

Meme Kanseri Riski Normal veya Artmış Kadınlarda Tarama

Breast Cancer Screening in Women at Average Risk and High Risk

Levent ÇELİK,^a
Rahmi ÇUBUK,^a
Kübra MURZOĞLU ALTINTOPRAK^a

^aRadyoloji AD,
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 20.09.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Levent ÇELİK
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD,
İstanbul, TÜRKİYE
leventcelik@hotmail.com

ÖZET Bu derlemede meme kanser taramasında kullanılan güncel ulusal ve bilimsel rehberler verilmektedir. Bu rehberlerin temel aldığı bilimsel veriler ve rehberlerdeki farklılıkların arka planları tartışılmaktadır. Klinisyenlere meme kanseri riski normal veya artmış kadınların taramasında kanıta dayalı veriler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri; meme kanseri taraması; mamografi; yüksek riskli meme kanseri hasta taraması; kişiselleştirilmiş meme kanseri taraması

ABSTRACT This article provides current national and scientific guidelines for breast cancer screening. The backgrounds of the differences in the scientific data and guidelines on which these guidelines are based are discussed. Clinicians are offered for evidence-based data on the screening of women with normal or high risk of breast cancer.

Keywords: Breast cancer; breast cancer screening; mammography; high risk breast cancer patient screening; personalised breast cancer screening

Meme kanserinin mamografi (MG) ile taranması ilk olarak 1960'lı yıllarda İsveç'te başlamıştır. Takiben farklı ülkelerde toplam 8 ayrı randomize kontrollü çalışmada, mamografik taramanın meme kanserini erken evrede saptadığı ve meme kanserine bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir. Bu gelişmeler sonucunda dünyanın çeşitli yerlerinde meme kanseri tarama rehberleri yayınlanmış ve meme kanseri tarama programları geliştirilmiştir.

Kavram kargaşası oluşmaması için “meme kanseri tarama rehberi” ile “meme kanseri tarama programlarının” ayrımı yapılmalıdır. Meme kanseri tarama rehberleri, o güne kadar elde edilen bilimsel gerçekler ışığında hazırlanan ve meme kanseri taraması ile meme kanserinden ölümleri azaltmayı amaç edinen rehberlerdir. Tarama rehberlerinin hazırlanmasında ana amaç tıbbi pratiğin bilimsel veriler çerçevesinde hasta yararına düzenlenmesini (good medical practice) sağlamaktır. Tarama rehberleri hazırlanırken ülke veya toplumun kaynaklarının, bu önerileri yerine getirip getiremeyeceğine bakılmaz. Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) American College of Radiology (ACR) ve American Cancer Society (ACS) normal ve yüksek risk grubu için rehberler yayınlamıştır.

“Meme kanseri tarama programları” ise ülke kamu otoritesinin veya kamusal görev üstlenmiş bir takım kurumların düzenlediği, fayda maksimizasyonunun amaçlandığı, ana çerçevesi mevcut kaynaklar ile belirlenen tarama faaliyetleridir. Ta-

rama programları farklı ülkelerdeki kamusal kurumların mevcut kaynakları çerçevesinde kadın popülasyonunun meme kanseri açısından taranmasını amaçlamaktadır. Burada bilimsel veriler ve kamusal yapının tarama programına ayırdığı kaynakları (bütçe, cihaz sayısı, teknisyen, radyolog, vb.) dikkate alınarak belirli yaş grubundaki, belirli kriterleri taşıyan kadın popülasyonunun taranması amaçlanmaktadır.¹⁻³ Örneğin ABD’de meme kanseri açısından kadın popülasyonunun taranması amacı ile merkezi hükümet mamografik kalitenin sağlanması için gerekli kontrolleri yapmakta, fakat kamusal bir tarama programı yürütmemektedir. ABD’de meme kanseri fırsatçı tarama mantığı ile yapılmakta, kadınlar meme kanseri taramasına kendi istekleri ile başvurmakta. Kıta Avrupası’nda ve ülkemizde ise kamusal sağlık organizasyonları meme kanseri taramasını organize etmekte ve kadınları belli programlar dahilinde taramaya davet etmekte ve ücretsiz meme kanseri taraması yapmaktadır. Tarama rehberlerinde önerilen taramaya başlama yaşı ve tarama sıklığı, tarama programlarında uygulanan taramaya başlama yaşı ve tarama sıklığı ile kaynak yetersizlikleri nedeniyle çoğu zaman uyumsuzdur.

Türk Radyoloji Derneği (TRD)’nin hazırlamış olduğu MG tarama rehberi ile sağlık bakanlığının tarama protokolü birbirleri ile örtüşmemektedir. TRD 40 yaşından başlayan yıllık kontrol önerirken, Sağlık Bakanlığı 40 yaşta başlayan 2 yılda bir taramanın yapıldığı program yürütmektedir. Sağlık Bakanlığının bu tarama programında ülkenin bu programa ayırabildiği kaynakları göz önüne aldığı unutulmamalıdır.

Meme kanseri mortalitesinde 1990 yılından bu yana azalma mevcuttur. Bu azalmadaki en büyük etken (yaklaşık 2/3’lük kısmı) mamografik tarama ile erken tanıdır. Erken meme kanseri teşhisi için ek görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle bu başarının devam ettirilmesine çalışılmaktadır. Bununla beraber, yeni görüntüleme yöntemlerinin eklenmesi ile meme kanserinin taranması için yapılan öneriler daha kompleks bir hale gelmektedir.

Çalışmalarda meme taramasında fizik muayenenin net yararının gösterilememesi nedeni ile düzenli klinik meme muayenesi ve kendi kendine meme muayenesi artık önerilmemektedir. Son ACS rehberi de meme kanseri taraması için doktorların yaptığı klinik meme muayenesini ve hastanın kendi kendine meme muayenesini önermemektedir.⁴ Yani meme kanseri taraması artık sadece radyolojik görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır.

MEME KANSERİ RİSKİ NORMAL KADINLARDA TARAMA

“Meme kanseri riski normal kadınlar” meme kanseri için bilinen riski bulunmayan kadınlardır. Her 8 kadından birinde yaşamı boyunca meme kanserine yakalanma riski mevcuttur. Seksen beş yaşına kadar yaşayan kadınların %12,5’inde meme kanseri gelişebilir.⁵ Türkiye’de meme kanseri tanısı konulan hastaların %47’si 50 yaş altında iken, %30,5’lik kesimini 40-49 yaş arası kadınlar oluşturmaktadır.⁶ Meme kanseri gelişme riski 35-39 yaşlarında %0,3, 40-45 yaşlarında %0,6, 75-79 yaşlarında ise %2,1’dir.⁷ Bu rakamlar genel popülasyonun riskini göstermekte olup, riski artmış kadınlarda daha yüksektir.

Kanser insidansı, 35-39 yaş arası kadınlara kıyasla, 40-44 yaş arasındaki kadınlarda iki katından fazladır. ABD veri tabanlı The Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) modelleri taramaya 40 yaşında başlamanın, 45 veya 50 yaşına kadar beklemekten mortalitede çok daha fazla azalma sağladığını göstermiştir. 40-84 yaş arasındaki her beşli yaş grubu arasında, tanı konan meme kanseri nedeniyle kaybedilen yaşam süresi 45-49 yaş için en yüksek olup, 40-44 yaş için en yüksek üçüncüdür.⁸ Bu nedenlerle meme kanseri taramasının 40 yaşından itibaren başlanması önerilmektedir.⁸

