

Dr. Nuh Zafer Cantürk, Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak

Kadınlarda en sık görülen kanser tipi olan meme kanseri kadınlardaki kanserlerin tümünün %24'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %14'ünden sorumludur. Yeni tanı almış meme kanserlerinin yaklaşık yarısında menarş yaşı, ilk canlı doğum yaşı, menapoz ve proliferatif meme hastalığı gibi bilinen risk faktörleri mevcuttur. Ek olarak %10'una da pozitif aile hikayesi eşlik eder. Ayrıca riskin demografik, hayat stili ve çevresel faktörlerle değişebileceği düşünülmektedir.

Meme kanseri gelişiminde etkili olduğu düşünülen pek çok risk faktörü üzerinde durulmuştur. Bu risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür:

1. Cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi demografik özellikler,
2. Reprodüktif öykü,
3. Ailesel/genetik özellikler,
4. Çevresel faktörler,
5. Meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi gibi diğer faktörler.<sup>1</sup>

Meme kanseri riski ile ilgili olarak üzerinde durulması gereken en önemli noktalardan biri de risk faktörlerinin modifiye edilebilir veya edilemeyen olarak iki grupta yer aldığı gerçeğidir. Bu risk faktörlerini tek tek inceleyecek olursak;

**Yaş:** Meme kanseri riskinin yaşlanma ile arttığı bilinmektedir. SEER veritabanı incelendiğinde bir kadının meme kanseri geliştirme olasılığı doğumdan 49 yaşına kadar 1.9 (53 kadında bir), 50-69 yaş arası 2.3 (44 kadında 1), 60-69 yaş arası 3.5 (29 kadında bir) 70 yaş ve üzerinde 6.8 (15 kadında bir), hayatboyu 12.4 (8 kadında bir) olduğu görülür (2).

**Cinsiyet:** Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha sık görülür. Birleşik Devletlerde her yıl yaklaşık 265 000 kadına meme kanseri tanısı konarken, yıllık erkek vaka sayısı ise yaklaşık 2500'dir (3).

**Etnisite:** Meme kanseri beyaz kadınlarda daha yüksek oranda görülmekle birlikte her etnik gruptaki kadınlar için en sık görülen kanseri türüdür (4,5). Ayrıca siyahi kadınlarda daha ileri evrede tanı konulmaktadır (5). Etnik farkların büyük bölümü hayat stili, sağlık kurumuna erişim, beden kitle endeksi, üreme paternleri gibi faktörlere atfedilse de genetik ve biyolojik faktörlerin de rolü olduğu bilinmektedir (6).

**Uzun boy:** Uzun boy hem premenapozal hem de postmenapozal kadında artmış meme kanseri riskine neden olmaktadır (7,8). Kesin mekanizma bilinmemesine karşın çocukluk ve pubertedeki beslenme alışkanlıklarının etkisi olabileceği düşünülmektedir (9).

**Östrojen düzeyleri:** Yüksek endojen östrojen düzeyleri pre ve postmenapozal kadınlarda meme kanseri riskini artırır (özellikle hormone reseptör pozitif kanser için). Postmenapozal kadınlarda artmış hormone düzeyi ile meme kanseri riski arasında pozitif bir bağlantı vardır (10-12). Bu birlikteliğin tespiti östrojen düzeyinin azaltılması (örn: aromataz inhibitörleri kullanımı gibi) ile meme kanseri riskinin azalmasının gösterilmesi ile mümkün olmuştur. Premenapozal kadınlarda meme kanseri gelişiminde östrojen düzeyinin rol oynadığı ile ilgili veriler kısıtlıdır (13,14). Özellikle luteal östradiol düzeylerinin yüksek olması östrojen ve progesterone reseptörü pozitif meme kanseri ile pozitif birliktelik gösterirken; luteal östron, serbest östrodiol ve progesteron ile risk arasında birliktelik yoktur.

Meme kanserinden korunma üç önemli başlık altında incelenmelidir. Bunlar sırası ile şunlardır:

1. Korunma yöntemlerinin seçiminde hangi faktörler dikkate alınmalıdır?
2. Korunmada hedef grup olarak kimler seçilmelidir?
3. Son olarak ta korunma amaçlı var olan veya araştırılan yöntemler hangileridir?

Korunma yöntemlerinin seçiminde; elde edilebilecek yarar oranı, riskte beklenen azalma, diğer kanserlerin veya kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine katkısı, kısa ya da uzun dönem yan etkilerinin olup olmadığı, uygulanabilirliği ve maliyeti dikkate alınmalıdır. Korunma için seçilen yüksek riskli hedef gruplarda korunmadan yararlanma oranı daha yüksektir. Hastaların büyük kısmında herhangi bir risk faktörü saptanamamasına rağmen, yukarıda işaret edildiği gibi çok sayıda bilinen risk faktörü vardır. Örneğin yaş önemli bir risk faktörüdür ve her geçen on yıl ile hastalık insidansında artış olduğu bildirilmiştir. Bu arada meme kanserli hastaların sadece %5'inde BRCA1 gen mutasyonu saptanmasına rağmen; BRCA1 ve BRCA2 geni mutasyonu yaşam boyunca %80'e varan oranda meme kanseri ve %20-40 oranında over kanseri gelişimine neden olabilen bir faktördür (15,16). Başka risk faktörleri de vardır. Bunlar arasında aile öyküsü, doğurganlık özellikleri ve dışarıdan hormon

kullanımı sayılabilir. Dolayısı ile meme kanserinden korunmada önlenebilir risk faktörlerinin (fertillite ve hormon kullanımının düzenlenmesi, diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri, kemoprevensiyon ve profilaktik mastektomi gibi) kontrolü bugün için bilinen önemli yöntemlerdendir ve halen üzerlerinde çalışılmaktadır. En iyi bilinen teori, mutajen ve mitojen faktörlerin etkisi olmasına rağmen; meme kanserinin patogenezi hala çok iyi bilinmemektedir (17). Meme epitel hücreleri östrojen ve progesteronun etkisi ile proliferer olur ya da kaybedilir. Terminal duktus lobüller ünitelerindeki hücreler; luteal fazda progesterona çok duyarlıdır ve progesteron üretimi düşerse bölünme sona erer ve apoptoza girer. Prolifere olan hücreler mutasyona daha duyarlıdır. Zaten hormonların etkisi ile ilgili olarak; erken menopozun koruyucu etkisi, meme kanseri riskini azaltmada gebeliğin çok yönlü etkisi, erken menarş, geç menopoz gibi uzun süreli overyan siklus ve menopoz sonrası kandaki yüksek östrojen düzeyinin olduğu durumlarda meme kanseri risk ilişkisi bilinen gerçeklerdir (18-22).

Gebelik, erken dönemde meme kanseri riskini artırıyor gibi görünse de daha sonra uzun süreli koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir (20). Yapılan çalışmalar da tek doğum yapmış kadınlarda hiç doğum yapmamış kadınlara göre 15 yıldan daha uzun süre daha fazla riski olduğu bilinmektedir. Eğer ilk doğum 25-35 yaş arasında olmuş ise, bu süre 10-15 yıla iner, eğer ilk gebelik 20 yaş civarında olursa erken dönemde riskde artış olmadan meme kanseri riskinde uzun süreli azalma olmaktadır. 30 yaş ve öncesi ikinci doğum yapan kadınlarda kısa sürede riskte artış olmadan koruyucu etki oluşur. Bu ilişki gebeliğin malign transformasyon gösteren hücrelerde hızlı büyümeyi uyar- mak sureti ile erken dönem riski artırması, neoplastik potansiyeli olan undiferansiye normal memeli stem hücrelerinin diferansiasyonunu uyararak uzun vadede koruma sağladığını düşündürmektedir (20,23).

Bazı araştırmacılar da önce sıçanlarda yaptıkları çalışma ile gebeliğin memede tam diferansiasyonu sağlayarak, meme dokusunu malign gelişime dirençli hale getirebildi- ğini görüp, insan memesindeki lobülleri incelediğinde dört tip lobül olduğunu göstermişlerdir (24,25). Çoğu indiferansiye olan tip 1 lobüllerden malign dönüşümün olduğu iddia edilmiştir. Bu çalışma ile, sadece gebelikte görülen tip 3 lobüllerin özellikle yirmi yaş öncesi gebeliklerde arttığı ve lobül involüsyona uğrayıncaya kadar kaldığını dolayısı ile erken yaş gebeliği ile meme kanseri riskinin yaklaşık yüzde otuz oranında azaltılabileceği varsayımı ileri sürülmüştür.

Pek çok çalışmada emzirmenin özellikle premenopozal ve uzun süreli yapıldığında meme kanseri riskinde küçük, ancak anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (26,27). Deney hayvanlarında laktasyon ile kimyasal karsinojenlere direncin arttırıldığı, epitelyal proliferasyon oranının azaltıldığı ve meme bezlerinden karsinojenlerin elimine edildiği gösterilmiştir (28).

Erken yaşta gebelik, çok sayıda doğum ve emzirme koruyucu ise de, sosyal gerekçelerle bunu uygulamak her kadın için uygun olmayınca kadınlar gebe kalmamak için kontrasepsiyon

yapmaktadır. Bu durumda overyan supresyon amaçlı GnRH agonistleri kullanımı, eksojen östrojen ve progesteron ile düşük doz hormon replasman tedavisinin ovulasyonu ve meme epitelinin uyarılmasını azaltarak etki ettiği için, 10-15 yıllık kullanımının yaşam boyu meme kanseri riskini %50-70 azaltabildiği iddia edilmiştir; ancak vaka sayısının azlığı bu iddianın geçerliliğini azaltmaktadır (29).

Çeşitli çalışmalar, premenopozal yapılan bilateral ooferektomi ile meme kanseri riskinde azalma olduğunu düşündürmektedir (30,31). Yine de ortalama bir riski olan kadında böyle bir işlem oldukça radikal bir yaklaşım olur; ancak BRCA1 ve BRCA2 geninde mutasyon varlığında hem over hem de meme kanseri riski arttığı için, bilateral ooferektomi mantıklı bir uygulama olarak yapılmaktadır (32).

