**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**2017- 2018 EĞİTİM-ÖĞRETİM YILI**

**DERS NOTU FORMU**

**DERSİN ADI:**Meme Kanseri

**DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ:** Doç.Dr. Yüksel Ürün

**DÖNEM**: 4

**DERSİN VERİLDİĞİ KLİNİK STAJ**: İç Hastalıkları-1

|  |
| --- |
| **KLİNİK STAJLAR İÇİN;**  **DERSİN AÜTF ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ ÖĞRENME DÜZEYİ:**  **T X TT □ Ön tanı X □A □İ K X** |

|  |
| --- |
| **DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER**  Meme Kanserinin etiyolojisi  Ailesel kanser sendromları  Meme kanseri risk faktörleri |

|  |
| --- |
| **ÖĞRENME KAZANIMLARI**  Meme kanseri sıklığı, risk faktörleri, meme kanserinden korunma yöntemleri ve erken tanı-tarama yaklaşımları hakkında bilgi sahibi olur. Tanı ve tedavisi ile ilgili temel bilgileri öğrenir. Toplumdaki sağlıklı bireyler ve meme kanseri riski artmış bireylerde meme kanseri risk değerlendirmesi yapar, gerekli önerilerde bulunur ve tarama programlarına yönlendirir. |

|  |
| --- |
| **DERSİN İÇERİĞİ**   1. Meme kanseri epidemiyolojisi 2. Meme kanseri risk faktörleri 3. Meme kanserinden korunma, tarama ve önleyici yaklaşımlar 4. Meme kanseri tanı ve tedavisi ile ilgili genel yaklaşımlar |

**DERS NOTU**

Meme kanseri kadınlarda (melanom dışı cilt kanserleri hariç) en sık görülen kanserdir. Dünya genelinde kadınlarda görülen her üç veya dört kanserden biri meme kanseridir. Globocan verilerine göre yıllık 1.700.000’e yakın meme kanseri görülürken, bu hastaların üçte biri de meme kanserine bağlı ölmektedir (Link: [Globocan/Breast Cancer](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık bakanlığı verilerine göre ülkemizdeki sıklığı yüz binde 46 olarak tahmin edilmektedir (Link: [TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ](http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf)). Taramanın yaygınlaşması, tedavi ile ilgili gelişmeler sonucunda meme kanseri ilişkili mortalite azalmaktadır.

**Epidemiyoloji:**

Meme kanseri ilişkili çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan kadınların yaşam boyu meme kanseri olma riski %12’dir (8 kadında 1). Meme kanseri olma riskini öngörmek için çeşitli risk modelleri geliştirilmiştir (örnek: Gail modeli). En önemli risk faktörü **cinsiyettir**. Genellikle kadınlarda görülmekle beraber daha nadir olarak erkeklerde de görülebilmektedir (kadınlarda 100-150 kat daha fazla). bu nedenler bütün kadınlar meme kanseri için risk altındadır. Her 7-8 kadından birinde yaşamı boyunca meme kanseri gelişir. İkinci önemli risk faktörü ise **yaştır**. Meme kanseri tanısı alan kadınların çoğunluğu 50 yaşın üzerindedir. Yaşa göre 10 yıllık meme kanseri riski için tabloya bakınız.

**Tablo 1. Yaşa göre 10 yıllık meme kanseri riski**

|  |  |
| --- | --- |
| YAŞ | 10 yıllık Risk |
| 30  40  50  60  70  Yaşam boyu risk | **0,44 (1 /227)**  **1,47 (1 /68)**  **2,38 (1 /42)**  **3,56 (1 /28)**  **3,82 (1 /26)**  **12 (1/8)** |

Üçüncü önemli risk faktörü aile öyküsüdür. Özellikle erken yaşta ve birinci derece akrabalarda olması durumunda kuvvetli risk faktörü olarak kabul edilir. Bunun yanı sıra çeşitli genetik yatkınlık yaratan durmalar da meme kanseri riskini arttırmaktadır. En güçlü ilişki BRCA1 ve BRCA2 için tanımlanmıştır. Her iki genin biyolojik özellikler benzer olup, DNA tamir mekanizmasında görev alan tümör baskılayıcı genlerdir. BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarından birine sahip kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %60-85’tir. Dolayısıyla BRCA1 veya BRCA2 mutasyon taşıdığı bilinen aile öyküsü olan kadınların veya mutasyon durumu bilinmeyen ancak mutasyon riski yüksek bireylerde mutasyon taraması yapılması önleyici yaklaşımlar açısından önemlidir. Daha nadir görülen genetik risk faktörleri ise TP53, PTEN, CHEK2 mutasyonlarıdır.

