

Meme Kanserinde Güncel Gelişmeler

Recent Developments in Breast Cancer

Neriman AKYOLCU¹ , Yasemin ÖZHANLI² , Didem KANDEMİR³ 

ÖZ

Meme kanserinin tanı ve tedavisinde bilimsel, teknolojik ve yöntemsel bir hayli gelişme kaydedilmesi ve olumlu katkıların gözlemlenmesine karşın, meme kanseri sıklığının dünyada ve Türkiye’de arttığı belirtilmekte ve bu artışın önümüzdeki yıllarda devam edeceği öngörülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, gece çalışma ve düşük D vitamini düzeyinin meme kanseri riskini arttırdığı belirlenmiş; soya yağı, vitamin E-C ve beta-karoten gibi antioksidanların kullanılmasının ise riski azalttığına ilişkin yeterli kanıt bulunamamıştır. Günümüzde, mamografinin erken tanı amacıyla giderek daha yaygın kullanıldığı; morbidite açısından sentinel lenf nodu biyopsisinin, aksiller lenf nodu diseksiyonuna göre daha üstün olduğu; meme koruyucu cerrahinin mastektomiye eşdeğer sağ kalım sağladığı belirlenmiş, hasta yararına olan bu iki yeni yaklaşım daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Diğer bir gelişme ise moleküler sınıflamada biyobelirteçlerin kullanılması ile bireyselleştirilmiş/hedefe yönelik tedavi yoluyla en yüksek etkinlik ve en az yan etkiye sahip ideal tedavinin uygulanabilir olmasıdır. Gelecek yıllarda, nanoteknolojinin bir parçası olan nanopartiküller kullanılarak ilacın dolaşım süresinin ve etkinliğinin artırılacağı bildirilmektedir. Kanser hücrelerinin genetik parmak izini çıkaran “genetik parmak izi/fingerprint” ve tümörün vücuttaki seyrine yön veren ana geni “sürücü/driver mutasyon” genini saptayan yöntemler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, sürücü mutasyonu bloke edecek ilaçlarla nokta atışı yapılarak, genetik mutasyonun tedavi edilebileceği kaydedilmektedir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, tanılama, meme koruyucu cerrahi, kanser tedavi protokolleri

ABSTRACT

Despite the scientific and technological advances and their positive contributions in the diagnosis and treatment of breast cancer, it has been stated that an gradually increasing incidence of breast cancer in the world and in Turkey and is anticipated in the coming years. In studies conducted in recent years about the risk factors for breast cancer occurrence, it was determined that night work and low levels of vitamin D increase the risk of breast cancer. In addition, there is insufficient evidence that antioxidants such as vitamin E-C, beta-carotene, and soya oil reduce the risk of breast cancer. Today, within the scope of diagnosis and treatment studies, mammography is increasingly used for early diagnosis, sentinel lymph node biopsy is superior to axillary lymph node biopsy in terms of morbidity, and it has been determined that breast-conserving surgery provides equivalent survival as mastectomy. These two new approaches to patient benefit (sentinel lymph node biopsy and breast-conserving surgery) have begun to be more widely used. Another development is that individualized/targeted treatment is feasible with the use of biomarkers in molecular classifications. In the years to come, it has been reported that nanoparticles, which are a part of nanotechnology, can be used to increase the duration and activity of drugs. It has been noted that genetic mutations can be treated by making a point shot with drugs that block the driver mutation, as a result of studies on methods that determine the genetic “fingerprint” of cancer cells and the genome’s “drive/driver mutation”.

Keywords: Breast cancer, screening, breast-conserving surgery, cancer treatment protocols

Geliş Tarihi/Received: 03.07.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.05.2019 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 02.05.2019

¹İstinye Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Kilis 7 Aralık Üniversitesi Yusuf Şerefoğlu Sağlık Yüksekokulu, Kilis, Türkiye

Sorumlu yazar/Correspondence: Didem KANDEMİR, Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye, didem_ztrk@hotmail.com

Cite this article as: Akyolcu N, Özhanlı Y, Kandemir D. Recent Developments in Breast Cancer. Journal of Health Science and Profession 2019; 6(3): 583-94.



Giriş

Kadınların sağlığını tehdit eden en önemli unsurlardan biri olan meme kanserinin tanı ve tedavisinde gelişme kaydedilmesine karşın, diğer kanser türlerinde de olduğu gibi meme kanserini oluşturan etken henüz belirlenememiştir. Meme kanserinin oluşumunda çok sayıda etiyolojik faktörün etkili olmasına karşın kesin etkenin belirlenememiş olması, tanı ve tedavide farklı yaklaşım ve tartışmaları da beraberinde getirmektedir. Kanserli hastalarının daha uzun ve nitelikli bir yaşam sürdürmeleri için erken tanı ve tedaviye yönelik önemli gelişmeler sağlayan çalışmalar aynı hızla sürdürülmektedir.

Meme kanseri ile ilgili gelişmeleri incelemek, var olan bilgileri güncelleyerek paylaşmak ve farkındalıkları arttırmak amacıyla ele alınan bu derlemede güncel gelişmeler; *epidemioloji, etiyoloji ve risk faktörleri, korunma, tanı ve tedavi ile yeni yaklaşımlar* başlıkları altında irdelendi.

Gereç ve Yöntem

Bu derlemede, “meme kanseri”, “tanılama”, “meme koruyucu cerrahi” ve “kanseri tedavi protokolleri” anahtar kelimeleri ile elektronik veri tabanları (PubMed, ScienceDirect, Scopus, CINAHL Plus, Cochrane, EbscoHost Dynamed, EbscoHost Health Source, Ovid LWW Journals, Springer Link, Google Scholar ve ULAKBİM) taranarak elde edilen, 2004-2018 yılları arasında yayımlanmış, tam metnine ulaşılabilen, İngilizce ve Türkçe çalışmalar incelendi.

Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-DSÖ) verilerine göre; dünyada kanserlerin ölüm nedenleri arasında ikinci olduğu, 2015 yılında 8.8 milyon bireyin kanserden yaşamını kaybettiği; erkeklerde akciğer, kadınlarda ise meme kanserinin ilk sırada, en sık görülen kanser türü olduğu; tüm kanser ölümleri içinde meme kanserinin (571.000) beşinci sırada olduğu belirtilmektedir (1).

Meme kanseri insidansının (100.000 kadın başına düşen vaka sayısı), gelişmekte olan ülkelerde, Batı'dan daha düşük olduğu ancak yeni meme kanseri ve hastalıktan ölüm oranının daha yüksek olduğu belirtilmekte; bu durumun tanı ve tedavi olanaklarına erişimin yetersiz olmasından ve kıs-

men dünya nüfusunun daha büyük bir bölümünü, bu ülkelerin oluşturmasından kaynaklandığı ifade edilmektedir. En yüksek meme kanseri insidansına sahip ülkeler Hollanda %95,3, Fransa %94,6, ABD %90,6; en düşük insidansa sahip ülkeler ise Tayland %25,6, Cezayir %29,8 ve Hindistan %30,9 olarak sıralanmaktadır (2).

