

# Meme Kanseri Epidemiyolojisi, Genel Tanı, Tarama ve Tedavisi

Beyza VATANSEVER<sup>1</sup>, Teoman GÜRSOY<sup>1</sup>, Ali Emir ODABAŞI<sup>1</sup>, Prof. Dr. Mustafa TÖZÜN<sup>2</sup>

1. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi 1.Sınıf Öğrencisi
2. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD

## ÖZET:

Meme kanseri dünyada en çok ölüme sebep olan hastalıklardan biridir. Kadınlarda görülme oranı daha yüksek olmakla birlikte erkeklerde de görülme olasılığı vardır. Sebepleri arasında değişim geçiren tümör olması, BRCA1/2'nin mutasyona uğraması büyük yer kaplar. En önemli belirti ele gelen kitle hissidir. Ülke gelişmişliği arttıkça erken teşhis ve tedavi olanakları artmaktadır. Tarama yöntemleri toplum tabanlı organize tarama ve fırsatçı taramadır. Tespiti için önce fiziki muayene, ardından mamografi, meme ultrasonografisi, MR, PET, biyopsi kullanılabilir. Meme kanseri araştırmaları daha çok kadınlar üzerinde olduğu için erkeklerdeki durumu ile ilgili araştırmalar daha seyrek kalmıştır. Bu yüzden erkeklerde tanı konulması gecikebiliyor. Ve kadınlarda olduğu gibi belirli bir tedavi prosedürü de bulunmuyor. Hamilelikte meme kanseri görülme olasılığı da bir hayli yüksektir. Fakat meme kanseri tedavisi gören annenin karnındaki fetüsün tedavi sürecinden zarar göreceğine dair kanıt yoktur. Meme kanseri, ileriki hamilelikler için sorun teşkil eden bir kanser türü de değildir. Meme kanseri tedavisinde her hastalığın tedavisinde olduğu gibi önce evre, tümörün yeri, yayılıp yayılmadığı, test pozitif/negatif oranı, ne kadar hızlı ilerlediği gibi konular ele alınır. Ardından ağırlıklı olarak ameliyat tercih edilmekle birlikte radyasyon tedavisi, kemoterapi, hedef hücre tedavisi, hormon tedavisi, sistematik tedavi gibi tedaviler seçilebilir ve bu tedavilerin kombinasyonları yapılabilir. Bu derlemenin amacı, meme kanserinin epidemiyolojisi, genel tanı, tarama programları ve tedavisi hakkında bilgi sunmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, epidemiyoloji, tarama, tedavi

## Abstract:

Breast cancer is one of the most fatal diseases in the world. Although it is higher frequency in women, it is also likely to be seen in men. The tumor that changes between its causes and BRCA1 / 2 mutation take a big place. The most important symptom is the mass sensation that is handled. As the country's development increases, early diagnosis and treatment opportunities increase. Screening methods are community-based organized screening and opportunistic screening. Physical examination, then mammography, breast ultrasonography, MR, PET, biopsy can be used for detection. Since breast cancer research is mostly on women, research on its status in men has been less frequent. Therefore, diagnosis can be delayed in men. And, as with women, there is no specific treatment procedure. There is also a high probability of getting breast cancer during pregnancy. However, there is no evidence that the fetus in the womb of the mother who is treated for breast cancer will suffer from the treatment process. Breast cancer is not a type of cancer that is a problem for future pregnancies. In the treatment of breast cancer, as in the treatment of each disease, the topics such as stage, location of the tumor, whether it has spread, and test positive / negative ratio, how fast it progresses are discussed. Then, although surgery is preferred predominantly, treatments such as radiation therapy, chemotherapy, target cell therapy, hormone therapy, and systematic therapy can be selected and combinations of these treatments can be made. The purpose of this review is to provide information about the epidemiology of breast cancer, general diagnosis, screening programs and treatment.

**Keywords:** Breast cancer, epidemiology, screening, treatment

## 1. GİRİŞ:

Kanser dünyada en çok ölüme sebep olan hastalıklardan biridir (Al-Thafar et al., 2017). Halk sağlığı alanı açısından da ciddi bir problemdir. Türkiye'deki kanser teşhis programları Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) adlı merkezlerce uygulanmaktadır (Gülten ve ark., 2012).

Meme kanseri, kadınlarda en çok görülen kanser tipidir. Dünya genelinde her sekiz kadından birinde görülme ihtimali vardır. Memede bulunan herhangi bir hücreden dolayı ortaya çıkabilir ve nüksetme ihtimali olağan bir hastalıktır, bu yüzden düzenli kontrol gerektirir. Kanser hücrelerini tespit etmek için başvurulan yöntemler ise şunlardır: mamografi, ultrason, meme manyetik rezonans (MR) vb. (T.C. Sağlık Bakanlığı, Meme Kanseri).

Meme kanseri, memedeki hücrelerden birinin değişim geçirerek fazlaca çoğalmasıyla oluşan tümörden kaynaklanır. Bu tümörün oluşması BRCA1/2 genlerindeki mutasyon ile ilişkilidir. BRCA1/2 hatalı DNA'nın onarılmasında veya onarılamadığı durumlarda hücrenin apoptoza uğramasına yardımcı olur. Fakat bu genlerde herhangi bir sebepten dolayı mutasyon oluşmuş ise gen görevini yerine getiremez hatta bu durum meme kanserine yol açar. Çoğunlukla sütün üretildiği lobüllerde ya da süt drenaj kanallarında oluşur. Meme kanseri en fazla menopozdaki kadınlarda görülür, erkeklerde çok nadir rastlanılan bir kanserdir (Friedenson, 2007; Friedenson, 2010; Haberal, 2004).

Meme kanseri belirtilerinde en çok rastlanan bulgu elle hissedilebilen kitledir. Bu kitleler kist ve solid kitle olmak üzere ikiye ayrılır. Kistler genellikle ameliyatla alınması tavsiye edilen iyi huylu sıvı tümörlerdir. Katı olan türüne ise solid kitle denir. Meme kanserinin çok çeşitli tipleri vardır fakat temelde iki ana gruba ayrılır. Bunların ilki Noninvaziv (diğer organlara yayılmayan) ikincisi İnvaziv (diğer organlara yayılım gösteren). Kanser hücreleri memeden çıkıp kan veya lenf yoluyla diğer organlara geçiş yapabilirler. Erken tanıyla evre 1'de kanser daha diğer organlara yayılmadan kurtulma ihtimali çok daha yüksektir. Meme kanseri dört evreden oluşur. Kanser evre 1'de lokalizeyken, evre 4'te uzaktaki organlara da yayılmış olur. Meme kanserinin tedavisi hangi evrede olduğuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Cerrahi tedavi, radyoterapi (ışın tedavisi), kemoterapi (ilaç tedavisi) ve hormonoterapi (hormon tedavisi) standart tedavi yöntemleri arasında yer alırlar (CDC, Breast cancer).

## **2. AMAÇ:**

Bu derlemenin amacı, meme kanserinin epidemiyolojisi, genel tanı, tarama programları ve tedavisi hakkında bilgi sunmaktır.

