

Yüksek Riskli Kadına Yaklaşım: Risk Nedir? Nasıl Hesaplanır? Yüksek Riskte Ne Yapılmalı?

Figen Başaran Demirkazık

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Genetik Olmayan Risk Faktörleri
- Genetik Risk Faktörleri
- Meme Kanseri Riski Hesaplama Yöntemleri
- Yüksek Riskli Kadınlarda Tarama
- Kaynaklar

Meme kanseri; bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en çok görülen kanser olup, kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Her 8 kadından biri meme kanserine yakalanma riski altındadır. Seksen beş yaşına kadar yaşayan kadınların %12,5'inde meme kanseri gelişebilir [1]. Bu risk bütün kadınlarda aynı değildir. Kadın cinsiyeti ve yaş, meme kanseri riskini arttıran en önemli iki faktördür. Yaşa spesifik meme kanseri insidansı 40 yaşından başlayarak hızla artmaktadır. Meme kanseri gelişme riski 35-39 yaşlarında %0,3 iken, 40- 45 yaşlarında %0,6'ya çıkmakta, 75-79 yaşlarında ise en yüksek değere ulaşmaktadır (%2,1) [2, 3]. Bu rakamlar genel popülasyonun riskini göstermekte olup riski artmış kadınlarda daha yüksektir [2].

“Genel popülasyon” bilinen tıbbi durumu bulunmayan, ailede kanser öyküsü olmayan veya riski arttıracak maruziyeti bulunmayan kadınları kapsamaktadır. “Riskli artmış” kadınlar ise bireysel veya ailesel tıbbi durumu, maruziyeti ve/veya önceki kanserleri nedeniyle kanser ge-

lişme riski artmış olan kadınlardır [4]. Genel popülasyona kanser mortalitesini düşürmek amacıyla 40 yaşından sonra yılda bir mamografi ile tarama önerilmekle birlikte, riski artmış kadınlarda farklı yaklaşımlar geçerli olabilir.

Meme kanserini arttıran faktörler, genetik dışı ve genetik risk faktörleri olarak iki ana gruba ayrılabilir.

Genetik Olmayan Risk Faktörleri

Genetik dışı risk faktörleri hormonal faktörlerini, ırk ve etnik köken, bilinen benign meme patolojisi, meme yapısı, radyasyon maruziyeti gibi bireysel faktörleri kapsamaktadır.

Hormonal risk faktörleri

Seks hormonları meme kanseri gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Östrojen ve progesteronun stimüle etkisine maruziyet arttıkça meme kanseri riski artmaktadır. Erken menarş, geç menopoz meme kanseri riskini artırmaktadır. On iki yaşından sonra menarş olan kadınlarda

her 2 yıllık gecikme için rölatif risk %10 oranında azalmaktadır. Kırk beş yaşından sonra menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski her yıl için %3 artmaktadır. Kanser riski, doğurulan çocuk sayısı arttıkça azalmaktadır. Her 12 aylık emzirme dönemi için rölatif risk %4,3 azalmaktadır. Yirmi yaşın altında çocuk doğurma meme kanseri riskini belirgin azaltmaktadır. Elli yaşından önce bilateral oofektomi olanlarda risk, olmayanlara oranla azalmaktadır [1].

Menopoz ve sonrasında hormon kullanımı ile ilişkili kanser riski, süreye ve kullanılan formüllere göre değişmektedir. Hormon replasman tedavisinin etkilerini araştıran “Women’s Health Initiative” çalışması, kombine östrojen ve progesteron tedavisinin olumsuz etkilerinin ortaya çıkması sonucunda durdurulmuştur. Bu çalışmada, ortalama 5,2 yıl izlem sonucunda meme kanseri riskinin arttığı saptanmıştır. Hormon tedavisi kesildikten 2-3 yıl sonra bu risk hızla azalmaktadır [5].

Meme kanserinin oral kontraseptif kullanımı ile ilişkisini araştıran 50’den fazla çalışma mevcuttur. Bunların sonucunda 10 yıl ve daha uzun süre kullananlarda bile varsa eğer riskin çok az olduğu sonucuna varılmıştır [6].

Bilinen meme patolojisi

Mamografinin yaygınlaşması ile birlikte benign meme patolojisi saptanan kadın sayısı artmaktadır. Benign meme patolojisi olan kadınlarda kanser riski aile öyküsüne göre değişmektedir. Atipik hiperplazi saptanan kadında aile öyküsü yoksa rölatif risk 4,2 iken, meme kanserli 1. derece yakını olanlarda bu risk 11,0’a çıkmaktadır. Lobüler karsinoma in situ (LKİS) saptananlarda invaziv kanser gelişme riski rölatif olarak 6,9-12 kat artmaktadır. LKİS veya atipik lobüler hiperplazi (ALH) saptananlarda yaşam boyu meme kanseri riski %10-20’dir. Bunlarda genellikle invaziv lobüler karsinom gelişmektedir, lobüler neoplazi ile aynı tarafta veya karşı tarafta olabilir. İnvaziv kanserlerin %50’den fazlası LKİS tanısından 15 yıldan uzun bir süre sonra tanı almaktadır [7].

