

BREAST CANCER SCREENING: CURRENT CONTROVERSIES

Vahit Ozmen, MD, FACS

Professor of Surgery

Editor in-Chief

The Journal of Breast Health

President

Turkish Breast Diseases Societies

Among women, breast cancer is the most common cause of cancer-related death worldwide, and case fatality rates are highest in low-resource countries. Over 457,000 deaths result from breast cancer annually, accounting for >1.6% of female deaths from all causes (1). Projecting to 2010, the annual global burden of new breast cancer cases will be 1.5 million, and an ever-increasing majority will be from Low Middle Income Countries(LIMC). Globally, breast cancer is the most common cancer among women, comprising 23% of the 1.1 million female cancers that are newly diagnosed each year (1,2). Approximately 4.4 million women who were diagnosed with breast cancer in the last 5 year currently are alive, making breast cancer the single most prevalent cancer in the world. Despite the common misconception that breast cancer is predominantly a problem of wealthy countries, the majority of breast cancer deaths in fact occur each year in developing rather than developed countries.

Breast cancer is an urgent public health problem in high-resource regions and is becoming an increasingly urgent problem in low-resource regions, in which incidence rates have been increasing by up to 5% per year. Although global breast cancer incidence rates have increased by approximately 0.5% annually since 1990, breast cancer rates in Turkey, Japan, Singapore, and Korea have doubled or tripled in the past 40 years (2). Despite the younger age structure of most developing countries, breast cancer already accounts for approximately 45% of the incident cases and 54% of the annual deaths (2).

The breast cancer burden in LMICs predictably will continue to increase in coming years on the basis of 1) increasing life expectancy and 2) shifting reproductive and behavioral patterns associated with heightened breast cancer risk(Westernizing Life). Even assuming conservatively that there will be no change in underlying age-specific rates, there could be a nearly 50% increase in global incidence and mortality between 2002 and 2020 due to demographic changes alone (1,2). These increases will be disproportionately high in the developing world.

Favorable breast cancer survival rates in developed countries have been attributed to early detection by screening and timely and effective treatment. But, poorer survival in LMICs is largely due to the late presentation of the disease(lack of awareness, low education, lack of screening programmes), which, when coupled

with limited resources for diagnosis and treatment, leads to particularly poor outcomes(2).

Breast cancer screening modalities include breast self-examination (BSE), clinical breast examination (CBE), and screening mammography.

Final results from trials of BSE in Russia and Shanghai have been published (3,4,5). The effect of BSE on all-cause mortality in St. Petersburg, Russia, a community without routine mammography screening, was evaluated in a trial that met criteria for fair quality. Despite a significant increase in the number of cases of breast cancer detected when BSE instruction was provided, there was no reduction in all-cause mortality (3). A good-quality randomized trial conducted in Shanghai, China, indicated breast cancer rates of 6.5 per 1000 for women instructed in BSE and 6.7 per 1000 for control participants after 11 years of follow-up (6). The number of women who died of breast cancer was the same in both groups. Published meta-analyses of randomized trials and nonrandomized studies of BSE also indicate no significant differences in breast cancer mortality between BSE and control groups (7,8,9).

Few trials have evaluated the effectiveness or harms of CBE in decreasing breast cancer mortality. In countries with widely practiced mammography screening, the use of CBE rests on its additional contribution to mortality reduction. The Canadian National Breast Screening Study-2 trial (CNBSS-2 trial), which compares mammography with CBE versus CBE alone, showed no difference in mortality between these 2 approaches (10).

Breast cancer is known to have an asymptomatic phase that can be detected with mammography. Mammography screening is sensitive (77% to 95%), specific (94% to 97%), and acceptable to most women (11). Screening mammography is the single modality that has been shown to improve breast cancer mortality in prospective randomized trials, but its cost is prohibitive in many settings. When screening mammography is employed in LMICs, target populations and screening intervals need to be selected in a way that is judged to be optimal for the overall population and within the scope of available resources. Breast cancer carries poorer prognosis in young patients and its frequency in women below 40 years of age is 20%

in Turkey and up to 30% in developing Asian countries (12,13). Thus, screening younger women in LMICs requires more attention and resources to implement.

In LMICs, the average age of women with breast cancer is 10 to 20 years younger than in the western world. In our Turkish Breast Cancer Registry Program, 45% of patients are premenopausal, but in developed countries, this rate is 25%. The rate of women under 40 years old is 53% in US, but it changes from 58% to 83% in different regions of Turkey(68%) (12,13). That means, Turkey and other developing countries have a younger women population and this causes relatively high rate of breast cancer in women under 40 years old. However, this observation does not suggest that the incidence of breast cancer is higher in younger women in LMICs than in more developed countries. This age difference is primarily because of the differences in the age structures of the different populations, with relatively fewer older women in LMC populations. Therefore, recommendations that early detection begin at a younger age in LMICs than in developed countries should be studied. Results of our study with a title of "Breast cancer screening for women aged between 40 to 69, in Bahcesehir, Istanbul will help to understand the place of screening mammography and screening age period in a developing country, Turkey (14). This study also evaluates the value of mammographic screening in women aged between 40 to 49 (14).

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) reviewed eight important randomized prospective clinical trials in 2009 to determine the effectiveness of mammography screening in decreasing breast cancer mortality among average-risk women aged 40 to 49 years and 70 years or older, the effectiveness of clinical breast examination and breast self-examination, and the harms of screening (15). The conclusions of this survey show that mammography screening reduces breast cancer mortality for women aged 39 to 69 years; data are insufficient for older women, false-positive mammography results and additional imaging are common. No benefit has been shown for clinical breast examination or breast self-examination.

According to results of review, the USPSTF has recommended against routine screening mammography in women aged 40 to 49 years (15). The decision to start regular, biennial screening mammography before the age of 50 years should be an individual one and take into account patient context, including the patient's values regarding specific benefits and harms. The USPSTF recommends biennial screening mammography for women between the ages of 50 and 74 years. It concludes that the current evidence is insufficient to assess the additional benefits and harms of screening mammography in women 75 years or older. The USPSTF also concludes that the current evidence is insufficient to assess the additional benefits and harms of clinical breast examination beyond screening mammography in women 40 years or older. The USPSTF recommends against clinicians teaching women how to perform breast self-examination.

The most controversial recommendation of the Task Force is to delay the onset of routine screening mammography from 40 to 50 years of age. Many observers were concerned that this move away from intensive screening might signal a shift away from the war on cancer, posing a threat to advocacy organizations such as the American Cancer Society. But at a deeper level, the recommendations raise concerns about access to potentially lifesaving care.

Examination of the available data, however, suggests otherwise. The Task Force concluded that among women between 39 and 49 years of age, screening mammography results in a 15% reduction in the risk of death from breast cancer, with the prevention of a single death from breast cancer requiring the screening of 1904 women. Clearly, screening mammography does offer an identifiable survival benefit to women in this age group (16).

What about the harm of screening? The harm of mammography includes radiation risk, short- and long-term anxiety associated with false-positive results, biopsy for benign lesions, and the possibility that some breast neoplasms detected on mammography are nonprogressive and thus overtreated. The risk of a radiation-induced cancer from low-dose mammography(7cGy) is so low that although theoretically possible, it would be impossible to measure empirically (16,17). The possibility that some breast cancers are nonprogressive has been a source of considerable interest, but the weight of evidence from long-term studies suggests that it is a small problem and mostly confined to ductal carcinoma in situ (18,19,20). Studies that have concluded that the magnitude of overdiagnosis is large have commonly examined population data over a period of limited duration and confused overdiagnosis with background increases in incidence and increased incidence associated with the lead time gained from screening (20). The more common and more directly measurable harm associated with mammography includes the inconvenience from additional imaging resulting from false positives, benign biopsy for abnormal findings, and short- and longterm anxiety resulting from false-positive results.

Despite of the USPSTF recommendations, the ACS still recommends that average-risk women should begin annual mammography at the age of 40 years. Women also should be informed about the scientific evidence demonstrating the value of detecting breast cancer before symptoms develop, and that the balance of benefits to possible harm strongly supports the value of screening and the importance of adhering to a schedule of regular mammograms (21). The benefits of mammography include a reduction in the risk of dying from breast cancer, and if breast cancer is detected early, less aggressive surgery (ie, lumpectomy vs mastectomy, sentinel lymph node biopsy vs axillary lymph node dissection), less aggressive adjuvant therapy (ie, hormonal therapy alone), and a greater range of treatment options. Women should also be told about the limitations of mammography, specifically that mammography will not detect all breast cancers, and that some breast cancers detected with mammography may still have poor prognosis. Furthermore, women should be informed

about the potential for false positives, some of which may not be resolved with additional imaging, and that if not, a biopsy will be required to rule out the possibility of breast cancer.

These changes in the recommendations were unanticipated. Based on prior evidence reviews, the only new data that the USPSTF was likely to consider was from the results of the UK Age Trial, which randomized women aged 40 to 41 years to a group invited to screening versus usual care to measure the effect of mammography in a group of women in their 40s without any age migration past age 50 years (22). The Age Trial observed a 17% reduction in breast cancer mortality in the group invited to screening compared with the control group (relative risk [RR], 0.83; 95% confidence interval [CI], 0.66-1.04.11), a result that was consistent with results from earlier trials, and also consistent with the less sensitive screening protocol applied in this study,³³ ie, double-view mammography on the first exam and single-view mammography on subsequent exams. The USPSTF updated the meta-analysis of all trials excluding the Edinburgh trial, and concluded that an invitation to mammography was associated with a 15% reduction in the risk of dying from breast cancer among women screened in their 40s, and a 14% reduction in risk for women screened in their 50s (23).

As the case can be made that breast cancer is an important health problem for women in their 40s, is the evidence of benefit so small and the magnitude of harm so great that their previous recommendation for screening women in their 40s should be rescinded? With respect to benefit, the randomized trials provided convincing evidence that mammography screening saves lives principally by advancing the lead time and reducing the incidence of advanced disease (21). However, the summary RR from metaanalysis of all the trials is not a good measure of effectiveness for several reasons. First, the trials measured the effectiveness of an invitation to screening, not actually being screened. Second, in a meta-analysis, trials with ineffective protocols are combined with trials that had effective protocols. It is well established that in some of the early trials, women were screened with protocols that were especially limited for women under age 50 years (24). These ineffective protocols are characterized by long screening intervals (>24 months) and single-view mammography. It is also evident from examining the RR of being diagnosed with an advanced breast cancer in the different trials why some trials showed significant mortality reductions and some did not, because there is a strong association between the magnitude of the risk reduction of being diagnosed with an advanced breast cancer and the eventual observed mortality reduction (25). This was especially the case with 2 second-generation trials, the Gothenburg Trial and the

Malmo trial, which screened women at a shorter interval (12 to 18 months) with double-view mammography and observed 44% and 36% mortality reduction, respectively (26,27).

There are a few organized population based screening programs in Turkey. Mostly, opportunistic screening has been performed in different centers. For this reason, we have started "Bahcesehir Breast Cancer Screening Program" in 2008 in Istanbul Turkey. Aims of the study are to detect possibility of implementation of an organized population based breast cancer screening program in Turkey, as a developing country. This trial will also help to find the age (40 or 50 years) to start screening and cost effectiveness of screening mammography. This long term (ten years, 2010-2018) program will include 4.500 asymptomatic women between the aged 40 to 69. Physical examination and, two views of mammogram have been performed to invited women. Additional views and/or ultrasound are performed in patients with BIRADS 0 mammograms. 3.650 women screened in two years, and recall rates for additional views were 15% in 2009, and 20% in 2010, respectively. 1855 women (57.5%) aged 40-49 years, and 1370 women (43.5%) aged 50-69 years were screened. 13 breast cancer were diagnosed. Seven of them were the aged 40 to 49, and six of them were over 50 years old. Four patients had ductal carcinoma in situ (DCIS), and eight patients had stage I breast cancer. Only one patient with stage II breast cancer and required systemic chemotherapy. Preliminary results of the trial showed that screening mammography is feasible and should be started at age 40 years old.

As a conclusion, screening mammography for women in their 40s is clearly effective. The problem is that the benefit is tiny and expensive. BSE and CBE have advantages to increase breast cancer awareness in women.

As we move forward, we must remember that mammography may be our best tool for breast-cancer screening, but we urgently need more accurate and cost-effective screening methods to decrease the burden and mortality rate of breast cancer. Our understanding of the molecular basis of breast cancer continues to evolve, and we now view it as a family of distinct disease subtypes which may well require their own screening tools. Moreover, the evolution of breast-cancer treatment is likely to have a profound effect on the way we conceptualize screening. There may be room for debate about the optimal age at which to begin screening and the optimal frequency of screening, but there is no debate that technical advances will make these controversies fade. Although we must optimize what is available today, we must also promote far better approaches for tomorrow.

References

1. 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.
2. Yip CH, Smith RA, Anderson BO, Miller AB, Thomas DB, Ang ES, Caffearella RS, Corbex M, Kreps GL, McTiernan A, Anyanwu S, Cabioglu N, Kovtun A, Murillo R, Myakynkov V, Nyström L, Ozmen V, Remennick L, Russell C, Sener SF, Sepulveda C, Shastri S, Smith RA, Thomas D, Yip CH.; 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.
3. Semiglazov VF, Manikhas AG, Moiseenko VM, Protsenko SA, Kharikova RS, Seleznev IK, et al. [Results of a prospective randomized investigation [Russi (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer]. *Vopr Onkol.* 2003;49:434-41.
4. Semiglazov VF, Moiseenko VM, Manikhas AG, Protsenko SA, Kharikova RS, Popova RT, et al. [Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer (Russia/St.Petersburg/WHO)]. *Vopr Onkol.* 1999;45:265-71. [PMID: 10443229]
5. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, Migmanova NSh, Seleznyov NK, Popova RT, et al. The role of breast self examination in early breast cancer detection (results of the 5-years USSR/WHO randomized study in Leningrad). *Eur J Epidemiol.* 1992;8:498-502. [PMID: 1397215]
6. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1445-57. [PMID: 12359854]
7. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88:1047-53.
8. Baxter N; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ.* 2001;164:1837-46.
9. Ko'sters JP, Göttsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD003373. [PMID: 12804462]
10. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1490-9. [PMID: 10995804]
11. Humphrey L, Chan BKS, Detlefsen S, Helfand M. Screening for breast cancer: systematic evidence review, 2002. Accessed at www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=nhstat3.chapter.27509 on 14 September 2009.
12. Ozmen V, Ozcinar B, Karanlık 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; 7:37-45.
13. Ozmen V. Breast cancer in Turkey and in the world. *The Journal of Breast Health* 2008; 4:6-12.
14. Ozmen V, Ozaydin A.N, Cabioglu N, Gulluoglu BM, Unalan PC, Gorpe S., Oner BR, Aribal E, Thomas DB, Anderson BO. Survey on a pilot mammographic screening program in Bahcesehir, Istanbul, Turkey. *The Breast Journal* (accepted for Publication)
15. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos CBS, Chan BK, and Linda Humphrey L. Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009; 151:727-737.
16. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D and Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(2):99-119.
17. Feig SA. Adverse effects of screening mammography. *Radiol Clin North Am.* 2004;42:807-819, v.
18. Berg WA, Hendrick E, Kopans DB, Smith RA. Frequently Asked Questions About Mammography and the USPSTF Recommendations: A Guide for Practitioners. Reston, VA: Society of Breast Imaging; 2009.
19. Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005;7:258-265.
20. Yen MF, Tabar L, Vitak B, et al. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer.* 2003;39:1746-1754.
21. Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer.* 1999;86:449-462.
22. Moss SM, Cuckle H, Evans A, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:2053-2060.
23. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146:516-26.
24. Tabar L, Chen HH, Fagerberg G, Duffy SW, Smith TC. Recent results from the Swedish Two-County Trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;22:43-47.
25. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, et al. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am.* 2004;42:793-806, v.
26. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmo Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;22:63-67.
27. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer.* 1997;80: 2091-2099; comments: 1997;80:2035- 2039, 1998;83:186 190.

Corresponding

E-posta : vozmen@istanbul.edu.tr

BETA ADRENERJİK RESEPTÖR 2 KODON 27 POLİMORFİZMİ İLE MEME KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Etem Akbaş¹, Ertuğrul Seyrek², Hicran Mutluhan Şenli¹, Nazan Eras Erdoğan¹, İlder Helvacı³

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Sunulduğu kongre; "The relationship Between The Risk of breast Cancer "Beta Adrenerjik Resptor-2 (ADRB2) Kodon 27 polimorfisms." The Congress of XVI. National Cancer. 19-23 April, 2007, Antalya.

INVESTIGATION OF RELATION BETWEEN CODON 27 BETA-2 ADRENERGIC RECEPTOR POLYMORPHISMS WITH BREAST CANCER

ABSTRACT

Breast Cancer is a common cancer in the world with high mortality rates. Besides the environmental factors, genetic factors have an important role in etiology of breast cancer. Genetic factors are tumor suppressor genes, protooncogenes and genetic polymorphisms. There are reports in literature that polymorphisms in Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) gene can be a risk factor for breast cancer. In our study; ADRB2 gene codon *Gln27* → *Glu* polymorphism's role in etiology of breast cancer is analysed in Mersin sample-Turkish population.

190 breast cancer patients are followed by Clinical Oncology Polyclinics in Mersin University Medical Faculty. 132 healthy people with similar age and gender characteristics are followed in control group. Sample population is 322 people. Mean age is 50,7±8,6 in patient group and 48,5±8,5 in control group.

In our study, ADRB2 gene codon 27 *Gln27* → *Glu* polymorphism does not appear to be a significant risk factor in etiology of breast. Being older than 60 years old, having a body mass index (BMI) greater than 25 and having familial breast cancer history appear to be a risk factor. Distributions of ADRB2 genotypes for breast cancer according to presumed risk factors: *Glu/Gln* and *Glu/Gln+Glu/Glu* genotype in people younger than 50 years old, *Glu/Gln*, *Glu/Glu* and *Glu/Gln+Glu/Glu* genotype in premenopausal age group and *Glu/Gln* and *Glu/Glu* genotype in people who has menarchial age less than 13 have higher risk of having breast cancer.

Key words: breast cancer, ADRB2 gene, polymorphism, Turkish population, Mersin sample.

ÖZET

Dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında yaygın görülen ve mortalite oranı en yüksek olan kanserlerin başlarında yer alan Meme kanserinin etiyolojisinde çevresel faktörlerin yanında genetik faktörlerde önemli yer tutmaktadır. Genetik faktörler içinde tümör supressör genler ve protoonkogenler yanında genetik yapıdaki polimorfizmler yer alır. Genetik etmenler içinde; ADRB2 geni üzerindeki bazı polimorfizmlerin meme kanserine yakalanmada risk faktörü olabileceğine dair görüş ve çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda Türk popülasyonu - Mersin örnekleminde meme kanserli bireylerde, ADRB2 geninin kodon 27'deki *Gln* → *Glu* polimorfizmi ile meme kanserine yakalanma riskine olan etkisi araştırılmıştır.

Araştırma popülasyonu; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Onkolojide meme kanseri tanısı konulmuş 190 kişi deney grubu, aynı yaş ve cinsiyet özellikleri göz önünde tutularak seçilen sağlıklı 132 kişi de kontrol grubu olmak üzere 322 kişiden oluşmuştur. Kontrol grubunda ortalama yaş 48,5±8,5, deney grubunun yaş ortalaması 50,7±8,6 dır.

ADRB2 geninin kodon 27'deki *Gln27* → *Glu* polimorfizminin meme kanserine yatkınlıktaki rolünü araştırdığımız bu çalışmada; ADRB2 gen polimorfizminin meme kanserine yakalanmada risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Meme kanserine yakalanmada risk faktörü olduğu düşünülen faktörlerden; 60 ve üzerinde yaş, Beden kitle indeksin (BMI) ³ 25 olması ve ailede meme kanserli bir bireyin bulunmasının meme kanserine yakalanmada risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Diğer Risk faktörleriyle ADRB2 geninin kodon 27'deki *Gln* → *Glu* polimorfizmi ilişkilendirilerek incelendiğinde; <50 yaş grubunda *Glu/Gln* ve *Glu/Gln+Glu/Glu* genotipi taşıyanların, Premenopozal grupta: *Glu/Gln*, *Glu/Glu* ve *Glu/Gln+Glu/Glu* genotipi taşıyanların, Menarş yaşı <13 olanlarda *Glu/Gln* ve *Glu/Glu* genotipi taşıyanların meme kanserine yakalanma riskleri daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, ADRB2 geni, polimorfizm, Türk popülasyonu, Mersin örneklemi.

Giriş

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türüdür. Avrupa'da her yıl 180 bin, Amerika Birleşik Devletlerinde ise yılda 182 bin yeni meme kanseri olgusu saptanmaktadır. 1948-1985 yılları arasında kadınlarda kanser ne-

deniyle oluşan ölümlerin % 80'i meme kanserine bağlı iken, 1985' den itibaren akciğer kanseri bu sıralamada meme kanserini geçmiştir. Meme kanserinin gelişme riski yaş ile doğru- dan ilişkilidir ve yaş arttıkça görülme sıklığı giderek artmaktadır (1).

Meme kanserinin nedeni tüm boyutlarıyla bilinmemektedir ancak; Genetik, çevresel, hormonal ve psikolojik etkenlerin meme kanseri oluşumunda rol oynadığı kabul edilmektedir. Bununla beraber meme kanserli kadınların %70-80'i bu risk faktörlerine sahip değildir. Meme kanseri görülme sıklığı ve mortalitesinin dünya üzerinde ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülkede yaşayan etnik gruplar arasında farklılık göstermesi ve meme kanserine sahip kişilerin ailelerinde de bu kanserin görülmesi meme kanseri oluşumunda genetik etkenlerin önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Meme kanserinin etiolojisinde yer tutan genetik etmenlerin başında Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör geni (EGFR/HER) mutasyonları gelir. Meme kanserlerinde % 05 -10 kadarı ailesel özellik taşıır ve bu grubun major genleri BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarıdır (2). Ayrıca pek çok genin polimorfizmi ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyle ilgili olarak çalışmalar yapılmıştır. Glutathione S-transferaz (GSTs) gen ailesi, COMT, Sitokrom p450 genleri ve Beta-2-Adrenergic Reseptör gen (ADRB2) bunlardan bazılarıdır (2,3).

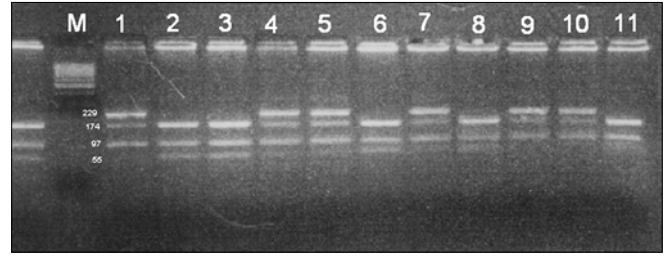
ADRB2 geni 5 numaralı kromozomda lokalize olmuştur ve bu genin 6 farklı polimorfik formu olduğu belirlenmiştir (4). Bu polimorfizmler aminoasit değişikliklerini içermektedir. Adrenerjik reseptörler α ve β olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Ayrıca bu gruplar da α_1 , α_2 , β_1 ve β_2 şeklinde alt gruplara ayrılır. β_1 reseptörü adrenalin ve nöradrenaline aynı derecede duyarlı ike, β_2 reseptörü adrenalin duyarlılığı nöradrenaline duyarlılığından daha fazladır (5). Beta 2 adrenerjik reseptörlerin adiposit lipolizi ve termogenik aktivitede rol oynadığı ve bu nedenle reseptörleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin obezitede bireysel varyasyonlarda etkisi olduğu ve aynı zamanda postmenapozal meme kanserinde önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (6).

Adrenerjik reseptör genlerinin polimorfizmleri daha çok astım hastalığı ile ilgili olarak çalışılmış fakat meme kanseri ile ilgili olarak tek bir çalışma yapılmıştır (7). Bu araştırma sonucunda belirlenmesi muhtemel olan ADRB2 gen polimorfizmleri ile meme kanseri riski arasındaki ilişki risk grubundaki hastaların önceden belirlenebilmesi ve erken tanıya gidilmesi için tanı kriteri olabilecektir. Çalışmamızın temel hareket noktası; ADRB2 geninin kodon 27'deki *Gln27* → *Glu* polimorfizmi ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi Mersin yöresi özelinde Türk toplumunda ortaya koymak ve meme kanserine yakınlıkta bu polimorfizmin rolünü belirlemek olmakla beraber aynı zamanda bu gen polimorfizminin örneklemimiz temelinde Türk popülasyonundaki frekanslarda belirlenmiştir. Zira bu bilgi; ileride başka hastalıklarla yapılacak çalışmalarda ADRB2 geninin kodon 27'deki *Gln27* → *Glu* polimorfizmi ile ilişki saptanması durumunda; ilgili polimorfizmin Türk popülasyonundaki frekansına dair hazır önbilgileri oluşturacaktır. Ayrıca meme kanseri için risk faktörü olabileceği düşünülen risk faktörlerinden; Yaş, sigara kullanımı, Beden kitle indeksi (BMI) ve ailede meme kanseri öyküsü yönünden ayrıntılı değerlendirme yapılmıştır.

Materyal ve metod

Araştırma Popülasyonu:

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Onkoloji biriminde Temmuz 2004 - 2006 tarihleri arasında meme kanseri tanısı konulmuş 190



Şekil 1. ADRB2 geninin kodon 27 (*Gln*→*Glu*) polimorfizmine ait genotiplerin elektroforez sonrası görünümü: 2,3,6,8 ve 11 nolu örnekler için bireyler *Gln/Gln* (homozigot yabancıl); 1, 4,5,7,9 ve 10 nolu örnekler için bireyler ise *Gln/Glu* (heterozigot polimorfik) genotipine sahiptir.

kişi ile aynı yaş ve cinsiyet özellikleri göz önünde tutularak seçilen sağlıklı 132 kişi de kontrol grubu olmak üzere 322 kişiden oluşmuştur. Kontrol grubunda ortalama yaş $48,5 \pm 8,5$ iken deney grubunun yaş ortalaması $50,7 \pm 8,6$ dir. Kontrol grubu ve hasta grubunu oluşturan bireylerin bilgi ve onayları dahilinde kendilerine; yaş, vücut ağırlığı, boy, sigara içme durumları ve ailelerindeki meme kanseri öyküleri gibi bilgileri içeren anket formları doldurulmuştur.

