

Bölüm 13

MEME KANSERİNİN ÖNLENMESİNDE PROFİLAKTİK MASTEKTOMİ

Çağrı AKALIN¹

GİRİŞ

Meme kanseri (BREast CAncer) geni olarak tanımlanan BRCA1 ve BRCA2 dahil olmak üzere spesifik genetik mutasyon tanısı alan hastaların meme kanseri gelişimi açısından önemli ölçüde yüksek risk altında olduğu bilinmektedir (1, 2). Kişisel meme kanseri öyküsü, güçlü bir meme kanseri aile öyküsü, memede yüksek riskli atipik lezyon öyküsü veya 30 yaşından önce göğüs duvarı ışınlaması öyküsü olanlar dahil olmak üzere bilinen genetik mutasyonları olmayan diğer hastalarda da meme kanseri gelişme riski yüksektir (3). Bu hastalarda risk yönetme seçenekleri arasında mamografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yoğun radyografik takip, kemoprofilaksi ve risk azaltıcı cerrahi prosedürler yer almaktadır (4-6).

Cerrahi profilaksi, yüksek riskli hastalarda sonradan meme kanseri gelişme riskini azaltmak için en etkili stratejidir (7). Bu bölümde, meme kanseri riski yüksek olan hastalarda profilaktik risk azaltıcı meme cerrahisini düşünmek için endikasyonlar, cerrahi seçenekler, cerrahinin meme kanseri riski ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ve hastanın risk azaltıcı meme cerrahisini seçmesiyle ilişkili faktörler vurgulanacaktır.

1. MEME KANSERİ GELİŞİMİ AÇISINDAN YÜKSEK RİSKLİ HASTALAR

1.1. BRCA Gen Mutasyonu Taşıyıcıları ve Meme Kanseri Riski

Kalıtıl meme ve yumurtalık kanseri sendromu BRCA1 veya BRCA2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (1,2). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının genel popülasyonun 1/300-1/800 üyesinde mevcut olduğu tahmin edilmektedir (8).

¹ Doç. Dr., Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, dr.cagriakalin@gmail.com

BRCA1 hastalarında meme kanseri gelişimi için yaşam boyu risk tahminlerinin %40 ila 87 arasında olduğu, BRCA2 hastalarında ise riskin %40 ila 84 arasında olduğu tahmin edilmektedir (7). BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri riski 30 yaşından itibaren önemli ölçüde artmaktadır (9).

BRCA1 veya BRCA2 genlerinde mutasyon olan yeni tanı konmuş meme kanseri hastaları, kontralateral meme kanseri gelişimi açısından önemli ölçüde yüksek risk altındadır (10). 10 yıllık kontralateral meme kanseri gelişme riskinin %20 ila 30 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (11, 12). Özellikle, BRCA1 mutasyonu olan hastalar BRCA2 mutasyonu olan hastalara kıyasla daha yüksek kontralateral meme kanseri riskine sahiptir (10). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları olan ve yeni meme kanseri teşhisi konulan hastalar arasında, meme kanseri teşhisinde daha ileri yaş ve kemoprofilaksi kullanımı daha düşük kontralateral meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (10, 13).

1.2 Diğer Genetik Mutasyonlar ve Meme Kanseri

Meme kanseri gelişimi için yüksek riskle ilişkilendirilen diğer genetik sendromlar arasında PTEN hamartoma tümör sendromu (PTEN), Peutz- Jeghers sendromu (STK11), Li-Fraumeni sendromu (TP53) ve herediter diffüz mide kanseri (CDH1) bulunmaktadır (14-16).

CHEK2, ATM, BRIP1, PALB2 ve RAD51C dahil olmak üzere diğer daha az yaygın mutasyonlar yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (8). Bu daha az yaygın mutasyonlarla ilişkili meme kanseri risk tahminleri oldukça değişkendir. Bu daha az yaygın mutasyonlara sahip bireysel bir hastada meme kanseri riskini (ve uygun tarama veya profilaktik stratejileri) değerlendirirken, bireyin üç kuşak aile geçmişi güçlü bir şekilde dikkate alınmalıdır (17).