Meme yapısı

Meme parankim dansitesi de meme kanserinin risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir. İleri derecede dens meme yapısına sahip kadınlarda kanser gelişme riski yağlı memesi olanlarla karşılaştırıldığında 4-6 kat artmaktadır. Bu kadınlarda kanser memenin dens alanlarında gelişmeye eğilimlidir. Memesinin %75’inden fazlası dens olan kadınlarda, memesinin %10’undan daha azı dens olan kadınlara oranla meme kanseri gelişme riski 4,7 kat fazladır [8].

Radyasyon etkisi ve yaşam stili

Hodgkin hastalığı nedeniyle 18 yaşından sonra, 30 yaşından önce göğsüne “mantle” tipi radyoterapi alanlarda meme kanseri riski çok artmaktadır. Kanser riski tedaviden 8 yıl sonra başlayarak 15 yıl sonra en yüksek düzeye ulaşır. Amerika Birleşik Devletleri’nde 1974’ten sonra yapılan, daha düşük doz verilen ve daha dar alan kullanılan hastalarda riskin artmadığı bildirilmiştir. Atom bombasından kurtulanlar ve göğsüne defalarca floroskopi yapılanlarda da meme kanseri riski artmıştır [9].

Yağdan zengin beslenme, fazla miktarda alkol kullanımı, düşük miktarda antioksidan vitamin alımı ve fiziksel aktivitenin az olması gibi yaşam stiline ait faktörler de kanser riskini arttırmaktadır [6].

İrk ve etnik yapı

Amerika Birleşik Devletleri’nde Asya ve İspanyol kökenli kadınlarda ve Kızılderili kadınlarda meme kanseri insidansı diğer beyaz kadınlardan daha düşüktür. Meme kanseri riski daha düşük bir ülkeden ABD’ye göç eden kadınlarda insidans artmaktadır. Aşkenaz Yahudileri, İzlandalı, Hollandalı ve Fransız kökenli Kanada vatandaşı kadınlarda BRCA (BReast CAncer gene) mutasyonu nedeniyle meme kanser riski artmaktadır. Aşkenaz Yahudilerinde BRCA mutasyonu oranı %2’dir. Belirgin meme ve over kanseri hikayesi olan Aşkenaz Yahudi’si ailelerinin %90’ında BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu saptanmaktadır [10].

Genetik Risk Faktörleri

Ailede meme kanseri öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Gösterilebilen bir genetik mutas-

yon olmasa da meme kanserli hastaların yaklaşık %10-20'sinde aile öyküsü vardır. Seksen yaşına kadar yaşayan kadında meme kanserli 1. derece yakını yoksa kanser insidansı %7,8 iken, bir tane 1. derece yakınında meme kanseri varsa risk %13,3, iki tane 2. derece yakınında kanser varsa risk %21,1'e çıkmaktadır [2].

Kendisi meme kanseri tanısı almış hastalarda karşı memede kanser gelişme riski yılda %0,5- 1 olup, tanıdan sonraki 10 yıl içinde %5-10 olarak ifade edilebilir [6]. Bu risk genel popülasyona oranla yüksek bir risktir. Ancak, kemoterapi ve hormon tedavisi karşı memede kanser gelişme riskini azaltmaktadır.

Meme kanserlerinin yaklaşık %3-10'u kalıtsal kanserlerdir. Bunların da yaklaşık %85'inin BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Kalıtsal meme kanserlerinin çoğunluğu BRCA1 ve BRCA2 mutasyonuna bağlı olan "kalıtsal meme ve over kanseri sendromu (hereditary breast and ovarian cancer syndrome)" olarak kabul edilmektedir [11]. BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme riski %65, BRCA2 mutasyonu olanlarda ise bu risk %45'dir [7]. Bu kadınlarda 70 yaşına kadar over kanseri gelişme riski %10-40 olarak bildirilmektedir. BRCA mutasyonları otozomal dominant olarak aktarıldığı için baba tarafının da meme kanseri öyküsü alınmalıdır. BRCA mutasyonu olan bir kadının annesi, kardeşi veya kızında aynı mutasyonu taşıma olasılığı %50'dir.

BRCA geni mutasyonlarına ek olarak, nadir olarak görülen tümör protein 53 (TP53) geni (Li-Fraumeni sendromu) ve fosfataz ve tensin homolog (PTEN) geni (Cowden ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromları) mutasyonlarında meme kanseri riski artış göstermektedir [7].

Amerika Birleşik Devletleri'nde "U.S. Preventive Services Task Force" tarafından aşağıdaki özelliklere sahip kadınlarda BRCA mutasyonu için test yapılması önerilmektedir [12]:

Elli yaşından önce meme kanseri tanısı, bilateral meme kanseri, ailede meme ve over kanseri hikayesi, ailede ≥ 1 erkek meme kanseri, ailede çok sayıda meme kanseri, ailede 1 veya

daha fazla bireyde 2 adet primer BRCA ilişkili kanser olması, Askenaz Yahudisi olmak, ailesinde BRCA mutasyonuna sahip olduğu bilinen ve meme kanseri veya over kanseri saptanan yakını bulunanlar.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında da ayrıntılı olarak genetik değerlendirme önerilen durumlar belirtilmiştir [11, 13]:

Etkilenmemiş bireyde aşağıdaki aile öykülerinden bir veya daha fazlasının bulunması:

- Ailede bilinen meme kanserine duyarlılık geni mutasyonu
- Tek bireyde ≥ 2 meme primeri
- Aynı taraf ailede ≥ 2 meme primerli birey
- Aynı taraf ailede ≥ 1 primer over
- 45 yaşından küçük meme kanserli bir veya ikinci derece akraba
- Meme kanseri ile birlikte şu kanserlerden bir veya daha fazlasının bulunması (özellikle erken başlangıçlı): Pankreas kanseri, agresif prostat kanseri, sarkom, adrenokortikal karsinom, endometrial kanser, pankreatik kanser, beyin tümörü, tiroid kanseri, dermatolojik problemler, aynı taraf ailede lösemi/lenfoma, difüz mide kanseri, ve/veya makrosefali, gastrointestinal sistemde hamartomatöz polip
- Riski artmış popülasyondan olma
- Over, fallop tüpü, primer periton kanseri
- Erkek meme kanseri

Meme Kanseri Riski Hesaplama Yöntemleri

Bireysel riski değerlendirmeye yarayan bazı modeller mevcuttur, ancak değişik modeller arasında farklı hesaplamalar bildirilmektedir. Bu modellerin hiçbiri ideal değildir. Bir kadında meme kanseri gelişme riskini hesaplamada en sık kullanılan yöntem Gail modeli denen istatistiksel bir yöntemdir [14]. Gail modeli, Breast Cancer Detection and Demonstration Project (BCDDP) isimli meme tarama çalışmasının verileri kullanılarak geliştirilmiştir; ilk 5 yılda ve yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini hesaplamada kullanılmaktadır. Bu model

günümüzde “National Cancer Institute’s Breast Cancer Risk Assessment Tool (BRCAT)” olarak adlandırılmaktadır. Bu modele <http://www.cancer.gov/bcrisktool> adresinden ulaşılabilir ve yıllık ve yaşam boyu kanser riski hesaplanabilir. Bu modelde kadının başvurma yaşı, menarş yaşı, ilk doğum yaptığı yaş, meme biyopsisi ve atipik duktal hiperplazi öyküsü, meme kanseri saptanan 1. derece yakın öyküsü risk faktörleri olarak kullanılmaktadır. Ancak Gail modeli ve onun modifiye şekilleri, baba tarafındaki kanser öyküsü veya 1. derece dışındaki akrabalarındaki kanser öyküsünü dikkate almaması nedeniyle limitasyonları olan modellerdir [15].

Claus modelinde 1 ve 2. dereceden 2 adet akraba öyküsü, bunların anne veya baba tarafından olması, bu kişilerin kansere yakalanma yaşları dikkate alınmaktadır [16]. Ancak hastaya ait atipik duktal hiperplazi, ilk menarş yaşı ve ilk doğum yaşı dikkate alınmaz. Bu nedenle bu model sadece ailede kanser öyküsü olanlarda kullanılabilir. Ayrıca, Gail ve Claus modelleri daha önce invaziv duktal karsinom, duktal karsinoma in situ (DKİS) ve LKİS saptanmış olanlara uygulanamaz. Bu durum, gerçek riskin düşük hesaplanmasına yol açabilir. Her iki modelde ailede over kanseri veya diğer ilgili kanser öyküsü dahil olmaz [17].

Bu iki model, BRCA1 ve BRCA2 genleri saptanmadan önce geliştirilmiştir. Genetik mutasyonların tanımlanmasından sonra bunların bulunma olasılığını tahmin eden modeller geliştirilmiştir: BRCAPRO (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm), BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm), IBIS (International Breast Cancer Intervention Study) gibi. Bunlardan BRCAPRO, BRCA 1/2 mutasyonu prevalansını ve 1 ve 2. derece akrabalarında meme veya over kanseri öyküsü hesaplamaya dahil etmekte ve meme kanser riskini ve BRCA 1/2 mutasyonu riskini hesaplayabilmektedir [18]. International Breast Cancer Intervention Study (IBIS) (Tyrer -Cuzick) modeli ise aile hikayesi, hormonal faktörler, benign meme hastalığı, BRCA mutasyonu ile birlikte düşük

geçişli genlere ait değişkenleri hesaplamaya katar [19]. Bu model, Gail ve Claus modelleri ile karşılaştırıldığında daha başarılı bulunmuştur [6, 17]. IBIS modeline <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/> adresinden ulaşılabilir ve 10 yıllık ve hayat boyu meme kanseri riski hesaplanabilir.

Ancak meme kanserine yol açan bütün genetik değişiklikler bilinmediği için bu modeller kanser riskini yaklaşık olarak tahmin edilebilmektedir. Hesaplanan kanser riski uygulanan modele ve popülasyona göre değişebilmektedir. Bu nedenle her zaman modellere göre risk hesaplanmanın yanı sıra klinik değerlendirme de dikkate alınmalıdır.

Yüksek Riskli Kadınlarda Tarama

Mamografinin etkinliğini araştırmak üzere ABD, İsveç, İngiltere ve Kanada ‘da randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bunların sonuçları hala tartışılmakla birlikte özellikle 50-69 yaş arasında tarama ile meme kanseri mortalitesinin %20-35 oranında azaltılabileceği kabul edilmektedir. Kırk-49 yaş grubunda yarar biraz daha düşüktür [4]. Bunlar film mamografisi ile yapılan çalışmalardır. Mamografinin duyarlılığı meme dansitesine göre değişmektedir. Dijital mamografi özellikle dens veya dens heterojen memesi olanlar, premenopozal kadınlar ve 50 yaşın altındaki kadınlarda konvansiyonel film mamografisinden daha duyarlı bulunmuştur [20]. Bu nedenle dijital mamografi, mamografik taramada sağlanan yararda hafif bir artışa neden olabilir.