Risk azaltıcı tedavilerin genel amacı kanserden korunma, sağkalım avantajı ve hayat kalitesinde artış sağlamaktır. Bu amaca yönelik olarak tanımlanmış olan yaklaşımlar şunlardır:

1. Yaşam şekli değişiklikleri yardımı ile korunma,
2. Çevresel faktörlerle teması azaltarak korunma,
3. Kimyasal korunma,
4. Hedef organın ortadan kaldırılması yolu ile koruma,

Risk azaltıcı mastektomi,

Risk azaltıcı bilateral salpingooferektomi,

5. Yakın izlem (Tarama).

## YAŞAM ŞEKLİ DEĞİŞİKLİKLERİ YARDIMI İLE KORUNMA

### Diyet Değişikliği

Yapılan çalışmalar sebze meyve tüketiminin, diğer bazı kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (33). Bu arada bazı çalışmalarda soya tüketimi ile ters ilişki bildirilmesine rağmen, bazı diğer çalışmalarda ise, yağ tüketimi ile meme kanseri arasında pozitif ilişki üzerinde durulmuştur (34,35). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar tipik Amerikan tarzı yüksek yağ içeren beslenme şeklinin Japon diyetinde olduğu gibi düşük yağ oranı içeren diyet ile karşılaştırıldığında memede tümör oluşumunu kolaylaştırıcı olduğu ve özellikle doymamış yağ tüketiminin doymuş yağ tüketimine göre tümör insidansını artırdığı ya da memede tümör görülme süresini kısalttığı gösterilmiştir (36-38). Öte yandan zeytinyağı gibi tekli doymamış yağların kanser tetikleyici etkisinin daha az olduğu da iddia edilmiştir (39). Akdeniz kadınlarında nispeten daha yüksek yağ tüketimi olmasına rağmen, zeytinyağı tüketimi fazla olduğu için Amerikan kadınına göre daha az meme kanseri görülmektedir (40). Soya fasulyesi ve ürünleri, içerdiği izoşavonoid nedeniyle fizyolojik konsantrasyonlarda meme kanseri geliştirici etki açısından östrojen ile karşılıklı

yarışa girmektedir (41). Pek çok çalışmada soya tüketimi ile meme kanseri arasında ters ilişki üzerinde durulmaktadır. Ancak yine de batı tarzı beslenme de suplemental soyanın meme kanseri gelişimini önlediğine dair veri yoktur (42,43). Lifli gıdaların tüketilmesinin biliyer sistem tarafından itrah edilen östrojenin emilimini inhibe ettiği için barsaklardan östrojen emilimini azaltmak sureti ile meme kanseri gelişiminde, koruyucu olabileceği deneysel çalışmalarda göz- terilmiştir (44). On vaka kontrol çalışmasının incelendiği bir meta analizde diyetdeki lifin 20 g/gün artırılması ile rölatif risk 0.85 olarak bulunmuştur (45). 1439 vakalık bir seride total diyet lifi ile izleyen meme kanseri arasındaki ilişki sıfı- ra yakın bulunmuştur (46). İnsanlarda düşük yağlı diyet ile ovülasyona etki etmeden endojen östrodiol ve östron düzeyinin düşürülebileceği gösterilmiştir (47). Asya ülkelerinde az yağlı ve lişi gıda tüketimi ile batıya göre daha az meme kanserinin görüldüğünü bildirilen çalışmalar olmasına rağmen, yağ içeriğini değiştirmeden sadece lif tüketiminin östrojen metabolizmasına etkisi olmadığı da iddia edilmiştir (48). Bir meta analizde postmenopozal kadınlarda doymuş yağ tüketimi ile meme kanseri gelişimi arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (45). Diğer bir çalışmada ise premenopozal kadınlarda diyetdeki yağ miktarı ile meme kanseri arasında hafif artmış riskten söz edilmektedir. "Nurses' Health Study II"de premenopozal kadınlarda yapılan bu çalışmada artışın özellikle hayvansal yağ içeren gıdaların tüketimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). Bu çalışmaların sonuçlarından diyetdeki yağ oranının düşürülmesinin meme kanserine karşı koruyucu olabileceği ve özellikle çocukluk ve ergenlikte bu tüketimin düzenlenmesinin önemli rol oynayabileceği düşünülebilir.

Bilimsel veriler, ek vitamin alımının diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanseri riskini de azalttığını düşündürmektedir. Özellikle A,C ve E vitamini içeren meyve ve sebze tüketiminin kanser riskini azalttığı bilinmektedir (50,51). A vitamini meme epitelinde proliferatif kapasiteyi azaltmakta ve diferansiyasyonu uyarmaktadır (52). Meme kanseri ile kalsiyum ve D vitamini alımı arasında ilişki olduğu üzerinde durulmaktadır. Güneş ışınlarına maruz kalma ile meme kanseri arasında ters yönlü ilişki söz konusudur (53). Deneysel hayvanlarında yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyet alan hayvanlarda oluşan düşük kalsi- yum ve D vitamini alımı ile kanseri uyarıcı etkinin arttığı suplemental kalsiyum uygulaması ile bunun önlenildiği gösterilmiştir (54). Yine benzer şekilde vitamin D ve sentetik analoglarının laboratuvarında geliştirilen meme kanseri hücrelerinin ölümünü uyardığı gösterilmiştir (55). Özellikle puberte ve adolesanda olmak üzere günlük önerilen dozda kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanarak, hem meme kanseri hem de osteoporoz gelişimi önlenileceği iddia edilebilir.

**Alkol:** Alkol tüketimi meme kanseri riskini artırır. Hem düşük (günde 1 kadeh) hem de yüksek (günde 3 kadehten fazla) tüketimin riski arttırdığı gösterilmiştir (56-60).Biyolojik temeli ortaya konamamasına rağmen yapılan çok sayıda çalışma ve meta-analiz ile alkol tüketiminin meme kanseri gelişme riskini orta derecede artırdığı gösterilmiştir. 2013 tarihli 110 epidemiyolojik çalışmanın metaanalizinde hafif alkol tüketiminin kadınlarda meme kanseri ile küçük ama anlamlı bir birlikteliğinin olduğu görülmüştür (61). Günlük her 10 gram alkol alımı riskte %10'luk bir artışa yol açmaktadır. Meme kanseri riski kümülatif hayat boyu alkol alımı ile korelasyon gösterme ve en kuvvetli olarak erişkinlik döneminin erken veya geç

fazında içme paternlerine bağlı olmaktadır. Alkol kullanımına atfedilen meme kanseri vakalarının oranları dünya genelinde farklılık göstermektedir. Birleşik Devletler’de %2, İtalya’da %11, diğer Avrupa ülkelerinin genelinde ise %5 olarak bildirilmektedir (62,64). Alkol tüketiminin meme kanseri riski üzerindeki etkisi hormon tedavisi veya folat kullanımı ile değişiklik göstermektedir. Biyolojik etkisi ile ilgili olarak ta, gonodotropin ile uyarılan östrodiol düzeyinde artışı uyarması sorumlu tutulmuştur.<sup>43</sup> Buradan yola çıkarak alkol tüketiminin azaltılmasının meme kanserinde korunma açısından önemli olduğu düşünülmektedir (65).

**Alkol ile birlikte hormon tedavisi kombinasyonu:** Hormon tedavisi almamış ve alkol kullanmamış kadınlarla karşılaştırıldığında meme kanseri riski alkol alan veya postoperatif hormon tedavisi kullanan kadınlarda yaklaşık 1.3 kat, günde bir içkiden fazla tüketen ve 5 yıldan uzun süreli hormon kullananlarda ise iki kat yüksektir (66).

**Folik asit tüketimi ile birliktelik:** Folik asit tüketimi alkolün meme kanseri üzerindeki etkisini hafifletebilir. Gözlemsel veriler alkol tüketen kadınların günlük folik asit içeren multivitamin de almalıdırlar (67).

Meme kanseri ile alkol tüketimi arasındaki birlikteliği bir dizi biyolojik mekanizma açıklayabilir. Bunlar içinde dolaşımda artmış östrojen ve androjen düzeyleri, meme glandının karisnogeneze yatkınlığının artması, meme karsinojen DNA hasarının ve meme kanser hücrelerinin invazivite potansiyellerinin artması sayılabilir (68). Alkolün östrojen düzeyleri ve osteoporoz üzerindeki etkilerine benzer şekilde meme kanseri üzerine hormon temelli etkisi olasıdır. Çalışmalarda alkol tüketimi ile östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olan meme kanseri birlikteliği gösterilmiştir. Yaklaşık 52 000 postmenapozal kadını içeren kohort çalışmada artmış alkol tüketimi ile östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin progesteron reseptöründen bağımsız olarak artmış birlikteliği gösterilmiştir (69).

## **Obezitenin Önlenmesi**

Meme kanserli hastalarda sağkalımı olumsuz etkileyen ve nükste artışa neden olduğu düşünülen obezite, özellikle postmenopozal dönemde olmak üzere meme kanserinde artışa neden olabilmektedir (70,71). Özellikle ergenlikte kilo alımından kaçınmak sureti ile postmenopozal meme kanseri gelişimi riskinin azaltılabileceği ileri sürülmektedir (72). Ayrıca yapılan çalışmalarda, vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça meme kanserinden mortalite için rölatif risk artmakta; VKİ 25-30 arasında olanlarda bu oran %1,34 iken VKİ’i 40’ın üzerinde olanlarda %2.12’ye kadar çıkmaktadır (73).

**Vücut ağırlığı:** Obezite (beden kitle indeksi BKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) morbidite ve mortalitede genel olarak artışa yol açar. Ancak BKİ’de artmaya eşlik eden meme kanseri riski kadının menapozal durumuna bağlı gibi görünmektedir. Yüksek BKİ veya perimenapozal kilo alma postmenapozal kadınlarda yüksek meme kanseri riskine yol açar. Kanser riskinin incelendiği

metaanaliz yüksek BKİ'ne sahip kadınların özellikle östrojen reseptör pozitif olmak üzere daha fazla postmenopozal meme kanseri riskine sahip olduğunu göstermiştir (74). Ayrıca menapoz sonrası 10 kg'den daha fazla ağırlık artışı olan kadınların da daha yüksek meme kanseri riski olduğu bildirilmiştir (75). Yüksek BKİ ile artmış postmenopozal meme kanseri riski arasındaki bağlantı adipoz doku tarafından östrojen pekürsörlerinin periferik konversiyonu sonucu yüksek östrojen düzeylerine bağlanmaktadır (76). Ayrıca, yüksek BKİ'ne eşlik eden hiperinsülinemi de obezite meme kanseri ilişkisini açıklayabilir (77). Premenopozal kadında ise artmış BKİ daha düşük meme kanseri riskine eşlik eder (78,79). Bunun açıklaması ise belli değildir.

**Emzirme:** Emzirmenin meme kanseri üzerindeki koruyucu etkisinin miktarı emzirme süresi ve parite faktörüne bağlanarak pek çok çalışmada gösterilmiştir (80-82). Her 12 aylık emzirme için meme kanseri rölatif riskinde %4.3 oranında azalma olduğu bildirilmektedir (83). Bu azalma hormone reseptör negatif tümörlerde daha kuvvetlidir. (82). Bu koruyucu etkiye yol açan mekanizma olarak ovülatuar siklus sayısının azalması gösterilmektedir.

## **Egzersiz**

Bazı sonuçlar hala net değilse de, fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Bir vaka kontrol çalışmasında, invaziv ya da in situ duktal karsinoma tanısı alan kadınlar ve özellikleri uyumlu kontrol olguları ile mülakat yapılmış, egzersiz alışkanlıkları sorgulanmıştır. Özellikle fertil dönemde menarşdan tanı konmadan 1 yıl öncesine kadar ortalama egzersiz süresi meme kanseri riskini azaltmak için önemli bir prediktör olarak belirlenmiştir (84). Bir başka çalışmada ise 55-69 yaş arası altmış binin üzerinde kadına bir anket aracılığı ile egzersiz ve diyet bilgileri sorulmuş ve olgular yaklaşık yedi yıl izlendiğinde çok sayıda meme kanseri vakası saptanmıştır. Bu çalışmada bazal miktarda egzersiz yapan postmenopozal kadınlarda egzersiz ve meme kanseri arasında ters ilişki olduğu iddia edilmiştir (85). Egzersiz yapmayan kadınlarda fiziksel aktivite; östro- diol ve progesteron düzeylerinde akut artışa, ancak düzenli yapıldığında, luteal faz süresinde azalmaya ve luteal faz progesteron düzeyinde düşüşe neden olur (86,87). Yorucu aktiviteler, adolesanlarda sekonder amenoreye neden olabilir (88). Bu da düzenli egzersiz yapan kızlarda menarşın neden geciktiğini ve fizik aktivitenin ergenlik çağındaki kızlarda neden anovulatuvar sıklüse sebep olduğunu açıklar (89). Bunlara rağmen egzersizin koruyucu etkisinin ovulatuvar sıklüs azlığı, menarşın gecikmesi, erken menopoz veya kilo almama ve yağ tüketiminin azalması gibi diğer faktörlere bağlı olup olmadığı açık değildir. Ancak diyabeti, koroner arter hastalığını, osteoporoz gibi çok sayıda hastalığı önleyici etkisi dikkate alındığında puberteden itibaren düzenli egzersiz korunma amaçlı önerilmelidir (90-92). Epidemiyolojik çalışmaların metaanalizi meme kanseri riskinin fiziksel olarak aktif olan kadınlarda daha az aktif olanlarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmüştür (93).

