

Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients)

Türkiye’de Meme Kanseri: Klinik ve Histopatolojik Özellikler (13.240 Olgunun Analizi)

Vahit Özmen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Breast cancer is the most common type of cancer and the leading cause of cancer related deaths in women in Turkey, as elsewhere around the world. However, detailed and systematic demographics, data on clinical and pathological characteristics, and treatment were largely unavailable in Turkey until now. This paper is intended to provide an analysis of clinical and pathological data on women registered in the National Breast Cancer Database (Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanı [UMKVT]), established within Turkish Federation of Breast Diseases Societies (TMHDF) and available for use in Turkey since 2005.

Materials and Methods: Clinical and pathological data on breast cancer patients registered online in the database from May 01, 2005 to May 01, 2011 were investigated. Parameters examined in patients included age, menopausal status, distribution of clinical and pathological stage, histological type, tumor diameter, histological grades, regional lymphatic stage, estrogen (ER), progesterone (PR), HER-2 receptors and molecular subtypes. Analysis results of these parameters were compared with literature data and discussed.

Results: A total of 13,240 patients with breast cancer since April 07, 1992 were included in the study, and 99% of them were female. Female breast cancer patients whose requisite parameters had been completely entered in the database were included in the analysis. The mean age was 51.6 years (± 12.6 ; range 12-97), 17% of them were younger than 40 years of age, and 45% were premenopausal. According to an analysis of age groups at diagnosis, the frequency of cancer peaked at the 45 - 49 age group with 16.7%, declining to 7.6% in the 65-69 age group, and then rose again. Most of the patients (78.7%) had invasive ductal, 7.8% were invasive lobular cancers, 9.8% were invasive mixed cancers (invasive ductal + invasive lobular), and 4% were other histological types (e.g. inflammatory, intracystic papillary, mucinous, etc.), respectively. Half of them (50%) had grade III histology. According to an analysis of pathological stages of all breast cancers (stage 0 - IV), 5% were stage 0, 27% were stage I, 44% were stage II, 21% were stage III, and 3% were stage IV breast cancer, respectively. The mean tumor diameter was 2.5 cm (± 1.6 ; range 0.1-20 cm). The rates of lymphatic stages were pN0 50%, pN1 28%, pN2 15%, and pN3 7%, respectively. ER, PR, and HER-2 receptors were positive in 70%, 59%, and 23% of patients. A subtype analysis of tumors showed that 62% were type luminal A. This was followed by subtypes luminal B (15%), triple negative (15%), and HER-2 positive (8.5%).

Conclusion: As a conclusion patients with breast cancer in our breast cancer registry program were younger, and had more advanced disease, and worse prognostic factors than patients in developed countries.

Key words: Turkey, breast cancer, stages, pathology, molecular subtypes, hormone receptors, prognostic factors

ÖZET

Amaç: Meme kanseri, dünyada olduğu gibi, Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüm nedeni olan kanserdir. Ülkemizde meme kanseri olan kadınlara ait detaylı ve sistematik olarak hazırlanmış veriler bugüne kadar ortaya konulmamıştır. Bu makalede Türkiye’de 2005 tarihinden itibaren kullanımda olan ve Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF) yapısı içerisinde oluşturulan Ulusal Meme Kanseri Veritabanı’na (UMKVT) kayıtlı hastalarımıza ait klinik ve patolojik verilerin analizi ve tartışılması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: 1 Mayıs 2005 - 1 Mayıs 2011 tarihleri arasında veritabanına kaydedilen 13.240 hastaya ait yaş, menopozal durum, klinik ve patolojik evreler, histolojik tipler ve grad, tümör çapı, lenfatik tutulum, östrojen (ÖR), progesteron (PR) ve HER-2 reseptörleri ve moleküler alt tipler incelenen parametrelerdir.

Bulgular: Olguların %99’u kadın, %1’i erkektir. Kadın hastaların 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 %17’lik bir değerle maksimum düzeye ulaştığı, daha sonra azalarak 65-69 yaş grubunda %7,6’ya düştüğü daha sonra ise tekrar yükseldiği görülmektedir. Patolojik evrelere bakıldığında; %5’i evre 0, %27’si evre I, %44’ü evre II, %21’i evre III ve %3’ü evre IV meme kanseridir. 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 oluşturmaktadır. Bunların %50’sinde histolojik grad III’tür. Ortalama tümör çapı 2,5 cm’dir ($\pm 1,6$; aralık 0,1-20 cm). Lenfatik evreler: %50 pN0, %28 pN1, %15 pN2 ve %7 pN3’tür. Hastaların %70’inde östrojen (ÖR), %59’unda progesteron (PR), %23’ünde ise HER-2 reseptörü pozitif olarak saptanmıştır. 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.

Sonuç: Veritabanımıza kayıtlı hastalarımızın gelişmiş ülkelerdeki hastalara göre daha genç, daha ileri evrede meme kanserine sahip olduklarını ve prognostik faktörlerinin daha olumsuz olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar sözcükler: Türkiye, meme kanseri, evreler, patoloji, moleküler alt tipler, hormon reseptörleri, prognostik faktörler

Giriş

Kanser kontrolünde en önemli noktalardan biri, 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.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Vahit Özmen, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Phone / Tel.: +90 212 635 98 94 e-mail / e-posta: vozmen@istanbul.edu.tr