Aile öyküsü olanlarda taramaya 40 yaşından önce, meme kanserli 1. derece yakınının tanı yaşından 10 yıl önce başlanması önerilmektedir. Meme kanserli 1. derece yakını olanlarda kanser riski 35 yaşında, aile hikayesi olmayanların 40 yaşındaki riskine eşittir. İki tane kanserli 1. derece yakını olanlarda ise kanser riski 32 yaşında bu düzeye ulaşmaktadır. Kuvvetli aile hikayesi olanlarda bile, bilinen BRCA gen mutasyonu yoksa meme taramasına 30 yaşından önce başlanması gereksizdir [2].

BRCA1 mutasyonu olanlarda, 20 yaşında kanser insidansı, aile hikayesi olmayanların

40'lı yaşlarındaki insidansını geçmektedir. Bu nedenle BRCA1 mutasyonu olanlarda 20 yaşında taramaya başlanabilir. Ancak NCCN kılavuzları bu kadınlarda taramaya 25 yaşında başlanılmasını önermektedir [21].

BRCA1 mutasyonu olan çalışmalarda olguların yaklaşık yarısı "interval" kanser olarak saptanmış olup, olguların sadece %52'sinde mamografik bulgu mevcuttur. Bu nedenle BRCA1 mutasyonu olanlarda sadece mamografi ile taramanın yeterli olmadığı düşünülmektedir. Ancak bu kadınlarda saptanan kanserler yüksek dereceli, bazal fenotipli kanserlerdir. Bu nedenle gen mutasyonu olan kadınlarda taramanın yararı konusu tartışmalıdır [2].

Kırk yaşında veya daha önce mamografi ile meme taramasına başlanması önerilen durumlar şunlardır [2, 17]:

1. Meme kanserli 1. derece yakınının tanı yaşından 10 yıl önce mamografiye başlanır (bilinen veya şüphe edilen BRCA mutasyonu yoksa 30 yaşından önce başlanmaz).
2. Biyopsi ile lobüler intraepitelyal neoplazi (LİN) veya ADH tanısı konanlarda
3. BRCA2 taşıyıcısı olduğu biliniyor veya şüpheleniliyorsa 25-30 yaşlarında
4. BRCA1 taşıyıcısı olduğu biliniyor veya şüpheleniliyorsa 20-25 yaşlarında
5. Göğüs veya mediastene radyoterapi aldıktan 8 yıl sonra veya 25 yaşında (hangisi daha sonra olursa)

Biyopsi ile lobüler neoplazi veya ADH tanısı alan kadınlarda, tanı tarihinden itibaren mamografi ile taramaya başlanılmalıdır.

National Comprehensive Cancer Network, BRCA gen mutasyonu saptanmış olanlarda 18 yaşından itibaren kendi kendine meme muayenesi eğitiminin verilmesini, 25 yaşından itibaren 6-12 ayda bir hekim tarafından yapılan meme muayenesinin yanı sıra mamografi ve MRG yapılmasını önermektedir [21].

Mamografi ile tarama çalışmalarına 70-74 yaşına kadar olan kadınlar alınmıştır. Bu nedenle taramanın kaç yaşına kadar yararlı olacağı konusunda kesin veri yoktur. Mamografi taramalarında mortalitede düşme, taramanın

başlamasından 5-7 yıl sonra başlamaktadır [2]. NCCN kılavuzlarında yaşam beklentisi 10 yıl ve üzerinde olan riskli artmış kadınlara tarama önerilmektedir [13, 21].

Türk Radyoloji Derneği'nin meme tarama rehberinde de uluslararası kılavuzlarla uyumlu öneriler yapılmıştır (http://www.turkrad.org.tr/pdf/meme_tarama_rehberi.pdf).

National Comprehensive Cancer Network kılavuzunda, yüksek riskli kadınlara kabul ederlerse riski azaltan tedaviler önerilmektedir. Bunlar mastektomi, bilateral salpingo-oofektomi gibi cerrahi girişimler ve tamoksifen, raloksifen, eksemestan gibi ilaç tedavileridir [13].

Meme manyetik rezonans görüntülemesi ile tarama

Mamografiye ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tarama, kanser riski artmış olan kadınlarda faydalı olabilir. Aile hikayesi ve/veya genetik mutasyonu nedeniyle yüksek riskli 4485 kadını kapsayan 9 çalışmada kanserlerin sadece %36'sı (70/192) mamografik bulgu verirken, MRG ile ek olarak %56 (108/192) kanser saptanmış, MRG duyarlılığı %92,7'ye ulaşmıştır. MRG ile saptanan invaziv kanserlerin %43'ü 10 mm'den küçükken, mamografi ile saptananların %13-14'ü 10 mm'den küçüktür [2, 20]. MRG ile saptanan kanserlerin %21'inde lenf nodu metastazı saptanırken, mamografi ile saptanan kanserlerde lenf nodu metastazı oranı %52-56'dır [22].

