94.

61.<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

62.Ozmen V. İnvaziv duktal karsinom. In Türk Cerrahi Derneği Temel ve Klinik Cerrahi Kitabı, Cem Terzi (Ed). <http://www.tcdcerrahi.org/fulltext.php?id=340>

63.Gurdal SO, Karanlık H, Cabioglu N, Ozcinar B, Yavuz E, Tuzlali S, Ozmen V. Positive or close margins in breast conserving surgery: Is re-excision always necessary? Eur J Surg Oncol 2012 May;38(5):399-406.

64.O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. Clin Cancer Res 2010;16:6100-10.

65.Sara A. Lari, Henry M. Kuerer. Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. J Cancer 2011; 2:232-261.

66.Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD; UK National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. J Clin Pathol. 2004 ;57(9):897-902.

67.Dillon DA, Guidi A, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In Diseases of the Breast, 4th edition. Harris JR et al(eds), Lippincot Philadelphiya, PA, 2010, pp.374-407.

68.Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002;288:872-81.

69.Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007;356:1670-4..

70.Gomes DS, Balabram D, Porto SS, Gobbi H. Lobular Neoplasia: Frequency and Association with Other Breast Lesions. Diagn Pathol 2011;6:74.

71.Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. Eur J Surg Oncol 2011;37:279-89.

72.Johnson L, Pinder S, Douek M. Multiple foci of invasive breast cancer: can breast MRI influence surgical management? Breast Cancer Res Treat. 2011;128:1-5.

73. Iorfida M, Maiorano E, Orvieto E, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Rotmensz N, Montagna E, Dellapasqua S, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Goldhirsch A, Colleoni M, Viale G. Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:713-23.
74. Houssami N, Ciatto S, Bilous M, Vezzosi V, Bianchi S. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *Br J Cancer* 2007;96:1253-7.
75. Hilgart JS, Coles B, Iredale R. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD003721.
76. Gadzicki D, Evans DG, Harris H, Julian-Reynier C, Nippert I, Schmidtke J, Tibben A, van Asperen CJ, Schlegelberger B. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet* 2011;2:53-69.
77. Mackay J, Szecsei CM. Genetic counselling for hereditary predisposition to ovarian and breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii334-8.
78. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28:92-8.
79. Yu J, Dabbs DJ, Shuai Y, Niemeier LA, Bhargava R. Classical-type invasive lobular carcinoma with HER2 overexpression: clinical, histologic, and hormone receptor characteristics. *Am J Clin Pathol*. 2011;136:88-97.
80. Vandrope T, Smeets A, Van Calster B, Van Hoorde K, Leunen K, Amant F, Moerman P, Deraedt K, Brouckaert O, Van Huffel S, Wildiers H, Christiaens MR, Neven P. Lobular and non-lobular breast cancers differ regarding axillary lymph node metastasis: a cross-sectional study on 4,292 consecutive patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:429-35.
81. Kiderlen M, Bastiaannet E, Walsh PM, Keating NL, Schrodi S, Engel J, van de Water W, Ess SM, van Eycken L, Miranda A, de Munck L, van de Velde CJ, de Craen AJ, Liefers GJ. Surgical treatment of early stage breast cancer in elderly: an international comparison. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:675-82.
82. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009;208:341-7.
83. Vetto JT, Luoh SW, Naik A. Breast cancer in premenopausal women. *Curr Probl Surg*. 2009;46(12):944-1004.
84. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, Kopans DB, Hughes K. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002;95:713-23.
85. Hasebe T, Imoto S, Yokose T, Ishii G, Iwasaki M, Wada N. Histopathologic factors significantly associated with initial organ-specific metastasis by invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study. *Hum Pathol* 2008;39:681-93.