Received / Geliş Tarihi: 16.12.2013

Accepted / Kabul Tarihi: 06.01.2014

En eski ve modern kanser kayıt programı, 1929 yılında Hamburg'da oluşturulmuştur (1). 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 (2). National Cancer Institute'ye (NCI) bağlı The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, ABD nüfusunun yaklaşık %28'ini kapsayan kanser bilgilerini toplamakta ve yayınlamaktadır. Danimarka Kanser Kayıt Programı (The Danish Cancer Registry), Danimarka Kanser Derneği tarafından 1942 yılında kurulmuş olup, sadece bir şehri değil tüm ülke nüfusunu kapsayan ve mükemmel fonksiyonu olan bir programdır (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-World Health Organization), 1965 yılında özel bir kanser araştırma merkezi olarak International Agency for Research on Cancer'ı (IARC), 1966 yılında da Uluslararası Kanser Kayıt Birliği'ni [International Association of Cancer Registries (IACR)] kurmuştur (3). Bu kuruluş, IARC ile işbirliği yaparak, üye ülkelerin kanser kayıt programları oluşturmasına, kanser sıklığı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine hizmet etmeyi amaçlamıştır. Bugün, dünyada yaklaşık 200 nüfus tabanlı kayıt programı mevcuttur ve izlenmektedir.

Ülkemizde kanser kayıtçılığı için yapılan çalışmalar oldukça geç başlamıştır (4, 5). Kanser 1982 yılında ihbarı zorunlu hastalıklar arasında alınmış ve kayıt çalışmalarının yürütülebilmesi için 1983 yılında "Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı (KSDB)" kurulmuştur. Kanser kontrolünden sorumlu olan Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığının temel görevlerinden biri de kanser kayıtlarını kaliteli, güvenilir ve doğru bir şekilde toplamaktır.

13 Mart 1993 tarihinde İzmir Sağlık Müdürlüğü bünyesinde kurulan Kanser İzlem ve Denetim Merkezi (KİDEM), proje çalışmalarının koordinasyonu ile görevlendirilmiştir. KİDEM, 1995 yılında DSÖ, IARC ve IACR, 1997 yılında da Avrupa Kanser Kayıtçılar Ağı (ENCR) üyeliğine alınmıştır (4). 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 Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun (TMHDF) gerçekleştirdiği ve devam etmekte olan önemli projelerden biri de "Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanı"dır (UMKVT). Bu projenin hayata geçirilmesi için, federasyonumuz yönetim kurulu, Aralık 2004'te karar vermiş, programın yazılması ve uygulanması için profesyonel bir yazılım firması görevlendirilmiştir. Kayıt programına yazılım 1 Mayıs 2005 tarihinde başlamış ve programa Ağustos 2013 tarihine kadar 20.000'den fazla hastanın girişi yapılmıştır.

Bu çalışmada amaç, kayıt programına alınan hastalarımıza ait klinik ve histopatolojik özellikleri ortaya koymak, standart prognostik faktörleri belirleyerek bunları gelişmiş ve gelişmekte olan diğer ülkelerdeki verileri ile karşılaştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler

Veritabanı 576 parametre içeren bir bilgisayar yazılımı olarak tasarlanmış ve 1 Mayıs 2005 tarihinde uygulamaya konulmuştur. Kimlik, özgeçmiş, klinik bilgiler, histolojik tanı, cerrahi tedavi, patoloji, adjuvan

tedaviler ve takip kısımlarından oluşmaktadır. Bu makalede, 1 Mayıs 2005 ve 1 Mayıs 2011 tarihleri arasında bilgileri girilen 13.240 hastaya ait veriler analiz edilmiştir.

Veri Girişi ve Temizliği

TMHDF'ye bağlı merkezlerin veri tabanına prospektif (online) veya retrospektif olarak (offline) bilgi girişi yapmaları istenmiş, girilen veriler gözden geçirilerek, duplikasyonlar, uyumsuz ve uygun olmayanlar analiz dışında bırakılmıştır.

Bu çalışmada, hastaların cinsiyet, yaş, klinik ve patolojik evreleri, tümörün çapı, histolojik tipi ve gradı, patolojik evresi, östrojen (ÖR), progesteron (PR) ve HER-2 reseptörleri ve meme kanseri alt tiplerine göre dağılımları analiz edilmiştir. ÖR/PR \geq 1 değeri pozitif olarak kabul edilmiş, HER-2 pozitifliği için 3+ değeri veya şüpheli olgularda SISH veya KISH pozitifliği kabul edilmiştir.

İnvaziv kanserlerin histolojik tipleri Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği sınıflamaya, evrelendirme American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM 2002 versiyonuna göre, histolojik grad ise modifiye Scarff Bloom-Richardson sınıflandırmasına göre yapıldı (6, 7). Hormon reseptör (HoR) pozitif (ÖR/PR den en az biri pozitif olanlar) ya da HoR negatif (hem ÖR hem de PR negatif olanlar) olarak ayrıca sınıflandırma yapıldı.

Moleküler alt tipler; luminal A (ÖR veya PR pozitif + HER-2 negatif), luminal B (ÖR veya PR pozitif, HER 2 +), triple negatif (ÖR, PR ve HER-2 negatif) ve HER-2 pozitif (HER-2 grup; ÖR ve PR negatif, HER-2 +) olmak üzere 4 grup üzerinden yapılmış ve olgular buna göre analiz edilmiştir (8).

İstatistiksel Analiz

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 ve 1 Mayıs 2011 tarihleri arasında 24 ayrı sağlık biriminden toplam 13.420 meme kanseri olgusu kaydedildi (Tablo 1). Veri temizliği sonrasında doğrulanmış verilere sahip toplam 11.542 olgu bulunduğu saptandı. Her parametre için yeterli verisi olanlar değerlendirmeye alındı.