Manyetik rezonans görüntülemenin duyarlılığı mamografiden yüksek olmakla birlikte, seçiciliği (spesifite) mamografiden daha düşüktür. Literatürde, mamografinin seçiciliği %93-100 iken, MRG'nin seçiciliği %81-99 olarak bildirilmiştir [21-23]. Bu nedenle MRG ile tarama mamografiden daha çok geri çağırma ve biyopsi gerektirmektedir. MRG ile tarama çalışmalarında geri çağırma oranı %8-17 iken, olguların %3-15'ine biyopsi gerekmektedir. MRG bulgularına dayanarak yapılan biyopsilerde %20-40 kanser saptanmaktadır.

Aile öyküsü veya gen mutasyonu dışında klinik faktörleri nedeniyle riski artmış kadınlarda MRG etkinliğini araştıran bir çalışma

LKİS saptanan 252, atipik hiperplazi (AH) saptanan 126 kadında yapılmıştır. Hastaların yarısına sadece yılda bir mamografi ve yılda iki kez fizik muayene yapılırken, diğer yarısına ek olarak MRG yapılmıştır. MRG ile LKİS'li hastaların %4'ünde (5/135) 6 kanser saptanmıştır. Bunların mamografi bulgusu mevcut değildir. Atipik hiperplazi grubunda ise MRG ile yakalanan kanser saptanmamıştır. MRG, LKİS olgularında mamografi bulgusu olmayan kanserlerin yakalanmasına olanak sağlamakla birlikte hastaların büyük bir kısmında fazla sayıda biyopsiye yol açmaktadır. MRG yapılan hastaların %25'ine (46/182) biyopsi önerilmiş, biyopsi önerilerinin %84'ü (46/55) sadece MRG bulgularına dayandırılmıştır. MRG'ye dayanan biyopsilerin sadece %13'ünde (6/46) kanser saptanmıştır. MRG yapılmayan grupta ise hastaların %11'ine biyopsi önerilmiş, bunlarında %36'ında kanser tespit edilmiştir [24].

Manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan tarama çalışmalarında, yüksek riskli kadınlara MRG yılda bir yapılmıştır. Daha kısa veya daha uzun aralıklarla taramaya dair bilgi birikimi yoktur. Ancak, yıllık MRG ile yapılan taramalarda interval olgular mamografik taramanın interval olgularından daha azdır. BRCA mutasyonuna sahip kadınlarda saptanabilir preklinik dönemin (sojourn time) daha kısa olmasına rağmen interval olguların daha az olması MRG'nin mamografiden daha üstün olduğunu göstermektedir. Bu durumda MRG ile taramanın yılda bir yapılması yeterli görünmektedir [3].

Bazı insitu kanserler sadece mamografi ile saptanabilir, MRG bulgusu vermeyebilir. Mamografi ve MRG kombinasyonunun kanser saptama oranı, MRG'nin kanser saptama oranından daha yüksektir. Bu nedenle yüksek riskli kadınlarda MRG tek başına yeterli değildir; mutlaka mamografi de çekilmelidir. Bazı araştırmacılar mamografi ile MRG tetkikini 6 ayda bir dönüşümlü olarak önermektedir. Bu yöntem interval olguları azaltabilir. Ancak, iki tetkikin eş zamanlı yapılması bulguların birlikte değerlendirilmesini ve rapor edilmesini sağlayacaktır. Bütün tarama çalışmalarında iki tetkik eş zamanlı yapılmıştır [7].

Amerikan Kanser Derneği (ACS-American Cancer Society), yüksek riskli kadınlarda mamografiye ek olarak yılda bir MRG ile tarama önermektedir (Tablo 1). Kanıta dayalı olarak MRG ile tarama önerilen kadınlar şunlardır: BRCA mutasyonu saptananlar, BRCA mutasyonu taşıyıcısının 1. derece yakınları olanlar (test edilmemiş), BRCA gibi aile hikayesine dayanan modeller ile yaşam boyu riski yaklaşık %20-25 olarak tanımlanan kadınlar. Konsensusa dayalı olarak ACS, Li-Fraumeni, Cowden ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu olanlarda ve bunların 1. derece yakınlarında MRG ile tarama önermektedir. Peutz-Jeghers ve herediter difüz mide kanseri sendromu olanlarda meme kanseri riski yüksek olmakla birlikte, bunların adı ACS kılavuzunda geçmemiştir. Ayrıca, ACS tarafından 10-30 yaşları arasında göğse radyoterapi alanlara da MRG ile tarama önerilmektedir [7].

National Comprehensive Cancer Network kılavuzlarında da yaşam boyu riski %20'nin üzerinde olanlara ve bilinen genetik mutasyonu olanlara mamografiye ek olarak MRG ile tarama önerilmektedir.

Mamografinin duyarlılığının kısıtlı olduğu, orta derecede risk altındaki kadınlarda MRG ile tarama tartışmalıdır. Bu grup kadınlarda mamografi MRG kadar etkili olabilir veya çok dens memesi olanlarda MRG mamografiden daha yararlı olabilir. Bu grupta, aile hikayesine dayanarak hesaplanan yaşam boyu riski %15-20 olanlar, LKİS ve ALH, ADH saptananlar, mamografide heterojen dens veya ileri derecede dens meme paternine sahip olanlar ve kendisinde daha önce invaziv veya in situ kanser saptanmış olanlar yer almaktadır. ACS kılavuzunda bu gruba MRG ile tarama lehine veya aleyhine yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmiştir [7]. NCCN kılavuzunda ise, daha önce LKİS saptanmış olanlara MRG ile tarama önerilmektedir [21]. Ayrıca son yayınlar, meme kanseri hikayesi ve LKİS tanısı olanlarda da mamografiye ek olarak MRG ile taramayı desteklemektedir [24-26].

