

MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ, RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PREVANSİYON: İSTANBUL 2010 KONSENSUS RAPORU

S. Koçak¹, L. Çelik², S. Özbaş³, S. Dizbay Sak⁴, A. Tükün⁵, B. Yalçın⁶

¹Konsensus Yürütme Kurulu Temsilcisi ve alt grup başkanı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Meme Hastalıkları ve Endokrin Cerrahi Bölümü, Ankara

²Başkan yardımcısı, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Raportör, Dergi yazısı, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Aydın

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

RISK FACTORS IN BREAST CANCER, RISK ASSESSMENT AND PREVENTION: 2010 ISTANBUL CONSENSUS MEETING REPORT

ABSTRACT

Breast cancer is the most common female cancer and the second most common cause of cancer death in women. Many risk factors have been associated with breast cancer. These can be grouped into categories including factors related to demographics (eg, age, ethnicity/race); reproductive history (age at menarche, parity, age at first live birth, age at menopause); familial/genetic factors (family history, known or suspected BRCA 1/2, p53, PTEN or other gene mutation associated with breast cancer risk); environmental factors (prior thoracic irradiation before age 30 [eg, to treat Hodgkin's disease], hormone replacement therapy, alcohol consumption); and other factors (eg, number of breast biopsies, atypical hyperplasia or lobular carcinoma in situ [LCIS], breast density, body mass index [BMI]).

Estimating breast cancer risk for the individual women is difficult. The development of effective strategies for the reduction of breast cancer incidence has also been difficult because of the few of the existing risk factors are modifiable.

A number of lifestyle changes may reduce breast cancer risk. Even if breast cancer incidence cannot be substantially reduced for some women who are at high risk for developing the disease, the risk of death from breast cancer can be reduced by regular mammography screening. For women who are already at higher than average risk, their risk of developing breast cancer can be reduced by at least 50 percent or more by taking tamoxifen or raloxifene for five years. Risk reduction surgery is another option for high risk patients and should be considered after multidisciplinary consultations.

Key words: breast carcinoma, risk factors, risk assessment, prevention

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser tipidir ve kadınlarda ölüme neden olan kanserler arasında da 2. sırada gelir. Meme kanseri ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri demografik (yaş, etni-site/ırk), reproduktif öykü (menarş yaşı, parite, ilk canlı doğum yaşı, menapo-z yaşı), ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bilinen veya şüphelenilen BRCA 1/2, p53, PTEN veya diğer gen mutasyonları), çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi [örneğin Hodgkin hastalığı tedavisi nedeniyle], hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı) ve diğer faktörler (meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobular karsinoma in situ [LCIS], dens meme yapısı, vücut kitle indeksi [BMI]) olarak sınıflandırılabilir.

Her kadının meme kanseri riskini tahmin etmek zordur. Mevcut risk faktörlerinden çok az bir bölümü modifiye edilebilir özellikle olduğu için meme kanseri insidansını azaltmaya yönelik etkili stratejilerin geliştirilmesi oldukça güçtür.

Yaşam tarzında yapılacak bazı değişiklikler meme kanseri riskinde azalmaya neden olabilir. Düzenli mamografi çekilmesi ile meme kanseri gelişimi açısından yüksek risk grubundaki bazı kadınlarda anlamlı bir risk azalması sağlanamasa bile, meme kanserine bağlı ölümlerde azalma elde edilecektir. Yüksek riskli kadınlarda 5 yıl süreyle tamoksifen veya raloksifen kullanılması meme kanseri riskinde yaklaşık %50 azalma sağlayacaktır. Risk azaltıcı cerrahi yüksek riskli kadınlar için bir diğer alternatifi oluşturmaktadır ve ancak multidisipliner konsültasyonlar yapıldıktan sonra düşünülmelidir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi, korunma

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kadınlardaki kanserlerin tümünün %33'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %20'inden sorumludur. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinin arkasından 2. sırada gelmektedir. ABD'de 2009 yılı içerisinde 194 280 invazif meme kanseri ve 62 280 in situ karsinoma gelişeceği tahmin edilmektedir. Aynı yıl içerisinde

40 610 kadının ise meme kanseri nedeniyle öleceği ön görülmektedir (1). Yıllar içerisinde meme kanseri görülme sıklığında artış olmakla birlikte erken tanı ve tedavi modalitelerindeki gelişmeler sayesinde mortalite oranlarında düşüş görülmektedir. Sağlık Bakanlığının verileri incelendiğinde ise Türkiye'de meme kanseri insidansının kadınlar arasında %35 oranında olduğu görülmektedir (2).

Genel bilgiler

Tüm dünyada çeşitli ülkeler arasında meme kanseri insidansı açısından 10 katlık bir farklılık vardır. Daha az endüstrileşmiş ülkelerde yaşayan kadınlarda meme kanseri insidansı endüstrileşmiş ülkelerde yaşayanlara göre daha düşük olma eğilimindedir, ancak Japonya bir istisnadır.

Meme kanserinde risk faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür: (3)

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menapoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma)
3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)
5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi [BMI])

Demografik özellikler: Kadın cinsiyeti en büyük risk faktörüdür ve 100 kat artmış riski ifade eder. Kadın cinsiyeti kadar yaşın ilerlemesi de en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir. Günümüzde bir kadının hayat boyu riski non invazif meme kanseri açısından 6'da 1 ve invazif meme kanseri bakımından 8'de 1'dir. Bu riskin büyük bölümü yaşın ilerlemesi ile ortaya çıkar.

Meme kanseri ile ilgili önemli paradokslardan bir tanesi de beyaz kadınlarda görülme sıklığının zencilere oranla %20 daha fazla olmasına rağmen, mortalite oranlarının zenci ırkında daha fazla olmasıdır. Etnik farklılıkların büyük oranda yaşam tarzı ve sosyoekonomik durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sağlık Bakanlığı'nın verileri ve Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun veri tabanındaki olgular incelendiğinde de ülkemizin batısında meme kanseri insidansının doğusuna oranla yaklaşık 2 kat fazla olduğu görülmektedir. Ülkenin batısı ile doğusu arasındaki sıklık farkının, Türkiye'nin batı bölgelerindeki yaşam tarzının batı toplumlarındakine benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (4).

Reprodüktif öykü: Östrojen subtiplerinin (östradiol, östriol, östiron) modülasyonu over fonksiyonları ile sağlanır (menarş, gebelik ve menapoz). Menapozdan sonra ise östrojenin ana kaynağı adrenal bezlerden salgılanan dehidroepiandrosteron'dur (DHEA) ve periferik yağ dokusunda metabolize edilerek östradiol ve östrona dönüşür. Östrojen hormonuna maruz kalınan sürede artış olması,

meme kanseri gelişme riskinde artışla ilişkilidir (erken menarş [12 yaşından önce], geç menapoz [55 yaşından sonra]); östrojene maruz kalınan sürenin azalmasının ise koruyucu olduğu düşünülmektedir (Rölatif Risk [RR]:1.5-3.4) (5-7). Tam dönem gebelikle ilişkili olan meme epitelinin terminal diferansiasyonu da koruyucudur, dolayısıyla ilk canlı doğumun daha ileri yaşta yapılması ve hiç doğum yapmamış olmak meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir. Nulliparite meme kanseri rölatif riskinde 1.2-1.7 artışa neden olur (8). Multiparitenin meme kanserinden koruyucu etkisi ise tartışmalıdır.

İnfertilitenin meme kanseri riskini azalttığı yönündeki veriler ve infertilite tedavisinin meme kanseri riskini ne yönde etkilediği çelişkilidir (9,10).

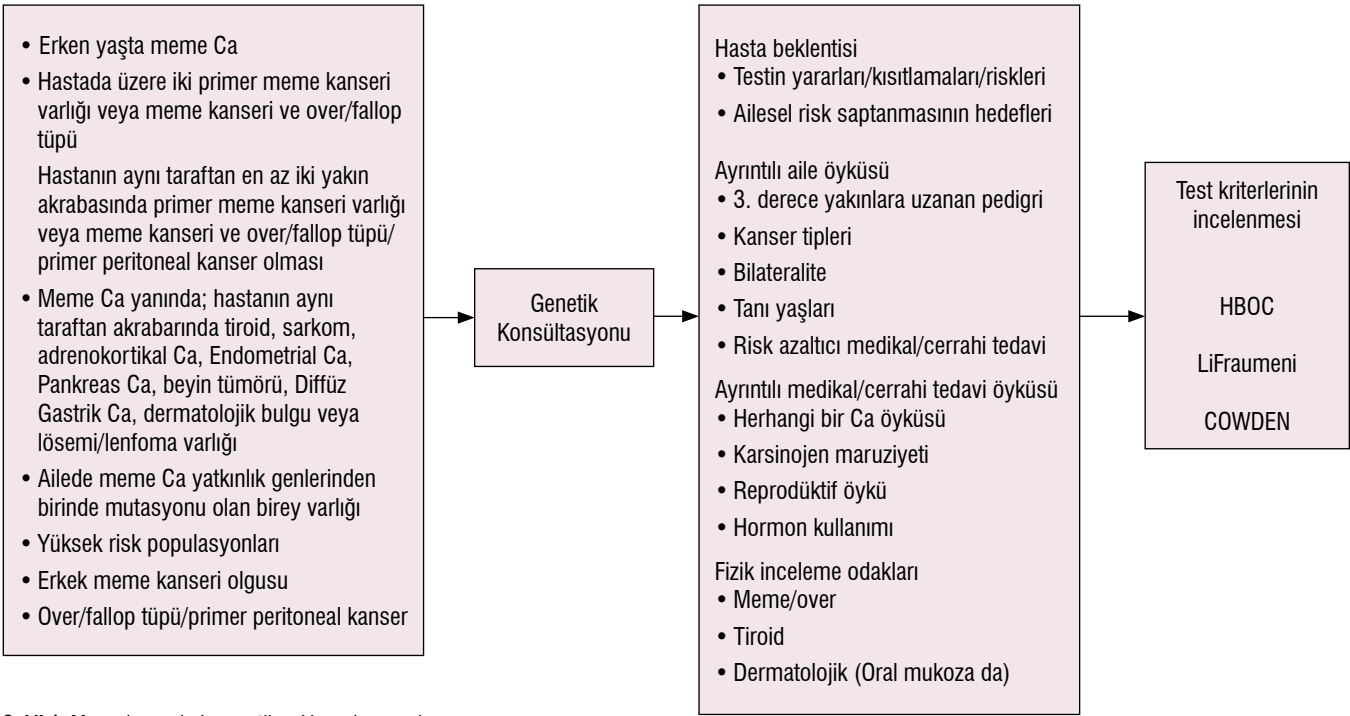
İndüklenmiş veya spontan düşük yapmanın meme kanseri ile bir ilişkisi gösterilememiştir (11-16).

Laktasyon meme kanseri riskini azaltmaktadır (17-21). Bu etki beklediği üzere özellikle premenapozal kadınlarda daha belirgindir.

Ailesel/genetik risk faktörleri: Farklı kanserlerde yapılan aile çalışmalarını etkilenmiş olan hasta bireyin birinci ve ikinci derece yakınlarında kanser riskinin normal popülasyona göre artmış olduğunu göstermektedir (22-24). Kanser kalıtsal formu; tanı yaşının erken olması, yüksek penetranslı olması, çift olan organlarda bilateral görülmesi, her iki ebeveyninden de kalıtılabilmesi ve diğer tip tümörlerle birlikte görülmesi ile karakterizedir (25,26). Ailede aynı tip kanserin görülmesi durumunda kalıtsal kanser, farklı tip kanserlerin görülmesi durumunda ise kanser ailesi olarak tanımlanmaktadır. Aile öyküsü varlığı meme kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür. Bir adet birinci derece akrabada meme kanseri olması, meme kanseri riskini 1.80 kat artırır. İki tane birinci derece akraba varlığında ise bu risk 2.9 kat artar. Meme kanserine yakalanmış olan akraba 30 yaşından önce tanı almış ise risk 2.9 kat, 60 yaşından sonra tanı konmuş ise risk 1.5 kat artar (27).

Moleküler genetik alanındaki gelişmelerle, kansere yatkınlığın kalıtılmasına yol açan farklı genler tanımlanmıştır. Bu genlere ait mutasyonları taşıyan ailelerin/bireylerin yüksek kanser riski taşıdığı bilinmektedir. Kanser genetiğindeki bu hızlı gelişme kanserli olguya ve ailesine yaklaşımı etkilemektedir.

Genel popülasyon riski %10-12 olan meme kanserinde cinsiyet, yaş, menarş ve menapoz yaşı, nulliparite, meme biyopsisinde atipik hiperplazi, obesite, hormon replasmanı, oral kontraseptif kullanımı olarak bilinen genel risk faktörleri yanı sıra yüksek penetranslı ve düşük penetranslı genler, modifiye edici genler ile epigenetik etkenlerin de önem taşıdığı bilinmektedir (25,26). Meme kanseri olgularının %5-10'unun ailesel olduğu bilinmektedir (22,28). Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili çeşitli genler tanımlanmıştır. Bu genler içinde en önemlileri HBOC sendromundan sorumlu BRCA1/BRCA2, LiFraumeni sendromundan sorumlu TP53 ve Cowden sendromundan sorumlu PTEN genleridir. Meme



Şekil 1. Meme kanserinde genetik yaklaşımların yeri.

kanserinden korunmada olduğu kadar kanser taraması ve tedavisinde genetik bilgilerin kullanımı çeşitli "guideline"larda yerini almıştır (29) (Şekil 1).

Meme kanseri olgularında genetik yaklaşım; olgunun değerlendirilmesi, risk tahmini, genetik test öncesi danışmanlık, genetik test ve genetik test sonrası danışmanlık aşamalarından oluşmaktadır.

Olgunun değerlendirilmesi: Meme kanseri tanı yaşının 40 yaş altında olması, bireyde ya da yakın kan bağı olan akrabalarında iki taraflı/çoklu primer tümör varlığı, da yakın kan bağı olan akrabalarında meme kanserine yakınlık sağladığı bilinen mutasyonların olması, ailenin bir tarafından iki 1. derece akrabada tutulum, bir kuşaktan fazla tutulum, erkekte meme kanseri gibi nadir/sıradışı kanserler, LiFraumeni/Cowden gibi tanımlı bir kanser sendromu ile uyumlu tümörlerin varlığı kalıtsal meme kanserinin özelliklerini oluşturmaktadır (23,25).