MEME KANSERİ RİSKİ NORMAL KADINLARDA TARAMADA MAMOGRAFI

Mamografik tarama ilk olarak New York’da yapılan “Health Insurance Plan (HIP)” çalışması ile sorgulanmaya başlanmıştır. Sonrasında farklı ülkelerde taramanın etkinliğini araştıran 8 ayrı randomize kontrollü çalışmanın büyük çoğunluğunda MG’nin meme kanseri mortalitesini düşürdüğüne dair verilere ulaşılmıştır. Yapılan tarama programlarının çoğunda tarama ile meme kanserinin erken evrede kontrol edilebileceği ve tarama yapılan kadınlarda yakalanan kanserlerin evrelerinin normal popülasyona göre daha erken olduğu gösterilmiştir. Tarama ile saptanan kanserlerin boyutları daha küçüktür. Tümör boyutu ve evresi, kanser tedavisinin başarısı ve uzun süreli sağ kalımı belirlemede önemli rol oynamaktadır. Meme kanseri tanısı alan taranan kadınların mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilmesi daha olasıdır ve kemoterapi alma ihtimalleri daha düşüktür.⁸ Meme kanseri tanısında pek çok görüntüleme yöntemi kullanılabilirle birlikte, tarama amaçlı en etkin olarak kullanılan ve meme kanserinden ölümü azalttığı gösterilmiş tek görüntüleme yöntemi mamografidir. MG klinik olarak okült meme kanserlerini taramada

temel yöntemdir. Mamografik tarama programları meme kanseri mortalitesini davetli popülasyonda %20-30 arasında azaltmaktadır. Gerçekten taramaya katılan popülasyonda ise meme kanserinden ölümleri %55-63 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁹

Mamografik taramanın geri çağırılma, diagnostik biyopsi, overdiagnoz ve anksiyete gibi riskleri vardır. En sık risk, ek görüntüleme için geri çağırılmaktır. Tek bir MG taramasından sonra herhangi bir yaşta bir kadının geri çağırılma riski %9,6 ile %11,6 arasında değişir.⁸ En yüksek tahmini geri çağırılma oranı olan %11,6, 1.000'de 5,1 kanser tespit oranıyla, %87 duyarlılık ve %89 özgüllüğe sahiptir. Taranan kadınların %2'sinden daha azında biyopsi önerisi yapılır.⁸ Uzun dönem yanlış pozitiflik oranları aralıklı taramaya tabi tutulanlara kıyasla, düzenli olarak taranan kadınlarda daha düşüktür. MG ile ilgili endişe kişiseldir. Prospektif, spesifik bir çalışmada, tarama MG'sinin kısa dönemde genel kaygı artırsa da gelecek taramaya katılma niyetini arttırdığı saptanmıştır.⁸ Tarama programları, görüntüleme ve tanı arasındaki süreyi azalttığına anksiyeteyi azaltır. Mamografik taramanın bir diğer riski de overdiagnozdur. EUROSCREEN grubu tarafından yayınlanan ve 16 yayının gözden geçirilmesi ile yazılan bir derlemede, overdiagnoz oranı %0 ile %10 arasında değişmektedir.⁸

Mamografik taramanın overdiagnoza neden olduğunu söyleyen literatürler, mortaliteye neden olmayacak meme kanserlerinin MG ile tespit edildiğini ve bu kanserlerin gereksiz yere tedavi edildiğini söylemektedirler. Ancak, modern tıp bulgu ve semptomlar gelişmeden birçok laboratuvar normalden sapmasını (kolesterol, hipertansiyon, diyabet, vb.) bilinçli olarak tanı düzeyinde tedavi etmektedir. Ayrıca mamografik olarak kanser overdiagnozunda asıl problem overdiagnoz değil, fazla/gereksiz tedavidir. Tıp öldürücü kanser ile öldü-

rücü olmayan kanseri ayıracak metotlar bulana kadar fazla tedavi kaçınılmaz bir sonuçtur.

Tarama sırasında her iki meme için standart olarak birisi medyolateral oblik (MLO), diğeri kranyokaudal (CC) olmak üzere iki planda film çekilmelidir. Patolojik bulgu saptanması durumunda, tanısal MG ve biyopsi yapılmalıdır. Gereken olgularda ilave görüntüler (spot kompresyon, magnifiye spot kompresyon, tanjansiyel veya diğer spesifik yöntemlerle) alınmalıdır. Yorumlamada çift yorumlayıcı ve/veya bilgisayar destekli tanı "computed aided detection (CAD)" tetkikin duyarlılığını arttırmaktadır.

Günümüzde farklı ülkelerde mamografik taramanın başlama ve bitiş yaşı ile tarama intervali ile ilişkili değişik uygulamalar mevcuttur. TRD'nin Mart 2011'de yayınlanan mamografik tarama rehberinde, ACR ile benzer şekilde mamografik taramanın yüksek risk içermeyen kadınlarda 40 yaşında başlayıp, yıllık olarak yapılması önerilmektedir (<http://www.turkrad.org.tr/assets/standartlar/meme-tarama-rehberi.pdf>). Ülkemizdeki "Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi" mamografik taramaya 40 yaşında başlayıp, 2 yılda bir olarak yapmaktadır. Ortalama riskli kadınlarda ACS (Tablo 1) ve United States Preventive Services Task Force (USPSTF)'nin (Tablo 2) önerileri tablolarda özetlenmiştir.^{4,10}

Birleşik Krallık, Polonya, İsviçre, Hollanda, Norveç, Lüksemburg, Almanya, Finlandiya, Danimarka ve Belçika'da ulusal meme kanseri tarama programları 50-74 yaş arası kadınlarda her 2-3 yılda bir MG taraması önermektedir.¹¹ Birçok Avrupa ülkesi taramaya 50 yaşında başlamayı teşvik etmek için yakın zamanda rehberlerini güncelleyen Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın önerilerine bağlı kalmaktadır.¹² Farklı kuruluşların meme kanseri riski normal kadınlar için meme kanseri tarama rehberleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

TABLO 1: ACS Meme Kanseri Tarama Rehberi, 2015.

- Bu öneriler, ACS tarafından meme kanseri için ortalama risk altındaki (kişisel meme kanseri öyküsü olmayan, meme kanserini arttırdığı bilinen genetik mutasyonu (örn: BRCA) saptanmamış veya şüphesi olmayan veya genç yaşta göğüs bölgesine radyoterapi öyküsü olmayan) kadınlara rehberlik temsil eder.
- ACS tüm kadınların meme kanseri taramasının potansiyel yararları, sınırlılıkları ve zararlarına aşina olmalarını önermektedir.

Öneriler:^a

1. Meme kanseri için ortalama riski olan kadınlar, 45 yaşından başlayarak düzenli tarama mamografisi yaptırmalıdır (Güçlü Öneri).

- 1a) 45 ile 54 yaş arası kadınlar yılda bir taramalıdır (Nitelikli Öneri).

- 1b) 55 yaş ve üzeri kadınlar iki yılda bir taramaya geçiş ya da yıllık taramaya devam etme fırsatına sahip olmalıdırlar (Nitelikli Öneri).

- 1c) 40 ve 44 yaşları arasındaki kadınlar isterlerse, yıllık taramaya başlama fırsatına sahip olmalıdırlar (Nitelikli Öneri).

2. Genel sağlık durumu iyi ve beklenen yaşam süresi 10 yıl veya daha fazla olan kadınlarda tarama mamografisi devam etmelidir (Nitelikli Öneri).

3. ACS herhangi bir yaşta ortalama riskli kadınlarda meme kanseri taraması için klinik meme muayenesini önermemektedir (Nitelikli Öneri).

^a Güçlü öneri; o müdahaleye bağlı faydaların taramadan kaynaklanabilecek istenmeyen etkilerden daha ağır bastığının ortak kararını bildirir. Nitelikli öneri; taramanın yararları konusunda kesin kanıt olduğunu, ancak yarar-zarar dengesi hakkında ya da tarama hakkında farklı kararlara yol açabilecek hasta değerleri ve tercihleri hakkında daha az kesinlik olduğunu gösterir.

TABLO 2: United States Preventive Services Task Force (USPSTF)'nin Meme Kanseri Riski Normal Kadınlarda Mamografik Tarama Rehberi, 2016.

