

Meme hastalıklarına yaklaşım: “Meme kanseri için risk değerlendirmesi ve tarama stratejileri”

Approach to common breast diseases: risk evaluation and screening strategies for breast cancer

Bahadır M. Güllüoğlu¹

Özet

Meme kanseri insidansı ve bu kansere bağlı ölüm oranları son on yılda düşmüştür. Ölüm oranının azalmasının nedenleri arasında meme kanserini daha erken evrede tanıyabilmek için yapılan mamografik taramanın etkinliği gösterilmektedir. Taramanın meme kanserine bağlı ölüm oranını %25-30 oranında azalttığı saptanmıştır. Ancak ölüm oranının azalmasında bu kanser hakkındaki farkındalığın artması da etkili olmaktadır. Ölüm oranının azalmasının ötesinde son beş yıldır meme kanseri insidansında da belirgin bir düşüş kayıt edilmektedir. Bu düşüş daha çok postmenapozal kadınlarda göze çarpmaktadır. Bu durum postmenapozal kadınların hormon replasman tedavisini eskisi kadar yaygın olarak kullanmamasına bağlanmaktadır. Bu gelişmeler kadınların meme kanseri için varolan risklerinin saptanması ve mümkün ise bu risk faktörlerini yaşamlarından uzaklaştırmaları konusunu gündeme getirmektedir. Bugün dünyada meme kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde “risk analizi ve danışmanlığı” rutin sağlık hizmeti içerisinde yerini almaktadır. Bu ünitelerde kadınların rasyonel risk ölçümleri yapılmakta ve risk düzeylerine göre tavsiyelerde bulunmaktadır. Etkin risk azaltıcı yöntemler arasında kemoprevansiyon ve profilaktik ameliyatlar yer almaktadır. Bu derlemede sağlıklı kadınları meme kanseri riski açısından değerlendirilerek, kimlerin risk analizi ve danışmanlığına ihtiyacı olduğunu ayırt etmesine yardımcı olacak bilgiler verilmeye çalışılacaktır. Ayrıca ortalama riske sahip kadınlara uygulanması tavsiye olunan ulusal tarama standartlarımız aktarılacaktır.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, risk faktörleri, risk analizi, risk danışmanlığı, tarama.

Summary

During the last decade, both the incidence and mortality rates of breast cancer have declined. Population based mammography screening has contributed to this improvement. Large scale screening studies have reported that a 25-30% decrease in breast cancer specific mortality was seen when women underwent programmed mammographic screening. Nevertheless, the awareness of women has contributed to this achievement beyond these efforts. Since 2002, significant decrease in the incidence of newly diagnosed breast cancer has also been observed, overwhelmingly in postmenopausal women. Less prescribing the hormone replacement thought to be the primary factor for this decline, since this therapy was shown to increase the risk of breast cancer in postmenopausal women. These improvements made risk factors and their assessment for breast cancer a necessary issue. After the studies which reported that chemoprevention and risk reducing surgery significantly decrease the risk of developing breast cancer, risk assessment and counselling became an important health service in countries with high incidence of the disease. In this review, the author will provide explanation about how each factor should be regarded in risk assessment and the pitfalls of counselling a women with high risk. Furthermore, the details of national screening guidelines for breast cancer in Turkey will be given.

Key words: Breast cancer, risk factors, risk assessment, risk counselling, screening.

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Meme ve Endokrin Cerrahisi Ünitesi, Marmara Üniversitesi Hastanesi, Meme Merkezi, Doç. Dr., İstanbul

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü ve önemli bir ölüm nedenidir;¹ kadınlara önemli derecede maddi ve manevi hasar vermektedir. Meme kanseri prevalansı yüksek olan toplumların sağlık stratejilerinde “risk analizi ve önleme” son yıllarda daha fazla yer almaktadır. Meme kanseri ile ilgilenen klinisyen kantitatif risk değerlendirmesinin önemini, önleme stratejilerinin yerini ve uygulamasını bilmeli, gerektiğinde genetik danışmaya yönlendirebilmelidir. Günümüzde, meme kanserinin erken tanınması için risk ölçüm yöntemleri kullanılır.²⁻⁴

Klinik çalışmalar, mamografik taramanın meme kanserine bağlı ölümleri azalttığını göstermiştir.⁵ Risk faktörlerine sahip kadınların daha erken yaşta taramaya alınması ile meme kanserine bağlı ölümlerin azaltılabileceği öngörülmektedir. Selektif östrojen reseptörlerini modüle eden tamoksifen ve raloksifen’in riski yüksek kadınlarda kullanılmasının da meme kanserine yakalanma oranını azalttığı gösterilmiştir.^{6,7} Son olarak meme kanserine yakalanma riski yüksek olan BRCA 1 ve 2 mutasyonu saptanan kadınların her iki memesinin profilaktik olarak alınmasının etkin bir önleme yöntemi olduğu gösterilmiştir.⁸ Bütün bu bilimsel kanıtlardan ötürü meme kanserinde risk hesaplanması ve değerlendirilmesi gündeme daha sıklıkla gelmektedir.

Risk Faktörleri

Öncelikle meme kanseri için hangi faktörlerin ne derecede risk oluşturduğu bilinmelidir. Meme kanseri için

risk etkenleri içsel ve dışsal olarak ikiye ayrılır. İçsel etkenler arasında endojen hormonal etkenler (endojen östrojene maruz kalma gibi), ailesel genetik yatkınlık ve selim proliferatif meme lezyonları yer alır. Eksojen hormonlar (hormon replasmanı gibi), yaşanan coğrafi bölge, çevresel etkenlere maruz kalma, obezite, sedanter yaşam, diyet alışkanlıkları v.d. de dışsal nedenlerdir.^{9,10}

Oluşturdukları risk seviyelerine göre tüm bu etkenler üç ana grupta toplanır (Tablo 1).