Bu nedenle, olgunun değerlendirilmesinde, yaş, tıbbi/cerrahi öykü, aile öyküsü önem taşımaktadır. Hastaya detaylı bir pedigree incelemesi yapılması gerekir. Bu pedigree; kanserli bireylerin tanı yaşlarını, oluşan tümörlerin patoloji raporlarındaki kesin tanıyı ve ilgili sendromlarda (LiFraumeni, Cowden gibi) eşlik eden tıbbi öyküyü içermelidir (30).

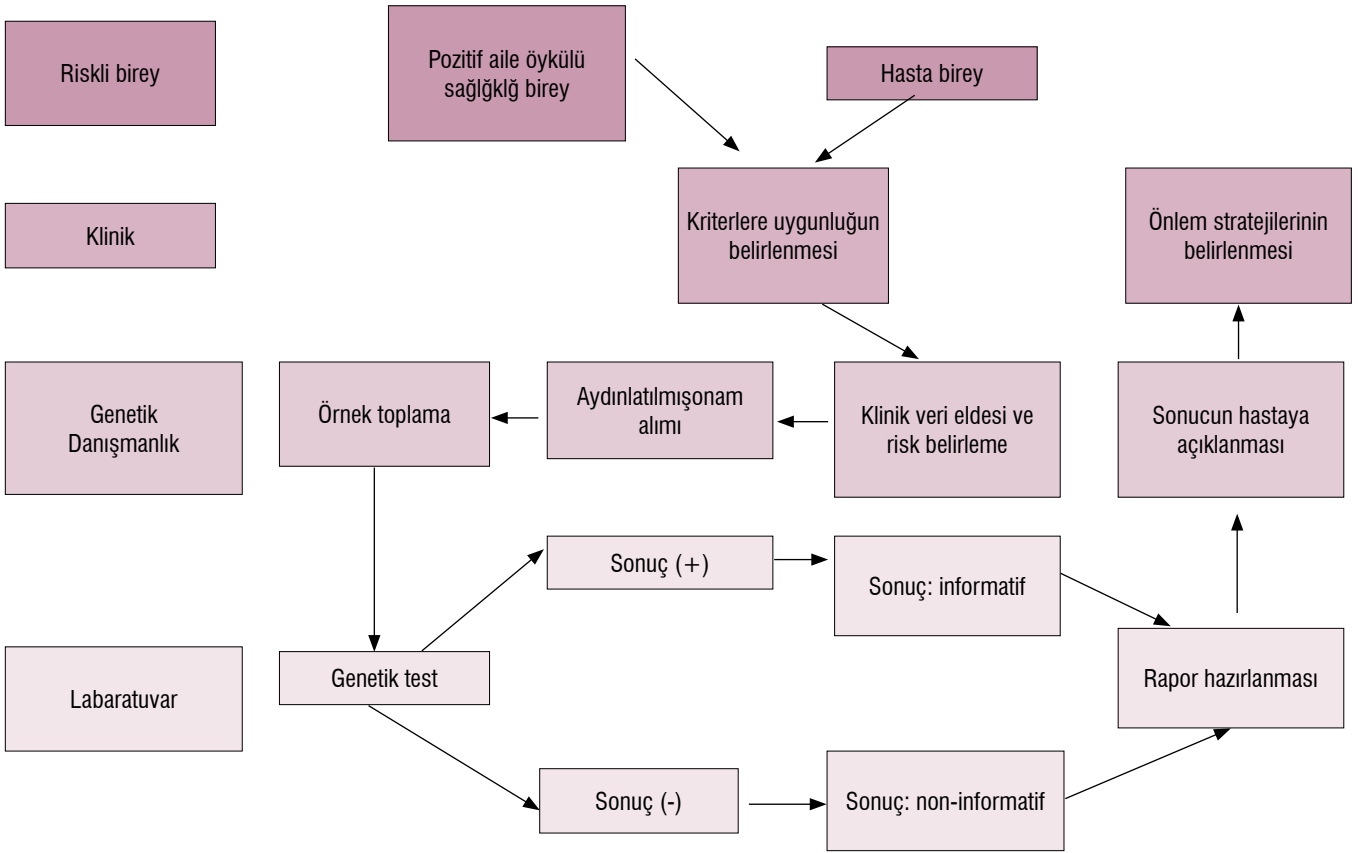
Risk tahmini: Bayes yöntemlerden soy ağacı bilgisi kullanımı ile çalışan Claus ve soy ağacı bilgisi ve genel risk faktörlerinin kullanımı ile çalışan Gail modelleri uzun süredir risk hesaplamakta kullanılmaktadır (31,32).

Günümüzde, Gail ve Claus modellerinde kullanılan risk faktörlerine test sonuçlarının da eklenmesi ile risk saptayan paket programlardan (MYRIAD II, BRCAPRO, BOIDICEA gibi) herhangi birisi kullanılarak mutasyon varlığı ve kanser gelişme riski hesaplanabilmektedir (33,34).

Genetik test öncesi danışmanlık: Genetik test öncesi danışmanlıkta amaç; aile öyküsü pozitif olan olgularda görece ve efektif riskleri belirleyerek, özellikle *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonlarını taşıma olasılığını kestirmek, kanser oluşumuna genetik yakınlık olup olmadığını belirlemek, bireyin kendisi için en uygun kararı verebilmesine ve yaşam süresini ve/veya kalitesini maksimize edecek klinik uygulama karar sürecine katkıda bulunmayı sağlamaktır (35,36).

Uygulama öncesi genetik danışma oturumunda hasta şu konularda aydınlatılmalıdır: Bireysel kanser riski, mutasyon riski, genetik test seçenekleri, genetik testin sınırları, pozitif/negatif test sonuçları, sonuç alınamam olasılıkları, bulunması olası olan mutasyonun bir sonraki kuşağa aktarımı riski, sonuçlarının olası psikolojik etkileri, test sonuçlarının risk altındaki aile bireyleri ile paylaşımının önemi, destek kaynakları ve bireysel riske dayalı inceleme ve korunma seçenekleri. Daha sonra genetik test için bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Genetik test: Hastanın özgeçmiş/soygeçmiş ve hastalık öyküsü ile riski olduğu düşünülen klinik tabloya uygun olarak *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* veya *PTEN* için tüm gen DNA dizi analizi yapılmalıdır



Şekil 2. Ailesel meme kanserinde danışmanlık ve test uygulaması akışı.

(37-46). Test sonucunda bulunmuş olan mutasyonun hastalıkla ilişkisi referans veritabanlarından kontrol edilmelidir. Eğer mutasyon bulunmuşsa, düzenlenen raporda; bulunan mutasyonun hastalıkla ilişkisi için referans bildirilmelidir.

Genetik test sonrası danışmanlık: Mutasyon saptanan hastalarda tekrar yaşam boyu risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Mutasyonun varlığının %100 kanser olacağı ya da mutasyonun çıkmamasının kanser olmayacağı anlamına gelmediği hastaya açıklanmalıdır. Bu sonuç hastaya artmış/azalmış risk olarak yaşlarına göre kıyaslanarak sayısal olarak verilmelidir. Mutasyon taşıyıcılarının takibinde risk azaltıcı yaklaşımlar hakkında hastalara bilgi verilmelidir. Tüm bu bilgiler danışmanlık raporunda yazılı olarak hastaya sunulmalıdır. Özellikle birinci derece yakınları için mutasyonu taşıma riski raporda yer almalıdır.

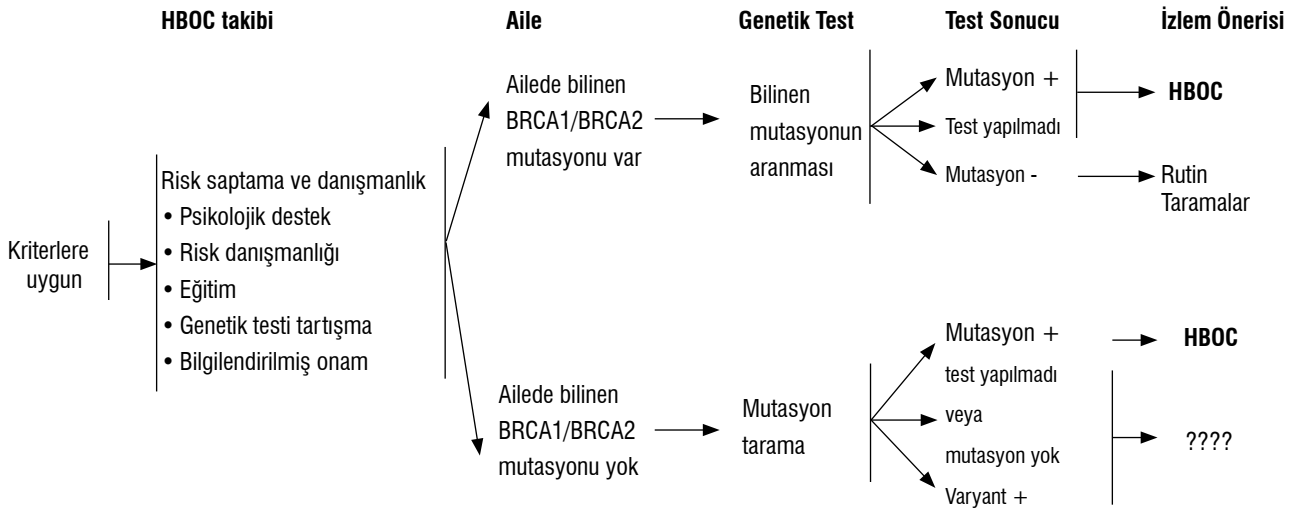
Ailesel meme kanserinde danışmanlık ve test uygulaması akışı Şekil 2'de sunulmuştur.

Kalıtıl Meme/Over Kanseri Sendromu (HBOC=Hereditary Breast/Ovarian Cancer): 1990'da ilk meme kanseri yatkınlık geni olarak bilinen BRCA1 17q12-21'e lokalize edilmiştir (47). Majör etkili kanser yatkınlık genlerinden olan BRCA1 mutasyonları yalnızca

meme kanseri olan ailelerin %45'inde, meme ve over kanserini birlikte gösteren ailelerin %90'ında ve tüm meme kanseri olgularının %3.5-6'ında saptanmaktadır (48). Genel popülasyonda BRCA1 mutasyonu sıklığı ise 6/10.000'dir. Relative ratio BRCA1 için 5-8 olarak verilmektedir. BRCA1 pozitifliği olan bir kadında hayat boyu meme kanserine yakalanma riski %85, over kanserine yakalanma riski ise %40-60'dır.

13. kromozomda bulunan diğer majör etkili gen olan BRCA2 mutasyonları ise yalnızca meme kanseri olan ailelerin %35'inde ve tüm meme kanseri olgularının %2-3.5'inde saptanmaktadır (49-51). Genel popülasyonda BRCA2 mutasyonu sıklığı ise 2,2/10.000'dir. Bunun yanında BRCA2'nin erkek meme kanseri ve prostat kanseri ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (51,52). Relative ratio BRCA2 için 3-8 olarak verilmektedir. BRCA2 pozitifliği olan bir kadında hayat boyu meme kanserine yakalanma riski %40-45, over kanserine yakalanma riski ise %15'dir.

Bu majör etkili kanser yatkınlık genleri önemli risk faktörleri arasında olup mutasyon taşıyan bireylerde kanser görülme riski topluma göre önemli derecede artmış görülmektedir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında meme/over kanseri kümülatif riskleri yaşa göre değişiklik göstermektedir.



şekil 3. HBOC kriterlerine uyan hastaya yaklaşım algoritması.

Aşağıdaki maddelerden birisinin varlığı BRCA1/BRCA2 testi için endikasyon oluşturur (29):

1. Ailede BRCA1/BRCA2 mutasyonu olan birey varlığı
2. Meme kanseri olan hastada aşağıdakilerden bir ya da fazlasının varlığı
 - a. 45 yaş ve altında tanı almış olmak
 - b. 50 yaş altında tanı almış olmak ve ailede en az bir yakın* akrabanın 50 yaş altında meme kanseri ve/veya over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser olması
 - c. Kişide biri 50 yaş ve altında olmak üzere iki primer meme kanseri varlığı
 - d. Herhangi bir yaşta tanı almış olmak ve ailede en az iki yakın* akrabanın herhangi bir yaşta meme kanseri ve/veya over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser olması
 - e. Ailede meme kanseri olan 1., 2. ve 3. derece **erkek** akraba öyküsü
 - f. Kendisinde over/fallop tüpü/primer peritoneal kanseri varlığı
3. Erkek meme kanseri olgusu
4. Over/fallop tüpü/primer peritoneal kanseri olgusu
5. Yukarıdaki koşulları taşıyan bir 1., 2. ve 3. derece akraba varlığı

Kriterlere uyan hastanın yaklaşımı şekil 3'deki gibi olmalıdır (29). HBOC hastalarının takibinin ise Tablo 1'deki gibi yapılması önerilir (29).

Daha nadir görülen Li-Fraumeni ve Cowden sendromuna uyan hastalara yaklaşım ve takip algoritmalarına NCCN guideline'dan ulaşılabilir (29).

Çevresel faktörler

Sosyoekonomik düzey: Yüksek sosyoekonomik düzey meme kanseri gelişimi açısından 2 kat artmış riski ifade eder. Ancak bu durum bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmez; reproduktif alışkanlıklardaki değişiklik nedeniyle ortaya çıktığı düşünülür (53).

Radyasyona maruz kalma: Özellikle 10-14 yaş arasında, memenin aktif olarak geliştiği dönemde, radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini artırmaktadır. Hayatın ilk 3 dekatında toraks bölgesine yapılan terapötik radyoterapi işlemi de aynı şekilde meme kanseri riskini artırmaktadır. Kırkbeş yaşından sonra radyasyona maruz kalma veya radyoterapi meme kanseri riskini etkilememektedir (54).

Tanısal amaçla yapılan işlemlere bağlı olarak oluşan radyasyona maruziyetin ise meme kanseri riski ile ilişkisi tartışmalıdır. Genetik geçiş riski olanlar dışında bu risk yok veya dikkate alınmayacak kadar düşük olarak kabul edilir (55,56).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve oral kontraseptif kullanımı

Gerek WHI gerekse de Bir Milyon Kadın alışması'nda, HRT alan kadınlarda, verilen tedavinin tipinden ve yönteminden bağımsız olarak hayatı tehdit eden meme kanserine yakalanma riskinin arttığı ortaya konmuştur (57,58). HRT kullanımı sonucu oluşan meme kanseri riski, alkol kullanımı, aşırı kilo (BMI >30 kg/m²), 30 yaşından sonra yapılan ilk doğum, geç menopoz gibi risk faktörlerinden daha farklı değerdir.

Epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir. Geniş katılımlı bir çalışmada 1.24'lk bir rölatif risk artışı gösterilmiş olmakla birlikte (59) yakın tarihli iki çalışmada da bu ilişki ortaya konamamıştır (60,61).

Tablo 1. HBOC hastalarının takibinin aşağıdaki gibi yapılması önerilir.

Eğitim	<ul style="list-style-type: none">Hastanın kendisini muayene etmesi öğretilmelidirBRCA mutasyonları ile ilişkili (prostat, pankreas kanseri ve melanoma) bulgular konusunda aydınlatılmalıdırRisk altındaki aile bireylerinin genetik danışmanlık için davet edilmesi önerilmektedirBRCA2 taşıyıcılarının otozomal resesif kalıtılan Fankoni anemisi için de taşıyıcı olduğu bildirilmektedir.
KADIN	
Meme kanseri	
Hastanın kendisini muayene etmesi	18 yaşından sonra ayda 1 kez
Klinik meme muayenesi	25 yaşından sonra yılda 2 kez
Mammografi ve MRI	25 yaşından ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinden tanı yaşından başlayarak yıllık
Profilaktik mastektomi	Taşıyıcılar arasında meme kanseri sıklığını düşürdüğu için seçenek olarak koruma gücü, rekonstrüksiyon seçenekleri ve riskleri hakkında bilgi verilerek olgu bazında tartışılır.
Profilaktik kemoterapi	Taşıyıcılar arasında meme kanseri sıklığını düşürdüğu için seçenek olarak göz önünde bulundurulmalı ve risk/yarar bilgisi verilmelidir.
Over kanseri	
Transvajinal US	30-35 yaşından ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinden 5-10 yaş önce başlayarak yıllık (premenopozal kadınlarda tercihan siklusun 1-10.günleri arasında)
Serum CA-125	30-35 yaşından ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinden 5-10 yaş önce başlayarak yıllık (premenopozal kadınlarda tercihan siklusun 1-10.günleri arasında)
Profilaktik salpingoofektomi	35-40yaş arasında ya da çocuk sahibi olma sürecinin tamamlanmasından sonra ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinin yaşı göz önünde bulundurularak önerilir. Danışmanlıkta; reproduktif ihtiyaçlar, kanser riskindeki artış, meme/over kanserindeki koruma gücü, menopozal semptomlara yaklaşım (kısa süreli hormon replasmanı ve diğer medikal konular) yer almalıdır.
Profilaktik kemoterapi (oral kontraseptifler)	Seçenek olarak göz önünde bulundurulmalı ve risk/yarar bilgisi verilmelidir.
ERKEK	
Hastanın kendisini muayene etmesi	Yılda 2 kez
Mammografi	İlk başvuruda yapılmalıdır. İlk mamografide parankimal/glandular densite varsa yılda 1 kez Jinekomaesti varsa yılda 1 kez
Prostat Ca takibi	"NCCN Prostat Ca Early Detection Guidelines"a uygun

Alkol kullanımı: Çalışmalar alkol tüketim miktar ve süresinin de meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Alkol tüketiminin östradiol serum düzeylerini yükselttiği bilinmektedir. Birçok çalışmada orta düzeyde alkol alımının (her gün 1-2 kadeh) meme kanseri insidansında %30-50 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (62). Yakın geçmişte yapılan bir toplum-bazlı çalışmada artmış alkol alımının östrojen reseptör pozitif meme kanseri gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (63).

Egzersiz: Fizik aktivitede artış özellikle premenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir (64-68). Bu konu çok tartışmalı olmakla birlikte düzenli egzersiz yapılmasının anovulator siklusların sayısını artırarak meme kanseri riskini azalttığı düşünölmektedir.

Beslenme alışkanlığı: Yağ içeriği yüksek yiyeceklerin uzun süreli tüketiminin de serum östrojen düzeylerini yükselterek meme

kanseri riskinde artışa katkıda bulunduğunu düşöndüren bazı kanıtlar vardır. Ancak konuyla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Haftada 5 kez kırmızı et yenilmesi ile meme kanseri riskinde artış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (69,70).

Soya yağı tüketiminin artırılması ile meme kanseri riskinde azalma arasındaki ilişki belirsizdir. Bu nedenle batılı toplumlarda yaşayan kadınlara meme kanserini önlemek amacıyla soyadan zengin diyet önerilmesi konusunda güçlü kanıtlar yoktur. Ancak bir zararı olduğu da düşünölmemektedir.

Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, vitamin D'nin meme kanserine karşı koruyucu bir rolü olabileceğini ortaya koymuştur (71,72).

Vitamin E, C veya beta-karoten gibi antioksidanların alımının meme kanseri riskine etki ettiği yönünde güçlü bir kanıt yoktur

(73); vitamin A ile ilgili veriler ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda düşük selenyum düzeyinin riski artırdığı gösterilmekle birlikte, yüksek düzeylerinin koruyucu etkisi gösterilememiştir (74).

Yapılan çalışmalarda kafein ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir (75,76).

Sigara ile meme kanseri arasındaki ilişki de çelişkilidir. Çalışmalarda çok değişik sonuçlar elde edilmekle birlikte, eşlik eden bazı diğer faktörlerle birlikte riski artırdığı düşünölmektedir (77-81).

Diğer Faktörler

Vücut Kitle İndeksi (BMI): Aşırı kilolu veya obes kadınlarda postmenapozal meme kanseri daha sık görölmektedir (64). HRT kullanmayan postmenapozal kadınlarda menapozdan sonra 10 kg veya daha fazla kilo verilerse, kilo vermeyenlere oranla daha az risk taşırlar (82). Premenapozal aşırı kilolu kadınlarda ise risk olmayanlara oranla daha düşüktür (64).

Proliferatif meme lezyonları (Atipi içermeyen ve içeren):

Proliferatif meme lezyonlarından özellikle sitolojik atipi içerenler hem non invazif hem de invazif meme kanseri için risk faktörüdürler. Atipi içermeyen bir proliferatif lezyonda (kompleks fibroadenom, moderate veya florid hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papillom) hafif bir artış söz konusu iken (RR:1.3-2); atipi içeren proliferatif lezyonlarda (atipik lobular hiperplazi, atipik duktal hiperplazi) risk daha yüksektir (RR: 4-6). Atipi multifokal olduğunda ise risk 10 kat artar (83).

BRCA1 ile ilişkili karsinomlar özgün olmamakla birlikte tipik histopatolojik özellikler gösterirler (84-87). Intraduktal ve invazif karsinomlar tipik olarak az differansiye (grade 3) özelliktedir. Ayrıca nükleer dereceleri de yüksektir (88-90). Bu hastalarda medüller kanserler ve medüller benzeri özellikler gösteren invazif duktal karsinomların oranı da fazladır (88). BRCA1 ile ilişkili kanserlerde flow sitometri ve MIB1 immunhistokimyasal incelemesi ile proliferasyon oranı yüksek bulunmuştur (84,87); östrojen reseptörü ve HER2 negatif (84), p53 ekspresyonu yüksektir (84).

Son dekatta "kolumnar hücre değişiklikleri" muhtemel bir risk faktörü olarak gündeme gelmiştir. "Kolumnar hücre değişikliği" ve "kolumnar hiperplazi" terminal duktus lobüler ünitide düşeyen hücrelerin kolumnar özellikte olmasını ifade eder. Bu durum genellikle multifokaldır ve tipik olarak 35-50 yaşları arasındaki premenopozal kadınlarda meydana gelir. Mammografik mikrokalsifikasyonlar ile ilişkili olması nedeniyle cerrahi patoloji materyallerinde rastlanma sıklığı artmaktadır. DSÖ Meme Patolojisi ve Genetiği alışma Grubu düşük dereceli sitolojik atipi gösteren ancak ADH ya da DKİS düzeyinde yapısal kompleksite içermeyen olguları tanımlamak için 'Flat Epitelyal Atipi' (FEA) terimini önermektedir (91). Bazı kolumnar hücreli lezyonlar rijit köprüler, düzgün fenestrasyonlar gösteren kribriform organizasyonlar ya da mikropapillalar oluştururlar. Bu özellikteki lezyonları hücreli ve yapısal atipinin düzeyine göre ADH ya da DKİS

olarak tanımlamak daha tedbirli olacaktır. Kolumnar hücreli lezyonlar ile lobüler neoplazi, düşük dereceli DKİS ve tübüler karsinoma arasındaki ilişki bazı yazarların dikkatini çeken bir bulgudur. Özellikle sitolojik ve yapısal atipi gösteren kolumnar lezyonların düşük dereceli DKİS ve özellikle tübüler tipte invaziv kanser gelişimi açısından risk faktörü olabileceği düşünölmektedir (92). Ayrıca bir biyopside atipili kolumnar lezyonların bulunması patoloğu daha ileri bir lezyonun varlığını araştırmak konusunda uyarıcı olmalıdır.

Kişisel meme kanseri öyküsü: Kişisel invazif veya in situ meme kanseri öyküsü kontralateral memede invazif kanser gelişme riskini artırır. In situ lezyonlarda kontralateral invazif meme kanseri riski 10-yıllık %5'dir (93). İnvazif meme kanseri olanlarda ise kontralateral meme kanseri gelişme riski premenopozal kadınlarda yıllık %1 ve postmenopozal kadınlarda yıllık % 0.5 artar.

Dens meme yapısı: Bağımsız bir faktör olarak artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Mamografik olarak dens meme yapısına sahip olan kadınlarda riskin 4-5 kat artmış olduğu düşünölmür (94-96).

Meme kanseri riskinin hesaplanması

Her bir kadın için kişisel meme kanseri riskinin hesaplanması oldukça zordur ve yukarıda örneği sunulan risk faktörlerinden, kadın cinsiyeti ve yaş dışında, çok azı meme kanseri gelişiminden direkt olarak sorumlu tutulabilir. Bu risk faktörlerinden bazılarında değişiklik olması mümkünken, bazıları ise değiştirilemeyen risk faktörleridir.

Aslında bütün bu risk faktörlerini her anamnezde önemle sorgulamamıza rağmen, biliyoruz ki meme kanserlerinin %50'inden fazlasında bu risk faktörlerine rastlanmamaktadır.

Meme kanseri riskinin belirlenmesi gelecekte bu hastalığa yatkalanma riski yüksek olan sağlıklı kadınların seçilmesi demektir. Kişisel meme kanseri riskinin belirlenmesinde öncelikle yukarıda bahsedilen risk faktörlerinin iyi sorgulanması gerekir. Bunlar arasında özellikle bilinen BRCA 1/2 öyküsü, meme veya over kanseri olan birinci derece akraba varlığı, daha önce toraks bölgesine radyoterapi, LKİS öyküsü ve aile öyküsü ile birlikte atipik hiperplazi varlığı özellikle yüksek riski ifade eder ve bu kadınlarda risk azaltıcı tedaviler gündeme gelmelidir.

Meme kanseri riskini hesaplamak üzere bazı matematiksel risk değerlendirme modelleri geliştirilmiştir (Gail Modeli, Claus Modeli, Ford Modeli, BRCAPro, Bodian, Myriad, Tyrer-Cuzick, Manual Model, Rosner-Colditz, Couch Modeli, Hultson Murday Modeli, vb). Bunlar arasında en fazla kullanılanlar modifiye Gail modeli, Claus modeli ve BRCAPro'dur. Modifiye Gail modeli bilgisayarlı multivaryans lojistik regresyon analizidir; yaş, ırk, menarş yaşı, ilk tam dönem hamilelik yaşı veya nulliparite, meme kanseri olan birinci derece akraba sayısı, daha önceki meme biyopsilerinin sayısı ve meme biyopsi sonuçlarını dikkate alarak gelecekteki meme kanseri riskini hesaplar.

Bu modellerin de kendi içerisinde bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Örneğin en çok kullanılan modifiye Gail model gen mutasyonu olan veya güçlü meme veya over kanseri aile öyküsü olan hastalarda riski olduğundan daha az olarak hesaplar, toraks bölgesine radyoterapi almış olanlarda da riski değerlendirmede yetkin değerildir. Bir diğer önemli nokta da, en fazla kullanılan yöntem olan modifiye Gail modelinin bile Avrupa'lı kadınlarda geçerliliğinin net olarak kanıtlanamamış olmasıdır. Dolayısıyla Türk kadınlarında bu risk hesaplama yöntemlerinin geçerliliğinin değerlendirilmesinde büyük yarar vardır.

Bu hesaplamalara göre risk azaltıcı tedavilere yönlendirilecek olan hastalarda etkinlik- yarar analizinin yapılması gerekir.

Yüksek riskli hastada risk azaltıcı tedaviler

Meme kanseri açısından yüksek risk grubuna giren kadınlar için bazı risk azaltıcı yöntemler tanımlanmıştır ve uygulanmaktadır. Risk azaltıcı tedavilerin genel olarak amacı; i) Kanserden korunma, ii) Sağkalım avantajı ve iii) Hayat kalitesinde artış sağlamaktır.

Bu amaca yönelik olarak tanımlanmış olan yaklaşımlar:

1. Yaşam biçiminde değişiklik yapılması (?)
2. Yakın izlem (Tarama)
3. İlaçla önleme (Kemoprevansiyon)
4. Cerrahi
 - a. Risk azaltıcı mastektomi
 - b. Risk azaltıcı ofektomi

Bazı yaşam tarzı özelliklerinin (obezite, fazla alkol alımı ve bazı tip hormon replasman tedavileri gibi) meme kanseri açısından risk faktörleri veya artmış risk için belirteçler olduğu yönünde kanıtlar vardır. Ancak, yaşam tarzında yapılacak değişiklikler ile meme kanseri riskinde azalma olması arasındaki ilişki kesin olarak gösterilememiştir.