**Sigara alışkanlığı:** Sigara içenlerde hafif artmış meme kanseri riskini öneren çalışmalar mevcuttur (94,95). Artmış risk erken başlama yaşı, uzun süreli içicilik ve yıllık tüketilen paket sayısının fazla olması ile birliktelik gösterir. Rölatif riskin 1.10 olduğu ve pasif içiciler için de geçerli olduğu iletilmektedir.

**Gece vardiyasında çalışma:** Uluslararası kanser örgütü ve Dünya Sağlık Örgütü (IARC/WHO) gece vardiyalı çalışmayı muhtemel karsinojen olarak kabul etmektedir (96.) Havayolu hostesleri ve gece vardiyasında çalışan kadınları içeren çalışmamaların metaanalizi meme kanseri rölatif riskini 1.48 olarak bildirmektedir (97). Hemşirelerin incelendiği diğer çalışmada ise geceyarısından sonra çalışmanın meme kanseri riskini yaklaşık 1.8 kat arttırdığı ve riskin en yüksek uzun süreli gece-gündüz rotasyonlu çalışanlarda olduğu (rölatif risk 2.6) gösterilmiştir (98).

Bu birliktelik pineal bezce noktürnal melatonin üretimi ile sonuçlanan noktürnal ışık maruziyetiyle ilintili olabilir (99). Bu veriyi majör melatonin metaboliti olan 6-sulfatoksimeleatonin düzeylerinin düşük olmasının artmış meme kanseri riski ile birlikteliği desteklemektedir.

Teröpatik iyonize radyasyona maruziyet: Hodgkin lenfoma tedavisi veya atom bombası ve nükleer santral kazaları gibi nedenlerle göğüs duvarına genç yaşta iyonize radyasyon maruz kalmak meme kanseri riskini arttırır (100,101). En hassas olunan yaşlar 10-14 yaş (prepuberte) olup, 45 yaşına kadar alına radyasyonda da artmış riks bildirilmektedir (102).

## **ÇEVRESEL FAKTÖRLERLE TEMASI AZALTARAK KORUNMA**

Elektrik ile ilgili işlerde çalışan kişilerde meme kanseri riski olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır. Bazı yazarlar riskin arttığını söylerken diğerleri düşük frekans elektrik kullanılan işlerde böyle bir riskin olmadığını savunmuştur (103,104). Tedavi ya da tanı amaçlı olarak iyonize radyasyona maruz kalınması meme kanseri riskini artır- maktadır (105,106). Özellikle pubertede böyle bir iyonize radyasyon teması daha risklidir (107). Tanısal amaçlı radyasyona maruz kalındığında heterozigot ataxia-telenjektetia geni olanlarda meme kanseri risk artışı olduğu gösterilmiştir; ancak toplumun bu gen açısından taranması yararlı değildir. Bu arada homozigot olup lenfoid veya epitelyal neoplazi saptanan kişilerin akrabalarında düşük doz ışın kullanılması meme kanseri gelişme şansızlığını azaltır (108,109). BRCA1/2 mutasyonu olan kadınlarda tanısal radyasyonun meme kanseri riskinde artışa yol açtığı düşünülmektedir (110).

## **İlaçlar**



Bazı ilaçların meme kanseri riski üzerinde etkisi olduğu düşünülse de bu birliktelik konusunda kanıt çok azdır. Postmenapozal meme kanseri riskinin plazmada D vitamini düzeyinin her 5 ng/mL artışı için %12 oranında azaldığı ancak düzey 35 ng/mL'nin üzerine çıktığında bu etkinin görülmediği bildirilmiştir (111).

## Aspirin

COX-2 inhibisyonu ile nonsteroid antiinşamatuvalların polip oluşumunu engelleyerek kolon kanserlerinde koruyucu etkisi olduğu bilindiği için, benzer etkinin meme kanserlerinde de olup olmayacağı düşünülmüştür. 2001 yılında 6 kohort ve 8 vaka kontrol çalışmasının irdelendiği bir meta-analiz ile nonsteroid antiinşamatuvalların meme kanseri riskini %20'ye kadar azaltabileceği iddia edilmiştir (112). Ancak aynı meta analizde altı prospektif çalışmadan bir olan "Nurses Health Study"; nonsteroid antiinşamatuvalların meme kanserinde koruyucu olmadığını göstermiştir (113). Bu meta-analizden sonra yayınlanan yedinci kohort çalışma sonuçları, aspirin ve diğer nonsteroid anti-inşamatuvalların kullanımı ile rölatif riskin %80 olduğu bildirilmişse de bunun 50 yaş üstü kadınların oluşturduğu alt gruptaki etkisi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (114). Bu sırada düşük doz günlük aspirin kullanımı pek çok sağlık problemi için koruyucu iken, bu konuda bir kanıt ortaya konamamıştır (115). Non-steroid antiinşamatuvallar kullanımının meme kanseri riskini azalttığı ve etkinin aspirin ile ibuprofende benzer olduğu da gösterilmiştir (116).

## Statinler

Statinler kolesterol düşürücü ajan olarak kullanılmaktadır. Statinlerin pek çok kanser türünde kemopreventif potansiyeli olduğu ileri sürülmüştür (117). Çoğu retrospektif olan çalışmalarda statinlerin meme kanseri insidansını düşürdüğü gösterilmişse de doz, süre ve tip açısından analiz yapıp değerlendirmek zordur. Hatta bazı yayınlar da statin kullanımı ile meme kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir. Bir meta analizde statinlerin meme kanseri riskini etkilediğine dair kanıt olmadığı iddia edilmiştir (118). "Women's Health Initiative" çalışmasının verileri statinler sayesinde daha düşük meme kanseri insidansının söz konusu olduğuna işaret etmiştir (119). Bu arada "Nurses Health Study"ye ait retrospektif veriler statin kullanımının meme kanseri riskinde değişiklik yapmadığını göstermiştir (120). Laboratuvar çalışmalarında antikanser etkileri olduğu gösterilse de randomize plasebo kontrollü çalışmalar yapıp tamamlanıncaya kadar meme kanserine karşı koruyucu olarak önerilemez.

## Retinoidler

Meme kanserine karşı klinik çalışmalarda en çok kullanılan retinoid olan fenretinid bir apoptozis indükleyici etkiye sahiptir. Bir İtalyan çalışmada fenretinid ile 40 yaşından genç hastalarda risk azalması tanımlanırken, 55 yaşın üzerindeki hastalarda bu durumun söz konusu olmadığı bildirilmiştir. Diğer organlarda kanser, uzak metastaz ve sağkalımda

farklılık sağlanmadı. Fenretinid postmenopozal kadınlarda ikinci meme kanserinde anlamlı azalmaya yol açmaktadır (121). Retinoid X reseptör selektif retinoidler östrojen reseptörü negatif meme kanserini ön- lemede daha etkili ve tolere edilebilir ajanlardır (122).

## KİMYASAL KORUNMA

Kimyasal korunma; spesifik doğal veya sentetik kimyasalları kullanarak premalign lezyonların invaziv karsinoma dönüşümünü geri çeviren ya da önleyen kimyasal ajanların kullanımı olarak tanımlanabilir (123,124). Epidemiyolojik çalışmalar östrojene maruz kalmanın meme kanseri gelişiminde esas faktör olduğunu göstermektedir (124). Östrojen bu etkiyi hücrelerin proliferasyonunu uyararak yapmaktadır (125). O halde meme kanserine karşı kimyasal koruma hücrelerin proliferasyonunu azaltarak sağlanabilir. Oofektomi ya da radyoterapi ile over ablasyonu meme kanseri gelişimini 3/4 oranında azaltabilmektedir (126). Bunun yanında bir takım hormonal modülatörler ile de bu hücre proliferasyonu azaltılarak, meme kanserine karşı koruma sağlanıp sağlanamayacağı sorusu akla gelmektedir. Tamoksifen ilk jenerasyon selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Meme kanseri tedavisi için kullanılırken sağlıklı kadınlarda koruyucu ajan olarak kullanılabilmesi gündeme gelmiştir. Tamoksifen ve diğer selektif östrojen modülatörü ilaçlar, östrojen gibi steroid yapısı olmayan ancak östrojen reseptörlerine bağlanabilen, agonist ya da antagonist etkisi ve farklı kimyasal yapısı olan maddelerdir (127). Özellikle tamoksifen ve raloksifen, iyi kimyasal koruma sağlayan maddelerdir. Tamoksifen yıllardır premenopozal ve postmenopozal erken ya da ileri evre meme kanserlerinde karşı taraf ikinci primer meme kanseri gelişme sıklığını azaltmak için kullanılan ajanlardır (128). Öte yandan raloksifen, postmenopozal kadınlarda osteoporozu önlemek ve tedavi etmek için kullanılmakta olan bir ilaçtır (129). Bir meta-analizde, tamoksifenin %50'ye yakın oranda karşı memede meme kanseri görülme riskini azalttığı, bu arada diğer bir çalışma da ise raloksifenin osteopeni veya osteoporozu olan hastalarda meme kanseri riskini azalttığı iddia edilmiştir (130,131). Bu bulgular SERM'lerin kimyasal koruma için araştırılması gereken ajanlar olduğunu düşündürdü. Yeni bir kimyasal koruma amaçlı değerlendirilecek ajanın değerlendirme safhalarında ele alınması gereken üç konu vardır. Bunlar hedef popülasyonun özellikleri, ajanın etkilerinin ciddiyeti ve sıklığı ve ajanın kullanılabilmesi süre olarak sıralanabilir (132). Meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda endokrin tedav ile meme kanserinin önlenmesi adına seçim kriterleri olarak 35 yaş üstünde ve hayat beklentisi en az 10 yıl olup aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip kadınlar belirlenmiştir (133).

Lobüler karsinoma in situ (LCIS) hikayesi

Modifiye Gail modeli ile belirlenen 5 yıllık meme kanseri riskinin  $\geq 1.7$ 'den fazla olması

Atipik hiperplazi tespiti.

Mastektomi meme kanseri gelişimini önlemek adına bir seçenek olmakla birlikte sadece BRCA1 veya BRCA2 germline mutasyonu olan çok yüksek riskli kadınlara önerilmektedir.

Erkeklerde meme kanseri gelişimini önlemek için selektif östrojen reseptör modülatörlerinin veya aromataz inhibitörlerinin kullanımı konusunda yeterli veri yoktur.