1. rölatif riski 1.5’in altında olanlar (ortalama/düşük risk),
2. rölatif riski 1.5 ile 5 arasında olanlar (artmış/yüksek risk),
3. rölatif riski 5’in üzerinde olanlar (çok yüksek risk):
 - İki veya daha fazla birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü olması,
 - Daha önce toraksa radyoterapi uygulanmış olması (Örn. Hodgkin hastalığında),
 - Hastanın meme kanseri yatkınlık geninde (BRCA 1/2) mutasyon saptanmış olması,
 - Daha önce geçirilmiş meme biyopsilerinde “lobüler karsinoma in situ (LKIS)” saptanmış olması yer almaktadır.^{9,10}

Çok Yüksek Derecede Risk Oluşturan Faktörler

Kişinin meme ve over kanserinin oluşmasına zemin hazırlayan genlerinde (BRCA 1 ve 2) mutasyon olması: bugüne kadar gösterilen en yüksek değerli risk faktörlerinden biridir. Bu genlerde saptanan mutasyon, hem me-

Tablo 1. Meme kanseri için risk faktörleri

Çok yüksek risk	Yüksek/artmış risk	Ortalama/düşük risk	Risk yok	Belirsiz
BRCA 1/2 mutasyonu	İleri yaş	Erken menarş	Kürtaj	Oral kontraseptif
LKIS ^a	Diğer memede meme kanseri ^a	Geç menapoz	Düşük yapma	Diyet
Multifokal ADH ^b /ALH ^c	Yakın akrabada meme kanseri ^f	HRT ^g	Sigara	
İyonize radyasyon ^d	Yoğun meme dokusu	Geç doğum yapma ^h	Elektromanyetik	
	Tek odakta ADH/ALH	Nulliparite	Kimyasal madde	
		Emzirmeme		
		Alkol		
		Obezite		
		Sedanter yaşam		
		Şiddetli epitelyal hiperplazi		
		Papillom		

^aLobüler karsinoma in situ, ^bAtipik düktal hiperplazi, ^cAtipik lobüler hiperplazi, ^dGöğüs boşluğuna yönelik, ^eİnvaziv kanser veya düktal karsinoma in situ, ^fHereditör meme kanseri özellikleri taşıyan 1. dereceden aile ferдинin olması riski bir üst seviyeye çıkarır. ^gHormon replasman tedavisi, ^h35 yaş sonrası

mede, hem de overde yüksek olasılıkla kanser gelişebileceğini işaret eder. Bu genlerde mütasyonu olan kadınların %66 ila 83'ünde meme kanseri, %22 ila 45'inde de over kanseri görülebilmektedir.^{11,12} Erkeklerdeki meme kanseri de genetik mütasyonla ilişkilidir.¹³

Geçmişte memede “lobüler karsinoma in situ” saptanmış olması: Daha önce, meme biyopsisinde LKIS saptanmış olması her iki memede kanser görülme olasılığını genel popülasyona göre yaklaşık on misli artırır.¹⁴ Yine “atipik düktal veya lobüler hiperplazi (ADH ve ALH)” saptanmış olması kişinin riskini 4-5 misli artırır.¹⁵ Tek başına ADH ya da ALH saptanması riski orta derecede artırırken, odak sayısının artması ve lezyonun saptandığı yaşın küçülmesi riski on misli artırır.¹⁶ Bu lezyonların saptanmış olması kişinin meme kanseri riskini artırmakta, ancak over kanseri için risk oluşturmamaktadır.

Geçmişte toraksa radyoterapi verilmiş olması: Bu tedaviden 10 yıl sonra meme kanseri gelişme riski 20-30 misli artmaktadır.¹⁷

Artmış/yüksek Derecede Risk Oluşturan Faktörler

İleri yaş: 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri görülme riski daha gençlere göre fazladır.⁹ Meme kanseri taraması için 50 yaş sonrasında kadınlara düzenli mamografi yaptırmaları önerilir.¹⁸ Ancak 50 yaş altında da meme kanseri görülebilir. Kişi başka risk faktörlerine de sahipse mamografiye daha erken yaşlarda başlanmalıdır.¹⁹

Yakın akrabada meme kanseri görülmüş olması: Özellikle 1. derecede akrabada (anne, kızkardeş, kızı) meme kanseri saptanmış olması kişinin meme kanseri riskini artırır.²⁰ Akrabalık uzaklaştıkça risk azalır. Çok sayıda 1. derece akrabada meme kanseri görülmesi, akrabadaki kanserin görülme yaşının küçük olması (40 yaş altı) ve/veya bilateral meme kanseri görülmesi durumlarında risk belirgin olarak artar.²⁰ Yakın bir akrabada over kanserinin meme kanseri ile birlikte görülmesi ya da farklı bireylerde de olsa meme ve over kanserinin görülmesi o ailede bahsedilen kanserler için genetik yatkınlığın var olabileceğini düşündürmektedir. Yine aynı ailede 1. ya da 2. derece erkek akrabada meme kanseri görülmüş olması o ailenin fertleri için meme kanseri riskinin arttığına işaret eder.²¹

Biyopsi ile selim meme hastalığı (atipik düktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi) tanısı konulmuş olması: Daha önce saptanan selim patolojik lezyonlar o kadı-

nın meme kanseri riskini artırabilmektedir. Yukarıda belirtildiği üzere ADH veya ALH tanısı alan kadınlarda meme kanseri riski orta derecede (4-5 misli) artar.¹⁵ Bu nedenle yapılan meme biyopsileri deneyimli patologlar tarafından değerlendirilmeli ve tüm patoloji raporları saklanmalıdır. Risk analizinde, geçmiş biyopsi raporlarının göz önüne alınması gerekebilir.