Metod

Her bireyden, 1 ml, % 2'lik EDTA içeren 15 ml'lik santrifüj tüplerine 7-8 ml periferik kan alınmıştır. DNA'lar standart tuzla çöktürme yöntemine göre elde edilmiştir (7). PCR ve RFLP teknikleri kullanılarak ADRB2 geninin kodon 27'deki *Gln27* → *Glu* polimorfizmi belirlendi. Öncelikle F 5'- GGC CCA TGA CCA GAT CAG CA-3' ve R 5'- GAA TGA GGC TTC CAG GCG TC -3' primerleri kullanılarak PCR yapıldı. PCR ortamı 30- 100ng. DNA, F ve R primerlerinin her birinden 12.5 pmol, 0.5 U Taq DNA polimeraz (MBI Fermentas, 15mmol/ L MgCl₂ ve 1µl gliserol içeren 2.5 µl Gene Amp 10X PCR buffer ve 0.15mmol/ L dNTPmix ile final hacim 25 µl olacak şekilde distile sudan oluşturuldu. PCR şartları: ilk denatürasyon 94 °C'de 4 dakika ; 30 döngü 95 °C'de 1 dakika denatürasyon, 63 °C'de 1 dakika primer bağlanması (annealing) ve 72 °C'de 1 dakika sentez (extension); son olarak da 1 döngü 5 dakika 72 °C'de sentez şeklinde gerçekleştirildi. PCR ürünleri 1 saat 37 °C'de 1 ünite *Ital* (Roche Molecular Biochemicals) ile kesim için inkübe edildi. İnkübasyon sonrası ürünlere 0.5 µg/ml ethidium bromid içeren %2.5'lik agarose jelde 100 volt'ta elektroforez uygulandı ve görüntüleme sistemi ile görüntülenerek değerlendirme yapıldı. Buna göre genotipler; *Gln27* homozigot için 174, 97, 55 ve 27 bp'lik dört ayrı bant ve *Glu27* homozigot için 229, 97 ve 27bp'lik üç bant olarak gözlemlendi (Şekil 1).

İstatistiksel değerlendirme: Kontrol grubu ve meme kanserlilere ait ADRB2 geninin kodon 27 (*Gln*→*Glu*) polimorfizmine ait allel ve genotip oranlarına ait bulgularımıza *ki-kare* testi uygulanarak söz konusu polimorfizmin meme kanseriyle ilişkisinin olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca ADRB2 genotiplerine ait risk katsayıları (OR), Meme kanserine yakalanmada etkisi olduğu düşünülen diğer risk faktörleri ve bu risk faktörlerinin ADRB2 kodon 27 genotipleriyle meme kanserine yakalanma riski açısından ilişkisi Lojistik Regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm hesaplamalarda SPSS Version 1.5 Paket Programı kullanıldı.

Tablo 1. Sigara kullanımı, Beden kitle indeksi ve Ailede meme kanseri öyküsü ile meme kanserine yakalanma riskinin değerlendirilmesi.

Demografik Özellikler			Kontrol N=132	Hasta N=190	P Değeri
Sigara	Kullanıyor	n (%)	33 (25)	57 (30)	0,325
Kullanımı	Kullanmıyor	n (%)	99 (75)	133 (70)	0,816
BMI (kg/m ²)	≤ 27,4	n (%)	89 (67,5)	114 (60)	0,194
	≥ 27,4	n (%)	43 (32,5)	76 (40)	0,050
Ailede Meme	Var	n (%)	15 (11,36)	36 (18,94)	0,014
Kanseri Öyküsü	Yok	n (%)	117 (88,64)	154 (81,06)	0,362

Bulgular

ADRB2 geninin kodon 27 *Gln*→*Glu* polimorfizmi ile meme kanseri riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışmada elde edilen bulgular bireylerin yaş dağılımı göz önüne alınarak yapılan değerlendirmelerde; toplam 190 kişiden oluşan meme kanserli hastanın 29 tanesinin 40 yaş altında, 48 tanesinin 40-49, 72 tanesinin 50-59 ve 41 tanesinin ise 60 yaş üstü grupta yer almaktadır. Sadece 60 ve üzeri yaş grubunda ADRB2 geninin kodon 27 *Gln*→*Glu* polimorfizmi görülen meme kanserli birey daha yüksektir ($p=0.01$). Sigara kullanımı ile meme kanserine yakalanma riskini değerlendirdiğimizde sigara kullanımının meme kanserine yakalanma açısından risk oluşturmadığı saptanmıştır ($p=0,325$). Beden kitle indeksi değeri ≤ 25 olanlar kontrol grubunda 41 kişi (%21,6) iken, meme kanserlilerde 49 kişi (%34,5) dir. BMI değeri ≥ 25 olanlar kontrol grubunda 93 kişi (%65,5) iken meme kanserlilerde 149 (%78,4) kişidir ($P=0.05$). BMI ≥ 25 olmasının meme kanserine yakalanmada önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ailede meme kanseri öyküsü olanlar kontrol grubunda 15 kişi (%7,89) iken meme kanserlilerde 29 kişiye (21,96) yükselmektedir ($P=0,006$). Yani ailede meme kanseri öyküsü bulunması meme kanserine yakalanma riskini 3,3 kat artırmaktadır (Tablo 1)

ADRB2 geninin kodon 27'deki *Gln*→*Glu* polimorfizminin alel ve genotiplerinin kontrol grubu ve meme kanserlilerdeki dağılımına ait genel bulgular ayrıntılı olarak çizelge 2'de verilmiştir. Bulgular üzerinde yapılan istatistiksel değerlendirmelerde; Kodon 27 polimorfizmi alel ($p=0.763$) ve genotip ($p=0.604$) oranlarıyla meme kanserine yakalanma riski arasında bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır (Tablo 2).

ADRB2 kodon 27 *Gln*→*Glu* polimorfizmi genotipleri ile meme kanserine yakalanmada rol oynayan diğer risk faktörlerini birlikte incelediğimizde: <50 yaş grubunda *Glu/Gln* genotipini taşıyanların meme kanserine yakalanma riski 2,9 kat, *Glu/Gln*+*Glu/Glu* genotipi taşıyanların 2,7 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Premenopozal grupta: *Glu/Gln* genotipini taşıyanların meme kanserine yakalanma riski 3,22 kat, *Glu/Glu* genotipini taşıyanların 4,03 kat, *Glu/Gln*+*Glu/Glu* genotipi taşıyanların 2,7 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Menarş yaşı <13 olanlarda *Glu/Gln* genotipini taşıyanların meme kanserine yakalanma riski 3,41 kat, *Glu/Glu* ge-

Tablo 2. ADRB2 kodon 27 polimorfizmi alel ve genotiplerinin kontrol grubu ve meme kanserli gruptaki dağılımları.

ADRB2 Genotipleri	Kontrol N=132 (%)		Meme Kanserli N=190 (%)		P Değeri
Gln/Gln	68	51,52	90	47,36	
Glu/Gln	54	40,90	84	44,21	
Glu/Glu	10	7,57	16	8,42	0.763
Gln Allel Frekansı	190	71,97	264	69,47	
Glu Allel Frekansı	74	28,03	116	30,53	

notipi taşıyanların 2,8 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 3). ADRB2 kodon 27 *Gln*→*Glu* polimorfizmi genotipleri ile meme kanserine yakalanmada rol oynayan diğer risk faktörlerinden; Ailede meme kanseri öyküsü, sigara kullanımı, BMI ve ilk gebelik yaşıyla meme kanserine yakalanma riski arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.

Tartışma ve sonuç

Meme kanserine yakalanmada rolü olduğu düşünülen diğer risk faktörlerinden; Yaş artışının genel olarak meme kanserine yakalanma riskini etkilemediği belirlenmiştir. Ancak yaş gruplarına göre ayrıntılı inceleme yapıldığında 60 yaş üzerinin meme kanserine yakalanmada risk faktörü olduğu belirlenmiştir ($p=0.04$). Bu bulgu Topuz'un görüşüyle uyum içindedir. Sigara kullananların oranı kontrol grubunda % 25 iken meme kanserli grupta %30 olmakla beraber meme kanserine yakalanmada risk faktörü olmadığı ortaya konmuştur ($p=0,325$). Beden kitle indeksi (BMI) değeri ≥ 25 olanlar kontrol grubunun % 65,5'ini oluştururken meme kanserlilerde bu oran % 78,4'e yükselmektedir. Sonuç olarak ≥ 25 BMI değeri meme kanserinde önemli bir risk faktörüdür ($P=0.05$). Ailede meme kanseri öyküsü olanlar kontrol grubunda %7,89 iken meme kanserlilerde 21,96'ya yükselmiştir. Bu durumda ailede meme kanseri öyküsü olanlar olmayanlara göre 3,3 kat daha yüksek meme kanserine yakalanma riski taşımaktadır ($P=0,006$) Eras Erdoğan ve arkadaşları: Mangenez superoksid dismutaz enzim polimorfizmi ve meme kanserine yakalanmada etkili risk faktörlerinin meme kanserine yakalanmada etkisini inceledikleri çalışmada 60 ve üzeri ileri yaş, ≥ 25 BMI ve Ailede meme kanseri öyküsünün meme kanseri için risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir. Söz konusu üç faktör (60 ve üzeri yaş, ≥ 25 BMI değeri ve ailede meme kanseri öyküsü) için her iki çalışmanın bulguları örtüşmektedir.

Çalışmamızda ADRB2 geninin kodon 27'deki *Gln*→*Glu* polimorfizmi alel ($p=0,604$) ve genotip ($p=0.763$) oranlarının meme kanserine yakalanma açısından bir risk faktörü olmadığı belirlenmiştir. Meme kanseri riski ile ADRB2 gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırıldığı tek çalışmada: Huang ve arkadaşları, Asya kökenli 200 meme kanserli hasta ve aynı etnik kökene sahip 182 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş ve ADRB2 mutant alel ve genotipleriyle meme kanseri riski arasında bir ilişki olmadığını saptamışlardır ($p=0,426$). Diğer risk faktörlerinden; yaş, menarş yaşı, menopoz durumu ve

Tablo 3. ADRB2 kodon 27 polimorfizmi genotipleri ile diğer risk faktörlerinin ilişkisi.

Risk factors	Gln/Gln	Glu/Gln	Glu/Glu	Glu/Gln+ Glu/Glu
Yaş		P < 0.001		P = 0.001
<50 years	Reference	2.9 (1.25-4.79)	-	2.7 (1.34-4.82)
≥50 years	Reference	0.7 (0.39-0.94)	2.5 (0.70-7.81)	0.82 (0.52-1.26)
Aile Öyküsü				
Yes	Reference	1.95 (0.71-5.17)	-	2.1 (0.81-5.78)
No	Reference	1.03 (0.56-1.64)	1.54 (0.53-4.07)	1.1 (0.65-1.91)
Sigara kullanımı				
Yes	Reference	0.84 (0.4-1.9)	1.7 (0.2-14.)	0.9 (0.41-2.2)
No	Reference	1.40 (0.8-2.4)	2.0 (0.6-5.8)	1.5 (0.81-2.35)
Menopoz durumu		P < 0.001	P = 0.050	P < 0.001
Premenopause	Reference	3.12 (1.48-6.64)	4.03 (0.91-16.23)	3.22 (1.70-7.29)
Postmenopause	Reference	0.65 (0.36-1.5)	1.28 (0.36-4.71)	0.8 (0.39-1.33)
BMI				
<25 kg/m ²	Reference	1.52 (0.66-3.98)	-	2.23 (0.54-5.27)
≥25 kg/m ²	Reference	1.2 (0.70-2.05)	0.71 (0.2-2.48)	1.14 (0.66-1.76)
İlk gebelik yaşı				
<20 Age	Reference	1.25 (0.5-3.16)	2.71 (0.77-9.52)	1.54 (0.7-3.39)
≥20 Age	Reference	1.24 (0.7-2.45)	2.63 (0.48-14.81)	1.3 (0.78-2.29)
Menarş yaşı		P = 0.048	P = 0.049	
<13	Reference	3.41 (0.88-12.9)	2.8 (0.35-21.94)	3.3 (0.89-10.74)
≥13	Reference	1.17 (0.61-1.68)	2 (0.66-5.82)	1.14 (0.62-1.80)

BMI'nın meme kanserinde risk faktörü olmadığını, Ailede meme kanseri öyküsünün ise meme kanserine yakalanmada risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir. Bulgularımızı kıyasladığımızda ADRB2 geninin kodon 27'deki *Gln27 → Glu* polimorfizmi allel ve genotip oranlarının meme kanserine yakalanma açısından bir risk faktörü olmadığı ve ailede meme kanseri öyküsünün meme kanserine yakalanmada risk faktörü olduğu şeklindeki bulgularımız örtüşmektedir. BMI ve ileri yaşın meme kanserindeki rolüne ilişkin bulgularımız ise uyuşmamaktadır.

Çalışmamızın temel sonucu; Mersin örnekleme temelinde Türk Populasyonu için; ADRB2 geninin kodon 27'deki *Gln → Glu* polimorfizminin allel ve genotiplerinin kontrol ve deney gruplarında dağılı-

masını ayrıntılı değerlendirmelerimizde meme kanseriyle bu enzim polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Bir diğer önemli sonucumuz; Meme kanserine yakalanmada risk faktörü olabileceği düşünülen 60 ve üzeri yaş, ≥25 BMI değeri ve Ailede meme kanseri öyküsünün ise meme kanserine yakalanmada risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca; ADRB2 kodon 27 polimorfizmi genotipleri ile meme kanserine yakalanmada rol oynayan diğer risk faktörlerini birlikte değerlendirildiğinde: <50 yaş grubunda *Glu/Gln* ve *Glu/Gln+Glu/Glu* genotipi taşıyanların, Premenopozal grupta: *Glu/Gln*, *Glu/Glu* ve *Glu/Gln+Glu/Glu* genotipi taşıyanların, Menarş yaşı <13 olanlarda *Glu/Gln* ve *Glu/Glu* genotipi taşıyanların meme kanserine yakalanma riskleri artarken - Ailede meme kanseri öyküsü, sigara kullanımı, BMI ve ilk gebelik yaşı etkilememektedir.

Kaynaklar

- Topuz E. Meme Kanseri, Biyoloji,Tanı, Evreleme, Tedavi. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, 1997.
- Dalay N. Meme kanserinde moleküler mekanizmalar. Moleküler Kanseri sempozyumu Özet kitapçığı. 2004, 62-63, İZMİR.
- Mutluhan H, Akbas E, Erdogan NE, Soylemez F, Senli MS, Polat A, Helvacı I, Seyrek E. "The Influence of HER2 Genotypes as Molecular Markers on Breast Cancer Outcome" DNA and Cell Biology. 27(10): 575-79, 2008. (PMID: 18721072)

- Yang-Feng TL, Xue FY, Zhong WW, Cotecchia S, Frielle T, Canon MG, Lefkowitz RJ, Francke U. Chromosomal organization of adrenergic receptor genes. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87(4): 1516-20. (PMID: 2154750)
- Emorine LJ, Marullo S, Delavie-Klutcho C, Kaveri SV, Durieu-Trautmann O, Strosberg AD. Structure of the gene for human beta-2-adrenergic receptor: expression and promoter characterization. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84(20): 6995-9. (PMID: 2823249)

6. Kobilka BK, Dixon RAF, Frielle T, Dohlman HG, Bolanowski MA, Sigal JS, Yang-Feng TL, Francke U, Caron MG, Lefkowitz RJ. cDNA for the human beta-2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. Proc Nat Acad Sci 1987; 84: 46-50.
7. Huang XE, Hamajima N, Saito T, Matsuo K, Mizutani M, Iwata H, Iwase S, Miura T, Mizuno T, Tokudome S, Tajima K. Possible association of b2 and b3 adrenergic receptor gene polymorphisms with susceptibility to breast cancer. Breast Cancer Research 2001; 3: 264-269. (PMID: 11434877)
8. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF et al. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16:1215. (PMID: 3344216)
9. Eras-Erdogan N, Akbas E, Senli H, Kul S, Çolak T. Relationship between polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene and breast cancer. Mutat Res. 680: 7-11, 2009. (PMID: 19712751)

İletişim

Etem Akbaş
E-Posta : akbasetem@gmail.com
Telefon : 0(324) 341 28 15

KENDİ KENDİNE MEME MUAYENESİ: ERKEN TANIDA NE KADAR ÖNEMLİ?

Neriman Akyolcu, Gülay Altun Uğraş

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Bu çalışma, 17. Ulusal Cerrahi Kongresi'nde sunulmuştur. 26-29 Mayıs 2010, Ankara

BREAST SELF-EXAMINATION: HOW IMPORTANT IS IT IN EARLY DIAGNOSIS?

ABSTRACT

Even though the health sciences develop, the interventions in diagnosis and therapy develop and change rapidly, the sensitivity of the society about the risks of health increases; breast cancer still remains to be a global issue which threatens the life of women. Breast cancer worldwide takes the first place in between the whole types of cancer that have been observed among women. It comes as the second after the lung cancer when men and women together concerned. The surprisingly rapid increment of cancer incidence data in Turkey which is a low-middle income based country, makes it obligatory to focus on the studies of the early diagnosis.

Until the recent years; breast self-examination (BSE) for diagnosing the breast cancer in early stage, was introduced as an application that has to be applied by the women and guarantees their life. BSE has also been mentioned in breast cancer scanning guidelines by the authorities. In the last few years randomized controls in various studies showed that BSE is not efficient enough for early diagnosis and according to this fact, the breast health authorities agreed that BSE is important to raise the awareness as a scanning method; however it has a limited effect alone on the breast cancers' mortality. On the other hand; it can't be refused that costless BSE takes an important place and role in the low-middle income countries like Turkey, where all the people don't have health insurances and enough budget to effort the expensive routine mammography control.

Key words: breast self-examination, breast cancer, early diagnosis.

ÖZET

Sağılık bilimlerdeki ilerlemelere, tanı ve tedavi girişimlerdeki hızlı gelişim ve değişimlere, sağılık riskleri konusunda toplumdaki duyarlılığın giderek artmasına karşın, meme kanseri kadınların yaşamını önemli ölçüde tehdit eden, evrensel bir sorundur. Dünya'da kadınlarda görülen tüm kanserler arasında meme kanserinin ilk sırada; kadın ve erkek birlikte değerlendirildiğinde ise akciğer kanserinden sonra geldiği görülmektedir. Düşük-orta gelirli ülkeler grubunda olan Türkiye'deki kanser insidansı verilerinde gözlenen çarpıcı artış, meme kanserinde erken tanı çalışmalarına ağırlık verilmesini zorunlu kılmaktadır.

Yakın geçmişe kadar meme kanserinin erken tanısı için kendi kendine meme muayenesi (KKMM), kadınların yapması gereken, yaşamlarını güvenceye alan bir uygulama olarak tanıtılmış ve meme sağığı otoritelerince meme kanseri tarama rehberlerinde yer verilmiştir. Son yıllarda gerçekleştirilen randomize kontrollü çeşitli çalışmalarda KKMM'nin, erken tanıda etkin olmadığı bildirilmiş; bu doğrultuda, meme sağığı otoriteleri KKMM'nin tarama yöntemi olarak farkındalıkların artırılmasında önemli olduğu ancak tek başına meme kanseri mortalitesini azaltmada sınırlı bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Türkiye'nin de içinde yer aldığı gelişmekte olan düşük-orta gelirli ülkelerde tüm bireylerin sağılık güvencelerinin olmaması ve ekonomik yetersizlikler nedeniyle pahalı bir yöntem olan düzenli mamografi yaptırmaya oranının düşük olması, hiçbir maliyet gerektirmeyen KKMM'ni, meme kanserinin erken tanısında tartışmasız önemli bir gereklilik ve kaçınılmaz bir uygulama olarak önemli bir yere oturtmaktadır.

Anahtar sözcükler: kendi kendine meme muayenesi, meme kanseri, erken tanı.

Sağılık bilimlerdeki ilerlemelere, tanı ve tedavi girişimlerdeki hızlı gelişim ve değişimlere, sağılık riskleri konusunda toplumdaki duyarlılığın giderek artmasına karşın, meme kanseri kadınların yaşamını önemli ölçüde tehdit eden, evrensel bir sorun olma özelliğini ne yazık ki hala sürdürmektedir. Dünya'da kadınlarda görülen tüm kanserler arasında ¼ oranı ile meme kanserinin ilk sırada; kadın ve erkek birlikte değerlendirildiğinde ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer aldığı ve kanserden ölüm nedenleri arasında 5. olduğu görülmektedir (1,2). 2005 yılında Dünya'da yaşamını yitiren toplam 58 milyon kişiden 7.6 milyonunun (%13) kanser; 502.000 kişinin meme kanseri nedeniyle kaybedildiği belirtilmektedir (2). Türkiye'de Sağılık Bakanlığı Kanserle

Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2005 yılı verilerine göre 1999 yılında 100 binde 58.13 olan kanser insidansının; 2005 yılında 100 binde 173.85'e yükseldiği; kadınlarda meme kanserinin 100 binde 35.47 ile ilk sırada, kadın ve erkeklerdeki kanserlerin ortak değerlendirilmesinde ise 100 binde 17.96 ile 4. sırada yer aldığı bildirilmektedir (3).

Morbidite ve mortalite oranı azımsanmayacak oranda olan meme kanserinin özellikle kadınların sağığı/yaşamı açısından taşıdığı risk ile erken evre, etkili tedavi ve iyi prognoz ilişkisi dikkate alındığında, erken tanı çalışmalarının yaşama geçirilmesinin önemi açıkça ortaya çıkmaktadır. Mamografi, klinik meme muayenesi (KMM)

ve kendi kendine meme muayenesi (KKMM) uygulamalarını içeren tarama yöntemlerinin hedefi, meme kanserinin erken dönemde tanınması, etkili/başarılı tedavi ve daha uzun bir yaşam şansının sağlanmasıdır.

Dünya Sağılık Örgütü'nün (DSÖ) bir kuruluşu olan IARC (International Agency for Research on Cancer), 2002 yılında düşük-orta gelirli ülkelerde 514.000; gelişmiş ülkelerde 636.000 yeni meme kanseri tanısı konulduğunu ancak düşük-orta gelirli ülkelerdeki mortalite oranının, güç tanı ve yetersiz tedavi nedeniyle gelişmiş ülkelere daha fazla (düşük-orta gelirli ülkelerde 221.000 ölüm, %43 mortalite; gelişmiş ülkelerde 190.000 ölüm, %30 mortalite) olduğunu bildirmiştir (4). Düşük-orta gelirli ülkelerdeki meme kanseri insidansının gelişmiş ülkelere göre daha hızlı artış göstermesinde, batı yaşam tarzının benimsenmesi, doğurganlık, laktasyon özelliklerinin değişmesi, kötü beslenme ve eksojen faktörlere (hormon tedavisi) daha fazla maruz kalma gibi nedenlerin etkili olduğu belirtilmektedir (1,4).

Düşük-orta gelirli ülkeler grubunda olan Türkiye'deki 2005 kanser insidansı verilerinde de çok çarpıcı bir şekilde gözlenen bu artış, meme kanserinde erken tanı çalışmalarına ağırlık verilmesini zorunlu kılmaktadır. Meme kanserinin erken tanısında uygulanacak programların başarıya ulaşabilmesi için hedef kitlede farkındalığın artmasını sağlayacak etkin eğitim programlarının yaygınlaştırılması, böyle bir programın gerekliliğine inanma, bilgi ve uygulamalarını davranışa dönüştürülmesi gerekmektedir (4).

Kendi kendine meme muayenesinin tarihsel gelişimi

1900'lü yılların başlarında Amerika'lı bir cerrah olan William Halsted'in "lokal bir hastalık olarak başlayan meme kanseri tanısı, erken dönemde konulabilirse daha kolay tedavi edilebilir" görüşü ile; yine Amerika'lı bir cerrah olan Hugh Auchincloss'un 1927'de kadınların kendi memelerini kendilerinin muayene etmelerinin çok önemli olduğunu kavraması ve düşüncelerini "büyük bir olasılıkla kadınlar memelerindeki kitleleri hekim tarafından yapılan fizik muayeneden çok daha önce bulabilirler... Meme kanserinin korkutucu mortalitesinin azaltılmasında en önemli yol budur... 20 yaş ve üzerindeki her kadın yaşamı boyunca her beş haftada bir memesinde kitle olup olmadığını düşünerek kontrol etmelidir" şeklinde açıklamasıyla KKMM'nin temelleri atılmıştır (5,6).

KKMM programları ilk kez 1950'li yıllarda Kuzey Amerika, Avrupa ve Avusturalya'da başlamış ve günümüze değin sürdürülmüştür. Bu süreçte KKMM ile ilgili çok sayıda film, video ve broşür/el kitapçığı gibi eğitim materyalleri hazırlanarak, KKMM'nin önemi, nasıl yapıldığı ve yararları anlatılmış, basın aracılığı ile ortak mesajlar verilmiştir (6). Sağılık organizasyonları, dernekler ve sağılık profesyonellerinin de desteklediği eğitim kampanyaları, kadınların kendi sağılık kontrollerinde sorumluluk almalarında etkili olmuş ve ilerleyen dönemde KKMM, meme kanseri tarama programının esas öğelerinden biri olarak klinik meme muayenesi (KMM) ve mamografi ile birlikte tarama rehberlerinde yer almıştır.

Kendi kendine meme muayenesi nedir?

KKMM, meme kanserinin mümkün olduğunca erken dönemde tanınmasını sağlamak amacıyla kadınların, meme ve çevresindeki bölgeyi, olağan dışı kitle ve şekil değişikliklerini belirlemek için düzenli aralıklarla, sistematik bir şekilde, aynı yöntemi kullanarak muayene etmesidir. Her kadının kolayca uygulayabileceği, ekonomik ve kolay bir yöntem olan KKMM, memeye basitçe dokunmaktan farklı, özel olarak kanseri aramak/araştırmak amacıyla geliştirilmiş bir tekniktir. Meme dokusunun daha iyi tanınması ve olası değişikliklerinin belirlenebilmesi için, KKMM'nin düzenli ve periyodik aralıklarla yapılması, kişilerin meme muayenesine istekli olması, muayene tekniğini iyi bilmesi ve pratik yapmada kendilerini sorumlu hissetmeleri gerekmektedir (5).

Düzenli KKMM yapan kadınlarda kitlelerin, daha az KKMM yapanlara göre daha küçük ve daha lokalize olduğunu bildiren ve medeki kitlelerin %80 oranında kadınların kendileri tarafından KKMM sırasında ya da rastlantısal olarak ortaya çıktığını belirten çok sayıda çalışma bulunmaktadır (7,8,9,10).

Kendi kendine meme muayenesi, erken tanıda etkili mi?

Yakın zamana kadar çok sayıda organizasyon tarafından 20 yaş ve üzerindeki her kadının ayda bir kez KKMM yapması kuvvetle önerilmekte ve kadınlar bu tekniğin etkinliğini gösteren kanıt olmasa da KKMM'nin yaşamı güvenceye aldığına inanmakta; çok sayıda araştırma bulgusu da, kadınların bu inancını desteklemekte idi (9,11,12,13,14,15).