Popülasyon	40-49 yaş arası kadınlar	50-74 yaş arası kadınlar	75 yaşından büyük kadınlar
Öneri	Taramaya başlama kararı bireysel olmalıdır. Grade: C	Her iki yılda bir tarama. Grade: B	Öneri yok. Grade: I (yetersiz kanıt)
Grade	<p>A: USPSTF bu hizmeti önerir. Net yararın güçlü olduğuna dair yüksek kesinlik vardır.</p> <p>B: USPSTF bu hizmeti önerir. Net yararın orta derecede olduğuna dair yüksek kesinlik veya net yararın orta derece-güçlü olduğuna dair orta derecede kesinlik vardır.</p> <p>C: USPSTF bu hizmeti, profesyonel değerlendirme ve hasta tercihlerine dayanarak, bireysel hastalara seçici olarak sunma veya sağlamayı önerir. Net yararın az olduğuna dair en azından orta derecede kesinlik vardır.</p> <p>D: USPSTF bu hizmeti önermez. Bu hizmetin yararı olmadığına veya zararın yarardan fazla olduğuna dair orta derecede veya yüksek kesinlik vardır.</p> <p>I: USPSTF bu hizmetin yarar ve zarar dengesini değerlendirmek için güncel kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Kanıt kalitesiz, eksik veya tutarsızdır ve yarar-zarar dengesi tespit edilemez.</p>		
Risk Değerlendirmesi	Bu öneriler, 40 yaşın üzerindeki, daha önceden mevcut meme kanseri olmayan veya daha önce yüksek riskli meme lezyonu tanısı almamış ve bilinen bir alta yatan genetik mutasyon (BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu veya diğer ailesel meme kanseri sendromları gibi) nedeni ile veya genç yaşta göğüs bölgesine radyasyon öyküsü gibi meme kanseri için yüksek risk altında olmayan asemptomatik kadınlar için geçerlidir.		
Tarama Testleri	Artan yaş çoğu kadın için en önemli risk faktörüdür. Konvansiyonel dijital mamografi, Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri taraması için birincil yöntem olarak film mamografinin yerini almıştır. Konvansiyonel dijital tarama, film ile genel olarak aynı tanısal doğrulukta olsa da, dijital tarama 50 yaşın altındaki kadınlarda nispeten yüksek hassasiyet fakat daha düşük özgüllüğe sahip gibi görünmektedir.		
Başlama ve Bitirme Yaşları	Meme kanseri için ortalama risk altındaki kadınlar için, mamografinin çoğu yararı 50 ile 74 yaşları arasında 2 yılda bir yapılan taramadan kaynaklanmaktadır. 40-49 yaş arası kadınlarda mamografik tarama meme kanserinden ölüm riskini azaltabilirken, önlenen ölümlerin sayısı yaşlı kadınlardan daha azdır ve yalancı pozitif sonuçların ve gereksiz biyopsilerin sayısı daha fazladır. Yarar ve zarar dengesinin kadınlar 40'lı yaşlarının başından sonuna doğru geldikçe gelişmesi muhtemeldir.		
Tarama İntervali	Çoğu kadın için, yarar ve zarar üzerinde genel olarak en iyi dengeyi iki yılda bir mamografik tarama sağlamaktadır.		
Yarar ve Zarar Dengesi	40-49 yaş arası kadınlarda mamografik taramanın net yararı, pozitif iken, azdır.	50-74 yaş arası kadınlarda mamografik taramanın net yararı orta derecededir.	75 yaş üstü kadınlarda mamografik tarama ile ilgili kanıtlar yetersizdir ve yarar-zarar dengesi tespit edilemez.
Diğer İlgili USPSTF Önerileri	USPSTF kadınların meme kanseri riskini azaltmak için ilaç kullanımı yanı sıra risk değerlendirmesi, genetik danışmanlık ve BRCA1 ya da BRCA2 ilişkili kanserler (meme kanseri de dahil olmak üzere) için genetik testler konusunda önerilerde bulunmuştur. Bu öneriler USPSTF web sitesinde mevcuttur (www.uspreventiveservicestaskforce.org).		

Taramayı Ne Zaman Sonlandırmalıyız?

Hiçbir randomize kontrollü çalışmada 74 yaşından büyük kadınlar yer almadığından, bu yaş üzerindeki kadınlarda mortalitenin azaldığına dair herhangi bir veri yoktur. Yeni rehberlerde (ACR 2017) taramayı sonlandırmak için yaş sınırı belirtilmemektedir. Sonlandırma tarihi belirlenirken hastanın sağlık durumu ve beklenen ömür dikkate alınmaktadır. 70 yaş üstü yaş grubunda kanser saptama oranları ve biyopside pozitif öngörü değerinin en yüksek olduğu, geri çağırma oranlarının en düşük olduğunu doğrulanarak yaşlılarda tarama etkinliği onaylanmıştır.⁸ Ayrıca taramadan çıkmak isteyen yaşlı kadınların daha yüksek evre meme kanseri ile karşılaşma olasılığı artmıştır ve sağ kalım azalmaktadır. Bu, 74 yaşına kadar tarama için kanıt-

lanmış faydaların yaş ilerlemesiyle devam ettiğini ve bununla birlikte taramanın risklerinin azaldığını kuvvetle desteklemektedir. Tarama önerileri, yaşam beklentisi, komorbidite ve bir kanser tespit edildiğinde tedavi olma isteği (ve tolere etme yeteneği) gibi bireysel koşullara göre uyarlanmalıdır. Eğer hastanın durumu taramaya uygunsa, yılda bir tarama ile en büyük fayda sağlanır. Mamografik taramanın mortaliteye faydası başlangıçtan 5-7 yıl sonra görülmektedir. Bundan dolayı yıllık mamografik tarama yaşam beklentisinin 5-7 yıldan fazla olduğu sürece devam ettirilmelidir. ACS Meme Kanseri Tarama Rehberi, 2015'e göre; genel sağlık durumu iyi ve beklenen yaşam süresi 10 yıl veya daha olan kadınlarda mamografik tarama devam etmelidir (*Nitelikli Öneri*).

TABLO 3: Meme Kanseri Tarama Rehberlerinin karşılaştırılması.

Öneri	ACOG*	ACR/SBI	ACS	AMA**	NCCN***	USPSTF
Mamografi Başlama Yaşı	40	40	45 Bireysel seçim 40-44	40	40	50
Mamografi Sonlanma Yaşı	Sağlık durumu iyi olduğu sürece yıllık	Yaşam beklentisi 5-7 yılın altına indiğinde	Yaşam beklentisi 10 yılın altına indiğinde	Yaşam beklentisi 10 yılın altına indiğinde	Üst yaş limiti saptanmamıştır	74
İnterval	Yılda bir	Yılda bir	45-54 yaş arası: Yılda bir 55 yaş üzeri:1-2 yıl	Yılda bir	Yılda bir	İki yılda bir
Tomosentez (3-B Mamografi)	Birinci basamak taramada dijital mamografinin yerine geçmesinin maliyet etkin olup-olmadığını onaylamak için daha fazla çalışma gereklidir	Daha fazla araştırmaya gerek kalmamıştır; meme görüntülemeye ilerleme kaydetmiştir	Kanser saptanmasında gelişme, geri çağırma oranında azalma	Çekinik	Umut verici; kesin çalışmalar beklenmemektedir	Rutin kullanımı destekleyen kanıtlar yetersizdir; grade I
Notlar		Dijital mamografi ile karşılaştırıldığında, tomosentezin önemli tarama parametrelerini iyileştirdiği gösterilmiştir	40-44 yaş: taramaya başlama fırsatı 45-54 yaş: yıllık tetkik 55 yaş üzeri: 1-2 yıl İki yılda bir taramaya geçiş ya da yıllık tarama fırsatı	40 yaşında uygun, eğer kendileri tercih eder ve doktorları ile hem fikir olurlarsa; 50 yaşında yıllık		40-49 yaş Grade C: Bireysel karar 50-74 yaş Grade B: iki yılda bir tarama 75 yaş üzeri Grade I: Yetersiz kanıt

* ACOG: American Congress of Obstetricians and Gynecologists (<http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Statements/2016/ACOG-Statement-on-Breast-Cancer-Screening-Guidelines>).

** AMA: American Medical Association (<http://www.ama-assn.org/resources/doc/csaph/x-pub/a12-csaph6-screeningmammography.pdf>).

*** NCCN: National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines Breast Cancer Screening and Diagnosis Draft Guidance pdf v 1.2015, 07/15/15).

