Araştırma Makalesi / *Research Article*

İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi (Medical Journal of İzmir Hospital) 25 (2): 71-77, 2021

MEME KANSERİ GELİŞİMİNDEKİ PROGNOSTİK FAKTÖRLER: ERKEN VE GEÇ EVRE KANSERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

THE PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCER DEVELOPMENT: COMPARISON OF EARLY AND ADVANCED STAGE

Cenk ŞİMŞEK Murat KARATAŞ Baha ZENGEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İZMİR

Anahtar Sözcükler: Meme Kanseri, prognostik faktörler, tümör belirteçleri
Keywords: Breast cancer, prognostic factors, tumor markers

Yazının alınma tarihi: 19.03.2021 Yazının kabul tarihi: 10.05.2021 Online basım:21.05.2021

ÖZ

Giriş: *Meme Kanseri, dünya çapında kadınlarda görülen en sık kanser olmakla birlikte aynı zamanda kanser nedeniyle ölümün de en sık nedenidir. Meme kanserinde erken tanı hayat kurtarıcıdır. Tanı anında hastaların erken veya geç dönem tümöre sahip olduğunun ön görülmesi tedaviyi daha iyi yönlendirecektir. Bu çalışmanın amacı meme kanseri olan hastalarda evreye göre çeşitli klinik, patolojik özelliklerin değişimin değerlendirilmesidir.*

Gereç ve Yöntem: *Ocak 2010-Ocak 2020 yılları arasında takip edilen, toplam 798 Meme kanseri tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Bilinen risk faktörlerinden olan; cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, yağlı tip beslenme, menopoz durumu, menarş yaşı, gebelik, doğum ve emzirme durumu,aile hikayesi,önceki meme hastalığı hikayesi, daha önce meme kanseri tanısı, oral kontraseptif ilaç kullanımı, hormon replasman tedavisi hikayesi, mamografide dens meme dokusu olma durumu ve diyabet varlığı meme kanseri konsey formlarından ve hasta dosyalarından retrospektif olarak taranıp,kaydedildi.*

Bulgular: *Hastaların 528'i (%66.2) erken evre ve 270'i (%33.8) ileri evre meme kanseri grubunda idi. İnvazif meme kanseri erken evre tümörlü hastaların %80.6'sında (n=426) ve ileri evre tümörlerin %70.7'inde (n=200) mevcuttu. İnflamatuvar tipte meme kanseri erken evre kanseri olan hastalar arasında yoktu ancak ileri evre tümörü olan hastaların 4'ünde (%1.7) mevcuttu (p<0.001). Ortanca CEA düzeylerine bakıldığında erken evre meme kanserlerinde 2.05 (0.37-79.48) IU/mL; ve ileri evre kanserlerde 58.02(0.55-47.3) IU/mL olarak bulundu (p=0.046). Ortanca CA15-3 düzeyleri erken evre tümörlerde ileri evre tümörlere göre anlamlı olarak az bulundu [14 (3.4-656)IU/ml vs 16.6(5.2-229.4)IU/mL; p=0.010]. Kısaca; ileri evre tümörlerde daha fazla premenopozal kadın mevcuttu [112 (%42.7) vs 189 (%36.6); p=0.022]. Ayrıca östrojen reseptör yoğunluğu erken evre tümörlerde daha fazlaydı [%82.1 vs %76.3; p=0.004]. P-53 gen mutasyonu erken evre geç evre tümörlerde sırasıyla 328 (%71.8) ve 132 (%68.8) olarak izlendi (p=0.002).*

Sonuç: *Sonuç olarak preoperatif dönemde hastaların tümör belirteçleri yüksek ise ve tru-cut biyopside östrojen reseptörü düşük ve c-erb-b2 yoğunluğu yüksek ise ileri evre tümörle karşılaşma ihtimali yüksektir.*