1.3 Lobüler Neoplazi ve Meme Kanseri Riski

Atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) dahil olmak üzere lobüler neoplazi, artmış meme kanseri riski ile ilişkili bir lezyon spektrumunu temsil eder (18). ALH ve LCIS sırasıyla üç ila dört kat ve sekiz ila on kat yüksek meme kanseri gelişme riski ile ilişkilidir (19, 20). Yakın zamanda bildirilen 646 LCIS'li hastadan oluşan geniş bir seride (medyan takip süresi 41,5 ay) kanser gelişme riskinin %13,7 olduğu gösterilmiştir (21). ALH veya LCIS'li hastalarda meme kanseri gelişme riski yüksektir ve risk lobüler neoplazinin ilk tanısının konulduğu tarafla sınırlı değildir.

1.4 Tek Taraflı Meme Kanseri Olan Hastalar

Bilinen bir genetik mutasyon veya başka bir yüksek risk öyküsü olmayan hastalar arasında, kişisel meme kanseri öyküsü, senkron ve metakron meme kanserleri için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Yeni tanı konmuş tek taraflı meme kanseri olan hastalarda senkronize kontralateral meme kanseri görülme olasılığı %1-6'dır (22-24). Kişisel meme kanseri öyküsü olan hastalarda yılda yaklaşık %0,25-0,70 oranında metakron kontralateral meme kanseri riski bulunmaktadır (25, 26).

2. RİSKİ AZALTMAK İÇİN PROFİLAKTİK MASTEKTOMİ KULLANIMI

Profilaktik mastektomi düşünen hastalar, meme kanseri risklerini açıkça tanımlamak ve profilaktik cerrahiye alternatifleri tartışmak için uygun olduğunda genetik danışmanlık da dahil olmak üzere multidisipliner değerlendirme ve risk değerlendirmesi almalıdır. Birçok kadının meme kanseri için gerçek risklerini olduğundan fazla tahmin ettiği gözlemlenmiştir; bu da doktor ve hastalar arasında doğru ve açık iletişimin önemini vurgulamaktadır (27,28). Profilaktik mastektomiye ilişkin kararlar, hasta ve hizmet sağlayıcı arasında paylaşılan karar verme bağlamında birlikte verilmelidir (29).

2.1 Gen Mutasyonu Taşıyıcıları ve Profilaktik Mastektomi

BRCA mutasyonları için profilaktik mastektomi kullanımının ülkelere göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir (30). Profilaktik mastektomi seçimi yaşla ilişkilidir ve en sık 35 ila 60 yaş arasındaki kadınlarda görülmektedir (31). Tek taraflı meme kanseri tanısını takiben BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyıcılarında kontralateral profilaktik mastektomi oranında da uluslararası farklılıklar vardır; en yüksek oranlar Amerika Birleşik Devletleri'nde (%36,2) iken en düşük oranlar ise Polonya (%2,7) ve İsrail'de (%4,2) saptanmıştır (32). BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcıları arasında profilaktik cerrahinin öngörücüleri arasında <60 yaş, meme kanseri öyküsü ve diğer risk azaltıcı operasyonların kullanımı yer almaktadır (33).

2.2 Lobüler Neoplazi ve Bilateral Profilaktik Mastektomi

Tarihsel olarak, bilateral profilaktik mastektomi LCIS için tercih edilen tedaviydi (34). Günümüzde, bilateral profilaktik mastektomi çok daha az kullanılmaktadır ve LCIS'li hastalar için profilaksi amacıyla önerilen bir yaklaşım değildir (35). Profilaktik mastektomi, LCIS ve güçlü bir aile öyküsü olan seçilmiş hastalar veya diğer yüksek riskli meme lezyonları öyküsü olan hastalar için makul bir

değerlendirme olabilir. 2009'da yapılan büyük bir veritabanı çalışması göstermiştir ki Amerika Birleşik Devletleri'nde LCIS'li hastaların %18'i profilaktik mastektomi geçirmektedir (36).