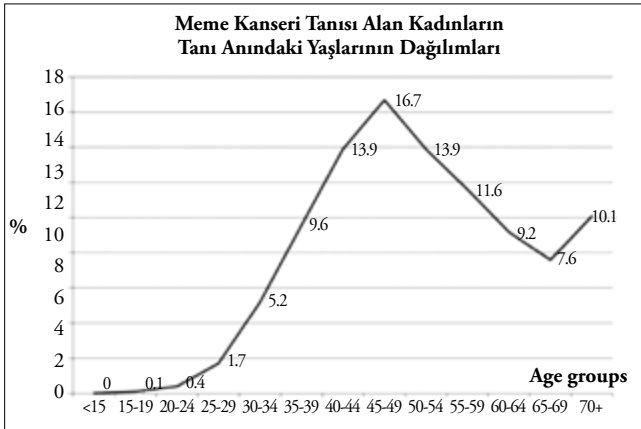
Hastaların 11.385'i (%99) kadın olup, ortalama yaş 51,6'dır (\pm 12,6; 12-97). Bunların %48'i 50 yaşın %17'si 40 yaşın altındadır. Ülkemizde meme kanseri sıklığının 50 yaşına kadar ciddi bir şekilde artış gösterdiği, bu artışın 45-49 yaş grubunda zirveye ulaştığı (%17), daha sonra azalarak 65-69 yaş arasında %7,6'ya düştüğü, 70 yaşından sonra ise yeniden %10'a yükseldiği görülmektedir (Resim 1). Olguların %45'i pre-menopozaldır.

İnvaziv meme kanserlerinin %79'unu invaziv duktal kanserler (İDK), %7,4'ünü invaziv lobüler kanserler (İLK), %9,8'ini mikst tip kanserler (İLK+İDK), geriye kalan %3,8'ini ise diğer histolojik tipler oluştur-

Tablo 1. Meme Kanseri Tanısı Alan Kadınların Tanı Anındaki Yaşlarının Dağılımları

Veri Girişi Yapan Merkez	Hasta Sayısı	%	Olguların veri setine ilk eklenme tarihi
1. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	4076	30.8	07.05.2005
2. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	3775	28.5	29.03.2007
3. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	1423	10.7	28.06.2005
4. Bursa MAMER Cerrahi Merkezi	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 Üniversitesi Tıp Fakültesi	300	2.3	22.03.2006
8. Dr. Savaş Koçak (bireysel)	267	2.0	10.04.2006
9. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	236	1.8	25.06.2009
10. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	167	1.3	28.10.2005
11. A. Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi	164	1.2	13.05.2009
12. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	163	1.2	21.02.2007
13. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	66	0.5	18.06.2009
14. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi	60	0.4	31.10.2005
15. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	39	0.3	29.04.2009
16. Güneydoğu Anadolu MD	24	0.2	10.03.2008
17. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi	13	0.1	16.04.2009
18. Diğerleri	18	0.12	14.12.2007
TOPLAM	13.420	100	

İU: İstanbul University; MF: Medical Faculty; MAMER: Breast Diseases Research Center; TTH: Teaching Hospital; BS: Breast Society



Resim 1. Tanı sırasındaki yaş gruplarına göre meme kanseri sıklığı (% olarak).

maktadır (Tablo 2). İDK saptanan olguların %52'si pN0 iken, İLK ve İMK tanılı olguların %41'i pN0 olarak bulundu ($p=0,0001$). Erken evre (evre I, II) İDK saptanan olguların oranı %76,5, erken evre İLK+İMK saptanan olguların oranı ise %68,5'tir ($p=0,0001$).

Klinik evreler: Evre 0 (DKİS) %3, Evre I %26, Evre II %54, Evre III %14 ve Evre IV %3 şeklindeydi. Kırk yaş altındaki kadınların evre III meme kanseri oranı %19 iken, 60-69 yaş arasındakilerde bu oran %12,7 olarak bulundu ($p<0,001$). Evre III hastalık sıklığı artan yaş ile birlikte azalırken, 70 yaş ve üzerinde tekrar bir artış gözlemlendi. Pre-menopozal hastalarda erken evre meme kanseri oranı menopozal hastalara göre daha düşüktü, ancak bu fark anlamlı değildi ($p>0,05$, Tablo 2).

Olgular ≥ 40 yaş ve < 40 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve patolojik tümör çaplarının bu gruplardaki dağılımı incelendi. 40 yaş altındaki kadınların T1 oranı %43 iken, ≥ 40 yaş kadınlarda bu oran %50 olarak bulundu ($p=0,0001$). Buna paralel olarak, T2 ve T3 tümörler, < 40 yaş kadınlarda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,0001$). Premenopozal kadınların %47'sinde, postmenopozal kadınların %49'unda pT1 saptandı ($p=0,059$, Tablo 3).

Patolojik lenfatik evreler: pN0 %50, pN1 %28, pN2 %15, pN3 ise, %7 olarak bulundu. pN0 hastalar en fazla ≥ 70 yaş grubundaydı. Olguların tanı sırasındaki yaşları arttıkça bölgesel lenfatik tutulumun azaldığı, dolayısıyla lenfatik evrelerin küçüldüğü görüldü ($p=0,0001$). 40 yaş altında invaziv kanser tanısı almış kadınların %44'ü pN0 iken, ≥ 40 yaş kadınların %51'inin pN0 olduğu saptandı ($p=0,001$). Premenopozal kadınların %47'si menopozal kadınların %53'ü pN0'dı ($p=0,018$).

Patolojik T1 olan hastaların %61'i pN0 iken, pT2-3 tümörlerde pN0 oranları (%42 ve %18) anlamlı olarak düşmekteydi ($p=0,0001$).

Patolojik evrelerin oranları sırası ile; Evre 0 %4,9, Evre I %27, Evre II %45, Evre III %21, Evre IV ise %3 olarak bulundu. Tanı sırasındaki yaş artışı ile birlikte patolojik evrede küçülme olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,011$).