SUMMARY

Introduction: *Breast cancer is globally the most frequent cancer among women and it is the most frequent cause of cancer related death. Early diagnosis of breast cancer is life saving. Prediction of the stage of the tumor at the diagnosis will help the management of these patients. The aim of the present study is to evaluate the clinical and pathologic characteristics of patients with breast cancer according to the stage of the disease.*

Material and Method*: From January 2010 to January 2020, a total of 798 patients with breast cancer who were treated in our institute were included in the study. Gender, age, BMI, parity, births, breast feeding status, family history, previous breast disease, previous breast cancer diagnosis, oral contraceptive or hormonal replacement therapy use, the breast pattern in mammography, presence of diabetes were retrospectively analyzed from the patient database.*

Results: *Among the patıents 528 (66.2%) were early and 270 (33.8%) patients were advanced stage breast cancers. Invasive breast cancer was present in 80.6% (n=426) and 70.7% (n=200) of the patients with early and late stage breast cancer; respectively. Inflammatory breast cancer was not present in early stage breast cancer patients and was present in 4 patients (1.7%) with advanced stage breast cancer (p<0.001). Median CEA level in patients with early and advanced stage breast cancer were 2.05 (0.37-79.48) IU/mL and 58.02(0.55-47.3) IU/mL; respectively (p=0.046). Median CA 15-3 level in patients with early and advanced stage breast cancer were 214 (3.4-656)IU/ml and 16.6(5.2-229.4)IU/mL; respectively (p=0.010). There were more premenopausal women in the advanced stage breast cancer population [112 (42.7%) vs 189 (36.6%); p=0.022]. Estrogen receptor positivity rate were higher in patients with early stage breast cancer [82.1% vs 76.3%; p=0.004]. P-53 mutation was higher in patients with early stage breast cancer [328 (71.8%) vs 132 (68.8%) ; p=0.002].*

Conclusion: *In conclusions, menopausal status of the patient, serum tumor markers, estrogen receptor status and c-erb-b2 density in the tru-cut biopsy will provide necessary information regarding the possibility of the stage of the disease and will guide the proper management.*

GİRİŞ

Meme Kanseri,dünya çapında kadınlarda görülen en sık kanser olmakla birlikte aynı zamanda kanser nedeniyle ölümün de en sık nedenidir. Ayrıca meme kanseri, akciğer kanserinden sonra tüm dünyada görülen ikinci en sık kanserdir (1,2). Meme karsinomu tanısındaki artışın mamografi gibi tarama tetkiklerinin geniş kullanım alanı bulmasına ve toplumsal eğitim programlarının etkinliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (3). Böylece vakaların çoğu daha 2 cm'den küçük ve/veya in-situ evredeyken yakalanmaktadır (4). Tanı ve tedavideki ilerleme ile beraber meme kanserinden korunma stratejileri ve kanser gelişiminde artmış riskin belirleyicilerine ilgi artmıştır. Yeni teşhis alan meme kanserlerinin büyük bir kısmı menarş yaşı, ilk doğum yaşı, menopoz yaşı, emzirme ya da proliferatif meme hastalıkları gibi risk faktörleriyle açıklanabilirken yaklaşık %10'u pozitif aile anamneziyle açıklanabilmektedir. Beslenme, çevresel faktörler veya demografik faktörler ise yine tam olarak ispatlanmamış da olsa ilişkili görünmektedir (2).

Meme kanseri insidansı Amerika, Avustralya ve Avrupa kıtalarında yüksek iken güney Asya ve Afrika kıtalarında ise düşük olarak görünmektedir. İnsidanstaki bu değişiklikler endüstrileşmedeki farklara bağlı olarak meydana gelen diyette yağ alım oranındaki farklar, vücut ağırlığı, menarş ve menopoz yaşı, gebelik sayısı, ilk gebelik yaşı, emzirme gibi sosyal faktörlere bağlanmaktadır (5).