MEME KANSERİ RİSKİ NORMAL KADINLARDA TARAMADA ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi (US)'nin meme kanser taramasında tek başına kullanılabilmesine dair günümüze kadar herhangi bir bilimsel kanıt yoktur. ACRIN 6666 (American College of Radiology Imaging Network National Breast Ultrasound Trial) çalışmasında; sadece MG ile MG + US ile riskli ve MG'de yoğun meme dokusu olan olgular karşılaştırılmıştır.^{13,14} Bu çalışmada tek başına MG'nin duyarlılığı %78, MG ve US beraber kullanıldığında %91 olarak bulunmuştur. Tek başına US'nin özgülüğü düşüktür. US'nin özellikle yoğun meme dokusuna sahip, mamografik hassasiyetin az olduğu olgularda meme kanseri saptamasını arttırdığı bildirilmektedir (US'nin 1000'de 4,2 oranında kanser tanısını arttırdığı gösterilmiştir). Ancak bu çalışmada US taramanın yüksek yalancı pozitiflik nedeniyle gereksiz biyopsi sayısını çok arttırdığı gösterilmiştir. US ve biyopsi ücretlerinin ABD

kadar yüksek olmadığı ülkemiz şartlarında, US inceleme mamografik incelemeye ilave olarak sıklıkla kullanılmaktadır. ABD'de bazı eyaletlerde MG'lerinde ACR tip C ve D kategoride dens memesi olan kadınlara MG'nin bilinen düşük duyarlılığı nedeni ile tamamlayıcı tarama tetkiklerinin önerilmesi kanuni zorunluluk halini almıştır. Bu durumda olan kadınlara US ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) tamamlayıcı taramadaki katkı ve muhtemel zararları konusunda hasta bilgilendirilmek zorundadır. US'nin özgülüğünün düşük olması, tarama programına eklendiğinde maliyeti arttırması ve maliyet etkin olmaması nedeni ile rutin taramada tercih edilmemektedir. US meme radyolojisinde; solid kist ayırımında, lezyon karakterizasyonunda, başka lezyon varlığının araştırılmasında ve biyopsi rehber yöntem olarak kullanılmaktadır. Tek başına US ile meme kanseri taraması yapılmamalıdır. Meme dokusu yoğun olan olgularda US incelemeye eklenebilir ancak rutin tara-

manın bir parçası olarak görülmemelidir. 50 yaşından genç kadınların %50'sinden fazlası ve 50 yaş üzerindeki kadınların en az üçte biri yoğun meme yapısına sahiptir.¹³ Bu kadınlarda yapılabilecek güncel ek tamamlayıcı incelemeler US ve MRG'dir. US tabanlı tarama incelemeleri MRG'den daha ucuzdur ve daha geniş uygulanabilirliğe sahiptir.

Bilateral meme US ile tarama hem zaman alıcı bir işlemdir, hem de standardize teknikler olmaması, operatöre bağımlılığı, tekrarlanabilir olmaması ve işlemi yapan radyoloğun zaman harcaması gibi sorunlar nedeni ile pratikliği sorgulanmaktadır. Bu noktada otomatik meme ultrasonografisi "automated breast ultrasonography (ABUS)", radyoloğun/teknisyenin yaptığı zaman alıcı ve maliyetli US'ye çözüm olarak bir seçenek olarak önerilmektedir. Eylül 2012'de U.S. Food and Drug Administration (FDA), daha önce cerrahi geçirmemiş veya biyopsi olmamış dens memeli kadınlarda, MG'de negatif bulgular varlığında tarama US yapılması için bir ABUS sistemine (Somo-V ABUS, U-systems) onay vermiştir.¹⁵ ABUS'un avantajları şunlardır: 1. Tutarlı ve tekrarlanabilir. 2. ABUS ekipmanını opere etmek için herkes eğitilebilirken; rutin US, anatomi ve fizik bilgisine sahip doktor/teknisyen tarafından yapılmak zorundadır. 3. ABUS uygulama zamanı daha tutarlıdır. Ortalama meme volümüne sahip bir hastada ABUS süresi ortalama 15 dk'dır. 4. ABUS'un büyük probu büyük kitlelerin tümünü kapsar ve karakterizasyonu sağlar. Büyük lezyonların takibinde karşılaştırmada da avantaj sağlamaktadır.¹⁶ ABUS yoğun meme dokusu olan kadınlarda meme kanseri taraması için yararlı olabilecek umut vadeden yeni bir teknolojidir; memede kullanımı için FDA tarafından onaylanmıştır. Duktal karsinoma in situ (DKİS) dahil meme kanserinin preoperatif değerlendirilmesinde yardımcı olabilir ve meme MRG'de saptanan şüpheli lezyonların saptanması için yapılan preoperatif değerlendirmede rutin US'nin yerini alabilir.

MEME KANSERİ RİSKİ NORMAL KADINLARDA TARAMADA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MRG memede daha önceden saptanan kitle lezyonlarda problem çözücü modalite olarak veya tespit edilen kanserin her iki memede yaygınlığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Meme kanseri için risk taşımayan grubunun taranmasında MRG kullanılmamaktadır.

MRG'nin pahalılığı ve yaygınlığı göz önüne alındığında sadece yüksek riskli hasta alt grubunda faydalı olacağı açıktır. Bu nedenle çalışmalar yüksek riskli hasta alt grubuna yönelik yapılmaktadır. Meme MRG pahalı bir

tetkik olması, yaygın olarak yapılamaması, değerlendirilecek yeterli uzman bulunmaması ve tüm yüksek duyarlı tarama testleri gibi düşük özgüllüğünün bulunması nedeni ile testlere eşlik eden yalancı pozitifliklerin zararlı etkilerinin azaltılması amacıyla sadece yüksek risk grubundaki hastalara tavsiye edilmektedir. Bu nedenle MRG ve meme kanseri taraması yüksek riskli hastalar alt grubunda ele alınmıştır.

MEME KANSERİ RİSKİ NORMAL KADINLARDA TARAMADA DİJİTAL MEME TOMOSENTEZ

Dijital tomosentezin "digital breast tomosynthesis (DBT)" dijital MG ile karşılaştırıldığında yüksek kanser saptama ve ek incelemeler için daha az hasta geri çağırma oranları olduğu gösterilmiştir. Daha az hasta geri çağırma oranı, daha az hastanın inceleme sonuçlarını beklerken kısa vadeli anksiyete yaşamasını sağlar. Bu, DBT'nin hasta takibi üzerinde pozitif etkiye sahip olmasının önemli bir kanıtıdır. Dijital MG'ye DBT'nin eklenmesinin tanı için net faydası olduğunun sağlam kanıtları olmasına rağmen, bir tarama aracı olarak uygulanmasına ilişkin çeşitli sorunlar vardır. Birden fazla çalışma, taramada, tek başına 2-D MG ile karşılaştırıldığında DBT kullanımı ile kanser tespit oranlarının arttırabileceğini doğrulamaktadır.⁸ Artmış radyasyon dozu, tomosentez teknolojisi kullanımı ve data depolama ile ilişkili artan maliyet, artan film okuma zamanları (%33-50 oranında artmaktadır) gibi sorunlar bunlar arasındadır.¹⁷ Diğer bir sorun da, rutin taramada DBT ile ilave olarak potansiyel aşırı tanıya yol açabilecek klinik olarak önemsiz kanserlerin saptanabileceğidir. DBT'nin erken tanıyı sağlayan küçük/gizli kanserlerin tanısında standart dijital MG'den daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bazı yazarlar bu yarar/avantajların 50 yaşın altındaki yoğun meme yapısına sahip kadınlarda daha belirgin olduğu ortaya çıkarmıştır.⁸ 2016 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versiyon 1'den itibaren yıllık meme kanser taramasında DBT'nin bir opsiyon olarak düşünülebileceği önerilmektedir [NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis V.1.2016]. Ayrıca Norveçte yıllık meme kanser taramasında MG ile DBT'yi aynı anda kullanarak meme kanser taraması yapılmaya başlanmıştır.¹⁸ ACR 2016 uygunluk kriterlerinde DBT taramada kullanılacak olarak önerilmiştir.¹⁹

Dijital MG'ye DBT'nin eklenmesiyle bir kadının alacağı doz rutin taramadakinin iki katından daha fazladır. Dijital MG ve tomosentez ile karşılaştırıldığında, dozda sadece hafif bir artış ile, konvansiyonel MG yerine dijital tomosentez ile kombinasyon halinde sente-

tik iki boyutlu (2B) görüntü kullanma olanağı bulunmaktadır. Sentetik 2B görüntüler kabul edilebilir bir alternatif olarak gösterildikten sonra, radyasyon dozunda marjinal artış daha az bir sorun olmaktadır.