## **3. GEREÇ-YÖNTEM:**

Google Akademik ve PubMed arama motorları kullanılarak anahtar kelimeler (Meme kanseri, epidemiyoloji, tarama, tedavi) ve bunların İngilizce karşılıkları ile elde edilen makaleler ve pek çok konu hakkında yazılmış internet adreslerinden elde edilen güncel bilgiler tarandı ve amaca uygun olarak derlendi. Bu çalışma, İzmir Kâtip Çelebi üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan ve Toplum Sağlığı dersi kapsamında 1. Sınıf öğrencileriyle yürütülen bir ödevden üretilmiştir.

## **4. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ:**

Dünyada 2018 yılında 9,6 milyon insan kanser sebebiyle hayatını kaybetmiştir. Kadınlarda meme kanseri kanderden ölümlerde birinci sıradadır (WHO, Cancer). Türkiye’de ve dünyada kadınlarda en çok tespit edilen ve can alan kanser türü meme kanseridir. Kanser olan kadınların %25’i meme kanseridir. Dünyanın farklı bölgelerinde insidans hızları büyük farklılıklar göstermektedir. Batı Avrupa’da yüzbinde 96, Doğu Asya ve Orta Afrika’da yüzbinde 27 ve çok gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranlar görülmektedir. Türkiye’de, 2014 yılında yaşa standardize kanser hızı kadınlarda yüzbinde 173.6 erkeklerde ise yüzbinde 246.8’dir. Türkiye’de kanser insidansı erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken kadınlarda daha düşüktür. Türkiye’de kadınlarda en çok vefata sebep olan 20 hastalık arasında meme kanseri %2.1 oranla 8. sırada yer almaktadır. Meme kanserinin Türkiye’deki insidansı yüzbinde 46.8’dir. Türkiye’de her yıl yaklaşık 17 bin kadına meme kanseri teşhisi konulmaktadır. Türkiye’de meme kanseri nedeniyle ölüm hızı ABD’ye kıyasla daha yüksektir. Meme kanseri olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları gelişmiş ülkelerde %73 iken gelişmekte olan ülkelere %53’tür. Ülkeler arasındaki bu büyük oran farklılıkları gelişmiş ülkelerin tarama mamografisiyle erken tanı ve daha kaliteli tedavi olanakları ile açıklanabilmektedir (Ulusal Kanser Programı 2009-2015).

Ege Üniversitesi hastanesinde yapılmış bir araştırmada 1992-2017 yılları arasında meme kanseri olan hastaların 12.909 (%98.7) kadın, 170 (%1.3)’i ise erkektir. Meme kanserinin en

sık görüldüğü yaşlar kadınlarda 40-49, erkek meme kanserlerinde ise 60- 69 yaş aralığıdır (Haydaroğlu ve ark., 2019).

## **5. MEME KANSERİNİN BELİRTİLERİ:**

Meme kanserinin belirtilerini bilmek hastalığın erken evresinde yakalanmada ve tedavide başarıya ulaşmakta kolaylık sağlar. Meme kanserinin en belirgin özelliği memede elimizde hissedebileceğimiz bir kitle bulunmasıdır. Bu kitle sadece meme üzerinde değil aynı zamanda koltuk altında da oluşabilir. Eğer kitlenin kapladığı alanda bir artış varsa meme ucunun içeri doğru çekilmesi de meme kanseri belirtileri arasındadır. Diğer belirtilerine nazaran daha az rastlansa da meme ucundan kanlı veya kansız akıntı da belirtiler arasındadır. Meme kanserine sebep olan tümör fazla büyüdüğünde deride ödem oluşur. Eğer meme kanseri vücudun farklı bir yerine yayılmışsa o bölgede de farklı şikâyetlere neden olur. Kadınlar meme kanseri belirtilerini tanıyarak, erken evrelerde tedaviye başlayabilmeleri için 20 yaşından itibaren kendi kendine meme muayenelerini yapmaya başlamalıdır. Kadınların kendi kendine meme muayenelerini adet bitiminden 5-7 gün sonra, adet olmayan kadınların ise ayda bir kez yapmaları hastalığın erken evrede yakalanabilmesi için çok büyük önem taşır (Ulusal Kanser Programı 2009-2015.; T.C. Sağlık Bakanlığı, Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları).

## **6. MEME KANSERİ TARAMA PROGRAMLARI:**

Tarama programlarının uygulanma amacı sık görülen hastalıkları erken dönemde teşhis ederek engelleyebilmektir. Meme kanseri de yalnızca ülkemizde değil tüm dünyada kadınlar arasında oldukça sık görülen bir hastalık olduğundan düzenli tarama yapılmasını gerektiren bir hastalıktır. Meme kanseri taramaları dünyada ilk kez 1960'lerde Amerika'da ve ardından İsveç'te yapılan alan bazlı çalışmalarla başlamıştır. 1962-2006 yılları arasında toplam 8 randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (Smith et al., 2004). Bu kontrollü taramalar sayesinde meme kanserinden ölümlerin yaklaşık olarak %3-36 arasında azaldığı görülmüştür. Bu randomize çalışmalar arasında Ulusal Kanada çalışmasını hesaba katmazsak, elde edilen analizde mortalitenin %25-35 arası oranda azaldığını görmekteyiz (Duffy et al., 2002). Ulusal Kanada çalışmasında diğer çalışmalardan farklı olarak mamografi (MG) çekilen kadınlar ile davet edilmeyen kadın grubu arasında mortalitede kayda değer bir fark gözlenmemiştir. Kanada çalışmasının yöntemi incelendiğinde randomizasyon hatalarının olduğu radyoloji, MG çekim ve raporlama kalitesinin yeterli düzeyde olmadığı saptanmıştır (Kopans & Feig

1993). Buna rağmen MG yapılmalı mı? / yapılmamalı mı? tartışması tekrar gündeme gelmiştir. Günümüzde bile bu tartışma devam etmektedir ve halen MG'nin taramada doğru yöntem olduğunu çürütecek yeterli kanıt ulaşılmamıştır (Miller et al., 2014).

Tarama mamografi sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Bunun başlıca nedeni ülkelerin taramaya ayırdıkları bütçelerin farklı büyüklükte olmasındandır. Birkaç örnek verecek olursak Amerika'da 40 yaş üstü her kadına yılda 1 kez MG taraması önerilmektedir. Hollanda, Danimarka, Finlandiya, Norveç ve İngiltere 50 yaşından sonra başlamakta ve 2 yılda 1 kez uygulamaktadır. Japonya'da ise 40 yaşından sonra 2 yılda 1 kez tarama yapılmaktadır. Ülkemizde meme kanseri premenopozal dönemde yani diğer ülkelere göre daha erken yaşta görülmektedir. Hastaların yarısı 50 yaşın altındadır. Bu sebeplerden ötürü ülkemizdeki tarama programı 40-69 yaşları arasındaki bütün kadınlara 2 yılda 1 kez uygulanması şeklinde düzenlenmiştir. Her iki meme için birisi medyolateraloblik, diğeri ise kraniokaudal olmak üzere ikişer pozluk çekim şeklinde standardize edilmiştir. Meme kanseri taramasında 3 farklı temel yöntem vardır: Kendi kendine meme muayenesi (KKMM), bir hekimin uyguladığı fizik muayene ve mamografidir (T.C. Sağlık Bakanlığı. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları; Ozmen, 2008).