Ultrasonografiye (US) ek olarak, MRG'nin taramadaki yerini araştıran bir çalışma olan ACRIN 6666 çalışmasında mamografiye ek

Tablo 1: Mamografiye Ek Olarak Meme MRG Önerilen Durumlar [7]

Yıllık Manyetik rezonans görüntüleme ile arama önerilenler (Kanıtı dayalı*):

- Breast Cancer Gene mutasyonu saptanmış olanlar
- Breast Cancer Gene taşıyıcının 1. derece yakını olan, ancak test yapılmamış olanlar.
- Breast and Ovarian Analysis of disease Incidence and Carrier Alogrithm gibi aile hikayesine dayanan modeller ile yaşam boyu riski yaklaşık %20-25 olarak tanımlanan kadınlar

Yıllık MRG ile tarama önerilenler (Uzman konsensusu görüşüne göre[†])

- 10-30 yaşlarında göğse radyoterapi alanlar
- Li-Fraumeni sendromu ve birinci derece yakınları
- Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu ve birinci derece yakınları

MRG ile tarama lehine veya aleyhine önermek için yeterli kanıt bulunmayanlar[‡]

- BRCAPRO gibi aile hikayesine dayanan modeller ile yaşam boyu riski yaklaşık %15-20 olanlar
- Lobüler karsinoma in situ (LKİS) veya atipik lobüler hiperplazi (ALH)
- Atipik duktal hiperplazi (ADH)
- Mamografide heterojen veya ileri derecede dens meme
- Kendisinde meme kanseri öyküsü olan kadınlar (duktal karsinoma in situ dahil)

MRG ile tarama önerilmeyenler (Uzman konsensusu görüşüne göre)

- Yaşam boyu riski %15'den az olan kadınlar

*Nonrandomize tarama çalışmalarına ve gözlem çalışmalarına dayanır.

[†]Yaşam boyu meme kanseri riskine dayanır.

[‡]Ödemenin engel olmaması gerekir. Tarama kararı vaka bazında verilmelidir, bazı özel durumlar MRG ile taramayı destekleyebilir. Bu gruplara ait daha fazla verinin yayımlanması bekleniyor.

olarak 3 kez US ile tarama yapıldıktan sonra 703 kadına MRG tetkiki yapılmış, bunlardan 612'si değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada US'nin mamografiye eklenmesi sonucunda invaziv kanser saptamada mutlak olarak %34 oranında bir artış olurken, MRG yapılan grupta mutlak olarak %56 oranında artış bildirilmiştir. Ancak, klinik olarak ana ACRIN 6666

çalışmasında saptanan interval kanser oranının düşük olması (%8) ve bunlarda lenf nodu metastazının olmaması nedeniyle ek maliyet getiren ve toleransı düşük olan MRG'nin dens memesi olan orta derecede riskli kadınlarda US yerine taramaya eklenmesinin doğru olup olmadığı kesinleşmemiştir [27].

Amerikan Kanser Derneği kılavuzunda, yaşam boyu kanser riski %15'in altında olan kadınlara MRG ile tarama önerilmemektedir [7].

Kendinde meme kanseri tespit edilmiş olanlar yüksek riskli kabul edilerek MRG ile tarama yapmak doğru olabilir; ancak bu kadınlarda uygulanan risk azaltıcı tedavilerin (aromataz inhibitörleri veya tamoksifen) etkileri nedeniyle gerçek riski hesaplamak zordur. Bu nedenle meme kanseri hikayesi olan kadınlarda MR ile taramanın yararını gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yüksek riskli hastalarda meme kanserinin erken teşhisinde kullanılabilmesi için MRG incelemelerinin yüksek kalitede olması gerekir. Tetkik özel meme sarmalı ile yüksek güce sahip magnet ile ince kesitler ve yüksek matris kullanılarak yapılmalıdır. Bazı kanserler sadece MRG ile saptanabileceği ve MRG'nin meme taramasında kullanılabilmesi için MRG kılavuzluğunda biyopsi veya işaretleme mümkün olmalıdır. Mamografilerin değerlendirilmesinde olduğu gibi meme MRG'lerin yorumlanmasının da deneyimli radyologlar tarafından yapılması gerekir.

Meme ultrasonografisi ile tarama

Ucuzluğu, kolay uygulanabilirliği ve yaygınlığı nedeniyle US, meme MRG'sine göre avantajları olan bir incelemedir. Ancak meme US zaman alan bir tetkik olup, US'nin çok iyi cihazlar ve yüksek frekanslı probalar kullanılarak çok deneyimli radyologlar tarafından yapılması gerekir. Çalışmalar mamografi ile birlikte US'nin duyarlılığını %52 gösterirken, mamografi- MRG kombinasyonunun duyarlılığının %92,7 olduğunu göstermiştir [3]. Bu nedenle, yüksek riskli hastalarda mamografiye ek bir tetkik yapılması isteniyorsa MRG yapılmalıdır. MRG yapılmış olan bir kadına ek ola-

rak US yapılması kanser saptama oranını arttırmaz [3]. Ayrıca US ile saptanan kanserlerin çoğunluğu invaziv kanser olmasına rağmen, MRG ile DKİS de saptanabilmektedir.