Amerikan Kanser Derneği'nin 1959'da gerçekleştirdiği ilk kohort çalışmasında, 13 yılın sonunda KKMM yapan ve yapmayan kadınlardaki ölüm oranının aynı olduğu bildirilmiş; ancak KKMM'ni öğretmede yetersiz çaba gösterildiği, bağlı olarak katılımcıların uyguladığı KKMM'nin kalitesinin düşük olabileceği varsayımına dayanarak sonuçlar çok kabul görmemiştir (9). Stillman (1977) çalışmasında, kadınların KKMM'ni neden yapmadıklarını inceleyen Gold (1964) ve Hobbs'un (1972) araştırmasına yer vermiştir. Gold (1964), kadınların memelerine gerekli önemi neden vermediklerini araştırmış, bilgi eksikliği, fizyolojik etkenler ile utanma, heyecan, korku gibi davranışsal faktörlerin, bu durum üzerinde etkili olduğunu bulmuş; özellikle kadınların, elle muayene tekniğini bilmemelerinin, bu nedenlerin başında geldiğini vurgulamıştır. Hobbs'un 1972'de yaptığı çalışmada ise kadınların KKMM'ni sürekli ve düzenli aralıklarla yapmalarının, meme dokusunun nodüllü bir yapısının olması nedeniyle kitleyi bulmada güçlük çekmeleri ve neyi aradıklarını tam olarak bilmemelerinden kaynaklandığını belirtmiştir (11).

Ancak izleyen yıllarda özellikle randomize kontrollü çalışmalar öncesi, KKMM'ni düzenli olarak yapan kadınlarda gerçekleştirilen çok sayıda araştırmada, KKMM'nin yaşam süresine yararına ilişkin, karışık sonuçlar elde edilse de meme kanserinde kitleyi ilk bulan kişilerin kadınların kendileri olduğu, KKMM yapanlarda kanseri erken dönemde belirleme oranının, yapmayanlardan yüksek bulunduğu net bir şekilde bildirilmiştir (7,11,12,13,14,16,17,18,19,20,21,22,23).

Yakın geçmişte Rusya'da ve Çin'de yapılan iki randomize kontrollü çalışma sonuçları, KKMM'ne ilişkin yapılan önerilerde değişikliğe ve tartışmalı görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. İlk çalışma, St. Petersburg- Rusya'da 1985-1990 yılları arasında 40-64 yaş arası 122.471 kadın 5 yıl izlenerek (24); ikinci çalışma Shanghai-Çin'de 1989-1994 yılları arasında 31-64 yaş arası 267.040 kadın 10 yıl izlenerek gerçekleştirilmiştir (25). Bu çalışmaların her ikisinde de araştırmacılar, yaklaşık 400.000 kadını araştırmaya katılmaya ikna etmiş ve bu kadınları randomize yöntemle iki gruba ayırmıştır. Bir grup kadın KKMM eğitimi almış, kontrol grubu ise eğitim almamıştır. Her iki grup yıllarca izlendikten sonra, meme kanserinden ölenlerin sayıları açısından gruplar arasındaki farklılıklar karşılaştırılmıştır. İki çalışmadan elde edilen veriler, KKMM eğitimi alan kadınlar ile eğitim almayan kadınlardaki sonuçların benzer olduğunu, KKMM'nin meme kanseri mortalitesini azaltmada etkili olmadığını, düzenli KKMM muayenesi yapan deney grubunda, selim kitle biyopsisinin daha fazla yapıldığını göstermiştir. Çin'deki çalışmada, KKMM yapan kadınların meme kanserini erken dönemde belirlediğine ilişkin çok az kanıt bulunmuştur (24,25). Cochrane sistematik tarama çalışmasında ise; KKMM'nin hiçbir yararlı etkisinin olmadığı ve biyopsi sayısını arttırdığı bildirilmekte ve kadınların KKMM'ni yapmaması önerilmektedir (26).

Bu iki randomize çalışma ve Cochrane çalışmasını da içeren çok sayıda çalışmada, KKMM'nin meme kanseri mortalite oranını azaltmadığı, selim kitle biyopsi sayısını arttırdığını, bağlı olarak, sağlık bakım kaynaklarının gereksiz harcanmasına, bireyde stres oluşumuna, memede yara izi ve şekil bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir (9,10,26,27,28, 29,30,31). Farklı olarak Kanada Ulusal Meme Kanseri Tarama Grubu'nun 2000 yılında 50-59 yaş arası 40.000 kadının 9-13 yıl izleyerek gerçekleştirdiği randomize kontrollü çalışma sonucunda yılda bir kez KMM ile ayda bir KKMM'nin güvenilirliği konusunda kesin kanıtlara ulaşılmıştır (7).

Bu sonuçlar doğrultusunda, meme sağılığı otoritelerinin geliştirdiği yeni öneriler kapsamında, KKMM'nin tarama yöntemi olarak farkındalıkların artırılmasında önemli olduğu (Tablo 1); KKMM'nin tek başına meme kanseri mortalitesini azaltmada sınırlı bir etkiye sahip olduğu ve bu nedenle KKMM ile birlikte KMM ve mamografi çekirtmenin de önemli olduğu bildirilmiştir (8,32,33). Günümüzde mamografi, meme kanserinin erken evrede saptanmasında etkili bir yöntem olarak kabul edilse de sınırlı kaynaklara sahip düşük-orta gelirli ülkelerde, toplum temelli mamografi görüntüleme programlarının gerçekleştirilmesi mümkün olmadığından, meme kanseri ancak geç evrede ve tümör çapı büyüdüğünde saptanmaktadır. Bu nedenle meme sağılığı bilinçlendirme programlarının temel düzeydeki önerilerinde, meme kanseri eğitim programlarına yer verilmiştir. Buradaki amaç; KKMM'ni düzenli olarak yapmayan kadınlarda, KKMM eğitimi ile meme kanseri farkındalığını arttırabilme, semptomların erken tanınmasını ve bildirilmesine katkı sağlayabilmektir (1).

Kendi kendine meme muayenesi erken tanıda önemli mi?

Evrensel temelde toplumların sosyo-kültürel ve ekonomik özellikler ile günümüze değin yapılan çalışma sonuçları eleştirel bir yaklaşımla değerlendirildiğinde KKMM'nin önemli bir uygulama olduğu ortaya çıkmaktadır.

Tablo 1. Semptomsuz kadınlarda kendi kendine meme muayenesine ilişkin öneriler (33)

Tarama Yöntemi	Özellikleri
Kendi kendine meme muayenesi	- 20 yaşından itibaren yaşam boyu ayda bir kez yapılmasının önemi anlatılmalıdır. - Her kadına KKMM'nin yararları ve sınırlılıkları anlatılmalıdır. - Normal olmayan bir değişim gözlemlendiğinde sağlık personeline başvurulmasının önemi anlatılmalıdır. - KKMM yapan kadınların muayene tekniği kontrol edilmeli ve düzenli olarak sağlık kontrolü yaptırmanın önemi anlatılmalıdır. - Kadınların KKMM'ni düzensiz yapmaları ya da hiç yapmamaları kabul edilebilir.

Neden önemli?

- Meme kanserlerinin büyük bir çoğunluğunun kadınların kendileri tarafından bulunduğu ve KKMM yapan kadınlarda, meme kanserinin daha erken evrede belirlendiğini bildiren çok sayıda çalışmanın (7,12,16,18,34,35) yanı sıra KKMM ile ilgili uluslararası düzeyde yeni öneriler geliştirilmesine neden olan Rusya ve Çin'de yapılan randomize kontrollü çalışmalarda her ne kadar KKMM'nin, meme kanseri mortalitesini azaltmada etkisinin olmadığını ya da sınırlı olduğunu ileri süren kanıtlar olsa da, bu çalışmalarda da memedeki kitlelerin %80'inin ilk kez kadınların kendileri tarafından bulunmuş olması, KKMM destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir.
- Meme kanseri taramalarında en etkin tarama yöntemi olarak kabul edilen ve randomize çalışmalarla mortaliteye etkisi kanıtlanmış olan mamografinin (36), özellikle 50-69 yaş arası kadınlarda güçlü bir tarama yöntemi olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmakta, 50 yaşın altındaki kadınlarda ise meme dokusunun daha yoğun olması ve yanlış pozitiflik verebilmesi nedeniyle tanıdaki etkinliğinin tartışmalı olduğu (7,37); genç kadınlarda ve yoğun meme dokusu olanlarda dijital mamografinin daha duyarlı olduğu ancak bu konudaki çalışmaların yetersiz olduğu bildirilmektedir (37). Ayrıca mamografi taramalarının 1-2 yılda bir yapıldığı dikkate alındığında çekimler arasında geçen sürede memedeki olası değişikliği belirlemek için de KKMM'nin yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, 20 yaş ve üzerindeki genç kadınlarda KMM ile birlikte sürdürülen KKMM meme kanserinin erken tanısında önemli bir yöntemdir (33).
- Son yıllarda, mamografi ile tarama programlarının yaygınlaşması sonrası meme kanseri tanısında bir artış gözlemlendi; rutin mamografiden alınan radyasyonun, meme kanserinin başlangıcında ve ileri dönemlerinde kümülatif risk yarattığı; mamografi sırasında basınç altında kalan/sıkışan memedeki kılcal damarların çatlayarak malign hücrelerin yayılmasına neden olabileceği bildirilmektedir (7,38). Literatürde, çok sık yer almamakla birlikte mamografi ile ilgili bu tür olasılıkların, KKMM'nin olumsuzluklarından daha fazla riskli olabileceği düşünüldüğünde, KKMM tekniği, meme kanserinin erken dönemde belirlenmesinde önemlidir.

- Sağılık kontrollerinin yapılmadığı ya da sınırlı olduğu, bağılı olarak geç tanı ve yetersiz tedavi nedeniyle meme kanseri mortalite oranının yüksek olduğu Türkiye'nin de içinde yer aldığı düşük-orta gelirli ülkelerde, memedeki kitleyi bulmak için KKMM'nin önemli bir uygulama olduğu ve erken tanı çalışmalarında, bu muayene tekniğinin eğitiminin temel öge olduğu bildirilmektedir (1,6,30). Düşük-orta gelirli ülkelerde tüm bireylerin sağılık güvencelerinin olmaması ve ekonomik yetersizlikler nedeniyle pahalı bir yöntem olan düzenli mamografi yaptırma oranının düşük olması, hiçbir maliyet gerektirmeyen KKMM'ni, meme kanserinin erken tanısını da önemli bir yere oturtmaktadır (30).
- Ayrıca Hindistan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerinde, meme kanseri tanısı konulduğunda, kadınların %76'sının hastalıklarının III. ve IV. evresinde olduğu, Batı Afrika ülkesi Gana'da ise hastaların neredeyse tamamında ileri evrede tanı konulduğu bildirilmektedir. Türkiye'de son yıllarda yapılan istatistiksel bir değerlendirmede ise, kliniğe başvuran hastaların sadece %4.8'inde meme kanserinin, tarama mamografisi sırasında ve palpe edilemeyen dönemde bulunduğu; hastaların %90'ının başvuru nedeninin memelerinde ağrısız bir kitle şikayeti olduğunu belirten rapor,

ülkemiz ile sosyo-kültürel ve ekonomik açıdan benzer ülkelerde KKMM'nin gerekliliğini ve önemini çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır (39,40).

Sonuç olarak, yaklaşık altmış yıldır KKMM, meme kanserini erken tanısı için kadınların yapması gereken, yaşamlarını güvenceye alan bir uygulama olarak tanıtılmış ve meme sağılığı otoritelerince meme kanseri tarama rehberlerinde yer verilmiştir. Ekonomik, kolay ve kadınların kendileri tarafından rahatlıkla yapılabilecek bir uygulama olması gibi özelliklerinin yanı sıra yukarıda belirtilen somut durumlar ve olasılıklar, meme kanserinin göreceli de olsa erken tanısında KKMM'nin kadınların yaşamında önemli olduğu düşüncesini kuvvetlendirmektedir. Özellikle Türkiye'nin de içinde yer aldığı gelişmekte olan düşük-orta gelirli ülkelerde, sosyo-ekonomik gerçekler dikkate alındığında KKMM'nin tartışmasız önemli bir gereklilik ve kaçınılmaz bir uygulama olduğudur. Ancak meme kanserinin erken dönemde belirlenebilmesi için KKMM'nin doğru ve etkin yapılması gerektiği göz ardı edilmemeli; kadınlarda doğru KKMM yapma oranını arttırmada sosyo-kültürel yapı ve özellikler dikkate alınarak, meme sağılığı eğitim programlarının hazırlanması, yaşama geçirilmesi ve yaygınlaştırılması çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Yip CH, Smith RA, Anderson BO, Miller AB, Thomas DB, Ang ES, Caffarella RS, Corbex M, Kreps GL, McTiernan A. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries, early detection resource allocation. *Cancer* 2008; 113(8 suppl): 2244-56.
2. Okyay P. Meme Kanseri Epidemiyolojisi. (www.pitt.edu/~super4/34011-35001/34841.ppt). 12.05.2010.
3. Sağılık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. 2005 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. (http://www.ketem.org/istatistik.php) 17.05.2010.
4. Ulusal Kanser Danışma Kurulu. Erken Tanı ve Tarama Alt Kurulu Raporu (Meme Kanseri). (www.ukdk.org) 12.05.2010.
5. Akyolcu N. Kadınların meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi hakkındaki sağılık bilgisi düzeylerinin ölçülmesi. İçinden: Uluslararası Cerrahi Kongresi'88, İstanbul, 1988: 209-216.
6. Gürsoy AA. Kendi kendine meme muayenesi çelişkisi. *TAF Prev Med Bull* 2008; 7(3): 257-260.
7. Epstein SS, Bertell R, Seaman B. Dangers and unreliability of mammography: breast examination is a safe, effective, and practical alternative. *International Journal of Health Services* 2001; 31(3): 605-615.
8. Champion VL. Breast self-examination: what now?. *Oncology Nursing Forum* 2003; 30(5): 723-724.
9. Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. *The Breast Journal* 2003; 9(Suppl 2): S86-9. (PMID: 12713502)
10. National Breast Cancer Coalition. Breast Self-Exam: Current Research and Recommendations. (http://www.stopbreastcancer.org/index.php?option=comcontent&task=view&id=505&Itemid=180). 12.05.2010.
11. Stillman MJ. Women's health beliefs about breast cancer and breast self-examination. *Nursing Research* 1977; 26(2): 121-7. (PMID: 584377)
12. Greenwald P, Nasca PC, Lawrence CE, Horton J, Garrah PR, Garriele T, Carlton K. Estimated of breast self-examination and routine physician examinations on breast-cancer mortality. *New England Journal of Medicine* 1978; 299 (6): 271-3. (PMID: 661925)
13. Gastrin G, Miller AB, To T, Aronson KJ, Wall C, Hakama M, Louhivuori K, Pukkala E. Incidence and mortality from breast cancer in the mama program for breast screening in Finland, 1973-1986. *Cancer* 1994; 73(8): 2168-74. (PMID: 8156521)
14. Harvey BJ, Miller AB, Baines CJ, Corey PN. Effect of breast self-examination techniques on the risk of death from breast cancer. *CMAJ* 1997; 157(9): 1205-12. (PMID: 9361639)
15. Koibuchi Y, Iino Y, Takei H, Maemura M, Horiquchi J, Yokoe T, Morishita Y. The effect of mass screening by physical examination combined with regular breast self-examination on clinical stage and course of Japanese women with breast cancer. *Oncol Rep* 1998; 5(1):151-5. (PMID: 9458312)
16. Foster RS, Lang SP, Costanza MC, Worden YK, Haines CR, Yates JW. Breast self-examination practices and breast-cancer stage. *New England Journal of Medicine* 1978; 299 (6): 265-70. (PMID: 661924)
17. Hall DC, Adam CK, Stein GH, Stephenson HS, Goldstein MK, Pennypacker HS. Improved detection of human breast lesions following experimental training. *Cancer* 1980; 46(2): 408-14. (PMID: 7388779)
18. Feldman JG, Carter AC, Nicastrì AD, Hosat ST. Breast self-examination, relationship to stage of breast cancer at diagnosis. *Cancer* 1981; 47 (11): 2740-5. (PMID: 7260866)
19. Huguley MC, Brown RL. The value of breast self-examination. *Cancer* 1981; 47(5): 989-95. (PMID: 7226050)
20. Smigel K. Perception of risk heightens stress of breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(7): 525-6. (PMID: 8455196)
21. Holmberg L, Ekblom A, Calle E, Mokdad A, Byers T. Breast cancer mortality in relation to self-reported use of breast self-examination. a cohort study of 450.000 women. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43 (2): 137-40. (PMID: 9131269)
22. Baines CJ. Efficacy and opinions about breast self-examination..In: Singletary SE, Robb GL, eds. *Advanced Therapy of Breast Disease*. B.C. Decker: Hamilton Ont., 2000: 9-14.

23. Kuroishi T, Hirose K, Suzuki T, Tominaga S. Effectiveness of mass screening for breast cancer in Japan. *Breast Cancer* 2000; 7(1):1-8. (PMID: 11029764)
24. Semiglazov VF, Moiseenko VM, Manikhas AG, Protsenko SA, Kharikova RS, Popova RT, Migmanova N, Orloy AA, Barash N, Ivanova OA, Ivanov VG. Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer (Russia/St. Petersburg/WHO). *Vopr Onkol* 1999; 45(3): 265-71. (PMID: 10443229)
25. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD, Li W, Wu C, Coriaty Z, Evans I, Lin MG, Stalsberg H, Self SG. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(19): 1445-57. (PMID: 12359854)
26. Kösters JP, Göttsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2): CD003373.
27. McCready T, Littlewood D, Jenkinson J. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. *Journal of Clinical Nursing* 2005; 14(5): 570-8. (PMID: 15840071)
28. Tarrant M. Why are we still promoting breast self-examination? *International Journal of Nursing Studies* 2006; 43(4): 519-20. (PMID: 16427642)
29. Howard F, Scott-Findlay S. Breast self-examination: when research contradicts accepted practice. *The Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses* 2006; 10(1): 66-70. (PMID: 16542334)
30. Smith RA, Caleffi M, Albert US, Chen TH, Duffy SW, Franceschi D, Nyström L. Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care. *The Breast Journal* 2006; 12(Suppl. 1): S16-26. (PMID: 16430395)
31. KnowBreastCancerOrg. USPSTF Recommendations on Mammograms, USPSTF Recommendations on Breast Cancer Screening. (http://www.knowbreastcancer.org/index.cfm?fuseaction=research_and_over) 02.04.2010.
32. Somunluoğlu S. Meme kanseri: belirtileri ve erken tanıda kullanılan tarama yöntemleri. *Fırat Sağılık Yüksekokulu Dergisi* 2009; 4(10): 103-122.
33. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010. Atlanta. (http://www.cancer.org/downloads/STT/F861009_final%209-08-09.pdf) 18.05.2010.
34. Epstein RJ. Breast self examination. breast self examination provides entry strategy. *British Medical Journal* 2003; 326 (7391): 710-711. (PMID: 12663412)
35. Lechner L, De Nooijer J, De Vries H. Breast self-examination: longitudinal predictors of intention and subsequent behavior. *European Journal of Cancer Prevention* 2004; 13(5): 369-76. (PMID: 15452448)
36. Urbain JL. Breast cancer screening, diagnostic accuracy and health care policies. *CMAJ* 2005; 172(2): 210-1. (PMID: 15655243)
37. Knutson D, Steiner E. Screening for breast cancer: current recommendations and future directions. *Am Fam Physician* 2007; 5: 1660-6.
38. Seçginli S, Nahcivan NÖ. Kendi kendine meme muayenesi: yeni öneriler neler? *Sağılık ve Toplum* 2006; 16(4): 13-18.
39. Özmen V. Dünya'da ve Türkiye'de meme kanseri tarama (screening) ve kayıt programları. *Meme Sağılığı Dergisi* 2006; 2(2): 55-58.
40. Özmen V. Dünya'da ve Türkiye'de meme kanseri. *Meme Sağılığı Dergisi* 2008; 4(2): 7-9.

İletişim

Gülay Altun Uğraş
Tel : 0212 4440000
E-Posta : gulaltun@istanbul.edu.tr

INFORMATION AND SUPPORT NEEDS OF WOMEN WITH PRIMARY RELATIVES WITH BREAST CANCER

Gökçe Aslan¹, Esin Çeber²

¹Niğde Üniversitesi, Zübeyde Hanım Sağılık Yüksekokulu Ebelik Bölümü, Niğde, Türkiye

²Ege Üniversitesi İzmir Atatürk Sağılık Yüksek Okulu, Ebelik Bölümü, İzmir, Türkiye

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Sağılık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Anabilim Dalında tez olarak sunulmuş ve Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Müdürlüğü tarafından desteklenmiştir.

MEME KANSERİ OLAN BİREYLERİN BİRİCİ DERECE AKRABALARININ BİLGİ VE DESTEK GEREKSİNİMLERİ

ÖZET

Amaç: İki aşamada gerçekleştirilen araştırmanın; birinci aşaması; Chalmers ve Thomson (1996) tarafından geliştirilmiş Information and Support Needs Questionnaire (Bilgi ve Destek Gereksinimleri Ölçeği)'nin geçerlik ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla metodolojik, ikinci aşaması; meme kanseri olan bireylerin birinci derece akrabalarının bilgi ve destek gereksinimlerini belirlemek amacıyla tanımlayıcı olarak gerçekleştirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Birinci aşamada ölçeğin geçerlik ve güvenilirliğini saptamak için 10.06.2005-15.02.2006 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Meme Polikliniği ve Radyasyon Onkolojisi bölümlerine başvuran meme kanserli bireylerin birinci derece akrabaları ile görüşülmüştür (n=100). İkinci aşamada, 01.03.2006-15.05.2006 tarihleri arasında, aynı yerde, ilk çalışma kapsamına alınmayan meme kanserli bireylerin birinci derece akrabaları ile görüşülmüştür (n=150).

Bulgular: Ölçeğin Kendall iyi Uyuşum Katsayısı W: 0.244 ve $p < 0.01$ olarak; birinci ve ikinci uygulama arasındaki test-tekrar test güvenilirlik katsayısı bilgi gereksinimi $r = 0.99$, destek gereksinimi $r = 0.99$ olarak yüksek düzeyde bulunmuştur. Ölçeğin zamansal süreçteki tutarlılığının yeterli düzeyde olduğu belirlenmiştir ($p = 0.00$). Ölçeğin birinci uygulamasında Cronbach alpha katsayısı bilgi gereksinimleri için 0.87, destek gereksinimleri için 0.91; ikinci uygulamasında sırasıyla 0.85, 0.90 olarak saptanmış ve ölçeğin güvenilirliği yüksek bulunmuştur ($0.80 < \alpha < 1.00$). Geçerliliği ve güvenilirliği araştırmanın birinci bölümünde saptanan ölçeğin uygulaması sonucunda, birinci derece akrabası meme kanseri olan kadınların özellikle bilgi gereksinim puan ortalamalarının yüksek olduğu saptanmıştır (destek gereksinimi, $X = 1.98 \pm 0.97$, bilgi gereksinimi, $X = 3.46 \pm 0.29$).

Sonuç: Bilgi ve Destek Gereksinimleri Ölçeği Türk kadınları için geçerlik ve güvenilirliği olan bir ölçektir. Kadınların bilgi gereksiniminin destek gereksiniminden daha yüksektir. Ölçeğin birinci derece akrabası meme kanseri olan kadınlara uygulanması verilecek hizmetlere yol gösterici olabilir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, bilgi, destek, ihtiyaç, ölçek

ABSTRACT

Purpose: The research was conducted in two stages; the first stage was carried out methodologically to assess the validity and reliability of the Information and Support Needs Questionnaire developed by Chalmers and Thomson (1996). Second stage was conducted descriptively to determine the information and support needs.

Patients and Methods: The validity and reliability of the scale an interview was conducted with the first-degree relatives of individuals with breast cancer who referred to Breast and Radiation Oncology Department of Ege University (n=100) in 10 June 2005-15 Feb. 2006. The second stage of the research was carried out at same departments between the dates of 01 March - 15 May 2006 (n=150).

Results: The Kendall Compatibility Coefficient of the scale was found as W: 0.244 and $p < 0.01$. Test-retest reliability coefficient information and support needs and between the first and second applications were found as $r = 0.99$. It was established that the consistency of scale at temporal stage was at a sufficient level. Cronbach alpha coefficient information need was found 0.87 and support need 0.91; they were found 0.85 and 0.90 respectively. The reliability of the scale was found high ($0.80 < \alpha < 1.00$). As a result of application of the scale which its validity and reliability were determined in the first section the mean scores especially of information needs of the women who has a first-degree with cancer were found high ($X = 1.98 \pm 0.97$ for support need and $X = 3.46 \pm 0.29$ for information need).

Conclusion: Women's information need was found higher than their support need.

Key words: breast cancer, information, support, need, scale

Introduction

Breast cancer is the development of breast cancer in the family, the degree of the relationship to the women women with breast cancer, family history of breast cancer in first degree relatives and

emphasizes the importance of age at emergence (1, 2). Therefore, especially in first degree relatives such as mothers and sisters of women with a history of breast cancer, much more than those without risk factors should be closely monitored and observed

(3,4). women who have breast cancer in their families can live in fear and anxiety, and are adversely affected by reflecting on this, so the diagnosis of breast cancer is emphasized as a family disease (5,6). Therefore, first-degree relatives of breast cancer patients share their experiences with breast cancer patients and they themselves are considered at risk (5,7). Rees and Bath expressed that correct perception of individual risk and compliance practices, and early diagnosis is effective in reducing the fears and anxiety (5,6). Thus, first-degree relatives of patients with breast cancer must be identified so their needs can be met through information, education and support. (3).

In our country, studies have generally examined the needs of individuals with breast cancer (2) or the education given to women with breast cancer (7), but the genetic aspects of the individual's first-degree female relatives with breast cancer risk will determine the needs of the Turkish reliability and validity of a scale used was detected. In this context, the main purpose of the study, women with breast cancer information and support needs of first-degree female relatives to measure developed by Chalmers and Thomson Information and Support Needs Questionnaire to determine the reliability and validity of Turkish version. In addition, this study, the scale included in the study area by the operation of the first-degree relatives of breast cancer in women with breast cancer to determine the needs for the information and support.

Material and Methods

Research type: Two-stage research, the first phase is the Information and Support Needs Questionnaire to assess the validity and reliability of the methodology and the second phase a descriptive study was conducted to determine the information and support needs of the first degree relatives of individuals with breast cancer.