Olgular ≥ 40 yaş ve < 40 yaş olarak iki gruba ayrıldı ve patolojik evrelerin bu gruplardaki dağılımı incelendi (Tablo 3). 40 yaş altındaki kadınlarda erken evre (Evre 0, I, II) meme kanseri oranı %71,5 iken, ileri evredeki (Evre III, IV) oran %28,5'ti. Kırk yaş ve üzerindeki olgularda ise erken ve ileri evre hastalık oranları sırasıyla %77,5 ve %22,5'ti ($p=0,005$).

Histolojik gradlar, HG I %5, HG II %45, HG III ise %50 bulundu. Olguların yarısında HG III tümöre rastlanırken, yaş ilerledikçe

Tablo 2. Hastalara ait özellikler

Hasta ve Tümör Özellikleri	Sayı (%)
Hasta Sayısı	11.542 (%100)
Erkek	157 (%1)
Kadın	11.385 (%99)
Medyan Yaş	51.6 (12-97 yaş)
<40 yaş hasta sayısı	1.950 (%17)
≥40 yaş hasta sayısı	9.435 (%83)
Menopoz Durumu bilinen hasta sayısı	5.471 (%100)
Premenopozal hasta sayısı	2.440 (%45)
Menopozal hasta sayısı	3.031 (%55)
Histopatolojisi bilinen hasta sayısı	4.510 (%100)
Duktal karsinoma in situ (DKİS)	223 (%4.9)
İnvaziv kanser	4.287 (%95.1)
Histopatolojik tipler	
İnvaziv duktal kanser	3.387 (%79)
İnvaziv lobüler kanser	317 (%7.4)
Mikst tip	425 (%9.8)
Diğerleri	18 (%3.8)
Histolojik Gradı bilinen hasta sayısı	6.336 (%100)
I	317 (%5)
II	2.851 (%45)
III	3.168 (%50)
Reseptör Pozitifliği	
ÖR	2383/3442 (%69)
PR	1867/3199 (%58)
HoR	2522/3328 (%75.8)
HER-2	391/1703 (%23)
Tanı Sırasında Patolojik Evreler	
Evre 0	184/3780 (%4.9)
Evre I	1007/3780 (%26.6)
Evre II	1696/3780 (%44.9)
Evre III	787/3780 (%20.8)
Evre IV	106/3780 (%2.8)
ÖR: Östrojen; PR: Progesteron; DKİS: Duktal karsinoma in situ; HoR: Hormon reseptör	

ters orantılı olarak HG azalmaktaydı (p=0,0001). Kırk yaşından genç hastalarda saptanan tümörlerin % 60'ı HG III iken, bu oran ≥40 yaş olgularda % 48'di(p=0,0001). pT1 hastaların % 44,5'inde HG III iken, tümör çapının artması ile birlikte HG III oranı artarak, pT2 'de %57'ye, pT3'de ise %61'e yükseldi (p=0,0001).

pN0 olguların % 51'inde, pN3 olanların ise % 71'inde HG III'tü (p=0,0001). HG I olguların sadece %30'unda lenfatik tutulum vardı. HG yükseldikçe bölgesel lenfatik tutulum oranı anlamlı olarak arttı (p=0,0001).

Hastaların %69'unda östrojen reseptörü (ÖR) pozitif. Bu oran, <40 yaş hastalarda %61'e düşüp, ≥40 yaş hastalarda %71'e yükseldi (p=0,0001). ÖR, pre-menopozal hastaların %66'sında, menopozdaki-lerin ise %73'ünde pozitif (p=0,0001).

Progesteron reseptörü (PR) %58 oranında pozitif olup, olgular ≥40 yaş ve <40 yaş olarak iki gruba ayrıldığında; <40 yaş hastaların %57'sinde, ≥40 yaş hastaların ise %59'unda pozitif olduğu görüldü (p>0,05, Tablo 3).

Hormon reseptörü (HoR) pozitifliği (hormon reseptörlerinden en az birinin pozitif olması) %76 bulundu. Kırk yaş ve üzerindeki olgularda HoR pozitifliği <40 yaş gruptan anlamlı olarak daha fazlaydı (% 77 ve % 71, p=0,005). pT1 olguların % 79'unda HoR pozitif. Ancak, tümör çapında görülen artış ile ters orantılı olarak, HoR pozitiflik oranı azalmaktaydı(p=0,0001). HoR pozitifliği pN0 olgularda %77 iken, pN3 hastalarda %69 olarak bulundu (p<0,029). HGI hastaların %94'ünde HoR pozitif. Ancak histolojik grad (HG) arttıkça, HoR pozitiflik oranı azalmaktaydı (p=0,0001).

Hastaların %23'ünde HER-2 ekspresyonu immünohistokimyasal analiz (FISH veya SISH testi) sonuçlarına göre pozitif. Bu oran genç (<40 yaş) hastalarda ve pre-menopozal olanlarda daha yüksek olmasına rağmen, fark anlamlı değildi (p>0,05). HER-2 pozitifliği, İDK histopatolojisine sahip olgularda %24,5; İLK+İMK olanlarda %14'tü (p=0,0001). ÖR pozitiflik oranı tüm hastalarda %70, İDK tanısı alanlarda %68, İLK+İMK tanısı alanlarda ise %78'dir (p=0,0001).

HER-2 pozitifliği tümör çaplarına göre farklılık göstermezken, lenfatik tutulum ve HG arttıkça anlamlı olarak arttı. pN0 olanların %20'sinde, pN+ olanların %26,5'inde (p=0,002), HGI olanların %10'unda HG3 olanların ise %28'inde HER-2 pozitif (p=0,0001).