Bu tarama yöntemlerini de iki farklı grup içinde değerlendirebiliriz:

### **6.1. Toplum tabanlı Tarama:**

Seçilmiş bir grup insanı düzenli aralıklarla, ulusal meme kanseri tarama programına bağlı kalarak, her bireye özel düzenli aralıklarla tarama yapıldığı ve eğer tarama sırasında herhangi önemli bir bulgu fark edilirse nasıl bir tedavinin uygulanacağı belli olan kaliteli programdır.

### **6.2. Fırsatçı Tarama:**

Herhangi düzenli bir programın olmadığı bireyin kendi istediği zaman veya hekiminin isteği üzerine tarandığı çok iyi sonuçların alınmadığı tarama yöntemidir. Belirli bir düzeni bulunmadığı için yüksek riski bulunan kadınlar taranmamış olabilir (Enginyurt ve ark., 2014).

Ülkemizde çoğunlukla uygulanan yöntem mamografiyle fırsatçı tarama yöntemidir. Maalesef ki bu yöntemde kişinin kendi bilinçli olarak veya çevresinden duyarak harekete geçerek hastaneye başvurur ve ancak öyle tarama yapılabilir. Bu tür tarama şekli toplumun bütününe kapsamadığından yetersizdir. Bu tür taramanın ülkemizdeki uygulanma oranı %20-30 arasında seyretmektedir. Risk analiz modelleri tarafından öne sürülen ve meme kanserine

yakalanma riski %20 fazla olarak ölçülen kadınların (çoğunluğunda ailesinde daha önce meme kanseri olan kadınlar vardır) 30 yaşından önce olmaması şartıyla ailede en genç meme kanserine yakalanan hastanın tanı konan yaşının 10 yıl öncesinde bu taramalara başlaması gerekmektedir. Bu tür riskli kadınlara önerilen program yılda 1 kez mamografi ve her altı ayda bir elle fizik muayene uygulanmasıdır. En riskli grup olarak bilinen bu hastalığa genetik yatkınlığı bulunan kadınlar da (BRCA1 ya da BRCA2 mutasyonunu taşıyan kadınlarda) 18 yaşından sonra aylık düzenli olarak kendilerine meme muayenesi yapmalıdırlar. Mutasyonu taşıyan bireyler 25 yaşlarını geçtikten sonra 6 ayda bir düzenli fizik muayeneye başlamalıdırlar ve 25-29 yaşları arasında yıllık meme MR'ı çektirmeleri önerilir. 30-75 yaşları arasında ise yıllık meme MR'ı ve mamografinin birlikte yapılması önerilmiştir (Enginyurt ve ark., 2014; Kara ve ark., 2014; Özmen ve ark., 2009).

## **7. MEME KANSERİNİ TESPİT ETME YÖNTEMLERİ:**

Meme kanserinin tespit edilmesinde birbirinden farklı birkaç yöntem vardır. Bu yöntemler birlikte uyum içinde kullanıldığı zaman hastalığın erken teşhisinde olumlu sonuçlar alınır. Bu yöntemler:

### **7.1. Fizik muayene:**

Bir hekim tarafından uygulanır. Hastanın eğer bir rahatsızlığı varsa rahatsızlığını anlattıktan sonra muayenesi yapılır ve eğer ki gerekli görülürse ekstra tetkikler de uygulanır. Bunların sonucunda eğer hastalık olduğu ortaya çıkarsa gereken tedavi ne ise hemen başlanır. Çoğunlukla sadece memeye değil tüm vücudun bulgularına bakılır. Bazı meme kanseri hastalarında mamografi veya ultrason uygulanmasına karşın hastalık tespit edilememiştir bu yüzden fizik muayene de bu hastalığın tespit edilmesinde büyük önem taşır (MEVA (Meme Vakfı)).

### **7.2. Mamografi:**

Meme kanserinin teşhis edilmesinde en doğru sonucu veren yol mamografidir. Mamografi kısaca memenin röntgen filminin çekilmesidir. Memenin iki tabaka arasında sıkıştırılması ile gerçekleştirilir. Mamografinin kötü özelliği çekildikten sonra bıraktığı ağrıdır. Başarılı bir radyoloji teknisyeninin çektiği mamografinin katlanılamayacak kadar ağrı oluşturması beklenmez. Radyoloji teknisyeninin tecrübeli olması aynı zaman ortaya çıkan mamografinin de kalitesini arttırır. Mamografi oldukça dikkatli ve hassas yapılması gereken bir yöntemdir.

40 yaş üstü olan her kadının imkânlar dâhilinde yılda bir kez mamografisini çektirmesi meme kanserini erken teşhis etmekte oldukça büyük önem taşır. Mamografi çekilirken bedenin üst kısmının tamamı çıplak olması gerektiğinden çektirmeye giderken daha az kıyafet giyilmesi önerilir. Ayrıca deodorant, losyon vb. şeyleri de sürmemek gerekir, çünkü bu unsurlar mamografiyi olumsuz etkiler. Bazı kadınlar mamografi çekilirken aldıkları radyasyondan dolayı korkmaktadırlar ama mamografinin çekilmesi sırasında aldıkları radyasyon miktarı birkaç ay içinde çevrelerinden aldıkları radyasyon kadardır. Sonuç olarak mamografi sırasında aldıkları radyasyondan kanser olma riski oldukça düşüktür (MEVA (Meme Vakfı); Epstein et al., 2001).

Mamografiyi tüm dünyada belirli bir standarda oturtmak için BI-RADS sınıflandırılması yapılmıştır. Bu sınıflandırmalar aşağıdaki Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1. BI-RADS Değerlendirme Kategorileri**

<b>Kategori 0</b>	<b>Ek değerlendirme tetkiki yapılmalıdır</b>
<b>Kategori 1</b>	<b>Negatif (bir sorun görülmez)</b>
<b>Kategori 2</b>	<b>İyi huylu bulgular</b>
<b>Kategori 3</b>	<b>Muhtemelen iyi huylu bulgular-Kısa aralıklarla takip önerilir</b>
<b>Kategori 4</b>	<b>Şüpheli bulgular-Biyopsi yapılması önerilir</b>
<b>Kategori 5</b>	<b>Büyük bir olasılıkla kanser olabilir-gerekli önlemler alınmalıdır</b>
<b>Kaynak:</b> MEVA (Meme Vakfı). <a href="https://www.memekanseri.org.tr/meme-sagligi/meme-kanseri-teshis-yontemleri/">https://www.memekanseri.org.tr/meme-sagligi/meme-kanseri-teshis-yontemleri/</a> (Erişim: 23.04.2020).	