## Tamoksifen

İlk kez 1966'da keşfedilen tamoksifen, deney hayvanlarında kimyasal metodlar ile oluşturulan meme tümörlerini suprese edebilmektedir. Tamoksifen bu etkiyi meme kanseri proliferasyonunu düzenleyen TGF alfa ve beta üretimini modüle ederek, sitoplazmada antiöstrojen bağlanma yerine bağlanarak, seks hormonu bağlayıcı globülin ve natürel killer hücrelerin düzeyini artırarak yada dolaşımdaki insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) düzeyini azaltarak yapabilmektedir (134-139)(Tablo 21-1).

Bugüne kadar tamoksifenin risk azaltıcı etkisi ile ilgili yayınlanan çalışmaların sonucunda tamoksifenin meme kanseri insidansını %38 azalttığı gösterilmiştir (140-143). Bu risk azalması Östrojen reseptörü (ER) pozitif hastalarda %48 iken, ER negatif olanlarda anlamlı bir azalma sağlanamamıştır (144). Bu çalışmalardan NSABPP-1 çalışması her hangi bir yaşta lobuler karsinoma in situ tanısı almış, en az 60 yaşında olan ya da Gail modeli kullanılarak risk hesaplandığında 60 yaşında kadın hastanın riskine eşit olacak kriterlere sahip 35-59 yaş arası sağlıklı kadının seçildiği ve 5 yıl 20 mg/gün tamoksifen uygulanan plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışmadır. Bu kadınların %77'sinde 1. derece akrabalarında meme kanseri öyküsü vardı. Hastaların %61'i 50 yaşın üzerinde idi. Bu hastalar yıllık fizik muayene ve mamografi ile izlendiler. Medyan 3,5 yıllık takip sonucunda bu hastalarda tamoksifen kolunda %49 risk azalması olduğu hesap edildi. Bu çalışmada ayrıca plasebo grubunda ki invaziv kanser gelişen %4 hasta seçim kriterlerinin doğruluğunu, tamoksifenin özellikle ER(+) meme kanseri gelişme riskini azalttığı, ER(-) meme kanseri gelişme riskini değiştirmedikleri hem invaziv hem de in situ kanser riskini azalttığı ve tamoksifenin tüm yaş gruplarında aile öyküsü olan tüm hastalarda, Lobüler karsinoma in situ veya atipik duktal hiperplazi tanılı hastalarda meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (140). Bu çalışmada 54.6 aylık takipte de invaziv meme kanseri overall riskinde %49 azalma vardı. İnvaziv ve ya noninvaziv meme kanseri tanısı alan 368 kişiden invaziv kanser tanısı olanların plasebo grubunda 175 tamoksifen grubunda ise 89 kişi olduğu gösterilmiştir (RR=0.51, (CI)=0.39-0.66 p<0.00001). Meme kanseri için yıllık olay oranı tamoksifen grubunda %0,34 plasebo grubunda %0.68 idi. Noninvaziv kanserlerde ise risk azalması %50 idi. Bu gruptaki olgulardan 69 olgu plasebo grubunda, 35 tanesi ise tamoksifen grubunda idi. Öte yandan yedi yıllık takip ile invaziv meme kanserinin kumulatif olarak plasebo grubunda %4,25 tamoksifen grubunda ise %2.48 azaldığı görüldü; noninvaziv kanserler için ise bu oran plasebo grubunda %1,58 tamoksifen için ise %1,02 idi (145). Bu çalışma sonucunda Amerikan Federal ilaç Ajansı (FDA) tamoksifeni hastalık gelişimi için yüksek risk altında olan kadınlarda meme kanseri gelişiminde risk azaltıcı

ajan olarak onayladı. Ancak yukarıda söz ettiğimiz dört çalışmanın sonucu, bu çalışma ile uyum göstermemektedir. IBIS-I çalışmasında tamoksifen %33 risk azalmasına neden olurken; Royal Marsden ve İtalyan çalışmasında risk azalması anlamsız bulundu. Bu çalışmaların meta-analizinde azalmanın özellikle ER(+) hastalarda olduğu bildirilmiştir (144). IBIS-I çalışmasının ön çalışması olarak gerçekleştirilen Royal Marsden Hastanesi Kimyasal Korunma Çalışmasının amacı, aile öyküsü ile artmış meme kanseri riski olan sağlıklı kadınlarda tamoksifenin meme kanserini önlemede etkinliğini değerlendirmektir. Bir gruba 20 mg/gün tamoksifen, diğer gruba ise placebo verilen toplam 2494 hastada 70 aylık takip neticesinde toplam invaziv ve noninvaziv 70 meme kanseri saptandı. Her iki grupta da meme kanseri sıklığı eşitti (tamoksifen 34, placebo 36 RR=1.06 %95 CI=0.7-1.7) (141,146). Medyan 13 yıllık takip ile ise ER(+) tümörlerde azalma bildirilmiştir (147). IBIS-I çalışmasında ise 7139 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada ortalama 50 aylık medyan takip ile 170 meme kanseri saptandı. Tamoksifen grubunda placeboya göre %32 azalma vardı. Bu çalışmada ER(+) invaziv tümörlerde risk azalması %31 iken, ER(-) tümörlerde böyle bir azalma sağlanmadı (143). Bu sonuçlar NSABP-P1 çalışması ile uyumlu idi. Doksan altı aylık medyan takipte ise, meme kanseri riskinde %27 azalma saptanmıştır. Tüm izlem süresinde tamoksifen ile sağlanan risk azalması sabit idi. Randomizasyondan sonraki 10 yıla kadar yarar oranında değişme olmaz iken, 5 yıllık tedavi sonrası yan etkilerin devam etmediği gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca hiç hormon replasman tedavisi (HRT) kullanmayanlar ile çalışma öncesi kullanmış olanlar karşılaştırıldığında, tamoksifen grubunda ER(+) meme kanserinde anlamlı bir azalma söz konusu idi. Öte yandan çalışma sırasında HRT kullananlarda tamoksifenle meme kanseri risk azalmasında yarar saptanmamıştır (143). “The Italian Tamoxifen Prevention Study” 35-70 yaş arası sağlıklı ancak histerektomi yapılmış kadınlarda gerçekleştirildi (142). 5378 kadın tamoksifen veya placebo kolunda yer aldı. Bu çalışmada HRT’ye izin verildi. Kırk altı aylık medyan takip ile gruplar arasında meme kanseri gelişme riski açısından istatistiksel bir fark saptanmadı. Ancak yine 81.2 aylık uzatılmış medyan takipte istatistiksel olarak anlamsız %24 azalma bildirilmiştir. Bu çalışmada bu uzatılmış veriler ile tamoksifenin meme kanserini önlemede bir miktar yararı var ama bu istatistiksel olarak anlamsızdır sonucuna varılmıştır (142,148,149). NSABP-P1 çalışması ile tamoksifen alanlar da placebo grubuna göre endometrium kanseri riski 2.5 kat daha fazla bulunmuştu (142). Bu risk artışı özellikle yaşı 50 üzerinde olanlarda belirgin olup kanser genellikle Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu sınıflamasına göre evre 0 veya 1 idi. Yedi yıla uzanan takipte ise bu risk artışı 3 kata kadar çıkmıştı; ancak olgular genelde evre 1 olarak kalmıştır (145). IBIS-I çalışmasında da bu tür kanser gelişen olguların çoğu postmenopozal idi. “The American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Panel” 5 yıllık süre içinde %1.66 daha fazla artmış kanser riski taşıyan hastalarda 5 yıl süre ile 20 mg/gün tamoksifen kullanımını risk azaltmak için önerirken raloksifen, aromataz inhibitörü veya retinoid kullanımını önermemektedir (150). Bu konuda “Canadian Task Force of Preventive Health Care” ve “National Comprehensive Cancer Network” de aynı sonucu önermektedir (151,152). NSABP-P1 çalışmasında hastalar seçilirken Gail modeli kullanılmıştır. Gail modeli ile ilgili bilgiye <http://bcra.nci.nih.gov/brc> web sitesinden ulaşılabilir. Gail modeli özellikle daha önce meme kanseri olmayan BRCA1 ve

BRCA2 mutasyonu olduğu için risk sahibi olanlar dışında kullanılabilir. Aile üyelerinde 50 yaşından önce meme kanseri tanısı konmuş kişilerde, Claus modeli kullanılabilir (153). Gençlerde değilse de 50 yaş üzerinde tamoksifen kullanımı 2.5 kat fazla endometrium kanseri ve yaklaşık 2 kat fazla tromboemboli riski yaratmaktadır. Çok az hastada katarakt tanısı konabilir. Sıcak basması ve vajinal akıntı gibi semptomların prevalansında artış olmaktadır (140). Her iki grupta seksüel aktivite oranlarında değişiklik yoksa da bu ilacı alanlarda seksüel fonksiyon problemleri bildirilmiştir (154).

Gail ve arkadaşlarınca risk azaltmak için tamoksifen kullanan kişilerde risk yarar oranının tahmini için modeller geliştirildi. Bu modeller de genç, yüksek riskli ve daha önce histerektomi geçiren kadınlarda tamoksifen için risk yarar oranının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tamoksifen profilaksisi düşünülen kişilerde rutin olarak risk yarar oranı değerlendirilmelidir (155). Yapılan çalışmalarda birinci derece yakınlarında en az bir meme kanseri olanlarda meme kanseri riskini azaltmada tamoksifen etkilidir, ancak meme kanserine predispozisyona neden olan mutasyonu olduğu bilinen kişilerde etkisi ile ilgili bilgi azdır. BRCA1 mutasyonu olup meme kanseri gelişen hastaların çoğunda ER negatiftir. Böyle hastalarda salpingo-ooferektomi meme kanseri riskini azaltmaktadır (156). Öte yandan NSABP P-1 çalışmasına katılan meme kanseri gelişen hastaların çok az bir kısmında BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları söz konusudur. Bu çalışmadaki örneklem büyüklüğü ile bir sonuca varmanın mümkün olmadığı iddia edilmiştir (157). Bu arada kanıta dayalı tıp açısından değeri düşük bir vaka kontrol çalışmasında, tamoksifenin BRCA1 gen mutasyonu olanlarda BRCA2 gen mutasyonu olanlara göre karşı meme kanseri gelişimini daha fazla önlediği öne sürülmüştür (158). IBIS-1 çalışmasında artmış endometrial kanser riskinin tedavinin ilk beş yılında görüldüğü ve sonrasında görülmediği tespit edilmiştir (159). Tamoksifene bağlı endometrial kanser ve tromboembolik olaylar yaş bağımlı olup ileri yaşla birlikte artış gösterir.

#### Raloksifen

Son 10 yılda osteoporoz ve kırıklarda ikinci nesil birselektif östrojen reseptör modülatörü olan raloksifeni yararını anlayabilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır (160-164). "Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation" (MO-RE) çalışmasında, postmenopozal ancak 31-80 yaş arası ve radyolojik olarak osteoporoz verisi olan 7705 kadın çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların hiç biri son 6 ayda östrojen almamış ve HRT kullanımı çalışma sırasında yasaklanmıştır. Kırk aylık medyan takip sonucunda osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda raloksifen invaziv meme kanseri riskini %76 azaltmaktadır. Bu durum özellikle ER (+) olanlarda daha fazla, oysa ER (-) olanlarda söz konusu değildi. Bu çalışmada raloksifen kolundaki 5129 hastanın 13'ünde plasebo kolundaki 2576 hastanın 27'sinde meme kanseri saptanmıştır. Olgular çok çeşitli alt gruplara ayrıldığında en fazla risk azalması Gail modeli ile birinci derece akrabalarında pozitif aile öyküsü olan kadınlarda saptanmıştır (161,162). Raloksifen vertebra fraktürü riskini azaltırken, LDL kolesterol düzeyini de düşürmektedir.