Olguların moleküler alt tiplerin oranları şu şekildeydi: Luminal A %62, Luminal B %15, HER-2 Grup %8,5 ve Triple Negatif %15. Olguların tanı sırasındaki yaşları arttıkça tümörlerin Luminal A moleküler alt tipinde olma olasılığı arttı (p=0,006).

Yaş gruplarına göre moleküler alt tiplerin dağılımına baktığımızda, Luminal A tümörlerin % 64'ünün ≥40 yaş olgularda saptandığı görüldü. Ancak, Luminal B ve triple negatif gruptaki (TNG) tümörler ise <40 yaş olgularda daha yüksek orandaydı (p=0,044). pT1 olguların %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 alt tiplerde bulunan hastaların oranında azalma, HER-2 pozitif ve TNG hastaların oranında artış gözlemlendi (p=0,0001).

pN0 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.

HG I olan hastaların % 87'si Luminal A, %10'u Luminal B, %3'ü TNG moleküler alt tipinde bulundu. HG artışı ile birlikte Luminal A tümörlerin oranında azalma, Luminal B, HER-2 pozitif ve TNG gruplarındaki tümörlerin oranında artış görüldü (p=0,0001).

Tartışma ve Sonuçlar

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 (9-12).

Tablo 3. Yaş gruplarına (<40 yaş x≥40 yaş) göre özellikler

Hasta Özelliği	Toplam Sayı	<40 Yaş (%)	≥40 Yaş (%)	P değeri
Hasta Sayısı	11.385	%17	%83	
Patolojik T1 (<2cm)	3.167	%43	%50	p=0.0001
Patolojik N0	2.599	%44	%51	p=0.001
Patolojik Evre0,1,2	2.841	%71.5	%77.5	p=0.005
Histolojik Grad 3	3.212	%60	%48	p=0.0001
Reseptör Pozitifliği				
ÖR	3.442	%61	%71	P=0.0001
PR	3.199	%57	%59	p>0.05
HoR	3.328	%77	%71	p=0.005
HER-2	1.703	%26.5	%22.2	p<0.05
Moleküler alt tipler	1.692	%17	%83	
Lüminal A	1.054	%56	%64	p<0.05
Lüminal B	247	%19	%14	p<0.05
HER-2 Pozitif	144	%8	%8	NS
Triple Negatif	247	%17	%14	NS

ÖR: Östrojen; PR: Progesteron; DKİS: Duktal karsinoma in situ; HoR: Hormon reseptör

ABD'de meme kanseri tanısı alan kadınların %6,6'sı 40 yaşının altında, %33'ü 65 yaşının üzerindedir (13). Medyan meme kanseri yaşı ise 61 olup, hastaların %25'i premenopozaldır (13, 14). Bizim çalışmamızda genç yaş meme kanserli hasta oranı yüksek olup, ≤40 yaş meme kanserli hasta oranı %17, 65 yaş üstü hasta oranı %18, medyan yaş ise 51'dir. Yani, hastalarımızın medyan yaşı ABD'deki hastalardan 10 yıl daha küçüktür. Ayrıca, olgularımızın %45'i de premenopozaldır.

Genç yaş (≤40) meme kanserli hasta oranı, Asya ve Afrika ülkelerinde daha yüksek olup, %30'a ulaşmaktadır (15). 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 (16). ABD'de ise 40 yaş altı kadın nüfusu oranı %45 kadardır (14). Bu farklılık ülkemizde daha genç yaşta nüfusun yığıldığını ve buna bağlı olarak da rölatif bir şekilde genç yaş kanser oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Genç hastalarda tanı sırasında ileri evre meme kanseri saptanması, bunlarda tarama yapılmaması ve meme yoğunluğunun fazlalığı nedeniyle yanlış negatiflik oranının yüksekliğine bağlanmaktadır (17). Klinik Evre I ve III meme kanseri oranları ≤40 yaş hastalarımızda %21 ve %19 iken, 50-59 yaş grubunda %29 ve 13'tür. Bir başka ilginç sonuçta >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. İleri yaş grubunda hastalığın kabullenilmemesi ve memedeki kitlenin çoğunlukla ağrısız olması geç tanıya neden olmaktadır. Çünkü genel olarak kadınlarımızda, memedeki ağrısız kitlenin zararsız olduğu yönünde bir inanış vardır.

Benzer şekilde, ortalama tümör çapı, ≤40 yaş olanlarda 2,8 cm iken, 40-69 yaş grubunda 2,4 cm'ye düşmektedir. Yaş gruplarına göre patolojik tümör evrelerine baktığımızda da patolojik evre I meme kanseri oranı ≤40 yaş grubunda %22, 50-59 yaş grubunda %30, Evre III meme kanseri oranları ise ≤40 yaş grubunda %26, 50-59 yaş grubunda %19'dur.

Yukarıdaki bulgulara paralel olarak, genç yaşta meme kanseri olan hastalarda, aksilla pozitifliği daha fazla, HG daha yüksek, ÖR ve PR pozitifliği daha düşük, HER-2 pozitifliği ise daha yüksektir (17-20). Veritabanımızda, ≤40 yaş hastalarda pN0 %44, HG3 oranı %60, ÖR pozitifliği %61, PR pozitifliği %57, HER-2 pozitifliği %26,5 iken, daha ileri yaş gruplarında pN0 %60, HG3 oranı %44, ÖR pozitifliği %71, PR pozitifliği %59 ve HER-2 pozitifliği %23'tür.