Yüksek Riskli Hastada Meme Kanseri Taraması

Meme kanserinin mamografi ile taranması ilk olarak 1960'lar da İsveç'te yapılan alan bazlı çalışmalarla başladı. Bu çalışmaların meme kanserini mamografik taramalarla erken yakalanabileceğinin göstermesi üzerine dünyada toplam sekiz adet randomize meme kanserinin mamografi ile taranmasına yönelik çalışma yapıldı. Bu çalışmaların sonucunda meme kanserinin mamografik taramalarla erken yakalanabileceği ve meme kanserinden ölümlerin azaltılabileceği gösterildi. Bu gelişmeler sonucunda dünyanın çeşitli yerlerinde meme kanseri tarama rehberleri yayınlandı ve meme kanseri tarama programları geliştirildi. Bütün bu gelişmeler sonunda meme kanserinin mamografi ile taranmasının yaygınlaşması neticesinde 2000 yılına kadar artmakta olan meme kanserine bağlı ölümlerde, taramanın yaygın olarak uygulandığı ülkelerde meme kanserine bağlı ölümler azalmaya başladı. Bu azalmada taramanın katkısı 2/3 iken tedavi edici yöntemlerdeki gelişmelerin etkisi 1/3 olarak hesaplanmaktadır.

Meme kanseri tarama rehberleri o güne kadar elde edilen bilimsel gerçekler ışığında hazırlanan ve meme kanseri taraması ile meme kanserinden ölümleri azaltmayı amaç edinen tarama rehberleridir. Tarama rehberlerinin hazırlanmasında ana amaç tıbbi pratiğin bilimsel veriler çerçevesinde hasta yararına düzenlenmesini (good medical practice) sağlamaktır. Bilimsel verilerin yanlış yorumlanması ile hasta zararının minimize edilmesi de tarama programlarının amaçlarındandır. Tarama rehberleri hazırlanırken ülke veya toplumun kaynaklarının, bu önerileri yerine getirip getiremeyeceğine bakılmaz. Örneğin ABD'de ACR'nin yayınladığı, 2004 yılında 10. revizyonu yayınlanan meme kanseri tarama rehberi bunun en iyi örneğidir. Bununla birlikte ABD toplumunun meme kanseri için taranması amacı ile hiçbir tarama bütçesi ayırmamaktadır. ABD de devlet otoritesi sadece tarama yöntemlerinden mamografinin kalitesi için düzenleyici rol oynamaktadır. ABD meme kanseri taraması ödeme sistemi olarak fırsatçı (opportunistic) tarama şeklinde düzenlenmiştir. Rehberlerde tarama yöntemleri belli bir yaş grubundaki tüm nüfusa önerilebileceği gibi yüksek riskli hasta durumunda olduğu gibi belli subgruplara da önerilebilir.

Tarama programları ise ülke kamu otoritesinin veya kamusal görev üstlenmiş bir takım kurumların düzenlediği fayda maksimizasyonunun amaçlandığı, ana çerçevesi mevcut kaynaklar ile belirlenen tarama faaliyetleridir. Burada amaç bilimsel verilerin dışına çıkmadan, parasal, ekipman ve insan kaynaklarının sınırları içinde en çok fayda gören subgrubun sosyal devlet ve sosyal kurum faydası ön planda tutularak taranmasıdır. Sosyal devlet anlayışının daha belirgin olduğu Avrupa da ise meme kanseri taramaları genellikle kamunun önderliğini yaptığı meme kanseri tarama programları çerçevesinde yapılmaktadır. Ancak bu ülkelerde de sunulan tarama programları çerçevesi dışında kalan durumlarda fırsatçı (opportunistic) taramalar bireyin istekleri çerçevesinde ücretli veya ücretsiz yapılabilir.

Karma bir sağlık sistemi bulunan Türkiye'de ise devletin ve diğer kamusal kurumların görevi tarama programlarını organize etmek iken, bizim görevimiz ise bilimsel veriler ışığında en iyi ve güncellenmiş tarama rehberlerini hazırlamaktır. Tabii ki ulusal tarama programı ile rehber örtüşmeyecektir, örtüşmesi de beklenemez.

Yüksek riskli hasta grubu için hazırlanan bu tarama rehberi bir öneri niteliğinde olup ekonomik, sosyal şartlar ve hastanın kişisel sebepleri nedeniyle değiştirilebilir. Bu rehber ayrıca hangi durumlarda radyolojik yöntemlerin meme kanseri taraması amacıyla kullanılmaması gerektiğini de belirtmekte olup bu radyolojik yöntemlerin gereksiz kullanımını önlemeyi de amaçlamaktadır. Bilimsel verilerin değişmesi ile bu rehberde de gerekli değişikliklerin yapılması kaçınılmazdır.

Görüntüleme yöntemleri ve tarama: Meme kanserinde kadın popülasyonunun mamografi (MG) ile yılda bir yapılan taramanın etkinliği kanıtlanmıştır. Bu nedenle yüksek risk grubunda yapılan çalışmalarda MG'nin süresinin erkene çekilmesi, sıklığının artırılması ve diğer görüntüleme yöntemlerinin MG'ye eklenmesinin fayda/

zararları tartışma konusu olmaktadır. Bir çok bilimsel veri nedeniyle meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadın popülasyonunun daha erken yaşlarda MG ve/veya ilave olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (US) ile taranabileceği düşünülmektedir. Yüksek riskli popülasyonda MG'ye ilave olarak yapılacak US ve MRG'nin etkinliği çeşitli araştırmalarda sorgulanmıştır (97-101). Daha önceki yıllarda meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlarda MG, US ve MRG'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda yüksek maliyete rağmen duyarlılık ve seçiciliği en yüksek yöntem MRG'dir. Bu çalışmalarda yüksek riskli hasta grubunda MRG'nin sensitivitesi %77-100, MG'nin sensitivitesi % 13-40, US'nin sensitivitesi %13-33 arasında değişmektedir (97-99). Yüksek riskli hasta grubunda yapılan tarama çalışmalarında US'nin diagnostik kazancının MRG'ye göre düşük olduğu gösterilmiştir.

Mamografi ve yüksek riskli hasta taraması: Amerika'da "The American Cancer Society, American College of Radiology, American College of Surgeons, American Academy of Family Practice, and American College of Obstetrics and Gynecology" toplulukları kadın popülasyonda yıllık mamografik taramanın 40 yaşında başlatılmasını tavsiye etmektedir. Pek çok Avrupa ülkesinde ise taramaya 50 yaşında başlanılmaktadır.

Yüksek riskli kadın popülasyonunda mamografik tarama başlangıç yaşı hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Araştırmacılar meme kanseri açısından ailesel risk taşıyan olgularda 40 yaşından önce taramanın başlatılmasını önermektedirler. En büyük subgrubu oluşturan I. derece akrabasında meme kanseri bulunanlar için, I.derece akrabada meme kanserinin tanımlandığı yaştan 10 yıl önce taramanın başlatılmasını önerilmektedir (102).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyon geni taşıyıcılığı bilinen veya şüpheli olan kadınlarda meme kanseri için yüksek risk mevcuttur. BRCA mutasyon geninin yokluğunda 30 yaşın altında kadınlarda meme kanseri olasılığı ihmal edilebilecek kadar düşüktür. Bu yüzden BRCA pozitif olmayan yüksek riskli kadınlarda meme kanser taramasının alt limit 30 yaş olarak bildirilmiştir. Çalışma serilerinde genç popülasyonun erken yaşlarda mamografiye bağlı yüksek doza maruz kalmaması için, mamografik tarama 20'li yaşlarda önerilmemektedir (103). BRCA1 taşıyıcıları arasında 20'li yaşlardaki meme kanseri gelişme riski, aile hikayesi olmayanlarda 40'lı yaşlardaki kadınların taşıdığı riskten daha fazladır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberinde BRCA1 için taramaya 25'li yaşlardan itibaren başlanmasını önermektedir (104).

Özetleyecek olursak; i) I.derecede akrabasında meme kanseri tanısı konulan yaştan 10 yıl önce başlanmalıdır. Fakat bu 30 yaşın altında olmamalıdır. Tek istisnası bilinen veya şüphelenilen BRCA taşıyıcılığı durumudur. ii) Meme kanseri tanısından sonra hangi yaşta olursa tarama başlanmalıdır. iii) Meme koruyucu cerrahi geçiren olgularda radyasyon terapisinden 6. ay sonra taramaya başlanır, ilk 2 yıl boyunca istenirse 6 aylık bir tarama yapılabilir, sonra yıllık taramaya dönülür (105). iv) Herhangi bir nedenle yapılan meme biyopsisi sonucu lobuler intraepitelial neoplazi veya atipik

duktal hiperplazi gelenlerde taramaya başlanır (105). v) Bilinen veya şüphelenilen BRCA2 taşıyıcısı olanlarda 25-30'lu yaşlarda taramaya mümkün olduğu kadar erken başlanır. BRCA1 taşıyıcılığı bilinen veya şüphelenilen grupta mümkün olduğuca erken olmak üzere genellikle 25'li yaşlarda taramaya başlanır. vi) Göğüs ve mediasten bölgesinden radyasyon terapisi alan olgularda radyoterapi sonrası 8. yılda veya 25 yaşla birlikte (hangisi geç olursa) taramaya başlanır (106).

Randomize kontrollü çalışmalarda mamografik taramada üst sınır olarak 70-74'li yaşlar alınmıştır (107). Mamografik taramanın mortaliteye faydası başlangıçtan 5-7 yıl sonra görülmektedir. Bundan dolayı yıllık mamografik tarama yaşam beklentisinin 5-7 yıldan fazla olduğu sürece devam ettirilmelidir. Tarama programları Amerika ve İngiltere'de 64'lü yaşta, İsviçre'de ise 59'lu yaşlarda bitmektedir. Ortalama yaşam beklentisi 80 yaşına ulaşanlarda 8.6, 85 yaşına ulaşanlarda 5.9 ve 95 yaşına ulaşanlarda 4.8 yıldır (108). Bu yaşam beklentileri ile mamografik taramanın 90'lı yaşlara kadar devam ettirilebileceği belirtilmektedir (104). 69 yaştan sonra rutin taramanın sıklığının azaltılabileceği belirtilmekte, 69 yaşın üstünde tarama hastanın başka bir komorbiditesi olmadığı hallerde 1-2 yılda bir tavsiye edilmektedir. Yüksek riskli hasta grubu içinde bu genel prensipler geçerlidir.

Ultrasonografi ve yüksek riskli hasta taraması: 1990'lı yılların başlarına kadar US sadece memedeki lezyonların solid/kist ayrımında kullanılmaktaydı (109-110). Günümüzde; yüksek frekanslı problemler (7.5-10 MHz) kullanımı ve artan bilgi ve beceriye bağlı olarak US; tek başına veya MG'ye ilave olarak meme görüntülenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. US, çeşitli uluslararası rehberlerde (guideline) tarama için MG'ye ek inceleme olarak önerilmekle birlikte, meme kanseri taramasında primer modalite olarak tek başına önerilmemektedir (111-113). Yoğun memelerde MG'de yalancı negatiflik oranı fazladır (114-116). Daha da ileri olarak mamografik dansite, meme kanseri için bağımsız ve kuvvetli bir risk faktörüdür (117). Özellikle dens memeli kadınlarda tek başına kullanılan MG'ye göre US+MG kullanımının meme kanser saptama oranını artırdığı bildirilmektedir (118,119).

Son zamanlarda yapılan çok merkezli [American College of Radiology Imaging Network National Breast Ultrasound Trial (ACRIN 6666)] çalışmasının sonuçları bu hususta önemlidir (120). Prospektif ACRIN çalışmasına 3 ülkeden 14 merkez katılmış olup 1. yıl sonuçları yakın zamanda açıklanmıştır. Çalışma için farklı merkezlerdeki US yapan uzmanlar önceden eğitilmiş ve çalışmaya başlanmadan önce yeterlilik testlerinden geçmişlerdir. ACRIN 6666 çalışmasında, meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadın popülasyondaki dens memeli olgularda mamografiye ilave olarak yapılan US'nin, tek başına yapılan MG'ye göre meme kanser saptama oranını artırdığı gösterilmiştir. Buna göre eş zamanlı kombinelenen MG+US, tek başına yapılan MG'ye göre her 1000 yüksek riskli kadında ilave olarak 1.1-7.2 kanser saptamaktadır. Ancak yanlış pozitiflik oranında da artış belirgin izlenmiştir. US ile taramada başlıca kısıtlılıklar: yalancı pozitiflik çokluğu, ilave ek çekim ve biyopsilere neden olması, kullanıcı bağımlılığı, cihaz kalitesi, çekim

Tablo 2. Mamografiye ilave olarak meme kanserinin MRG ile taranması rehberi.

Yıllık MRG tarama önerilen grup (non-randomize çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar ile kanıtlanmış)

BRCA mutasyonu taşıyanlar

Birinci derece akrabalarda BRCA taşıyıcılığı bulunan, ama test edilmemiş kişiler

Meme kanseri gelişme riski tüm yaşam süresince %20-25'den daha fazla olanlar (aile hikayesine dayanan istatistik modellerle)

Yıllık MRG tarama önerilen grup (ekpert konsensüs düşüncesi temelinde)

10-30'lu yaşlar arasında göğüs bölgesine radyasyon terapisi anemnezi mevcut olgularda (hodgkin hast. gibi)

Li-Fraumeni sendromu olanlar ve 1. derece akrabaları

Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu olanlar ve 1. derece akrabaları

MRG tarama yapılıp yapılmayacağına dair yeterli kanıt olmayan grup

Meme kanseri gelişme riski tüm yaşam süresince yaklaşık %15-20 olması (aile hikayesine dayanan istatistik modellerle)

Lobüler karsinoma in situ veya atipik lobuler hiperplazisi olanlar

Atipik duktal hiperplazi olanlar

Yoğun dens veya heterojen mamografik dansiteli olgular

Meme kanseri hikayesi olan kadınlar veya duktal karsinom in situ hikayesi taşıyan olgular

MRG tarama önerilmeyen grup (ekpert konsensüs düşüncesi temelinde)

Meme kanseri gelişme riskinin %15'ten az olması

süresi, maliyet sorunlarıdır. ACRIN 6666 ilk sonuçları US'nin yüksek riskli popülasyonda meme kanser saptama oranını artırmakla birlikte henüz MRG gibi tarama için tavsiye edilmemektedir. US tarama tüm kadın popülasyonda önerilmediği gibi MRG'nin önerildiği yüksek risk taşıyan kadınlarda MRG'ye ilave olarak veya MRG'nin yerine önerilmemektedir. Yüksek riskli hasta grubunda MRG yi tolere edemeyen hastalara önerilebilir.