Raloksifen endometrium kanseri riskini artırmaz, ancak tromboembolik olay riskini 3 kat artırmaktadır (161,162).

MORE çalışmasına katılan hastaların 4 yıl daha raloksifen verilerek izlendiği primer sonlanım noktası olarak meme kanseri gelişim riski olan “Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE)” çalışmasında, raloksifen grubunda plasebo grubuna göre riskte %59 azalma bildirilmiştir. Yine bu hastalarda ER (+) kanser insidansında %66 azalma saptanmıştır. ER (-) olgularda böyle bir etki saptanmamıştır. İnvazivlik dikkate alınmadığında tüm meme kanseri riskinde %50 azalma söz konusu olmuştur (163). Bu 8 yıllık sürede raloksifen grubunda 40, plasebo grubunda 58 invaziv meme kanseri görülmüştür. Raloksifen grubunda invaziv meme kanseri insidansın da %66 azalma söz konusu iken ER (+) kanser insidansında azalma ise %76 idi. ER (-) meme kanseri insidansında ise bir değişiklik söz konusu değildi (163,165).

Bu konu ile ilgili diğer bir çalışmada koroner olayları ve meme kanseri insidansını araştıran “Raloxifene Use for the Hearth (RUTH)” çalışmasıdır. Koroner kalp hastalığı olan yada yüksek riski bulunan on binin üzerinde hasta 60mg/gün raloksifen alan ve almayan iki grup olarak medyan 5.6 yıl izlendi. Raloksifen kolunda kardiyovasküler olaylarda azalma saptanmazken invaziv meme kanseri insidansında %44 azalma bildirildi. ER (-) olgularda değişiklik yaratmamasına rağmen ER (+) olanlarda invaziv meme kanseri sıklığında %55 azalma olduğu bildirilmiştir (160).

Diğer bir çalışma ise “Study of Tamoxifen and Raloksifen Trial (STAR)”dır (164).Kuzey Amerika’da 200 merkezin katıldığı bu çalışmaya 19747 hasta alınmıştır. Hastalar her iki ilaç koluna rastgele dağıtılmıştır. 20 mg/gün tamoksifen veya 60 mg/gün raloksifen kullanmışlardır. Medyan 3.2 yıl tedavi ile tamoksifen kolunda 163, raloksifen kolunda 168 invaziv meme kanseri saptandı. İnsidans %0.43’e karşın %0.44 iken RR=1.02 (%95 CI 0.82-1.28) idi. Yetmiş iki ay boyunca kumulatif insidans tamoksifen grubunda %0.25 raloksifen grubunda ise %0.248 idi. Meme kanseri için 5 yıl öngörülen risk, Gail modeli ile incelendiğinde her iki ilacın etkileri arasında fark saptanmamıştır. Ancak noninvaziv meme kanseri olgusu tamoksifen kolunda 57 vaka, raloksifen kolunda ise 80 vaka idi. Altı yılda kumulatif insidans, raloksifen kolunda %1.16 tamoksifen kolunda ise %0.81 idi (166).Tamoksifen ile raloksifenin 5 yıl kullanılması durumunda meme kanseri insidansını 1000 kadında 7-9 vaka şeklinde azalttığı gösterilmiştir (167). Her iki ajan da non invaziv meme kanseri riskini veya mortaliteyi anlamlı düzeyde azaltmamaktadır. Plasebo ile karşılaştırıldığında iki ajanda tromboembolik olay riskini arttırmakla birlikte (yaklaşık 5 yıl içinde 1000 kadında 4-7 olay) bu risk tamoksifende daha fazladır. Ayrıca tamoksifen daha fazla katarakt ve endometrial kansere yol açmaktadır.

Diğer SERM’ler

Bunlardan bir tanesi 8556 osteoporozlu kadında 0.5 mg/kg yada 0.25 mg/kg dozunda kullanılan lazofofoksifendir. Bu hastalarda bu ilaçlar osteoporoz riskini azaltır- ken, 0.5

mg/gün kolunda meme kanseri riskini azalttığı (HR 5 0.15; 95% CI 0.04-0.50) gösterilmiştir (168). Diğer üzerinde çalışılan SERM “the Generations Trial” ‘da kullanılan arzoksifendir. Postmenopozal 9254 osteoporoz saptanan kadının katıldığı çalışmada 20 mg/gün dozunda kullanılan ilaç kolunda 22 meme kanserine karşın plasebo kolunda 53 meme kanseri ile karşılaştığı bildirilmiştir (HR 5 0.14; 95% CI 0.25-0.68, P<.001) (169).

### Aromataz inhibitörleri

Tamoksifen hem güvenilirliği hem de etkinliğindeki yetersizlik gibi çok çeşitli nedenlerden dolayı meme kanseri insidansını azaltmak için ideal bir ajan değildir. Ra- loksifen de pek çok postmenopozal kadın için kabul edilebilir bir alternatifse de o da ideal değildir. Bu nedenle çok sayıda ajan üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Post- menopozal kadınlarda östrojenin esas kaynağı, adrenal bezden salınan androstenedionun periferde aromataz enziminin de kullanıldığı bir kimyasal olay ile östrojene dönüştürülmesidir (170). Bu aşamada kullanılan aromataz inhibitörleri aromatazı inaktive ya da inhibe ederek plazma östrojen düzeyini düşürürler. Premenopozal kadınlarda yüksek düzeydeki androstenedion östrojen sentezinin ta- mamen bloke edilemediği durumlarda enzim komplek- sindeki aromataz inhibitörleri ile yarışa girer ve östrojen düzeyinin başta düşmesi reşeks olarak gonodotropin düzeyinde artışa neden olur. Anastrozol ve letrozol reversible, steroid olmayan exemestan ise irreversible steroid inhibitörlerdir. “Arimidex, Tamoksifen Alone or in Combina- tion (ATAC) “ çalışmasına 9366 hasta dahil edilmişti (171,172). Medyan 33 aylık ilk takipte hastaliksız sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Anastrozol ile tamoksifen de görülen komplikasyonlar daha az görülmüş sadece kas iskelet sistemi ile ilgili yakınmalar bildirilmiştir. Aromataz inhibitörü kullanılan grupta kontrolateral memede kanser oranı tamoksifene göre %58 daha az görülmüştür. Bu çalışmanın 47 ve 100. ay sonuçlarında anastrozol daha iyi olarak değerlendirilmiştir; ancak kontrolateral memede kanser riskinde azalma %40 olarak belirlenmiştir (173). Letrozolun olarak kullanıldığı MA-17 çalışması ile yeni pri- mer kontrolateral meme kanseri gelişimi riski için %46 azalma elde edilmiştir (174). Aromataz inhibitörleri Amerika Birleşik Devletleri’nde halen kimyasal koruma için onaylanmamakla birlikte ExCel ve IBIS-II çalışması ile kimya- sal korunmada kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmak- tadır. Exemestanın kullanıldığı “North American MAP3 veya ExCel” çalışmasında ve anastrozol kullanılan IBIS II çalışmasında ise anastrozol yüksek riskli hastalarda kimyasal koruma için plasebo ile karşılaştırılmıştır (175). Aromataz inhibitörü letrozol ile raloksifen’in karşılaştırılmak istendiği tek çalışma olan NSBAP-P4 için gerekli fon sağlanamadığından çalışma yürütülememiştir (176). Halen süren bu çalışmalar tamamlanincaya kadar postmenopozal kadınlarda dahi aromataz inhibitörleri kimyasal koruma için önerilecek ajan durumunda görünmemektedir.

Aromataz inhibitörleri postmenapozal meme kanserinde standart seçenektir (177). Placebo ile karşılaştırıldığında invaziv kanser oranında %50’lik azalmaya yol açmaktadır. Aanstrozolün kas iskelet sistemi, hipertansiyon, vajinal kuruluk ve vasomotor semptom yan etkileri anlamlı

düzye de daha yüksektir (177,178). Postomenapozal kadında aromataz inhibitörleri selektif östrojen reseptör modölatörlerine bir seçenek olmakla birlikte kemik dansitesini azaltıcı etkisi özelliğe bu popölyasyonda göz önünde bulundurulmalıdır.

## HEDEF ORGANIN ORTADAN KALDIRILMASI YOLU İLE KORUNMA

Yüksek riskli hastalarda profilaktik mastektomi ve profilaktik ooferektomi ilk kez 20. yüzyılın son çeyreğinde tartışılmaya başlanmıştır (179,180). Tüm dünyada yaygın olarak “profilaktik mastektomi” terimi kullanılıyor olsa da meme kanseri riskini azaltmak için hedef organ olan memeyi ortadan kaldırmaya yönelik yapılan operasyon “risk azaltıcı mastektomi” olarak tanımlanmalıdır. Bu meme kanseri riski yüksek hastalarda bilateral risk azaltıcı mastektomi ve bir memesinde kanser olan hastalarda karşı memeye yönelik yapılan risk azaltıcı mastektomi olarak iki şekilde uygulanmaktadır. BRCA1/2 taşıyıcıları ve diğere yüksek risk altında olan kadınlarda risk azaltıcı cerrahi önemli bir opsiyondur. Bilateral risk azaltıcı mastektomi meme kanseri saptanmayan yüksek risk altında olan kadınlarda önerilirken; bir memesinde kanser saptanan yüksek riskli meme kanserinin iki taraşı olabileceği düşünölen kadınlarda karşı meme için risk azaltıcı mastektomi yapılması bir opsiyon olarak kabul görmüştür (181). Ayrıca bilateral risk azaltıcı ooferektomi ise, hem over hem de meme kanseri riskini azaltmak için yapılabilir. Bu kısımda bu konuları irdeleyeceğiz.

### Risk Azaltıcı Mastektomi

Risk belirlemesi yapılmayan bir grupta profilaktik mastektomi spesmeninde %5'e varan oranda okkült kanser odaklarına rastlanmıştır (182). Meme kanseri dışında bir nedenden ölen genç ve orta yaş kadınlarda yapılan otopsi-%20 okkült kansere rastlanmıştır (183). Bu nedenle herediter meme kanseri riski yüksek olan kadınların bir kısmı taramaya alternatif olarak ya da taramaya ek olarak önleyici girişimleri seçebilir. Meme kanserini önlemek için çok radikal bir yaklaşım gibi görünse de meme kanseri riski yüksek olan ailelere mensup kişilerde risk azaltıcı bilateral mastektomi düşünölebilir bir seçenektir. Ancak işe yarayacak bir yöntem midir? Hasta tarafından kabul edilebilir bir yöntem midir? Hekim tarafından önerilen bir yöntem midir? Sosyal güvenlik kurumu işlemin masrafını karşılar mı? Gerçekten morbidite ve mortaliteyi azaltır mı? gibi sorular nedeniyle halen risk azaltıcı mastektomi yine de tartışmalı bir konudur. Profilaktik mastektomi yapılan hayvanlarda meme tümörüne rastlanabilmektedir ve risk azalması ne kadar doku çıkarıldığı ile ilişkili değildir (184,185). Meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılanlarda rezidü meme dokusu daha çok aksilla ve pektoral faysa arkasında kalmaktadır (186). Koruma amaçlı yapılacak cerrahide meme başı ve areola dahil aksillaya uzanan tüm meme dokusunun çıkarılması önerilmektedir. Burada aksiler lenf bezlerinin çıkarılması uygun bir yaklaşım değildir ve önerilmez. Basit mastektomi ile implant yada miyokütan şep kullanılıp erken rekonstürüksiyon yapılabilir. Son zamanlarda meme başının korunduğu cerrahi yaklaşım üzerinde durulmaya başlanmıştır (187). Basit mastektomiye göre meme başı areola kompleksi altında, deri şepi altında ve aksillada daha fazla glandüler doku kalabildiği için subkütan mastektominin koruma amaçlı girişim



olmadığı iddia edilmektedir (188). Bu nedenle subkütan mastektomi sonrası yeni primer odakların olma olasılığı nedeniyle ve uzun dönem sonuçları elde edilemediği için halen tartışmalı bir yaklaşım olmaya devam etmektedir (189).