Premenopozal hastalarda, meme dansitesinin fazla olması ileri evrede tanı konulmasına neden olmaktadır (21, 22). Premenopozal hastalarımızda klinik Evre I ve pN0 meme kanseri oranları %24,5 ve %47 iken, menopozdakilerde %27,2 ve %53'tür. Bunlarda menopozdakilere göre ÖR pozitifliği daha düşük (%66 ve %73), PR pozitifliği biraz daha yüksektir (%61 ve %58). Moleküler alt tiplere göre kıyaslandığında, her iki grupta Lüminal A ve B meme kanseri oranları birbirine yakın, HER-2 pozitif (%10 ve %7) ve triple negatif (%16 ve %13) meme kanseri oranları premenopozal grupta daha yüksektir.

Toplum tabanlı organize taramanın yaygınlaşması, 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 (23). Bugün DKİS genellikle non-palpabl olarak farkedilmekte ve yeni tanı konulmuş meme kanserlerinin %20-25'ini teşkil etmektedir (23). Ülkemizde mamografi ile toplum tabanlı organize taramanın yapılamaması nedeniyle, veri tabanımızdaki 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 meme kanserli olguların %21'i DKİS, %61'i ise evre I meme kanseridir (24). Ayrıca, bu prospektif klinik çalışmada tanı konulan meme kanserli hastaların %48'i 40-49 yaş grubunda olup, bu sonuç KSDB'nin ülkemizde 50-69 yaş olan tarama aralığını 2012 yılından itibaren 40-69 yaş olarak değiştirmesine neden olmuştur.

Meme kanserinin histolojik tipleri arasında en sık olarak "invaziv duktal karsinomlar" görülmekte olup, değişik serilerde invaziv meme kanserlerinin %49 ila %75'ini teşkil etmektedir (25-28). Bizim serimizde histolojik meme kanseri tipleri şu şekildedir; İDK %79, İLK %7, İMK %10, diğer özel histolojik tipler ise %4 kadardır. İLK'larda pozitif ÖR ve PR ekspresyonu İDK'lu olgulardan daha yüksek oranda bulunmaktadır (25-28). Hormon replasman tedavisinin özellikle İLK histolojisindeki tümörlerde artışa yol açmasının bir nedeninin hormon reseptörü ekspresyonundaki artış olduğu düşünülmektedir (29). Yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde, veritabanımızda İLK veya İMK histopatolojik tanısı almış olan olguların ÖR pozitiflik oranı (%78), İDK tanılı gruptan (%68) anlamlı olarak daha fazladır (p=0,0001).

Tanı sırasında pN0 oranı İDK tanısı almış hastalarımızda %52 iken, İLK+İMK tanısı almış hastalarda %41 olup, literatürle benzerlik göstermemektedir (30). Çalışmamızda patolojik evrelere bakıldığında da, 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.

İnvaziv meme kanserli olguların %20-30'unda görülen HER-2 pozitifliğinin genel sağkalım ve hastalısız sağkalımda kısalma ve kemo-terapiye azalmış yanıt ile ilişkili olduğu bilinmektedir (31). Çeşitli çalışmalarda, İLK olgularının sıklıkla ÖR,PR pozitif, HER-2 negatif, bcl-2 pozitif ve p53 negatif oldukları gösterilmiştir (32). 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 bulunmuştur (p=0,0001). İDK tanılı olgularda HER-2 pozitifliği oranı %24,5 iken, bu oran İLK veya İMK tanılı olgularda %14'tür(p=0,0001).

Gelişmiş ülkelerde ortalama tümör çapı 10mm civarında, non-palpabl meme kanseri oranı ise %50 kadardır (33). Veritabanımızdaki hastalarda ortalama tümör çapı 25mm olup, tümör olguların %9,5'inde ≤1cm, %48'inde ≤2 cm, %46'sında 2-5 cm arasında, %6'sında ise >5cm'dir. pT1 oranı, ≤40 yaş grubunda %43, >40 yaş grubunda ise %50 bulunmuştur. Tümör çapı arttıkça aksiller tutulum oranı da artmaktadır. Nemoto ve arkadaşlarının çalışmasında (34), 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. Tümör çapı ile HG arasında da paralel bir ilişki olup, tümör çapı arttıkça HG artmaktadır. HG3 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 negatif bir ilişki bulunduğu saptanmıştır (35, 36). Hastalarımız 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.

Patolojik tümör çapı ve HER2 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıdaki çalışmada, tümör çapının artması ile birlikte HER-2 pozitifliğinin arttığı bildirilmektedir (35, 36). Kong ve arkadaşları (35) çalışmasında, tek değişkenli analizde serum HER-2 yüksekliği, ≥2 cm tümör çapı, yaş (<35), menopozal durum, evre III meme kanseri, lenf nodülü tutulumu ve ER/PR negatifliği ile ilişkili bulunurken, çok değişkenli analizde, serum HER-2 değeri yükseldikçe genel sağkalım ve

hastalısız sağkalım süresinde azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamız da kısmen bu bulguları desteklemektedir. HER-2 pozitifliği pT1 kanserlerde %21,5 iken, pT2'de %25'e çıkmıştır.

Gelişmekte olan ülkelerde meme kanserinin daha genç yaşta görüldüğü, daha ileri evrede tanı konulduğu, HG3 ve triple negatif meme kanseri oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (9, 10, 15, 36, 37). Ulusal Meme Kanseri Veritabanımızdaki hastalarda HG1 oranı %5, HG2 %45, HG3 ise %50 kadardır. Yani hastaların yarısında Afrikan/Amerikan ırkında olduğu kadar yüksek düzeyde HG vardır (37). Yaş gruplarına göre dağılımına baktığımızda literatür bulgularına benzer olarak, daha genç hastaların daha yüksek HG'ye sahip olduklarını görüyoruz (13, 38-40). Kırk yaş altındaki hastalarımızda HG1 oranı 60-69 yaş grubundakilerin yarısı kadar, HG3 oranı (%60) ise 60-69 yaş grubundan %16 daha fazladır. 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.