Hastanın kendisinde daha önce meme kanseri (invaзив kanser veya düktal karsinoma in situ; DKIS) saptanmış olması: Bu hastaların diğer memesinde kanser gelişme riski normal popülasyona göre daha fazladır.²² Hasta memede tedavi edilen hastalığından ötürü yakın periyodik takipte olan hastalarda, diğer kanserin erken dönemde yakalanması mümkün olabilmektedir.

Yoğun meme dokusuna sahip olunması: Mamografik olarak kendi yaş grubuna kıyasla meme dokusu yoğunluğu artmış olan kadınların meme kanseri gelişme riskinin normal yoğunluğa sahip olanlara göre arttığı öne sürülmektedir.²³ Ancak genç kadınların meme dokusunun doğal olarak yoğun olduğu göz önüne alınmalıdır. Bu durumu değerlendirirken kendi yaş grubunda olağan karşılanabilecek yoğunluk artışı doğru şekilde yorumlanmalıdır.

Ortalama/düşük Derecede Risk Oluşturan Faktörler

Bu gruptaki faktörler meme kanseri için tek başına önemli ölçüde risk oluşturmaz. Ancak, kişi, beraberinde diğer risk faktörlerini de taşıyorsa anlamlı bir risk artışından söz edilebilir. Bu grup altında sayılan faktörlerin bir kısmı değiştirilebilir etmenlerdir. Bunlar arasında menopoza sonrasında hormon tedavisi alma, aşırı alkol tüketme, ilk doğumunu 35 yaştan sonra yapma veya hiç doğum yapmama, emzirmeme, obezite, fizik aktivite azlığı (sedanter yaşam) yer almaktadır.¹⁰ Yaşam şeklinde yapılabilecek değişiklikler ile bu faktörlerin bir kısmı ortadan kaldırılabılır. Örneğin bu amaçla kadınlara 35 yaştan önce, özellikle 20'li yaşlarda doğum yapması, bebeğini emzirmesi, aşırı alkol tüketmemesi, obeziteye zayıflaması ya da kilo almaması, düzenli fizik egzersiz yapması, menopoza nedeni ile hormon tedavisi almaması tavsiye edilmektedir. Ancak menopoza sonrası verilen her ilaç ya da hormonun riski artırmadığı da bilinmektedir. Jinekologlar ve meme hastalıkları uzmanları bu konudaki güncel ve doğru bilgileri kişilere ulaştırmaktadırlar. Meme kanseri riskini artırmadığı bilinen birçok ilaç menopozun kadınlara getirdiği dezavantajları giderebilmek için güvenle verilmektedir.

İlk adet (menarş) erken görülmüş olması: 12 yaş öncesinde ilk adet görülmüş olması 14 yaş ve sonrasında görülmesine göre meme kanseri riskini artırmaktadır.²⁴

Menapoza geç yaşta girilmiş olması: 55 yaş sonrasında menapoza girmek 45 yaştan önce girilmesine göre riski az da olsa artırmaktadır.²⁴ 45 yaş öncesinde her iki overin herhangi bir nedenle cerrahi olarak alınmış olmasının meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.²⁵

Hormon replasman tedavisi almak: Özellikle kombine (östrojen ve progesteron içeren) hormon tedavisi, riski %25 kadar artırmaktadır. Risk, ilacın alınma süresi ile doğru orantılı olarak artar.²⁶

Hiç doğum yapmamış olmak: Meme kanseri riskini az da olsa artırır. Doğum sayısı arttıkça riskin azalır.²⁷ Ancak risk değerlendirmesi açısından tek başına önemli bir faktör değildir.

İlk doğumunu 35 yaş sonrası yapmış olmak: Hiç doğurmamış olmaya göre riski daha fazla artırdığı düşünülmektedir.²⁷ Ancak yine de tek başına önemli derecede risk artışına yol açmadığı gösterilmiştir.

Hiç emzirmemiş ya da az miktarda emzirmiş olmak: Yapılan toplumsal çalışmalarda bu durumun kişinin çocuk sayısı ile ilişkili olduğu görülmüştür.²⁸ Çok doğum yapan kadınların daha fazla emziriyor olması doğal bir sonuç olduğundan çocuk sayısının mı yoksa emzirmenin mi riski azalttığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Ancak yine de emzirmenin riski azalttığı konusunda veriler zayıf da olsa mevcuttur.

Alkol: Günlük az miktarda alkol tüketmek riski artırmamaktadır ancak alınan miktar arttıkça riskin de arttığı gösterilmiştir.²⁹

Obezite: Özellikle menopoz sonrasında vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan kadınlarda meme kanseri riski zayıf kadınlara göre daha fazladır.³⁰

Hareketsizlik (fizik aktivite azlığı/sedanter yaşam): Fizik aktivitesi az olan kadınların düzenli egzersiz yapan kadınlara göre meme kanseri riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir.³¹

Proliferatif meme hastalıkları: Önceden meme biyopsisinde “şiddetli epitelyal hiperplazi, intraduktal papillom, radyal skar, sklerozan adenozis, kompleks fibroadenom” saptanmış olması riski az da olsa artırır.³²

Sigara içilmesi, doğum kontrol hapı kullanımı, belirli gıdaların (yağlı gıda, kırmızı et v.b) fazla tüketiliyor ol-

masının riski artırdığı yönünde yeterince kanıt yoktur. Bu faktörlerin gerçekten riski artırıp artırmadığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır.³³⁻³⁶ Bundan ötürü bu faktörler konusunda daha geniş çaplı araştırmaların sonuçlarını beklemek doğru olacaktır.