Location of the study, the universe and sample: The data Ege University Department of Breast (DB) and Department of Radiation Oncology (DRO) was carried out by conducting face to face interviews.

The first stage of the study and the example of the methodological part of the universe; 10.04.2005-15.11.2005 DRO between DB and consisted of first-degree relatives of women admitted with a diagnosis of breast cancer. Validity and reliability of the scale used in this study to determine the sample size of the first chapter, on the basis of the number of scale items, item number at least three times the number of samples is planned to be taken. In this direction, scale, 29 items of the scale is the Turkish version of the planned implementation of at least 87 people, who agreed to participate in research study at the end of the scale, was applied to 100 people.

The second phase of the study tested the validity and reliability of the Information and Support Needs Questionnaire field application was carried out between 01.12.2006-15.05.2006. Between

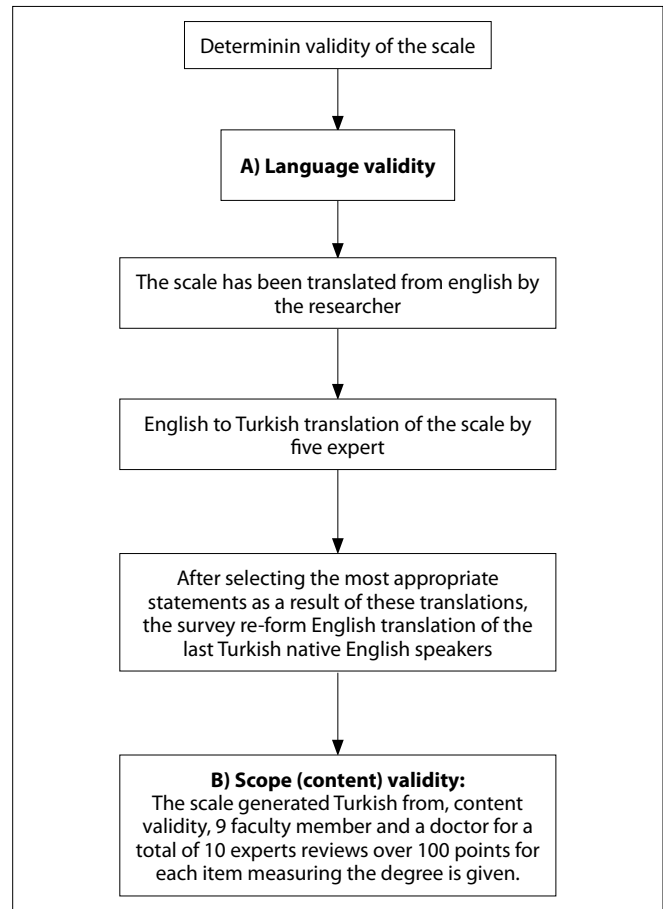


Figure 1. "First-degree relatives of individuals with breast cancer information and support needs scale" run of the validity of the flow chart

these dates, question forms the DB and DRO are first-degree female relatives of women with breast cancer admitted to the center of all of the applied sampling only since.

Data collection: Data collection of socio-demographic features of women by a questionnaire consisting of 37 questions and "First-degree relatives of individuals with breast cancer information and support needs scale" was used in two forms. Data collection phase took 13 months.

First-degree relatives of individuals with breast cancer information and support on the scale of needs; In 1996, Chalmers and Thomson (8) and developed by the work done by researchers with the same 2001 (9), and in 2003 (10) re-arranged. Breast cancer information and support needs of individuals including relatives of the scale consist of 29 items. Likert-type scaling method was used in the scale. 4 'ranging from "0" (the most important (4), important (3), somewhat important (2), junk (1), is not suitable (0) ratings are based on the information requirements, the results are evaluated. Support the requirements to be met, ranging from "0" from the "4" to (completely (4), fairly (3), little (2), no (1), is not suitable (0) ratings are based on the results evaluated.

Evaluation of data: first-degree relatives of breast cancer information and support needs of individuals used for the validity of the scale (Figure 1) and reliability (Figure 2) to operate on the flow chart of the operations is given. For the computer analysis of data obtained from the research Statistical Package for Social Science (SPSS) was 13.0 package programs.

Determining the validity of the scale: Language validity, the study used 'Information and Support Needs Scale' for the adaptation of the Turkish community in the first phase of research is to test the validity of the scale was carried out in studies on the validity of the language. First, the scale has been translated from English by the researcher. Then, who knows the scale of the two languages (Turkish, English), four experts have been translated from English by a faculty member and an expert physician. After selecting the most appropriate statements as a result of these translations, the survey re-form English translation of the last Turkish native English speakers and providing education in both languages were made by an expert. First degree relatives of individuals with back translation of Breast Cancer-Specific Information and Support Needs Questionnaire made the necessary corrections in comparison with the original scale and the scale was finalized.

Scope (content) validity, the scale generated Turkish form, content validity, 9 faculty members and by a doctor for a total of 10 experts reviews over 100 points for each item measuring the degree is given. Kendall Coefficient of Concordance (W) was used to make the terms more understandable; the scale a result of recommendations made by the experts was finalized.

The scale reliability determination: the scale, the reliability determination, test-retest reliability, Pearson's Product Moment Correlation technique, internal consistency 'Cronbach's Alpha Analysis', 'Total Score Correlation technique', 'Two Half Test Reliability', 'Guttman Splitt-half' and the 'Spearman-Brown reliability coefficients were used.

Ethics in research: During the planning stage of the research, Ege University Izmir Ataturk School of Health Research Committee, Consultation and approval from the ethics committee, for the conduct of the Faculty, the official was allowed. The aim of the research provides information about women in the study, volunteers participated in and received verbal permission.

Results

Validity and reliability of the women in work (n = 100) were 15% of the 35-39 age group, the mean age was 14.63 ± 38.29 (min: 15, max: 70), 57% were married, 56% of the high school graduates, 60% work, 41% were housewives. 49% of the income levels of women at expense of income as stated. 71% and 43% of women with breast cancer in the child's mother was found to be relatives.

Findings concerning the validity of the scale: Content validity of ten experts consulted for the 'Information and Support Needs

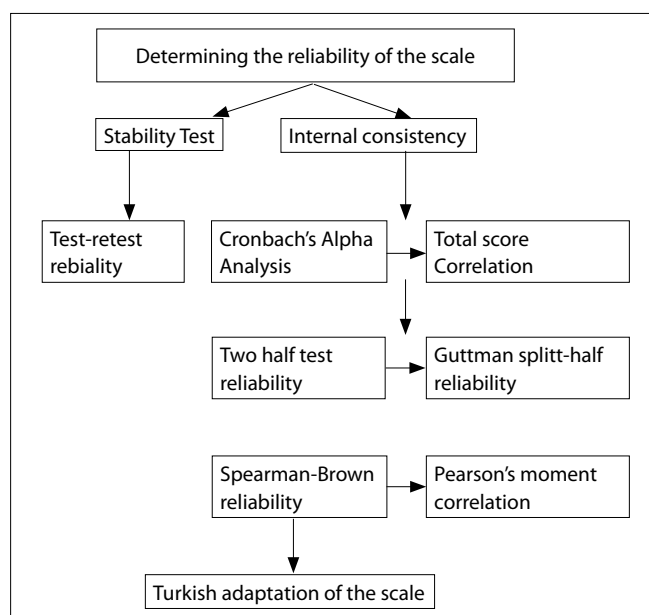


Figure 2. "First-degree relatives of individuals with breast cancer information and support needs scale" run of the reliability of the flow chart.

Questionnaire' items from the lowest and the highest scores and the mean scores of items were examined in the average score of expert opinions, the lowest average score of 20th item (Reminders for breast self-examinations (ie, sent out in the mail or by telephone) ($X = 77 \pm 7.29$), the highest average score in the 14th substance (information about possible risk factors in breast cancer (eg, oil-rich diet, such as hormone replacement therapy) ($X = 99 \pm 3.16$), respectively. Kendall Coefficient of Concordance analysis of the expert opinion of a good harmonization W: 0244 and $p < 0.01$ was obtained.

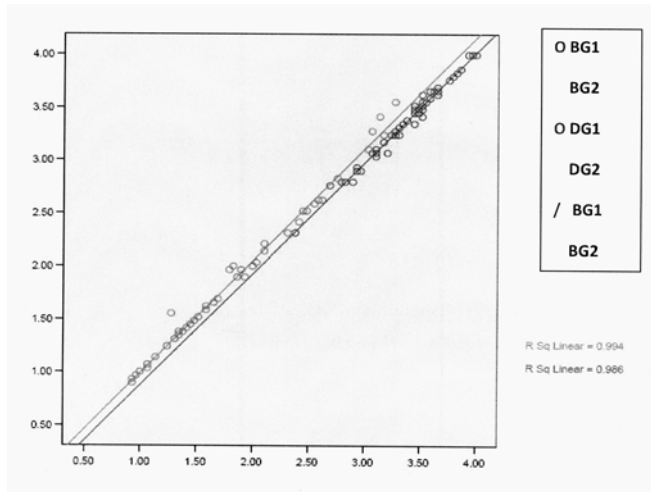
The findings concerning the reliability of the scale: Information and Support Needs Questionnaire between the first and second applications of the test-retest reliability coefficient of $r = 0.99$ the need for information, support requirement $r = 0.99$, respectively (Table 1). Information and Support Needs Questionnaire temporal consistency of the process were significantly ($p = 0.00$).

Information and Support Needs Questionnaire for both the first and second applications, information and support needs of high-level Guttman Split-half, Spearman-Brown reliability Cronbach's

Table 1. 'Information and Support Needs Scale test-retest reliability Result

Test-retest Applications	n	IN		SN	
		r	p	r	p
1st Applications	100				
2nd. Applications	100	0.99	0.00	0.99	0.00

IN: Information Needs - SN: Support Needs



Graphic 1. 'Information and Support Needs Scale Correlation Chart of the First and Second Application Article.

alpha and correlation coefficients were obtained. Information and Support Needs Questionnaire consistent with each other in terms of two halves of the information and support needs and high reliability was found to be separate. First practice, Guttman split-half reliability coefficient of 0.75 need for information, support requirement 0.84, the correlation between two semi-information requirement 0.60, 0.78 need for support, information need of the Spearman-Brown reliability coefficient of 0.75, 0.87 support requirement, 15-point first-half Cronbach alpha value of the information requirement 0.75, 0.84 and 14-item 2 support is needed Cronbach alpha value of 0.84 part requirement information, support requirement was found to be 0.88.

Information and Support Needs Questionnaire Cronbach's alpha coefficient was calculated for the Likert-type scale. Information and Support Needs Questionnaire 0.87 for the first practice, Cronbach alpha coefficient information requirements, support requirements, 0.91, 0.85 for the second application, information requirements, support requirements were found to be 0.90. Accordingly, first-degree relatives of individuals with breast cancer-specific Information and Support Needs Questionnaire reliability levels were high ($0.80 \leq \alpha < 1.00$).

Findings about the scale internal consistency: First-degree relatives of women with breast cancer, Information and Support Needs Scale each of the twenty-nine-item scale mean when an item and item-total correlations and alpha values, the first application of scale items (Information Needs Alpha = 0.85, Support Needs Alpha = 0.90) and the second application (Information Needs Alpha = 0.87, Support Needs Alpha = 0.91) were evaluated for the first and second application was a relationship between (Graphic 1).

First-Degree Relative with Breast Cancer Information and Support Needs of Women on the average score Results: The

first phase of the study, Information and Support Needs Scale for Turkish women, after the second stage, the validity and reliability of the scale, first-degree relatives of women with breast cancer in another group (150) were applied. 14% of the women were aged 40-44, mean age was 38.59 ± 14.50 (min: 15, max: 76), 59.4% third of married, 32.7% 'of them are high school graduates, 56%, 7 of them working, 38% were housewives. Women expressed that 64% of the income status of women 'income equivalent to expenses as and 72.7% of children expressed. 43.3% of the women third of his mother, 34.7% of them are sister's breast cancer, their relatives put the average duration of breast cancer diagnosis was 31.26 ± 35.89 months. Women 62.7% of relatives of breast cancer are considered a risk to himself, while 32.7% percent stated that he did not know whether there is risk.

Table 2 shows the distribution of the mean scores of these women need to learn. Information and Support Needs Questionnaire validity and reliability study tailored to the post of Turkish women in the highest average scale score ($X^2 = 3.78 \pm 0.41$) 21 times ('regular examinations of my breasts by a knowledgeable health professional (ie, physician, nurse, etc)) seems to have. The lowest average score of the scale, the need for information is ($X = 2.90 \pm 1.64$) item 9 ('Information about my daughter's risk for breast cancer'), and 10th item ($X = 2.90 \pm 1.64$) (' Information about how to talk with my children about their possible risks for breast cancer'), respectively. The mean total score of information needs was the $X = 3.46 \pm 0.29$. First-degree relatives of women with breast cancer need to support the distribution of scores is examined, the average total score of the support requirement was found to be $X = 1.98 \pm 0.97$. Support the need for the highest mean score ($X = 1.78 \pm 3.55$) 13th item (' Information about how to support my relative during her experience with breast cancer ') were determined. The lowest score on the need for support in the ($X^2 = 1.40 \pm 1.10$) 9th item ('Information about my daughter's risk for breast cancer') were determined.

Discussion and Conclusions

The first phase of this study, 'Information and Support Needs Scale for Turkish women as a result of the implementation of the validity and reliability of this scale was high, and the need for information was high for first-degree relatives of women with breast cancer..

Validity, reliability of the scale is applied to women's characteristics; Chalmers (10) compared with the reliability and validity studies carried out by women, mean age, marital status and having children to each other in a similar situation, in terms of education and income level were found to be different from each other. In this situation our country and the UK's socio-cultural, socio-economic structure is thought to be due to differences..

A scale was developed in a different country, another culture is not sufficient to use the translation of one language into another language. At this stage, evaluation and analysis are needed in many (11, 12). As a result, first-degree relatives of women with breast

Table 2. Breast Cancer Information Needs of Women With First-Degree Relative Distribution of Scores

Items	Information Needs n=150		Support Needs n=150	
	Ort.	S.S	Ort.	S.S
1. Information on how to talk with my relative about her experience with breast cancer	3,72	0,44	1,98	1,19
2. Information about what causes breast cancer	3,63	0,48	1,95	0,99
3. Information about the treatments for breast cancer (eg, radiation, chemotherapy, side effects, etc)	3,56	0,61	1,76	0,93
4. Information about the emotional reactions of women who are newly diagnosed with breast cancer	3,46	0,59	1,70	0,93
5. Information about the emotional reactions and physical symptoms of women who are undergoing treatment for breast cancer	3,55	0,49	1,76	0,97
6. Information about how to talk with my family (spouse/partner, children, siblings, etc) about my relative's experience with breast cancer	3,41	0,65	1,80	1,01
7. Information about my own personal risk for breast cancer	3,52	0,62	1,88	1,01
8. Information about how to talk with my family about my risk for breast cancer	3,58	0,49	1,75	0,97
9. Information about my daughter's risk for breast cancer	2,90	1,64	1,40	1,10
10. Information about how to talk with my children about their possible risks for breast cancer	2,90	1,64	1,53	0,95
11. Information about changes in my health habits that might lower my risk for breast cancer	3,70	0,45	1,84	0,99
12. Information about ways I can help to decrease my relative's suffering from breast cancer	3,58	0,49	1,92	0,98
13. Information about how to support my relative during her experience with breast cancer	3,68	0,46	1,98	0,97
14. Information about possible risk factors for breast cancer (eg, high-fat diet, hormone replacement therapy, etc)	3,68	0,46	1,87	0,92
15. Information and demonstration of breast self-examination	3,58	0,49	1,82	0,92
16. Information about mammography screening (ie, how often I should be screened)	3,52	0,50	1,74	0,95
17. Information about how to change my behavior to promote my health	3,42	0,68	1,64	0,79
18. Information about genetic counseling for myself and my children	3,49	0,50	1,60	0,83
19. Reminders for mammography appointments (ie, sent out in the mail or by telephone)	3,40	0,75	1,60	0,85
20. Reminders for breast self-examinations (ie, sent out in the mail or by telephone)	3,42	0,49	1,48	0,80
21. Regular examinations of my breasts by a knowledgeable health professional (ie, physician, nurse, etc)	3,78	0,41	1,71	0,97
22. Support to help me carry out breast self-examination on a regular basis	3,49	0,50	1,58	0,86
23. Support to help me deal with my worries about my relative's illness	3,53	0,50	1,65	0,83
24. Have a knowledgeable health professional watch me do breast self-examination and check whether I am doing it properly	3,49	0,50	1,72	0,86
25. Have someone to talk to about my worries about my relative with breast cancer	3,41	0,49	1,70	0,77
26. Have a group to attend for support	2,98	0,71	1,63	0,74
27. Support to help me "come to terms" with my feelings of risk for breast cancer	3,24	0,70	1,56	0,63
28. Support to help develop a "plan" if I should get breast cancer	3,36	0,77	1,58	0,66
29. Support to help me decrease my worries about getting breast cancer	3,44	0,49	1,50	0,71
Total	3,46	0,29	1,71	0,61

cancer, Information and Support Needs Questionnaire and expert opinions that the alignment of the scale was found to be valid. As a result of the implementation of two times with 15 days of the scale reliability coefficient is high and the temporal consistency of the process was adequate. Information and Support Needs Scale single-and double the number of items consistent with each other in terms of two half of the information and support needs and high reliability were found to be separate. Cronbach alpha value of the first half for the first practice, the need for information, 0.87, 0.91 for the need for support, 0.85 for the second practice, the need for information, and support for the requirement was 0.90. Similarly, the scale is organized by Chalmers in 2001, the English version of the Cronbach alpha value of 0.92 for the need for information, the support requirement was found to be 0.91. According to the results of the study, Information and Support Needs Scale of substances consistent with each other and the same feature in their completed materials were determined to occur, the scale reliability has a high correlation which was found between the scale items.

The first phase of the study, first-degree relatives of women with breast cancer, Information and Support Needs Questionnaire has the validity and reliability study. The second stage, the scale reliability and validity for Turkish women, another group of first-degree relatives of women with breast cancer (150) was applied.

Applied to the scale degrees of kinship between the relatives of women with breast cancer was examined at the highest rate of women (43.3%) of mothers with breast cancer. Similarly, Gençtürk'ün (7) study examined the degree of proximity to the relatives of women with breast cancer in 43.8% of women of the mother's with breast cancer, Chalmers et al. (10) study, 64% of the women in his mother's breast cancer was found. Çay (13) prevention and early diagnosis of cancers unique to women, the study examined the effectiveness of nurses in 55% of women (n = 11) as a result of first-degree relatives of breast cancer supports the findings. To detect breast and cervical cancer risk groups in the Türkdemir's study 27.5% of women's of first-degree relatives of patients with cancer and cancer in 6.2% of them was found to be breast cancer (14).

All first-degree relatives of women with breast cancer are at risk for breast cancer and this is important for these women. Although the average age of women at risk for breast cancer under the age of 50 is considered (38.59 ± 14.50) the women in the group of genetically high risk of breast cancer, should not ignore breast

cancer information and support.t (2, 15, 16). 62.7% of women, patients with breast cancer in a family that considers itself to be a risk for the development of breast cancer in the study. Similarly, Chalmers (8) first-degree relative of a study of women with breast cancer, 41% stated that they saw themselves very much at risk. Chalmers and Thomson (9) in another study, first-degree relatives of women with breast cancer patients dealing with breast cancer; they also feel that they are at risk for breast cancer and trying to look for information on breast cancer said. The researchers, the risk of breast cancer in women, they see themselves informed about the disease, with cases of individual control and would still feel fear, says the lower level (2).

First-degree relatives of the study, 150 women with breast cancer 'Information and Support Needs Questionnaire' was applied. The highest score for the scale, the need for information and support '4 'information needs to be given the average score of women ($X = 3.46 \pm 0.29$) higher mean score in the need for support ($X = 1.71 \pm 0.61$) were significantly lower. The scale is applied to different groups support the information needs of women is higher than the stated requirements (9,10). This information will be developed for first-degree relatives of women with breast cancer need to show that programs will help (2.5).

Most women need breast cancer information and support the need for breast examination. Relatives of those with breast cancer disease would like to talk about their experiences and how they could reduce their risk of breast cancer utilizing information about changes in health habits. Chalmers, the most important information and support needs of women in the individual risk of breast cancer, breast cancer risk factors, early diagnostic methods, and noted that information on health habits that can reduce the risk of breast cancer (9,10). Sources, the emotional pain of breast cancer in women at high risk require genetic counseling, information about the prevention and detection of breast cancer, and emotional support (expressing their feelings, ensure that the specific strategies for managing stress, talking with women that are similar). coping with the loss of family members with breast cancer can mean psychological and genetic counseling to help with their decision-making is seen as helpful support. (2,17,18,19). First-degree relatives of breast cancer are women who desire education programs so they can be prepared to give priority to the issues that will be significant.

Acknowledgment: This study supports the Scientific Research Directorate Ege University we thank.

References

1. Özmen V. Breast Cancer in the world and Turkey. Journal of Breast Health, Meme Sağılığı Dergisi 2008; 4 (2): VII-XII.
2. Karayurt Ö, Zorukoş SN. Meme kanseri riski yüksek olan kadınların yaşadıkları duygular ve bilgi- destek gereksinimlerinin karşılanması. Meme Sağılığı Dergisi 2008; 4 (2): 56-61.
3. Hansen LK, Feigl P, Modiano MR, Lopez JA, Escobedo Sluder S, Moinpour CM, Pauler DK, Meyskens FL. An Educational Program to increase Cervical and Breast Cancer Screening in Hispanic Women: a Southwest Oncology Group study, Cancer Nursing 2005; 28(1):47-53. (PMID: 15681982).
4. Hapwood P. Breast Cancer Risk Perception :What Do We Know and Understand?, Breat Cancer Res. 2000; 2:387-391.
5. Rees CE, Bath PA. Meeting the information needs of daughters of women with early breast cancer: patients and health care professionals as providers. Cancer Nursing 2000a; 23: 71–79. (PMID: 10673810).
6. Rees CE, Bath PA. The information needs and source preference of women with breast cancer and their family members: a review of the literature published between 1988 and 1998. Journal of Advanced Nursing 2000b; 31: 833–841. (PMID: 10759979).
7. Gencturk N, Akyolcu N. Meme kanserli kadınların, birinci derece akrabalarının bilgi alma davranışlarının değerlendirilmesi ve bilgi gereksinimlerinin giderilmesinde eğitimin etkinliği. İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2005; 13, 55, 1-19.
8. Chalmers K, Thomson K, Degner L. Information, support, and communication needs of women with a family history of breast cancer. Cancer Nursing 1996; 19: 204–213. (PMID: 8674029).
9. Chalmers K, Luker KA, Leinster S, Ellis I, Booth K. Information and support needs of women with primary relatives with breast cancer: development of the Information and Support Needs Questionnaire. Journal of Advanced Nursing 2001; 34: 497–507. (PMID: 11529948)
10. Chalmers K, Marles S, Tataryn D, Scott-Findlay S, Serfas K. Reports of information and support needs of daughters and sisters of women with breast cancer. European Journal of Cancer Care 2003; 12: 81–90. (PMID: 12641560).
11. Aksayan S, Gözüm. S. Kültürlerarası Ölçek Uyarlaması için Rehber I, Hemşirelikte Araştırma Dergisi 2002; 4(1):9-14.
12. Gözüm S, Aksayan S. Kültürlerarası Ölçek Uyarlaması için Rehber II. Psikometrik Özellikler ve Kültürlerarası Karşılaştırma, Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi 2002; 5(1):3-14
13. Çay G. Kadına Özgü Kanserlerden Korunma ve Erken Tanıda Hemşirenin Etkinliği, T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi (1999), Ankara.
14. Türkdemir AH. Meme ve Serviks Kanserlerinde Risk Gruplarının Saptanması, T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilim Uzmanlığı Tezi 2003; Ankara.
15. Dozier KJ, Mahon SM. Cancer Prevention, Detection and Control: a Nursing Perspective, Oncology Nursing Society Pittsburg Press 2002; 389-443.
16. Ünal M. Meme kanserinde tarama, Kalaycı G. (Editör), Genel cerrahi, Cilt 1, Tayf Ofset, 2002:569-572.
17. Stacey D, DeGrasse C, Johnston L. Addressing the support needs of women at high risk for breast cancer: evidence-based care by advanced practice nurses. ONF 2002; 29(6): 77–84. (PMID: 12096298).
18. Audrain J, Rimer B, Cella D, Garber J, Peshkin BN, Ellis J, Schildkraut J, Stefanek M, Vogel V, Lerman C. Genetic counseling and testing for breast-ovarian cancer susceptibility: what do women want? J Clin Oncol 1998; 16:13-3138 (PMID: 9440734).
19. Hopwood P, Keeling F, Long A, Pool C, Evans G, Howell A. Psychological support needs for women at high genetic risk of breast cancer: some preliminary indicators. Psycho-Oncology 1998; 7: 402–412 (PMID: 9809331).

İletişim

Esin Çeber
Tel : 0(232) 3882851
E-Posta : esin.ceber@ege.edu.tr

TÜRKİYE'DE 2000-2009 YILLARI ARASINDA HEMŞİRE VE EBELERİN MEME KANSERİ İLE İLGİLİ YAPTIKLARI ÇALIŞMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayla Berkiten Ergin¹, Nevin Hotun Şahin², Hatice Bektaş¹, Zeynep Acar¹, Züleyha Şimşek Yaban³

¹Kocaeli Üniversitesi, Ebelik Bölümü, Kocaeli, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Sunulduğu Kongre: This study was presented as poster at 15-16 April 2010 The Hague, The Netherlands 7th EONS spring convention in partnership with V&VN.

THE EVALUATION OF THE STUDIES OF NURSE AND MIDWIVES' RELATED TO BREAST CANCER IN TURKEY BETWEEN THE YEARS 2000 AND 2009.

ABSTRACT

Purpose: Evaluate the studies which are related to breast cancer in terms of the researchers, study type, sample type and subject areas and were carried out between 2000 and 2009 in Turkey.

Patients and Methods: The study data was gathered from the medicine and nursing databases, thesis screening, congress books, Turkish online published journals. 109 studies in which at least a nurse or a midwife researcher and was involved were included in this study. During analysis of the data, SPSS 14.0 was used.