DBT ile analog MG veya dijital MG'yi karşılaştıran çalışmalar, DBT'nin lezyon büyüklüğü ve kalsifikasyon açısından lezyon görünürlüğünü arttırdığını ve nonkalsifiye lezyonlar için ek mamografik görüntü ihtiyacının azalabileceği olasılığını bildirmişlerdir.²⁰⁻²⁷ Tanısal doğrulukta kazanç yumuşak doku kitlelerinde ve yapısal distorsiyonlarla bağlantılı bulunmuştur. Rutin tarama MG'si ve tomosentez kombinasyonu çalışmalarından elde edilen sonuçlarda, tek başına dijital MG ile karşılaştırıldığında invaziv kanser saptanması oranlarında artış bildirilmiştir. Yapılan dört ayrı çalışmada artış %27-51 arasında değişmektedir.²⁸⁻³² Fakat DKİS saptanması oranında belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Sonuçlar ayrıca kanserlerin daha küçük boyutlu olarak saptandığını ve yanlış-pozitif geri çağırma oranlarında %15-20 azalma olduğunu göstermiştir. Günümüzde tomosentez rehberliğinde biyopsi tekniklerinin de gelişmesi nedeni ile sadece tomosentez imajlarında görülebilen, mamogramlarda seçilemeyen patolojilere de biyopsi yapmak mümkün olmaktadır.

MEME KANSERİ RİSKİ NORMAL KADINLARDA TARAMADA DİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Tıp dünyası meme kanseri tarama doğruluğunu geliştirmek için uzun süredir yollar aramaktadır. Daha yüksek sensitivite, daha çok kurtarılmış hayat anlamına gelecektir. Termografi, sestamibi, PET, translüminasyon, elektriksel direnç tarama veya optik görüntüleme gibi diğer görüntüleme yöntemlerinin meme kanser taramasında rutin kullanımını destekleyen büyük, hakemli dergide yayınlanmış hiçbir çalışma yoktur. ACR ve SBI, termografi veya bu diğer yöntemlerin herhangi birini meme kanser taraması için onaylamamaktadır.

MEME KANSERİ RİSKİ ARTMIŞ KADINLARDA TARAMA

"Riskli artmış" kadınlar, öz ve soy geçmişi nedeniyle kanser gelişme riski artmış olan kadınlardır. Meme kanseri riskini arttıran faktörler; hormonal etkenler (erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>45 yaş), çocuk doğurma, emzirmeme, hormon replasman tedavisi, ...) ve atipik duktal hiperplazi (ADH), lobüler karsinoma in situ (LKİS), atipik lobüler hiperplazi gibi meme patolojisi saptanması, dens meme yapısına sahip olunması, göğüse radyoterapi alma öyküsü gibi durumlardır. Yağdan zen-

gin beslenme, fazla miktarda alkol kullanımı, düşük miktarda antioksidan vitamin alımı ve fiziksel aktivitenin az olması gibi faktörler de kanser riskini arttırmaktadır. Irk ve etnik yapı da kanser riskini etkilemektedir. Ailede meme kanseri öyküsü olması ve meme kanseri ile ilişkili genetik mutasyona sahip olmak da meme kanseri riskini arttırmaktadır.

Meme kanserinde MG ile yılda bir yapılan taramanın etkinliği kanıtlanmıştır. Bu nedenle yüksek risk grubunda yapılan çalışmalarda MG'nin süresinin erkene çekilmesi, sıklığının artırılması ve diğer görüntüleme yöntemlerinin MG'ye eklenmesinin fayda/zararları tartışma konusu olmaktadır. Yüksek riskli hastalar için MG'ye ek görüntüleme yöntemleri kabul görmüştür. Birçok bilimsel veri nedeniyle meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadın popülasyonunun daha erken yaşlarda MG'ye ilave olarak MRG ve US ile taranabileceği düşünülmektedir. Ailesel meme kanseri riski bulunan kadınlarda yapılmış birçok prospektif MRG tarama çalışması, mamografik tarama ile karşılaştırıldığında, MG'ye ek olarak çekilen MRG'nin meme kanseri saptanmasını arttırdığını göstermiştir.³³⁻³⁸ Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlarda MG, US ve MRG karşılaştırıldığında yüksek maliyete rağmen duyarlılık ve seçiciliği en yüksek yöntem MRG'dir. Bu çalışmalarda yüksek riskli hasta grubunda MRG'nin sensitivitesi %77-100, MG'nin sensitivitesi %13-40, US'nin sensitivitesi %13-33 arasında değişmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda yapılan tarama çalışmalarında US'nin diagnostik kazancının MRG'ye göre düşük olduğu gösterilmiştir.

MAMOGRAFI VE MEME KANSERİ RİSKİ ARTMIŞ KADINLARDA TARAMA

Yüksek riskli olgularda MG ile tarama 40 yaşından daha erken dönemde başlatılmaktadır. Yüksek riskli kadınlar; BRCA gen mutasyonu olan veya birinci derece akrabalarında BRCA taşıyıcılığı bulunan ancak test edilmemiş kişiler, 10 ve 30 yaşları arasında göğüs ve mediasten bölgesine radyasyon terapisi alanlar ve yaşam boyu meme kanseri riski %20 ve üzeri olanlardır.³⁹

Hereditör meme kanserinden sorumlu tutulan çeşitli gen ve mutasyonlardan en sık görüleni BRCA genlerindeki mutasyonlardır. BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılığı bilinen veya şüpheli olan kadınlarda meme kanseri için yüksek risk mevcuttur. BRCA gen mutasyonunun yokluğunda 30 yaşın altında kadınlarda meme kanseri olasılığı ihmal edilebilecek kadar düşüktür. Bu yüzden BRCA pozitif olmayan yüksek riskli kadınlarda meme kanser taramasının alt limiti 30 yaş

olarak bildirilmiştir. BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme riski %65, BRCA2 mutasyonu taşıyanlarda %45'dir.⁴⁰ BRCA2 mutasyonunda kanserler daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu kadınlarda taramaya 25 yaşından önce başlanmamalıdır. Çünkü 25 yaşından önce bu kadınlarda çok nadir olarak kanser gelişmekte, sıklıkla yoğun meme yapısına sahip genç kadınlarda tarama zorlaşmakta ve genç kadınlardaki meme dokusu radyasyona daha hassas olmaktadır. Bu yüksek riskli kadınlarda taramaya başlamada hangi yaşın optimum olduğu henüz kesin değildir. Çoğu devlet destekli yüksek risk tarama programı, taramaya 25-30 yaşında MG ve MRG (bazı durumlarda US de eklenebilir) ile başlamaktadır. PTEN geni (Cowden sendromu ile ilişkili), p53 geni (Li Fraumeni Sendromu), MSH2 ve MLH1 genleri (Muir-Torres Sendromu) ve STK11 geni (Peutz-Jeghers sendromu) artmış meme kanseri riski taşıyan ve nadir görülen genlerdir. Kanser predispozan bu sendromlarda MRG ile erken yaşlarda taramaya başlanmalıdır.

Mediasten ve aksilla bölgesine radyasyon terapisi alan 18-30 yaşları arasında kadın olgular meme kanseri için yüksek riskli grupta kabul edilmektedir. Bu gruptaki kadınların çoğunluğunu Hodgkin lenfoma nedeni ile mediastene radyasyon alanlar oluşturmaktadır.⁴¹ Eğer radyasyon 10 ve 30 yaşları arasında alındıysa veya doz 4 Gy'den fazla ise, meme kanseri gelişimi için rölatif riskin 4 ile 75 kat arttığı tahmin edilmektedir.⁴²⁻⁴⁵ Meme kanseri Hodgkin hastalığının tedavisinden sonra en erken 10 yıl sonra görülmüştür. Bu nedenle, MG ile taramanın

25 yaşından erken olmamak kaydıyla, tedaviden 8-10 yıl sonra başlaması önerilir.