**Tablo 2. BRCA mutasyonlu bireylerde meme ve over kanseri riski**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Risk | MEME KANSERİ | OVER KANSERİ |
| **Normal popülasyon** | **%12** | **%1,3** |
| **BRCA1 mutant** | **%55-65** | **%39** |
| **BRCA2 mutant** | **%45** | **%11-17** |

Dördüncü risk faktörü olarak meme hastalıkları sayılabilir. İnvaziv meme kanseri öyküsü olan kadınlarda karşı memede meme kanseri gelişme riski 2-6 kat daha fazladır. Bunun dışında bazı pe-invaziv durumlarda da meme kanseri riski artmaktadır. Bunlar, lobüler karsinoma insitu, duktal karsinoma insitu, atipik hiperplazi ve yüksek meme dansitesidir.

Yukarıdakilere göre daha zayıf olmakla birlikte hormonal durum da meme kanseri riskini arttırmaktadır. Geç menopoz, kombine hormon replasman tedavisi, oral kontraseptif kullanımı, erken menarş, dolaşımda yüksek androjen seviyesi, gebelik sayısı, 12 aydan kısa laktasyon süresi, ilk doğumun 30 yaş sonra olması artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir.

Kişisel ve yaşam tarzı ile ilgili özellikler de meme kanseri ile ilişkili olabilmektedir. Uzun boy (>175 cm), postmenopozal obezite, alkol, özellikle 20 yaş öncesi radyasyon maruziyeti ve sedanter yaşam meme kanseri riskini 1,25-1,99 kat arttırmaktadır.

**II. Tarama:**

Meme kanserinden mortaliteyi azaltmanın en önemli yolu erken tanıdır. Mamografinin meme kanserinin erken tanısını sağlama ve meme kanseri ilişkili mortaliteyi azaltmadaki rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Mamografide genellikle muayene ile saptanabilecek boyuta ulaşmadan 1-2 yıl önce lezyon saptanabilir. Ülkemizde de 40-69 yaş arası, başka risk faktörü olmayan kadınlar için 2 yılda bir mamografi önerilmektedir. Özellikle 40 yaş altı kadınlarda mamografinin tarama amaçlı kullanımı önerilmemektedir. Özellikle BRCA mutasyonu olan bireyler ve meme kanseri gelişme riski %20’nin üzerinde olan kadınlarda meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tarama testi olarak önerilmektedir.

**III.Korunma:**

Meme kanserini önleme ile ilgili yaklaşımlar, cerrahi, kemoprevansiyon ve yaşam tarzı değişiklikleri olarak üç grupta toplanabilir. Kuvvetli aile öyküsü olan (BRCA mutasyonu vb.) bireylerde meme kanseri riski mastektomi ile %90, ooferektomi ile %50 azaltılabilmektedir.

Kemoprevansiyon özellikle 60 yaşın altında, genel sağlık durumu iyi, 5 yıllık meme kanseri riski %3’den yüksek kadınlarda önerilmektedir. Bu amaçla kullanılan selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) tamoksifen ve raloksifen ile invaziv meme kanseri gelişme riski %50 azaltılabilmektedir. Ancak bu ilaçların kullanımı ile ilgili karar vermeden önce kar/zarar oranı gözden geçirilmelidir. SERM kullanan kişilerde tromboemboli ve endometriyum kanseri riski artmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda aromataz inhibitörlerinin de (anastrazol ve ekzemestan) meme kanseri riskini %50 azalttığı gösterilmiştir. Düzenli egzersiz, kilo kontrolü ve alkolden kaçınma gibi yaşam tarzı değişiklikleri de meme kanseri riskini azaltabilir.