Mamografiye ek olarak yapılan US'nin yararını araştırmak amacıyla çok merkezli ACRIN 6666 çalışması planlanmıştır. Bu çalışmaya, yüksek riskli 2809 kadın katılmış, 2637 kadında patolojik değerlendirme ile birlikte 12 aylık izlem mümkün olmuştur. Kişisel meme kanseri öyküsü Gail veya Claus modeline göre yaşam boyu riski $\geq\%25$ olanlar, Gail modeline göre 5 yıllık riskin $\geq\%5$ veya $\geq\%1,7$ olanlar (çok dens meme parankimi varsa), ALH, ADH, LKİS veya atipik papillom öyküsü, göğüs, mediasten veya aksillaya radyoterapi öyküsü olanlar çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 40 kadında 41 kanser tespit edilmiştir.

Mamografi ile 1000 kadında 7,6 kanser tespit edilirken, US ile mamografi kombine edildiğinde 1000'de 11,8 kanser saptanmıştır. US'nin 1000'de 4,2 oranında kanser tanısını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak mamografik bulgulara dayanarak biyopsi yapılan lezyonların %22,6'sında kanser saptanırken, US bulgularına göre biyopsi yapılanlarda bu oran %8,9'a düşmektedir. Mamografi ve US bulguları birlikte dikkate alındığında yapılan biyopsilerin %11,2'sinde kanser gösterilmiştir. Sadece US ile saptanan 12 kanserden 11'i invaziv kanser olup, ortalama çapları 12,6 mm olarak bildirilmiştir. Sekiz kanserden 7'sinde aksiler lenf nodlarında metastaz saptanmamıştır [28].

Yüksek riskli hastalarda US ile tarama, mamografi bulgusu olmayan bazı kanserlerin saptanmasına yol açmakla birlikte, takipleri veya biyopsi işlemlerini arttırmaktadır. Bu durum, US'nin tarama amacıyla kullanımı önünde önemli bir engeldir. Bu nedenle tarama amaçlı US yüksek riskli olup, MRG'yi tolere edemeyen kadınlarda yapılabilir. Orta derecede riski artmış ve dens memesi olanlarda mamografiye ek olarak yapılan US ile kanser saptama oranı artırılabilir. Ancak, gerçek zamanlı yapılan US yanlış pozitifliğinin yüksek olması ve zaman alan bir işlem olması nedeniyle maliyet etkin olmayabilir [7].

Kaynaklar

- [1]. Steiner E, Klubert D, Knutson D. Assessing breast cancer risk in women. *Am Fam Physician* 2008; 78: 1361-6.
- [2]. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 390-9.
- [3]. Berg WA. Beyond standard mammographic screening: mammography at age extremes, ultrasound, and MR imaging. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 895-906.
- [4]. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1245-56.
- [5]. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- [6]. Bordeleau LJ, Lipa JE, Neligan PC. Management of the BRCA mutation carrier or high-risk patient. *Clin Plastic Surg* 2007; 34: 15-27.
- [7]. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89.
- [8]. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227-36.
- [9]. Tinger A, Wasserman TH, Klein EE, Miller EA, Roberts T, Piephoff JV, et al. The incidence of breast cancer following mantle field radiation therapy as a function of dose and technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 865-70.
- [10]. Fossland VS, Stroop JB, Schwartz RC, Kurtzman SH. Genetic issues in patients with breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 53-71.
- [11]. Pal T, Vadapampill ST. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited breast cancer in the breast oncology care setting. *Cancer Control* 2012; 19: 255-66.
- [12]. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recommendations on risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women. Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspstfbrgen.htm>. Accessed January 13, 2014.
- [13]. NCCN Guidelines Version 2.2013. Breast Cancer Risk Reduction. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#-detection. Accessed 22. 1.2014.
- [14]. 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: 1879-86.

- [15]. Newman LA, Vogel VG. Breast cancer risk assessment and risk reduction. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 307-16.
- [16]. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73: 643-51.
- [17]. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 347-71.
- [18]. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA 1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 227-38.
- [19]. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23: 1111-30.
- [20]. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 353: 1773-83.
- [21]. NCCN Guidelines Version 2. 2013. Breast Cancer Screening and Diagnosis. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection. Accessed 22. 1 2014
- [22]. Kuhl CK. MR imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006; 14: 391-402.
- [23]. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427-37.
- [24]. DeMartini W, Lehman C. A review of current evidence-based clinical applications for breast magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* 2008; 19: 143-50.
- [25]. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria. <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/BreastCancer-Screening.pdf>. Accessed 21.1.2014
- [26]. Port ER, Park A, Borgen PI, Morris E, Montgomery LL. Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1051-7.
- [27]. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012; 307: 1394-404.
- [28]. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008; 299: 2151-63.

Yüksek Riskli Kadına Yaklaşım: Risk Nedir? Nasıl Hesaplanır? Yüksek Riskte Ne Yapılmalı?