Öte yandan kürtaj ya da düşük yapmış olmanın, elektromanyetik alanlara maruz kalmanın, çeşitli kimyasal maddelere temas etmenin ya da bu maddeleri solumanın meme kanseri için herhangi bir risk oluşturmadığı gösterilmiştir.^{37,38} Ancak bahsedilen son iki faktörün diğer kanser türlerine veya kanser dışı diğer sağlık problemlerine yol açıp açmadığı konusu gözardı edilmemelidir.

Risk Analizi ve Danışmanlığı

Bireysel meme kanseri riskinin hesaplanmak istenmesinin nedenlerinin başında toplumda meme kanserine bağlı mortaliteyi düşürmek yer almaktadır. Bugün için riski “artmış/yüksek” ya da “çok yüksek” kişilere tavsiye edilen üç ana klinik yaklaşımın ikisi (önleyici cerrahi ve kemoprevensiyon) meme kanserinin ortaya çıkmasını önlemek amacı ile uygulanmaktadır.⁶⁻⁸ Üçüncüsü (yakın takip/tarama) ise erken tanı ile hastalığa bağlı mortaliteyi azaltmayı hedeflemektedir.⁵ Risk değerlendirmesinde ya BRCA 1/2 genlerinde meme kanseri oluşumuna yol açan mutasyonların bulunma olasılığı hesaplanır ya da gen mutasyonu olasılık hesabından ayrı olarak meme kanserinin belirli bir prospektif zaman diliminde gelişme olasılığı ortaya konmaya çalışılır.³⁹ Hesaplamalar sonucunda BRCA 1/2 mutasyonu bulunma riski yüksek olan kişilerde bu mutasyonların varlığı için ileri genetik testlerin yapılması tavsiye edilir.⁴⁰ Bu mutasyonların testlerle saptanması kişinin meme kanseri gelişme riskini rasyonel şekilde değerlendirebilmek için önemlidir. Öte yandan BRCA 1/2 genlerinde mutasyon bulunma riski düşük olarak hesap edilen ancak yine de diğer etkenlere bağlı olarak meme kanseri riski normalden yüksek olduğu düşünülen kişilerde başka ölçekler kullanılarak genel risk düzeyleri hesaplanabilir.³⁹ Günümüzde, aşağıdaki ölçekler aracılığı ile risk analizi yapılarak kişiye uygun tavsiyelerde bulunulur. Bu yaklaşıma “risk analizi ve danışmanlığı” adı verilir. Bu yaklaşımdaki amaç başvuran kişileri, ailelerini ve onlarla ilgilenen sağlık çalışanlarını yeterli düzeyde bilgilendirmek, bireysel meme ve over kanseri riskini hesaplamak ve uygun iletişimi kurabilmektir.⁴¹ Bu yaklaşım çerçevesinde gerektiğinde daha ileri bir aş-

ma olarak “genetik danışmanlık” da verilebilir. Ancak bu aşama ilkinde göre çok daha fazla tecrübeyi gerektirir.⁴⁰ Ülkemizde bu tip danışmanlık hizmeti verebilecek bir yapılanma çok az merkezde mevcuttur. Riskin rasyonel olarak algılanması, isabetle analiz edilmesi ve düzeyine göre uygun yönlendirme (riski azaltıcı yöntemler ya da erken tanı araçları) yapılması gereklidir.⁴¹ Ancak bugüne kadar ideal bir test ya da risk analiz yöntemi bulunamamıştır. Hiçbir test ya da analiz kişilerin meme kanseri riskini ya da genetik mütasyon varlığını tam kesinlikte hesaplayamamaktadır.⁴² Bu nedenle risk analizi için “danışmanlık” önem kazanmaktadır. Bahsi geçen tüm analizler bu testlerin kimlere uygulanabileceği, sonuçların neyi ifade ettiği ve daha da önemlisi analizlerin ne kadar güvenilir olduğu konusunda deneyimli “danışman” tarafından yapılmalıdır.^{41,42}

Meme kanseri için risk analizi bugün iki şekilde yapılmaktadır:

- Birincisi genetik yatkınlığı işaret etmeyen, çok kuvvetli aile öyküsü olmayan kadınlar için bazı risk ölçüm yöntemlerinin kullanıldığı analiz yöntemidir.
- Diğeri ise herediter meme kanserini işaret eden kuvvetli aile öyküsüne sahip kişilere uygulanan aile ağacı aracılığı ile yapılan genetik mütasyon olasılığı hesaplaması ile gerekenlere genetik testlerin yapılmasını içeren karmaşık analiz yöntemidir.³⁹

Ancak bu yöntemlerin bizim toplumumuzdaki bireylerin analizi için ne derecede yeterli ve doğru olduğu konusu halen tartışmalıdır. Çünkü tüm bu yöntemler Kuzey Amerika toplumunun özelliklerine göre geliştirilmiştir. Bu nedenle bahsedilen ölçekler kullanılırken yapılan analizin isabetli olmayabileceği konusunda kişiler bilgilendirilmektedir. Ancak yine de risk açısından fikir sahibi olabilmek için bu yöntemler kullanılmaktadır.