Results: The data was gathered from online journals 65% from the thesis's 26.6%, and from congress books 8.3%. There was an increase in studies since 2005. However, this increase is not statistically significant (fisher $\chi^2=13.51$, $p>0.05$). When the type of research was examined 74.3% of the studies were descriptive, 24.8% were experimental or semi-experimental and 0.9% was methods-based. When researchers profile investigated more studies were performed by academicians nurses and midwives (88.1%) than the nurses and midwives working at the clinic (11.9%) and this result was statistically significant (fisher $\chi^2=4.79$, $p<0.05$). The studies were evaluated in terms of the research subjects and listed in the order of 33.9% breast cancer, 25.7% breast self examination (BSE), 24% health-belief model, 9.2% mastectomy, 5.5% other screening tests and 3.7% breast cancer risk factors.

Conclusion: The studies regarding clinical practice of the nurses are inadequate in Turkey. Therefore nurses, midwives and academicians should be encourage to work in clinical studies and should guide them and let them put evidence-based results into practice.

Keywords: breast cancer, breast cancer studies, nursing

ÖZET

Amaç: 2000-2009 tarihleri arasında (Ocak 2000-Eylül 2009) hemşire/ebelerin meme kanseri ile ilgili çalışmalarını, araştırma tipi, örneklem ve konu açısından değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışma verileri, tıp ve hemşirelik alanlarındaki veri tabanlarından (PubMed, sience direct vb.), tezlerden, kongre kitaplarından ve diğer Türkçe yayınlanan online dergilerden elde edilmiştir. En az bir araştırmacının hemşire/ebe olduğu 109 çalışma değerlendirilmeye alınmıştır. Verilerin analizinde SPSS (for Windows 14.0 Client Version) kullanılmıştır.

Bulgular: Verilerin %65'i dergilerden, %26.6'sı tezlerden ve %8.3'ü kongre kitaplarından elde edilmiştir. 2005 yılından itibaren yapılan çalışmalarda bir artış gözlenmiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (fisher $\chi^2=13.51$, $p>0.05$). Araştırmanın tipi incelendiğinde; çalışmaların %74.3'ü tanımlayıcı, %24.8'i deneysel ve yarı deneysel, %0.9'unun ise metodolojik olduğu görülmüştür. Araştırmalar klinisyen hemşire/ebelerden çok (%11.9) akademisyen hemşire/ebeler tarafından (%88.1) yapılmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (fisher $\chi^2=4.79$, $p<0.05$). Çalışmalar konular açısından değerlendirildiğinde ise; %33.9'u meme kanseri, %25.7'si kendi kendine meme muayenesi, %24'ü sağlık inanç modeli, %9.2'si mastektomi, %5.5'i diğer görüntüleme yöntemleri ve %3.7'si meme kanseri risk faktörleri şeklinde listelenmiştir.

Sonuç: Türkiye'de hemşirelerin klinik uygulamalarına yönelik çalışmaları oldukça yetersizdir. Bu nedenle, hemşire/ebe ve akademisyenlere meme kanseri ile ilgili klinik çalışmalara yönlendirmek, rehberlik etmek ve çıkan kanıta dayalı sonuçları uygulamalarına yansıtabilmelerini sağlamaktır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, meme kanseri çalışmaları, hemşirelik

Giriş

Meme kanseri dünyada ve Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir. (1-3-4-5). Özellikle endüstrileşmiş ülkelerde (Kuzey Amerika ve tüm Avrupa ülkelerinde) insidans giderek artmaktadır. Yaşam boyunca bir kadında meme kanserine yakalanma riski Avustralya için 1/13 iken, Japonya için 1/50 olarak bildirilmiştir (2-4). Ülkemizde de 2005 yılı verilerine göre; meme kanseri gör-

rülme oranı % 35.47 olup, kadın kanserleri arasında birinci sıradadır. (6). Meme kanseri mortalite oranı gelişmiş ülkelerde %30 iken, az gelişmiş ülkelerde ise, %43 olarak bildirilmiştir (7).

Meme kanserinin kadınlarda en sık görülen kanser olması, mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık personellerini bu konuya daha duyarlı hale ge-

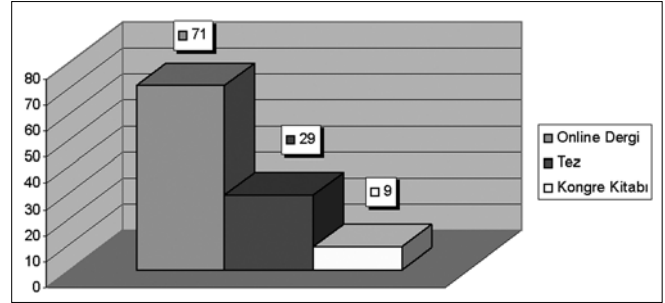
tirmektedir. Ülkemizde meme kanseri ile ilgili çalışmalar Sağılık Bakanlığı ve Bakanlığın Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından yürütölmektedir. Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) "Erken teşhis hayat kurtarır!" prensibiyle yola çıkarak özellikle meme, serviks ve kolorektal kanserler ile ilgili tarama programlarını yürötmektedirler. 2008 yılı sonu itibari ile Türkiye'nin 81 ilinde toplam 84 KETEM kurulmuş olup, halen bu birimler devlet hastaneleri bünyesinde faaliyetlerine devam etmektedir. Bu merkezlerde, kanserden korunma ve tarama yöntemleri hakkında eğitilmiş doktor, hemşire, ebe, röntgen teknisyeni ve tıbbi teknisyenler çalışmaktadır (9).

Ayrıca Türkiye'de pek çok dernek (Tıbbi Onkoloji Derneğı, Türk Kanser Savaş Kurumu, Onkoloji Hemşireliğı Derneğı) ve üniversite meme kanseri ile ilgili toplumsal ve akademik çeşitli faaliyetlerde bulunmaktadır. Türk hemşireleri tarafından 1989 yılında kurulmuş olan Onkoloji Hemşireliğı Derneğı'nin Meme Kanserli Hemşireliğı alt komisyonu da meme kanseri ile ilgili faaliyetlere destek vermektedir.

Meme kanseri ile ilgili tanı, tedavi ve hastalıkla baş etme süreci diğer hastalıklara göre daha kompleksir. Bu süreç, kapsamlı fiziksel ve psiko- tedavi ve bakım ilkelerini kapsar. Bu nedenle meme kanserli kadınlar daha kapsamlı hemşirelik bakımına ihtiyaç duyarlar. Meme kanseri onkolojinin en yoğun araştırma alanı olması nedeniyle yenilikler daha sıktır ve bu yenilikler bakımın hızlı bir şekilde değişmesine neden olmaktadır.

1970 yılından itibaren meme kanserinin yöneteminde önemli bazı değişiklikler yaşanmaktadır. Multidisipliner yaklaşım bu yeniliklerden biridir. Multidisipliner yaklaşımda ekibin içinde; meme cerrahı, meme bakım hemşiresi, (breast care nurse BCN), patolog, radyalog ve onkolog bulunmaktadır (14). Meme bakım hemşiresi ekibin içinde ayrı bir öneme sahiptir. Örneğın meme bakım hemşireleri tarafından bakım verilen kişilerin fiziksel ve psikojik sonuçlarının daha iyi olduğı, bakımda devamlın sağılandığı, hastaların tedavi ve hastalık süreci hakkında daha iyi danışmanlık ve destek aldıkları belirtilmiştir. İlk olarak "meme bakım hemşireliğı " 1970'li yılların ortalarında Avrupa'da ortaya çıkmış ve giderek yaygınlaşmıştır (13-14). Anglo-Amerikan ve İskandinav ölkelerinde de meme merkezlerinde bulunmaktadır ve bu merkezlerde kadınlar "meme bakım hemşiresi"- breast care nurse (BCN) adı altındaki uzman hemşireler tarafından bakım almaktadırlar (12). Türkiye'de ise henüz hemşirelik alanında meme kanseri konusunda uzmanlaşma mevcut değildir ve yapılan çalışmalar da oldukça kısıtlıdır.

Amacımız, Türkiye'deki meme kanseri ile ilgili hemşirelerin/ebelerin yaptıkları çalışmaları araştırma tipi, örneklem, konu açısından değerlendirmek ve bundan sonraki meme kanseri ile ilgili hemşirelik alanında yapılacak strateji ve hedeflere yön vermektir.



Şekil 1. Çalışmaların yayınlandığı yere göre dağılımı

Amaç

2000-2009 tarihleri arasında (Ocak 2000-Eylöl 2009) hemşire/ebelerin meme kanseri ile ilgili çalışmalarını, araştırma tipi, örneklem ve konu açısından değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Veriler, Türkiye Cumhuriyeti Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) Yayın ve Dokümantasyon Dairesi tez tarama veri tabanı, Ulusal Akademik Ağ ve Bilgi Merkezinde bulunan (ULAKBİM), tıp ve hemşirelik alanlarındaki veri tabanlarından (PubMed, Science Direct vb.) ve diğer Türkçe yayınlanan online dergilerden elde edilmiştir. Taramada "meme, meme kanseri, kendi kendine meme muayenesi (KKMM), meme kanseri ve hemşirelik" gibi anahtar kelimeler kullanılmıştır. Çalışmaya, en az bir araştırmacının hemşire/ebe olduğı araştırmalar dahil edilmiştir. Sonuçta kongre kitaplarından 9, tezlerden 31, bilimsel dergilerden ise 71 çalışma, 13 derleme ve 1 vaka sunumu olmak üzere 125 çalışmaya ulaşılmış, derleme ve vaka sunumları çalışma kapsamına alınmamış ve toplam 109 çalışmada değerlendirilmiştir.

Araştırmamıza dahil edilen çalışmalar, araştırma tipi, örneklem, konu dağılımları ve araştırmacıların mesleğine göre sınıflandırılmıştır. Verilerin analizinde SPSS (for Windows 14.0 client version) kullanılmıştır.

Bulgular ve tartışma

2000-2009 yılları arasında hemşire/ebelerin yaptığı çalışmalar incelendiğinde, toplam 109 çalışmaya ulaşılmıştır.

Şekil 1'de verilerin, %65.1'i (n=71) online dergilerden, %8.3'ü (n=9), kongre kitaplarından ve %26.6'sı (n=29) tezlerden elde edildiğı görölmektedir.

Tablo 1'de ise Türkiye'de hemşire/ebelerin meme kanseri ile ilgili çalışmalar ve özellikleri verilmiştir. 2000 yılında 1, 2001 yılında 1, 2003 yılında 6, 2004 yılında 6, 2005 yılında 7, 2007 yılında 32, 2008 yılında 30 ve 2009 yılı eylöl ayına kadar 16 çalışma örneklem grubuna alınmıştır.

Araştırmaların tipi incelendiğinde; çalışmaların %74.3'ü (n=81) tanımlayıcı, % 24.8'i (n=27) deneysel ve yarı deneysel, %0.9'unun ise (n=1)

Tablo 1. Türkiye'de Meme Kanseri İle İlgili Yapılan Çalışmalar ve Özellikleri

<i>Meme kanseri ile ilgili çalışmaların özellikleri</i>	2000		2001		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		Toplam	
<i>Araştırmanın tipi</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
1. Tanımlayıcı	1	100.00	1	100.00	6	100.00	3	50.00	4	57.10	5	62.50	22	68.80	25	83.40	14	77.80	81	74.30
2. Deneysel/yarı deneysel							3	50.00	3	42.90	3	37.50	10	31.30	4	13.30	4	22.20	27	24.80
3. Metodolojik															1	3.30			1	0.90
Örneklem grubu																				
1. Kadın	1	100.00	1	100.00	3	50.00	6	100.00	4	57.10	5	62.50	21	65.60	22	73.30	11	61.10	74	67.90
2. Kız Öğrenci					2	33.30			2	28.60			5	15.60	3	10.00	5	27.00	17	15.60
3. Sağlık çalışanları					1	16.70			1	14.30	2	25.20	5	15.60	5	16.70	2	8.00	16	14.70
4. Diğer											1	12.50	1	3.10			11.00		2	1.80
Araştırmacı																				
1. Hemşire					1	16.70			1	14.30	2	25.00	2	6.30	4	13.30	1	5.60	11	10.10
2. Ebe															2	6.70			2	1.80
3. Akademisyen hemşire ve ebeler	1	100.00	1	100.00	5	83.30	5	83.30	4	51.70	4	50.00	23	71.90	19	63.30	16	88.90	79	71.60
4. Diğer							1	16.70	2	28.60	2	25.00	7	21.90	5	16.70	1	5.60	17	16.50
Toplam	1	100.00	1	100.00	6	100.00	6	100.00	7	100.00	8	100.00	32	100.00	30	100.00	18	100.00	109	100.00

*Değerlendirmelerde, sütun yüzdesi esas alınmıştır

Tablo 2. Türkiye'de Meme Kanseri İle İlgili Yapılan Çalışmalar ve Özellikleri

<i>Meme kanseri ile ilgili çalışmaların özellikleri</i>	2000		2001		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		Toplam	
<i>Çalışmanın yürütüldüğü bölgeler</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
1. Marmara			1	100.00	3	50.00	3	50.00	1	14.30	1	12.50	11	34.40	7	23.30	2	11.10	29	26.60
2. Karadeniz							1	16.70	1	14.30			5	15.60	7	23.30	3	16.70	17	15.60
3. Ege					2	33.30			4	57.10	3	37.50	8	25.00	6	20.00	5	27.80	28	25.70
4. İç Anadolu	1	100.00							1	14.30	2	25.00	5	15.60	5	16.70	6	33.30	20	18.30
5. Akdeniz													2	6.30					2	1.80
6. Doğu Anadolu					1	16.70					2	25.00			5	16.70	2	11.10	10	9.20
7. Güney Doğu Anadolu							1	16.70					1	3.10					2	1.80
8. *Diğer							1	16.70											1	0.90
Toplam	1	100.00	1	100.00	6	100.00	6	100.00	7	100.00	8	100.00	32	100.00	30	100.00	18	100.00	109	100.00

*Doğu Anadolu ve Marmara olmak üzere iki Bölge ele alınmıştır.

**Değerlendirmelerde, sütun yüzdesi esas alınmıştır

Tablo 3. Türkiye'de Meme Kanseri İle İlgili Yapılan Çalışmalar ve Özellikleri

Meme kanseri ile ilgili çalışmaların konulara göre dağılımları	2000		2001		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		Toplam	
Araştırılan Konular	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.KKMM uygulama/sıklık/ eğitimin etkinliği					4	66.70	1	16.70	3	42.90	1	12.50	9	28.10	6	20.00	4	22.20	28	25.70
2.Sağlık inanç modeli					1	16.70	1	16.70	2	28.60	2	25.00	5	15.60	6	20.00	7	38.90	24	22.00
3.Diğer tarama testleri	1	100.00			1	16.70			1	14.30			2	6.30	1	3.30			6	5.50
4.Risk/risk faktörleri/risk değerlendirilmesi											1	12.50	3	9.40					4	3.70
5.Mastektomi									1	14.30			1	3.10	6	20.00	2	11.10	10	9.20
6.Meme kanseri			1	100.00			4	66.60			4	50.00	12	37.50	11	36.70	5	27.80	37	33.90
Toplam	1	100.00	1	100.00	6	100.00	6	100.00	7	100.00	8	100.00	32	100.00	30	100.00	18	100.00	109	100.00
*Değerlendirmelerde, sütun yüzdesi esas alınmıştır.																				

*Değerlendirmelerde, sütun yüzdesi esas alınmıştır.

metodolojik olduğu görülmektedir. 2002 yılında ait çalışma bulunamamış ve 2005 yılından itibaren meme kanseri ile ilgili yapılan tüm çalışmalarda bir artış gözlenmiştir. Ancak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildir (fisher $\chi^2=13.51$, $p>0.05$). Çalışmalarda örneklem grubunu ağırlıklı olarak kadınlar oluşturmaktadır (%67.9, $n=74$).

Araştırmacı profili açısından akademisyen hemşire ve ebelerin daha fazla (%71.6, $n=79$), alanda çalışan hemşire ve ebelerin (%11.9 $n=13$) ise daha az çalışma yaptığı izlenmiştir ve bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (fisher $\chi^2=4.79$, $p>0.05$). Alanda çalışan hemşire ve ebelerin meme kanseri ile ilgili çalışmalara özendirilmesi ve teşvik edilmelisi gereklidir.

Çalışmaların yapıldığı bölgeler incelendiğinde; en fazla %26.6 ($n=29$) Marmara Bölgesi ve %25.7 ($n=17$) Ege Bölgesinde yapıldığı, Akdeniz, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde ise daha az çalışma yapıldığı görülmektedir (Tablo 2).

Araştırmacılar (akademisyenler/klinisyenler) ile bölgeler karşılaştırıldığında, akademisyenlerin çalışmalarını daha çok batı bölgelerinde gerçekleştirdikleri saptanmış olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (fisher $\chi^2=31.24$ $p<0.05$).

Sağıık Bakanlığı (2003) istatistiklerine göre kadınlarda, en fazla Marmara (sayı:3.177) ve Ege Bölgesinde (sayı:2.378) kanser olgusu mevcuttur (11).

Tablo 3'de çalışmalarda incelenen konular değerlendirildiğinde; %33.9'unun ($n=37$) meme kanseri, %25.7'sinin ($n=28$) KKMM, %24'ünün ($n=22$) sağıık inanç modeli, %9.2'sinin ($n=10$) mastektomi, %5.5'inin ($n=6$) diğer tarama testleri ve %3.7'sinin de ($n=4$) meme kanseri risk faktörleri ile ilgili olduğu belirlenmiştir.

Türkiye'de hemşirelik alanında meme kanseri konusunda özel bir uzmanlaşma mevcut değildir. Bu çalışmalar İç Hastalıkları ve Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği alanında uzmanlaşan ya da alanda çalışan hemşireler tarafından sürdürmektedir. Çalışmamız sonuçlarına göre, Türkiye'de hemşirelerin meme kanseri ile ilgili yaptıkları çalışmaların çok boyutlu olarak devam ettiğini, meme kanseri, KKMM ve sağıık inanç modeli üzerinde akademisyen ve klinikte çalışan hemşirelerin yoğunlaştıklarını ve klinik uygulamalara yönelik konular üzerinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç ve Öneriler: Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de meme kanseri ve meme kanseri ile ilgili yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Ancak hemşire/ebelerin klinik alanda yaptıkları çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu alanda çalışan kuruluşlara, derneklere ve üniversitelere düşen görev, hemşire/ebe ve akademisyenleri yönlendirmek, rehberlik etmek ve çıkan kanıta dayalı sonuçları hemşirelik/ebelik uygulamalarına yansıtılmalarına yardım etmektir. Avrupa ülkelerinde olduğu gibi meslektaşlarımızın da meme kanseri alanında uzmanlaşarak çalışma ve yenilikleri takip etmeleri de son derece önemlidir.

Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışma yürütülürken bazı zorluklarla karşılaşmıştır. Türkiye'de meme kanseri ile ilgili sistematik incelemelere ulaşamamıştır. Çalışmada kullanılacak araştırmaların bazılarının tam metnine ulaşamaması bir diğer sınırlılığını oluşturmuştur. Ayrıca çalışma konularına göre gruplandırmada da zorlanılmış ve bu yüzden istatistik uzmanının görüşü alınarak bu sınırlılık aşılmaya çalışılmıştır.

Kaynaklar

1. Katapodi M, Lee K., Facione N., J. Dodd M. Predictors of perceived breast cancer risk and the relation between perceived risk and breast cancer screening: a meta-analytic review. Preventive Medicine 38 (2004) 388– 402.
2. Canbulat, N.: Sağlık alışanlarının Meme Kanseri, Kendi Kendine Meme Muayenesi ve Mamografiye İlişkin Sağlık İnançlarının İncelenmesi, Danışman, Doç. Dr. Özge UZUN, 2006, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Erzurum.
3. Avcı İ., Kurt H : Health Beliefs and Mammography Rates of Turkish Women Living in Rural Areas. Journal Of Nursing Scholarship, 2008; 40:2, 170–175.
4. Özaydın,A., Güllüođlu,B, Ünalın,P,, Gorpe,S., 4, Cabiođlu, N. Öner,B.,Özmen,V: , Bahçeřehir’de Oturan Kadınların Meme Kanseri Bilgi Düzeyleri, Bilgi Kaynakları Ve Meme Sağlığı İle İlgili Uygulamaları, Meme Sağlığı Dergisi 2009 Cilt: 5, Sayı: 4,214-224.
5. Gümüş B.A.: Meme Kanserinde Psikososyal Sorunlar ve Destekleyici Giriřimler, Meme Sağlığı Dergisi, 2006, Volume 2, Number 3, Page(s) 108-114.
6. Tuncer,M.:T.C.Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı, Ulusal Kanseri Programı,Bakanlık Yayın No:760. Nisan 2009.
7. Özmen,V., Fidaner,C.,Aksaz,E.,Barol,Ü.,Dede,İ. et all: Türkiye’de Meme Kanseri Erken Tanı ve Tarama Programlarının Hazırlanması, “Sağlık Bakanlığı Meme Kanseri Erken Tanı ve Tarama Alt Kurulu Raporu, The Journal of Breast Health 2009 Vol:5 No:3,125-134.
8. <http://www.statistics.gov.uk/eriřim tarihi:8.12.2009>
9. http://ketem.org/ketem_nedir.php/eriřim tarihi:8.12.2009
10. <http://www.onkohem.org.tr/eriřim tarihi:8.12.2009>
11. Türkiye Sağlık İstatistikleri, 2006,Türk Tabipler Birliđi Yayınları, Ankara, s:59.
12. Eicher M, Marquard S, Aebi S.A Nurse is a nurse? A Systematic review of the effectiveness of specialised nursing in breast cancer. European journal of cancer 42 (2006) 3117-3126.
13. Marsh C, Wang J, Kollias J,Boult M, Rice J,Madden G. Disparities in access to breast care nurses for breast surgeons:A National Breast Cancer Audit Survey. The Breast 19 2010 142-146.
14. Amir Z, Scully J, Borrill C. The Professional role of breast cancer nurses in multi-disciplinary breast cancer care teams. European oncology Nursing Society 2004 8, 306-314.

İletişim

Ayla Berkiten Ergin
Tel : 0262 3037806
E-Posta : ayla.ergin@kocaeli.edu.tr

MEME LEZYONLARININ TANISINDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN ÜÇLÜ TESTE KATKISI VAR MIDIR?

Ahmet Okuş¹, Mustafa Dönmez², Mehmet Ali Eryılmaz¹

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel cerrahi, Konya, Türkiye

²S.B Amasya Suluova Devlet Hastanesi, Genel cerrahi, Amasya, Türkiye

IS MRI IMAGING ADDITIVE TO TRIPPLE TEST IN DIAGNOSING BREAST LESIONS

ABSTRACT

In an attempt to evaluate the condition of patient with (palpable) breast lesions the Triple Test Score (TTS), which includes physical examination, mammography, and fine needle aspiration biopsy, is the best clinical approach. In cases where these three methods are well-integrated the diagnostic accuracy rate leads to 100 %. In this study, 48 lesions in 46 patients are examined by physical examination, mammography, FNAB and MR imaging (MRI). All lesions are diagnosed histopathologically and following that MRI is compared with the TTS. The Triple Test methods were each assigned a score of 1,2,3 for benign, uncertain or malign. All lesions with TTS less than or equal to 4 were accepted as benign, and all lesions with TTS greater than or equal to 6 were accepted as malign. In order to identify all lesions with TTS equal to 5 as benign or malign, histopathological examination is needed. Of the 17 lesions with TTS less than or equal to 4 has a specificity of 100% where the MRI has a specificity of 64%. Of the 22 lesions with TTS greater than or equal to 6 has a sensitivity of 96% where the MRI has a sensitivity of 82%. However, 4 out of the 9 lesions with scores of 5 were diagnosed 1 benign and 3 malign by MRI and for 5 lesions histopathological examination is needed. Hence, in effort to diagnose the lesions with TTS of 5 the method of MRI is highly suggested.

Key words: breast, tripple test, MRI, mammografi

ÖZET

Memede kitle tespit edilen bir hastanın değerlendirilmesinde fizik muayene, mammografi ve ince iğne aspirasyon biopsisini içeren üçlü test tanıda en iyi klinik yaklaşımdır. Her üç parametrenin uyumlu olduğu durumlarda tanısal doğruluk oranı %100'e ulaşmaktadır. Bu çalışmada 46 hastada 48 lezyon, fizik muayene, mammografi, ince iğne aspirasyon biopsisi ve MR görüntüleme ile incelendi. Tüm lezyonların histopatolojik tanısı konuldu ve takiben MR görüntüleme ile üçlü test karşılaştırıldı. Üçlü testde benign=1, şüpheli=2, malign=3 puan verilir. Üçlü test puanı 4 ve altında olan lezyonlar benign, 6 ve üzerinde olan lezyonlar malign kabul edilir. Üçlü test puanı 5 olan olguların malign-benign ayrımı için histopatolojik tanı gerekir. Üçlü test puanı 4 ve altında olan 17 lezyonda MR görüntülemenin spesifitesi %64 iken üçlü testin spesifitesi %100 idi. Üçlü test puanı 6 ve üzerinde olan 22 lezyonda MR görüntülemenin sensitivitesi %82 iken üçlü testin sensitivitesi %96 dır. Ancak üçlü test puanı 5 olan 9 lezyonda MR görüntüleme ile 4 lezyona (1'i benign, 3'ü malign) olarak tanı konulmuştur ve 5 lezyonda histopatolojik tanı gerekliliği değişmiştir. Bundan dolayı MR görüntüleme üçlü test puanı 5 olan lezyonlarda tanıya katkısı nedeni ile önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: meme, üçlü test, MRI , mammografi

Giriş ve amaç

Meme lezyonlarının tanısında hiçbir yöntem tek başına yeterli duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluk oranına sahip değildir. Bundan dolayı meme lezyonlarının tanısında tek bir yöntemin kullanılması söz konusu olmayıp birkaç yöntemin bir arada kombine değerlendirilmesi ile tanısal doğruluk oranı artmaktadır. Meme lezyonlarının değerlendirilmesinde üçlü test (fizik muayene, mammografi, ince iğne aspirasyon biopsisi) ile doğru, hızlı ve güvenilir değerlendirme yapılabilir (1,2,3). Üçlü testte bu üç yöntem ile ayrı ayrı lezyonlar değerlendirilir ve puanlanır. Benign bulgular 1, şüpheli bulgular 2 ve malign bulgular 3 puan olarak değerlendirilir. Sonra bu üç yöntemin puanları toplanarak değerlendirilir.

Üçlü test puanı 4 ve 4'den küçük olan lezyonlar benign, 6 ve 6'dan büyük olan lezyonlar malign olarak değerlendirilir. Üçlü test pua-

nı 5 olan lezyonlar için açık biopsi önerilmektedir. Bir çok çalışmada üçlü testin sensitivite ve spesifitesi yaklaşık %100 olarak bulunmuştur (1,3,4).