Çalışmalar, HG ile HER-2 pozitifliği arasında doğru bir ilişki olduğunu, HG arttıkça HER-2 pozitifliğinin anlamlı bir şekilde arttığını göstermektedir (41-43). Hoff ve arkadaşları (43) klinik çalışmasında, HG1 olan hastalarda HER-2 pozitifliği oranı <%1 olarak bulunmuştur. Bizim serimizde de HER-2 + olan hastalarımızın ancak %2'sinde HG1 iken, %28'inde HG2, %70'inde ise HG3'tür.

Gelişmiş ülkelerde meme kanseri tanısı alan hastalarda HR pozitifliğinin gelişmekte olan ülkelerdeki hastalardan daha yüksek olduğu bilinmektedir. Gerçekten ABD'de meme kanseri tanısı almış 360.933 olgu değerlendirildiğinde, ÖR pozitifliği beyaz ırkta %79, Asya ırkında %72, Afrika'lılarda %63 olarak bulunmuştur (37). Progesteron reseptörü pozitifliği de benzer olarak beyaz ırkta %68, Asyalılarda %62, Afrikalılarda ise %53'tür. 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.

Veri tabanındaki Luminal A, B, HER-2 ve TNG moleküler alt tip oranları sırasıyla %62, %15, %8 ve %15'tir. Bu oranlar, batı toplumundaki oranlarla karşılaştırıldığında bizde HER-2 ve TNG moleküler alt tiplerin daha düşük olduğu görülmektedir (44). Genç hastalarımızda (≤40 yaş) 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 yaşta 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.

Moleküler alt tiplerdeki HG düzeylerine bakıldığında, triple negatif ve HER-2 + meme kanserinde HG'nin daha yüksek olduğu görülmektedir (44, 45). 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 (45). 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 grupta HG1 olan hasta bulunmamaktadır. 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 (45) bulgularına benzerlik gösterse de, bizim tüm moleküler alt tip gruplarımızda HG3

oranlarının gelişmiş ülkelerdeki oranlardan daha 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.

Moleküler alt tiplerin analiz edildiği bir çalışmada, Luminal A grupta tümör çapının daha küçük, multifokalite, nodal tutulum ve lenfovasküler invazyonun daha az olduğu görülmüştür (45). Spitalde arkadaşları (45) 1214 hastaya ait moleküler alt tipleri karşılaştırmış, ortalama tümör çapı Luminal A ve B'de 19.6mm, HER-2 pozitif grupta 22,6 mm, TN grupta ise 26 mm bulunmuş olup, aradaki anlamlı bulunmuştur. Bizim hastalarımızda pT1 oranı Luminal A'da %51, Luminal B'de %50, TNG'de %41, HER-2 grubunda ise %37,5'tir. Tümör çapı büyüdükçe Luminal A ve B oranları azalmakta, HER-2 ve triple negatif oranları artmaktadır. pT3 kanserlerde HER-2 ve TNG moleküler alt tipler %100 civarında artış göstermiş olup, bu bulgular küçük tümör çapına sahip olan hastalarda daha iyi bir prognoz olduğunu gösteren diğer çalışmalara uymaktadır (44, 45). Hastalarımızın pN0 oranlarına gelince; Luminal A'da %55, Luminal B'de %49,7; HER-2+te %39,6, triple negatif'te ise %59,7'dir. Bu görünüm, HER-2+ gruptakilerin bölgesel yayılım riskinin TNG'den daha fazla olduğunu göstermektedir.

Premenopozal kadınlarda TN meme kanseri oranı daha yüksektir (43-45). Bir çalışmada TN meme kanserlerinin %37'si premenopozal kadınlarda saptanmışken, HER-2+ olanların %13'ü, Luminal A olanların %23'ü premenopozaldır (45). Bizim çalışmamızda Luminal A, B ve HER-2+ grupları arasında menopozal durum açısından anlamlı bir fark görülmezken, TN meme kanseri oranı premenopozal olanlarda %16,3; menopozdakilerde %13,2 olarak bulunmuştur.

HER2+ moleküler alt grupta tümör proliferasyonu yüksek olup, bu hastaların %75'i yüksek gradlı, %40'dan fazlası ise, p53 geni mutasyonuna sahiptir (44, 45). Tüm meme kanserlerinin %5-10'unu teşkil ederler. Çalışmamızda, hastaların %8,5'i HER-2+ grubunda yer almaktadır. Tümör çapının büyük, aksiller tutulumun fazla olması, bu alt grupta prognozun kötü olmasına neden olmaktadır (44, 45). Veritabanımızdaki hastalarımızda da tümör çapının artması, HER2+ grubundaki hasta sayısını artırmaktaydı. pT1 olanların %6,4'ü, pT2'lerin %10'u, pT3 olanların ise %11,2'si bu grupta bulundu. Benzer şekilde, HER-2 grubunda olup, pN0 olanların oranı %6 iken, pN3 olanların oranı bunun 3 katıydı (%18).

Hastaların %7-30 kadarı triple negatif moleküler alt tipte olup, genç yaşta (<40 yaş), premenopozal olanlarda ve Asya/Afrika ırkındaki kadınlarda TN grup oranı daha yüksektir (43-45). Veritabanımızdaki hastalarımızın TN grupta olanların oranı %14,6 olup, bu oran Asya ve Afrika ırkından daha düşük, bazı gelişmiş ülkelerdeki değerlerden daha yüksektir. Genç meme kanserli kadınlarımızda (≤40 yaş) TN meme kanserli hasta oranı %17,4 iken, bu oran >70 yaş olanlarda bunun yarısından azdır (%8,6).