Meme Kanseri Riskini Tahmin Etmede Kullanılan Modeller

Genel olarak ailesel (herediter) meme kanserini işaret eden etkenlere sahip kişilerde daha çok genetik mütasyonun varlığını gösterecek analizlerin kullanılması tavsiye edilmektedir (Tablo 2). Bunların dışında (non-herediter) meme kanseri riski yüksek olduğu düşünülen kişilerde ise diğer risk ölçekleri kullanılmalıdır.⁴¹

Non-herediter meme kanseri riskinin yüksek olduğu düşünülen kişilerde risk hesaplamasında günümüzde belli başlı iki model kullanılmaktadır: Gail ve Claus modelleri. Bu modeller herediter meme kanseri riskini işaret eden etkenleri (ailede kuvvetli kanser öyküsü) olmayan kişilerde kullanılan testlerdir. Geçerliliklerini test eden pilot çalışmalardaki popülasyon özellikleri farklı olmasından ötürü her test her kişiye uygulanamamaktadır. Bundan ötürü kime hangi testin uygulanacağı ilk oturumda belirlenmektedir.⁴⁰

Gail modeli: İlk kez 1970 yılında ABD’de “Breast Cancer Detection Demonstration” projesi dahilinde incelenen etkenlerin meme kanseri gelişmesi üzerindeki etkileri ortaya konmuştur. Meme kanseri öyküsü olan birinci derecede akraba sayısı, ilk adet görme yaşı, ilk doğumun yapıldığı yaş, geçirilmiş meme biyopsisi sayısı gibi dört etkenin sorgulandığı ilk versiyonu 1987’de modifikasyona uğramıştır.⁴³ Orijinal haline iki yeni etkenin (kişinin ırkı ve atipik hiperplazi varlığı) sorgulanmasının eklenmesi ile test son halini almıştır.² İnternet ortamında ücretsiz olarak da ulaşılabilen bu model bir bilgisayar hesaplama yöntemi olarak kullanımı oldukça kolay olan bir başvuru aracıdır. Bu model kişilerin ayrı ayrı olarak ilk 5 yıldaki ve 90 yaşına kadar kümülatif invaziv meme kanseri riskini hesaplamaktadır. Ancak bu modelin üç önemli kısıtlılığı vardır:

1. Yalnızca 35 yaş üstü kadınlarda kullanılabilir,
2. Kuvvetli aile öyküsü olanlarda geçerlidir,
3. Daha önce invaziv meme kanseri, DKIS veya LKIS tanısı almış kişilerde kullanılamaz.⁴²

Claus modeli: Meme kanseri için genetik yatkınlığı işaret eden yüksek geçişli genlerin prevalansını yansıtan bir modeldir.³ Ancak aynı Gail modelinde olduğu gibi herediter meme kanseri öyküsü olan kişilerde kullanıl-

Tablo 2. Herediter meme kanseri öyküsü için göstergeler

• Herhangi bir akrabada BRCA 1 veya 2 gen mütasyonu olması
• 40 yaş altı en az bir adet birinci derecede akrabada meme kanseri görülmesi
• Derecesi ve yaşı ne olursa olsun aynı akrabada hem meme hem over kanserinin görülmesi
• Yaşı ne olursa olsun birinci derecede akrabada senkron bilateral meme kanseri görülmesi
• Derecesi ve yaşı ne olursa olsun erkek akrabada meme kanseri görülmesi

ması tavsiye edilmez.⁴¹ Bu öyküye sahip kişilerde öncelikle bir sonraki konu başlığı altında belirtilen genetik mütasyon varlığını saptamaya yönelik olasılık hesaplamalarının yapılması önerilir. Ancak kuvvetli aile öyküsü olup genetik mütasyon olasılığının saptanmasını istemeyen ya da genetik testler sonucunda BRCA 1/2 genlerinde mütasyon saptanmayan kişilerde meme kanseri gelişme riskini hesaplamak için Claus modelinin kullanılması söz konusu olabilmektedir.⁴² Gail modeline göre aile öyküsü daha ayrıntılı ele alınır, ancak diğer tüm risk etkenlerini dışlar. Risk analizi önceden hazırlanmış “risk tabloları” eşliğinde yapılır. Bu model yardımı ile birinci ve ikinci derece akrabalarda meme kanseri olgu sayısı ile bu akrabalarda kanserin görülme yaşları kullanılarak hedef kişinin 29-79 yaş arası bireysel meme kanserine yakalanma riski kümülatif olarak hesap edilir.³

Gen (BRCA 1 / 2) mütasyonu varlığını saptamaya yönelik modeller: Bu modeller meme kanserli hastaların ya da sağlıklı kişilerin BRCA 1 ve/veya BRCA 2 genindeki meme kanseri ile ilişkili mütasyonları taşıma riskini (meme kanserine yakalanma riskini değil) hesap etmektedir. Bu modeller hem meme hem de over kanseri riski için yol göstericidirler.⁴ Bu testler arasında Couch, Shattuck-Eidens, Frank ve Parmigiani (BRCA-PRO) modelleri yer almaktadır.⁴⁴ Bugün için en sık kullanılan yöntemler arasında BRCA-PRO modeli yer alır.⁴⁴ Bu modelde hem BRCA 1 hem de BRCA 2 gen mütasyon riski hesaplanır. Bu hesaplama için özel bir bilgisayar işletim programı kullanılır. Öncelikle riski hesaplanacak kişi (proband) belirlenmelidir. Bu modelde üç kuşak üzerinden aile ağacı çıkarılmakta ve bunun üzerinde tüm ailenin kanser öyküsü işlenmektedir. Riski hesaplanan kişiden yola çıkarak Mendel prensiplerine göre diğer aile fertlerinin riskleri hakkında da danışmanlık verilebilmektedir.⁴ Bu ilk analizden yola çıkarak genetik mütasyonu taşıma riski %5-10'nun üzerinde hesap edilen kişilere BRCA 1/2 genlerinde mütasyon varlığı için genetik analiz yapılması önerilir.⁴⁰ Ancak unutulmamalıdır ki genetik mütasyonun saptanmış olması o kişide %100 meme ya da over kanseri gelişeceğini göstermez. Bu nedenle gerek analiz öncesi gerekse analiz sonrası hastaya genetik danışmanlık hizmetinin hassasiyetle verilmesi gereklidir.