Ülkemiz şartlarında MG ye ek olarak US'nin yüksek riskli ve dens meme yapılı hastalarda meme kanseri taramasına eklenmesi; özellikle MRG standartları tam oturmamış ve MRG rehberliğinde yapılan biyopsilerin sınırlı kalması nedeniyle, yanlış pozitifliklerinin yüksek olduğu ve gereksiz biyopsi oranını artırdığı bilinmesine rağmen düşünülebilir.

Manyetik rezonans görüntüleme ve yüksek riskli hasta taraması: Mamografinin meme kanserini erken evrede yakalayabileceği, uygun tanı ve tedavi metotları ile meme kanserinden ölümlerin azaltılabileceği gösterilmiştir. Yüksek riskli hasta grubunda ise diğer görüntüleme yöntemleri meme kanserinin erken yakalanmasına katkıda bulunabilir. Özellikle mamografinin etkinliğinin düşük olduğu 40 yaş ve altı grupta MRG meme kanserinin erken yakalanmasını sağlayabilir.

Yüksek riskli hasta grubunda MRG'nin MG'ye ilave edilmesinin katkılarını değerlendirmek üzere randomize prospektif çalışmalar Avrupa ve ABD de 1990'ların ortalarından başlayarak yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında US ve klinik muayene de tarama programında değerlendirilmiştir (120-124). Bu bilgilerin ışığında şu ana kadar meme kanserinin mamografiye ilave olarak MRG ile taranmasına yönelik yayınlanmış geniş kapsamlı tek rehber 2007'de yayınlanan Amerikan Kanser Derneğinin (ACS) hazırladığı meme kanserini MRG ile taranması rehberidir. Bu rehberin hazırlanmasına ABD Avrupa ve Kanada'dan uzmanlar katkıda bulunmuşlardır. ACS'nin rehberi şu ana kadar belirgin bir muhalefetle karşılaşmamış olup genel kabul görmektedir. Bu bölüm ACS yayınladığı meme kanserinin mamografiye ilave olarak MRG ile

taranması rehberini temel kaynak almıştır (125).Kontrastlı meme MRG'nin meme yüksek riskli hastalarda meme kanserini yakalamada yüksek sensitiviteli bir test olduğu bildirilmekle birlikte, spesifitesi kaynaklar arasında farklılıklar göstermektedir. Avrupa, Amerika ve Kanada'da yapılan altı ayrı çalışmada yüksek riskli hasta gruplarında MRG'nin sensitivitesi %71-100 arasında bulunurken, aynı çalışmalarda mamografinin sensitivitesi %16-40 arasında bulunmuştur. Bu çalışmaların bazılarında dahil edilen sonografik taramanın sensitivitesinde mamografi ile paralellik göstermektedir. MRG'nin sensitivitesinin gelecekte radyologların bilgi düzeyinin ve teknolojik ilerlemelerin etkisi ile artması da beklenmektedir.

MRG ile meme kanseri taraması yapacak merkezlerin MRG rehberliğinde meme biopsisi de yapabilecek donanımda olmaları sadece MRG da gösterilen lezyonların histolojik tanısına varabilmek için şarttır.

Meme MRG pahalı bir tetkik olması, yaygın olarak yapılamaması, değerlendirebilecek yeterli uzman bulunmaması ve tüm tarama testleri gibi yüksek sensitivitedeki testlere eşlik eden yalancı pozitifliklerin zararlı etkilerinin azaltılması amacıyla sadece yüksek risk grubundaki hastalara tavsiye edilmektedir.

Bu rehberde verilen önerilerin bir kısmı bilimsel kanıtlara dayanırken bir kısmı ise uzman görüşlerine dayanmaktadır. Rehberin önemli bir özelliği de MRG'nin tarama amaçlı kullanılması gereken hasta grubunu belirterekten yanlış kullanımların önünü almasıdır. Kanaatimizce yüksek riskli hastada meme kanserinin MRG ile taraması için ACS tarafından geniş bir katılımı hazırlanan ve genel kabul bu rehber ülkemiz içinde en geçerli rehberdir (Tablo 2).

Risk azaltıcı medikal tedavi (kemoprevensiyon) endikasyonları, uygulamaları ve takip

Meme kanseri riskini azaltan ilaçlar sadece 35 yaş ve üzeri kadınlarda önerilir.

Tamoksifen ile yapılmış çalışmalar: Tamoksifen, bir selektif östrojen reseptör modölatörü olup, meme kanseri tedavisinde etkili bir ajan dır. Randomize kontrollü adjuvan çalışmaların meta-analizine göre, karşı taraf ikinci primer meme kanseri gelişme sıklığında azalma gözlenmiştir (126-129). "Early Breast Cancer Trialists" meta-analizinde de, östrojen reseptörü (ER)-pozitif veya ER durumu bilinmeyen meme kanserli hastalarda, 5-yıllık karşı taraf ikinci primer meme kanseri gelişme riskinde belirgin bir azalma rapor edilmiştir (130).

NSABP Meme Kanseri Prevansiyon Çalışması [BCPT (P-1)]: NSABP P-1 çalışması, 60 yaş ve üzeri sağlıklı kadınlarda veya 5-yıllık kümülatif meme kanseri gelişme riski %1.7 veya üzeri olan 35 ile 59 yaş arasındaki kadınlar veya lobüler karsinoma insitu (LCIS) öyküsü olan kadınlarda, 5 yıl tamoksifen 20mg/gün tedavisinin test edildiği plasebo-kontrollü-çift kör randomize bir çalışmadır (131). Çalışmanın esas amacı invazif meme kanseri sıklığını araştırmak, tromboembolik olaylar, kardiyovasküler olaylar, kemik kırıkları, endometrial kanser, non-invazif meme kanseri ve meme kanseri mortalitesi ise ikincil amaçlar olarak belirlenmiştir. İlk sonuçlar, 1998'de ve daha sonra 7-yıllık takip sonuçları yayınlanmış ve plasebo kolundakilerin yaklaşık üçte biri tamoksifen almaya başlamışlar (132). P-1 çalışması, meme kanseri riski artmış 35 yaş ve üzeri sağlıklı kadınlarda, %49'luk bir risk azalması sağladığı gösterdi. Risk azalmasının tüm yaş gruplarında da gözlendi (131). Bu çalışmanın 7-yıllık takip sonuçlarına göre, meme kanseri riskinde %43'lük bir risk azalma rapor edilmiştir (132). Atipik hiperplazili kadınlardaki invazif meme kanseri riskindeki azalma daha dikkat çekicidir (ilk rapordaki risk oranı:0.14; % 95 güvenlik aralığında (GA), 0.03-0.47) iken, 7-yıllık takip sonundaki risk oranı:0.25; % 95 GA, 0.10-0.52). Tamoksifenin diğer bir faydası da kemik kırıklarındaki azalmadır. Bununla beraber, major toksisiteler arasında, sıcak basmaları, postmenopozal kadınlarda endometrial kanser ve katarakt gelişimi yer almıştır.

Yine BCPT çalışmasındaki hastaların bir alt grubu olan BRCA1/2 mutasyonlu hastalarda ise, sadece BRCA2 mutasyonu olan hastalarda, plaseboya göre tamoksifenin meme kanseri riskinde %62'lik bir azalmaya neden olduğu görölmüştür (risk oranı:0.38; %95GA, 0.06-1.56). Bu durumu, BRCA2 mutasyonu olanlarda daha sık hormon reseptörü-pozitif meme kanseri gelişme riskinin varlığı ile açıklamak mümkündür (133). BCPT çalışmasının sonuçlarına göre, artmış meme kanser riski olan kadınlarda tamoksifen kullanımı kabul edilmiştir.

Tamoksifen'in Avrupa Çalışmaları: Üç çalışma vardır. Bunlardan Royal Marsden Hastanesi çalışmasında, aile öyküsü bulunan artmış meme kanseri riskine sahip 30-70 yaşları arasındaki kadınlarda, tamoksifenin plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, hormon replasman tedavisi alıyor olmak veya çalışma esnasında yeni hormon replasman tedavisi başlanmasına da izin verilmiştir. Toplam 2471 kadının katıldığı bu çalışmanın üç farklı zamanda yapılmış değerlendirmelerinde, meme kanseri gelişme sıklığı bakımından bir fark gözlenmemiş olmasına rağmen, sadece tedavinin hormon reseptörü-pozitif meme kanseri gelişme riskinde, tamoksifen leyhinde anlamlı bir azalma rapor edilmiştir (risk oranı:0.61; %95GA, 0.43-0.86; P=0.005) (134-136).

Diğer bir çalışma ise, İtalyan Tamoksifen Prevansiyon Çalışması olup, önceden histerektomi geçirmiş 35-70 yaşlar arasındaki toplam 5408 kadın 5 yıl tamoksifen veya plasebo almak için randomize edilmiştir. Hastaların hormon replasman tedavisi almalarına izin verilmiştir. Bu çalışmanın erken, ileri ve çok daha geç dönem takip sonuçlarına göre, genel olarak meme kanseri gelişme riski bakımından bir fark görölmemiştir. Tromboembolik olaylar tamoksifen kolunda daha fazla gözlenmiştir. Bu çalışmada da hormon reseptör durumu ve doğurlanlık durumuna göre yapılan alt grup incelemede, tamoksifen alanlarda meme kanseri riski daha düşük olduğu gösterilmiştir. Genelde meme kanser gelişme riski üzerine tamoksifenin etkisinin olmamasının olası nedenleri arasında, çalışma sırasında hormon replasman tedavisine izin verilmesi ve daha düşük riskli popölyasyonun da çalışmaya dahil edilmesi sayılabilir (137-139).

Üçüncü Avrupa çalışması olan IBIS-I'de artmış meme kanser riskine sahip 35-70 yaşları arasındaki toplam 7152 kadın 5 yıl tamoksifen veya plasebo almak için randomize edilmiştir. Tamoksifen kolunda meme kanseri (invaziv veya insitu duktal karsinom) riskinde %32'lik azalma sağlanmıştır (P=0.013). Tromboembolik olaylar ve tüm ölümler tamoksifen kolunda daha fazla gözlenirken, endometrial kanser riskindeki artış anlamlı bulunmamıştır. Daha sonra yapılan 96 aylık takip sonuçlarına göre, tamoksifen kolundaki meme kanseri relatif riskin plaseboya göre, %73 (%95 GA, 0.58-0.91; P=0.004) (140,141). ER-negatif invaziv meme kanseri bakımından iki grup arasında fark yokken, tamoksifen kolunda ER-pozitif invaziv meme kanserinde %34'lük risk azalması saptanmıştır.

Tamoksifen Önerileri: NCCN, modifiye edilmiş Gail modeline göre 5-yıllık meme kanseri gelişme riski ≥ 1.7 olan, 35 ve üzeri yaşındaki pre- ve post-menopozal sağlıklı kadınlarda veya önceden lobüler karsinoma insitu öyküsü olan kadınlarda, meme kanser riskini azaltmada bir seçenek olarak tamoksifen (20 mg/gün) önermektedir (Kategori 1). Premopozal kadınlarda tamoksifenin kullanımının risk/fayda oranının biraz daha iyi olduğu belirtilmesine (kategori 1) rağmen portmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımının risk/fayda oranını yaşa, uterusun varlığına veya diğer komorbid durumlara bağlı olduğu ifade edilmektedir.

Raloksifen ile yapılmış çalışmalar: Raloksifen ikinci nesil bir selektif östrojen reseptör modölatörü olup, tamoksifenden farklı yapıdadır ve benzer antiöstrojenik etkinlik ve daha az endometrial yan etkiye sahiptir. 2007'de, FDA tarafından hem osteoporozlu kadınlarda hem de meme kanseri gelişme riski yüksek postmenopozal kadınlarda, meme kanserini düşürmek için kullanımına izin verilmiştir.

MORE çalışması: MORE çalışması, osteoporozlu postmenopozal kadınlarda 3-yıllık raloksifen kullanımının kırık riskini azaltıp azaltmayacağını araştırmıştır. Postmenopozal 31-80 yaşlarındaki 7705 kadın, plasebo, veya 3-yıllık 60 mg/gün raloksifen veya 120 mg/gün raloksifen almaya randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda,

raloksifen kullanımının plaseboya göre, kemik mineral dansite-
sinde artışa ve kemik kırıklarında risk azalmasına neden olduğu
saptanmıştır. Kırk aylık takip sonrasında, plaseboya göre, raloksi-
fen alanlarda relatif invaziv meme kanseri riski 0.24 saptanmıştır.
ER-pozitif meme kanseri riskinde daha belirgin bir azalma (relatif
risk:0.10) görülmesine rağmen, ER-negatif meme kanseri riskinde
plaseboya göre anlamlı bir fark görülmemiştir (142,143). NSABP
BCPT çalışmasındaki kadınlara göre, MORE çalışmasındaki kadın-
lar daha yaşlı ve daha az meme kanseri gelişme riski taşıyan kadın-
lar olması da önemli bir ayrıntıdır. Raloksifen yan etkileri arasında
sıcak basmaları, grip-benzeri sendrom, endometrial kavite sıvı, pe-
riferik ödem ve bacak krampları görülmüştür. Derin ven trombo-
zu ve akciğer embolizmi raloksifen kolunda daha fazla görülürken,
endometrial kanser riskinde artış görülmemiştir.

CORE çalışması: MORE çalışmasının erken sonuçlarına göre ikincil
hedeflerden olan meme kanser gelişme riskini azaldığı görülme-
si üzerine, çalışmaya devam edilerek CORE adını almıştır. Bu ça-
lışmada, postmenopozal osteoporozlu kadınlara, ilave 4 yıl daha
raloksifen verilmesinin invaziv meme kanser riskini azaltıp azalt-
mayacağı amaçlanmıştır. Dört-yıllık raloksifen kullanımın plasebo-
ya göre, invaziv meme kanser gelişme riskinde %59'luk bir azal-
ma gözlenmiştir (HR:0.41; %95GA, 0.24-0.71). Raloksifen plasebo-
ya göre, ER-pozitif meme kanseri gelişme sıklığında %66 (HR:0.34;
%95GA, 0.18-0.66) bir azalma sağlarken, ER-negatif meme kanseri
gelişme riskinde bir iyileşme görülmemiştir (144). Her iki çalışmayı
da birlikte değerlendirildiğinde, plaseboya göre raloksifen kolun-
da invaziv meme kanseri gelişme sıklığında %66'lık bir azalma sap-
tanmıştır (HR:0.34; %95GA, 0.22-0.50). Sekiz-yıllık raloksifenin, pla-
seboya göre, ER-pozitif invaziv meme kanseri gelişme sıklığında
%76 azalma gözlenmiştir (HR:0.24; %95GA, 0.15-0.40). Maalesef,
raloksifen non-invaziv meme kanseri gelişme sıklığında bir azal-
ma sağlayamamıştır. Yan etkiler bakımından CORE ve MORE çalış-
maları birbirine benzer olarak bulunmuş olup, raloksifen alanlar-
da tromboembolizm ve endometrial yan etkiler fazla görülmekle
beraber anlamlı bulunmamıştır. Sıcak basmaları ve bacak kramp-
ları ilk dört yılda (MORE) anlamlı olarak raloksifen alanlarda faz-
la görülmüştür.