Meme koruyucu cerrahi geçirmiş olgularda, tedavi edilen memede rekürrens oranı her yıl için %0,5 ile %1 arasındadır.⁴⁶ Meme kanseri hikayesi olan (herhangi bir yaşta) tüm kadınlarda tanı konulmasından sonra ilk de-katta ikinci bir kanser gelişme riski %5 ile %10 arasındadır.⁴⁷ Meme kanseri hikayesi olan herhangi bir kadın, yaşı ne olursa olsun, meme kanseri tanısından sonra yıllık MG ile taranmalıdır.

Over kanseri tanısı olan kadınlarda, sonrasında meme kanseri gelişme riski 3-4 kat artmıştır.⁴⁸ Bu nedendir ki, SBI ve ACR bu kadınlara over kanseri tanısı sonrası yıllık MG ile tarama önermektedir.

Lobüler neoplazi ve ADH meme kanseri gelişimi için artmış risk bildiren patolojilerdir. Bu tanıları sonrasında yıllık mamografik tarama endikedir. Meme biyopsilerinin yaklaşık %1'inde insidental olarak LKİS görülmektedir. LKİS, meme kanserlerinin %6'sı ile ilişkilidir. Bu tanıyı alan kadınların %90'ı premenopozaldır. Her yıl için meme kanseri riskinin %0,5-1 olduğu tahmin edilmektedir ve diğer memede de kanser gelişebilir. Bu kadınlar LKİS tanısını aldıktan sonra yıllık MG ile taranmalıdır. Atipik duktal hiperplazili 20-30 yaşları arası kadınlarda meme kanseri gelişme rölatif riski 7 iken; pozitif aile öyküsü olan kadınlarda bu risk 9,7'ye yükselir. Ortalama kanser gelişme süresi 8,2 yıldır. ADH tanısı konulan kadınlar, tanı sonrası yıllık MG ile taranmalıdır. Yüksek riskli grupta mamografik tarama Tablo 4'te özetlenmiştir.

TABLO 4: Meme kanseri riski yüksek kadınlarda mamografik tarama.

Popülasyon	Tarama Başlama Zamanı	İnterval
I. derece akrabasında premenopozal meme kanseri bulunanlar	I. derece akrabada meme kanserinin tanımlandığı yaştan (en erken tanı konulan akrabasının yaşından) 10 yıl önce başlatılmalıdır. 25 yaşın altında olmamalıdır.	Yıllık
Meme kanseri tanısı alanlar	Tanı ile başlar (yaşa bakılmaksızın)	Yıllık
Meme biyopsisi sonucu lobüler neoplazi (LKİS, atipik lobüler hiperplazi) veya ADH, DKİS saptananlar	Tanı ile başlar (yaşa bakılmaksızın)	Yıllık
Over kanseri tanısı alanlar	Tanı ile başlar (yaşa bakılmaksızın)	Yıllık
Bilinen veya şüphelenilen (birinci derece yakınında BRCA mutasyonu bilinen, fakat kendisi test yaptırmamış) BRCA gen mutasyonu taşıyıcısı olanlar	BRCA1 taşıyıcılığı/şüphesi: 25'li yaşlarda BRCA2 taşıyıcılığı/şüphesi: 25-30'lu yaşlarında (25 yaşın altında olmamalıdır.)	Yıllık
Göğüs ve mediasten bölgesinden radyasyon terapisi alan olgular (10 ve 30 yaşları arasında) (25 yaşın altında olmamalıdır.)	Radyoterapi sonrası 8. yılda veya 25 yaşla birlikte (hangisi geç olursa)	Yıllık
Aile hikayesine göre (maternal ve paternal) yaşam boyu meme kanseri riski %20 ve üzeri olanlar	30'lu yaşlar (25 yaşından önce olmamak kaydıyla) veya en erken tanı konulan akrabasının yaşından 10 yıl önce (hangisi geç olursa)	Yıllık

ULTRASONOGRAFİ VE MEME KANSERİ RİSKİ ARTMIŞ KADINLARDA TARAMA

Yüksek riskli hasta grubunda US ile tarama tavsiye edilmemektedir. US, çeşitli uluslararası rehberlerde tarama için MG'ye ek inceleme olarak önerilmekle birlikte, meme kanseri taramasında primer modalite olarak tek başına önerilmemektedir. US ile taramada başlıca kısıtlılıklar: yalancı pozitiflik çokluğu, ilave ek çekim ve biyopsilere neden olması, çoğu DKİS vakasını göstere memesi, kullanıcı bağımlılığı, cihaz kalitesi, çekim süresi, maliyet sorunlarıdır.⁴⁹ Yoğun memelerde MG'de yalancı negatiflik oranı fazladır. Daha da ileri olarak mamografik dansite, meme kanseri için bağımsız ve kuvvetli bir risk faktörüdür. Özellikle dens memeli kadınlarda tek başına kullanılan MG'ye göre US ve MG birlikte kullanımının meme kanser saptama oranını artırdığı bildirilmektedir.

MG, US ve meme MRG'yi karşılaştıran birçok çalışma, yüksek riskli hastalarda kanser saptanmasında MRG'nin en yüksek sensitiviteye sahip olduğunu göstermiştir.⁵⁰⁻⁵² MG ile birlikte US'nin duyarlılığı %52 iken, MG-MRG kombinasyonunun duyarlılığı %92,7'dir. Bu nedenle, yüksek riskli hastalarda MG'ye ek bir tetkik yapılması isteniyorsa, MRG yapılmalıdır. Yüksek riskli popülasyonda US ile tamamlayıcı tarama, MG ve MRG ile taramanın üzerine herhangi ek bir fayda sağlamamaktadır. US ile tarama MRG için kontrendikasyonu olan yüksek riskli veya risk düzeyi ACS'ye göre meme MRG tarama kriterlerini karşılayamayan olgularda, tamamlayıcı tarama metodu olarak rol alabilir.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE MEME KANSERİ RİSKİ ARTMIŞ KADINLARDA TARAMA

Yüksek riskli hasta grubunda MG'ye ilave olarak diğer görüntüleme yöntemleri meme kanserinin erken yakalanmasına katkıda bulunabilir. Özellikle MG'nin etkinliğinin düşük olduğu 40 yaş ve altı grupta MRG meme kanserinin erken yakalanmasını sağlayabilir. MRG'nin sensitivitesi MG'den yüksek olmakla birlikte, spesifitesi MG'den daha düşüktür. MG'nin spesifitesi %93-100 iken, MRG'nin spesifitesi %81-99 olarak bildirilmiştir.⁵³⁻⁵⁵ Bu nedenle MRG ile tarama MG'den daha çok geri çağırma ve biyopsiye neden olmaktadır.

Meme MRG'nin MG'nin yerini almadığını vurgulamak önemlidir. Özellikle DKİS vakaları MG ile saptanabilirken, meme MRG ile saptanamayabilir. MG ve MRG kombinasyonunun kanser saptama oranı, MRG'nin kanser saptama oranından daha yüksektir. Bu nedenle yüksek riskli kadınlarda MRG tek başına yeterli

değildir; mutlaka MG de çekilmelidir. MG ve meme MRG taraması eş zamanlı veya 6 ay aralıklı olarak yapılabilir. Aralıklı taramanın avantajı her 6 ay hastadan çeşitli bilgiler alınır. Eş zamanlı olarak taramanın avantajı ise, özellikle bir incelemede patoloji saptanmışsa, yapılan iki incelemeyi korele edebilmektir.