### **7.3. Meme ultrasonografisi:**

Bu yöntemde ses dalgaları memeye doğru gönderilir ve bu dalgalar bir ekrana yansıtılır. Bu görüntüler sayesinde memenin iç yapısı değerlendirilir. Ayrıca bu yöntemin insan sağlığına olumsuz bir tarafı yoktur, güvenlidir. Ultrason yöntemi sayesinde eğer bir kitle varsa

bu kitlenin solid mi yoksa kist mi olduğunu ve kitlenin homojen olup olmadığını söyleyebilir. Böylece bu kitlenin kanser olup olmadığı ayırt edilebilir. Kadınların mamografi yerine daha güvenli olduğu için ultrasona yönelmeleri doğru bir seçim değildir, çünkü meme kanserinin teşhis edilmesinde kullanılması gereken en doğru yöntem mamografidir. Ultrasonun doğru kullanımı mamografide karşımıza çıkan oluşumun tam olarak ne olduğuna karar veremediğimiz zamanlardır (Balu-Maestro et al., 2002).

#### **7.4. Meme MR (Magnetik Rezonans):**

Mamografiye yardımcı olarak kullanılan, radyasyonu değil manyetik alanları kullanıldığımız görüntüleme yöntemidir. Bir maddeyi damardan vererek meme dokusuna ve memede bulunan oluşuma nasıl tutulduğu bakılarak o oluşum hakkında bilgi edinmemize yardım eden yöntemdir. Ayrıca diğer yöntemlerden daha pahalıdır (Balu-Maestro et al., 2002).

#### **7.5. Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM):**

Hugh Auchincloss 1927’de “20 yaşının üstündeki tüm kadınlar 5 haftada 1 kez memesinde kitle olup olmadığını kontrol etmelidir.” diyerek kendi kendine meme muayenesinin temellerini atmıştır. Kendi kendine meme muayenesi programları 1950’lerde Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya’da başlayıp şimdiki zamana dek gelmiştir. Bu sürede bunun önemi ile ilgili birçok bilgi verilmiş, etkinlikler düzenlenmiş, ortak mesajlar verilmiştir. Kendi kendine meme muayenesi kadınların memesini ve çevresindeki bölgeyi anormal kitle veya değişikliği tespit etmesi için belirli aralıklarla ve aynı yöntem ile kontrol etmesidir. Bu kitlenin %80 inin KKMM ile bulunduğunu ortaya koyan birçok çalışma vardır (Özmen ve ark., 2009; Gürsoy, 2008; Weiss, 2003).

#### **7.6. PET (Pozitron Emisyon Tomografi):**

Meme kanserinin taramasında uygulanan bir yöntem değildir. Bu yöntemin amacı hasta kemoterapi ve radyoterapi gördükten sonra hala vücudunda kanser hücrelerinin bulunup bulunmadığını anlamaktır. Bu teknik özetle şöyledir: Kanser hücreleri çok hızlı çoğaldığından her zaman aktiftir ve insan vücuduna radyoaktif bir oluşum enjekte ettiğimizde ilk kanser hücrelerimiz harekete geçerek o enjekte ettiğimiz oluşumu tutarlar. Sonuç olarak bu yöntem sayesinde kanser hücrelerinin bulunup bulunmadığını eğer ki bulunuyorsa nerede olduğu kolayca anlaşılır (Kamel et al., 2003).



## **7.7. Biyopsi:**

Biyopsiden önce bahsettiğimiz yöntemler meme kanserinin bulunup bulunmadığı hakkındaydı. Biyopsi diğer yöntemlerden biraz daha farklıdır. Sadece memeye özel değil herhangi bir bölgemizde kanser olduğu düşünülüyorsa o bölgeden bir parça alınarak mikroskop yardımıyla incelenir ve teşhis konulur.

Biyopsi yapmanın birkaç farklı yolu vardır. Bunlar şu şekildedir:

### **7.7.1. İnce iğne biyopsisi:**

Eğer şüphelenilen oluşum el ile hissedebiliyorsa o oluşumdan bir iğne yardımıyla örnek alınır ve mikroskop yardımıyla incelenir. Eğer el ile hissedemeyeceğimiz bir yerde ise ultrason yardımıyla o oluşumun nerde olduğu bulunur ve yine iğneyle örnek alınır. Hem kolay hem de ucuz bir yöntemdir. Bu biyopsi yönteminde kanser olup olmadığı saptanabilir fakat eğer kanser var ise bunun hangi evrede olduğunu bilemeyiz. Eğer kanser bulunamaz ise bu %100 olmadığı anlamına gelmez. Bunun nedeni oluşumun sadece birkaç yerinden numune alınarak uygulanan bir yöntem olmasıdır.

### **7.7.2. Kalın İğne Biyopsisi (TRU-CUT):**

İnce iğne biyopsisi ile yapılan işlemin aynısıdır fakat özel ve daha kalın olan bir iğneyle uygulanmaktadır. İnce iğne yönteminden daha büyük parçalar almamızı sağlar. Kanser sonucu negatif de çıksa yine de %100 kanser yoktur denemez ama ince iğne biyopsisine artı olarak eğer kanser hücresi bulunursa kanserin hangi evrede olduğu gibi bazı bilgilere bu yöntem sayesinde ulaşılabilir.

### **7.7.3. Cerrahi biyopsi:**

Erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde, meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodülü biyopsisi standart bir tedavidir (Özmen, 2009). Cerrahi biyopsi yöntemiyle oluşumun tamamı çıkartılarak inceleme yapılabilir ve böylece eğer kanser hücresi bulunmazsa %100 kanser olmadığı sonucuna varılabilir. Meme kanseri nüksedebilir. Bunun nedeni tedavi sırasında tespit edilmemiş olan kanser hücreleridir. Bu nedenle hastalık atlatıldıktan sonra düzenli olarak kontrollere gidilmesi hastalık tekrarlırsa erken evrede yakalanması bakımından çok önemlidir (MEVA (Meme Vakfı); Bildirici ve ark., 2001).

## 8. MEME KANSERİ EVRELERİ:

Meme kanseri hızlı bir şekilde değil de ağır ağır gelişen bir hastalıktır. Beş-7 senede 1 cm büyüklüğüne ulaşan tümör ilk olarak lenf kanalları ve bezlerine daha sonra ise başka organ veya yapılara yayılabilir. Bu tümörün ne kadar ileri seviyede olduğunu ve ciddiyetini anlamak için TNM adlı bir sistem uygulamaya konmuştur. TNM açılımında T tümörün çapını, N hastalıklı lenf bezi sayısını, M ise ne kadar yayıldığını gösterir. Meme kanseri evre 1,2,3,4 olmak üzere 4 aşamada incelenmektedir ancak tam olarak meme kanseri sayılmayan bir evre 0 adlı evreyi de bu aşamalara katan bilim insanları vardır. Evre 0,1,2 ve 3'ün bazı kısımları erken müdahale zamanı olarak tanımlanmışken, evre 3'ün bir kısmı ve evre 4 ileri evre olarak adlandırılır.