Risk azaltıcı bilateral mastektomi için kesin endikasyonlar söz konusu değildir. Yakın izlem ve mamografik takip yüksek riskli hastalarda dahi önemli bir seçenek olup, önemli bir grubu cerrahinin riskinden koruması avantaj olarak kabul edilebilir. Ancak yakın takibe rağmen yüksek riskli hastalarda ileri evre tümörler ile karşılaşılabilir. Bu yüzden risk azaltıcı mastektomi seçeneğinin tercih edilebileceği hastaları belirlemek için "Society of Surgical Oncology" tarafından risk azaltıcı mastektomi endikasyonları özetle şöyle sıralanmıştır (190).

1. BRCA1 ve BRCA2 geni veya diğer genetik yatkınlık sağlayan genlerde mutasyonu olanlar,
2. Mutasyon gösterilemeyen ancak ailesel yatkınlığı olanlar,
3. Histolojik bazı risk faktörleri olanlar,
4. Takip güçlüğü olanlar.

Hartmann ve arkadaşlarının BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcıları ve güçlü aile öyküsü olan kadınlarda yaptıkları bir çalışmada mortalitede %94 düşüş ve meme kanseri riskinde "yüksek risk grubunda %90-94; orta derece risk grubunda %89.5 azalma saptanmıştır. Meme kanseri gelişen olgular subkütan mastektomi yapılan grupta olup, total mastektomi yapılanlarda tümör ile karşılaşılmamıştır (189). Bu çalışmacılar, BRCA1 ve BRCA2 geni mutasyonu taşıyanlarda risk azaltıcı mastektominin %85-100 arasında risk azalmasına neden olarak daha etkin olduğunu sonraki diğer bir çalışmalarında göstermişlerdir (191). Mutasyon söz konusu olan hastalarda risk azaltıcı mastektominin rolünün araştırıldığı Meijers ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmaya dahil ettikleri hastalarda hiç ölüm olmaması nedeni ile bu yaklaşımın meme kanserini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (192). "Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group (PROSE)" çalışmasında mutasyonu olan hastalarda medyan 6.4 yıllık izlem sonrası cerrahi kolundaki 105 hastanın 2 tanesinde (%1.9) kanser görülürken cerrahi yapılmayan 378 hastanın 184'ünde (%48.7) meme kanseri geliştiği gösterilmiştir (193). Bir başka çalışmada ise bilinen genetik mutasyonu olan ya da herediter meme kanseri riski olan 358 hastaya deri koruyucu mastektomi ve derhal rekonstrüksiyon yapıp medyan 4.5 yıl izlenmiştir. Böyle bir cerrahi girişim yapılan, öncesinde kanser saptanmayan bir olguda metastatik meme kanseri geliştiği bildirilmiştir. Bu olgularda mastektomi spesmenleri de detaylı incelendiğinde çalışmaya alınan 358 hastanın 10'unda üç tanesi invaziv kanser olmak üzere okült odak belirlenmiştir. Bu olguların çalışmanın iki kolunda da eşit olarak dağıldığı gösterilmiştir (194). Meijers-Heijboer ve arkadaşlarının yukarıda işaret edilen çalışmalarında da çalışmaya dahil edilen 139 hastanın 76 tanesine risk azaltıcı mastektomi yapılırken 63 tanesi izlenmiştir. 2.9 yıllık bir takip ile ameliyat grubunda

meme kanseri saptanmaz iken, ameliyat yapılmayan grupta ise ortalama 3 yıllık takip sonucunda sekiz meme kanseri geliştiği gösterilmiştir.<sup>140</sup> Her iki grup karşılaştırıldığında; mastektomi grubunda premenopozal oofektomi yapılanlarda izlem grubuna göre olası koruyucu etkisinin daha fazla olduğu iddia edilmiştir (195). Araştırmacılar yüksek risk grubunda olup regüler izlemi tercih edenlerin %25'inde on yıl içinde meme kanseri gelişeceğini iddia etmektedir (192). Bu gruptaki olguların %10-20'sinin ise 20 yıl içinde bu hastalıktan öleceği özellikle %35-50'sinin uzak organ metastazı ile kaybedilebileceği iddia edilmiştir (196,197). Dolayısı ile böyle gen mutasyonu olan ancak izlemi tercih edenlerde daha iyi görüntüleme teknikleri ile daha sık tarama önerilmektedir (192).

Risk azaltıcı mastektomi ve implant kullanılarak rekonstrüksiyon yapılan olgularda, erken postoperatif komplikasyonlar, kozmezis ile ilgili sorunlar nedeni ile %34-49 oranında ikinci operasyona gereksinim duyulduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (198,199). Bir memesinde kanser saptanan hastalarda çoğunlukla hastalıklı memeye yapılacak girişim karşı memeye yapılacak girişimi de belirler. Ya her iki tarafa da mastektomi ve eş zamanlı rekonstrüksiyon yada hasta tarafın tedavisi bittikten sonra oraya rekonstrüksiyon yapılacağı zaman karşı memeye mastektomi ve rekonstrüksiyon yapılır. Karşı memeye risk azaltıcı mastektomi sınırlı bir hasta grubuna önerilmelidir. Bu hastalar güçlü aile öyküsü olan ya da karşı memede prekanseröz lezyonu ya da mamografide yüksek riske işaret eden bulgular olan genç, hayatı tehdit eden başka sağlık sorunu olmayan erken evre kanseri olan hastalarda düşünülmelidir (200). İki çalışmada kontrolateral mastektomi sonrası 15 yıllık izlem neticesinde mortalitede anlamlı azalma ve sağkalım avantajı bildirilmiştir (201,202). Oysa diğer bir çalışmada 5 yıl sonunda sağkalımın değişmediği iddia edilmiştir (203). Mc Donnell ve arkadaşları, karşı memeye risk azaltıcı mastektomi yapmanın premenopozal kadınlarda %96, postmenopozal olanlarda ise %94.4 oranında meme kanserini azalttığını bildirmişlerdir (204). Retrospektif ve prospektif gözlemsel çalışmalar herediter meme kanseri olan BRCA mutasyon taşıyıcılarında risk azaltıcı veya profilaktik bilateral mastektominin meme kanseri insidansını %90'dan fazla azalttığını göstermektedir (205,206) Mastektomi geçirecek hastalara subkutan mastektomi değil bilateral total mastektomi uygulanmalıdır (207). Deri koruyucu mastektominin BRCA mutasyonu bilenen ve kişisel kanser hikayesi olmayan kadınlarda uygulanması durumunda incidental kanser oranı %2.7 olarak bildirilmektedir. Bu hastalar için daha uzun takip dönemi sonuçlarına ihtiyaç duyulsa da bu işlemin risk azaltmak adına kabul edilebilir bir seçenek olduğu düşünülebilir (208,209)

### **Bilateral Risk Azaltıcı Salpingo-Ooforektomi**

Çok sayıda çalışmada BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyon olan ve risk azaltıcı salpingo-ooforektomi yapılan hastalarda bu girişimin meme kanseri riskini azaltıcı etkisi araştırılmıştır (32,210,211).

Bir çalışmada BRCA1 gen mutasyonu olan kadınlarda bilateral ooforektomi yapılarak hormonal teması azaltmak sureti ile bu tip yüksek riskli bir grupta riskin azaltılıp

azaltılamayacağı test edilmiştir. Bu çalışmada anlamlı risk azalması olduğu bildirilince, araştırmacılar bu etkinin over kaynaklı hormonlara maruz kalmama ile ilgili olduğunu iddia etmişlerdir (195). Aynı yazarlar bir başka çalışmalarında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu saptadıkları 551 hastayı sırası ile 259 ooferektomi yapılan ve 292 kontrol grubu olarak ayırmak sureti ile iki kola ayırarak izlemişlerdir. Sekiz yıllık izlem neticesinde, kontrol grubunda 142, ooferektomi grubunda ise 99 meme kanseri olgusu ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir (210). Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinde yapılan bir prospektif çalışmada BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan 170 hastanın medyan 2 yıllık izlemi sonrası ooferektomi yapılan grupta 98 hastanın üçünde ve izlemi tercih eden 72 hastanın 8 tanesinde meme kanseri ile karşılaştığı ve bununda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yarattığı bildirilmiştir (32). Bu çalışmada Kaplan-Meier analizi ve Cox metodu kullanıldığında kanserlerin salpingo-ooferektomi grubunda daha geç ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kauff ve arkadaşlarının daha yeni bir çalışmasında risk azaltıcı bilateral salpingo ooferektominin BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyanlar arasında dahi meme ve jinekolojik kanserlere karşı farklı oranlarda koruyucu olabileceği ve olguların spesifik gen mutasyonuna göre sınıflandırılarak değerlendirilmesi gerektiği iddia edilmiştir (212). Bu çalışmada 368 BRCA1 mutasyonu olan hastada %72 risk azalması olduğu halde 229 hastadan oluşan BRCA2 grubunda ise %39 risk azalması saptanmıştır. Bir başka çalışmada meme kanseri gelişen 1439 BRCA1 ve 2 mutasyonu olan hasta ile kanser gelişmemiş ancak mutasyon olan 1866 hasta incelendiğinde öncesine ait ooferektomi öyküsü olan hastalardan BRCA1 grubunda %56 risk azalmasına karşın BRCA2 mutasyonu olan grupta %46 risk azalması olduğu bildirilmiştir (213). Bu arada risk azaltıcı bilateral ooferektomi yapılanlarda zamanla depresyon, osteoporoz, çarpıntı, konstipasyon, kardiyovasküler sorunlar ve buna bağlı mortalitede artış olabileceği de iddia edilmiştir (212). BRCA mutasyon taşıyıcıları için bilateral salpingo-ooferektomi çocuk doğurması tamamlanmış kadınlarda önerilebilir. 35-40 yaşına kadar veya ailede over kanseri gelişim yaşı doğrultusunda bireyselleştirilerek uygulanmalıdır (214). Bilateral salpingo-ooferektomi bu popülasyonda sadece kanser riskini değil mortaliteyi de azaltır (32). BRCA mutasyon taşıyıcısı olan evre I ve II meme kanserli hastalarda bilateral salpingo-ooferektomi anlamlı sağkalım avantajı sağlamaktadır (215). BRCA 1 ve 2 mutasyonu olan kadınlarda risk azaltıcı mastektomi meme kanseri risk redüksiyonu için yüksek oranda etkin bir stratejidir. Aynı grupta risk azaltıcı bilateral salpingo-ooferektomi çocuk doğurma dönemi tamamlanmış 35-40 yaşta endikedir. Bilateral mastektomi istemeyen BRCA taşıyıcıları yıllık mamografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile aktif takibe alınmalı, tamoksifen, raloksifen veya aromataz inhibitörü ile kemoprevensiyon uygundur.