Histolojik risk analiz yöntemleri: Kişiyi daha önce yapılmış çeşitli biyopsilerde saptanmış birtakım histolojik tanıların meme kanseri riski için belirleyici olduğun-

dan yukarıda bahsedilmişti. Buradan yola çıkarak son on yılda yapılan çalışmalarda özellikle diğer etkenler açısından riski ortalamanın üstünde olduğu belirlenen kişilerde birtakım yöntemlerle meme dokusunun örneklenmesi gündeme gelmiştir. Bu yöntemler arasında meme başı aspirasyon sıvısı (MABS) toplanması, rastgele periareolar meme ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve duktal lavaj yer almaktadır.⁴⁵ Daha önceki çalışmalarda MABS'da atipik hücre saptanmasının, meme kanseri riskini yaklaşık beş misli artırdığı saptanmıştır. Ayrıca kişinin ailesinde meme kanseri öyküsü var ise bu riskin 18 misline kadar çıkabildiği gösterilmiştir.⁴⁶ Atipinin gerek histolojik gerekse sitolojik olarak saptanmasının kişilerde benzer oranda risk artışına yol açtığı belirlenmiştir.⁴⁵ Henüz risk analizi algoritmasında yeri tam olarak belirlenmeyen bu yöntemlerin gelecekte daha fazla gündeme geleceği tahmin edilmektedir.

Sonuç olarak; kişilerin meme kanseri risk analizi için tüm olası faktörlerin değerlendirilmesi ve buna göre bir analiz yönteminin kullanılması gereklidir. Meme kanseri riski (kümülatif meme kanseri gelişme riski ya da genetik mütasyon taşıma riski) konusunda bilgilendirilmek üzere başvuran kişilerin bu konuda deneyimli klinisyenlere ve gerek görülen testlerin yapılabileceği altyapıya sahip kurumlara yönlendirilmeleri iki açıdan çok önemlidir. Bunlardan birincisi bugüne kadar geliştirilen ve klinik olarak kullanılan modellerin hiçbirisinin ideal olmamasıdır. Ki-me hangi testin uygulanabileceği ve her bir testin sonucunun nasıl yorumlanabileceği konusunda kişilere rasyonel şekilde bilgi verebilmek önemlidir. Bu da ancak bünyesinde tecrübeli personeli ile risk analizi ve genetik danışmanlık hizmeti veren kurumlarca sağlanacak bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım onkolojik prensiplerin ötesinde genetik, psikolojik ve etik deneyim gerektiren bir uygulamadır. İkincisi ise riskli kişilere uygulanacak protokollerin (telkin, yakın takip, kemoprevansiyon ve profilaktik ameliyatlar; bilateral ooferektomi ve/veya mastektomi) çok disiplinli olarak ele alınmasının gerekliliğidir. Danışmanlık yapan ekip, hangi risk düzeyine nasıl bir yaklaşımda bulunacağı konusunda bilgi verebilecek ve gerektiğinde bu yöntemleri uygulayabilecek deneyime sahip olmalıdır.

“Çok yüksek risk” tespit edilmediği sürece kişilere risk azaltıcı profilaktik cerrahi bir girişimin yapılması önerilmemektedir. Düşük risk grubunda olan kişilere en uygun yaklaşım mamografik ve klinik muayenenin başla-

ma yaşının daha erkene (40 yaş) çekilmesi olduğu belirtilmektedir. Artmış/yüksek risk grubundaki kişilere ise özellikle Gail indeksi yüksek veya önceki biyopsilerinde atipik hiperplazi saptanmış olanlara kemoprevansiyon önerilmektedir.⁴⁷ Ancak bu grup dahilinde olan kişilerde riski azaltabilmek için kullanılabilir ilaçların (tamoksifen ve raloksifen) şu an Türkiye’de meme kanserinden korunma amaçlı kullanımı Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmamıştır.

“Çok yüksek risk” grubunda olan kişilere koruyucu cerrahi uygulamaları (profilaktik mastektomi ve ooferektomi) ise çok daha sıkı protokollere bağlı olarak yapılmaktadır. Bu yöntemler; ancak genetik yatkınlığı düşündüren kuvvetli aile öyküsü olan veya zaten genetik mutasyonu saptanmış olan kişiler veya daha önce meme biyopsisinde “LKIS” saptanmış kadınlar için kullanılabilir. Bu kişilerde dahi bu yöntemlerin uygulanıp uygulanmayacağı konusunun kişilerle “risk ve genetik danışmanlık” hizmeti çerçevesi içerisinde hassasiyetle görüşülmesi gerekmektedir.

Tarama Prensipleri ve Yöntemleri

Meme kanseri taraması için belli başlı üç yöntem önerilmektedir: Bilateral mamografi, doktor tarafından fizik muayene ve kişinin kendi kendini muayene etmesi. En sık başvurulan yöntem bilateral mamografi çekilmesidir. Bu yöntemin kullanılması ile meme kanserine bağlı ölümün 25 yıllık takipler sonucunda %25-30 arasında azaldığı gösterilmiştir.⁵ Ancak meme kanseri taraması için yöntem ve zamanlama açısından tartışmalar halen sürmektedir. Tartışmaların odaklandığı noktalar;

1. Hangi yöntemin daha üstün (maliyet etkin) olduğu ve
2. Taramanın hangi yaş aralığında ve ne sıklıkta yapılması gerektiğidir.