Mortalite oranlarına baktığımız zaman ise 1970'lerden itibaren düşüş görünmektedir(6). Mortalite oranlarındaki düşüş, artmış görüntüleme sayılarına ve adjuvan tedavideki gelişmelere bağlıdır (7). Erken tanı konulduğunda yani mamografi taramaları yapıldığında, erken tedavi meme kanserinde hayat kurtarır (8).

Ülkemizde meme kanseri insidansı batı toplumlarına göre nispeten düşüktür. Ancak iç göç, eğitim ve batılı tipi yaşam tarzının yaygınlaşması meme kanseri riskini artırmaktadır. Bütün bu bunların ışığında; insidansı, morbitide ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle meme kanserinin ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini söylemek mümkündür. Bu nedenle meme kanseri risk faktörlerinin belirlenmesi, erken tanı ve tedavi programlarının uygulanması ile hem morbidite ve mortalitede hem de tedavi maliyetinde azalma sağlanabilecektir.

Çalışmamızda 2010-2020 yılları arasında kliniğimizde meme kanseri tanısı almış 798 hasta retrospektif olarak incelenmiş olup, ileri evre meme kanseri yönünden risk faktörleri ortaya konmuştur. Bu sayede bölgemiz lokal risk faktörlerinin global verilerle karşılaştırılıp, meme kanseri taramada ulusal kararlar alınmasında katkı sağlamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010-Ocak2020 yılları arasında SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Genel Cerrahi Kliniği'ne başvuran ve takip edilen, toplam 800 Meme kanseri tanılı kadın hasta çalışma için değerlendirildi. Araştırma parametreleri eksik olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Bilinen risk faktörlerinden olan; cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi (BKI), sigara kullanımı, alkol kullanımı, yağlı tip beslenme, menopoz durumu, menarş yaşı, gebelik, doğum ve emzirme durumu, aile hikayesi, önceki meme hastalığı hikayesi, daha önce meme kanseri tanısı, oral kontraseptif ilaç kullanımı, hormon replasman tedavisi hikayesi, mamografide dens meme dokusu olma durumu, diyabet varlığı meme kanseri konsey formlarından ve hasta dosyalarından retrospektif olarak taranıp, kaydedildi. Çalışmaya ait onay İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesi'nden alındı(30/12/20 -Karar No: 03)

Hastalar patolojik tanılarına göre erken evre (in situkarsinom, evre I ve II) ve ileri evre (> evre III) olarak iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel Yöntem

Devamlı değişkenlerin dağılımı Kolmogov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım elde edilemediği için devamlı değişkenler ortanca (Min-Max) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler etkilenen hasta sayısı ve popülasyon yüzdesi olarak ifade edildi. Kategorik veriler Ki kare testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenler normal dağılmadığı için Mann-Whitney U test yapıldı. P değeri 0.05'den küçük ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Devamlı değişkenler için ROC analizi yapıldı ve kategorik verilere çevrildi. Risk faktörü analizi için multivariant lojistik regresyon analizi yapıldı. Tüm istatiksel analizler Statistical Package for Social Sciences software v 20'de yapıldı (SPSS, IBM, USA)

BULGULAR

Hastaların 528'i (%66.2) erken evre ve 270'i (%33.8) ileri evre meme kanseri grubunda idi. Grupların yaş dağılıma bakıldığında erken ve geç evre gruptaki hastalarda sırasıyla 61.5 (44.6-91.4) ve 62.4 (42.9-82.9) yıldı (p=0.17). Vücut kitle indekslerinin erken ve geç evre meme kanseri hastalarındaki dağılımı sırası ile 29 (15-51) ve 28 (18-50) kg/m^2 (p=0.59). Hastaların ortanca menarş yaşları erken ve ileri evre kanserlerde sırası ile 13 (10-18) ve 14 (11-17) yaş olarak bulundu (p=0.83). Hastaların gebelik yaşı erken ve geç evre meme kanseri gruplarında sırasıyla 21 (13-39) ve 20 (15-36) yıldı (p=0.85). Ortanca gebelik sayıları erken ve ileri evre meme kanseri gruplarında sırasıyla, 4 (1-15) ve 4 (1-10) adetti. Hastaların ortanca doğum sayıları erken ve ileri evre kanserli gruplarda sırasıyla 2 (1-9) ve 2 (1-8) idi (p=0.15). Emzirme süreleri erken ve ileri evre tümörlerde sırasıyla 30 (1-190) ve 30 (1-144) gün arasında değişmekteydi (p=0.5). Or-tanca menopoz yaşı erken ve ileri evre tümör-lerde sırasıyla 48 (32-56) ve 48 (35-55) yaş idi (p=0.46).