MR görüntüleme meme kanseri tanısında duyarlılığı en yüksek olan radyolojik görüntüleme yöntemidir. MR görüntüleme ile üçlü testin karşılaştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma vardır. Biz bu çalışma ile MR görüntüleme ile üçlü testi karşılaştırmayı ve MR görüntülemenin üçlü teste katkısının olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Ekim 2001 ile Nisan 2003 tarihleri arasında memede mammografik olarak veya palpe edilebilir kitlesi tespit edilen 46 hastada 48 lezyon incelendi. 30 yaşın altı kadınlardaki meme kitlelerinin ço-

ğunluğunun benign olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara fizik muayene, fizik muayeneyi takiben mammografi, MR görüntüleme yapıldı. Görüntüleme yönteminden sonra tüm lezyonlara İİAB yapıldı, İİAB yi takiben eksizyonel biopsi veya operasyon ile kesin histolojik tanıya ulaşıldı.

Fizik muayene, mammoğrafi ve İİAB sonuçları benign=1 puan, şüpheli=2 puan ve malign =3 puan olarak değerlendirildi. MR görüntülemesinde kitlelerin hem morfolojisi hem de kontrast tutma özellikleri göz önüne alınarak lezyonlar benign, malign ve şüpheli olarak gruplandırıldı. MR görüntüleme ile üçlü test sonuçları birbiri ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar

Toplam 46 hastadaki 48 lezyon değerlendirildi. Hastaların 45' bayan 1'i erkek idi. Yaş ortalaması (30-85) 49,5 idi. Üçlü test puanı 4 ve altında olan 17 lezyonun tamamı histopatolojik inceleme ile benign olarak rapor edildi. Üçlü test puanı 6 ve üzerinde olan 22 lezyonun 21'i malign 1'i benign olarak rapor edildi. Üçlü test sonucu 5 olan 9 olgunun 3'ü (%33) malign, 6'sı benign(%66) tespit edildi. 6 puan ve üzerinde üçlü testin sensitivitesi %96 iken MR görüntülemenin ise sensitivitesi yaklaşık %82 olarak tespit edildi. 4 puan ve altında üçlü testin spesifitesi %100 iken MR görüntülemenin spesifitesi %64 olarak tespit edilmiştir. Üçlü test sonucu 5 olan 9 olguda MR görüntüleme ile, 1 lezyon malign 3 lezyon benign olarak değerlendirilmiş, 5 olguda ise şüpheli olarak değerlendirilmiş olup biopsi gerekliliği değişmemiştir.

Tartışma

Üçlü test meme lezyonlarının değerlendirilmesinde son 20 yıldır bilinen ve uygulanan bir metottur. Üçlü testin klasik üçlüsü, fizik muayene, mammoğrafi ve ince iğne aspirasyon biopsisidir. Daha sonraları ultrasonoğrafisinde eklenmesi ile modifiye üçlü test tanımlanmıştır (1,3). Üçlü test ile tanısal doğruluk oranı bir çok çalışmada yaklaşık %100 olarak tespit edilmiştir (1,2,3,4,5). Bundan dolayı da 6 puan ve üzerindeki lezyonlara frozen section ile definitif tedavi yapılması önerilmiştir (1,3,4). Bizim çalışmamızda üçlü test sonucu 6 puan ve üzerinde olan 22 lezyondan 21'i malign olarak tespit edilmiş olup testin sensitivitesi %96 olarak hesaplanmıştır. Benign olarak tespit edilen 1 olgu, kronik granümatöz mastit olarak rapor edildi ve bu olguda MR görüntüleme de tanıya katkı sağlamamıştır.

Üçlü test sonucu 5 puan olan lezyonlarda definitive tedavi yapılmadan önce açık biopsi önerilmektedir. Çünkü 5 puan olan lezyonların bir kısmı malign bir kısmı ise benignidir. Bizim çalışmamızda tüm lezyonların 9(%19) u üçlü test sonucu 5 puan olup, bunlardan 3(%33) ü malign olarak tespit edilmiştir. Literatürde üçlü test

sonucu 5 puan olan lezyonlarda malignite oranı %30-50 arasında değişmektedir (2,3,4,6).

Üçlü test sonucu 4 puan ve altındaki değerlerde lezyonların hepsi benignidir. Bundan dolayı üçlü testin spesifitesi, 4 puan ve altı olan lezyonlarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi %100'dür (2,3,4) Bir çok çalışmada üçlü testin spesifite ve sensitivitesi yaklaşık %100 olarak tespit edilmiş olmasından dolayı solid meme kitlelerinin tanı ve takibinde en uygun yöntemdir. Ancak üçlü test sonucu puanı 5 olan lezyonlarda açık biopsi gerekmektedir.

MR görüntüleme meme lezyonlarında benign-malign ayrımında son yıllarda sık kullanılmaya başlamıştır. Görüntüleme yöntemleri içinde en yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. Özellikle diğer görüntüleme yöntemleriyle yeterli bilgi elde edilemediği durumlarda tanıya katkısı tartışılmaz bir yöntemdir (7,8). Kontrastlı incelemede kontrast tutan lezyon olmaması maligniteyi ekarte etmede önemli bir kriterdir (9). Yine dinamik kontrastlı incelemede hızlı kontrast tululumu ve wash-out bulgusu malignitenin kuvvetli bir delili olup ancak lezyonların %50'inde mevcuttur.

Üçlü test puanı 6 ve üzerinde olan lezyonlarda ve üçlü test puanı 4 ve altında olan lezyonlarda üçlü testin üstünlüğü tartışılmaz görülmektedir. Bizim çalışmamızda da MR görüntülemenin 6 puan ve üzeri lezyonlarda sensitivitesi %85 (üçlü testin %96), 4 puan ve altı lezyonlarda spesifitesi %64 (üçlü testin %100) olup üçlü testin üstünlüğü barizdir. Ancak üçlü test puanı 5 olan 9 lezyondan 4'üne (%44) MR görüntüleme ile (1'i malign diğer 3'ü benign olmak üzere) tanı konulabilmiştir ve histopatolojik olarakta doğrulanmıştır. Diğer 5 lezyonda yine açık biopsiye ihtiyaç duyulmuştur.

Üçlü test ile MR görüntülemeyi karşılaştıran çalışma sayısı kısıtlıdır (10,11). Bu kısıtlı çalışmaların hepsinde üçlü testin tanısal doğruluk oranı MR görüntülemeden bizim çalışmamızda da olduğu gibi yüksek bulunmuştur. Bundan dolayı, meme lezyonlarının tanı ve takibinde, meme kanserinin erken teşhisinde üçlü test rutin olarak önerilmektedir (12,13). MR görüntüleme ise özellikle implantlı memelerin incelenmesinde, primeri belli olmayan aksiller metastazı olan olgular, daha önce geçirilmiş cerrahi nedeni ile yoğun skar olan ve dens meme parankimi olan kadınlarda tercih edilmektedir (13). Buna ek olarak üçlü test puanı 5 olan şüpheli lezyonlarda MR görüntüleme önerilir.

Sonuç olarak meme lezyonlarının takip ve tedavisinin planlanmasında üçlü test halen altın standart olarak gözükmekte olup, MR görüntüleme rutin olarak önerilmemektedir. Ancak üçlü test puanı 5 olan lezyonların değerlendirilmesinde tanıya katkı sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Vetto JT, Pommier RF, Schmidt WA, Eppich H, Alexander PW. Use of the triple test for palpable breast lesion yields high diagnostic accuracy and cost savings. *Am J Surg* 1995;169:519-522 (PMID: 7747833)
2. Morris KT, Pommier RF, Morris A, Schmidt WA, Beagle G, Alexander PW, Toth-Fejel S, Schmidt J, Vetto JT. Usefulness of the triple test score for palpable breast masses. *Arch Surg* 2001;136:1008-1113 (PMID:11529882)
3. Morris KT, Vetto JT, Petty K, Lum SS, Schmidt WA, Toth-Fejel S, Pommier RF. A new score for the evaluation of palpable breast masses in women under age 40. *Am J Surg* 2002; 184:346-347 (PMID: 12383898)
4. Morris A, Pommier RF, Schmidt WA, Shih RL, Alexander PW, Vetto JT. Accurate evaluation for palpable breast masses by the triple score. *Arch Surg*. 1998;133:930-934 (PMID: 9749842)
5. Hermansen C, Skovgaard PH, Jensen J, Langfeldt B, Steenskov V, Frederiksen P, Myhre Jensen O. Palpable breast tumours: triple diagnosis and operative strategy. Result of a prospective study. *Acta Chir Scand*. 1984; 150:625-628 (PMID: 6532032)
6. Mansoor I, Jamal AA. Role of fine needle aspiration in diagnosing breast lesions. *Saudi Med J*. 2002; 23:915-920 (PMID: 12235462)
7. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic imaging, second ed. Ludwigsburg: Thineme.2001
8. Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2000;38:899-913 (PMID: 10943285)
9. Turkat TJ, Klein BD, Polan RL, Richman RH. Dynamic MR mammography: a technique for potentially reducing the biopsy rate for benign breast disease. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4:563-568 (PMID: 7949682)
10. Kristoffersen Wiberg M, Apselin P, Perbeck L, Bone B. Value of MR imaging in clinical evaluation of breast lesions. *Acta Radiol*. 2002; 43:275-281 (PMID: 12100324)
11. Obdeijn IM, Kuijpers TJ, Van Dijk P, Wiggers T, Oudkerk M. MR lesion detection in a breast cancer population. *J Magn Reson Imaging*. 1996; 6:849-854 (PMID: 8956127)
12. Martelli G, Pilotti S, Coopmans de Yoldi G, Viganotti G, Fariselli G, Lepera P, Moglia D. Diagnostic efficacy of physical examination, mammography, fine needle aspiration cytology (triple test) in solid breast lumps: an analysis of 1708 consecutive cases. *Tumori*. 1990; 76:476-479 (PMID: 2256194)
13. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Canavese G, Cataliotti L, Corcione S, Cossu E, Federico M, Marotti L, Martincich L, Panizza P, Podo F, Rosselli Del Turco M, Zuiani C, Alfano C, Bazzocchi M, Belli P, Bianchi S, Cilotti A, Calabrese M, Carbonaro L, Cortesi L, Di Maggio C, Del Maschio A, Esseridou A, Fausto A, Gennaro M, Girometti R, Lenzi R, Luini A, Manoukian S, Morassutti S, Morrone D, Nori J, Orlacchio A, Pane F, Panzarola P, Ponzone R, Simonetti G, Torricelli P, Valeri G. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus document "Attualità in senologia", Florence 2007. *Radiol Med*. 2008;113:1085-95 (PMID: 18953635)

İletişim

Mustafa Dönmez
Tel : 0(358) 4171132
E-Posta : drmdonmez@yahoo.com

TÜRK MEME KANSERİ HASTALARINDA KANSERLİ VE NORMAL MEME DOKUSU ÖRNEKLERİNDE FGFR2 GEN POLİMORFİZMİNİN BELİRLENMESİ

Aslı Kısım¹, Burçak Karaca², Harika Atmaca¹, Duygu Ünüvar Purcu¹, Selim Uzunoglu¹, Rüçhan Uslu²

¹Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Manisa, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

INVESTIGATION OF FGFR2 GENE POLIMORPHISM IN NORMAL AND CANCEROUS TISSUES OF TURKISH BREAST CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Purpose: The aim of the study was to determine if the polymorphism rs2981582 exists in intron 2 of FGFR2 gene in Turkish breast cancer patients and to investigate the correlation between conventional clinicopathological features and gene polymorphism.

Materials and Methods: Both normal and tumoral breast tissue samples were obtained from forty-eight breast cancer patients operated at Department of General Surgery, Ege University Hospital between 2008 and 2009 years. Samples were stored in stabilization solution (SABiosciences). DNA samples were isolated by using High Pure PCR Product purification kit (Roche, Mannheim, Germany). FGFR2 rs2981582 was identified by specific primer-probes (TibMolBiol, Germany) and analysed with high resolution melting (HRM) analysis.

Results: The genotypic distribution of the 48 patients for CC (wildtype), CT (heterozygote) ve TT (polymorphic) genotypes were found to be % 43,8 (n=21), %41,6 (n=20) and %14,6 (n=7), respectively. No difference was observed between normal and tumor tissue samples (p>0,05). Seven patients with polymorphic genotype (TT) showed immunohistochemically high estrogen receptor (ER) expression pattern and all of the polymorphic patients were luminal like subtype. Patients with wild-type genotype (CC) were more likely to have axillary metastases than the polymorphic (TT) group (U=36,5, p=0,043).

Conclusion: This is the first study investigating the FGFR2 gene polymorphism in Turkish breast cancer patients. Further analysis of the relationship between slowly progressing luminal like subtype breast cancer and FGFR2 gene polymorphism might have implications for diagnosis or therapy of breast cancer.

Key words: breast cancer, FGFR2, luminal subtype

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç, Türk meme kanserli kadın hastaların (n=48) normal ve kanserli dokularını, FGFR2 geninin 2 nolu intronundaki rs2981582 polimorfizmi açısından taramak ve bu polimorfik dağılışın hastaların klinikopatolojik bulgularıyla olası ilişkisini saptamaktır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmada, 2008-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Genel Cerrahi bölümünde ameliyat edilen 48 meme kanseri hastasından alınan normal ve kanserli dokular kullanıldı. Doku örneklerinden, High Pure PCR Product purification kiti (Roche, Mannheim, Germany) kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirildi. FGFR2 geninin 2 nolu intronundaki rs2981582 TNP'nin belirlenmesi için hastaların DNA'sı LightCycler 480 cihazında Hibridizasyon prob sistemi kullanılarak genotiplendi. İzole edilen DNA'lar high-resolution melting (HRM) analizi ile çalışıldı. Hastalara ait klinikopatolojik veriler de hasta dosyalarından özetlendi.

Bulgular: Yapılan analiz sonucunda, 48 hastanın genotip dağılımı CC (wildtype), CT (heterozigot) ve TT (polimorfik) genotipleri için sırasıyla, %43,8 (n=21), %41,6 (n=20) ve %14,6 (n=7) olarak bulundu. Hastaların normal ve kanserli dokuları arasında genotipik farklılık gözlenmedi (p>0,05). FGFR2 polimorfizmi olan 7 hastanın (TT genotipi) östrojen reseptörü ekspresyon durumlarına bakıldığında tamamının immunohistokimyasal açıdan kuvvetli bir ekspresyon paterni gösterdiği ve tamamının luminal benzeri alt tipte yer aldığı görüldü. Aksiller metastatik lenf nodu tutulumu açısından ise ortalamalar karşılaştırıldığında wild-type genotipteki (CC) hastalarda polimorfik (TT) gruptaki hastalara kıyasla aksiller metastazlar daha fazla saptanmıştır (U=36,5, p=0,043).

Sonuç: Bu çalışma Türk meme kanseri hastalarında, FGFR2 gen polimorfizminin araştırıldığı ilk çalışmadır. Genel olarak daha iyi prognostik özelliklere sahip olduğu bilinen luminal benzeri alt tip ile FGFR2 polimorfizmi arasındaki bağlantının daha ayrıntılı çalışılması meme kanseri tanısı/ tedavisel bilgiler sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, FGFR2, luminal alttip

Giriş

Tek nükleotid polimorfizmlerinin (TNP), insan neslinde kansere olan yatkınlığı öngörmeye, kanserin prognozunu belirlemede ve tedavi seçiminde etkili olup olmadığı son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmuştur. Nitekim, meme kanseri ile ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin, hastalığa yatkınlık, erken tanı, prog-

noz ve tedaviye cevap gibi kritik konularla ilişkili olduğu da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1-5).

Kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olan meme kanserinde, Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptör 2 (FGFR2) genindeki TNP'lerinin de, meme kanseri gelişme riskiyle ilişkili olduğuna dair

çalışmalar mevcuttur. FGFR2, hücre çoğalması, invazyon, motilite ve anjiyogenezis gibi çeşitli hücreyel olaylarda rol alan FGFR ailesine ait bir proteindir (6-8). FGFR2'yi aşırı eksprese eden meme kanseri orijinli hücre hatlarında, FGFR sinyal yolağının inhibisyonunun, bu hücrelerde çoğalmayı engelleyici etkisi olduğu saptanmıştır (9). Bu nedenle, bu reseptörün meme kanserinde onkogen benzeri işlev gördüğü düşünülmektedir. Ayrıca, FGFR2 gen polimorfizminin, meme kanserinde östrojen reseptörü ekspresyon düzeyiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (10).

Çeşitli popülasyonlarda yapılan çalışmalar, FGFR2 geninde gözlenen rs2981582 TNP'nin meme kanseri riskini belirlemede aday bir polimorfizm olduğunu ortaya koymuştur (11). FGFR2 geninin intron 2'sindeki sözü geçen tek nükleotid polimorfizmiyle meme kanseri riskindeki artışın dayandığı temel moleküler sebep bilinmemesi de, bu polimorfizmin üreme hormonları artışı ile bağlantılı olduğu iki büyük epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (11,12). FGFR2 polimorfizmiyle meme kanseri arasındaki bağlantılar, çeşitli popülasyonlarda çalışılmıştır, ancak Türk popülasyonunda böyle bir çalışma mevcut değildir (13-14).

Bu çalışmanın amacı, Türk kadın meme kanseri hastalarının (n=48) normal ve kanserli dokularını FGFR2 geninin intron 2 sindeki rs2981582 polimorfizmi açısından taramak ve polimorfik dağılışı hastaların klinikopatolojik bulgularıyla olası ilişkisini ortaya koymaktır.

Yöntem ve gereçler

Hasta özellikleri ve klinikopatolojik sınıflama

Çalışmaya 2008-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tülay Aktaş Onkoloji kliniğinde tedavi alan 48 kadın meme kanseri hastası dahil edildi. Hastalara ait klinikopatolojik veriler değerlendirilirken meme kanseri için kullanılan yeni moleküler sınıflama kullanıldı. 2000'li yılların başından beri kullanılagelen bu sınıflamaya göre meme tümörleri 4 ana gruba ayrıldı (15):

1. Luminal hücre benzeri,
2. Bazal hücre benzeri,
3. Normal epitel benzeri
4. HER2+ grup

Luminal hücre benzeri grup içinde luminal A ve B olmak üzere 2 alt grup daha tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre, luminal hücre benzeri grubunun hepsi östrojen reseptörü (ÖR) pozitifdir. ÖR pozitifliği immunhistokimyasal yöntemle >%10 ve üzeri olan değerler için pozitif olarak kabul edilmektedir. Buna göre (+), (++) ve (+++) şiddetinde boyanma sırasıyla zayıf, orta ve kuvvetli boyanma olarak değerlendirilmiştir. Luminal A grubu ise en fazla ÖR ekspresyonu gösteren tümörlerdir. HER2 negatiftir. Luminal B grubu tümörler luminal gruba özgü genleri orta düzeyde eksprese eder ve bazıları HER2 pozitifdir. HER2 pozitifliği de ya immunohistokimyasal yöntemle (+++) boyanma şiddeti ya da floresan in-situ hibridizasyon ile gen amplifikasyon varlığına göre pozitivite gösterir. Luminal B tipi tümörleri, A tipi tümörlerden ayırt etmek için Ki-67 proliferasyon indeksi %15 sınır değeri olarak kabul edilmektedir (> %15

ise Luminal B). Bazal hücre benzeri grup aynı zamanda "triple" negatif meme kanser fenotipine sahiptir (ÖR-, progesteron reseptörü [PgR-], ve HER2 -). HER2 + grupta ise hormon reseptörlerinin her ikisi de negatiftir.

Örneklerin elde edilmesi ve DNA izolasyonu:

Çalışmada 2008-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Genel Cerrahi bölümünde ameliyat edilen 48 kadın meme kanseri hastasının her birinden alınan normal ve kanserli dokular kullanıldı. Hastalardan doku örneklerinden DNA çalışması konusunda yazılı onam formu alındı.

Ameliyat sırasında alınan normal ve kanserli dokular stabilizan bir solüsyon içinde saklandı (SABiosciences). Doku örneklerinden High Pure PCR Product purification kiti (Roche, Mannheim, Germany) kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen DNA'ların miktarları ve saflıkları Nanodrop ND1000 Spektrofotometre (Nanodrop Technologies, USA) kullanılarak belirlendi.

FGFR2 genindeki rs2981582 polimorfizminin belirlenmesi:

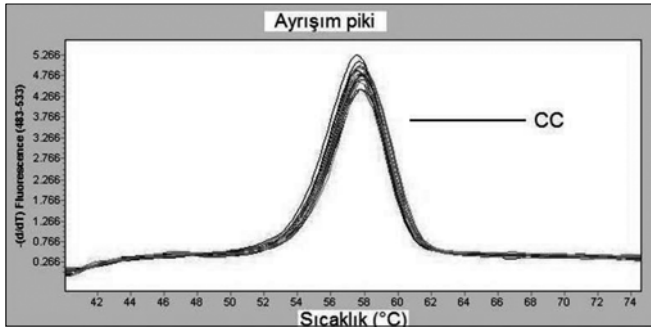
FGFR2 geninin 2 nolu intronundaki (rs2981582) tek nükleotid polimorfizminin belirlenmesi için 48 meme kanserli hastanın doku örneklerinden elde edilen DNA, LightCycler 480 cihazında (Roche Diagnostics, Penzberg, Almanya) hibridizasyon prob sistemi kullanılarak (TIB MOLBIOL, Almanya) genotiplendi. Toplam hacim 20 µl olacak şekilde, 1.0 µl reaksiyon karışımı, 2.0 µl FastStart DNA Master, 1.6 µl (3mM) MgCl₂ içeren 15 µl reaksiyon karışımı, 10.4 µl DNaz içermeyen su ve 5 µl DNA (50 ng) ve LightCycler® 480 HRM Master (Roche Diagnostics) 96 kuyucuklu plakalara eklendi. PCR reaksiyonu Lightcycler 480 cihazında (Roche Applied Science, Germany) aşağıdaki koşullarda gerçekleştirildi: İlk denatürasyon 95°C'de 10 dk., daha sonra 45 çevrim olacak şekilde 95°C'de 10 sn., 60°C'de 10sn., 72°C'de 15sn., daha sonra birer çevrim olacak şekilde 95°C'de 30sn., 40°C'de 2 dk. ve 75°C'den 40°C'ye soğuma şeklinde gerçekleştirildi. İzole edilen DNA'lar high-resolution melting (HRM) analizi ile çalışıldı ve hastaların patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. HRM analizi LightCycler® 480 cihazındaki LightCycler® 480 yazılımı ile gerçekleştirildi. (Versiyon 1.3.). Ayrışma eğrileri normalize edildikten sonra, sıcaklık kaymalarına bakılarak örnekler karşılaştırıldı. Tüm reaksiyonlar iki kez tekrar edildi.

İstatistiksel analiz

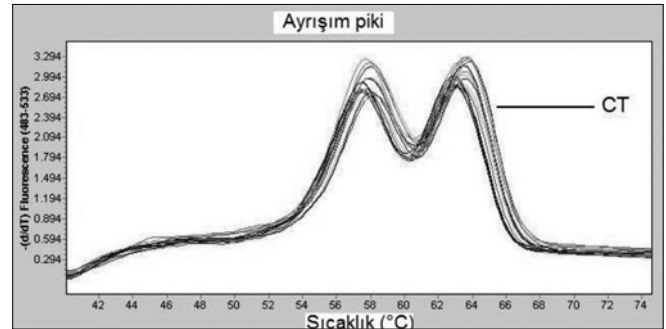
Sürekli değişkenlerin grup (normal doku vs. kanserli doku) karşılaştırılmasında iki yönlü Student t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin grup karşılaştırılmasında non-parametrik Mann-Whitney U-testi; kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher testi kullanıldı. İki den fazla grup ortalamaları normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grup ortalamaları ise Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

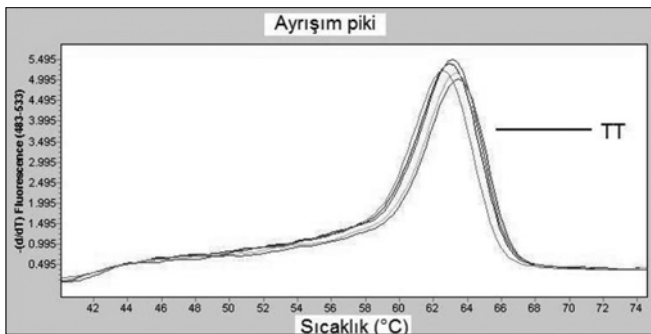
Çalışma grubunu, 48 meme kanserli kadın hasta oluşturdu. Hastaların ortalama yaşı 50.9 (24-79) idi. Yapılan analiz sonucunda,



Şekil 1. HRM analiziyle CC (wildtype) genotipindeki hastaların ayrışım eğrileri.



Şekil 3. HRM analiziyle CT (heterozigot) genotipindeki hastaların ayrışım eğrileri.



Şekil 2. HRM analiziyle TT (polimorfik) genotipindeki hastaların ayrışım eğrileri.

48 hastanın bu polimorfizmin genotip dağılımı CC (wildtype), CT (heterozigot) ve TT (polimorfik) genotipleri için sırasıyla, %43,8 (n=21), %41,6 (n=20) ve %14,6 (n=7) olarak bulundu (Şekil 1-3). Hastaların normal ve kanserli dokuları arasında genotipik farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların, menopozal durumları incelendiğinde 13 hastanın premenopozal, 35 hastanın ise postmenopozal olduğu gözlemlendi. Menapozal durum açısından farklı genotipik özelliklere sahip gruplar arasında fark gözlenmedi. Çalışma grubuna ait klinikopatolojik veriler ve FGFR2 gen polimorfizmine ait bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların genotipik özellikleri ile klinikopatolojik verileri karşılaştırıldığında, CC (wildtype) genotipinde olanların 11'inin luminal A, 6'sının luminal B ve üçünün triple negatif, birinin de HER2 pozitif olduğu görüldü. CT (heterozigot) genotipinde olanların ise 9'u luminal A, 6'sı luminal B, üçü triple negatif, ikisi HER2 pozitif. TT (polimorfik) genotipinde olanların ise 6'sı luminal A, biri luminal B olarak sınıflandı. FGFR2 homozigot polimorfizmi olan 7 hastanın (TT genotipi) ÖR ekspresyon durumlarına bakıldığında tamamının immunohistokimyasal açıdan kuvvetli bir ekspresyon paterni gösterdiği görüldü.