Türkiye'de meme kanseri, doğu bölgemizde 20/100.000, batı bölgemizde 40-50/100.000 sıklığında görülmektedir. Bu durum üzerinde fazla hormon replasman tedavisi alma, laktasyon (emzirme) süresinin daha kısa olması, beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar, batı tipi yaşam biçimini benimsemiye gibi faktörlerin etkili olduğu belirtilmektedir (3).

Etiyoloji/Risk Faktörleri ve Riskin Belirlenmesi

Meme kanserinin nedeninin tek bir etkene bağlı olmadığı ya da kesin olarak bilinmediği, genetik, hormonal, çevresel, psikolojik ya da biyokimyasal birçok faktörün etkili olabileceği düşünülmekte; ancak meme kanserli kadınların çoğunluğunda (%70) bilinen bir risk faktörünün bulunmadığı belirtilmektedir (4).

Meme kanserinin risk değerlendirmesi erken tanı ve tedavi süreci için büyük önem taşımaktadır. Meme kanseri riskinin belirlenmesinde sıklıkla Gail ve Claus modelleri kullanılmaktadır. Günümüzde bu modellerde kullanılan risk faktörlerine, test sonuçlarının da eklenmesi ile risk saptayan farklı paket programlar (BRCA-PRO, MYRIAD II, BOIDICEA, Tyrer-Cuzick Model/IBIS vb.) geliştirilmiştir (5,6). Böylece bu modellerden biri kullanılarak, bireyde mutasyon varlığı ya da kanser gelişme riski hesaplanabilmektedir. Günümüzde sıklıkla *BRCA-PRO modeli* kullanılmaktadır. Otozomal dominant kalıtım temeline dayanan bu modelde, Breast Cancer Susceptibility 1 ve 2 (BRCA₁ ve BRCA₂) gen mutasyon riski, kalıtsal aile öyküsü göstergelerine göre hesaplanarak, üç kuşak aile ağacı çıkarılmakta ve tüm ailenin kanser öyküsü değerlendirmeye alınmaktadır (Tablo 1). Bu modele meme kanseri patolojik özelliklerinin (evre, östrojen ve progesteron reseptör durumu) eklenmesi ile BRCA gen mutasyonunun belirleme olasılığı artırılmıştır. Böylece, riskleri alt gruplar (demografik özellik, reproduktif öykü, ailesel/genetik faktör-

Tablo 1. Kalıtsal aile öyküsü göstergeleri (6,7)

- Herhangi bir akrabada meme kanseri öyküsü,
- Herhangi bir akrabada BRCA1 ya da BRCA2 gen mutasyonu,
- Meme kanseri görülme yaşı 40/50 yaş altı en az 1 adet birinci derece akrabada meme kanseri görülmesi,
- Ailede birden fazla kişide meme kanseri öyküsü (özellikle aynı tarafta),
- Derecesi ve yaşı ne olursa olsun aynı akrabada meme ve over kanseri görülmesi,
- Yaşı ne olursa olsun, birinci derece akrabada eş zamanlı çift taraflı meme kanseri görülmesi,
- Derecesi ve yaşı ne olursa olsun erkek akrabada meme kanseri görülmesi,
- Ailede etkilenmeyen bireylerin sayısıdır (Etkilenmemiş birçok akrabası olan büyük ailelerin, yüksek riskli bir gen mutasyonuna yatkın olma olasılığı düşüktür).

BRCA: Breast Cancer Susceptibility

ler vb.) halinde değerlendiren modellerden (Gail ve Claus vb.) daha iyi performans sağlamaktadır (4-7).

Meme kanseri ile ilgili bilinen ve araştırmalarla desteklenen risk faktörlerine vurgu yapan DSÖ'nün 2018 yılı açıklamalarında;

Erken menarj, geç menopoz, ilk doğumu geç yaşta yapma gibi endojen östrojene uzun süre maruz kalmanın önemli bir risk faktörü olduğu; oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi kullananların, kullanmayanlara oranla daha fazla risk altında olduğu ve emzirmenin koruyucu bir etkiye sahip olduğu;

Ailesel meme kanseri öyküsünün meme kanseri riskini iki ya da üç kat arttırdığı, özellikle BRCA₁, BRCA₂ ve p53 mutasyonlarının, meme kanseri için çok yüksek risk oluşturduğu ancak bu mutasyonların meme kanseri vakalarının büyük bir bölümünde görülmediği, bildirilmektedir (8).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki meme kanseri insidansındaki farklılıklarda; gelişmiş ülkelerde geç doğum yapma, düşük doğum sayısı ve daha kısa emzirme ve beslenme şekli (yağ içeriği yüksek besinleri tüketme) gibi risk faktörlerinin etkili olduğu; düşük ve orta gelirli ülkelerde ise batılı yaşam şeklinin giderek artan bir şekilde benimsenmesi, bu ülkelerdeki meme kanseri insidansının yükselmesinde, önemli belirleyici olduğu vurgulanmaktadır (8).

Aynı kaynaktan (8), Daniel ve ark.'nın (2005) çalışmasında; tüm dünyadaki meme kanseri ölümlerinin %21'inin alkol kullanımı, şişmanlık (obezite) ve fiziksel hareketsizlikten kaynaklandığı; bu ora-

nın yüksek gelirli ülkelerde (%27) daha fazla olduğu ve en önemli etkiyi aşırı kilo ve obezitenin oluşturduğu; düşük ve orta gelirli ülkelerde ise bu risk faktörlerinden kaynaklanan meme kanseri oranının %18 oranında ve en önemli belirleyicinin fiziksel hareketsizlik (%10) olduğu belirtilmiştir. İsveç'te 11.726 menopoz sonrası kadında yapılan farklı bir çalışmada da yağ alımındaki artış ile meme kanseri riskindeki artış arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (8). Obezitenin, menopoz sonrasında meme kanseri riskini arttırdığı; yaşamın erken döneminde sağlıklı bir kiloyu sürdürmenin, meme kanserine karşı koruyucu olduğu ifade edilmektedir (4,9,10).

Meme kanseri görülme sıklığının, 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda arttığını belirten çok sayıda yayınlardan farklı olarak (11,12), 2014 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre, meme kanseri tanısı alan %40,4'ünün 25-49 yaş aralığında olduğu görülmektedir (13). Bu durum, ülkemizde meme kanserinin, literatürden farklı olarak, daha genç yaşta görülmeye başladığını göstermektedir.

Bireylerin radyasyona maruz kalması, meme kanserinde güncel risk faktörlerinden biridir. Özellikle 10-14 yaş arasında, meme dokusunun hızlı geliştiği dönemde, nükleer silah, bazı hastalıkların (Hodgkin lenfoma vb.) tedavisi gibi nedenlerle iyonize radyasyona maruz kalma, meme kanseri riskini arttırmaktadır (14,15).

Alkol tüketiminin, östradiol serum düzeylerini yükselttiği, alkol tüketim miktarı ve süresinin meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14).