İnvazif meme kanseri erken evre tümörlü hastaların %80.6'sında (n=426) ve ileri evre tümörlerin%70.7'inde (n=200) mevcuttu. İnflamatuvar tipte meme kanseri erken evre kanseri olan hastalar arasında yoktu ancak ileri evre tümörü olan hastaların 4'ünde (%1.7) mevcuttu (p<0.001). Ortanca karsinoembriyonik antijen düzeylerine bakıldığında erken evre meme kanserlerinde 2.05 (0.37-79.48) IU/mL; ve ileri evre kanserlerde 58.02(0.55-47.3) IU/mL olarak bulundu (p=0.046). Ortanca Ca 15-3 düzeyleri erken evre tümörlerde ileri evre tümörlere göre anlamlı olarak az bulundu [14 (3.4-656)IU/ml vs 16.6(5.2-229.4)IU/mL; p=0.010].

Hastaların diğer klinik, patolojik bulguları Tablo-1'de özetlenmiştir. Kısaca; ileri evre tümörlerde daha fazla pre-menopozal kadın mevcuttu [112 (%42.7) vs 189 (%36.6); p=0.022]. Ayrıca östrojen reseptör yoğunluğu erken evre tümörlerde daha fazlaydı [%82.1 vs %76.3; p=0.004]. P-53 gen mutasyonu erken evre geç evre tümörlerde sırasıyla 328 (%71.8) ve 132 (%68.8) olarak izlendi (p=0.002). Buna karşın ileri evre tümörlerde daha fazla Cerb-B2 yoğunluğu tespit edildi (%57.5vs %45.3; p= 0.002). Multivaryant lojistik regresyon analizinde ileri evre tümör gelişimi açısından özgün bir risk faktörü saptanamadı.

Tablo 1. Hastaların klinik, demografik ve patolojik özelliklerinin özeti.

	Erken Evre (n=528)	İleri Evre (n=270)	P-değeri
Kadın cinsiyetin dağılımı	528 (%66.2)	270 (%33.8)	NA
Sigara içenler	241 (%57.2)	119 (%58.3)	0.79
OKS ve /veya HRT kullananlar	303 (%50.5)	140 (%51.6)	0.46
Ailede meme kanseri hikayesi olanlar	136 (%30.0)	60 (%26.7)	0.36
Premenopozal/ Postmenopozal	189 (%36.6)/30 (%6)	112 (%42.7)/27 (%10)	0.022
Geçirilmiş meme cerrahisi	385 (%44)	212 (%44.9)	0.15
Premalign lezyonlar			
DCIS	261 (%52)	116 (%51.6)	0.98
LCIS	14 (%2.8)	6 (%2.7)	
DCIS ve LCIS	6 (%1.2)	2 (%0.9)	
Alkol alışkanlığı	1 (%0.3)	1 (%0.6)	0.64
Benign lezyonların varlığı	28 (%8.5)	7 (%4)	0.059
Meme yoğunluğu			
Tip A	46 (%14.8)	28 (%17.1)	
Tip B	135 (%43.4)	67 (%40.9)	0.16
Tip C	98 (%31.5)	42 (%25.6)	
Tip D	32 (%10.3)	27 (%16.5)	
Önceden kanser varlığı	10 (%3)	8 (%4.6)	0.65
Östrojen reseptörleri			
Negatif	92 (%17.9)	52(%23.7)	
1+	58(%11.3)	20 (%9.1)	0.004
2+	73 (%14.2)	49 (%22.4)	
3+	290 (%56.5)	98 (%44.7)	
Progesteron reseptörleri			
Negatif	121 (%24)	70 (%31.5)	
1+	59 (%11.7)	28 (%12.6)	0.16
2+	77 (%15.3)	35 (%15.8)	
3+	247 (%48.8)	89 (%40.1)	
C-ERB-2			
Negatif	278 (%54.7)	94 (%42.5)	
1+	64 (%12.6)	33 (%14.9)	0.002
2+	73 (%14.4)	28 (%12.7)	
3+	93 (%18.3)	66 (%29.9)	
P-53 pozitif olgular	328 (%71.8)	132 (%68.8)	0.002
K-67 pozitif olgular	472 (%89.4)	209 (%77.4)	0.63