Bugün dünyada meme kanseri taraması için yapılan çalışmaların tümü ortalama riske sahip kadınlar için yapılmış, topluma yönelik projelerdir. Bu nedenle bu çalışmalarda elde edilen sonuçların ortalama toplum için geçerli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Öte yandan meme kanserine yakalanma riski yüksek kadınlarda ne tür bir yaklaşımda bulunabileceği konusunda tam bir fikir birliği yoktur.¹⁹

Meme kanseri için en önemli risk faktörü kadın olmaktır. Kadınlarda meme kanseri görülme riski erkekler-

den 200 kat fazladır.⁹ Bu nedenle meme kanseri taramasında hedef popülasyon kadınlardır. Eğer başkaca bir risk faktörü söz konusu değil ise ikinci doğal risk faktörü yaştır.^{9,10} Meme kanseri olgularının yaklaşık %75’i 50 yaş üzerinde görülür.⁴⁸ Dünyada bugüne kadar yapılan tarama projelerinde taramaya başlama yaşı değişken olmakla birlikte çoğunlukla 50 yaştır.⁴⁹ Bundan ötürü Avrupa Birliği (AB)’nin kendi üye ülkeleri için yayımladığı tavsiye kararında meme kanseri için tarama başlangıç yaşı 50’dir.⁵⁰ Yine yapılan çalışmalarda bilateral çift yönlü mamografinin tek başına yeterli bir yöntem olduğu gösterilmiştir.⁵¹ Taramanın bitiş yaşı için ise çoğu çalışmada 69 yaş sınır olarak belirtilmiştir. Dünyadaki çalışmalarda mamografinin çekim aralığı ise 1 – 3 yıl arasında değişmektedir.⁴⁹ AB’nin tavsiye kararına göre; meme kanseri taraması için mamografi 50 – 69 yaş arasında düzenli olarak 2 yılda bir yapılmalıdır.⁵⁰ Bu tavsiye kararı 2004 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı tarafından da benimsenmiştir.¹⁸ Ancak riski artmış kişilerde taramanın hangi yaşta hangi yöntemle uygulanacağı halen belirsizliğini korumaktadır. En yüksek risk olarak kabul edilen genetik yatkınlığa sahip kişilerde (BRCA 1 ve 2 mutasyonu varlığında) 25 yaştan itibaren aylık kendi kendine muayene ve yılda bir ya da altı ayda bir doktor tarafından fizik muayene, 35 yaştan itibaren ise bilateral mamografi çekilmesi tavsiye edilmektedir. Mamografi beraberinde meme manyetik rezonans görüntülemesinin yapılıp yapılmaması halen tartışmalıdır. Henüz bu grup kişilerde MR’ın meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltıp azaltmadığını gösteren bir çalışma sonucu bildirilmemiştir.⁵² Bu kişilerin over kanseri için de daha erken yaşta taramaya girmesinin gerekliliği unutulmamalıdır. Bunların dışında meme kanseri açısından aile öyküsü mevcut olan (ancak genetik yatkınlığı işaret etmeyen ya da mutasyon durumu bilinmeyen) kişilerde nasıl bir strateji izlenmesi gerektiği belirsizliğini korumaktadır. Birinci derecede yakınında meme kanseri olan kişilerin, meme kanseri o ailede en erken hangi yaşta görüldü ise o yaştan en az 5-10 yıl öncesinden itibaren doktor kontrolüne girmesi tavsiye edilmektedir. İkinci veya daha uzak derece akrabada meme kanseri görülmüş olması durumunda ise toplam meme kanseri sayısı ikinin üzerinde değil ise 40 yaştan önce taramaya başlamanın yararı konusu netlik kazanmamıştır.¹⁹ Yüksek risk taşıyan meme lezyonlarına (LKIS, ADH, ALH, şiddetli epitelyal hi-

perplazi) sahip kadınların ise lezyonun tanımlanmasını takiben yıllık kontrole girmesi tavsiye edilmektedir.⁴⁷ Kişinin hormon replasman tedavisi alması durumunda yaş kaç olursa olsun yıllık mamografik kontrol tavsiye edilmektedir. Yine yüksek risk grubunda yer alan toraks bölgesine eksternal radyoterapi almış kişilerin tedaviden 8-10 yıl sonrasında itibaren yıllık tarama programına alınması gerekli görülmektedir.¹⁹

Tarama yöntemleri arasında yer alan klinik doktor muayenesinin ve kişinin kendi kendini muayene etmesinin kansere bağlı mortaliteyi azalttığına dair bir veri elde edilmemiş olmasına rağmen özellikle yüksek riskli kişilerde yardımcı yöntem olarak kullanılmaları konusunda görüş birliği mevcuttur.¹⁹ Meme ultrasonografisi tek başına görüntüleme yöntemi olarak taramada kullanılmaktadır. Ancak özellikle yoğun meme parankimine sahip kadınlarda mamografiye ek bir yöntem olarak tercih edilmektedir.⁵³ 35 yaş altındaki yüksek riskli kişilerde mamografi çekilmeksizin ultrasonografinin kullanılmasının yarar sağladığına dair herhangi bir veri mevcut değildir.