**EVRE 0:** Lobüllerde ve kanalda olmak üzere ikiye ayrılır. Lobüllerde sıra dışı hücreler olarak gözlenen bu hücre kanallarda kanserden önceki son durumu gösterir. Kanalın dışına çıkıp memeye yayılmamıştır. Bu evredeki hücrelerin yayılma yeteneği yoktur ancak kanallarda oluşan bazı istisna hücreler yayılabilir.

**EVRE 1:** Hastalık hücreleri artık başka hücelere yayılma yeteneğini kazanmış fakat tamamen memede sınırlı kalmışlardır. Bu evrede hücre 2 cm'den daha küçük boyutlardadır.

**EVRE 2:** Tümör 2 cm'den büyük 5 cm'den küçüktür. Tümör çevresindeki herhangi bir lenf noduna dağılmış veya dağılmamış olabilir.

**EVRE 3:** Bu evrede tümör ya 5 cm'den büyük ve ciddidir ya da 5 cm'den küçük fakat gruplar halinde toplanmış ve memedeki önemli noktalara (koltuk altı bezi, göğüs kası duvarı, meme başı, lenfler) tutunmuştur.

**EVRE 4:** Bu evrede ise kanser farklı organlara sıçramış (metastaz) demektir (Breast cancer stages; Ferahman, 2006; Özgün ve ark., 2009).

## 9. BRCA1 ve BRCA2:

Bütün insanlar BRCA1 ve BRCA2 genlerine sahiptir. Bu genlerin görevi ise insandaki herhangi bir durumda herhangi bir noktada oluşacak olan kanserin engellenmesidir. Bu genler görevlerini yerine getiremediği durumlarda ise meme, pankreas, prostat, yumurtalık kanseri vb. olma riski ciddi derecede artar. BRCA 1 ve BRCA 2 genlerinde mutasyon bulunan insanlarda kanser oluşumu diğer bireylere göre ya daha erken yaşta gözlenir ya da farklı bir

yapıda kanser olması daha yüksek ihtimaldir. BRCA1, 17. kromozomun uzun kısmında bölgesel olarak bulunan ve tümör baskılamayı sağlayan bir gen dir. BRCA 1 geni mutasyon geçirmiş birisi meme kanseri olmaya yatkındır. Bu yatkınlık normal bir kişiye kıyasla %80 oranındadır. BRCA2, 13. Kromozomun uzun kısmında bölgesel olarak bulunmaktadır. BRCA1 de olduğu gibi bu genin mutasyonunda da meme kanseri olma riski artmaktadır (Lee at al., 199; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 2002).

## **9.1. BRCA1/2 Genetik Analizler:**

### **9.1.1. BRCA1/2 gen dizilmesi:**

Soyağacında yaşanan hastalıkların veya klinik sonuçların meme kanseri riskini gösterdiği durumlarda BRCA1 ve BRCA2 genlerine tüm gen dizilmesi yapılır.

### **9.1.2. BRCA1/2 duplikasyon/delesyon testi:**

Mutasyonlar sadece DNA bazlarında değil büyük bir şekilde genin bir parçasının silinmesi veya tekrarlanması şeklinde de olabilir. Bu türden mutasyonlar BRCA1/2 genlerinde de sıklıkla rastlanan bir durumdur ve tespit edilmesi için MLPA yöntemi ile test yapılması gerekir (BRCA-1 ve 2 Genetik Testleri).

## **10. ERKEKLERDE MEME KANSERİ:**

Erkeklerde meme kanseri, toplam meme kanseri oranının %1'ine tekabül ediyor. Erkek kanserleri içerisinde malignite oranına da %1 diyebiliriz. Erkeklerde bu kadar az olmasından dolayı tedavi amaçlı çalışmalar daha çok kadınlar üzerinden elde edilen verilerle oluşturulmuştur. Bu yüzden sebeplerinin anlaşılması daha zorlu olup çalışmalar az sayıda kalmıştır. Tedavi ve terapileri kadınlar üzerinden gelen sonuçlar ile harmanlanmıştır (Anderson et al., 2004).

### **10.1. Risk Faktörleri:**

Ortalama tanı yaşı 71 olup, kadınlardaki ortalamadan yaklaşık 10 sene daha fazladır (Anderson et al., 2004). Erkeklerde meme kanserinin sebepleri arasında ilerleyen yaş, hormonal dengesizlikler, radyasyona maruz kalmak ve aile geçmişinde meme kanseri öyküsü olması sayılabilir (Basham et al., 2001). Risk faktörlerinin çoğu testisler ile ilgili işlev bozukluğu ve artan östrojen oranı ile ilişkili hale geliyor. Fakat en büyük etkeni BRCA2

genindeki mutasyon alıyor. Erkeklerdeki meme kanserine BRCA2 genindeki mutasyonların BRCA1 genindeki mutasyonlardan %20 daha fazla etki ettiği görülmüştür (Friedman et al., 1997). Cowden sendromuna sahip hastalarda erkek meme kanseri görüldüğü fakat Li Fraumen sendromuna sahip hastalarda görülmediği belirtilmiştir (Fackenthal et al., 2001). Erkeklerde meme kanserinin karaciğer hastalığı, Klinefelter sendromu, gonadal disfonksiyon veya obezitede bulunan hiperoöstrojenik durumlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Fentiman, 2009).

Fırın, değirmen çevirme, madencilik, çelik işleme gibi sıcak ortamlarda çalışan erkeklerinin meme kanseri risk oranı daha fazladır (). Sabun, parfüm, petrol ve patlayıcılarla çalışan kişilerde de meme kanseri görülmüştür. Buna sebebiyet veren karsinojenin polisiklik aromatik hidrokarbon olduğu düşünülmüştür. Elektromanyetiğe maruz kalmanın da sebebiyet verdiği düşünülmüş fakat sonuçlar negatif çıkmıştır (Hansen, 2000; Basham et al., 2001).

Radyasyona maruz kalmanın kadın erkek fark etmeksizin kanser riskini arttıran bir etken olduğu bilinmektedir. Atom bombasının etkilerine maruz kalmış 45.800 hasta arasında yapılan araştırmada, maruz kalınan radyasyona bağlı olarak erkekte meme kanseri 8 kat fazla görülmüştür (Ron et al., 2005). Erkekte meme kanseri östrojen/testosteron oranının değişmesine bağlı olarak artabilir (Rudlowski et al., 2004; Nahleh, 2006). Son yıllarda erkekte meme kanseri farkındalığı artsa da tanı koyması 6-10 ay gecikmeli olmaktadır. Hastaların %40'tan fazlası evre 3 ya da 4'de iken tanı almaktadır. Tedavisinde ameliyat, endokrin terapisi, radyoterapi ya da kemoterapi tercih edilebilir. Erkekte meme kanseri hastalarının büyük çoğunluğu ER+ (östrojen reseptörü) olduğu için, endokrin terapisi tedavi için önemli bir adımdır (Fentiman, 2006).