Sonuç olarak veritabanımıza kayıtlı hastalarımızın gelişmiş ülkelerdeki hastalara göre daha genç, daha ileri evrede meme kanserine sahip olduklarını ve prognostik faktörlerinin daha olumsuz olduğunu söyleyebiliriz.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: N / A.

Acknowledgements: We would like to thank Dr.Nilüfer Özyayın for the statistical analysis of the data, and Dr.Bahadır Güllüoğlu, Sarah Özmen and Dr. Tolga Özmen for participation in preparation and writing of this manuscript.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: N / A.

Teşekkür: Bu çalışmada verilerin istatistiksel analizlerini yapan Dr. Nilüfer Özyayın'a, projenin hazırlanmasında ve yazılmasında emeği geçen Dr. Bahadır Güllüoğlu, Sarah Özmen ve Dr. Tolga Özmen'e teşekkür ederim.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. Ozmen V. Breast Cancer in Turkey. İstanbul: Yelken Basım Yayın Sanayi ve Ticaret Ltd. Sirketi, 2013.
2. Wagner G. History of cancer registration. 1991. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp95/sp95-chap2.pdf>
3. 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; 127:2893-2917. (PMID: 21351269) [CrossRef]
4. Eser SY. Cancer registry and cancer data centers. In: Murat Tuncer, ed. *Cancer Control in Turkey*. Ankara: Onur Matbaacılık, 2008.
5. Ozmen V. Breast cancer in Turkey and in the world. *J Breast Health* 2008; 4:6-12.
6. 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*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins, 2010.
7. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, chapter 32, Springer, Berlin, Germany, 7th edition, 2010. Available from: URL: <http://www.scribd.com/doc/41422083/Complete-AJCC-Cancer-Staging-Manual-7e-Text>.
8. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, Dressler LG, Gerads J, Millikan RC. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6100-6110. (PMID: 21169259) [CrossRef]
9. 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.
10. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/all.asp>
11. <http://seer.cancer.gov>
12. 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. (PMID: 11165134) [CrossRef]
13. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol* 2009; 36:237-249. (PMID: 19460581) [CrossRef]
14. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010*. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/f861009final90809pdf.pdf>.

15. Agarwal G, Pradeep PV, Aggarwal V, Yip CH, Cheung PSY. Spectrum of Breast Cancer in Asian Women. *World J Surg* 2007; 31:1031-1040. (PMID: 17387549) [[CrossRef](#)]
16. www.tuik.gov.tr
17. 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; 26:3324-3330. (PMID: 18612148) [[CrossRef](#)]
18. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjöström-Mattson J. Breast cancer in very young women. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:1030-1037. (PMID: 21937191) [[CrossRef](#)]
19. 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; 97:30-39. (PMID: 12491502) [[CrossRef](#)]
20. 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 deregulation seen in human breast tumors. *PLoS One* 2008; 3:e1373. (PMID: 18167534) [[CrossRef](#)]
21. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, Durand JC, Pouillart P, Magdelenat H, Fourquet A. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341:1039-1043. (PMID: 8096955) [[CrossRef](#)]
22. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. 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; 12:888-894. (PMID: 8164038)
23. Lari SA, Kuerer HM. Kuerer. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: A systematic review. *J Cancer* 2011; 2:232-261. (PMID: 2155238) [[CrossRef](#)]
24. Ozmen V, Ozkan-Gurdal S, Kayhan A, Ozaydin N, Cabioglu N, Ozcinar B, Aribal E. Successful results of a population-based organized mammography screening program in a developing country: The Turkish experience. December 10-14, 2013, San Antonio Breast Cancer Symposium 2013, San Antonio, Tx, USA.
25. Ozmen V. İnvaziv duktal karsinom. In: Cem Terzi, ed. *Türk Cerrahi Derneği Temel ve Klinik Cerrahi Kitabı*. Available from: URL: <http://www.tcdcerrahi.org/fulltext.php?id=340>
26. 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; 38:399-406. (PMID: 22440741) [[CrossRef](#)]
27. 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; 57:897-902. (PMID: 15333647) [[CrossRef](#)]
28. 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. (PMID: 16533603) [[CrossRef](#)]
29. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander 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; 356:1670-1674. (PMID: 17442911) [[CrossRef](#)]
30. 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; 128:429-435. (PMID: 21562708) [[CrossRef](#)]
31. 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; 28:92-98. (PMID: 19933921) [[CrossRef](#)]
32. 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. (PMID: 21685036) [[CrossRef](#)]
33. 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; 132:675-682. (PMID: 22119939) [[CrossRef](#)]
34. 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; 45:2917-2924. (PMID: 7388735) [[CrossRef](#)]
35. García-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; 95:123-129. (PMID: 16755295) [[CrossRef](#)]
36. Mise I, Vucić M, Maricević I, Sokcević M, Curčić-Jurić S. Histologic subtypes of invasive lobular carcinoma in correlation with tumor status and hormone receptors. *Acta Clin Croat* 2010; 49:275-281. (PMID: 21462816)
37. 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. (PMID: 20459777) [[CrossRef](#)]
38. 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. (PMID: 7999467)
39. Fournier 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; 104:1575-1579. (PMID: 16134178) [[CrossRef](#)]
40. Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2011; 365:1025-1032. (PMID: 21916640) [[CrossRef](#)]
41. Ivkovic-Kapild 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. *In Vivo* 2007; 21:673-638. (PMID: 17708365)
42. Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4745-4754. (PMID: 11156229)
43. 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. [[CrossRef](#)]
44. 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.
45. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni 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; 20:628-635. (PMID: 19074747) [[CrossRef](#)]