2.3 Tek Taraflı Meme Kanseri ve Kontralateral Profilaktik Mastektomi

Sonraki kanser gelişimi riski ve kozmetik gibi diğer faktörlerle ilgili endişeler, Amerika Birleşik Devletleri'nde birçok hastanın meme kanseri için terapötik tek taraflı mastektomi ortamında kontralateral profilaktik mastektomiye seçmesine neden olmuştur (37). Kontralateral profilaktik mastektomi oranının Amerika Birleşik Devletleri'nde son 10 yılda dramatik bir şekilde arttığı gösterilmiştir (38). Kontralateral profilaktik mastektomi tercihi ile ilişkili faktörler arasında genç tanı yaşı, beyaz ırk, yüksek eğitim seviyesi, özel sigorta, ameliyat öncesi MRG, akademik bir merkezde bakım, ailede meme kanseri öyküsü ve meme rekonstrüksiyonu kararı yer almaktadır (35, 39). İlginç bir şekilde, kontralateral profilaktik mastektomi oranının dünyanın diğer bölgelerinde artmadığı gözlemlenmiştir (40). Profilaktik mastektomiye yönelik hekim tutumlarında da uluslararası farklılıklar gözlenmiştir (41).

3. PROFİLAKTİK MASTEKTOMİDE OPERATİF HUSUSLAR

Geleneksel olarak mastektomi prosedürleri, meme başı-areola kompleksinin yanı sıra meme derisinin bir kısmının çıkarılmasını içermektedir. Mastektomiye geleneksel yaklaşımlar günümüzde mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu istemeyen veya gecikmiş rekonstrüksiyonu tercih eden hastalarda uygulanmaktadır. Son yıllarda, cilt ve/veya meme başı-areola kompleksi feda edilmeden meme parankiminin çıkarılmasına izin veren teknikler gelişmiştir (42). Meme başı koruyucu mastektominin uygulanması, daha sonra hemen (aynı seansta) veya gecikmeli hemen (ertelemeli) meme rekonstrüksiyonunu kolaylaştırır (43). BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında meme rekonstrüksiyonu oranlarının ülkelere göre değiştiği gözlenmiştir (44). Yakın tarihli birkaç çalışma, meme başı koruyucu mastektominin BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan hastalarda artmış nüks oranı ile ilişkili olmadığını göstermiştir, ancak bu serilerdeki takip süresi nispeten kısadır (45-47).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında profilaktik mastektomi için değerlendirme yaklaşık 30 yaşında başlamalıdır, çünkü bu dönem meme kanseri riskinin hızla arttığı dönemdir. Profilaktik mastektomi uygulanan hastalarda sentinel nod biyopsisi rutin olarak endike değildir, çünkü profilaktik mastektomi ile ilişkili histolojik olarak pozitif sentinel nod bulma oranı yaklaşık %1'dir (22,

48, 49). Bazı yazarlar, profilaktik mastektomi memesinde invaziv hastalık varlığını dışlamak ve dolayısıyla sentinel düğüm biyopsisi ihtiyacını ortadan kaldırmak için preoperatif meme MRG'nin kullanılmasını savunmuştur (48).

Profilaktik meme başı koruyucu mastektomi yapılan hastalarda, meme başı kanalı biyopsileri kalan meme başının herhangi bir kanser veya atipi varlığı açısından değerlendirilmesinde yardımcıdır (50). Bununla birlikte, çalışmalar profilaktik mastektomi yapılan hastalarda pozitif meme başı kanalı biyopsisi insidansının %1-4 olduğunu göstermiştir (47, 50). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan hastalarda, mutasyon olmayan hastalara kıyasla patolojik olarak pozitif meme başı kanalı biyopsisi oranları daha yüksek değerlerdir (47).

Rekonstrüksiyonlu bilateral mastektomi ile genel komplikasyon oranı %10-20'dir (51,52). Gözlenen komplikasyonların yaklaşık yarısı profilaktik mastektomi tarafında meydana gelmektedir (53). En sık görülen komplikasyonlar hematoma, cilt nekrozu, selülit ve seromadır (53). Komplikasyonlar ek operasyonlara ihtiyaç duyulmasına ve meme implantının kaybına yol açabilir, hatta gerekli adjuvan tedavilerin verilmesini geciktirebilir (54, 55). Kontralateral profilaktik mastektomi yapılmasıyla ilişkili komplikasyon oranlarındaki artış ve adjuvan tedavideki potansiyel gecikmeler, meme kanseri riskini azaltmak için bu seçeneği düşünen hastalarla tartışılmalıdır (56).