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda, *gece vardiyasında çalışma* ile meme kanseri arasında bir ilişki olduğu; gece çalışanların, alkol kullanan ve geç doğum yapan grupla aynı risk derecesine sahip olduğu vurgulanmıştır. Gece boyunca hücre çoğalmasını baskılayan ve anti-kanser hormonu olan melatonin yüksek miktarlarda salgılanmaya başlar. Meme dokusunda sentezlenen ve yüksek düzeyde salgılanan melatonin, meme kanseri hücrelerini doğrudan etkileyerek, östrojen hormonu düzeyini ve östrojen reseptörlerinin aktivitesini azaltmakta, böylece meme kanserinin gelişmesini, yayılmasını/metastaz yapmasını baskılamaktadır (15).

Gece ve gündüz ışığa maruz kalma süresinin artmasının, melatonin salgılanma süresini ve miktarını azalttığı; bağlı olarak meme kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir. Meme kanserinde melatonin koruyucu etkisini gösteren bulgulardan bir diğeri de görme engelli kadınların ışığa duyarlı olmamaları, kan melatonin düzeylerinde değişim görülmemesi ve bağlı olarak meme kanseri riskinin normal kadınlara göre %20-50 daha az olmasıdır (4,9,16).

Kanıtlanmamış risk faktörleri kapsamında aşğıdaki görüş ve varsayımlar üzerinde durulmalıdır

Deodorantlarda ve antiperspiran ürünlerde kullanılan maddelerin koltukaltı cildinden emilerek, meme kanseri riskini arttırabileceği ileri sürülmüş; ancak bu varsayım bilimsel çalışmalarda açık olarak kanıtlanmamıştır (17,18). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA), antiperspiran ve deodorant kullanımının meme kanseri riskini arttırdığı yönünde bilimsel bir veriye rastlanmadığını açıklamıştır (19).

A vitamini düzeyinin kanser riski üzerinde etkisi ile ilgili veriler tartışmalıdır. Antioksidan özelliği bulunan A vitamini takviyesinin meme ve uterus kanseri riskini azalttığı aktarılmaktadır (20). Düşük selenyum düzeyinin riski arttırdığı gösterilmekle birlikte, yüksek düzeylerin koruyucu etkisi gösterilmemiştir.

Son yıllarda *soya kullanımı, vitamin E-C ve beta-karoten* gibi antioksidanların normal hücreleri reaktif oksijen hasarından koruduğu ve meme kanseri riskini azalttığı; yanı sıra neoadjuvan tedavi

alan birine palyatif etkisinin olabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır (21-23).

Korunma

Artan bir halk sağlığı sorunu olan meme kanseri tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine karşın, yüksek riskli kadınları önceden belirleyici ve hastalığı önleyici uygulamaların daha az başarılı olduğu bildirilmektedir (5).

Meme kanserini önlemenin kesin bir yolu bulunmamakta; ancak bazı önlem ve uygulamalar ile riski azaltabilmek mümkün olabilmektedir.

Riskli Bireylerde Risk Azaltıcı Yaklaşımlar/Yöntemler

Meme kanserinden korunma (birincil korunma) sağ kalım avantajı sağlama ve yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla yönelik, değiştirilebilir risk faktörlerine ilişkin risk azaltıcı yaklaşımlar kapsamında; bireysel risk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra sağlığı geliştirme/yaşam şekli değişiklikleri ve kemoprevansiyon uygulamaları yer alır.

Sağlığı Geliştirme/Yaşam Şekli Değişiklikleri: Yaşam kalitesini artırma ve sağlıklı bir yaşamın sürdürülmesine olumlu etkisi olan davranışlar konusunda bilinçlendirme ve değişimi sağlamak amaçlanmaktadır. Düzenli egzersiz, yeterli ve dengeli beslenme, özellikle menopozdan sonra kilo kontrolü (Beden kitle indeksi <30 kg/m²), emzirmeyi teşvik etme, sağlığı olumsuz etkileyen davranışlardan kaçınma (sigara, alkol, stres vb.) bu kapsamda yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada, haftada en az 3 kez kalp atışlarını hızlandıran ve terleten fiziksel aktivitenin, meme kanseri riskini %14 azalttığı; benzer şekilde farklı bir çalışmada ise haftada 2,5 saat tempolu yürüyüş ya da egzersiz yapanlarda riskin %18 azaldığı bulunmuştur (8,9).

Kemoprevansiyon: Orta ya da yüksek riskli kadınlarda önleyici ya da koruyucu tıbbi tedavi ile seçilmiş yüksek riskli kadınlar için önleyici cerrahi girişimleri kapsar.

Risk azaltıcı ilaç tedavisi; orta ve yüksek riskli kadınlarda, östrojen antagonisti şeklinde etki eden tamoksifen (Nolvadex) ve raloksifen (Evista) meme kanseri riskini azaltmak için kullanılmaktadır. Her iki ajan da memede antiöstrojen etki ile epitel hücre proliferasyonunu önleyerek, meme kanseri riskini

azalttığı; ancak raloksifenin daha az endometriyal yan etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (24,25).

Risk azaltıcı cerrahi tedavi; yüksek meme kanseri riski olan kadınlarda, profilaktik mastektomi ve risk azaltıcı ooferektomi girişimleri yer alır.

Profilaktik mastektomi; bir memesinde meme kanseri olan, tekrarlayan biyopside atipik hiperplazi görülen, BRCA₁ ve BRCA₂ gen mutasyonu olan kadınlarda meme kanseri riskini azaltabilmek amaçlı uygulanan primer korunma yöntemidir. Meme dokusunun çıkarılması sonrası genellikle meme rekonstrüksiyonu yapılan bu yöntem %100 koruma sağlamamakla birlikte, riski %90 oranında azaltabilmektedir (9).

Ooferektomi, evrensel boyutta ve ülkemizde kanserler arasında önemli bir yer tutan meme ve over kanserlerinde BRCA₁ ve BRCA₂ gen mutasyonu risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ooferektomide amaç, risk altındaki over dokusunun çıkarılması sonucu over kanseri riskinin azaltılması ve bu cerrahi girişim ile over hormonlarının salgılanmasının durmasına bağlı olarak, meme kanseri riskinde belirgin azalma sağlanmasıdır (26).

Yakın İzlem/Erken Tanı

İkincil (sekonder) korunma önlemleri kapsamında yer alan bu uygulamalar, üst düzeyde tarama ve meme kanserinin erken dönemde belirlenmesine odaklıdır. Amaç, bireyin iyileşme şansının artırılarak morbidite ve mortalite oranının düşürülmesi, yaşam süresi ve kalitesinin yükseltilmesidir. Bu amaca yönelik meme görüntüleme ve muayene yöntemlerinden (Kendi Kendine Meme Muayenesi-KKMM ve Klinik Meme Muayenesi-KMM) yararlanılır (9,10).