Meme kanseri prognoz ve evrelemede yer tutan aksiller metastatik aksiller lenf nodu tutulumu açısından ise ortalamalar karşılaştırıldığında wild-type genotipteki (CC) grup ile polimorfik (TT) grup arasında, polimorfik olan grup aleyhine olacak şekilde istatis-

tiksel anlamlı fark saptandı [0.5 lenf nodu vs. 2.9 lenf nodu ($U=36,5$, $p=0,043$)]. Ancak her üç grup için fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Tümör çapları açısından değerlendirildiğinde de, üç grup açısından istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte en küçük ortalama tümör çapı homozigot polimorfizmi (TT) olanlarda (tm çapı:2 cm) saptandı.

Tartışma ve sonuçlar

Yapılan pek çok çalışma ile FGFR2 geninin meme kanseri hücre hatlarında ve meme tümör dokularında aşırı ifade edildiği tespit edilmiştir (10,13). FGFR2 geni 10q26 kromozomunda yer alır ve 22 ekzon içermektedir. Easton ve ark., yaptığı bir çalışmada FGFR2 geninin intron 2'sindeki rs2981582 polimorfizmi ile meme kanseri riskindeki artış ilişkili bulunmuştur (11). Literatürde başka çalışmalar ile de FGFR2 geninin 2 nolu intronundaki farklı tek nükleotid polimorfizmleri (rs2420946, rs1219648, rs2981579 ve rs11200014) ile meme kanseri gelişim riski ilişkilendirilmiştir (16,17).

Dolayısıyla, FGFR2'nin intron2'sinde yer alan genetik varyasyonların meme kanseri gelişme riskiyle ilişkisi pek çok yayınlarda ortaya konmuş olmakla beraber, bunun altında yatan olası moleküler biyolojik mekanizmalar henüz tam açıklığa kavuşmuş değildir. Ancak, literatürde yer alan bilgilerden FGFR2'nin ÖR (+) olan tümörlerde ÖR (-) olan tümörlere kıyasla belirgin olarak daha fazla sentezlendiği bilinmektedir (10). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak FGFR2 wild-type genotipteki (CC) bireylere ait tümörlerin tamamı yüksek oranda ÖR (+)'liği gösteren tümörlerdir. Bunların hepsi de luminal benzeri tipte tümör olarak sınıflandırılmıştır. Bilindiği üzere, luminal hücre benzeri grubun yaklaşık üçte ikisi düşük ya da orta düzey histolojik grade'e sahiptir, endokrin tedaviye duyarlıdır. Dolayısıyla, bu tümörlerin diğer iki genotiple kıyaslandığında daha yavaş seyirli ve daha iyi prognoza sahip olan tümörler olduğunu düşünebiliriz. Nitekim, meme kanserinde önemli bir evreleme ve prognoz göstergesi olan metastatik aksiller lenf nodu sayılarının gruplar arasında analizi sonucunda, FGFR2 wild-type (CC) gruba, polimorfik (TT) grup arasında, polimorfik grup aleyhine istatistiksel anlamlılık yaratan bir fark olduğu da gözlemlenmiştir. O halde, FGFR2 gen polimorfizmiyle daha yavaş bir tümör gelişimi arasında bir ilişki olabileceği ve bunun da ÖR yolağı ile bağlantılı olduğu düşünülebilir.

Tablo 1. Çalışma grubuna (n=48) ait klinikopatolojik veriler ve FGFR2 gen polimorfizmi sonuçları.

Genotip	Yaşı	Menapoz Durumu	Tümör Çapı (cm)	Metastatik Aksiler Lenf Nodu Sayısı	Aksiller Lenf Nodu Sayısı	Histolojik Derece	Nükleer Derece	Östrojen Reseptörü	Progesteron Reseptörü	HER2	Ki-67	Meme Kanseri Alt Tipleri
CC	31	Premenapozal	1,8	0	9	2	2	%80 (3+++)	%90 (3+++)	(-)	%5	Luminal A
CC	58	Postmenapozal	2,5	2	17	3	3	%20 (2++)	%10 (2++)	(-)	%9	Luminal A
CC	40	Premenapozal	3	2	10	2	2	%40 (2++)	%60 (3+++)	(-)	%12	Luminal A
CC	52	Postmenapozal	3	4	16	3	3	%30 (3+++)	%20 (3+++)	(-)	%10	Luminal A
CC	79	Postmenapozal	3	4	16	3	2	%100 (3+++)	%30 (3+++)	(-)	%12	Luminal A
CC	60	Postmenapozal	3	7	12	3	2	%10 (2++)	%10 (2++)	(-)	%6	Luminal A
CC	67	Postmenapozal	1,5	1	17	2	2	%80 (3+++)	%20 (2++)	(-)	%15	Luminal A
CC	49	Postmenapozal	0,8	0	2	2	1	%90 (3+++)	%60 (3+++)	(-)	%5	Luminal A
CC	60	Postmenapozal	5,5	8	14	3	2	%90 (3+++)	%100 (3+++)	(-)	%15	Luminal A
CC	45	Postmenapozal	2,5	12	14	3	2	%20 (2++)	%10 (3+++)	(-)	%2	Luminal A
CC	52	Postmenapozal	3	0	2	2	1	%30 (3+++)	%60 (3+++)	(-)	%5	Luminal A
CC	70	Postmenapozal	1,8	0	5	3	3	%30 (2++)	(-)	(-)	%20	Luminal B
CC	53	Postmenapozal	2,5	0	24	3	2	%30 (2++)	(-)	(-)	%30	Luminal B
CC	54	Postmenapozal	3,5	6	21	3	2	(-)	%30 (2++)	(-)	%30	Luminal B
CC	68	Postmenapozal	2	1	12	3	3	%20 (2++)	(-)	(-)	%65	Luminal B
CC	37	Premenapozal	2,6	4	22	3	3	%10 (2++)	(-)	%30 (2++)	%20	Luminal B
CC	61	Postmenapozal	2,5	2	25	3	3	%20 (2++)	(-)	(-)	%25	Luminal B
CC	24	Premenapozal	5	2	15	3	2	(-)	(-)	(-)	%20	Triple negatif
CC	36	Premenapozal	2,5	4	19	3	2	(-)	(-)	(-)	%90	Triple negatif
CC	61	Postmenapozal	4	2	17	3	2	(-)	(-)	(-)	%25	Triple negatif
CC	34	Premenapozal	2,5	0	3	2	2	(-)	(-)	%100 (3+++)	%30	Her-2 pozitif
CT	51	Postmenapozal	1,5	0	7	2	2	%60 (3+++)	%40 (2++)	(-)	%8	Luminal A
CT	46	Premenapozal	2	2	11	3	2	%100 (3+++)	%10 (3+++)	(-)	%6	Luminal A
CT	50	Postmenapozal	2,5	1	10	2	2	%80 (3+++)	%60 (3+++)	(-)	%5	Luminal A
CT	45	Postmenapozal	1,7	0	12	3	2	%40 (2++)	%20 (3+++)	(-)	%8	Luminal A
CT	70	Postmenapozal	5	18	18	3	1	%60 (3+++)	%40 (3+++)	(-)	%15	Luminal A
CT	53	Postmenapozal	4	4	21	3	1	%80 (3+++)	%100 (3+++)	(-)	%8	Luminal A
CT	52	Postmenapozal	4,5	4	16	3	2	%60 (3+++)	%40 (3+++)	(-)	%12	Luminal A
CT	51	Postmenapozal	1,7	1	15	3	2	%90 (3+++)	%80 (3+++)	(-)	%10	Luminal A
CT	47	Postmenapozal	6,5	0	39	1	1	%20 (2++)	%50 (2++)	(-)	%3	Luminal A
CT	49	Postmenapozal	4	9	15	3	3	%20 (2++)	(-)	%30 (2++)	%20	Luminal B
CT	55	Postmenapozal	3,5	3	18	3	3	%40 (2++)	(-)	%80 (3+++)	%30	Luminal B
CT	48	Postmenapozal	1,5	0	5	3	2	(-)	%20 (2++)	(-)	%25	Luminal B
CT	34	Premenapozal	2	0	12	2	2	%10 (+)	(-)	%60 (3+++)	%30	Luminal B
CT	47	Postmenapozal	1,5	3	12	3	2	%30 (2++)	%30 (3+++)	%80 (2++)	%45	Luminal B
CT	41	Premenapozal	3	4	26	2	2	%3 (+1)	%10 (2++)	%100 (3+++)	%35	Luminal B
CT	59	Postmenapozal	2,5	5	19	3	2	(-)	(-)	(-)	%90	Triple negatif
CT	35	Premenapozal	4	24	24	3	2	(-)	(-)	(-)	%60	Triple negatif
CT	68	Postmenapozal	3,5	16	22	2	2	(-)	%5 (1+)	(-)	%30	Triple negatif
CT	57	Postmenapozal	4	3	20	2	2	(-)	(-)	%100 (3+++)	%15	Her-2 pozitif
CT	42	Premenapozal	5,5	7	29	3	2	(-)	(-)	%100 (3+++)	%25	Her-2 pozitif
TT	50	Postmenapozal	1,5	0	12	2	2	%40 (2++)	%30 (2++)	(-)	%10	Luminal A
TT	48	Postmenapozal	2,5	0	8	3	2	%80 (3+++)	%10 (3+++)	(-)	%8	Luminal A
TT	38	Premenapozal	2,5	2	24	2	2	%10 (2++)	%20 (3+++)	(-)	%10	Luminal A
TT	64	Postmenapozal	2,9	1	24	3	2	%10 (3+++)	%10 (3+++)	(-)	%10	Luminal A
TT	65	Postmenapozal	0,8	1	18	3	2	%100 (3+++)	%100 (3+++)	%10 (1+)	%5	Luminal A
TT	44	Postmenapozal	2,5	0	7	1	1	%20 (2++)	%30 (3+++)	(-)	%8	Luminal A
TT	45	Premenapozal	1,8	0	3	3	3	%20 (2++)	(-)	(-)	%20	Luminal B

Ancak, kanser dokularında tespit edilen FGFR2 polimorfizminin normal dokularda da görülüp görülmeyeceğı bilinmemektedir. Çalışmamızda yer alan meme kanserli hastaların normal dokularıyla tümör dokuları arasında polimorfizm açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu konuya ilişkin daha geniş çaplı hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır (18,19).

Kanser, hücrede moleküler değişikliklerle karakterize genetik bir hastalıktır. Bu nedenle, kanser gelişimi ya da kansere yatkınlıkla ilgili genlerin ve bu genlerdeki polimorfizmlerin belirlenmesi, şüphesiz pek çok kanserin erken tanısı ve tedavisinde yararlı olabilecektir. Meme kanseri özelinde ise, genomik düzeyde sık tekrarlayan bir polimorfizmin saptanması hem erken tanıda hem de tedavi kişiselleştirilmesinde yol gösterici olabilir. FGFR2 geninin intron 2'sindeki rs2981582 polimorfizmi bu konuda önemli bir aday olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle, daha yavaş bir gelişim göster-

diği bilinen luminal benzeri meme kanseri ile olan ilişkisi göz önüne alındığında, bu polimorfizm açısından homozigot olan kişilerde hastalık henüz klinik olarak ortaya çıkmadan belki de genomik düzeyde tanı koyma olasılığı mümkün olacaktır.

Bu çalışma, Türk kadın meme kanserli hastalarda FGFR2 geninin 2 nolu intronundaki polimorfizmlerin gösterildiğı literatürdeki ilk çalışmadır. Diğer popülasyonlarda gerçekleştirilen çalışmalara paralel olarak, FGFR2 wild-type (CC) polimorfizmiyle hastaların klinikopatolojik evreleri arasında ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin yeni patolojik meme kanseri sınıflaması ile de bağlantılı olduğu ve ÖR varlığıyla sözü geçen genin homozigot polimorfizminin ilişkili olabileceğı ortaya konmuştur. Ancak, çalışmadaki hasta sayısının yetersizliğı istatistiksel olarak gücünü azalttığından, daha büyük popülasyonlarda, bu polimorfizmin çalışılması gereklidir. Bu yolla, ileride belki de bir tarama testi olarak kullanılması mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Kong F, Liu J, Liu Y, Song B, Wang H, Liu W. Association of interleukin-10 gene polymorphisms with breast cancer in a Chinese population. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29:72-79. [Epub ahead of print] (PMID: 20553628).
2. Azzato EM, Pharoah PD, Harrington P, Easton DF, Greenberg D, Caporaso NE, Chanock SJ, Hoover RN, Thomas G, Hunter DJ, Kraft P. A genome-wide association study of prognosis in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1140-1143 (PMID: 20332263).
3. Chariyalertsak S, Purisa W, Sangrajang S. Role of glutathione S-transferase omega gene polymorphisms in breast-cancer risk. *Tumori* 2009; 95:739-743 (PMID: 20210239).
4. Shim HJ, Yun JY, Hwang JE, Bae WK, Cho SH, Lee JH, Kim HN, Shin MH, Kweon SS, Lee JH, Kim HJ, Chung IJ. BRCA1 and XRCC1 polymorphisms associated with survival in advanced gastric cancer treated with taxane and cisplatin. *Cancer Sci* 2010; 101:1247-1254 (PMID: 20331623).
5. Czarnecka AM, Klemba A, Krawczyk T, Zdrozny M, Arnold RS, Bartnik E, Petros JA. Mitochondrial NADH-dehydrogenase polymorphisms as sporadic breast cancer risk factor. *Oncol Rep* 2010; 23:531-535 (PMID: 20043118).
6. Grose R, Dickson C. Fibroblast growth factor signaling in tumorigenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16:179-186. Epub (PMID: 15863033).
7. Jia C, Cai Y, Ma Y, Fu D. Quantitative assessment of the effect of FGFR2 gene polymorphism on the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010 [Epub ahead of print] (PMID: 20364400).
8. Ricol D, Cappellen D, El Marjou A, Gil-Diez-de-Medina S, Girault JM, Yoshida T, Ferry G, Tucker G, Poupon MF, Chopin D, Thierry JP, Radvanyi F. Tumour suppressive properties of fibroblast growth factor receptor 2-IIIb in human bladder cancer. *Oncogene* 1999; 18: 7234-7243 (PMID: 10602477).
9. Ray ME, Yang ZQ, Albertson D, Kleer CG, Washburn JG, Macoska JA, Ethier SP. Genomic and expression analysis of the 8p11-12 amplicon in human breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64:40-47 (PMID: 14729606).
10. McLeskey SW, Zhang L, El-Ashry D, Trock BJ, Lopez CA, Kharbanda S, Kharbanda S, Tobias CA, Lorient LA, Hannum RS, Dickson RB, Kern FG. Tamoxifen-resistant fibroblast growth factor-transfected MCF-7 cells are cross-resistant in vivo to the antiestrogen ICI 162,780 and two aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 697-711 (PMID: 9533540).
11. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, Struwing JP, Morrison J, Field H, Luben R, Wareham N, Ahmed S, Healey CS, Bowman R; SEARCH collaborators, Meyer KB, Haiman CA, Kolonel LK, Henderson BE, Le Marchand L, Brennan P, Sangrajang S, Gaborieau V, Odefrey F, Shen CY, Wu PE, Wang HC, Eccles D, Evans DG, Peto J, Fletcher O, Johnson N, Seal S, Stratton MR, Rahman N, Chenevix-Trench G, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Garcia-Closas M, Brinton L, Chanock S, Lissowska J, Peplonska B, Nevanlinna H, Fagerholm R, Eerola H, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Hunter DJ, Hankinson SE, Cox DG, Hall P, Wedren S, Liu J, Low YL, Bogdanova N, Schürmann P, Dörk T, Tollenaar RA, Jacobi CE, Devilee P, Klijn JG, Sigurdson AJ, Doody MM, Alexander BH, Zhang J, Cox A, Brock IW, MacPherson G, Reed MW, Couch FJ, Goode EL, Olson JE, Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Uitterlinden A, Rivadeneira F, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Hopper JL, McCredie M, Southey M, Giles GG, Schroen C, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko YD, Spurdle AB, Beesley J, Chen X; kConFab; AOCs Management Group, Mannermaa A, Kosma VM, Kataja J, Hartikainen J, Day NE, Cox DR, Ponder BA. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087-1093 (PMID: 17529967).
12. Sun C, Olopade OI, Di Rienzo A. rs2981582 is associated with FGFR2 expression in normal breast. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 197:193-194 (PMID: 20193855).
13. Raskin L, Pinchev M, Arad C, Lejbkowitz F, Tamir A, Rennert HS, Rennert G, Gruber SB. FGFR2 is a breast cancer susceptibility gene in Jewish and Arab Israeli populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:1060-1065 (PMID: 18483326).
14. Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hiraki A, Watanabe M, Iwata H, Tanaka H, Tajima K. FGFR2 intronic polymorphisms interact with reproductive risk factors of breast cancer: results of a case control study in Japan. *Int J Cancer* 2009; 125:1946-1952 (PMID: 19582883).
15. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeff rey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797):747-52. (PMID: 10963602)

16. Hunter DJ, Kraft P, Jacobs KB, Cox DG, Yeager M, Hankinson SE, Wacholder S, Wang Z, Welch R, Hutchinson A, Wang J, Yu K, Chatterjee N, Orr N, Willett WC, Colditz GA, Ziegler RG, Berg CD, Buys SS, McCarty CA, Feigelson HS, Calle EE, Thun MJ, Hayes RB, Tucker M, Gerhard DS, Fraumeni JF Jr, Hoover RN, Thomas G, Chanock SJ. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. Nat Genet 2007; 39:870-874 (PMID: 17529973).
17. Ingersoll RG, Paznekas WA, Tran AK, Scott AF, Jiang G, Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2): genomic sequence and variations. Cytogenet Cell Genet 2001; 94 :121-126 (PMID: 11856867).
18. Meyer KB, Maia AT, O'Reilly M, Teschendorff AE, Chin SF, Caldas C, Ponder BA. Allele-specific up-regulation of FGFR2 increases susceptibility to breast cancer. PLoS Biol 2008; 6: e108 (PMID: 18462018).
19. Udlr MS, Meyer KB, Pooley KA, Karlins E, Struwing JP, Zhang J, Doody DR, MacArthur S, Tyrer J, Pharoah PD, Luben R, Bernstein L, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Ursin G, Press MF, Brennan P, Sangrajrang S, Gaborieau V, Odefrey F, Shen CY, Wu PE, Wang HC, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Ponder BA, Haiman CA, Malone KE, Dunning AM, Ostrander EA, Easton DF; SEARCH Collaborators. FGFR2 variants and breast cancer risk: fine-scale mapping using African American studies and analysis of chromatin conformation. Hum Mol Genet 2009; 18:1692-1703 (PMID: 19223389).

İletişim

Doç. Dr. Rüçhan Uslu
Tel : 0(232) 390 43 87
Faks : 0(232) 374 73 21
E-mail : ruchan.uslu@ege.edu.tr

METASTATIC MALIGNANT MELANOMA OF THE BREAST: A CASE REPORT

Olca Ak Nalbant¹, Safiye Vural¹, M. Celalettin Keleş², Erdem Nalbant³, Ali Rıza Kandiloğlu⁴

¹Manisa Devlet Hastanesi, Patoloji Lab, Manisa, Türkiye

²Manisa Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniğı, Manisa, Türkiye

³Merkez Efendi Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniğı, Manisa, Türkiye

⁴Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Manisa, Türkiye

MEMENİN METASTATİK MALİGN MELANOMU: OLGU SUNUMU

ÖZET

Memeye malign melanom veya başka herhangi bir tümörün metastazı nadir olarak görülür. Yetmiş yaşında bayan hasta, sağ memesinde kitle yakınmasıyla meme kliniğine başvurdu. Olgunun bilinen bir malignite öyküsü yoktu. Önce insizyonel biopsi alındı, ardından sağ modifiye radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Mastektomi materyalinin kesit yüzünde en büyük çapı 8 cm olan, sarı pembe renkli, solid, iyi sınırlı tümöral lezyon görüldü. Histopatolojik ve immunohistokimyasal özellikleriyle olgu, meme ve aksiller lenf nodlarında metastatik malign melanom olarak değerlendirildi. Bu olgu, metastatik tümörlerin histolojik tanısı primer meme kanserlerinden daha zor olabildiğı ve memeye malign melanom metastazı nadir görüldüğünden sunulmaya değer bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: meme, malign melanom, metastatik

ABSTRACT

Metastasis of a malignant melanoma or any other type of tumour to the breast is rarely seen. A 70-year-old female patient came to the breast clinic due to a mass in her right breast. The case did not have any known history of malignancy. After the initial incisional biopsy, a right modified radical mastectomy and axillary lymph node dissection were performed. On the cut surface, a yellow to pink, solid and well-circumscribed tumoural lesion with a maximum diameter of 8 cm was observed. Given its histopathological and immunohistochemical attributes, the case was diagnosed as metastatic malign melanoma involving breast and ipsilateral axillary lymph nodes. This case was determined to be worthy of presentation due to the fact that the histological diagnosis of metastatic tumours can be more difficult than of primary breast cancers and that metastasis of malignant melanoma to breast is rarely seen.

Key words: breast, malign melanoma, metastatic

Introduction

Metastasis of primary tumours of extramammary tissues and organs to the breast is quite rare (1-3). When compared to primary tumours of the breast, the incidence of metastatic breast tumour is reported to be 0.3% (4), 0.78 (3) and 1.5% (5). Among tumours with breast metastasis, malign melanoma has a predominant incidence (1,2, 6-8). This case is presented due to the rare incidence of metastasis of malign melanoma to the breast and for the purpose of stating the difficulties encountered in the course of diagnosis.

Case Report

The visually-impaired, 70-year-old, female patient came to our hospital due to the presence of a rapidly growing mass in her right breast noticed by her three months ago. The physical examination of the patient identified a hard palpable tumoural lesion in the upper external quadrant of the right breast with a visual swelling on the skin and lymph nodes in the axilla as discovered via physical examination. First, an incisional biopsy was performed.

In the microscopic evaluation of the incisional biopsy material, the characteristics of the tumour were observed to be oval-round cells creating solid islands and nest with mostly eosinophilic and sometimes clear cytoplasm, pleomorphic vesiculated nuclei and coarse eosinophilic nucleoli (Figure 1). Due to the occasional presence of cells with clear cytoplasm observed in the case, PAS-dPAS (Biooptica) was applied for the differential diagnosis of clear cell-type (glycogen rich) carcinoma and as a result, the histochemical dye was observed to be negative. From the immunohistochemical dyes, oestrogen (Novacastra) and progesterone receptors (Novacastra) were also found to be negative. The case was diagnosed as a malignant breast tumour on the basis of the aforementioned findings.

Due to the fact that the extremely large tumour is located quite close to the skin surface and due to the presence of axillary lymph nodes considered to be clinically involved, right modified radical mastectomy and axillary lymph node dissection was performed.

In the macroscopic evaluation of the mastectomy specimen, a tumour with a maximum diameter of 8 cm was observed in the upper external quadrant. No pigmented lesion was observed on the

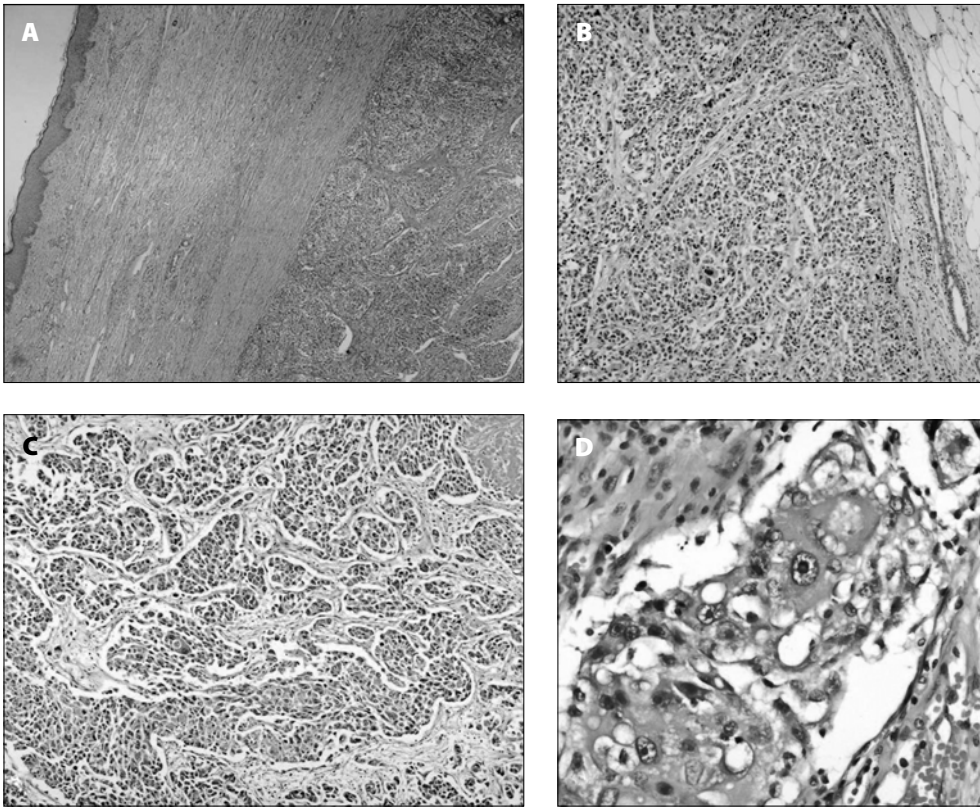


Figure 1. Regular skin and tumour on surface, HE x40 (A); regular surrounding breast tissue and tumour, HE x100 (B); tumour forming islands-nests and the necrotic area at the right upper corner, HE x100 (C); tumoural cells with coarse, eosinophilic nucleoli, HE x400 (D).

breast skin. On the cut surface of the material, the tumour that was located right under the skin was observed to be well-circumscribed, solid, yellow to pink and necrotic in patches. In addition to the findings observed in the incisional biopsy material, widespread lymphatic tumour emboli were observed. Metastasis was identified in three of the twenty lymph nodes removed from the axilla.

The presence of a metastatic tumour was suspected in the mastectomy specimen due to the fact that the tumour was well-circumscribed at macroscopically, there were many radial extensions into the fat tissue, no *in situ* carcinoma focus or elastosis were identified in any area there were a number of lymphatic invasion foci around the tumour and estrogen and progesterone receptors were negative, although this did not rule out primary breast tumour. Nests created generally by the tumour and the presence of occasional coarse eosinophilic nucleoli in the tumour cells led to the consideration of the malignant melanoma possibility and additional immunohistochemical dyes were applied for this diagnosis. According to the determinations, S-100 (Dako) was strongly positive (Figure 2a); Melan-A (Neomarkers) was focal positive (Figure 2b); HMB-45 (Neomarkers) was negative and Ki-67 (Neomarkers) was 40% positive (Figure 2c). These findings provided for the diagnosis of malignant melanoma.

In the 6th month postoperatively, a recurring tumour was observed in the axillary region and subsequently excised. Rejecting the therapy, the patient died eight months postoperatively.