STAR çalışması: MORE çalışmasında, raloksifenin meme kanseri
riskinde bir azalma sağlamasından sonra, tamoksifenle raloksife-
nin kıyaslanmasını zorunlu hale gelmiştir. NSABP STAR (P-2) çalış-
masında, 35 yaş ve üzeri yaştaki modifiye Gail risk modeline göre
invaziv meme kanseri riski artmış toplam 19747 postmenopo-
zal kadın tamoksifen veya raloksifen kollarına randomize edildi.
Çalışmanın esas amacı invaziv meme kanseri gelişme sıklığı, diğer
amaçları ise yaşam kalitesi, non-invaziv meme kanseri sıklığı, derin
venöz trombozu, pulmoner embolizm, serebrovasküler olay, kata-
rakt ve ölüm oranlarının kıyaslanması olarak planlanmıştır (145).
Dört-yıllık takip sonucuna göre, her iki kol arasında (tamoksifen 20
mg/gün, veya raloksifen 60 mg/gün) invaziv meme kanseri sıklı-
ğı bakımından fark bulunmamıştır. Lobüler karsinoma insitu veya
atipik hiperplazi öyküsü olanlarda, raloksifenin tamoksifen kadar
invaziv meme kanseri sıklığını azalttığı görülmüştür. Sonuç ola-
rak, raloksifenin invaziv meme kanseri gelişme riskini, tamoksifen

kadar azalttığı gösterilmiştir. Endometrial kanser gelişme sıklığı
bakımından da anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tromboembolik
olaylar ve katarakt gelişimi raloksifen kolunda daha az görülürken,
serebrovasküler olay, iskemik kalp hastalığı ve kemik kırıkları bakı-
mından iki kol arasında fark saptanmamıştır. Yaşam kalitesi heriki
kol da benzer bulunmuştur.

RUTH çalışması: Koroner arter hastalık riski artmış postmeno-
zal kadınlarda raloksifene karşılık plasebo randomize çalışması-
dır. Bu çalışmada, Gail modeline göre, kadınların sadece yaklaşık
%40'ında artmış invaziv meme kanseri riski olmasına rağmen, in-
vaziv meme kanseri sıklığı da, esas hedeflerdendi. Yaklaşık 5-yıl-
lık maruziyet ve takip sonucunda, raloksifen kolunda kardiyovas-
küler olaylarda bir azalma saptanmazken, invaziv meme kanseri
sıklığında %44'lük bir azalma gözlenmiştir (HR:0.56; %95GA, 0.38-
0.83). ER-pozitif invaziv meme kanseri sıklığında, raloksifen kolun-
da %55'lik bir azalma varken non-invaziv meme kanserinde bir
fark saptanmamıştır (146,147).

Raloksifen Önerileri: NCCN, modifiye Gail modeline göre 5-yıllık in-
vaziv meme kanseri gelişme riski %1.7 ve üzeri olan, 35 ve üze-
ri yaşındaki postmenopozal sağlıklı kadınlarda, veya lobüler kar-
sinoma in situ öyküsü olanlarda, meme kanseri riskini azaltmak
için raloksifen 60 mg/gün kullanımını önermektedir (kategori 1).
Bu endikasyondaki risk/fayda oranını, yaş ve komorbid durumlar
etkilemektedir. BRCA1/2 mutasyonu taşıyıcılarında, önceden to-
rasik radyoterapi alanlarda raloksifenin etkilerin ait bir veri olma-
dığı için, bu durumlarda kullanım kategorisi 2A olarak önerilmek-
tedir. Premenopozal kadınlarda etkinliği bilinmediği için raloksi-
fen önerilmemektedir. Meme kanser riskini azaltmada raloksifenin
etki ve güvenliliği üzerine etnik ve irksal farklılıkların etileri bilin-
memektedir.

Aromataz inhibitörleriyle yapılmış çalışmalar: Aromataz in-
hibitörlerinin, postmenopozal invaziv meme kanserli kadın-
larda adjuvan amaçlı kullanımıyla ilgili klinik çalışmalar var-
dır. İlk çalışma olan, ATAC çalışmasında invaziv meme kanser-
li postmenopozal kadınlarda adjuvan amaçla tamoksifene karşı
tamoksifen+anastrozole karşı anastrozol çift-kör randomizasyon
yapılmıştır (148). Karşı memede ikincil meme kanseri görülmesi
esas amaç olarak alınmıştır. Sadece ilk primer tümörü ER-pozitif
olanlarda, adjuvan anastrozolün karşı memede ikincil meme kan-
seri gelişme riskini azalttığı saptanmıştır (OR:0.56; %95GA, 0.32-
0.98; P=0.04)(149). Yine, tamoksifen sonrası ardışık ekzemastan
veya letrozol uygulamalarında da karşı memede kanser gelişme
riskinde benzer azalmalar saptanmıştır (150,151).

Sonuç olarak, sağlıklı kadınlarda meme kanseri riskini azaltmak
amaçlı aromataz inhibitörü kullanımı, veri olmadığı için, önerilme-
mektedir.

Risk azaltıcı cerrahi tedavi uygulamaları

Meme kanseri riskini azaltmak için yapılan meme dokusu ab-
lasyonunu daha doğru anlatan terim "risk azaltıcı mastektomi"

olmalıdır. Ancak tüm dünyada yaygın kullanılan terim "proflaktik mastektomi"dir. İki biçimde uygulanmaktadır: 1) meme kanseri riski yüksek hastalarda bilateral proflaktik mastektomi (BPM) ve 2) bir memesinde kanser olan hastaların karşı memesine yapılan kontralateral proflaktik mastektomi (KMP).

Bilateral proflaktik mastektomi: BPM genellikle eşzamanlı meme rekonstrüksiyonu ile birlikte ve nipple-areola kompleksinin korunduğu subkütan mastektomi biçiminde uygulanır. Subkütan mastektomide, nipple-areola kompleksinin dışında kalan derinin altında, özellikle de hastanın derialtı yağ dokusu kalırsa son derece az meme dokusu kalır. Ancak areolanın pigmente derisi, meme dokusunun deriye en yakın olduğu yerdir. Nipple areola kompleksi korunduğunda, altında ince meme dokusu şeridi kalır.

Nipple-areolanın çıkartıldığı deri koruyucu mastektomide, rekonstrüksiyon kitlesini örtmeye yetecek kadar meme dokusu korunur. Nipple-areola kompleksi çıkartıldığı için meme kanseri riski çok daha azdır, ancak kozmetik sonuç kötüdür, hasta isterse, nipple-areola rekonstrüksiyonu yapılmalıdır. Bu girişim meme kanseri tedavisinde eşzamanlı rekonstrüksiyon yapılan hastalarda standart tedavi olmakla birlikte risk azaltıcı cerrahide son derece az uygulanmaktadır.

Nipple areolanın korunduğu ve çıkartıldığı uygulamaların karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Aşağıda ayrıntılı anlatıldığı gibi, standart uygulama olan nipple areola korunarak subkütan BPM yapılan hastalarda meme kanseri riski ortalama %85–100 azalmaktadır. Nipple areola çıkartılarak BPM yapılan hastalarda risk azalmasının daha da yüksek olacağı öngörülebilir.

Ender olarak rekonstrüksiyon yapılmadan risk azaltıcı mastektomi yapılabilir. Rekonstrüksiyon istemeyen ve genellikle yaşlı hastalara uygulanan bu girişimde basit (aksilla girişimi yapılmadan) mastektomi yapılır.

Bilateral proflaktik mastektominin meme kanserine bağlı mortaliteye etkisi: BPM sonrasında meme kanserine bağlı ölümleri değerlendiren 2 çalışma vardır. Hartmann ve arkadaşlarının iki ayrı yayın olarak sunulan çalışmasında, yüksek risk grubundaki (BRCA1 -2 taşıyıcı veya çok güçlü aile öyküsü olan) kadınlardan BPM yapılanlar, yapılmayan kızkardeşleri ile karşılaştırılmıştır (152,153). Ortalama ondört yıllık izlem sonucunda meme kanserine bağlı mortalitenin %94 azaldığı bulunmuştur. Meijers ve arkadaşlarının BPM yapılan 425 hastasında meme kanserine bağlı ölüm görülmemiştir. Bu hastalara BPM uygulanmasa Gail modeline göre beklenen meme kanserine bağlı ölüm oranı ise 10.4'tür (154).

Bilateral proflaktik mastektominin meme kanseri insidansına etkisi: Risk azaltıcı meme cerrahisi serilerini sunan yazıların hiçbiri kontrollü klinik çalışma değildir. Tüm çalışmalarda BPM yapılan hastalarda uzun süreli izlemde ortaya çıkan meme kanseri oranları, benzer riske sahip kadınlarda beklenen meme kanseri insidansı

ile, ya da hastaların aynı genetik riske sahip olup BPM yapılmayan akrabalarında ortaya çıkan insidans ile karşılaştırılmıştır.

Hartman'ın 1999'da yayınlanan çalışmasında BPM ile "yüksek risk grubunda" %90–94, "orta derecede yüksek riskli hastalarda" %89.5 risk azalması bildirilmiştir (152).

BRCA 1/2 taşıyıcılarında BPM ile risk azalması Hartman'ın 2001'de yayınlanan çalışmasında ortalama 13.4 yılda değişik istatistik modellere göre % 85 ile % 100 arasında, Meijers'in çalışmasında ise 3 yıllık izlemde % 100'dür. Rebbeck ve arkadaşları 6.4 yıllık izlemde BRCA 1/2 taşıyıcılarında meme kanseri riskinin BPM ile % 90, birlikte bilateral oofektomi yapılırsa % 95 azaldığını bildirmişlerdir (155).

BPM sonuçlarını bildiren diğer çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırılarak meme kanseri riskinin ne oranda azaldığı bildirilmemiştir. Borgen'in çalışmasında BPM yapılan 370 kadında ortalama 14 yıllık izlemde 3 meme kanseri (% 1'den az) ortaya çıkmıştır (156).

Bilateral subkütan mastektomiden 40 yıl sonra bile meme kanseri görülebilir (157).

Bilateral proflaktik mastektominin morbiditesi ve yaşam kalitesine etkileri: Zion ve arkadaşları BPM ve imlant ile rekonstrüksiyon yapılan hastaların %49'unda ikinci ameliyatlara (erken postoperatif komplikasyonlar, implant ile ilgili sorunlar veya kozmetik iyileşme için) gerek duyulduğunu bildirmişlerdir (158). Proflaktik mastektomi ve implant ile rekonstrüksiyon sonrası ikinci ameliyat oranı Gabriel tarafından %34 olarak bildirilmiştir (159).

BPM ve rekonstrüksiyon yapılan serileri sunan çalışmaların çoğunda bu girişimin psikososyal sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalara, yapılan girişimle ilgili olarak kararlarından memnun ve kozmetik sonuçtan hoşnut olma, duygusal ve sosyal yaşantılarında etkilenme soruları sorulmuştur. Hastaların büyük çoğunluğu kararlarından memnun olduklarını ve yüksek risk grubundaki kadınlara BPM önereceklerini söylemişlerdir (156,160,161).

Bilateral proflaktik mastektomi hangi hastalara önerilmelidir: BPM orta ve yüksek risk grubundaki kadınlarda meme kanseri riskini, öngörülen riske göre % 90 azaltır.

BPM, yaşam boyu meme kanseri riski çok yüksek olduğu için BRCA 1/2 pozitif olgulara önerilmelidir. BRCA bakılmayan veya (-) bulunan kadınlar arasında da, hem güçlü aile öyküsü, hem de histopatolojik risk faktörü (lobüler neoplazi, atipik duktal hiperplazi) olanlara önerilmelidir.

BPM'nin düşük bir morbiditesi vardır. Eşzamanlı rekonstrüksiyon yapılan olgularda kozmetik sonuca orantılı bir hasta memnuniyeti vardır.

Günümüzde görüntüleme tekniklerinin çok gelişmiş olması ve tarama programlarının rutin olarak uygulanması ile meme kanserinde erken tanı oranı çok artmıştır. Tedavi olanaklarındaki gelişmeler sonucunda da mortalite azalmıştır. Bu nedenle BPM'nin günümüzde meme kanserine bağlı ölüm oranını azaltmakta fazla etkili olmayacağı düşünülebilir.

Kontralateral proflaktik mastektomi: Bir memesinde kanser olan hastanın karşı memesine yapılacak girişim, hasta memeye yapılan tedaviye göre değişir. Hasta memeye mastektomi ve eşzamanlı rekonstrüksiyon yapılacaksa, karşı memeye de aynı girişimler uygulanır.

Sıklıkla yapılan bir diğer uygulama, hasta tarafın tedavisi (mastektomi, kemoterapi ve radyoterapi) tamamlandıktan sonra, o tarafın rekonstrüksiyonu yapılacakken karşı memeye de KPM ve rekonstrüksiyon yapılmasıdır.

BPM'den farklı olarak KPM'de, hasta memeye yapılan girişim tekrarlandığı için daha yüksek oranda nipple areola kompleksinin de çıkarıldığı deri koruyucu mastektomi yapılır.