LCIS: Lobülerkarsinomainsitü, DCIS: Duktalcarcinomainsitü, OKS: Oral kontraseptif, HRT: Hormon replasman tedavisi

TARTIŞMA

Yaşla birlikte meme kanseri gelişme riski artmaktadır. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verilerine bakıldığında Amerika'da 2013-2015 yılları arasında bir kadında meme kanseri gelişme ihtimali; (9) doğumdan-49 yaşa kadar 2.0 (1 /49); 50 ile 59 yaş arasında 2.3 (1 /42); 60-69 yaş arasında 3.5 (1/28) ve 70 yaşve üzerinde 6.7 (1/14) olarak bildirilmiştir. 2016 yılında meme kanserine bağlı tüm ölümlerin %99,3'ü 40 yaş üstünde görülürken, %71,2'si 60 yaş üzerinde görülmektedir (10). Bizim serimizde

erken veya ileri evre tümörlerde yaş açısından fark saptanmadı.

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık ¼ ‘ünde aile anamnezi mevcuttur (11). İngiltere’de yapılan bir kohort çalışmada, 1. derece akrabalarından birinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda diğer kadınlara göre 1.75 kat daha fazla meme kanseri gelişme riski bulunurken, 2 ya da daha fazla akrabasında pozitif aile anamnezi bulunanlarda 2.5 kat fazla meme kanseri gelişme riski bulunmaktadır (11). Akrabalarında meme kanseri ne kadar erken ortaya çıkmış ise o kişide risk o kadar artar. Birinci derece akrabasında bilateral meme kanseri olması da riski artırır. Meme kanserinin genç yaşta ortaya çıkması genetik yatkınlığın en önemli göstergesidir (12). Bizim çalışmamızda meme kanserinin aile hikayesi % 26-30 arasında değişmekteydi (P=0,36).

İnvaziv meme kanseri olan hastalarda diğer memede karsinom görülme riski genel popülasyona oranla 5 kat daha fazladır, özellikle ailesel öyküsü olanlarda risk daha da yüksektir (13). Lobüler karsinomlu vakalarda bu risk %25 - %50’ye yükselmektedir. Bizim çalışmamızda erken evre meme kanserli hastaların 10 (%3)’ unda daha önceki meme kanseri hikayesi bulunurken ileri evre meme kanserli hastaların 8 (%4.6)’ inde görülmüştür (p=0.65).

Erken menarş, geç menopoz, ilk gebeliğin geç yaşta olması, az sayıda gebelik meme kanseri gelişme riskini artırır. Menopozda her 1 yıllık gecikme meme kanseri riskini %3 artırır. Menarş yaşında her 1 yıllık gecikme veya her doğum riski sırasıyla %5,%10 düşürür (14). Yeni bir Norveç çalışmasında 35 yaşından sonra ilk gebelikle,20 yaş öncesi ilk gebelik arasında HR:1,54 olarak bulunmuştur (15).