Sonuç olarak ortalama riske sahip kadınlar için topluma verilecek tavsiye ile riski artmış kişilere verilecek tavsiye aynı olmamalıdır. Ulusal sağlık verilerimizin desteklemesi durumunda (sağlıklı istatistik verilerinin elde edilmesi ile meme kanserinin Türk toplumunda önde gelen mortalite nedenlerinden olduğu ve tarama ile elde edilecek yararın maliyet etkin olduğunun gösterilmesi durumunda) tüm toplum için tarama programı standartları uygulanmalıdır. Şimdilik bu standart Türkiye’de 50 – 69 yaş arasında 2 yılda bir bilateral çift yönlü (MLO/CC) mamografi çekilmesi olarak belirlenmiştir.¹⁸ Kendi kendine meme muayenesi ve klinik doktor muayenesinin meme kanserine bağlı ölüm oranını düşürdüğüne dair bir veri olmaması nedeni ile bu yöntemlerin taramada kullanılması mutlak değildir. Mamografilerin meme hastalıkları konusunda tecrübeli kurumların altyapısı yeterli ünitelerinde çekilmiş ve yorumlanmış olması taramanın hedefine ulaşması için gereklidir. Asgari kaliteyi sağlayan mamografik çekimlerin kişiye yarardan çok zarar getirebileceği unutulmamalıdır. Riski yüksek kadınlara yaklaşım şeklinin ise risk analizi ve danışmanlığı yapan merkezlerce belirlenmesi önemlidir. Bu kişilere danışmanlık sonrası bireysel tarama takvimi ve/veya risk azaltma stratejisi belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. İzmir Kanser İzlem ve Denetim Merkezi. İzmir’in kanser verileri <http://www.ism.gov.tr/kidem/Tdoc3.htm> adresinden 20/01/2008 tarihinde erişilmiştir.
2. Costantino JP, Gail MH, Pee D ve ark. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1541-8.
3. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73: 643-51.
4. Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol* 2003; 21: 593-601.
5. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening of breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No: CD001877. DOI:10.1002/14651858. CD001877. pub2.
6. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL ve ark. 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: 1652-62.
7. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL ve ark. Effects of tamoxifen vs raloxifen on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-41.
8. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No: CD002748. DOI:10.1002/14651858. CD002748.pub2.
9. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 474-82.
10. Güllüoğlu BM. Risk factors. Essentials in the Management of Breast Diseases’da. Ed. Gazioğlu E. Bucharest, Celcius Medical Publishing, 2005; 131-45.
11. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA 1 and BRCA 2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1329-33.
12. Begg CB, Haile RW, Borg A ve ark. Variation of breast cancer risk among BRCA 1 / 2 carriers. *JAMA* 2008; 299: 194-201.
13. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1811-4.
14. Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, Adair F, Braun DW Jr. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 225-51.
15. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL ve ark. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 297-301.
16. Dengim AC, Visscher DW, Berman HK ve ark. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2671-7.
17. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin’s disease. *Cancer Treatment Review* 2000; 26: 291-302.
18. T.C. Sağlık Bakanlığı. “Kadınlarda meme kanseri taramaları için ulusal standartlar”. <http://www.saglik.gov.tr/KSBD/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFA79D6F5E6C1B43FFC4A2D2A4E39A6168> adresinden 20.01.2008 tarihinde erişilmiştir.
19. Robson M, Offit K. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Eng J Med* 2007; 357: 154-62.
20. 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: 1389-99.

21. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ ve ark. Family history, age, and risk of breast cancer: prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993; 270: 338-43.
22. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Hellman S. Contralateral breast carcinoma: an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patients with 20-year follow-up. *Surgery* 1989; 106: 904-10.
23. Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. Endogeneous hormone levels, mammographic density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1178-87.
24. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988; 6: 245-154.
25. Eisen A, Lubinsky J, Klinj J ve ark. Breast cancer risk following bilateral ooforectomy in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7461-96.
26. Rossouw JE. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
27. Ursin G, Bernstein L, Wang Y ve ark. Reproductive factors and risk of breast carcinoma in a study of white and African-American women. *Cancer* 2004; 101: 353-62.
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95.
29. Ellison RC. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001; 154:740.
30. Morimoto LM, White E, Chen Z ve ark. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741-51.
31. Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 100-17.
32. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH ve ark. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 2005; 353: 229-37.
33. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative re-analysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-45.
34. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG ve ark. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 346: 2025-32.
35. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO ve ark. Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2001; 92: 767-74.
36. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D ve ark. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 78-85.
37. Mahue-Giangreco M, Ursin G, Sullivan-Halley J, Bernstein L. Induced abortion, miscarriage, and breast cancer risk of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 209-14.
38. Twombly R. Long Island study finds no link between pollutants and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1348-51.
39. Armstrong K, Eisen A, Eeber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 2000; 342: 564-71.
40. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 12: 2397-406.
41. US Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2005; 143: 35561.
42. Tchou J, Morrow M. Available models for breast cancer risk assessment: how accurate are they? *J Am Coll Surg* 2003; 197: 1029-35.
43. Gail MH, Brinton LA, Byar DP ve ark. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
44. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 143: 362-79.
45. Fabian CJ, Kimler BF, Mayo MS, Khan SA. Breast tissue sampling for risk assessment and prevention. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 185-213.
46. Wrensch MR, Petrakis NL, King EB ve ark. Breast cancer incidence in women with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 130-41.
47. Hollingsworth AB, Singletary SE, Morrow M ve ark. Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 187: 349-62.
48. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N ve ark. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Eng J Med* 2007; 356: 1670-4.
49. Hendrick RE, Klabunde C, Grivegne A, Pos G, Ballard-Barbash R. Technical quality control practices in mammography screening programs in 22 countries. *Int J Qual Health Care* 2002; 14: 219-26.
50. Piccart M, Blamey R, Buchanan M ve ark. Brussels statement on breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1335-7.
51. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1245-56.
52. Saslow D, Boetes C, Burke W ve ark. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89.
53. Houssami N, Brennan M, French J, Fitzgerald P. Breast imaging in general practice. *Aust Fam Physician* 2005; 34: 467-73.

Geliş tarihi: 03.02.2008

Kabul tarihi: 28.02.2008

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Doç. Dr. Bahadır M. Güllüoğlu
Marmara Üniversitesi Hastanesi Meme Merkezi Cerrahi Koordinatörlük
Tophanelioğlu Cad. 13-15 Altunizade, Üsküdar 34662 İstanbul
Tel: (0216) 327 10 10 PBX 120
Fax: (0216) 326 32 96
e-posta: bmgulluoglu@marmara.edu.tr