Kontralateral proflaktik mastektominin meme kanserine bağlı mortaliteye etkisi: KPM yapılan ve yapılmayan benzer klinik özelliklerde meme kanseri olgularının hastalığa bağlı mortalite açısından karşılaştırıldığı 3 çalışma vardır. Peralta ve arkadaşları evre 0, 1 ve 2 meme kanserlerinde karşı memeye yapılan KPM ile 15 yıllık izlemde hastalığa bağlı mortalitenin anlamlı biçimde azaldığını bulmuşlardır (162). Lee de 15 yıllık izlemde KPM'nin meme kanserinde sağkalım avantajı sağladığını bildirmiştir (163). Diğer yandan Babiera lobüler kanserli hastalarda yapılan KPM ile 5 yıllık sağkalımda fark olmadığını bildirmiştir (164).

Kontralateral proflaktik mastektominin meme kanseri insidansına etkisi: KPM ile meme kanseri insidansında azalmayı araştıran iki çalışma vardır. Peralta ve arkadaşları kontrol grubundaki (demografik özellikleri ve tümör evreleri benzer olan, hasta memesine mastektomi yapıp, KPM yapılmayan) 182 hastadan 36'sında karşı memede kanser gelişirken, KPM yapılan 64 hastada karşı meme kanseri görülmediğini ($p < 0.005$) bildirmişlerdir (162).

Mc Donnell ve arkadaşları ise KPM yapılan 745 hastada ortalama 10 yılda ortaya çıkan karşı meme kanserlerini, beklenen kanser insidansı ile karşılaştırmışlardır (165). KPM yapılan premenopozal 388 olgudan 6'ında karşı meme kanseri ortaya çıkmıştır. Tamoksifen ve adjuvan kemoterapi de göz önüne alınarak hesaplanan beklenen insidans ise 106.2/388'dir. KPM yapılan 357 postmenopozal kadında ise beklenen karşı memede kanser oranı 50.3/357 iken, yalnızca 2 hastada görülmüştür. Yani KPM karşı memede kanser riskini premenopozal kadınlarda % 96, postmenopozal kadınlarda ise % 94.4 oranında azaltmaktadır.

Kontralateral proflaktik mastektominin morbiditesi ve yaşam kalitesine etkileri: KPM verilerini sunan çalışmaların hiçbirinde morbidite verileri sunulmamıştır, yalnızca kozmetik sonuçtan ve verilen karardan memnuniyet sonuçları verilmiştir. Montgomery ve arkadaşları, KPM kararından mutlu olmanın tümüyle kozmetik sonuçla ilgili olduğunu, kozmetik sonuçtan hoşnut olmayan hastaların (%16) KPM kararından pişman olduklarını bildirmişlerdir (166).

Kontralateral proflaktik mastektomi hangi hastalara önerilmelidir: Kollias ve arkadaşları 1975 – 1995 yıllarında ameliyat edilen 3211 meme kanserinden karşı memede kanser gelişen 83 olguyu incelemişlerdir (167). Karşı memede kanser riskini artıran koşulların güçlü aile öyküsü, genç (<50) yaş ve lobüler histopatoloji olduğunu bildirmişlerdir.

Kollias ve arkadaşlarına göre, meme kanseri hastalarının tümü değerlendirildiğinde, karşı memede kanser riskinin yılda binde 6.4 gibi oldukça düşük bir orandadır. Bu oranın günümüzde daha da düşük olacağı öngörülebilir. Çünkü reseptör (+) olgulara uygulanan anti östrojen tedavilerin karşı memede koruyucu etkisi kanıtlanmıştır

Bu nedenle KPM iyi seçilmiş sınırlı bir hasta grubuna önerilmelidir. Hastaların genç, meme kanseri dışında yaşamı tehdit eden hastalığı olmayan, erken evre olgular olması ve hasta memeye mastektomi ± rekonstrüksiyon planlanmış olması ön koşuldur. Bu hastalar arasından güçlü aile öyküsü olanlarda, karşı memede prekanseröz lezyonlar veya mamografide yaygın mikrokalsifikasyonlar gibi riskin yüksek olabileceğini gösteren değişiklikler varsa KPM ± rekonstrüksiyon önerilmelidir.

Proflaktik Ooferektomi: BRCA 1/2 pozitif hastalarda bilateral proflaktik ooferektomi, hem meme, hem de over kanseri riskini azaltmaktadır. Prospektif randomize çalışmalarda, over kanserinde % 96–98, meme kanserinde % 46-50 risk azalması bildirilmiştir (168,169).

Risk azaltıcı biateral salpingooferektomi sonuçlarını açıklayan 10 araştırmayı değerlendiren bir meta-analizde meme kanseri riskinin BRCA 1 olgularında % 49, BRCA 2 olgularında ise % 47 azaldığı bildirilmiştir (170).

Risk azaltıcı bilateral ooferektomi sonrasında depresyon, osteoporoz, çarpıntı, konstipasyon görülme sıklığı ve kardivasküler sorunlar ve bunlara bağlı mortalite artmaktadır. Bu nedenle bu hastalara kombine östrojen ve projesteron içeren hormon replasmanı verilmesi tartışılmaktadır (171,172). Ancak bu durumda, over ve fallop tüpleri kanserleri riski ortadan kalkarken meme kanseri riskinde beklenen azalma olmayacaktır.

Meme kanseri riskini azaltmak için ooferektomi, BRCA 1 ve 2 mutasyonu olmayan kadınlarda uygulanmaz.

Ulusal öneriler

1. Meme kanseri açısından yüksek risk grubundaki kadınlar şu şekilde sınıflandırılabilir:
 - a. Genetik test yapılmışsa; BRCA 1 ve/veya BRCA 2, p53, PTEN ve meme kanseri ile ilişkili diğer gen mutasyonlarının pozitifliği olanlar
 - b. Genetik test yapılmamışsa veya yapılmış (-) bulunmuş olsa da;
 - i. Kuvvetli aile öyküsü nedeniyle "genetik riski" olduğu düşünülen kadınlar (2 adet birinci derece akrabada veya 1 adet birinci derece ve 2 adet ikinci derece akrabada meme veya over kanser öyküsü, özellikle ailede premenapozal, bilateral meme kanseri, erkek meme kanseri öyküsü varsa)
 - ii. Genç yaşta toraks bölgesine radyoterapi yapılanlar
 - iii. Lobüler karsinoma in situ varlığı
 - iv. Atipik duktal hiperplazi ile birlikte kuvvetli aile öyküsü varlığı
2. Meme kanseri riskini azaltmaya yönelik "yaşam biçimi değişiklikleri" yüksek risk grubundaki kadınlarda bir risk azaltıcı tedavi değildir.
 - a. Yaşam biçimi değişiklikleri (obeziteden kaçınmak, alkol tüketiminin fazla olmaması, D vitamini eksikliğinin önlenmesi, düzenli egzersiz yapılması) ile meme kanseri riskinde azalma sağlanabilir.
 - b. Bu yaşam tarzı değişiklikleri yalnızca yüksek risk grubuna değil, tüm kadınlara önerilmelidir.
3. Meme kanseri açısından yüksek risk grubundaki kadınlara, kişisel değerlendirme yapılmadan ve meme hastalıkları konusunda uzman bir doktor görüşü alınmadan, fertil dönemde uzun süreli oral kontraseptif veya menopoz sonrası uzun süreli hormon replasman tedavisi önerilmemelidir.
4. BRCA 1 ve/veya 2 gen mutasyonu taşıyıcısı olduğu güvenilir bir şekilde saptanan kadınlarda;
 - a. Gelişecek meme kanserleri genellikle ER/PR (-)'tir ve kemoprevansiyon ile amaçlanan risk azaltımı sağlanamayabilir.
 - b. Bu gruba yakın izleme alternatif olarak bilateral profilaktik mastektomi önerilebilir.
5. Meme kanseri riskini azaltmak için profilaktik ooferektomi, BRCA 1 ve/veya 2 gen mutasyonu taşıyıcıları arasından çocuk doğurma sürecini tamamlamış olanlarda ve tercihen 40 yaşından önce (sağkalım avantajı sağlayabilmek için), birincil olarak over kanseri, ikincil olarak meme kanseri riskinin azaltılması için önerilebilir.
6. Bilateral profilaktik mastektomi BRCA 1 ve/veya BRCA 2, p53, PTEN ve meme kanseri ile ilişkili diğer gen mutasyonları olanlara ve aşağıdaki risk faktörlerinden birden fazlasına sahip olanlara önerilmelidir:
 - a. Lobüler karsinoma in situ varlığı
 - b. Kuvvetli aile öyküsü olanlar
 - c. Genç yaşta toraks bölgesine radyoterapi yapılanlar
 - d. Atipik duktal hiperplazi varlığı
7. Kontralateral (meme kanserli hastada karşı memeye) profilaktik mastektomi meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılmış veya yapılması gereken, erken evre meme kanserli genç hastalar arasından ancak aşağıdaki koşulları taşıyanlara önerilmelidir (Kontralateral meme kanseri riskinin yüksek olduğu durumlar):
 - a. Ailede veya hastada bilinen genetik mutasyon varlığı
 - b. Kuvvetli aile öyküsü
 - c. LKIS varlığı (herhangi bir memede)
 - d. Atipik hiperplazi varlığı (kontralateral memede)
8. Meme kanseri riskinin azalması için 5 yıl süreyle Tamoksifen ile kemoprevansiyon, 35 yaşından sonra olmak koşuluyla aşağıdaki risk faktörlerinden biri veya birden fazlasına sahip olanlara önerilebilir:
 - a. LKIS varlığı
 - b. Genç yaşta toraks bölgesine radyoterapi yapılanlar
 - c. Atipik duktal hiperplazi varlığı ve kuvvetli aile öyküsü
9. Türkiye'de meme kanseri prevansiyonu için ruhsatlı tek ürün tamoksifendir. Postmenopozal ve osteoporoz tedavisi için raloksifen planlanan hastalarda ikincil kazanım olarak meme kanseri riski azalmaktadır.
10. Yüksek risk grubundaki kadınlarda izlem, risk azaltıcı tedavi uygulansın / uygulanmasın, "yüksek riskli hastada izlem" protokolü deneyimli bir merkez tarafından uygulanır:
 - a. Yıllık radyolojik takip yapılmalıdır, her kontrolde bir dahaki kontrolün zamanı ve içeriği (hangi görüntüleme yöntemleri olacağı) belirlenir.
 - b. Tarama mamografilerine genç yaşta başlanır.
 - i. Ailedeki ilk kanser yaşından 10 yıl önce (BRCA pozitifliği varsa 25, diğer durumlarda 30 yaşından önce olmak koşuluyla)
 - c. Rutin taramada mamografi ve gerekirse ultrasonografi çok önemlidir. Taramada gerekli durumlarda, olanak varsa MRG yapılabilir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
2. Tuncer M. Significance of cancer in Turkey, the burden of disease and cancer control policies (Volume 74). In: Tuncer M., eds. *Cancer Control in Turkey*, Ankara, Onur Press, Health Ministry Publication, 2008: 5-9.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Breast Cancer*, 2009.
4. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, ve ark. *Meme Sağlığı Dergisi*, 2009; 5: 125-134.
5. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990; 46: 796-800.
6. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152:950-964.
7. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047.
8. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 819-835.
9. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 3-7.
10. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menciaz J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1038-1042.
11. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004; 363: 1007-1016.
12. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K, Andersen PK. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 81-85.
13. Erlandsson G, Montgomery SM, Cnattingius S, Ekblom A. Abortions and breast cancer: record-based case-control study. *Int J Cancer* 2003; 103: 676-679.
14. Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Induced and spontaneous abortion and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106: 270-276.
15. Reeves GK, Kan SW, Key T, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Peeters PH, Clavel-Chapelon F, Paoletti X, Berrino F, Krogh V, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Gonzalez CA, Ardanaz E, Martinez C, Amiano P, Quiros JR, Tormo MR, Khaw KT, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Kalapothaki V, Nagel G, Chang-Claude J, Boeing H, Lahmann PH, Wirfält E, Kaaks R, Riboli E. Breast cancer risk in relation to abortion: Results from the EPIC study. *Int J Cancer* 2006; 119: 1741-1745.
16. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and Spontaneous Abortion and Incidence of Breast Cancer Among Young Women: A Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 814-820.
17. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1364-1371.
18. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang Y, Zhang B, Boyle P, Zahm SH. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. *Br J Cancer* 2001; 84: 1472-1476.
19. Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 37-42.
20. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187.
21. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, Weber BL, Horsman D, Rosen B, Foulkes WD, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Ainsworth P, Daly M, Garber J, Olsson H, Sun P, Narod SA. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1094-1098.
22. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15: 63-71.
23. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71: 800-809.
24. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA* 2004; 292: 1480-1489.
25. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA. Family history, age, and risk of breast cancer. *JAMA* 1993; 270: 338-343.
26. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: The Utah population data-base. *JAMA* 1993; 270: 1563-1568.
27. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389.
28. Ellisen L, Haber D. Hereditary breast cancer. *Ann Rev Med* 1998; 49: 425-436.
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2009.
30. Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. *Am J Prev Med* 2004; 27: 239-245.
31. Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of Breast Cancer Risk Prediction Models in Clinical Practice. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 593-601.
32. Parmigiani G, Berry DA, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 145-158.
33. Bluman LG, Rimer BK, Berry DA, Borstelmann N, Iglehart JD, Regan K, Schildkraut J, Winer EP. Attitudes, knowledge, and risk perceptions of women with breast and/or ovarian cancer considering testing for BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1040-1046.
34. Berry DA, Iversen ES Jr, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, Lerman C, Watson P, Lynch HT, Hilsenbeck SG, Rubinstein WS, Hughes KS, Parmigiani G. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2701-2712.
35. Geller G, Bernhardt BA, Doksum T, Helzlsouer KJ, Wilcox P, Holtzman NA. Decision-making about breast cancer susceptibility testing: How similar are the attitudes of physicians, nurse practitioners, and at-risk women? *J Clin Oncol* 1998; 16: 2868-2876.
36. Dorval M, Patenaude AF, Schneider KA, Kieffer SA, DiGianni L, Kalkbrenner KJ, Bromberg JI, Basili LA, Calzone K, Stopfer J, Weber BL, Garber JE. Anticipated versus actual emotional reactions to disclosure of results of genetic tests for cancer susceptibility: findings from p53 and BRCA1 testing programs. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2135-2142.

37. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. *JAMA* 1997; 278: 1242-1250.
38. Blackwood A, Weber B. BRCA1 and BRCA2: From molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1969-1977.
39. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002; 108: 171-182.
40. Brody L, Biesecker B. Breast cancer susceptibility genes, BRCA1 and BRCA2. *Medicine* 1998; 77: 208-226.
41. Peelan T, van Viet M, Petrij-Bosch A, Mieremet R, Szabo C, van den Ouweland AM, Hogervorst F, Brohet R, Ligtenberg MJ, Teugels E, van der Luijt R, van der Hout AH, Gille JJ, Pals G, Jedema I, Olmer R, van Leeuwen I, Newman B, Plandsoen M, van der Est M, Brink G, Hageman S, Arts PJ, Bakker MM, Devilee P, et al. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian families. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1041-1049.
42. Arason A, Jonasdottir A, Barkardottir R, Ergthorsson JT, Teare MD, Easton DF, Egilsson V. A population study of mutations and LOH at breast cancer gene loci in tumours from sister pairs: Two recurrent mutations seem to account for all BRCA1/BRCA2 linked breast cancer in Iceland. *J Med Genet* 1998; 35: 446-449.
43. Garber J, Goldstein A, Kantor A, Dreyfus MG, Fraumeni JF Jr, Li FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991; 51: 6094-6097.
44. Wong S, Lozano G, Gaff C, Gardner RJ, Strong LC, Aittomäki K, Lindeman GJ. Novel p53 germline mutation in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Intern Med J* 2003; 33: 621.
45. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 606-611.
46. Eng C. Genetics of Cowden syndrome: Through the looking glass of oncology. *Int J Oncol* 1998; 12: 701-710.
47. Hall J, Lee M, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-1685.
48. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
49. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, Stratton MR, Easton D. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997; 15: 103-105.
50. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.
51. Kirchoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, Gulati T, Wadsworth E, Donat S, Robson ME, Ellis NA, Offit K. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2918-2921.
52. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22: 735-742.
53. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 327-333.
54. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 157-162.
55. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 21-32.
56. John EM, Phipps AI, Knight JA, Milne RL, Dite GS, Hopper JL, Andrulis IL, Southey M, Giles GG, West DW, Whittemore AS. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int J Cancer* 2007; 121: 386.
57. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.
58. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
59. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347: 1713.
60. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 65-72.
61. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL, Norman SA, Wingo PA, Burkman RT, Berlin JA, Simon MS, Spirtas R, Weiss LK. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-2032.
62. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol*. 2006; 16: 230-240.
63. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1601-1608.
64. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58: 347-371.
65. Howard RA, Leitzmann MF, Linet MS, Freedman DM. Physical activity and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the U.S. Radiologic Technologists cohort. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(3): 323-333.
66. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Peeters PH, Monninkhof E, Bueno-de-Mesquita HB, Wirfalt E, Manjer J, Gonzales CA, Ardanaz E, Amiano P, Quirós JR, Navarro C, Martinez C, Berrino F, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D, Boeing H, Schulz M, Linseisen J, Chang-Claude J, Chapelon FC, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Tjønneland A, Føns Johnson N, Overvad K, Kaaks R, Riboli E. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16: 36-42.
67. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 57-64.
68. Bernstein L, Patel AV, Ursin G, Sullivan-Halley J, Press MF, Deapen D, Berlin JA, Daling JR, McDonald JA, Norman SA, Malone KE, Strom BL, Liff J, Folger SG, Simon MS, Burkman RT, Marchbanks PA, Weiss LK, Spirtas R. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1671-1679.
69. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, Willett WC. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2253-2259.
70. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer* 2007; 96: 1139-1146.

71. Linos E, Willett WC. Diet and breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5: 711-718.
72. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1991-1997.
73. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, Buring JE, Manson JE. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 14-23.
74. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 165-174.
75. Ganmaa D, Willett WC, Li TY, Feskanich D, van Dam RM, Lopez-Garcia E, Hunter DJ, Holmes MD. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008; 122: 2071-2076.
76. Ishitani K, Lin J, Manson JE, Buring JE, Zhang SM. Caffeine consumption and the risk of breast cancer in a large prospective cohort of women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2022-2031.
77. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Horn-Ross PL, Peel D, Pinder R, Ross RK, West D, Wright WE, Ziogas A. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 29-37.
78. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 293-299.
79. Al-Delaimy WK, Cho E, Chen WY, Colditz G, Willett WC. A prospective study of smoking and risk of breast cancer in young adult women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 398-404.
80. Lissowska J, Brinton LA, Zatonski W, Blair A, Bardin-Mikolajczak A, Peplonska B, Sherman ME, Szeszenia-Dabrowska N, Chanock S, Garcia-Closas M. Tobacco smoking, NAT2 acetylation genotype and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006; 119: 1961-1969.
81. McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Cadmium exposure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 869-873.
82. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296: 193-201.
83. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2671-2677.
84. Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, Fukutomi T, Emi M, Nomizu T. Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2-associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer* 1999; 85: 2200-2205.
85. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Tonin P, Lenoir GM, Serova O, Lynch HT. BRCA2 hereditary breast cancer pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44: 275-277.
86. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HT. Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
87. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Wagner A, van den Ouweland A, Devilee P, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 1998; 351: 316-321.
88. Armes JE, Egan AJ, Southey MC, Dite GS, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Venter DJ. The histological phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations. A population-based study. *Cancer* 1998; 83: 2335-2345.
89. Lakhani SR, Easton DF, Stratton MR, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: Differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997; 349: 1505-1510.
90. Palacios J, Honrado E, Osorio A, Cazorla A, Sarrió D, Barroso A, Rodríguez S, Cigudosa JC, Diez O, Alonso C, Lerma E, Sánchez L, Rivas C, Benítez J. Immunohistochemical characteristics defined by tissue microarray of hereditary breast cancer not attributable to BRCA1 or BRCA2 mutations: Differences from breast carcinomas arising in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3606-3614.
91. Moirnar F, Man YG, Lininger RA, Bodian C, Tavassoli FA. Use of keratin 35BE12 as an adjunct in the diagnosis of mammary intraepithelial neoplasia-ductal type—Benign and malignant intraductal proliferations. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1048-1058.
92. Devilee P, Tavassoli FA. World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon. IARC Press 2003.
93. Fisher B. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993.
94. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227-336.
95. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, Paterson AD. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 798-808.
96. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1159.
97. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000; 215: 267-279.
98. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, Cutrara MR, DeBoer G, Yaffe MJ, Messner SJ, Meschino WS, Piron CA, Narod SA. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-1325.
99. Podo F, Sardanelli F, Canese R, D'Agnolo G, Natali PG, Crecco M, Grandinetti ML, Musumeci R, Trecate G, Bergonzi S, De Simone T, Costa C, Pasini B, Manuokian S, Spatti GB, Vergnaghi D, Morassut S, Boiocchi M, Dolcetti R, Viel A, De Giacomi C, Veronesi A, Coran F, Silingardi V, Turchetti D, Cortesi L, De Santis M, Federico M, Romagnoli R, Ferrari S, Bevilacqua G, Bartolozzi C, Caligo MA, Cilotti A, Marini C, Cirillo S, Marra V, Martincich L, Contegiacomo A, Pensabene M, Capuano I, Burgazzi GB, Petrillo A, Bonomo L, Carriero A, Mariani-Costantini R, Battista P, Cama A, Palca G, Di Maggio C, D'Andrea E, Bazzocchi M, Francescutti GE, Zuiani C, Londero V, Zunnui I, Gustavino C, Centurioni MG, Iozzelli A, Panizza P, Del Maschio A. The Italian multi-center project on evaluation of MR and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 115-124.
100. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT, Bluemke DA, Bowen DJ, Marcom PK, Armstrong DK, Domchek SM, Tomlinson G, Skates SJ, Gattsonis C. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 2007; 244: 381-388.

101. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert US. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009; 9: 335.
102. Dershaw DD. Mammographic screening of the high-risk woman. *Am J Surg* 2000; 180: 288–289.
103. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389–1399.
104. National Comprehensive Cancer Network. National clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer screening and diagnosis. Version 1, 2008.
105. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 390–399.
106. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, Darling J, Armstrong FD, Blatt J, Constine LS, Freeman CR, Friedman DL, Green DM, Marina N, Meadows AT, Neglia JP, Oeffinger KC, Robison LL, Ruccione KS, Sklar CA, Hudson MM. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4979–4990.
107. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 347–360.
108. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001; 285: 2750–2756.
109. Bassett L, Kimme-Smith C. Breast sonography. *Am J Radiol* 1991; 156: 449–456.
110. Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990; 177: 305.
111. SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network: SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women Edinburgh: SIGN; 2005.
112. NCCN National Comprehensive Cancer Network: Breast cancer screening and diagnosis guidelines USA: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2007.
113. Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Köbrunner S, Hölzel D, Kalbheim E, Koller M, König K, Kreienberg R, Kühn T, Lebeau A, Nass-Griegolet I, Schlake W, Schmutzler R, Schreier I, Schulte H, Schulz-Wendtlund R, Wagner U, Kopp I. 2008 update of the guideline early detection of breast cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 339–354.
114. Ma L, Fishell E, Wright B, Hanna W, Allan S, Boyd NF. Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 781–785.
115. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1081–1087.
116. Roubidoux M, Bailey J, Wray L, Helvie M. Invasive cancers detected after breast cancer screening yielded a negative result: relationship of mammographic density to tumor prognostic factors. *Radiology* 2004; 230: 42–48.
117. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227–236.
118. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US—diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207: 191–199.
119. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225: 165–175.
120. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, Mahoney MC, Larsen LH, Barr RG, Farria DM, Marques HS, Boparai K; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008; 299: 2151–2163.
121. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Tollenaar RA, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427–437.
122. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, Kuhn W, Schild HH. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8469–8476.
123. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebbsch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM; MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365: 1769–1778.
124. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickman D, Hylton N, Warner E, Pisano E, Schnitt SJ, Gatsonis C, Schnall M, DeAngelis GA, Stomper P, Rosen EL, O'Loughlin M, Harms S, Bluemke DA; International Breast MRI Consortium Working Group. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005; 103: 1898–1905.
125. Debbie S, Carla B, Wylie B, et al (on behalf of for the American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group). American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75–89.
126. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. *Lancet* 1987; 2: 171–175.
127. Preliminary analysis by the CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. *CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. Br J Cancer* 1988; 57: 604–607.
128. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479–484.
129. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Skoog L, Somell A, Theve T, Wilking N, Askergren J, Hjalmar ML, et al. Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1299–1306.
130. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365: 1687–1717.

131. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371–1388.
132. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margoese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652–1662.
133. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286: 2251–2556.
134. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98–101.
135. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, Boyle P. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296–300.
136. Powles TJ, Sahley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 283–290.
137. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study*. *Lancet* 1998; 352: 93–97.
138. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Rotmensz N, Boyle P; Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002; 359: 1122–1124.
139. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, D'Aiuto G, Oliviero P, Lovison F, Gucciardo G, del Turco MR, Muraca MG, Pizzichetta MA, Conforti S, Decensi A; Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 727–737.
140. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, Hamed A, Howell A, Powles T; IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002; 360: 817–8141. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 272–282.
142. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637–645.
143. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189–2197.
144. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–1761.
145. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, Pajon ER, Wade JL 3rd, Dakhil S, Lockhart JB Jr, Wolmark N, Ganz PA. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2742–2751.
146. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–137.
147. Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, Kornitzer M, Mosca L, Collins P, Wenger NK, Song J, Mershon J, Barrett-Connor E; Raloxifene Use for The Heart Trial Investigators. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 854–861.
148. Baum M, Budzar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–2139.
149. Baum M, Budzar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, Sahmoud T; ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-breast cancer: results of ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802–1810.
150. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowden CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, van de Velde C; Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–1092.
151. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–1802.
152. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77–84.
153. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, Frost MH, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, McDonnell SK, Vockley CW, Deffenbaugh A, Couch FJ, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA 1 and BRCA 2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1633–1637.
154. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG. Breast cancer after bilateral prophylactic mastectomy in women with BRCA 1 and BRCA 2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159–164.

155. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces the risk in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers; the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1055-1062.
156. Borgen PI, Hill AD, Tran KN, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne D, Biggs CG. Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 603-606.
157. Jameson MB, Roberts E, Nixon J, Probert JC, Braatvedt GD. Metastatic breast cancer 42 years after bilateral subcutaneous mastectomies. *Clin Oncol* 1997; 9: 119-121.
158. Zion S, Slezak J, Schaid D, Woods JE, Arnold PG, Petty PM, Donohue JH, Frost MH, Schaid DJ, Hartmann LC. Reoperations after prophylactic mastectomy with or without implant reconstruction. *Cancer* 2003; 98: 2152-2160.
159. Gabriel S, Woods J, O'Fallon M, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ 3rd. Complications leading to surgery after breast implantation. *N Engl J Med* 1997; 336: 677-682.
160. Stefanek ME, Helzlsouer KJ, Wilcox PM, Houn F. Predictors of satisfaction with bilateral prophylactic mastectomy. *Preventative Medicine* 1995; 24: 412-419.
161. Josephson U, Wickman M, Sandelin K. Initial experiences of women from hereditary breast cancer families after bilateral prophylactic mastectomy: a retrospective study. *Eur J Cancer* 2000; 26: 351-356.
162. Peralta E, Ellenhorn J, Wagman L, Dagens A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 439-445.
163. Lee JS, Grant CS, Donohue JH, Crotty TB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Arguments against routine contralateral mastectomy or undirected biopsy for invasive lobular breast cancer. *Surgery* 1995; 118: 640-647.
164. Babiera GV, Lowy AM, Davidson BS, Singletary SE. The role of contralateral prophylactic mastectomy in invasive lobular carcinoma. *Breast Journal* 1997; 3: 2-6.
165. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, Frost MH, Johnson JL, Sitta DL, Slezak JM, Crotty TB, Jenkins RB, Sellers TA, Hartmann LC. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 3938-3943.
166. Montgomery L, Tran K, Heelan M, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne DK, Borgen PI. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Annals of Surgical Oncology* 1999; 6: 546-552.
167. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 584-589.
168. Olopade OI, Artioli G. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. *Breast J* 2004; 10: 5-9.
169. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber JE, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Neuhausen SL, Lynch HT, Weber BL. Breast cancer risk after bilateral oophorectomy in BRCA 1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1474-1479.
170. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 80-87.
171. Michelsen TM, Dørum A, Dahl AA. A controlled study of mental distress and somatic complaints after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk for hereditary breast ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 128-133.
172. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2921-2927.

İletişim

Prof. Dr. Serdar Özbaş
e-mail : sozbas@adu.edu.tr, sozbas@yahoo.com