Görüntüleme Yöntemleri: Küresel Meme Sağlığı Girişimi (Breast Health Global Initiative) ve DSÖ, mamografinin (MG) düşük ve orta gelirli ülkelere henüz giriş aşamasında olduğu; bu ülkeler için kendi kendine meme muayenesi ve klinik meme muayenesinin rutin meme kanseri taramasının önemli bir bileşeni olduğunu vurgulamaktadır. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından hazırlanan Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları, tarama MG'sinin 40-69 yaş arası kadınlarda 2 yılda bir yapılmasını önermektedir (27,28).

Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM) ve Klinik Meme Muayenesi (KMM): Meme kanserinin erken dönemde belirlenmesinde yaygın olarak önerilen tarama yöntemlerindedir. Amerikan Kanser Birliği ve Amerikan Kanser Enstitüsü, 20-40 yaş arasındaki kadınların her üç yılda bir, 40 yaş üstündeki kadınların ise rutin olarak her yıl uzman bir sağlık profesyoneli tarafından KMM yaptırılmalarını önermektedir (29,30).

Tüm bu koruyucu/risk azaltıcı yaklaşım ve yöntemlerin yanı sıra kadın olma, yaşlanma, gen mutasyonu, ailede meme kanseri öyküsü, bireysel meme kanseri öyküsü (bir memede kanser olması), ırk ve etnik köken, erken menarj, geç menopoz, yoğun/dens meme dokusu ve selim meme lezyonuna sahip olma gibi kadınların değiştiremeyeceği risk faktörleri, meme kanseri riskini arttırmaktadır (5).

Tanı

Bilim ve teknolojinin hızla ilerlemesi ve gelişmesine paralel olarak, çok sayıda tanıya yardımcı görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra genetik değerlendirmeleri içeren laboratuvar testlerinin geliştirilmesi ve uygulanması, hastalıkların tanı aşamasını daha kompleks bir süreç haline getirmiştir.

Meme hastalıklarının tanısında, klinik meme muayenesinin yanı sıra girişimsel olmayan (invaziv olmayan yöntemler/görüntüleme yöntemleri), girişimsel/invaziv yöntemler, laboratuvar testleri ve meme muayenesinden yararlanılır (4).

Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri

Bu kapsamda yer alan radyolojik görüntüleme yöntemleri, MG, ultrasonografi (USG) ve duyarlılığı yüksek ve yeni gelişmekte olan manyetik rezonans görüntülemesidir (MR). Meme hastalıklarının tanısında öncelikli tanı testi MG (tanı, izlem amaçlı) ve USG'dir (4).

Girişimsel/İnvaziv Tanı Yöntemleri

Bu kapsamda, meme biyopsisi, ince iğne aspirasyon biyopsisi, kesici/kalın iğne biyopsisi, insizyonel biyopsinin yanında kısmen yeni bir uygulama olarak stereotaktik kor biyopsisi, ROLL (Radio-guided Occult Lesion Localization-Radyonüklid Rehberliğinde Okült Lezyon Lokalizasyonu) yöntemi, USG rehberli kor biyopsisi, MR rehberliğinde

kor biyopsisi ve galaktografiyi içeren meme hastalığının kesin tanısının konulmasına katkı sağlayan meme biyopsi türleri yer alır (4,31-33).

Laboratuvar Testleri

Meme kanseri için tanımlanan CA 15-3 ve CEA gibi biyolojik tümör belirteçleri, sadece meme kanserine özgü değildir. İyi ya da kötü huylu organ hastalıklarında da (*tüberküloz, karaciğer sirozu, sistemik lupus eritromatosis-SLE, karaciğer, akciğer ve over kanseri*) CA 15-3 düzeyi yükselebilir. Selim meme hastalıklarında %9, sağlıklı bireylerde ise %2 oranında CA 15-3 düzeyi yüksek ölçülebilir (CA 15-3 >25 U/mL). Bu nedenle, bu belirtecin rutin meme kanseri tarama yöntemi olarak kullanılması doğru bulunmamaktadır (4).

BRCA₁ ve BRCA₂ genleri meme hücrelerinin normal olarak gelişmelerini sağlamakta ve kanser hücrelerinin oluşumunu önlemektedir. Meme kanserine duyarlı BRCA₁ ve BRCA₂ genlerinde mutasyon olan kadınlarda, meme kanseri ve over kanseri görülme riski önemli düzeyde artmaktadır. Meme kanseri riski, BRCA₁ gen mutasyonunda %55-65 arasındayken; BRCA₂'de %39'dur (4).

Evreleme

Meme kanserli hastalarda, tümörün yerel, bölgesel ve uzak yayılım durumuna göre evresinin belirlenmesi tedaviye yön vermektedir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC) tarafından hazırlanan ve en son 2003 yılında güncellenen "Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) Sınıflama Sistemi" tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (9,10,34). Günümüzde; aynı tedavi uygulanan, aynı histolojik yapı ve klinik evredeki hastaların prognozlarının farklı olabildiği görülmüş ve yapılan çalışmalar sonucu "*Moleküler Sınıflama*" gündeme gelmiştir. Hastaların moleküler gen ekspresyon profilinin çıkarılması sağlanarak, farklı patolojik ve klinik özellikler gösteren ve yaşam süreleri açısından da farklı olan *Luminal A, Luminal B, Triple Negatif, HER-2 overekspresyonu* olmak üzere 4 ana grup tanımlanmıştır (4,35).

1. Luminal A: Meme kanserinin en sık görülen tipi olan bu grupta, hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron) pozitif, HER-2 negatif ve Kİ-67 kritik

eşik değeri %14'tür. Bu gruba giren hastalar için sadece hormonoterapi yeterli olabilmektedir.

2. Luminal B: Daha az sıklıkla görülmesine karşın, rekürrens oranı yüksek olan bu gruptaki hastalarda hormon reseptörleri ve HER-2 pozitif, Kİ-67 değeri ise yüksektir. Bu gruba giren hastalarda, hormonoterapi tedavisine kemoterapi de eklenmektedir.

3. Triple Negatif: Diğer gruplardan farklı olarak değerlendirilmeye alınan Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor Receptor-E-GFR/HER1) pozitifken, hormon reseptörleri ve HER-2 negatiftir. Genç yaşlarda görülmekte ve prognozu kötü seyretmektedir.

4. HER-2 Overekspresyonu: Hormon reseptörleri negatif, HER-2 pozitif ve yüksek gradeli (Grade 3) tümör morfolojisi göstermektedir. Bu grupta daha sık aksiller lenf nodu metastazı saptanmaktadır (4,35,36).