ACS, BRCA mutasyonu saptananlar, BRCA mutasyonu taşıyıcısının 1. derece yakını olanlar (test edilmiş) ve yaşam boyu meme kanseri riski %20'nin üzerinde olan kadınlara yıllık MG'ye ek olarak yıllık meme MRG taraması yapılmasını önermektedir (Tablo 5).³³ BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olanlara ek olarak, meme kanseri için genetik predispozisyon düşündürebilecek aile öyküsü; iki tane birinci derece yakınında meme kanseri bulunması, bir tane birinci derece yakınında premenopozal meme kanseri saptanması, meme ve over kanseri açısından aile hikayesi bulunması, bir tane birinci derece yakınında birden fazla bağımsız kanser saptanması ve meme kanserli erkek bir akrabası bulunmasıdır.

Biyopsi ile tanı konulmuş lobüler neoplazi, ADH veya daha önce geçirilmiş meme kanseri öyküsünün varlığı gibi yaşam boyu meme kanseri riski %15-20 olan ve MG'de heterojen dens veya ileri derecede dens meme paternine sahip olan kadınlarda, MRG ile tarama hala bir soru işaretidir. ACS kılavuzunda bu gruba MRG ile tarama lehine veya aleyhine yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmiştir.³³ Bu hastalarda klinisyen ile görüşülerek bireysel görüntüleme yöntemlerine karar vermek daha uygun olacaktır. 2007 ACS rehberinden farklı olarak, 2016 NCCN rehberi (versiyon 1) LKİS veya ADH/ALH hikayesine dayalı olarak yaşam boyu riski %20'nin üzerinde olan kadınların taranmasında, tanı anından itibaren (30 yaşından önce olmaksızın) yıllık MRG'nin düşünülmesi gerektiğini önermektedir. ACS rehberleri MRG ile taramanın yaşam boyu riski %15'in altında olan kadınlarda uygun olmadığını belirtmektedir. ACR ve SBI'de bu konuda hemfikirdir.⁵⁶

MEME KANSERİ TARAMASININ GELECEĞİ

Meme kanseri taramasında düzenli klinik meme muayene ve kendi kendine meme muayenesi artık önerilmemektedir. Meme kanseri taraması sadece radyolojik görüntüleme yöntemleri ile yapılmakta ve bu durum meme kanseri tarama ve saptanmasında radyolojiyi daha öne çıkarmaktadır (Tablo 6'da meme kanseri taraması özetlenmiştir).

Meme kanserini erken ve daha yüksek doğrulukla saptamak için yeni ve ek görüntüleme yöntemleri geliştirilmektedir. Bunlardan biri olan DBT, 50 yaş al-

TABLO 5: Mamografiye İlave Olarak Meme Kanserinin MRG ile Taranması Rehberi, ACS 2007.

Yıllık MR tarama önerilen grup (Kanıtı Dayalı*) BRCA mutasyonu taşıyanlar Birinci derece akrabalarda BRCA taşıyıcılığı bulunan, ama test edilmemiş kişiler Meme kanseri gelişme riski tüm yaşam süresince %20-25'den daha fazla olanlar (aile hikayesine dayanan istatistik modellerle)
Yıllık MR tarama önerilen grup (Uzman Konsensus Düşüncesi Temelinde[†]) 10-30'lu yaşlar arasında göğüs bölgesine radyasyon terapisi anamnezi mevcut olgularda (Hodgkin hast. gibi) Li-Fraumeni Sendromu olanlar ve 1. derece akrabaları Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu olanlar ve 1. derece akrabaları
MR tarama yapıp yapılmayacağına dair yeterli kanıt olmayan grup[‡] Meme kanseri gelişme riski tüm yaşam süresince yaklaşık %15-20 olması (aile hikayesine dayanan istatistik modellerle) Lobüler karsinoma in situ veya atipik lobüler hiperplazisi olanlar Atipik duktal hiperplazi tanısı almış olanlar Yoğun dens veya heterojen mamografik dansiteli olgular Meme kanseri hikayesi olan kadınlar veya duktal karsinom in situ hikayesi taşıyan olgular
MRG tarama önerilmeyen grup (Uzman Konsensus Düşüncesi Temelinde) Meme kanseri gelişme riskinin %15'ten az olması

* Non-randomize çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar ile kanıtlanmış.

[†] Meme kanseri için yaşam boyu risk kanıtlarına dayalı.

[‡] Maliyet bir engel olmamalıdır. MRG' yi destekleyecek farklı etkenler olabileceğinden, tarama kararları vaka bazında verilmelidir. Bu gruplar ile ilgili daha fazla bilgi yakında yayınlanması beklenmektedir.

2016 NCCN kılavuzunda (versiyon1) ise de, 2007 ACS'den farklı olarak daha önce LKİS, ADH ve ALH saptanmış olgularda (yaşam boyu riski %20'den fazla olgular) MRG ile tarama önerilmektedir.

TABLO 6: Meme kanseri taraması özeti.

Popülasyon	Tarama Modalitesi	Tarama Başlama Zamanı	İnterval
Ortalama riske sahip kadınlar	Mamografi	40 yaş	Yıllık
BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu taşıyıcısı olan veya Birinci derece yakınında BRCA mutasyonu bilinen, fakat kendisi test yaptırmamış kişiler	Mamografi + MRG	30'lu yaşlarda (25 yaşından önce olmamak kaydıyla)	Yıllık
Aile hikayesine göre yaşam boyu meme kanseri riski %20 ve üzeri olanlar	Mamografi + MRG	30'lu yaşlarda (25 yaşından önce olmamak kaydıyla) veya En erken tanı konulan akrabasının yaşından 10 yıl önce (Hangisi daha geç olursa)	Yıllık
Göğüs ve mediasten bölgesinden 10 ve 30 yaşları arasında radyasyon terapisi alan olgular	Mamografi + MRG	Radyoterapi sonrası 8. yılda başlanır. Mamografi 25 yaşından önce önerilmez.	Yıllık
Kişisel meme kanseri öyküsü (invazif karsinom veya DKİS), over kanseri veya biyopsi ile lobüler neoplazi veya ADH tanısı alan kişiler	Mamografi + MRG	Tanı ile başlar (yaşa bakılmaksızın)	Yıllık
Birinci derece yakınında premenopozal meme kanseri bulunanlar	Mamografi	Birinci derece akrabada meme kanserinin tanımlandığı yaştan (en erken tanı konulan akrabasının yaşından) 10 yıl önce başlatılmalıdır. 25 yaşın altında olmamalıdır.	Yıllık
Meme kanseri tanısı alanlar	Mamografi	Tanı ile başlar (yaşa bakılmaksızın)	Yıllık
Risk faktörü olarak sadece dens meme yapısı olan kadınlar		Tarama mamografisine US eklenmesi kanser saptanmasını arttırmada yararlı olabilir.	

tındaki dens meme yapısına sahip kadınlarda, spiküle lezyonlarda ve asimetride özellikle belirgin avantajlı olarak bulunmuştur. DBT klinik uygulamalarda kullanıldıkça, çalışmalarda azalmış mortalite dahil uzun vadeli klinik sonuçlar üzerindeki etkisinin açıklığa kavuşacağı umulmaktadır. Ayrıca hangi subgrupların (yaş, meme yoğunluğu, muayene sıklığı, vb) bu

incelemelerden en çok yarar sağlayabileceğini aydınlatmak için önemli olacaktır. 2016 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sürüm 1'de yıllık meme kanser taramasında DBT'yi bir opsiyon olarak düşünülebileceğini ilk kez önermiştir [NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis V.1.2016].

Orta dereceli riskli ve dens meme yapısına sahip kadınlarda tamamlayıcı US, kanser saptama oranını arttırmak için bir seçenektir. US'yi standardize eden ve zaman dezavantajını azaltan ABUS, bu amaçla meme kanserinde US taramasında yer alabilir. Bu konu ile ilgili daha kesin ve güvenilir sonuçlar için yeni çalışmalara ve yeni cihazlara ihtiyaç vardır.