4. PROFİLAKTİK MASTEKTOMİ İLE İLİŞKİLİ KANSER RİSKİNDE AZALMA VE SAĞKALIM

BRCA1/2 hastalarında profilaktik cerrahi, daha önce meme kanseri olmayan hastalarda meme kanseri riskini yaklaşık %90 oranında azaltır (6,57). Kaas ve arkadaşları, BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında bilateral profilaktik mastektomi sonrası müteakip meme kanseri riskinin <math><0,2/\text{kadın/yıl}</math> olduğunu tahmin etmişlerdir (58). Bilinen genetik mutasyonları olmayan ve meme kanseri gelişimi açısından orta ila yüksek risk altında olduğu belirlenen hastalarda, meme kanseri riskindeki azalmanın benzer şekilde %90 civarında olduğu bildirilmiştir (59, 60).

Meme kanseri olan BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında, profilaktik cerrahi meme kanseri insidansını azaltır ve genel sağkalımda iyileşme ile ilişkili olabilir (61, 62). Diğer çalışmalar BRCA1 ve BRCA2 meme kanseri hastalarında kontralateral profilaktik mastektominin sağkalım üzerinde bir etkisi olmadığını öne sürmüştür, ancak bu çalışmaların çoğunda takip süresi kısadır ve dikkatle yorumlanmalıdır (63).

Bilinen bir genetik mutasyonu olmayan ve meme kanseri için tek taraflı mastektomi yapılan hastalarda, kontralateral profilaktik mastektomi sağkalımda iyileşme ile ilişkilendirilmemiştir, ancak beklendiği gibi yeni primer metakron meme kanseri oranlarında azalma gözlenmiştir (63, 64).

5. PROFİLAKTİK MASTEKTOMİ SONRASI YAŞAM KALİTESİ

Çalışmalar, yüksek riskli kadınların çoğunun bilateral profilaktik mastektomi yaptıрма kararından genellikle memnun olduğunu göstermiştir (65,66). Profilaktik mastektomi geçiren hastalar üzerindeki en büyük olumlu etki, sonraki meme kanseri olaylarına ilişkin endişelerin azalmasıyla ilgilidir (67). Profilaktik mastektomi geçiren hastalarda vücut imajı, cinsel işlev ve depresyon üzerindeki olumsuz etkiler iyi belgelenmiştir (65,68,69). Diğerleri, profilaktik mastektomiden memnun olmayan veya çok memnun olmayan kadınlar arasında yaygın endişeler olarak hastaların meme rekonstrüksiyonu, olumsuz vücut imajı ve yetersiz bilgi veya destek ile ilgili endişelerini bildirmiştir. Profilaktik mastektomiyi seçmenin birincil nedeni olarak doktor tavsiyesi, hasta memnuniyetsizliği ile ilişkilendirilmiştir (70, 71). Bu advers semptomlar, profilaktik mastektomiyi seçen hastaların yönetiminde dikkate alınmalıdır. Profilaktik mastektomi kararıyla ilgili potansiyel sıkıntıyı yönetmek için ameliyat öncesinde, sırasında ve sonrasında kadınlara yönelik destek sistemleri önerilmektedir (70, 72).

6. OOFEREKTOMİ VE MEME KANSERİ RİSKİNİN AZALTILMASI

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan hastalar yumurtalık kanseri gelişimi açısından yüksek risk altındadır ve bu hastalarda yumurtalık kanseri gelişme riskini azalttığı için profilaktik bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) yaygın olarak uygulanmaktadır (73). BSO ayrıca BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları olan hastalarda meme kanseri gelişme riskini de azaltır (74, 75). Meme kanseri riskinin azaltılması açısından fayda, BSO sırasındaki hasta yaşı ile ilişkilidir ve en büyük meme kanseri riski azalması 40 yaşından önce BSO uygulanan hastalarda gözlenmiştir. 40 yaşından küçük hastalarda BSO, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan hastalarda sırasıyla %64 ve %31 oranında meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir (76).