Tedavi ve Bakım

Meme kanseri tanısı biyopsi ile kesinleştikten sonra, bireyle ilgili meme kanserinin tedavi ve bakımında kesin yaklaşımın ne olacağına karar vermeden önce, uygulanan tedavi rejiminin etkin ve ekonomik olması için disiplinlerarası ekip üyelerinin görüşleri alınmalıdır. Tedavi sürecinin planlanmasında, disiplinlerarası ekipte genellikle tıbbi onkolog, radyasyon onkoloğu ve cerrahi onkolog yer alır. Onkoloji hemşiresi, beslenme uzmanı ve psikolog, yaşamsal öneme sahip ekibin diğer üyeleridir; çünkü birçok hastanın yaşam kalitesi, beslenme ve aile bireyleri ile iletişimi destekleyici yaklaşımların ne olduğuna ilişkin bilgi ve destek gereksinimleri, bu üçlü tarafından karşılanır. Lokal ve sistemik bir hastalık olan meme kanserinde, lokal kontrolü sağlamak amacıyla cerrahi girişim (çoğunlukla daha az radikal, daha çok koruyucu) ve radyoterapi; sistemik kontrolü sağlamak amacıyla ise kemoterapi, hormonal ve biyolojik tedavi uygulanır (9,35).

Cerrahi Tedavi

Tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de tanı, tedavi, evreleme ve palyatif amaçlı gerçekleştirilen cerrahi girişimler, yaşamsal öneme sahip uygulamalardır. Meme kanserinin primer tedavisini oluşturan cerrahi tedavide uygulanan yöntemler,

20. yüzyılın başından günümüze birçok değişikliğe uğramıştır. Meme kanserinin lokal tedavisinde ilk yıllarda sıklıkla uygulanan modifiye radikal mastektomi, lokal ve bölgesel kontrolde etkili olmasına karşın, ciddi fiziksel bozukluklara neden olmuştur. Bununla birlikte, sadece mastektomi olan hastaların yarısından fazlasının, meme kanseri nedeniyle yaşamını kaybetmesi, bu tür geniş cerrahi rezeksiyonların sorgulanmasını gündeme taşımış ve bağlı olarak erken evre meme kanserlerinde (Evre I ve II) Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) uygulanmaya başlamıştır.

Meme Koruyucu Cerrahi ve Mastektomi:

Yirmi yıldan fazla izleme süresi olan çalışmalar sonucunda, erken evre meme kanseri tedavisinde oldukça büyük değişiklikler gözlenmiş ve modifiye radikal mastektominin yerini, MKC almıştır. Bu çalışmalarda MKC'nin mastektomiye eşdeğer sağ kalım sağladığı gösterilmiştir (9,37). Bununla birlikte, görüntüleme teknolojileri sayesinde sentinel lenf nodu biyopsi kullanım sıklığı ve başarısı artmakta (38); lokorejyonel ve uzak organ metastazı yönünden aksiller lenf nodu diseksiyonu kadar güvenilir bir yöntemdir (39).

Lumpektomi, tilektomi, parsiyel (segmental) mastektomi ve kadranektomi gibi yöntemler cerrahi girişimin kapsamı, klinik değerlendirme ve temiz sınırları ile tümörün çıkarılma olasılığı dikkate alınarak belirlenir. Mastektominin, lumpektomi+rad-yoterapiden daha yararlı olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmadığı için memeyi korumak amaçlanmakta; ancak hastalık multisentinel, multifokal ya da tümör çapı büyük ise tümörün yeterince çıkarılmasını sağlamak amacıyla mastektomi gerekli olabilmektedir (4,9,10,24,34,37).

Mastektomi: Mastektominin subkutan mastektomi, basit mastektomi, modifiye radikal mastektomi, radikal mastektomi gibi değişik kapsamda uygulanan türleri vardır. Cerrahi tedavinin amacı, kanser kitlesinin çevresindeki normal dokuyla birlikte çıkarılması ve başarılı kozmetik sonuçlar elde edilmesidir. Uygulanacak işlem tümörün büyüklüğüne ve yerine, hücre özelliklerine, hastalığın evresine ve hastanın tercihinine göre belirlenir (4,37,40).

Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND): Koltuk altı yağ dokusu ile birlikte lenf bezlerinin çıkarılması işlemidir. Lokal kontrolü sağlamak

amacıyla uygulanan cerrahi tedavi (MKC ya da mastektomi) kapsamında meme kanserinin öncelikli metastaz yaptığı bölge olan koltuk altında lokal kontrolü sağlayarak lokal-bölgesel nüksü azaltmak, böylece genel sağ kalıma katkıda bulunabilmek, hastalığın evresini belirlemek, kemoterapi ve radyoterapi gibi ek tedavi yöntemlerine ilişkin karar vermek ve prognostik bilgiler sağlamak amacıyla yıllardır uygulanan ALND'nin yerini günümüzde *Sentinel Lenf Nodu Biyopsi* (SNLB) uygulamaları almaya başlamış ve daha sık uygulanır olmuştur. ALND sonrası ağrı, uyuşma, sertlik, güçsüzlük ve lenf ödem gibi ciddi komplikasyon gelişme olasılığının bulunması ve meme kanserli kadınların büyük çoğunluğunun aksiller diseksiyondan anlamlı bir sağ kalım avantajı elde edemiyor olması, özellikle lenf nodlarının durumunun, nüks ve hayatta kalmanın en güçlü belirleyicisi olmayı sürdürdüğü erken evre meme kanserlerinde, ALND sorgulanır hale gelmiştir. Bu nedenle ALND yerine, günümüzde hasta memnuniyetini de arttıran sentinel lenf nodu örneklemesi, cerrahlar tarafından daha sık tercih edilmektedir (9,10,41).

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB): Bölgesel lenf nodlarının durumunu belirlemek amacıyla SLNB uygulanarak, nodal değerlendirme yapılır. Sentinel (bekçi) lenf nodu, tümörden lenfatik drenajı olan ilk nodüldür. Tümörün çevresine teknesyum-99 adı verilen radyoaktif kolloid ya da mavi boya (primer kitleden 1 cm uzağa 4 kadrandan subdermal/intraparankimal olarak) enjekte edilir ve drene olduğu ilk nodül sentinel nodül olarak belirlenir. Küçük bir kesi ile sentinel lenf nodu/nodları (1-3 lenf nodu) çıkarılır ve çıkarılan lenf nodlarının mikroskop altında kanser hücresi taşıyıp taşımadığı incelenir. Eğer taşıyorsa, daha fazla lenf bezinin çıkarılmasına gerek kalmaz ve böylece lenfödem gelişme riski önlenir (9,42).

Zorlayıcı bir teknik olmasına karşın, SLNB geleneksel ALND'den daha avantajlı olduğu için klinik uygulamada hızla kabul görmüştür. SLNB'nin ALND'ye göre başlıca avantajı, ağrı, lenf ödem, hareket kısıtlılığı, parestezi gibi ameliyat sonrası komplikasyonların daha az görülmesidir. Literatürde, sınırlı diseksiyonların ameliyat sonrası morbiditeyi azalttığı, bağlı olarak SLNB'nin ALND'ye alternatif olduğu aktarılmaktadır (43).