Hem endojen hem de eksojen östrojen her ikisi birden meme kanseri riskiyle ilişkilidir. Endojen östrojen premenopozal kadınlarda överler tarafından üretilir ve ooferektomi meme kanseri riskiniz azaltır (16). Eksojen östrojenin ana kaynağı ise oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisidir. Bununla birlikte oral kontraseptif ilaçları 10 yıldan uzun süredir kullanmayanlarda risk yoktur. İngiltere’deki The Million Women çalışmasında halihazırda hormon replasman tedavisi alanlar ile hiç almamışlar arasında 1,66 rölatif risk raporlanmıştır (17). Hormon replasman tedavisi bırakıldıktan 2 yıl sonra ise risk belirgin bir şekilde düşmektedir (18). Aynı zamanda daha önce meme kanseri tanısı almış hastalarda hormon replasman kullanılmasıyla yeni meme kanseri gelişme olasılığı da artmaktadır (HR:3,6)(19). Çalışmamızda OKS veya HRT kullanma erken evre meme kanserli hastaların 303 (%50.5)’inde görülmekte iken İleri evre kanserli hastaların 140 (%51,6)’ında görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamı yoktur (p=0.46). Ayrıca östrojen reseptör yoğunluğu erken evre tümörlerde daha fazlaydı ve bu da daha diferansiye tümörler olduğunu göstermekteydi.

Modern yaşamın getirdiği aşırı alkol kullanımı veya diyette yağlı beslenme meme kanseri riskini artırmaktadır. Alkol tüketimi östrojen ilişkili hormonların kanda artışına yol açmaktadır. 53 epidemiyolojik çalışma üzerine yapılan bir meta-analizde günlük 35-44 g alkol alımının riski %32 artırdığı yine fazladan alınan her 10 g alkolün riski %7,1 daha artırdığı ortaya konmuştur (20). Batı tarzı diyet çok fazla miktarda yağ içermektedir, bunlar çoğunlukla doymuş yağlardır ve meme kanserinde mortalite (RR=1.3) ve kötü prognozlailişkilidir (21). Sigara ile meme kanseri arasındaki ilişki tartışmalı olmasına rağmen, emzirmeyen kadınların meme salgılarında sigaraya bağlı mutajenler bulunmuştur. Ayrıca meme kanseri riski hem sigara hem de alkol kullananlarda artmıştır (RR=1,54)(22). Şu anki bilgilerle özellikle erken yaşlarda sigaraya başlayanlarda meme kanseri riski artmaktadır (23). Çalışmamızda erken evre meme kanserli hastaların 241 (%57.2)’i sigara içerken, ileri evre kanserlilerin 119 (%58.3)’u sigara içmekteydi (p=0.79).

Benign meme hastalıklarından proliferatif hastalıklar meme kanseri riskiyle ilişkilidir (24). Bunların küçük bir kısmını oluşturan atipik hiperplazili hastalarda 5 kat kadar artmış risk bildirilmiştir (25). Biyopsi spesmenlerindekalsifikasyon(26) ve büyük meme boyutları (27). Proliferatif hastalıkları olan kadınlarda riski artırmaktadır. Bizim çalışmamızda erken evre kanserli hastaların 28 (%8.5)’ inde anamnezde benign meme lezyonu hikayesi bulunurken, bu oran ileri evre kanserli hastalarda 7 kişi (%4) şeklindeydi (p=0.059). Bu oranı benign meme lezyonu olan hastaların daha sıkı takibe gelmesine ve erken tanı konulmasına bağladık.

Wolfe(28) mamografik paternin meme kanseri gelişiminde önemli olduğunu bulmuştur. En dens patern olan P2 ve DY paternlerinin tanımlanan diğer risk faktörleri kadar ilişkili olduğunu göstermiştir (29). Kanıtlar paternin bir risk faktörü olduğu ancak majör bir faktör olmadığı yönündedir (30). Bizim çalışmamızda meme paternleri erken ve ileri evre tümörlerde benzer özelliklere sahipti.