SONUÇ

Son zamanlarda meme kanserinin genetiği ve biyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemeler, meme kanseri gelişimi açısından yüksek risk altındaki hastalar için

umut vadetmektedir. Profilaktik risk azaltıcı mastektomi ve SPO, meme kanseri riski yüksek olan seçilmiş hastalarda meme kanseri riskini azaltmak için doğru seçeneklerdir. Günümüzde, profilaktik cerrahiye yönelik teknik yaklaşımlar gelişmekte ve daha iyi hasta kozmetik sonuçları ve daha düşük morbiditeyi sağlamaktadır. Hastalar için bu prosedürlerin kullanımına ilişkin kararların alınmasında genetik, aile ve kişisel tıbbi geçmişe dayalı olarak belirli bir hastanın meme kanseri geliştirme riski, hasta yaşı ve komorbid durumları dikkate alınmalıdır. Profilaktik cerrahi yaklaşımların sınırlamaları, alternatifleri ve profilaktik operasyonların komplikasyonları da meme kanseri riskini azaltmak için cerrahi müdahale düşünülen hastalarda dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*; 1994; 266: 66–71. doi: 10.1038/bjc.2017.415
2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378: 789–792. doi: 10.1016/j.breast.2017.09.003
3. Janjan NA, Zellmer DL. Calculated risk of breast cancer following mantle irradiation determined by measured dose. *Cancer Detect Prev*. 1992;16: 273–282. doi: 10.1093/jnci/djv263
4. Warner E, Hill K, Causer P, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2011;29: 1664–1669. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0695
5. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, 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. doi: 10.1016/j.breast.2019.07.006
6. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, 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. doi: 10.1007/s10549-019-05143-5
7. Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7: 702–707. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0826
8. Filippini SE, Vega A. Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;18: 1358–1372. doi: 10.1200/JCO.2018.80.8434
9. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25: 1329–1333. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3226
10. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA- mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144: 443–455. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0058
11. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, et al. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer*. 2000;83: 384–386. doi: 10.1093/jnci/djv003
12. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2328–2335. doi: 10.1093/jnci/djv135
13. Green L, Meric-Bernstam F. Risk of ipsilateral and contralateral cancer in BRCA mutation carriers with breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep*. 2011;3: 151–155. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1612
14. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18: 400–407. doi: 10.1002/cncr.31881

15. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med.* 1998;128: 896–899. doi: 10.1200/JCO.2018.78.5977
16. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res.* 1992;52: 2984–2986. doi: 10.1016/j.breast.2019.02.014
17. Euhus D. Genetic testing today. *Ann Surg Oncol.* 2014;21: 3209–3215. doi: 10.1001/jama.2016.13446
18. Oppong BA, King TA. Recommendations for women with lobular carcinoma in situ (LCIS). *Oncology (Williston Park).* 2011;25: 1051–1058. doi: 10.1200/JCO.2016.69.3737
19. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol.* 2005;23: 5534–5541. doi: 10.1007/s10549-019-05213-8
20. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer.* 1978;42: 737–769. doi: 10.1200/JCO.2016.70.8297
21. Oskar S, Muhsen S, Sung J, et al. Chemoprevention among women with lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol.* 2011;18: 59. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7735
22. Bunting PW, Cyr AE, Gao F, et al. Sentinel lymph node biopsy during prophylactic mastectomy: is there a role? *J Surg Oncol.* 2014;109: 747–750. doi: 10.1001/jama.2017.19135
23. Grobmyer SR, Mortellaro VE, Marshall, et al. Is there a role for routine use of MRI in selection of patients for breast-conserving cancer therapy? *J Am Coll Surg.* 2008;206: 1045–1050. doi: 10.1093/annonc/mdw601
24. King TA, Gurevich I, Sakr R, et al. Occult malignancy in patients undergoing contra- lateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg.* 2011;254: 2–7. doi: 10.1038/ncomms14241
25. Nichols HB, Berrington de Gonzalez A, Lacey JV Jr, et al. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol.* 2011;29: 1564–1569. doi: 10.1038/bjc.2016.304
26. Broet P, de la Rochefordiere A, Scholl SM, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol.* 1995;13: 1578–1583. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1066
27. Black WC, Nease RF Jr, Tosteson AN. Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87: 720–731. doi: 10.1007/s10549-019-05122-w
28. Alexander NE, Ross J, Sumner W, et al. The effect of an educational intervention on the perceived risk of breast cancer. *J Gen Intern Med.* 1996;11: 92–97. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1902
29. Rosenberg SM, Partridge AH. Contralateral prophylactic mastectomy: an opportunity for shared decision making. *JAMA Surg.* 2014;149(6): 589–590. doi: 10.1001/jama.2015.1937
30. Wainberg S, Husted J. Utilization of screening and preventive surgery among unaffected carriers of a BRCA1 or BRCA2 gene mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13: 1989–1995. doi: 10.1007/s10549-019-05196-7
31. Skytte AB, Gerdes AM, Andersen MK, et al. Risk-reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy in unaffected BRCA mutation carriers: uptake and timing. *Clin Genet.* 2010;77: 342–349. doi: 10.1007/s10549-019-05216-6
32. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2008;122: 2017–2022. doi: 10.1002/cncr.29998
33. Beattie MS, Crawford B, Lin F, et al. Uptake, time course, and predictors of risk-reducing surgeries in BRCA carriers. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009;13: 51–56. doi: 10.1093/jnci/djv372
34. Goldschmidt RA, Victor TA. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Semin Surg Oncol.* 1996;12: 314–320. doi: 10.1038/bjc.2017.294
35. Burke EE, Portschy PR, Tuttle TM. Prophylactic mastectomy: who needs it, when and why. *J Surg Oncol.* 2014;111(1): 91–95. doi: 10.1093/jnci/dju289