Kell ve ark.'nın (41) ALND veya SLNB yapılan 9608 erken evre meme kanserli hastayı inceledikleri bir metaanaliz çalışmasında; klinik olarak palpabl aksiller lenf nodu olmayan hastalarda, lenf nodu pozitiflik oranlarının ALND'de %28,8 ve SLNB'de ise %27,6 olduğu; SLNB'de metastaz saptama eğiliminin ALND'den daha üstün olduğu; SLNB yapılan hastalarda ameliyat sonrası morbiditenin ALND yapılanlara göre belirgin olarak daha seyrek olduğu ve enfeksiyon riski, seroma, kolda şişlik, uyuşma gibi komplikasyonların SLNB yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük görüldüğü saptanmıştır.

Meme Rekonstrüksiyonu: Meme ameliyatından kaynaklanan şekil bozukluğunun düzeltilmesi amacıyla gerçekleştirilen meme rekonstrüksiyonu, hastanın fiziksel yapısına, ek tedavilerin gerekli olma durumuna ve tercihinine göre ameliyat sırasında ya da ileri bir tarihte gerçekleştirilebilir. Günümüzde rekonstrüktif işlemler, silikon jel veya salin implant (alloplastik), hastanın kendi dokusu (otolog) veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde, protez materyalin kullanımını içerir (40).

Tıbbi Tedavi ve Bakım

Kanserin daha fazla yayılmasını önlemek ya da kanser hücrelerini tamamen ortadan kaldırmak amacıyla, cerrahi tedavi öncesi (neoadjuvan) ya da sonrası kemoterapi, radyoterapi ya da hormon tedavisi uygulanabilmektedir. Son yıllarda kanserin tıbbi tedavisinde yeni bir gelişme olarak yerini alan hedefe yönelik/bireyselleştirilmiş tedavinin uygulandığı kanserler arasında meme kanseri en önde gelmektedir.

Bireyselleştirilmiş/Hedefe Yönelik Tedavi: Son yıllarda moleküler biyoloji ve kanserogenezle ilgili gelişmelerin kanser tedavisine getirdiği değişimler sonucu, spesifik ve hücre içi hedeflere etki eden ajanlar, günümüzde cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi ile kombine olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle sağ kalımı arttırmaları ve daha az yan etkileri nedeniyle son yıllarda kullanımı daha da artan hedefe yönelik tedavi, araştırmacıların da ilgisini çekerek birçok çalışmanın odak noktasını oluşturmuş ve çok sayıda hedef ajan FDA tarafından kullanım onayı almıştır (44).

Hedefe yönelik tedavi, kanser hücrelerini diğer hücrelerden ayıran genetik farklılıkların (mutasyo-

nun) saptanmasını; bu mutant yollar üzerinden bir hedef belirlenmesini ve bu hedefe yönelik ilaç uygulanarak mutasyona uğrayan hücrelerin büyüme/çoğalmasının engellenmesini içerir. Amaç, bu tedavilerden yararlanacak hastaların seçimine katkı sağlayacak biyobelirteçleri kullanarak, hastaya en yüksek etkinlik ve en az yan etkiye sahip, ideal tedavinin uygulanmasıdır (42,45).

Son yıllarda HER-2 geninin meme kanserinde ki öneminin ortaya konması ile birlikte başlayan bireye özgü tedavi sürecinde; tümör çapı ve lenf nodu tutulumunu gösteren evreye dayalı değil, daha çok tümör biyolojisine dayalı (moleküler sınıflama) tedavi planı oluşturulmaktadır. HER-2 pozitif meme kanserinde (diğer meme kanseri türleri ile karşılaştırıldığında daha agresif seyreden bir alt tipidir) gerek erken evre, gerekse metastaz evresinde kemoterapiye ek olarak verilen, hedefe yönelik tedavi ajanı olan trastuzumab (Herceptin, anti-HER2 antikor), daha etkin tedavi ve daha uzun sağ kalımı sağlamaktadır. Pertuzumab, trastuzumaba karşı geliştirilmiş yeni bir hedef tedavi ajanıdır. Cerrahi öncesi çok etkili olduğu, trastuzumabla birlikte verildiğinde trastuzumabın etkisini arttırdığı bildirilmiştir (34,45,46).

Meme Kanseri Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Nanopartiküller/Parçacıklar

Nanopartiküllerin biyolojik olarak uygulanması, kanser tanı ve tedavisinde yeni olanaklar yaratan nanoteknolojinin hızla gelişen bir alanıdır. Nano boyuttaki (metrenin milyarda biri) materyaller, hücreden daha küçük olduğu için gerek hücrenin yüzeyindeki gerekse hücre içindeki biyomoleküllere kolayca etkileşebilmektedir. Nanoteknolojinin bir parçası olan nanopartiküller kullanılarak ilacın dolaşım süresi ve antikanser etkinliği artırılmaktadır (47); yanı sıra nanoteknoloji yardımıyla kanser kitlesi erken dönemde belirlenebilmektedir. Nanoyapıların tek bir tümör hücrelerine girebilmesi, görüntüleme tekniklerinin sınırlarını arttırmaktadır. Mamografi ile meme kanseri tanısı konması için 1.000.000 tümör hücrelerinin oluşmuş olması gerekirken, nanoteknoloji ile 100'den az tümör hücrelerinin oluştuğu durumda dahi meme kanseri tanısını koymak mümkün olabilmektedir (48,49).

Genetik Parmak İzi/Fingerprint

Meme kanseri sistemik rekürrensünün saptanması, evrensel olarak ifade edilen tümör hücresi belirteçlerinin olmaması nedeniyle sınırlıdır. Bir hastanın meme kanseri hücrelerine özgü genetik değişiklikleri saptayan bir testin üstün bir kanser belirteci sağlayacağı varsayılmaktadır. Son yıllarda uygulanan bireye özgü ve hedefe yönelik kanser tedavisinin bir sonraki adımı, kanser hücrelerinin genetik parmak izini çıkaran “genetik parmak izi/fingerprint” ve tümörün vücuttaki seyrine yön veren ana geni tespit eden “sürücü/driver mutasyon” genini saptayan yöntemler üzerinde çalışmalar olduğu; bağlı olarak sürücü mutasyonu bloke edecek ilaçlarla nokta atışı yapılarak, genetik mutasyonun tedavi edilebileceği bildirilmektedir (50,51).

Kalsiyum ve D Vitamini

Bilimsel veriler, ek vitamin alımının diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanseri riskini de azalttığını düşündürmektedir. Özellikle A, C ve E vitamini içeren meyve ve sebze tüketiminin kanser riskini azalttığı bilinmektedir. A vitamini meme epitelinde proliferatif kapasiteyi azaltmakta ve diferansiyasyonu uyarmaktadır. Meme kanseri ile kalsiyum ve D vitamini alımı arasında ilişki olduğu üzerinde durulmaktadır. Güneş ışınlarına maruz kalma ile meme kanseri arasında ters yönlü bir ilişki söz konusudur. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, yüksek yağlı diyet alan hayvanlarda oluşan düşük kalsiyum ve D vitamini alımı ile kanseri uyarıcı etkinin arttığı; ilave kalsiyum uygulaması ile bunun önlenebildiği gösterilmiştir. Yine benzer şekilde, D vitamini ve sentetik analoglarının laboratuvarında geliştirilen meme kanseri hücrelerinin ölümünü sağladığı gösterilmiştir. Özellikle puberte ve adolesan döneminde olmak üzere günlük önerilen dozda kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanarak, hem meme kanseri hem de osteoporoz gelişiminin önlenebileceği iddia edilebilir (52,53).

Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde; Mohr ve ark.'nın (54) serum D vitamini düzeyi ile daha uzun sağ kalım arasındaki ilişkiyi incelediği metaanaliz çalışmasında; yüksek serum D vitamini düzeyinin, meme kanserinde mortaliteyi azalttığı ve meme kanseri olan tüm hastalarda serum D vitamini düzeyinin 30-80ng/ml arasında olması

gerektiği bildirilmiştir. Shaukat ve ark.'nın (55) çalışmasında, meme kanseri tanısı konulan hastaların (%85,7) serum vitamin D düzeylerinin kontrol grubundan (%55,8) daha düşük olduğu ve vitamin D konsantrasyonu 20 ng/mL'den düşük olan bireylerde meme kanseri riskinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı (p=0,003) belirlenmiştir. O'Brien ve ark.'nın (56) çalışmasında ise 2003-2009 yılları arasında, kendisi meme kanseri olmayan, ancak kız kardeşi meme kanseri olan 35-74 yaşlarındaki 50.884 yüksek riskli kadından oluşan örneklem grubunda, serum 25 (OH) D düzeylerinin yüksek olması ve düzenli D vitamini takviyesi ile 5 yıllık izlemde menopoza sonrası meme kanseri vaka sıklığının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç

Dünyada ve Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen kanser türlerinden biri olan meme kanserine yönelik, toplumsal duyarlılığı/farkındalığı artırma kapsamında korunma, erken tanı-tarama ve sağlık eğitimi çalışmaları ile tedavi ve bakım girişimlerinde önemli rol/sorumluluk üstlenen hemşire ve diğer sağlık profesyonellerinin, güncel bilgi ve gelişmeleri izleyerek, uygulamaya yansıtması, risklerin olabildiğince azaltılması, hastalığın erken dönemde ortaya çıkarılması, etkin tedavi, nitelikli bakım, kaliteli ve daha uzun bir yaşam açısından oldukça önemlidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – N.A.; Tasarım – N.A., Y.Ö., D.K.; Denetleme – N.A., D.K.; Kaynaklar – Y.Ö., D.K.; Malzemeler – Y.Ö., D.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – N.A., Y.Ö., D.K.; Analiz ve/veya Yorum – N.A., Y.Ö., D.K.; Literatür Taraması – N.A., Y.Ö., D.K.; Yazıyı Yazan – N.A., Y.Ö., D.K.; Eleştirel İnceleme – N.A., Y.Ö., D.K.; Diğer – N.A., Y.Ö., D.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – N.A.; Design – N.A., Y.Ö., D.K.; Supervision – N.A., D.K.; Resources – Y.Ö., D.K.; Materials – Y.Ö., D.K.; Data Collection and/or Processing – N.A., Y.Ö., D.K.; Analysis and/or Interpre-

tation – N.A., Y.Ö., D.K.; Literature Search – N.A., Y.Ö., D.K.; Writing Manuscript - N.A., Y.Ö., D.K.; Critical Review – N.A., Y.Ö., D.K.; Other – N.A., Y.Ö., D.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

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

Kaynaklar

- World Health Organization. Cancer. (Update: 2018 Feb 1; Cited: 2018 May 5) Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- Medical News Today. Worldwide Statistics on Breast Cancer. (Cited: 2018 May 5) Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317135.php>
- Özmen V. Dünya’da ve Türkiye’de Meme Kanseri. 20. Ulusal Kanser Kongresi; 19-23 Nisan 2013; Antalya.
- Akyolcu N. Memenin Cerrahi Hastalıkları ve Bakımı [Surgical diseases and care of breast]. Akyolcu N, Kanan N, Aksoy G, editörler. Cerrahi Hemşireliği II. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018. p. 327-76.
- Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(5): 1-19. [CrossRef]
- Himes DO, Root AE, Gammon A, Luthy KE. Breast cancer risk assessment: calculating lifetime risk using the Tyrer-Cuzick Model. *J Nurse Pract.* 2016; 12(9): 583-94. [CrossRef]
- Coopey SB, Acar A, Griffin M, Cintolo-Gonzalez J, Semine A, Hughes KS. The impact of patient age on breast cancer risk prediction models. *The Breast Journal.* 2018; 24(4): 592-8. [CrossRef]
- World Health Organization. Breast Cancer: Prevention and Control. (Cited: 2018 May 5) Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breast-cancer/en/index2.html>
- Hamolsky B. Nursing management breast disorders. In: Lewis SL, Dirksen SR, Heitkemper MM, Burcher L, eds. *Medical-Surgical Nursing Assessment and Management of Clinical Problems.* 9th ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2014. p. 1239-60.
- Hinkle JL, Cheever KH. Assessment and management of patients with breast disorders. In: Brunner & Suddarth’s *Textbook of Medical-Surgical Nursing.* 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams&Wilkins; 2014. p. 1860.
- Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast cancer: epidemiology and etiology. *Cell Biochemistry And Biophysics.* 2015; 72(2): 333-8. [CrossRef]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016.* CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2016; 66(1): 7-30. [CrossRef]
- Kanser Dairesi Başkanlığı (2017). 2014 yılı Türkiye kanser istatistikleri. Erişim tarihi, 30.03.2019 https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR._uzuuun.pdf
- Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol use and breast cancer: a critical review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2016; 40(6): 1166-81. [CrossRef]
- Erol F, Bilik Ö. The other side of the coin: facing breast cancer while hoping to be a mother. *J Breast Health.* 2014; 10: 15-22. [CrossRef]
- Karayurt Ö. Meme Kanseri [Breast cancer]. Can G, editör. *Onkoloji Hemşireliği.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 619-57.
- Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Deodorant use and breast cancer risk. *Epidemiology.* 2013; 24(1): 172. [CrossRef]
- Allam MF. Breast cancer and deodorants/antiperspirants: a systematic review. *Cent Eur J Public Health.* 2016; 24(3): 245. [CrossRef]
- Aydoğan T, Cakcak E, Şimşek O, Erginöz E, Aydoğan F, Hatipoğlu S, et al. The effect of current environmental risk factors on breast cancer. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2013; 9(4): 176-82. [CrossRef]
- Arı M, Ögüt S, Kaçar Döğür F. Kanserin önlenmesinde antioksidanların rolü. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Derg.* 2017; 1(2): 67-74.
- Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak SD, Tükün A, Yalçın B. Risk factors in breast cancer, risk assessment and prevention: 2010 İstanbul consensus meeting report. *Meme Sağlık Derg.* 2011; 7(2): 47-67.
- Pantavos A, Ruitter R, Feskens EF, de Keyser CE, Hofman A, Stricker BH, et al. Total dietary antioxidant capacity, individual antioxidant intake and breast cancer risk: The Rotterdam study. *International Journal of Cancer.* 2015; 136(9): 2178-86. [CrossRef]
- Borek C. Dietary antioxidants and human cancer. *Journal of Restorative Medicine.* 2017; 6(1): 53-61. [CrossRef]
- Baron RH. Assessment and management of patients with breast disorders. In: Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH, eds. *Brunner&Suddarth’s Textbook of Medical-Surgical Nursing.* 12th ed.