Çalışmamızın retrospektif karakterde olması en zayıf noktasıdır. Ancak histopatolojik tümör markörlerindeki değişikliklerin erken ve ileri evre tümörlerde farklılık göstermesi pre-operatif olarak hastaların mutlaka tru-cut biyopsi ile değerlendirilmesi gerçeğini işaret etmektedir. Ayrıca tümör belirteçlerinde yükseklik de ileri evre tümörlerin bir özelliği gibi görülmektedir.

SONUÇ

Preoperatif dönemde hastaların tümör belirteçleri yüksek ise ve tru-cut biyopside östrojen reseptörü düşük ve c-erb-b2 yoğunluğu yüksek ise ileri evre tümörle karşılaşma ihtimali yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65(2):87-108.
2. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers J Cancer Res Ther. 201;10(3):506-11.
3. Sondik EJ. Breast cancer trends.Incidence, mortality, and survival. Cancer 1994;74(3 Suppl):995-9.
4. Garfinkel L, Boring CC, Heath CW Jr. Changing trends.An overview of breast cancer incidence and mortality. Cancer 1994;74(1 Suppl):222-7.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69(1):7-34. 6. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N,Jemal A, Ryerson AB, Henry KA et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):djv048.
7. de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy.Int J Cancer 2015;137(1):165-72.
8. Tabár L, Dean PB, Chen TH, Yen AM, Chen SL, Fann JCet al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. Cancer 2019;125(4):515-23.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; 70(1):7-30. 10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67(1):7-30. 11. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res Treat 2017;165(1):193-200.
12. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk.The Utah Population Database. JAMA 1993;270(13):1563-8.
13. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. Cancer 2000;88(12):2739-50.
14. Dall GV, Britt KL. Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. Front Oncol 2017;7:110.
15. Horn J, Åsvold BO, Opdahl S, Tretli S, Vatten LJ. Reproductive factors and the risk of breast cancer in old age: a Norwegian cohort study. Breast Cancer Res Treat 2013;139(1):237-43.
16. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, Barricarte A et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. Lancet Oncol 20130;14(10):1009-19.
17. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362(9382):419-27.
18. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Nat Rev ClinOncol 2011;8(11):669-76.
19. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. Eur J Cancer 2013;49(1):52-9.

20. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr et al. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer 2002;87(11):1234-45.
21. Makarem N, Chandran U, Bandera EV, Parekh N. Dietary fat in breast cancer survival. Annu Rev Nutr 2013;33:319-48.
22. Knight JA, Fan J, Malone KE, John EM, Lynch CF, Langballe R et al. Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. Int J Cancer 2017;141(5):916-24.
23. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, Falk RT, Gram IT, Luo J et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies.Int J Epidemiol 2017;46(3):881-93.
24. Hutchinson WB, Thomas DB, Hamlin WB, Roth GJ, Peterson AV, Williams B. Risk of breast cancer in women with benign breast disease. J Natl Cancer Inst 1980;65(1):13-20.
25. Kodlin D, Winger EE, Morgenstern NL, Chen U. Chronic mastopathy and breast cancer. A follow-up study. Cancer 1977;39(6):2603-7.
26. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312(3):146-51.
27. Dupont WD, Page DL. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. Am J Epidemiol 1987;125(5):769-79.
28. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. AJR Am J Roentgenol 1976;126(6):1130-7.
29. Saftlas AF, Szklo M. Mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk. Epidemiol Rev 1987;9:146-74.
30. Gravelle IH, Bulstrode JC, Wang DY, Bulbrook RD, Hayward JL. The relation between radiographic features and determinants of risk of breast cancer.Br J Radiol. 1980;53(626):107-13.

Sorumlu yazar

Cenk ŞİMŞEK (Başasistan)
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir
Tel: 05052165931
e-posta: cenk_simsek@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-9296-0097

Murat KARATAŞ(Op.Dr.) ORCID : 0000-0002-7957-9291
Baha ZENGEL (Doc.Dr.) ORCID: 0000-0002-1812-6846