## Sonuç

İleri yaş, kadın olmak, beyaz ırk meme kanseri tanısı için bilinen önemli risk faktörleridir. Postmenapozal kadınlarda özellikle hormon tedavisi kullanmayanlarda obezite meme kanseri riskini arttırırken, premenapozal kadınlarda azaltmaktadır. Düzenli egzersiz meme

kanserine karşı koruyucu etki gösterirken, alkol tüketimi doz ilişkili olarak riski arttırır. Sigara risk faktörüdür olarak tanımlanmakta olup sebze, balık ve zeytin yağı içerikli beslenmenin riski azalttığı düşünülmektedir. Meme kanseri için yüksek risk grubundaki kadınlarda endokrin tedavi invaziv ve veya in situ kanser gelişim riskini azaltabilmektedir. BRCA1 ve BRCA 2 veya diğer riskli gen mutasyonu taşıyan kadınlarda hayatboyu meme kanseri gelişim riski %50'nin üzerinde olup proflaktik mastektomi konusunda bilgilendirilmelidirler. Postmenapozal kadınlarda östrojen reseptör modülatörleri veya aromataz inhibitörleri arasındaki karar bireyselleştirilmiş olarak verilmelidir. Meme kanseri için yüksek riskli aromataz inhibitörü veya raloksifene aday olmayan premenapozal kadınlarda gözlem yerine tamoksifen önerilmektedir.

#### Referanslar

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2018. www.nccn.org
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67:7.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68:7.
4. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010, American Cancer Society, Inc, Atlanta.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: racial disparities in breast cancer severity-United States, 2005-2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:922
6. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA 2006; 295:2492
7. [Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 156:635.](#)
8. [Green J, Cairns BJ, Casabonne D, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. Lancet Oncol 2011; 12:785.](#)
9. [Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. Int J Cancer 2013; 132:2619.](#)
10. [Beattie MS, Costantino JP, Cummings SR, et al. Endogenous sex hormones, breast cancer risk, and tamoxifen response: an ancillary study in the NSABP Breast Cancer Prevention Trial \(P-1\). J Natl Cancer Inst 2006; 98:110.](#)
11. [Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT, et al. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancers. J Natl Cancer Inst 2011; 103:562.](#)
12. [Sieri S, Krogh V, Bolelli G, et al. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18:169.](#)
13. [Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1406.](#)
14. [Fortner RT, Eliassen AH, Spiegelman D, et al. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the Nurses' Health Study II. Breast Cancer Res 2013; 15:R19.](#)
15. King MC, Marks JH, Mandel JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 .Science 2003; 302:643-46.
16. Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, et al. Family history, age and risk of breast cancer. JAMA 1993; 270:338.

17. Spicer DV, Pike MC. Sex steroids and breast cancer prevention. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16:139-147.
18. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. The menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1972; 48:605-613.
19. Ries LAG, Eisner MP, Kasary CL (Eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999* Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2002.
20. Lambe M, Hsieh CC, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331:5-9.
21. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-1886.
22. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:190-197.
23. Janerich DT, Hoff MB. Evidence for a crossover in breast cancer risk factors. *Am J Epidemiol* 1982; 116:737-742.
24. Russo J, Russo IH, van Zwieten MJ, et al. Classification of neoplastic and non-neoplastic lesions of the rat mammary gland. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD (Eds). *Integument and Mammary Glands of Laboratory Animals*, Berlin, Springer-Verlag, 1989, pp.275-304.
25. Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:353-364.
26. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:81-87.
27. Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J. Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in pre- menopausal women. *Am J Epidemiol* 1985; 12:664-674.
28. Dao TL, Bocl FG, Greiner MJ. Mammary carcinogenesis by 3-methyl cholanthrene. II. Inhibitory effect of pregnancy and lactation on tumor induction. *J Natl Cancer Inst* 1960; 25:991-1003.
29. Spicer DV, Urskin G, Parisky YR, Pearce JG, Shoupe D, Pike A, et al. Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 431-436.
30. Meijer WJ, van Lindert ACM. Prophylactic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Report Biol* 1992; 47:59-65.
31. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton LA. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer* 1997; 70:150-154.
32. Kauff ND, Satagopan JM, Rabson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy women with a BRCA1 or BRCA3 mutation. *N Eng J Med* 2002; 346:1609-1615.
33. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18:1-29.
34. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta- analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Eng J Med* 1995; 333:276-282.
35. Howe GR. Dietary fat and breast cancer risks. *Cancer* 1994; 74: 1078-1084.
36. Etkind PR, Qiu L, Lumb K. Dietary fat: Gene expression and mammary tumorigenesis. *Nutr Cancer* 1995; 24:13- 21.
37. Welsch MA, Cohen LA, Welsch CW. Inhibition of growth of human breast carcinoma xenografts by energy expenditure via voluntary exercise in athymic mice fed a high fat diet. *Nutr Cancer* 1995; 23:309-318.
38. Welsch CW. Interrelationship between dietary lipids and calories and experimental mammary

- gland tumorigenesis. *Cancer* 1994; 74: 1055-1062.
39. Cohen LA, Thompson DO, Chio K, Karmali RA, Rose DP. Dietary fat and mammary cancer. II. Modulation of serum and lipid tumor composition and tumor prostaglandin by different dietary fats: Association with tumor incidence patterns. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77:43-51.
  40. Trichopoulos A, Toupadaki N, Tzonou A, Katsouyanni K, Manousos O, Kada E, et al. The macronutrient composition of the Greek diet: Estimates derived from six case control studies. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47:549-558.
  41. Messina MJ, Persky V, Setchell KD, Barnes S. Soy intake and cancer risk: A review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer* 1994; 21:113-131.
  42. Lee HP, Gourley L, Duffy SE, Estéve J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337:1197-1200.
  43. Yamamota S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Japan Public Health Center-based protective study on cancer and cardiovascular disease group. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:906-913.
  44. Cohen LA, Kendall ME, Zang E, Meschter C, Rose DP. Modulation of N-Nitrosomethylurea-induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:496-501.
  45. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:561-569.
  46. Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz G, Manson JE, Spiegelman D, et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8 year follow up. *JAMA* 1992; 268:2037-2044.
  47. Goldin BR, Woods MN, Spiegelman DL, Longcope C, Morrill-LaBrode A, Dwyer JT, et al. The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions. *Cancer* 1994; 74:1125-1131.
  48. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Woods MN, Dwyer JT, Conlon T, et al. The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women. *Am J Nutr* 1986; 44:945-953.
  49. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1079-1085.
  50. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18:1-29.
  51. Bala DV, Patel DD, Duff SW, Cherman S, Patel PS, Trivedi J, et al. Role of dietary intake and biomarkers in risk of breast cancer: A case control study.
  52. Moon RC, McCormick DL, Mehta RG. Inhibition of carcinogenesis by retinoid. *Cancer Res* 1983; 42:2469S-2475S.
  53. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in

- the United States. A hypothesis involving exposure to solar irradiation. *Prev Med* 1990; 19:614-622.
54. Jacobson EA, James KA, Newmark HL, et al Effects of dietary fat, calcium, and vitamin D on growth and mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenzanthracene in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res* 1989, 49:6300- 6303.
  55. Priyanov G, Calston KW. Interactions of vitamin D analogue CB1093, TNF alpha and ceramide on breast cancer cell apoptosis. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 172:69-78.
  56. Cao Y, Willett WC, Rimm EB, et al. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *BMJ* 2015; 351:h4238.
  57. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286:2143.
  58. Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:296.
  59. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306:1884.
  60. White AJ, DeRoo LA, Weinberg CR, Sandler DP. Lifetime Alcohol Intake, Binge Drinking Behaviors, and Breast Cancer Risk. *Am J Epidemiol* 2017; 186:541.
  61. [Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. \*Ann Oncol\* 2013; 24:301.](#)
  62. Tseng M, Weinberg CR, Umbach DM, Longnecker MP. Calculation of population attributable risk for alcohol and breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1999; 10:119.
  63. Mezzetti M, La Vecchia C, Decarli A, et al. Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:389.
  64. Schütze M, Boeing H, Pischon T, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342:d1584.
  65. Schatzkin A, Longnecker MP. Alcohol and breast cancer: Where are we now and where do we go from here? *Cancer* 1994; 74:1101-1110.
  66. Chen WY, Colditz GA, Rosner B, et al. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137:798.
  67. Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PW, et al. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J Nutr* 2002; 132:2792.
  68. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286:2143.
  69. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, et al. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1601.
  70. Kelsey JL, Berkowitz GS, Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1988; 48:5615-5623.
  71. Wasserman L, Flatt SW, Natarajan L, Laughlin G, Matusalem M, Faerber S, et al. Correlates of obesity in postmenopausal women with breast cancer: Comparison of genetic, demographic, disease-related, life history and dietary factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:49-56.
  72. Willett WC. Dietary fat and breast cancer. *Toxicol Sci* 1999; 52:127-146.
  73. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Eng J Med* 2003; 348:1625-1638.
  74. [Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. \*N Engl J Med\* 2016; 375:794.](#)

75. [Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA 2006; 296:193.](#)
76. [Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2003; 95:1218.](#)
77. [Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2009; 101:48.](#)
78. [van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. Am J Epidemiol 2000; 152:514.](#)
79. [Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 156:635.](#)
80. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr 2015; 104:96.
81. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet 2016; 387:475.
82. Islami F, Liu Y, Jemal A, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2015; 26:2398.
83. 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 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 2002; 360:187.
84. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1403-1408.
85. Dirx M, Voorrips L, Goldbhorn R, vandenBrandt P. Baseline recreational physical activity, history of sports participation and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. Cancer 2001; 92:1638-1649.
86. Bonen A, Long WY, MacIntyre KP, Neil R, McGrail JC, Belcastro AN. Effects of exercise on the serum concentrations of FSH, LH, progesterone and estradiol. Eur J Appl Physiol 1979; 42:15-23
87. Ellison PT, Larger C. Moderate recreational running is associated with lowered salivary progesterone profiles in women. Am J Obstet Gynecol 1986; 143:1000-1003.
88. Bernstein L, Ross RK, Lobo RA, Hanisch R, Krailo MD, Henderson BE. The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: Implications for breast cancer prevention. Br J Cancer 1987; 55:681-685.
89. Russel JB, Mitchell D, Musey PI, Collins DC. The relationship of exercise to anovulatory cycles in female athletes. Hormonal and physical characteristics. Obstet Gynecol 1984; 63:452-456.
90. Powel KE, Casperson CJ, Koplan JP, Ford ES. Physical activity and chronic diseases. Am J Clin Nutr 1989;49:999-1006.
91. Stenfeld B. Cancer and protective effect of physical activity: The epidemiologic evidence. Med Sci Sports Med 1992; 24: 1195-1209.
92. Levi F, LaVecchia C, Negri E. Selected physical activities and the risk of endometrial cancer. Br J Cancer 1993; 67:846-851.
93. Pizot C, Boniol M, Mullie P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer 2016; 52:138.
94. Gram IT, Park SY, Kolonel LN, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. Am J Epidemiol 2015; 182:917.
95. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2013; 105:515.