- China: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams&Wilkins; 2010. p. 1471-503.
25. Ersoy E, Saatçi E. Kanser taramaları: İhtilaflar. Türkiye Aile Hekimliği Derg. 2017; 21(3): 96-100. [CrossRef]
 26. Öztürk R, Güner Ö, Sevil Ü. Is prophylactic oophorectomy necessary to reduce the risk of breast and ovarian cancer? HEAD. 2016; 3(2): 88-94. [CrossRef]
 27. Kanser Daire Başkanlığı. Meme Kanseri ve Mamografi. (Erişim tarihi: 5 Mayıs 2018) Erişim yeri: <http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/raporlar/mamografi.pdf>
 28. Kayhan A, Arıbal E. Breast cancer screening: why are we doing it? when? problems experienced in evaluation. Trd Sem. 2014; 2: 230-40. [CrossRef]
 29. Erkal Aksoy Y, Turfan EÇ, Sert E, Mermer G. Meme kanseri erken tanı yöntemlerine ilişkin engeller. J Breast Health. 2015; 11: 26-30. [CrossRef]
 30. Akyolcu N, Uğraş GA. Breast self-examination: how important is it in early diagnosis? Meme Sağlık Derg. 2011; 7(1): 10-4.
 31. Öztürk Turan Ç, Bademci R, Turan E, Farisoğulları Z, Akan A, Eroğlu E, ve ark. Ele gelmeyen meme lezyonlarının roll yöntemi ile işaretlenmesi ve histopatolojik sonuçları. Tıp Araştırmaları Derg. 2015; 13(3): 113-6. [CrossRef]
 32. Öcal K, Dağ A, Türkmenoğlu O, Günay EC, Yücel E, Düce MN. Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable breast lesions: randomized controlled trial. Clinics. 2011; 66(6): 1003-7. [CrossRef]
 33. Chung A, Gangi A, Mirocha J, Giuliano A. Applicability of the ACOSOG Z0011 criteria in women with high-risk node-positive breast cancer undergoing breast conserving surgery. Ann Surg Oncol. 2015; 22(4): 1128-32. [CrossRef]
 34. Wilcox J. Nursing care of women with reproductive system and breast disorders. In: Lemone P, Burke K, Bauldoff G, Gubrud P, eds. Medical-Surgical Nursing Critical Reasoning in Patient Care. 6th ed. New Jersey: Pearson Education; 2015. p. 1606-20.
 35. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 24(6): 7-23. [CrossRef]
 36. Haydaroğlu A. Predictive molecular and genetic factors influencing local control in breast cancer. Meme Sağlık Derg. 2012; 8(4): 169-74.
 37. Akyolcu N. Onkoloji Hastasında Cerrahi Tedavi ve Bakım. Can G, editör. Onkoloji Hemşireliği. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 119-32.
 38. Tuncel M, Salancı BV, Bozkurt MF. Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi: Güncel Yaklaşımlar. In Nuclear Medicine Seminars. 2017; 3(2): 78-89. [CrossRef]
 39. Büyükkakıncak S, Yürüker S, Koca B, Kesicioğlu T, Çınar H, Eken H, ve ark. Meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanan hastalarda lokal-aksiller rekürrens oranı ve etkileyen faktörler. Okmeydanı Tıp Derg. 2015; 31(1): 27-33. [CrossRef]
 40. Bayraktar N. Surgical treatment and care in breast cancer. Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics. 2015; 1(1): 7-12.
 41. Kell MR, Burke JP, Barry M, Morrow M. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2010; 120(2): 441-7. [CrossRef]
 42. Kaymakçı Ş. Meme Hastalıkları. Karadakovan A, Eti Aslan F, editörler. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi; 2014. p. 930-42.
 43. Kocakuşak A, Şahin M, Yaşar MA, Güler N, Görmüş C, Aydın S, ve ark. Erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi sonuçlarımız. The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital, Galenos Yayınevi. 2011; 67-72. Erişim 2 Nisan 2019, http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_6113/67-72.pdf
 44. Can G, Yıldız M. Hedef Tedaviler. Can G, editör. Onkoloji Hemşireliği. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 251.
 45. Yalçın Ş, Sarı E. A general overview of personalized cancer medicine. Nükleer Tıp Seminerleri. 2015; 2: 128-35. [CrossRef]
 46. Çırak Y, Göker E. Hedefe Yönelik Tedaviler. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, Müslümanoğlu M, Utkan Z, editörler. Meme Hastalıkları Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2012. p. 481-92.
 47. Cengiz BB. Meme kanser hücrelerinde, ABCE1 ve eRF3 proteinlerinin siRNA taşıyan nanoparçacıklarla inhibe edilmesi. [Yüksek lisans tezi]. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2013.
 48. Oylar Ö, Tekin İ. Kanserın Teşhis ve Tedavisinde Nanoteknolojinin Önemi. Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi. 2011; 16(1): 147-54.
 49. Wang H, Agarwal P, Zhao S, Yu J, Lu X, He X. Combined cancer therapy with hyaluronan-decorated fullerene-silica multifunctional nanoparticles to target cancer stem-like cells. Biomaterials. 2016; 97: 62-73. [CrossRef]

50. Oakman C, Tenori L, Biganzoli L, Santarpia L, Capadona S, Luchinat C, et al. Uncovering the metabolomic fingerprint of breast cancer. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2011; 43(7): 1010-20. [\[CrossRef\]](#)
51. Annunziato S, de Ruiter JR, Henneman L, Brambillasca CS, Lutz C, Vaillant F, et al. Comparative oncogenomics identifies combinations of driver genes and drug targets in BRCA1-mutated breast cancer. *Nature Communications*. 2019; 10: 397-409. [\[CrossRef\]](#)
52. Cantürk Z. Meme Kanserinde Korunma. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, Müslümanoğlu M, Utkan Z, editörler. *Meme Hastalıkları Kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2012. p. 161-74.
53. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: past and present. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 177: 15-20. [\[CrossRef\]](#)
54. Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anti-cancer Res*. 2014; 34(3): 1163-6.
55. Shaukat N, Jaleel F, Moosa FA, Qureshi, NA. Association between Vitamin D deficiency and breast cancer. *Pak J Med Sci*. 2017; 33(3): 645-9. [\[CrossRef\]](#)
56. O'Brien KM, Sandler DP, Taylor JA, Weinberg CR. Serum vitamin D and risk of breast cancer within five years. *Environ Health Perspect*. 2017; 125(7): 1-9. [\[CrossRef\]](#)