Figen Başaran Demirkazık

Sayfa 206

“Genel popülasyon” bilinen tıbbi durumu bulunmayan, ailede kanser öyküsü olmayan veya riski arttıracak maruziyeti bulunmayan kadınları kapsamaktadır. “Riskli artmış” kadınlar ise bireysel veya ailesel tıbbi durumu, maruziyeti ve/veya önceki kanserleri nedeniyle kanser gelişme riski artmış olan kadınlardır. Genel popülasyona kanser mortalitesini düşürmek amacıyla 40 yaşından sonra yılda bir mamografi ile tarama önerilmekle birlikte, riskli artmış kadınlarda farklı yaklaşımlar geçerli olabilir.

Sayfa 208

Meme kanserlerinin yaklaşık %3-10’u kalıtsal kanserlerdir. Bunların da yaklaşık %85’inin BRCA1 ve BRCA 2 mutasyonları ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Kalıtsal meme kanserlerinin çoğunluğu BRCA1 ve BRCA2 mutasyonuna bağlı olan “kalıtsal meme ve over kanseri sendromu (hereditary breast and ovarian cancer syndrome)” olarak kabul edilmektedir. BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme riski %65, BRCA2 mutasyonu olanlarda ise bu risk %45’dir.

Sayfa 209

Ancak meme kanserine yol açan bütün genetik değişiklikler bilinmediği için bu modeller kanser riskini yaklaşık olarak tahmin edebilmektedir. Hesaplanan kanser riski uygulanan modele ve popülasyona göre değişebilmektedir. Bu nedenle her zaman modellere göre risk hesaplamasının yanı sıra klinik değerlendirme de dikkate alınmalıdır.

Sayfa 211

Amerikan Kanser Derneği (ACS-American Cancer Society), yüksek riskli kadınlarda mamografiye ek olarak yılda bir MRG ile tarama önermektedir. Kanıta dayalı olarak MRG ile tarama önerilen kadınlar şunlardır: BRCA mutasyonu saptananlar, BRCA mutasyonu taşıyıcısının 1. derece yakınları olanlar (test edilmemiş), BRCAPRO gibi aile hikayesine dayanan modeller ile yaşam boyu riski yaklaşık %20-25 olarak tanımlanan kadınlar.

Sayfa 212

Yüksek riskli hastalarda meme kanserinin erken teşhisinde kullanılabilmesi için MRG incelemelerinin yüksek kalitede olması gerekir. Tetkik özel meme sarmalı ile yüksek güce sahip magnet ile ince kesitler ve yüksek matriks kullanılarak yapılmalıdır. Bazı kanserler sadece MRG ile saptanabileceği ve MRG’nin meme taramasında kullanılabilmesi için MR kılavuzluğunda biyopsi veya işaretleme mümkün olmalıdır. Mamografilerin değerlendirilmesinde olduğu gibi meme MRG’lerin yorumlanmasının da deneyimli radyologlar tarafından yapılması gerekir.

Sayfa 213

Yüksek riskli hastalarda US ile tarama, mamografi bulgusu olmayan bazı kanserlerin saptanmasına yol açmakla birlikte, takipleri veya biyopsi işlemlerini arttırmaktadır. Bu durum, US’nin tarama amacıyla kullanımı önünde önemli bir engeldir. Bu nedenle tarama amaçlı US yüksek riskli olup, MRG’yi tolere edemeyen kadınlarda yapılabilir.

Yüksek Riskli Kadına Yaklaşım: Risk Nedir? Nasıl Hesaplanır? Yüksek Riskte Ne Yapılmalı?

Figen Başaran Demirkazık

1. Yüksek riskli kadınlara yaklaşımda aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
 - a. 25 yaşından itibaren mamografi ve US yapılmalıdır
 - b. Yaşam boyu riski %20- 25'in üzerinde olanlarda taramada MRG de kullanılmalıdır
 - c. 30 yaşından önce tetkik yapılmamalıdır
 - d. Tarama 70 yaşında kesilmelidir
 - e. US ile tarama yapılmalıdır
2. Aşağıdaki durumlardan hangisi meme kanseri riskini arttırmaz?
 - a. Dens meme paterni
 - b. Sigara öyküsü
 - c. Geç menarş
 - d. Geç menopoz
 - e. Hormon kullanımı
3. Yüksek riskli hastalarda en uygun tarama yöntemi kombinasyonu hangisidir?
 - a. Mamografi ve US
 - b. Elle muayene ve mamografi
 - c. US ve MRG
 - d. Mamografi ve MRG
 - e. Mamografi, US ve MRG
4. Kalıtsal meme ve over kanseri sendromu için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. BRCA1 veya BRCA2 genlerinde mutasyon vardır
 - b. Meme kanseri riski genel popülasyona oranla artar
 - c. Meme taramasına 40 yaşından önce başlanmasına gerek yoktur
 - d. Ailede çok sayıda meme kanseri varsa bu sendrom açısından araştırma yapılmalıdır
 - e. Hiçbiri
5. Meme US ile tarama için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Meme MRG yapılamayan hastalarda tarama amaçlı kullanılabilir
 - b. Yanlış pozitifliğinin yüksek olması nedeniyle tarama için tercih edilmez
 - c. Çok zaman alır ve gereksiz biyopsileri artırır
 - d. Yüksek riskli hastaların hepsine mamografiden sonra US yapılmalıdır
 - e. Hepsi