- 86.Kheirelseid EH, Boggs JM, Curran C, Glynn RW, Dooley C, Sweeney KJ, Kerin MJ. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer* 2011 28;11:383.
- 87.Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:147-59.
- 88.Chia SK, Speers CH, Bryce CJ et al. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004; 22:1630–1637.
- 89.Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:309-30.
- 90.Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-24.
- 91.Garcia-Closas M, Brinton LA, Lissowska J, Chatterjee N, Peplonska B, Anderson WF, Szeszenia-Dabrowska N, Bardin-Mikolajczak A, Zatonski W, Blair A, Kalaylioglu Z, Rymkiewicz G, Mazepa-Sikora D, Kordek R, Lukaszek S, Sherman ME. Established breast cancer risk factors by clinically important tumour characteristics. *Br J Cancer*.2006 3;95:123-9.
92. Mise I, Vucić M, Maricević, Sokcević M, Curić-Jurić S. Histologic subtypes of invasive lobular carcinoma in correlation with tumor status and hormone receptors. *Acta Clin Croat* 2010;49(3):275-81.
- 93.Aryandono T, Harijadi, Soeripto. Hormone receptor status of operable breast cancers in Indonesia: correlation with other prognostic factors and survival. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:321-4.
- 94.Thaw SS, Sahmoun A, Schwartz GG. Serum calcium, tumor size, and hormone receptor status in women with untreated breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2012;13:467-71.
- 95.Abdel-Maksoud MF, Risendal BC, Slattery ML, Giuliano AR, Baumgartner KB, Byers TE. Behavioral risk factors and their relationship to tumor characteristics in Hispanic and non-Hispanic white long-term breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:169-76.
- 96.Kong Y, Dai S, Xie X, Xiao X, Lv N, Guo J, Li L, Jia W, Zhang Y, Liu W, Wei W, Xie X. High serum HER2 extracellular domain levels: correlation with a worse disease-free survival and overall survival in primary operable breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:275-84.
- 97.Sánchez-Muñoz A, Pérez-Ruiz E, Jurado JM, Ribelles N, Márquez A, Miramón J, Maiz M, Pajares B, Gállego E, Scholtz V, Jiménez B, Soler C, Molina M, García-Ros I, Alba E. Outcome of small invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement. *Breast J* 2011;17:32-8.
- 98.Azizun-Nisa, Bhurgri Y, Raza F, Kayani N. Comparison of ER, PR and HER-2/neu (C-erb B 2) reactivity pattern with histologic grade, tumor size and lymph node status in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9:553-6.

- 99.Faneyte IF, Peterse JL, Van Tinteren H, Pronk C, Bontenbal M, Beex LV, van der Wall E, Richel DJ, Nooij MA, Voest EE, Hupperets P, Ten Vergert EM, de Vries EG, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Predicting early failure after adjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer patients with extensive lymph node involvement. Clin Cancer Res 2004 1;10:4457-63.
- 100.Kim J, Lee S, Bae S, Choi MY, Lee J, Jung SP, Kim S, Choe JH, Kim JH, Kim JS, Lee JE, Nam SJ, Yang JH. Comparison between screen-detected and symptomatic breast cancers according to molecular subtypes. Breast Cancer Res Treat 2012;131:527-40.
- 101.Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, Morrow M. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. Ann Surg Oncol. 2009 ;16(10):2705-10.
- 102.Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordini A.Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. Ann Oncol 2009;20:628-35.
- 103.Arriagada R, Le MG, Dunant, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. Cancer 2006;106:743-50.
- 104.Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998;52:227-37.
- 105.Arpin G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. Breast Cancer Res. 2004;6:R149-56.
106. <http://ncrpindia.org/>
- 107.Sayer HG, Kath R, Kliche KO, Höffken K. Premenopausal breast cancer: chemotherapy and endocrine therapy. Drugs 2002;62:2025-38.
- 108.Chia SK, Speers CH, Bryce CJ et al. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. J Clin Oncol 2004; 22:1630-7.
- 109.Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, Fox SB, Ichihara S, Jacquemier J, Lakhani SR, Palacios J, Richardson AL, Schnitt SJ, Schmitt FC, Tan PH, Tse GM, Badve S and Ellis IO. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Research 2010, 12:207-219
- 110.Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen receptor-positive breast cancer? Lancet. 2000; 355:1869-1874
- 111.Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17

randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), *Lancet*. 2011 12;378:1707-16. Review.

112.Warwick J, Tabar L, Vitak B et al (2004) Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004;100:1331-1336

113.Vincent-Salomon A, Carton M, Zafrani B et al. Long term outcome of small size invasive breast carcinomas independent from angiogenesis in a series of 685 cases. *Cancer* 2001; 92:249-256.

114.Kato T, Kameoka S, Kimura T et al. Angiogenesis as a predictor of long-term survival for 377 Japanese patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;70:65-74.

115.Tabar L, Duffy SW, Vitak B et al (1999) The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer* 1999;86:449-462.

116.Kollias J, Murphy CA, Elston CW et al. The prognosis of small primary breast cancers. *Eur J Cancer* 1999;35:908-912.

117.Pinder SE, Murray S, Ellis IO et al. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer* 1998; 83:1529-39.

118.Kakarala M, Rozek L, Cote M, Liyanage S, Brenner DE. Breast cancer histology and receptor status characterization in Asian Indian and Pakistani women in the U.S.--a SEER analysis. *BMC Cancer* 2010;10:191.

119.Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ et al. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is over-rated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. *Cancer* 2000; 88:804-813.

120.Chen ST, Lai HW, Tseng HS, Chen LS, Kuo SJ, Chen DR. Correlation of histologic grade with other clinicopathological parameters, intrinsic subtype, and patients' clinical outcome in Taiwanese women. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(12):1327-35.