**IV. Tanı:**

Memede ele gelen kitle en sık bulgudur. Önemli bir kısmı benign olmakla beraber, uygun yöntemle kanser olmadığı gösterilmelidir. Hastanın yaşı, risk faktörleri, anamnezi ve muayene bulgularına göre mamografi, ultrason, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kor-biyopsi veya cerrahi biyopsi gerekebilir.

***IV.1. Mamografi:***düşük doz X-ışınlarının kullanıldığı bir yöntemdir. Tarama ve tanısal olarak ikiye ayrılır. Tarama mamografisi asemptomatik bireylere yapılırken, tanısal mamografi memesinde kitle veya akıntı, veya tarama testinde anormal bulgu saptanan kadınlara yapılır. Mamografi istemi yapılırken, ne amaçla istendiği belirtilmelidir.

***IV.2. Biyopsi***

Mamografi sırasında şüpheli veya maliginte riski yüksek olan lezyonlara biyopsi yapılmalıdır. Kesin tanı için biyopsi yapılması gerekir. Yapılabiliyorsa İİAB yerine kor-biyopsi tercih edilmelidir. İğne veya kor biyopsi mümkün olmayan durumlarda insizyonel veya eksizyonel cerrahi biyopsi yapılabilir.

***IV.3.Patolojik Değerlendirme:***

Rutin patolojik değerlendirmede, tümör büyüklüğü, cerrahi sınırların durumu, histolojik grad, proliferasyon, vasküler invazyon yanı sıra östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER2: *Human epidermal growth factor receptor-2)* değerlendirilmelidir. Hastaların %65-75’inde hormon reseptörlerin olan ER ve/veya PR pozitif bulunur. Bu hastalar endokrin tedaviler için aday hastalardır. HER2 öncelikle immünohistokimya ile değerlendirilir ve 0,1,2 veya 3 olarak skorlanır. 0 veya 1 olan hastalar HER2 negatif olarak değerlendirilir ve bu hastaların yönetiminde anti-HER2 tedaviler kullanılmaz. Hastaların %15-25’inde skor3 olarak saptanır ve bu hastalar HER2 pozitif olarak kabul edilir ve anti-HER2 tedaviler kullanılır. Skoru 2 olan hastalar için ek değerlendirmeye gerek vardır. Floresan insitu hibridizasyon (FİSH) veya kromojenik insitu hibridizasyon (CISH) ile HER2 amplifikasyonu değerlendirilir.

En sık görülen meme kanseri invaziv duktal karsinom (İDK) olup, tüm meme kanserlerinin %75-80’inin oluşturur. İDK genellikle lenfatik yolla metastaz yapar. İnvaziv lobüler karsinom (İLK) ise meme kanserlerinin %15-20’isini oluşturur. İDK gibi İLK de öncelikle aksiller lenf nodlarına metastaz yapar. Ancak İLK multifokal ve bilateral olma eğilimindedir, dolayısıyla mamografi yanı sıra MRG de kullanılır. Diğer nadir histolojik tipler ise, medüller karsinom, müsinöz (kolloidal) karsinom, tübüler karsinom, papiller karsinom ve metaplastik meme kanseridir. Memenin Paget hastalığı, %1-4 oranında görülür. Meme başı ve areola epidermisinde görülür, bazal membranda Paget hücrelerinin görülmesi karakteristiktir.

***IV.3.a. Prognostik Özellikler:***

En önemli prognostik özellik tümör evresidir. Tümör büyüklüğü ve aksiller lenf nodu tutulumu nüks riskini arttırmaktadır. Evre I hastalarda 5 yıllık sağkalım %95-100 iken evre IV hastalarda %20’dir. Histolojik grad, tümör tipi, reseptör durumu (ER, PR, HER2), yaş, proliferasyon hızı, lenfovasküler invazyon varlığı diğer önemli prognostik belirteçlerdir.