36. Portschy PR, Marmor S, Nzara R, et al. Trends in incidence and management of lobular carcinoma in situ: a population-based analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20: 3240–3246. doi: 10.1093/annonc/mdw501
37. Newman LA. Contralateral prophylactic mastectomy: is it a reasonable option? *JAMA.* 2014;312: 895–897. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8674
38. Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan TH, et al. Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998–2011. *JAMA.* 2014;312: 902–914. doi: 10.1093/jnci/djv135
39. King TA, Sakr R, Patil S, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol.* 2011;29: 2158–2164. doi: 10.1200/JCO.2016.69.9520
40. Guth U, Myrick ME, Viehl CT, et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy – a trend made in USA? *Eur J Surg Oncol.* 2012;38: 296–301. doi: 10.1200/JCO.2015.61.8908
41. Den Heijer M, van Asperen CJ, Harris H, et al. International variation in physicians' attitudes towards prophylactic mastectomy – comparison between France, Germany, the Netherlands and the United Kingdom. *Eur J Cancer.* 2013;49: 2798–2805. doi: 10.1093/annonc/mdv317
42. Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R, et al. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg.* 2004;139: 148–150. doi: 10.1093/annonc/mdv172
43. Kronowitz SJ. Delayed-immediate breast reconstruction: technical and timing considerations. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125: 463–474. doi: 10.1093/annonc/mdw544
44. Semple J, Metcalfe KA, Lynch HT, et al. International rates of breast reconstruction after prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol.* 2013;20: 3817–3822. doi: 10.1245/s10434-013-3213-3
45. Garcia-Etienne CA, Cody III HS, Disa JJ, et al. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of literature. *Breast J.* 2009;15: 440–449. doi: 10.1111/tbj.12302
46. Reynolds C, Davidson JA, Lindor NM, et al. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? *Ann Surg Oncol.* 2011;18: 3102–3109. doi: 10.1245/s10434-011-1751-4
47. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, et al. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol.* 2014;21: 37–41. doi: 10.1245/s10434-013-3282-2
48. McLaughlin SA, Stempel M, Morris EA, et al. Can magnetic resonance imaging be used to select patients for sentinel lymph node biopsy in prophylactic mastectomy? *Cancer.* 2008;112: 1214–1221. doi: 10.1002/cncr.23330
49. Czyszczon IA, Roland L, Sahoo S. Routine prophylactic sentinel lymph node biopsy is not indicated in women undergoing prophylactic mastectomy. *J Surg Oncol.* 2012;105: 650–654. doi: 10.1002/jso.23211
50. Camp MS, Coopey SB, Tang R, et al. Management of positive sub-areolar/nipple duct margins in nipple-sparing mastectomies. *Breast J.* 2014;20: 402–407. doi: 10.1111/tbj.12272
51. Goldflam K, Hunt KK, Gershenwald JE, et al. Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings. *Cancer.* 2004;101: 1977–1986. doi: 10.1002/cncr.20592
52. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11: CD002748. doi: 10.1002/14651858.CD002748.pub4
53. Eck DL, Perdakis G, Rawal B, et al. Incremental risk associated with contralateral prophylactic mastectomy and the effect on adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21: 3297–3303. doi: 10.1245/s10434-014-3676-5
54. Miller ME, Czechura T, Martz B, et al. Operative risks associated with contralateral prophylactic mastectomy: a single institution experience. *Ann Surg Oncol.* 2013;20: 4113–4120. doi: 10.1245/s10434-013-3232-0