96. Shiftwork. IARC Monographs Volume 98. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol98/mono98-8.pdf> (Accessed on November 01, 2012).
97. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, et al. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41:2023.
98. Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems. *Eur J Cancer* 2012; 48:1722.
99. Schernhammer ES, Hankinson SE. Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1084.
100. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010; 152:444.
101. Pukkala E, Kesminiene A, Poliakov S, et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006; 119:651.
102. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:157.
103. Loomis DP, Savitz DA, Ananth CV. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:921-925.
104. Guenel P, Rasmah P, Anderson JD, Lynge E. Incidence of cancer in persons with occupational exposure to electro-magnetic fields in Denmark. *Br J Ind Med* 1993; 50:758-764.
105. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Eng J Med* 1989; 321:1285-1289.
106. Tokunaga M, Lind LE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 1987; 112:243-272.
107. Fletcher SW, Black W, Haris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of international Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1644-56.
108. Swift M. Ionizing radiation, breast cancer, and ataxia-telangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1571-1572.
109. Meyn MS. Ataxia-telangiectasia and cellular responses to DNA damage. *Cancer Res* 1995;55:5991-6001.
110. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 2012; 345:e5660.
111. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92:123.
112. Khuder SA, Mutgi AB. Breast Cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001, 84:1188-92
113. Egan KM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Rosner BA, Colditz GA. Prospective study of regular aspirin use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88:988-93
114. Johnson TW, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR. Association of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1586-91

115. Eliassen AH, Chen WY, Spiegelman D, Willett WC, Hunter DJ, Hankinson SE. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and risk of breast cancer among premenopausal women in the Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2009 Jan 26;169(2):115-21.
116. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1439.
117. Vogel VG. Can statin therapy reduce the risk of breast cancer? *J Clin Oncol* 2005;23:8553-8555.
118. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol* 2005;23:8606-8612.
119. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, LaCroix A, Bauer DC, Margolis KL, et al. Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:700-707.
120. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 2005;165:2264-227
121. Veronesi U, Mariani L, Decensi A, Formelli F, Camerini T, Miceli R, et al. Fifteen-year results of a randomized phase III trial of fenretinide to prevent second breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1065-1071.
122. LiY,ZhangY,HillJ,ShenQ,KimHT,XuX,etal. There-xinoid LG100268 prevents the development of preinvasive and invasive estrogen receptor-negative tumors in MMTV-erbB2 mice. *Clin Cancer Res* 2007;13:6224-6231.
123. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention of cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21:525-530.
124. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:537-543.
125. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993; 259:633-638.
126. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande T. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42:3232-3239.
127. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators: Mechanisms of action and application to clinical practice. *N Eng J Med* 2003; 348:618-629.
128. Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern med* 1999; 20:253-278.
129. Cumming SR, Eckert S, Krueger KA. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281:2198
130. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early stage breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.
131. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Cummings SR, Vogt MT, Weissfeld JL, et al Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: The study of osteoporotic fractures. *JAMA* 1996; 276:1404-1408.

132. Palomares MR, Machia JRB, Lehman CD, Daling JR, McTiernan A. Mammographic density correlation with Gail model breast cancer risk estimates and component risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1324-1330.
133. NCCN Guidelines for Detection, Prevention, & Risk Reduction: Breast Cancer Risk Reduction [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_risk.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf) (Accessed on March 02, 2016).
134. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Down regulation of transforming growth factor alpha by tamoxifen in human breast cancer. *Cancer* 1993; 72:131-136.
135. Butta A, MacLennan K, Flanders KC, Sacks NP, Smith I, McKinna A, et al. Induction of transforming growth factor beta 1 in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. *Cancer Res* 1992; 52:4261-64.
136. Murphy LC, Sutherland RL. Antitumor activity of clomiphene analogs in vitro: Relationship to affinity for the estrogen receptor and another high affinity estrogen receptor and another high affinity antiestrogen-binding site. *JCEM* 1983; 57:373-379.
137. Jordan VC, Fritz NF, Tormey DC. Long term adjuvant therapy with tamoxifen: Effects on sex hormone binding globulin and antithrombin III. *Cancer Res* 1987; 47:4517-19.
138. Berry J, Green BJ, Matheson DS. Modulation of natural killer cell activity by tamoxifen in stage I postmenopausal breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:517-520.
139. Pollak MN, Huymh HT, Lefebvre SP. Tamoxifen reduces serum insulin like growth factor I (IGF-I). *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22:91.
140. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. 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
141. Powles T, Eccles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer: The Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352:98-101.
142. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary finding from the Italian randomized trial among hysterectomized women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352:93-97.
143. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): A randomized prevention trial. *Lancet* 2002; 360:817-24.
144. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361:296-300.
145. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. 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.
146. Powles TJ. The Royal Marsden Hospital (RMH) trial : key points and remaining questions. *Ann NY Acad Sci* 2001;949:109-112.
147. Powles TJ. Twenty-Year follow up of The Royal Marsden Randomized, Doubled Blinded Tamoxifen Breast cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:283-90.
148. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Rotmensz N, Boyle P. Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomized women. *Lancet* 2002; 359:1122-1124.
149. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, et al. Italian

- randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone dependent breast cancer in high risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:160-65.
150. Chlebowski RT, Col N, Winer EP, Collyar DE, Cummings SR, Vogel VG 3rd, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibitors. *J Clin Oncol* 2002; 20:296-300.
  151. Levine M, Moutquin JM, Walton R, Feightner J. Chemoprevention of breast cancer :A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 2001; 164:1681-1690.
  152. NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guideline. The complete Library of NCCN Oncology Practice Guidelines. Rockledge PA. National Comprehensive Cancer Network, 2017. Available at [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
  153. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73:643-651
  154. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: A report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2659-2669.
  155. Gail MH, Constantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, et al. Weighing the risk and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1829-1846.
  156. Etkind PR, Sparano JA. Prevention of Breast Cancer. In:Roses DF (ed).*Breast Cancer 2<sup>nd</sup> Ed.*Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia. 2005, pp.58-73.
  157. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 or BRCA2 mutations: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (P-1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286:2251-2256.
  158. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000; 356:1876-1881.
  159. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:67.
  160. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2006; 355:125-137.
  161. Cummings SR; Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281:2189-2197.
  162. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene. 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:125-134.

163. Martino S, Cauley JA, Barreitt-Connar E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. 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
164. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene 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; 295:2727-2741.
165. Mershon J, Yeo A, Qu Y. Cumulative effects of raloxifene on the incidence of breast cancer over 8 years in postmenopausal women with osteoporosis. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2007. Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Suppl1): S180.
166. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:334-335.
167. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3:696.
168. LaCroix AZ, Cummings SR, Delmas P, et al. Effects of 5 years of treatment with lasofoxifene on incidence of breast cancer in older women [abstract 11]. *San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio (TX), December 11, 2008, General Session I. Cancer Res* 2009;69:11.
169. Powles T, Diem S, Wickerham L, et al. Effects of arzoxifene on breast cancer incidence in postmenopausal women with osteoporosis or with low bone mass[abstract 51]. *San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio (TX), December 11, 2009, General Session IV.*
170. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994; 15:342-355.
171. Baum M, Buzdar A, Cuzick M, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early stage breast cancer.: results of the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98:1802-1810.
172. Howel A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-62.
173. The Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100 month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:45-53.
174. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. 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.
175. Goss PE, Strasser-Weippl K. Aromatase inhibitors for chemoprevention. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metabol* 2004; 18:113-130.
176. Rastogi P, Lo SS, Vogel VG. Chemoprevention In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds.) *Clinical aspects. Disease of The Breast 4<sup>th</sup> ed.* Lippincott Williams & Wilkins., New York, 2010, PP.302-319.
177. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383:1041.

178. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364:2381.
179. Lynch HT, Krush AJ. Genetic predictability in breast cancer risk: Surgical implications. *Arch Surg* 1971; 103:84-88
180. Lynch HT, Lynch PM, Albano WA, Edney J, Organ CH, Lynch JF. Hereditary cancer: Ascertainment and management. *CA Cancer J Clin* 1979; 29:216-232.
181. Haris RE, Lynch HT, Guirgis HA. Familial breast cancer: Risk to the contralateral breast. *J Natl Cancer Inst* 60:955- 960.
182. Penisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: A final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plast Surg* 1989; 13:15-21
183. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA.. Breast cancer and atypia among young and middle aged women. A study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 1987; 56:814-19.
184. Nelson H, Miller SH, Buck D, Demuth RJ, Fletcher WS, Buehler P.. Effectiveness of prophylactic mastectomy in the prevention of breast carcinomas in C3H mice. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83:662-669.
185. Jackson CF, Palmquist M, Swanson J, Wong J, Miller SH, Demuth RJ, et al. The effectiveness of prophylactic subcutaneous mastectomy in Sprague-Dawley rats induced with 7,12-dimethylbenzanthracene. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73:249-255.
186. Temple WJ, Lindsay RL, Magi E. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *Am J Surg* 1991; 161:413-415.
187. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, Luini A, Pluchinotta A, Pinotti M, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction. Oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg* 2006; 203:704-14.
188. Bilimoria MM, Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer: Evaluation and management strategies. *CA Cancer J Clin* 1995; 45:263-278.
189. Hartman LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Eng J med* 1999; 340:77-84.
190. Giuliano AE, Boolbol S, Degnim A, Kuerer H, Leitch AM, Morrow M.. Society of Surgical Oncology: Position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council. March 2007, *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2425-27.
191. Hartman LC, Sellers TA, Schaid DJ. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1633-37
192. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Eng J Med* 2001;345:159- 164.
193. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *The*

PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:1055-1062.

194. Hemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluy-mers MB, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3335-3344.
195. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1475-1479.
196. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve CC, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, et al. Survival and tumor characteristics of breast cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 1998; 351:31621.
197. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve CC, Dahmen G, van Geel AN, Bartels CC, et al. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2. *J Clin Oncol* 1999; 17:3396-3402.
198. Zion S, Slezak J, Schaid D, et al. Surgical morbidities following bilateral prophylactic mastectomy. ASCO Abstract No: 1730 Category: Health Services. 2000.
199. 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
200. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 584-589.
201. Peralta E, Ellenhorn J, Wagman L, Dagis 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.
202. 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 (4): 640-7.
203. Babiera GV, Lowy AM, Davidson BS, Singletary SE. The role of contralateral prophylactic mastectomy in invasive lobular carcinoma. *Breast Journal* 1997; 3: 2-6
204. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(19): 3938-3943.
205. Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, et al. Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142:611.
206. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, et al. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg* 2016; 212:660.
207. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2006; 24:4642.
208. Yao K, Liederbach E, Tang R, et al. Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:370.
209. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, et al. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:37.
210. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346:1616-22
211. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-7810.

212. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1 and BRCA2 associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26:1331-1337.
213. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : an international case control study. *J Clin Oncol* 2005; 23:7491-7496.
214. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002; 346:1660.
215. Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, et al. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA Oncol* 2015; 1:306.