## **11. HAMİLELİKTE MEME KANSERİ:**

Tanısı koyulan meme kanserlerinin %3'ü hamile kadınlara konmuştur (Navrozoglou, 2008). Hamilelikte 2. en yaygın malign özelliği gösteren kanser meme kanseridir ve 3000'de 1 oranında görülür (van Nes, & van de Velde, 2006). Hamilelik bağlantılı meme kanserinin etkilendiği yaş aralığı 32-38'dir ve 40 yaş altı kadınlarda görülme olasılığı %6.5'tir (Loibl, 2006). Yaş ilerledikçe doğumla alakalı meme kanseri görülme riski de doğru orantılı olarak artıyor denilebilir. Tanı için mamografi, ultrasonografi, MR, biyopsi ve patolojiye başvurulabilir. Bunların hepsine karar verilirken yalnızca anne adayını değil fetüsün de durumuna göre karar verilir. Kanser ne durumda olduğunu ne kadar ilerlediğini görmek için

de X-Ray, kemik taraması, ultrason ve MR kullanılabilir. Lokal tedavi seçeneklerinden önce ilk ele alınan kitlenin durumuna göre genelde cerrahi olur. Düşük ihtimalinin azalması için 12. haftanın geçmesi beklenir (Deckers & Amant, 2009). Gerekli görüldüğü durumda radyasyon tedavisi de kullanılabilir fakat yine de doğum sonrasına bırakılması tercihen daha fazladır. Sistematik tedavilerde en çok tercih edilen kemoterapidir. 1.trimestre esnasında alınan kemoterapinin fetüs üzerindeki malformasyon oranı %14-%19 arasındadır. İkinci trimestra geçtiğimizde bu oran %1.3'e düşer (Briggs et al., 1998). Endokrin tedavisi doğum gerçekleştikten sonra ve kemoterapi tedavisinin ardından tercih edilebilir. Trimestera göre hamilelikte tercih edilen meme kanseri tedavi seçenekleri Tablo 2'de sunulmuştur (Kroman et al., 1997).

**Tablo 2.** Trimestera göre hamilelikte tercih edilen meme kanseri tedavi seçenekleri

Evre	Tedavi Seçeneği
1.trimester	– cerrahi operasyon
	– radyoterapi
2.trimester	– ameliyat
	– radyoterapi
	– kemoterapi
3.trimester	– cerrahi operasyon
	– kemoterapi

**KAYNAK:** Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT Lancet. 1997; 350(9074):319-22.

Evre 3 ve 4 için belli bir tedavi prosedürü yoktur. Bu evredeki meme kanserine sahip hamile hastaların %10'u ortalama 5 yıl yaşam oranına sahip olduğu gözlenmiştir. Radyoterapi, endokrin tedavisi, kemoterapi gibi tedavilerin etkin olduğu vakitlerde emzirme önerilmez (von Schoultz, 1995). Birinci doğumdan sonra ve kanseri atlatmanın ardından ilerideki hamilelikler için ne olabileceği riskleri tartışılmış bir konudur. Uzmanlar en az 2 sene beklenilmesi gerektiğini desteklemektedir. Fakat hamilelikte meme kanserini atlatmış hastalar için ekstra bir uyarı prosedürü bulunmamaktadır. İlk hamileliğinde böyle bir durum yaşama olasılığı ile sonrasında yaşama riski arasında fark yoktur. Hatta hamilelikte meme

kanserini atlatmanın koruyucu özelliği dahi olabilir. Risk oranını 0.54 oranında düşürerek bunu sağladığını düşünülmektedir (Mueller et al., 2003; Hahn et al., 2006; Azim Jr et al., 2011).

Doğumun hemen ardından hem anne hem de bebek için kemoterapi kaynaklı toksisite riski oluşabilir. Hamilelik esnasında meme kanseri tedavisi için kemoterapi aldıktan sonra büyümüş çocukların bilgileri oldukça azdır. Texas Üniversitesi'nin yaptığı araştırmaya göre bundan kaynaklı herhangi bir düşük ya da perinatal ölüm durumu henüz görülmemiştir (Avilés & Neri, 2001). Doğumdan sonraki 2 haftalık bebekler ve 3 yaşındaki çocuklar arasında karşılaşılan en sık komplikasyon ise %10 oran ile solunum sıkıntısı olmuştur. İlerleyen yıllarda kayda değer herhangi fiziksel, psikolojik ve nörolojik bir komplikasyon görülmemiştir (Fisher et al., 2002).

## **12. MEME KANSERİ TEDAVİSİ:**

Meme kanseri tedavisinde nasıl yol izleneceği, neler yapılabileceği ne kadar ve ne zaman uygulanabileceği gibi sorulara cevap verebilmek için belli başlı birkaç faktörün netleştirilmesi gerekmektedir:

- Kanser evresi, tümörün yeri, lenf bezlerine ya da başka bir organa yayılıp yayılmadığı
- Kanser tipi
- Tümörlü dokuda östrojen ve progesteron reseptörü seviyeleri
- Tümörlü dokudan HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Type 2 Receptor) seviyesi
- Tümörün triple negatif olup olmadığı
- Ne kadar hızlı büyüdüğü
- Metastaz olasılığı
- Kadının yaşı, genel sağlığı ve menstrüal döneminin düzeni
- Kanser yeni olup olmadığı konuları önemlidir.

### **12.1. Erken Fark Edilen/Lokal/Opere Edilebilir Türler İçin Tedavi:**

**- Operasyon:**

- Meme koruyucu cerrahi (lümpektomi) ve sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi
- Total mastektomi

#### **- Postoperatif Tedavi Seçenekleri:**

- Radyasyon terapisi
- Sistemik tedavi

Sistemik terapi; evre, derece, moleküler durumu (östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2/neu reseptörü), triple negatiflik durumu gibi faktörlere bağlı olup gerekli durumda destekleyici tedavi uygulanabilir;

- Tamoksifen
- Aromataz İnhibitörü Tedavisi
- Ovaryen Fonksiyonu Baskılama
- Kemoterapi

#### **-Preoperatif Tedavi Seçenekleri:**

- Sistemik Tedavi
- HER2 hedefli Tedavi

Meme kanseri hastalarının büyük çoğunluğunda ameliyat ile tümöre müdahale edilmektedir. Evreye ve tümörün tipine göre *lumpectomy* ya da *masektomi* tercih edilmektedir. Gerekli durumda tümörü iyice alabilmek için tekrar ameliyat uygulanabilir. Bazen önemli kasların alınmasına kadar müdahale etmek gerekebilir. Son yıllarda sentinel lenf nodu alınım tekniğinin popüleritesinin arttığı görülüyor. Bunun nedeni olası yan etkileri azaltabilmektir. Memenin genelini koruyup sadece tümörü ya da gerekli olduğu kadar çevresinin alındığı operasyon ile memenin tamamının alındığı operasyonlar tercih edilebilir.