Discussion

The decision as to whether any mass in the breast is primary or metastatic is of great significance for the subsequent therapy. However, the histological diagnosis of metastatic tumours identified in the breast can be more difficult than that of primary breast cancer (9). Certain histopathological attributes can be used for the differentiation between primary and metastatic breast tumours. Carcinoma *in situ* and elastosis areas are associated only with primary breast cancer (4). In the specimens, ductal carcinoma *in situ* and lobular carcinoma *in situ* areas must be carefully examined (9). In addition, atypia that is more characteristic than expected, tumour in the form of a well-circumscribed mass with a multiple-satellite focus around and the presence of a high number of lymphatic emboli in primary breast tumour are other possible hints in the diagnosis of metastatic tumour (6). Nevertheless, immunohistochemical dyes are necessary for the diagnosis of metastatic tumour or metastatic melanoma (10).

In this case, an initial diagnosis was made from the incisional biopsy monitored with a narrow skin ellipse on the surface, no transmission to the surrounding tissue and made up solely of tumour. Due to the large and clear-type cytoplasm of some cells, PAS-dPAS was performed in order to examine the glycogen content and as a result, it was found to be negative. In immunohistochemical terms, no dyeing was identified in the tumour with estrogen and progesterone receptors. In the subsequently evaluated mastectomy specimen, the well-circumscribed structure of the tumour in

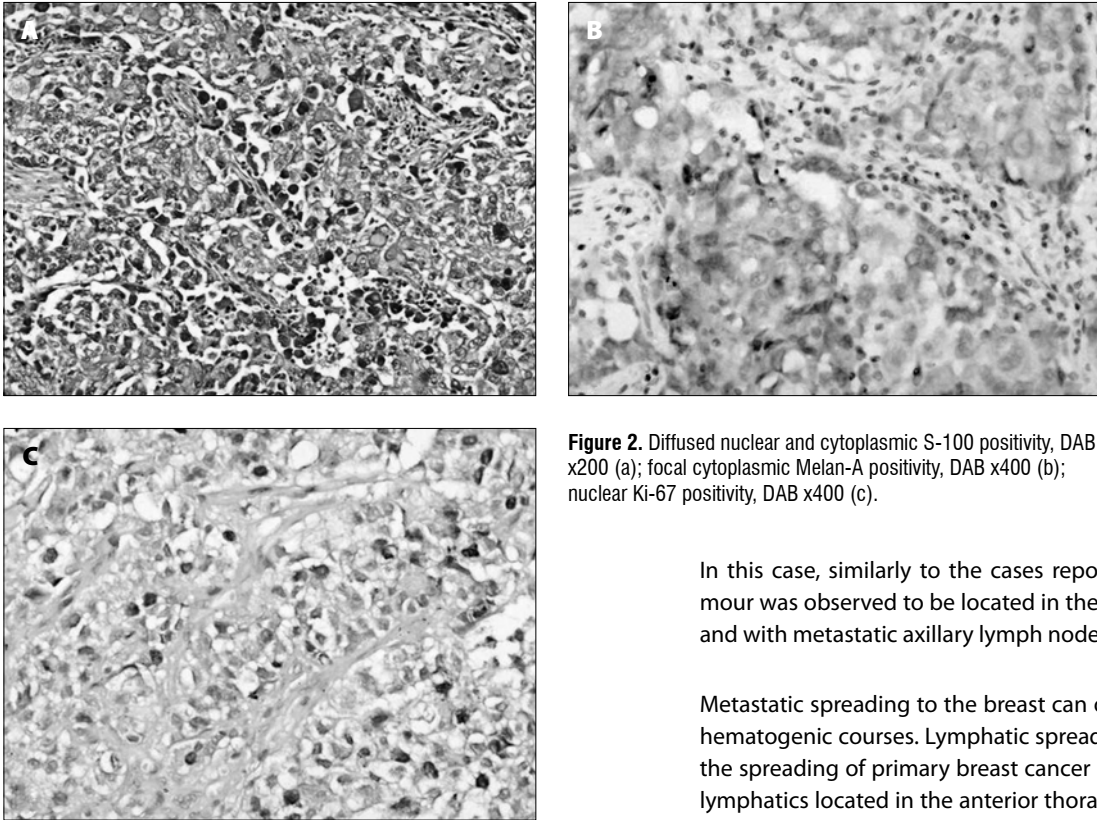


Figure 2. Diffused nuclear and cytoplasmic S-100 positivity, DAB x200 (a); focal cytoplasmic Melan-A positivity, DAB x400 (b); nuclear Ki-67 positivity, DAB x400 (c).

macroscopy, lack of any *in situ* carcinoma focus or elastosis in microscopic evaluation and the presence of a large number of lymphatic invasion focus around the tumour led to the consideration of the possibility of metastatic tumour. In addition to the lack of pigments in any area, the nests created generally by the tumour and the presence of occasional coarse eosinophilic nucleoli in the tumour cells led to the consideration of the malignant melanoma possibility. Therefore, additional immunohistochemical examinations were performed, as a result of which S-100 was found to be diffused positive and Melan-A focal positive, even though HMB-45 was negative. In this case, no pigmented lesion was observed on the breast skin and the observation of a number of specimens showed that the tumour did not involve the skin. Again, no histopathological finding leading to the suspicion of regressing malignant melanoma was found in these specimens. These findings provided for the exclusion of primary malignant melanoma in the breast and the case was diagnosed as metastatic malignant melanoma.

Malignant melanoma of the breast can be divided into two groups, namely primary and metastatic (11). Malignant melanomas observed on the breast skin account for 5% of all malignant melanomas (2, 11). The post-diagnosis physical examination of the patient did not reveal any melanocytic lesions in other parts of the body. The presence of a regressed skin melanoma which the case failed to notice due to her visual impairment was considered.

In this case, similarly to the cases reported in literature, the tumour was observed to be located in the upper external quadrant and with metastatic axillary lymph nodes (12, 13).

Metastatic spreading to the breast can occur via lymphogenic or hematogenic courses. Lymphatic spreading frequently occurs via the spreading of primary breast cancer in the other breast to the lymphatics located in the anterior thoracic wall. The tumour with the most frequent hematogenic metastasis is malignant melanoma, followed by lung cancer, soft-tissue sarcoma and ovary cancer. Other metastatic tumours include such haematological malignancy as gastrointestinal and genitourinary system malignancy and leukaemia and lymphoma (9).

The determination of the metastatic character of a tumour identified in the breast is reported to prevent unnecessary surgical interventions (10). Nevertheless, it is also reported that axillary dissection is possible, if a clinically and pathologically positive axillary lymph node is identified (2). In this case, due to the great size of the tumour and the presence of palpable lymph nodes, mastectomy and axillary lymph node dissection was performed.

The prognosis is rather poor in cases with diagnosed malignant melanoma metastasis to the breast (10). Mean survival is reported to be 10-11 months, although there are also a small number of cases with longer survival (14). This patient did not do well with the treatment and therapy and died in the 8th month postoperatively.

The first finding of a primary malignancy can be breast metastasis (12). Similar cases with the first finding of breast metastasis have been reported (10). In cases where indicators of primary breast tumour cannot be clearly seen in microscopic assessment, the possibility of a metastatic tumour must not be ruled out, the necessary histopathological attributes must be sought and immuno-histochemical studies must be performed.

References

1. Cangiarella J, Symmans WF, Cohen JM, Goldenberg A, Shapiro RL, Waisman J. Malignant melanoma metastatic to the breast: a report of seven cases diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Cancer*. 1998 Jun 25; 84(3):160-2. (PMID: 9678730)
2. Kurul S, Taş F, Büyükbabani N, Mudun A, Baykal C, Camlica H. Different manifestations of malignant melanoma in the breast: a report of 12 cases and a review of the literature. *Jpn J Clin Oncol*. 2005 Apr; 35(4):202-6. (PMID: 15845569)
3. Fulciniti F, Losito S, Botti G, Di Mattia D, La Mura A, Pisano C, Pignata S. Metastases to the breast: role of fine needle cytology samples. Our experience with nine cases in 2 years. *Ann Oncol*. 2008 Apr; 19(4):682-7. (PMID: 18048381)
4. Lee AH. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J Clin Pathol*. 2007 Dec; 60(12):1333-41. (PMID: 18042689)
5. Handa U, Chhabra S, Mohan H. Aspiration cytology of extramammary tumours metastatic to the breast. *Indian J Pathol Microbiol*. 2007 Oct; 50(4):855-8. (PMID: 18306588)
6. Vergier B, Trojani M, de Mascarel I, Coindre JM, Le Treut A. Metastases to the breast: differential diagnosis from primary breast carcinoma. *J Surg Oncol*. 1991 Oct; 48(2):112-6. (PMID: 1921396)
7. Wood B, Sterrett G, Frost F, Swarbrick N. Diagnosis of extramammary malignancy metastatic to the breast by fine needle biopsy. *Pathology*. 2008 Jun; 40(4):345-51. (PMID: 18446623)
8. Di Bonito L, Luchi M, Giarelli L, Falconieri G, Viehl P. Metastatic tumors to the female breast. An autopsy study of 12 cases. *Pathol Res Pract*. 1991 May; 187(4):432-6. (PMID: 1876525)
9. Chung SY, Oh KK. Imaging findings of metastatic disease to the breast. *Yonsei Med J*. 2001 Oct; 42(5):497-502. (PMID: 11675677)
10. Majeski J. Bilateral breast masses as initial presentation of widely metastatic melanoma. *J Surg Oncol*. 1999 Nov; 72(3):175-7. (PMID: 10562365)
11. Lee YT, Sparks FC, Morton DL. Primary melanoma of skin of the breast region. *Ann Surg*. 1977 Jan; 185(1):17-22. (PMID: 831633)
12. Toombs BD, Kalisher L. Metastatic disease to the breast: clinical, pathologic, and radiographic features. *AJR Am J Roentgenol*. 1977 Oct; 129(4):673-6. (PMID: 409241)
13. Loffeld A, Marsden JR. Management of melanoma metastasis to the breast: case series and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2005 Jun; 152(6):1206-10. (PMID: 15948983)
14. Siegelmann-Danieli N, Cohen HI, Ben-Izhack O. Malignant skin lesions. Case 1: nevoid malignant melanoma of the breast presenting as a contralateral breast metastasis. *J Clin Oncol*. 1999 Dec; 17(12):3850-2. (PMID: 10577858)

İletişim

Olçay Ak Nalbant
Tel : 0(236) 02363020
E-Posta : olcayaknalbant@hotmail.com

CONCOMITANT PRESENCE OF BREAST CANCER AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Adem Akçakaya¹, Orhan Veli Özkan², İsmail Okan¹, Mustafa Şahin¹, Sıtkı Tuzlalı³, Fatih Daşiran¹

¹Vakıf Gureba Research and Training Hospital, 1. Department of Surgery, İstanbul, Türkiye

²Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Hatay, Türkiye

³İstanbul University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, İstanbul, Türkiye

Bu çalışma, VII. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur. 16-19 Ekim 2003. Kemer-Antalya.

MEME KANSERİ VE KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİNİN BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

ÖZET

Maligniteler aynı anda veya birbirini takiben aynı hastada görülebilir. Biz bu çalışmada kronik lösemi ile aynı anda olan meme kanseri nedeniyle modifiye radikal mastektomi yapılan bayan hastayı sunduk. Histopatolojik incelemede tipik meme kanseri bulguları yanında hem memede hem de aksiller spesmen- de atipik lenfoid proliferasyon ve mikroskopik lenfositik infiltrasyon odakları saptandı. Periferik kandan alınan lenfositler ve kemik iliği CD5 ve CD20 ile boyandı. Kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı doğrulandı. KLL, meme kanseri ile senkron malignite olarak teşhis edildi. Meme kanserinin özellikle KLL gibi diğer maligniteler ile birlikte olabileceği akılda tutulmalıdır. İkinci maligniteler, KLL hastalarında immün defekt sebebiyle daha fazla görülebilir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, kronik lenfositik lösemi, senkron maligniteler.

ABSTRACT

Certain malignancies may occur concomitantly or consecutively. We present a female patient with breast carcinoma who had chronic leukemia concurrently with breast cancer. She underwent a modified radical mastectomy. The histopathologic examination of both mastectomy and axillary specimen revealed diffuse, atypical lymphoid proliferation and microscopic foci of lymphocytic infiltrations beside the typical breast carcinoma findings. Lymphocytes taken from peripheral blood and bone marrow aspirates were stained with CD5 and CD20. The diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) was confirmed. CLL was diagnosed as a synchronous malignancy together with breast carcinoma. It should be kept in mind that breast carcinoma may occur concomitantly with other malignancies especially CLL. Second malignancies occur with an increased frequency in patients with CLL, mainly because of the immune defects associated with this disease.

Keywords: breast cancer, chronic lymphocytic leukemia, synchronous malignancy.

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is defined as a clonal expansion of neoplastic B lymphocytes, in the blood, bone marrow, lymph nodes, and spleen. The Majority of the CLL patients have somatic deletions of the chromosome 13q12.3 locus encompassing BRCA2 (1). An increased incidence of other malignant neoplasms has been reported in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). Additionally, it was found that the risk of all cancers increased two-fold in patients with CLL when compared to an age- and sex-matched control population (2). In another study of 2,028 patients, it was observed that 324 (16%) had a history of other cancers and 227 (11.2%) developed other malignancies during the follow-up period. Of those cancers 9% were breast cancer. From a different point of view, the risk of a second cancer was found 2.2 times higher than the expected risk (3).

Breast cancer is the most common cancer in women. The BRCA1 gene, located on chromosome 17q21, and the BRCA2 gene, located on chromosome 13q12-13, are both tumor suppressor genes. Subjects with germ line mutations of BRCA1 and BRCA2 genes are known to have a very high risk of developing breast and ovarian cancer (4).

Chemotherapy, hormone therapy, and radiotherapy have been shown to be very effective in reducing cancer recurrence and death in women with breast cancer (5). The development of secondary malignancies after the treatment of breast cancer has been well studied (6, 7, 8). Although potential associations between leukemia risk and various adjuvant treatment regimens have been evaluated in many patients with breast carcinoma, existence of both tumors in the same patient at the time of diagnosis without previous treatment has rarely been described. Additionally, concomitant malignancies with untreated breast carcinoma were reported rarely (9, 10, 11). Although there were a few studies describing the association of breast cancer with chronic lymphocytic leukemia (CLL), the concurrence of both malignancies are intriguing (12, 13). Here, we present a patient who underwent surgery for breast carcinoma and later was found to have CLL concomitantly.

Case report

a 41 year old premenopausal woman underwent an excisional biopsy due to a lump in her right breast. The pathologic results determined a diagnosis of invasive ductal carcinoma, the patient was referred to our hospital. The physical examination revealed a 4 cm incisional scar

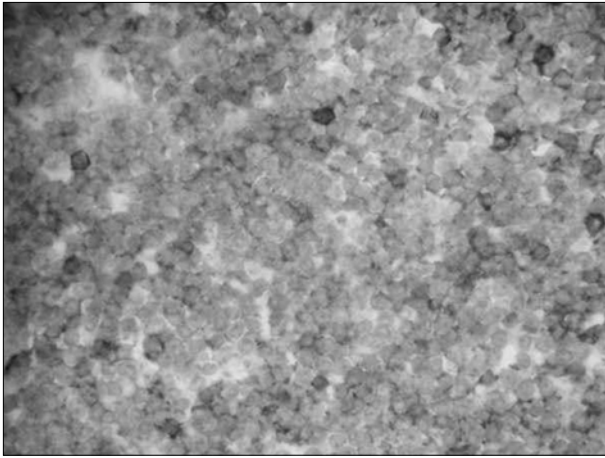


Figure 1. Cells stained for CD20 in the lymph node.

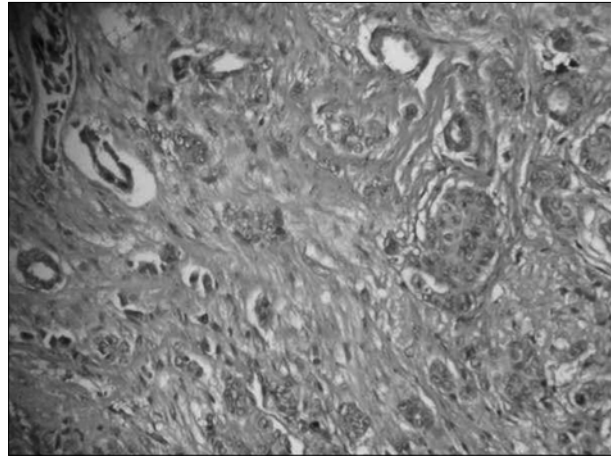


Figure 2. Histopathological examination with H&E of breast mass showing breast cancer

in the upper outer quadrant of the right breast and an axillary lymphadenopathy. The other breast had no pathology in physical examination. At the time of presentation her hemoglobin, white blood cell count and lymphocytic count were 10.4 g/dl, 17.200, % 62 respectively. CA 15-3 level was 24.55 U/ml. The excised tumor measured 2 cm in diameter. Because there was no information about the resection margins, the patient was treated with modified radical mastectomy. Pathologic examination showed that both mastectomy and axillary lymph nodes contained microscopic foci of lymphocytic infiltrations. Neither the mastectomy material nor the lymph nodes had ductal carcinoma. However, the lymph nodes were stained strongly with CD20 (Figure 1). All lymph nodes had diffuse infiltration with small atypical lymphoid cells and there were also small foci of infiltrations in the breast parenchyma. Both infiltrations revealed strong immunostaining with CD 20 antibody. The pathologic examination of excised breast tissue confirmed the prior diagnosis of invasive ductal carcinoma (Figure 2). Both the blood smear and bone marrow aspirates demonstrated the predominance of lymphocytes which were shown to be strongly CD5+ by using flow cytometric analysis with a CD5-specific monoclonal antibody. Estrogen and progesterone receptors in the tumor were positive.

Discussion

A woman's chance of developing breast cancer in her lifetime is 1/8. Identification of factors responsible for increasing an individual's chance of acquiring breast cancer is important in daily clinical practice for clinicians. In a study by Tsimberidou AM et al., in patients with CLL/SLL, independent factors predicting development of other cancers were reported to be: older age, male sex, and elevated levels of β 2-microglobulin, lactate dehydrogenase, and creatinine. Furthermore, the risk of developing second cancers in patients with CLL/SLL was found higher than the risk reported by others. Some exceptions like bladder and all gastrointestinal cancers with a lower frequency were also reported. They also noted that the number of hematologic malignancies, melanoma, and female breast cancers was higher than expected in their patients with CLL/SLL (3). Our patient has no cancer other than breast cancer and CLL.

CLL, a disease of adults, is a type of leukemia and malignancy of white blood cells. Most patients are asymptomatic and the diagnosis is usually achieved by a routine complete blood test and cell count demonstrating a high leucocyte count. Swollen lymph nodes, spleen, liver, and eventually anemia, infections are involved in advanced CLL. Cellular expressions of CD5, CD19, CD20, and CD23 are shown in CLL. B-cell form presents in almost all cases, and patients with CLL are more likely to develop secondary malignancies (14). Our patient was referred to us with the diagnosis of breast cancer following an excisional biopsy of her breast with no apparent symptoms of CLL. CLL was diagnosed in this case, just after the pathological examination of mastectomy tissue and lymph node specimens following surgery. This showed microscopic foci of lymphocytic infiltrations. Lymph nodes were stained strongly with CD20. Retrospective evaluation of our patient revealed laboratory findings of leucocytosis, especially predominance of lymphocytes which might be suggestive of CLL.

Concurrent malignant tumors, defined as the occurrence of two tumors within a six month period in the same patient, is rare. In an autopsy study, of 68 patients with multiple malignancies in 1870 cancer deaths, only 15 (0.8%) of the total had multiple synchronous primaries. The association of breast cancer with another primary tumor was the lowest although it was the second most frequent tumor in this study (15). While the presence of both tumors may be simply due to chance; other factors like genetic predisposition, immunological disturbance, and common environmental influences may play a role. Concomitant malignancies with untreated breast carcinoma were reported rarely. The concomitant occurrence of two malignancies is a well-known and intriguing subject for the geneticist because of the suggestion of a possible linkage between two diseases through the same chromosome (16). Fruscalzo et al described the case of a BRCA2 mutation carrier Caucasian female, who developed (6), primary malignancies in 30 months: ductal breast cancer, chronic lymphatic leukemia, ovarian papillary serous carcinoma, and endocervical adenocarcinoma (16). Patients with CLL are at increased risk of developing second malignant neoplasms, one of which is breast cancer. In one recent study, it was reported that CLL associated scirrhous carcinoma of the breast occurred in

a 55-year-old woman with Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) (12). Another study reported a woman who had been diagnosed with CLL 5 years ago, presented with invasive ductal carcinoma with axillary lymph node metastasis. Immunohistochemical staining for CD5 using a monoclonal antibody showed that there was extensive infiltration of axillary lymph nodes and tumor stroma with CD5 positive B lymphocytes. Widespread CD5 positivity was also seen in primary and metastatic breast carcinoma cells. Cheung et al (17) presented a case with both invasive ductal carcinoma and CLL in the breast. In our case, both infiltrations of breast and axillary lymph nodes revealed strong immunostaining with CD 20 antibody. The blood smear and bone marrow aspirates demonstrated the predominance of lymphocytes that were shown to be strongly CD5 positive by using flow cytometric analysis with a CD5-specific monoclonal antibody.

While simultaneous presentation of both diseases in the absence of therapy is rare, the findings suggest a possible link between CLL and breast cancer. Any allelic loss on chromosome 13 could not be

detected in this particular patient (11). However, breast cancer and leukemia have been previously reported in families with BRCA2 germ line mutation, (18, 19). Literature data regarding tumor suppressor locus at 13q12-13 at the BRCA2 gene in CLL and deleted regions on chromosome 13q containing BRCA2 or RB genes in sporadic breast cancer provide a possible link between these two diseases through chromosome 13. Concomitant diagnosis of two malignancies in our case may be also associated with an underlying genetic pathology. However, we can not conclude whether two particular diseases occurred simultaneously or consecutively in our case.

As a conclusion, concomitant presence of breast cancer and CLL suggests that there may be a possible link between these two malignancies, either through chromosome 13 or an unidentified specific chromosomal abnormality which requires further investigations. Increased lymphocyte counts in breast cancer patients should alert surgeons to further investigate for concomitant leukemia since associated malignancies occur with an increased frequency in patients with CLL due to immune defects.

References

1. Garcia-Marco JA, Caldas C, Price CM, Wiedemann LM, Ashworth A, Catovsky D. Frequent somatic deletion of the 13q12.3 locus encompassing BRCA2 in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1996; 88:1568-1575. (PMID: 8781411)
2. Manusow D, Weinerman BH. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA*. 1975; 21; 232(3):267-269. (PMID: 47401)
3. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, Strom S, Freireich EJ, Medeiros LJ, Kantarjian HM, Keating MJ. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009; 20;27(6):904-910. (PMID: 19114699)
4. Fruscalzo A, Damante G, Calcagno A, Di Loreto C, Marchesoni D. Four primary malignancies successively occurred in a BRCA2 mutation carrier: a case report. *Cancer Invest* 2006; 24: 611-614. (PMID: 16982466)
5. Engin H, Baltali E, Oyan B, Göksel H, Demirel B. Breast cancer and splenic non-Hodgkin's lymphoma, a rare occurrence. *Breast J* 2002; 8: 400-401. (PMID: 12390369)
6. Fisher B, Rockette H, Fisher ER, Wickerham DL, Redmond C, Brown A. Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation: the NSABP experience. *J Clin Oncol* 1985; 3:1640-1658. (PMID: 3906049)
7. Curtis RE, Boice JD Jr, Moloney WC, Ries LG, Flannery JT. Leukemia following chemotherapy for breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50:2741-2746. (PMID: 2328500)
8. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, Bernstein L, Greenberg RS, Flannery JT, Schwartz AG, Weyer P, Moloney WC, Hoover RN. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 1745-1751. (PMID: 1594016)
9. Weide R, Görg C, Pflüger KH, Ramaswamy A, Steinmetz A, Falk S, Schwerk WB. Concomitant primary low grade non-Hodgkin's lymphoma of the spleen and breast carcinoma. *Leuk Lymphoma* 1992; 7:337-339. (PMID: 1493433)
10. Ryan JF, Kealy WF. Concomitant angiosarcoma and carcinoma of the breast: a case report. *Histopathology* 1985; 9:893-899. (PMID: 4054848)
11. Al-Hussaini MA, Al-Masad JK, Awidi AA. Carcinoma of breast co-existing with non-Hodgkin's lymphoma of axillary lymph nodes. *Saudi Med J* 2008; 29:138-141. (PMID: 18176690)
12. Visani G, Patrizi A, Colombini R, Balducci A, Cenacchi A, Gamberi B. Sweet's syndrome and chronic lymphocytic leukemia associated with scirrhous breast cancer. A case report. *Haematologica* 1990; 75:173-175. (PMID: 2162801)
13. Shousha S, Costello C, Luqmani YA, Sinnett HD. CD5 positive breast carcinoma in a patient with untreated chronic lymphocytic leukaemia: molecular studies of chromosome 13q. *J Clin Pathol* 1998;51: 862-864. (PMID: 10193332)
14. Robak T. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2004; 9:387-400. (PMID: 15763979)
15. Lee TK, Myers RT, Scharyj M, Marshall RB. Multiple primary malignant tumors (MPMT): study of 68 autopsy cases (1963-1980). *J Am Geriatr Soc* 1982; 30:744-753. (PMID: 7142620)
16. Fruscalzo A, Damante G, Calcagno A, Di Loreto C, Marchesoni D. Four primary malignancies successively occurred in a BRCA2 mutation carrier: a case report. *Cancer Invest* 2006; 24:611-614. (PMID: 16982466)
17. Cheung KJ, Tam W, Chuang E, Osborne MP. Concurrent invasive ductal carcinoma and chronic lymphocytic leukemia manifesting as a collision tumor in breast. *Breast J* 2007; 13: 413-417. (PMID: 17593048)
18. Goldgar DE, Neuhausen SL, Steele L, Fields P, Ward JH, Tran T, Ngyuen K, Stratton MR, Easton DF. A 45-year follow-up of kindred 107 and the search for BRCA2. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 17: 15-19. (PMID: 8573446)
19. Berman DB, Costalas J, Schultz DC, Grana G, Daly M, Godwin AK. A common mutation in BRCA2 that predisposes to a variety of cancers is found in both Jewish Ashkenazi and non-Jewish individuals. *Cancer Res* 1996; 56: 3409-3414. (PMID: 8758903)

İletişim

Orhan Veli Özkan
Tel : 0(326) 229 10 00
E-Posta : veliorhan@hotmail.com