MG-negatif dens memelerde tomosentez veya sonografinin ilave görüntüleme olarak kullanılmasını değerlendiren, prospektif ve çok merkezli olarak yapılan ASTOUND (Adjunct screening with tomosentez or ultrasound in mammography-negative dense breasts) çalışmasında yayımlanan ara raporda; 2D MG ile tanı konulamayan 24 meme kanserinin, 1 tanesinin sadece 3D MG ile, 11 tanesinin sadece ultrasonografi ile, 12 tanesinin ise hem 3D MG ve hem de ultrasonografi ile saptandığı bildirilmiştir. Taranan her 1000 kadında tomosentez 4 tane, ultrasonografi ise 7 tane ek meme kanseri saptamıştır.⁵⁷

Çeşitli organizasyonların meme kanseri taramasında başlama-bitirme yaşları ve tarama intervali konusunda farklı önerilerde bulunması, kadınlar farklı risk faktörlerine, farklı genetik yapıya veya farklı soy geçmişe sahipken neden hepsinin aynı tarama programı ile tarandığı sorusunu akla getirmektedir. Bu soru doğrultusunda meme kanseri taramasında kadınların risk durumunun bireysel olarak değerlendirilmesi ve bu sonuçlara göre taranması gerektiği fikrini doğmaktadır. Son yıllarda bu konu ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir. Wisdom (Women Informed to Screen Depending on Measures of Risk) Çalışması'nda meme kanseri tarama-

sında kişiselleştirilmiş yaklaşımın yıllık mamografik tarama kadar güvenli ve efektif olup olmadığı araştırılmaktadır. Diğer bir çalışma olan ASSURE (Adapting Breast Cancer Screening Strategy Using Personalised Risk Estimation) Projesi 2012'de başlayan ve 7 ülkeden toplam 10 merkezde yürütülen bir çalışmadır. Avrupa Birliği tarafından desteklenmektedir. Projenin bir hedefi meme yoğunluğu, yaş, gen mutasyonlarının, aile ve/veya kişisel geçmiş, vb. bağlı kişisel riskini tahmin etmek ve bu riske dayalı, optimal, uygun maliyetli, kişiselleştirilmiş bir tarama stratejisi önermektir. İkincisi ek meme kanseri tarama yöntemleri olarak MRG ve ABUS kullanımını geliştirmektir. Bu tarama sürecinin dens meme yapısına sahip kadınlarda güncel tarama programının düşük duyarlılığına artan farkındalığa cevaben optimize olacağını düşünmektedirler. Ayrıca bu risk belirlemesi düşük riskli grubun tarama intervalleri seyreltilerek MG taramasında maruz kalınan x-ışınının yan etkilerini sınırlandırabilir.

Gelecekte halen kullanılan mamografik tarama programlarında olduğu gibi sadece bir yaş grubuna ve cinsiyete bağlı tek bir tarama şablonu önerilmeyecek, kişinin risk yapısına uygun daha hassaslaştırılmış veya daha gevşek tutulmuş tarama yöntemleri ile kişiselleştirilmiş taramalar ön plana çıkacaktır; yani artık taramalar kadın için değil, kadınlar tarafından yapılacaktır. Artık meme kanseri taraması kadınların bilgilendirilmesi ile ve onların fayda ve risk beklentilerine göre şekillendirilecektir. Maksimal fayda için 40 yaş sonrasında yılda bir mamografik tarama günümüzdeki meme kanseri tarama önerisidir.

KAYNAKLAR

- Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer Screening in the United States, 2010 A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:99-119
- US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716-26, W-236.
- Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;151:738-47.
- Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzog A, Michaelson JS, Shih YC, et al. American Cancer Society. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* 2015.
- Steiner E, Klubert D, Knutson D. Assessing breast cancer risk in women. *Am Fam Physician* 2008;78:1361-6.
- Özmen V, Özmen T, Doğru V. Results. Özmen V, editör. *Breast Cancer in Turkey*. 1.Baskı. İstanbul: Cinius Yayınları; 2017. p.59-60.
- Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:390-9.
- Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE, Helvie MA, Moy L, Monsees B, et al. Breast Cancer Screening for Average-Risk Woman: Recommendations From the ACR Commission on Breast Imaging. *J Am Coll Radiol* 2017;14(9):1137-43.
- Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91(9):1724-31.
- Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164(4):279-96.
- Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, Majek O, de Wolf C, Lancucki L, et al; Eunice Working Group. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation 2012;19 Suppl 1:72-82.

12. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-cancer screening-viewpoint of the IARC Working Group. *New Engl J Med* 2015;372:2353-8.
13. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299(18):2151-63.
14. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. ACRIN 6666 Investigators. 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(13):1394-404.
15. U.S. Food and Drug Administration. Medical devices: sono-v Automated Breast Ultrasound System (ABUS): P110006 [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, 2012 [cited 2014 Apr 10]. Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/RecentlyApprovedDevices/ucm320724.htm>.
16. Shin HJ, Kim HH, Cha JH. Current status of automated breast ultrasonography. *Ultrasonography*. 2015;34(3):165-72.
17. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, et al. Application of breast tomosynthesis in screening: incremental effect on mammography acquisition and reading time. *Br J Radiol* 2012;85(1020):e1174e8.
18. Skaane P, Gullien R, Bjorndal H, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. *Acta Radiol* 2012;53(5):524e9.
19. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2016;13(11S):R45-R9.
20. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013;267(1):47-56.
21. Timberg P, Bath M, Andersson I, et al. In-plane visibility of lesions using breast tomosynthesis and digital mammography. *Med Phys* 2010;37(11):5618e26.
22. Fornvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, et al. Breast tomosynthesis: accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol* 2010;51(3):240e7.
23. Luparia A, Mariscotti G, Durando M, et al. Accuracy of tumour size assessment in the pre-operative staging of breast cancer: comparison of digital mammography, tomosynthesis, ultrasound and MRI. *Radiol Med* 2013;118(7): 1119e36.
24. Mun HS, Kim HH, Shin HJ, et al. Assessment of extent of breast cancer: comparison between digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography. *Clin Radiol* 2013;68(12):1254e9.
25. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology* 2013;266(1):89e95.
26. Tagliafico A, Astengo D, Cavagnetto F, et al. One-to-one comparison between digital spot compression view and digital breast tomosynthesis. *Eur Radiol* 2012;22(3):539e44.
27. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnema-Moghadam S, et al. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology* 2012;262(1):61e8.
28. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013;267(1): 47e56.
29. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14(7): 583e9.
30. Zackrisson S, Lang K, Tingberg A, Andersson I. Performance of oneview breast tomosynthesis versus two-view mammography in breast screening: first results from the Malmo breast screening trial. In European Congress of Radiology 2014, Vienna, Austria. Abstract B-0329.
31. Friedewald S, Rafferty E, Rose S, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *J Am Med Assoc* 2014;311(24):2499e507.
32. Beahrs OH, Shapiro S, Smart CR. Report of the working group to review the National Cancer Institute-American Cancer Society Breast Cancer Detection Demonstration Projects. *J Natl Cancer Inst* 1979;62:641-709.
33. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-37.
34. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance for BRCA 1and BRCA 2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317-25.
35. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of aUKpopulation at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study. *Lancet* 2005;365: 1769-78.
36. Kuhl C, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-76.
37. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005;103:1898-905.
38. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, et al. Multicenter comparative multimodality survey of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRI study): preliminary results. *Radiology* 2007;242:698-715.
39. Breast Cancer Screening American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria. <https://acsearch.acr.org/docs/70910/Narrative/>. 2016.
40. 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.
41. Yahalom J, Petrek JA, Bidinger P, et al. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathological analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 1992;10: 1674-81.
42. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25-31.
43. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334:745-51.
44. Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2000;18:765-72.
45. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290:465-75.
46. Dershaw DD. Breast imaging and the conservative treatment of breast cancer. *Radiol Clin N Am* 2002;40:501-16.
47. Fowble B, Hanlon A, Freeman G, et al. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:679-90.
48. Travis LB, Curtis RE, Boice JD, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. *Cancer Res* 1996;56:1564-90.
49. Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin N Am* 2002;40:431-41.

50. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance for BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317-25.
51. Kuhl C, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8469-76.
52. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 2007;244:381-8.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75-89.
57. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, Durando M, Tosto S, Monetti F, et al. Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. *J Clin Oncol* 2016 Mar 9. pii: JCO634147.