55. Osman F, Saleh F, Jackson TD, et al. Increased postoperative complications in bilateral mastectomy patients compared to unilateral mastectomy: an analysis of the NSQIP database. *Ann Surg Oncol.* 2013;20: 3212–3217. doi: 10.1245/s10434-013-3045-7
56. Contant CM, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C, et al. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HBOC) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol.* 2002; 28: 627–632. doi: 10.1053/ejso.2002.1297
57. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304: 967–975. doi: 10.1001/jama.2010.1317
58. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. *Ann Surg.* 2010;251: 488–492. doi: 10.1016/j.amsu.2010.05.004
59. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999;340: 77–84. doi: 10.1056/NEJM199901143400201
60. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19: 3938–3943. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3938
61. Narod SA. The impact of contralateral mastectomy on mortality in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128: 581–583. doi: 10.1007/s10549-011-1622-7
62. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014;348: 226. doi: 10.1007/s10549-013-2837-4
63. Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, et al. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2014;260: 1000–1010. doi: 10.1097/SLA.0000000000000970
64. Yao K, Winchester DJ, Czechura T, et al. Contralateral prophylactic mastectomy and survival: report from the National Cancer Data Base, 1998–2002. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142: 465–476. doi: 10.1007/s10549-013-2741-1
65. Geiger AM, Nekhyudov L, Herrinton LJ, et al. Quality of life after bilateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14: 686–694. doi: 10.1245/s10434-006-9133-z
66. Altschuler A, Nekhyudov L, Rolnick SJ, et al. Positive, negative, and disparate – women’s differing long-term psychosocial experiences of bilateral or contralateral prophylactic mastectomy. *Breast J.* 2008;14: 25–32. doi: 10.1111/j.1524-4741.2008.00546.x
67. Tuttle TM, Abbott A, Arrington A, et al. The increasing use of prophylactic mastectomy in the prevention of breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2010;12: 16–21. doi: 10.1007/s11912-009-0082-2
68. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, et al. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999;6: 546–552. doi: 10.1007/s10434-999-0546-9
69. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, et al. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2008;26: 3943–3949. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1531
70. van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, et al. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2003;21: 3867–3874. doi: 10.1200/JCO.2003.03.078
71. Gahm J, Wickman M, Brandberg Y. Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer—prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret two years after surgery. *Breast.* 2010;19: 462–469. doi: 10.1016/j.breast.2010.05.011

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları IV

72. Wasteson E, Sandelin K, Brandberg Y, et al. High satisfaction rate ten years after bilateral prophylactic mastectomy – a longitudinal study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011;20: 508–513. doi: 10.1111/j.1365-2354.2010.01193.x
73. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*. 2006;296: 185–192. doi: 10.1001/jama.296.2.185
74. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91: 1475–1479. doi: 10.1093/jnci/91.17.1475
75. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM 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. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9626
76. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, 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. doi: 10.1200/JCO.2005.01.9338
77. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371: 497–506. doi: 10.1056/NEJMoa1400382
78. Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13: 73. doi: 10.1186/bcr2887
79. Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet*. 2012;82: 105–114. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01706.x
80. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol*. 2015;111(1): 125–130. doi: 10.1002/jso.23875
81. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006;12: 3209–3215. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2984