Radyasyon tedavisi; yüksek enerjili X-Ray ve gama ışınlarının tümöre ve ameliyat sonrası tümör çevresine etki etme konseptine dayanır. Radyoterapi ameliyattan sonra kalmış kanser hücrelerini öldürür; operasyon çevresinde tekrar kanser hücrelerinin oluşmaması için işlev görür. Tedavi süreci 5-7 hafta arası, haftada 5 günden oluşur ve 15 dakika sürer.

Kemoterapi, anti-kanser ilaç olarak kanser hücrelerine etki eden bir yöntemdir. Spesifik etkili kullanılabilmesi için genel sağlık durumuna, medikal geçmişi,

menstrüasyonun devam edip etmemesine, yaşa, kanserin türüne ve evresine dikkat edilir. Tedavi döngülerle uygulanıyor; tedavi zamanı ve iyileşme zamanı şeklinde birbirini takip eder. Kemoterapi genelde ameliyattan önce tümörü küçültmek için ya da mastektomiye zorunlu kalmamak için kullanılır. Her 2 ya da 3 haftada bir uygulanacak şekilde ayarlanır (Wells, 2004; Osborne et al., 2004).

Son zamanlarda kanser tümörlerinin hızlı gelişmesi baz alınarak gen tedavisi üzerine yapılan çalışmalar ve tedavi seçenekleri bir hayli artmıştır. Şu anki malign tümörlerin oluşması ile ilgili protoonkojen ve tümör baskılayan genler hakkındaki bilgilerimiz gen tedavisi yolunda bize yol gösteren bilgiler olmuştur. İmmün sistem modülasyonu kemoterapi ilaç savunma mekanizmalarını aktif hale getirmektedir (Wang & Liu, 2003).

### **KAYNAKLAR:**

1. Acıbadem Sağlık Grubu. Meme Kanseri. <https://www.acibadem.com.tr/ilgi-alani/meme-kanseri/> (Erişim: 22.04.2020).
2. Al-Thafar, A. K., Al-Naim, A. F., Albgas, D. S., Boqursain, S. K., Aldhafar, A. S., Ghreiz, S. M., et al. (2017). Knowledge attitude and practice of colorectal cancer among school teachers in Al-Ahsa Saudi Arabia. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(10), 2771-2774.
3. Anderson, W. F., Althuis, M. D., Brinton, L. A., & Devesa, S. S. (2004). Is male breast cancer similar or different than female breast cancer?. *Breast cancer research and treatment*, 83(1), 77-86.
4. Avilés, A., & Neri, N. (2001). Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clinical lymphoma*, 2(3), 173-177.
5. Azim Jr, H. A., Santoro, L., Pavlidis, N., Gelber, S., Kroman, N., Azim, H., & Peccatori, F. A. (2011). Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *European journal of cancer*, 47(1), 74-83.
6. Balu-Maestro, C., Chapellier, C., Bleuse, A., Chanalet, I., Chauvel, C., & Largillier, R. (2002). Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast cancer research and treatment*, 72(2), 145-152.
7. Basham, V. M., Lipscombe, J. M., Ward, J. M., Gayther, S. A., Ponder, B. A., Easton, D. F., et al. (2001). BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Research*, 4(1), R2.
8. Bildirici, T., Özdemir, A., & Dursun, A. (2001). Meme lezyonlarında ultrasonografi kılavuzluğunda vakum destekli biyopsi (mammotom) uygulamaları: 24 lezyonu içeren ilk sonuçlar. *Tani Girisim Radyol*, 7(3), 376-379.
9. Briggs G, Freeman R, Yaffee S. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation Edition 8. Lippincott Williams & Wilkins; PA, USA: 1998. p. 447.
10. BRCA-1 ve 2 Genetik Testleri. [https://centro.com.tr/wp-content/uploads/2018/06/2-Centro\\_BRCA\\_Brosur.pdf](https://centro.com.tr/wp-content/uploads/2018/06/2-Centro_BRCA_Brosur.pdf) (Erişim: 22.04.2020).



11. Breast cancer stages. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html> (Erişim: 23.04.2020).
12. CDC. Breast cancer. [https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic\\_info/index.htm](https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/index.htm) (Erişim: 23.04.2020).
13. Deckers, S., & Amant, F. (2009). Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Facts, views & vision in ObGyn*, 1(2), 130-141.
14. Duffy, S. W., Tabár, L., Chen, H. H., Holmqvist, M., Yen, M. F., Abdsalah, S., et al. (2002). The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties: a collaborative evaluation. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 95(3), 458-469.
15. Enginyurt, Ö., Gökgöz, M., Öztürk, H., Aksoy, N., Cerit, D., & Depe, Y. (2014). Meme Kanseri Tanısında Fırsatçı Tarama Yöntemi ile Toplum Tabanlı Tarama Yönteminin Karşılaştırılması. *ODÜ Tıp Dergisi*, 1(1), 1-5.
16. Epstein, S. S., Bertell, R., & Seaman, B. (2001). Dangers and unreliability of mammography: breast examination is a safe, effective, and practical alternative. *International Journal of Health Services*, 31(3), 605-615.
17. Fackenthal, J. D., Marsh, D. J., Richardson, A. L., Cummings, S. A., Eng, C., Robinson, B. G., et al. (2001). Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *Journal of medical genetics*, 38(3), 159-164.
18. Fentiman, I. S., Fourquet, A., & Hortobagyi, G. N. (2006). Male breast cancer. *The Lancet*, 367(9510), 595-604.
19. Fentiman, I. S. (2009). Male breast cancer: a review. *Ecancermedicalscience*, 3, 140.
20. Ferahman, M. (2006). Meme Kanserinde Güncel TNM Evrelemesi. *İÜ Cerrahpařa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eđitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi*, 87-91.
21. Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R. G., Deutsch, M., Fisher, E. R., et al. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(16), 1233-1241.
22. Friedenson, B. (2007). The BRCA1/2 pathway prevents hematologic cancers in addition to breast and ovarian cancers. *BMC cancer*, 7(1), 152.-162.
23. Friedenson, B. (2010). Inflammation targets specific organs for cancer in carriers of BRCA1/2 pathway mutations. *Nature Precedings*, 1-1.
24. Friedman, L. S., Gayther, S. A., Kurosaki, T., Gordon, D., Noble, B., Casey, G., et al. (1997). Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *American journal of human genetics*, 60(2), 313.
25. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. (2002). Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *International Journal of Cancer*, 97(4), 472-480.
26. Gulden, G., Memnun, S., Ayse, K., Aygul, A., & Gulcin, A. (2012). Breast, cervical, and colorectal cancer screening status of a group of Turkish women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(9), 4273-4279.
27. Gürsoy, A.A. (2008). Kendi kendine meme muayenesi çeliřkisi. *TAF Prev Med Bull*, 7(3), 257-260.
28. Haberal, A. (2004). Meme ve Over Kanserlerinde Genetik Tarama: Yalnız Araştırma Amaçlı mı Yoksa Rutin Tarama mı Olmalıdır ? *TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi*, 6, 26-29.
29. Hahn, K. M., Johnson, P. H., Gordon, N., Kuerer, H., Middleton, L., Ramirez, M., et al. (2006). Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*, 107(6), 1219-1226.