121.Work ME, Andrulis IL, John EM, Hopper JL, Liao Y, Zhang FF, Knight JA, West DW, Milne RL, Giles GG, Longacre TA, O'Malley F, Mulligan AM, Southey MC, Hibshoosh H, Terry MB. Risk factors for uncommon histologic subtypes of breast cancer using centralized pathology review in the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:1209-20.

122.CJ Fisher, MK Egan, P Smith, K Wicks, RR Millis and IS Fentiman. Histopathology of breast cancer in relation to age. *British Journal of Cancer* 1997; 75, 593-596.

123.Badve S, Nakshatri H. Oestrogen-receptor-positive breast cancer: towards bridging histopathological and molecular classifications. *J Clin Pathol* 2009 ;62:6-12.

124.Ivkovic-Kapiclj T, Knezevic-Usaj S, Djilas-Ivanovic D, Panjkovic M: Correlation of HER-2/neu protein overexpression with other prognostic and predictive factors in invasive ductal breast cancer. *Vivo* 2007; 21: 673-638.

- 125.Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana- Hulin M, Spyratos F: Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. Clin Cancer Res 2000; 6: 4745-4754.
- 126.Hoff ER, Tubbs RR, Myles JL, Procop GW: HER2/neu amplification in breast cancer: stratification by tumor type and grade. Am J Clin Pathol 2002; 117: 916-921.
- 127.Arafah M:Correlation of hormone receptors with HER-2 protein expression and the histological grade in invasive breast cancers in a cohort of Saudi Arabia. Turk Patoloji Derg 2012;28:38-43.
- 128.Fatima S, Faridi N, Gill S.Breast cancer: steroid receptors and other prognostic indicators. J Coll Physicians Surg Pak 2005;15:230-3.
- 129.Graeser M, Bosse K, Brosig M, Engel C, Schmutzler RK; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Association of hormone receptor status with grading, age of onset, and tumor size in BRCA1-associated breast cancer. Virchows Arch 2009;454:519-24.
- 130.Ron IG, Kovner F, Lifschitz-Mercer B, Inbar MJ. Progesterone receptor status and tumor size as possible indicators of axillary lymph node involvement in T1 carcinoma of the breast. Acta Oncol 2001;40:629-32.
- 131.Orucevic A, Reddy VB, Bloom KJ, Bitterman P, Magi-Galluzzi C, Oleske DM, Phillips M, Gould VE, Cobleigh M, Wick MR, Gattuso P. Predictors of lymph node metastasis in T1 breast carcinoma, stratified by patient age. Breast J 2002;8:349-55.
- 132.Knauer M, Cardoso F, Wesseling J, Bedard PL, Linn SC, Rutgers EJ, van 't Veer LJ. Identification of a low-risk subgroup of HER-2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. Br J Cancer. 2010;103:1788-93.
133. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- 134.Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;17:406:747-52.
- 135.Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL.Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:10869–10874.
- 136.Carey LA, Perou CM, Gene arrays, prognosis, and therapeutic interventions. In Diseases of the Breast, Jay R Harris, Marc E Lippman, Monica Morrow, C Kent Osborne eds. 4th ed. Pp.458-472, chapter 32 Lippincott&Wilkins,a Wolters Kluwer , Philadelphia, USA, 2010.
- 137.Cianfrocca M, Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. CA Cancer J Clin 2009;59:303-13.
- 138.Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, van't Veer LJ, Perou CM. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. N Engl J Med. 2006 10;355:560-9.

- 139.Changhoon Yoo, Jin-Hee Ahn, Kyung Hae Jung, Sung-Bae Kim, Hak-Hee Kim, Hee Jung Shin, Sei Hyun Ahn, Byung Ho Son, Gyungyub Gong. Impact of Immunohistochemistry-Based Molecular Subtype on Chemosensitivity and Survival in Patients with Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy. *J Breast Cancer* 2012; 15: 203-210.
- 140.Frkovic-Grazio S, Bracko M. Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1N0M0) breast carcinoma. *J Clin Pathol.* 2002; 55:88–92.
- 141.Keskin S, Muslumanoglu M, Saip P, Karanlık H, Guveli M, Pehlivan E, Aydoğan F, Eralp Y, Aydiner A, Yavuz E, Ozmen V, Igci A, Topuz E. Clinical and pathological features of breast cancer associated with the pathological complete response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Oncology.* 2011;81(1):30-8.
- 142.Millikan RC, Newman B, Tse1 C, Moorman PG, Conway K, Smith LV, Labbok MH, Geradts J, Bensen JT, Jackson S, Nyantel S, Livasy C, Carey L, Earp HS, and Perou CM. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; 109: 123–39.
- 143.Bayraktar S, Glück S. Systemic therapy options in BRCA mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 ; 135:355-66.