30. Hansen, J. (2000). Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *American journal of industrial medicine*, 37(4), 349-352.
31. Haydaroglu, A., Çakar, B., Gökmen, E., Özdemir, N., Zekioğlu, O., Özşaran, Z., et al. (2019). Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanında meme kanseri hastalarının epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi*, 58, 50-57.
32. Kamel, E. M., Wyss, M. T., Fehr, M. K., von Schulthess, G. K., & Goerres, G. W. (2003). [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 129(3), 147-153.
33. Kara, F. G., Haydaroglu, A., Eren, H., & Kitapçioğlu, G. (2014). Comparison of different techniques in breast cancer radiotherapy planning. *The journal of breast health*, 10(2), 83.
34. Kopans, D. B., & Feig, S. A. (1993). The Canadian National Breast Screening Study: a critical review. *AJR. American journal of roentgenology*, 161(4), 755-760.
35. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT *Lancet*. 1997; 350(9074):319-22.
36. Lee, W. Y., Jin, Y. T., Chang, T. W., Lin, P. W., & Su, I. J. (1999). Immunolocalization of BRCA1 protein in normal breast tissue and sporadic invasive ductal carcinomas: a correlation with other biological parameters. *Histopathology*, 34(2), 106-112.
37. Loibl, S., Von Minckwitz, G., Gwyn, K., Ellis, P., Blohmer, J. U., Schlegelberger, B., et al. (2006). Breast carcinoma during pregnancy: international recommendations from an expert meeting. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 106(2), 237-246. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW *Semin Oncol*. 1989; 16(5):337-46.
38. McLaughlin, J. K., Malker, H. S., Blot, W. J., Weiner, J. A., Ericsson, J. L., & Fraumeni Jr, J. F. (1988). Occupational risks for male breast cancer in Sweden. *British journal of industrial medicine*, 45(4), 275.
39. Meme Vakfı. Meme Kanseri Belirtileri. [https://www.memekanseri.org.tr/meme-sagligi/meme-kanseri-belirtileri/?gclid=Cj0KCQiAkKnyBRDwARIsALtXe7hNCINnvIKJudv8J1dXD6NNMzeC8Q8EEJ\\_N2d7ub7KvugJGCPASYh4aAiSTEALw\\_wcB](https://www.memekanseri.org.tr/meme-sagligi/meme-kanseri-belirtileri/?gclid=Cj0KCQiAkKnyBRDwARIsALtXe7hNCINnvIKJudv8J1dXD6NNMzeC8Q8EEJ_N2d7ub7KvugJGCPASYh4aAiSTEALw_wcB) (Erişim: 22.04.2020).
40. MEVA (Meme Vakfı). Meme kanseri teşhis yöntemleri. <https://www.memekanseri.org.tr/meme-sagligi/meme-kanseri-teshis-yontemleri/> (Erişim: 23.04.2020).
41. Miller, A. B., Wall, C., Baines, C. J., Sun, P., To, T., & Narod, S. A. (2014). Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *Bmj*, 348, g366.
42. Mueller, B. A., Simon, M. S., Deapen, D., Kamineni, A., Malone, K. E., & Daling, J. R. (2003). Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 98(6), 1131-1140.
43. Nahleh, Z. A. (2006). Hormonal therapy for male breast cancer: a different approach for a different disease. *Cancer treatment reviews*, 32(2), 101-105.
44. Navrozoglou, I., Vrekoussis, T., Kontostolis, E., Dousias, V., Zervoudis, S., Stathopoulos, E. N., et al. (2008). Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 34(8), 837-843.
45. Osborne, C., Wilson, P., & Tripathy, D. (2004). Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *The oncologist*, 9(4), 361-377.

46. Özgün, H., Soyder, A., & Tunçyürek, P. (2009). Meme kanserinde geç başvuruyu etkileyen faktörler. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health*, 5(2).
47. Ozmen, V. (2008). Breast cancer in the world and Turkey. *J Breast Health*, 4(2), 6-12.
48. Özmen, V. (2009). Meme hastalıklarının cerrahi tedavi kalitesi nasıl yükseltilebilir?. *Eur J Breast Health*, 5(1), 1-1.
49. Özmen, V., Fidaner, C., Aksaz, E., Bayol, Ü., Dede, İ. G. E., Güllüoğlu, B. M., et al. (2009). Türkiye’de meme kanseri erken tanı ve tarama programlarının hazırlanması “Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu”. *J Breast Health*, 5(3), 125-134.
50. Ron, E., Ikeda, T., Preston, D. L., & Tokuoka, S. (2005). Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(8), 603-605.
51. Rudlowski, C., Friedrichs, N., Faridi, A., Füzesi, L., Moll, R., Bastert, G., et al. (2004). Her-2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 84(3), 215-223.
52. Smith, R. A., Duffy, S. W., Gabe, R., Tabar, L., Yen, A. M., & Chen, T. H. (2004). The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned?. *Radiologic Clinics*, 42(5), 793-806.
53. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kanser Dairesi Başkanlığı. Meme Kanseri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-turleri/kanser-turleri/meme-kanseri.html> (Erişim: 22.04.2020).
54. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kanser Dairesi Başkanlığı. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html> (Erişim: 22.04.2020).
55. Ulusal Kanser Programı 2009-2015. Ed: Tuncer M. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. Bakanlık Yayın No:760. [http://www.ssuk.org.tr/eski\\_site\\_verileri/pdf/Ulusal\\_Kanser\\_Kontrol\\_Programi\\_2009-2015.pdf](http://www.ssuk.org.tr/eski_site_verileri/pdf/Ulusal_Kanser_Kontrol_Programi_2009-2015.pdf)file:///C:/Users/user/Downloads/7.%20meme%20kanseri%20hastalar%C4%B1n%C4%B1n%20epidemiolojisi%20ve%20genel%20sag%CC%86%20kal%C4%B1m%20o%CC%88zellikleri.pdf (Erişim: 22.04.2020).
56. van Nes, J.G. & van de Velde, C.J. (2006). The preferred treatment for young women with breast cancer-mastectomy versus breast conservation. *Breast*, 15(suppl 2), 3–10.
57. von Schoultz, E., Johansson, H., Wilking, N., & Rutqvist, L. E. (1995). Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *Journal of clinical oncology*, 13(2), 430-434.
58. Wang, H. J., & Liu, Y. X. (2003). Targeting strategies in cancer gene therapy. *Sheng wu hua xue yu sheng wu wu li xue bao Acta biochimica et biophysica Sinica*, 35(5), 311-316.
59. Weiss, N. S. (2003). Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. *The Breast Journal*, 9, S86-S89.
60. Wells, B.G. (2004). Breast Cancer, Pharmacotherapy hand book.5th ed. New Delhi: Tata McGraw hill publishing company limited.
61. WHO. Cancer. [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1) (Erişim: 22.04.2020).