**V. Görüntüleme ve Evreleme**

Evrelemede TNM evreleme sistemi kullanılır. Fizik muayene, mamografi ve/veya ultrason lokal evreleme için çoğunlukla yeterlidir. Genç, genetik mutasyona sahip, multifokal hastalarda bazen lokal değerlendirme için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılabilir. Metastatik hastalık bulgu ve belirtileri olmayan Evre I ve II hastalar için, akciğer grafisi ve rutin laboratuvar testleri yeterli olabilir. Evre III ve IV hastalar için toraks-abdomen-pelvis bilgisayarlı tomografisi, kraniyal MRG ve tüm vücut kemik sintigrafisi gerekebilir. PET/BT ise her hasta için gerekli değildir ve uygun hastalarda kullanılmalıdır.

**VI. Tedavi:**

***VI.1. Cerrahi:***

Erken meme kanserinin standart tedavisi cerrahidir ve birçok hasta tek başına cerrahi ile tedavi edilebilir. Cerrahide temel hedef tümörün güvenli cerrahi sınırlarla tamamen çıkartılması ve aksillanın değerlendirilmesidir. Bu amaçla meme koruyucu yaklaşımlar veya modifiye radikal mastektomi yapılabilir. Günümüzde aksilla diseksiyonu yapılmadan önce uygun hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) sıklıkla uygulanmaktadır. SLNB negatif olan hastalarda genellikle aksiller diseksiyon yapılmasına gerek yoktur. Aksilla diseksiyonu yapılan hastalarda lenf ödem gelişme riski %15-20 iken, SLNB yapılan hastalarda belirgin olarak daha azdır (<%2-3).

***VI.2. Adjuvan Tedaviler:***

Mikrometastazların tedavisi ve nükslerin önlenmesi için uygulanan tedavileri kapsar. Radyoterapi, kemoterapi, endokrin tedaviler ve biyolojik ajanlar tek başına veya kombine olarak kullanılabilmektedir.

***VI.2.a. Radyoterapi:***

Meme koruyucu cerrahi yapılan tüm hastalarda, subklinik hastalığın tedavisi ve lokla nükslerin önlenmesi için radyoterapi uygulanır. Mastektomi yapılan hastaları hepsine radyoterapi gerekli değildir. Mastektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği, primer tümörün 5 cm’den büyük olması veya aksiller lenf nodu tutulumu varlığında radyoterapi için radyasyon onkolojisi görüşü alınmalıdır.

***VI.2.b. Sistemik Adjuvan Tedavi:***

Hastalığın evresi ve özelliklerine göre değişmekle beraber, adjuvan tedavilerle, meme kanseri ilişkili mortalite %35-70 azaltılabilmektedir. Adjuvan kemoterapide sıklıkla antrasiklin ve taksan içeren tedaviler kullanılmaktadır. Tedavi seçimi; hasta özellikleri, hastalığa ait özelliklere göre, kar-zarar oranı gözetilerek hasta ile birlikte karar verilmelidir.

Taksanlar meme kanseri tedavisinde en etkile ajanlardandır. Klinikte sıklıkla dozitaksel veya paklitaksel kullanılmaktadır.

Doksorubisin veya epirubisin gibi antrasiklinleri içeren tedaviler meme kanseri tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Doz bağımlı, geri dönüşsüz, tip I kardiyotoksisite yaparlar. Uzun dönemde nadiren lösemik etkiler görülebilir.

Kemoterapi kullanımı sırasında akut dönemde, bulantı, kusma, miyelosüpresyon, saç dökülmesi sık görülür. Nötropeni ve nötropenik ateş açısından hastaların bilgilendirilmesi ve takibi önemlidir. Kemoterapi özellikle 40 yaşın altındaki hastalarda erken menopozu indükleyebilir.

Adjuvan hormonal tedaviler (endokrin tedaviler) ER veya PR pozitif meme kanserlerinde kullanılmaktadır. Hormonal yaklaşımlar lokal nüks, karşı memede nüks veya uzak metastaz riskini %50 azaltmaktadır. Bu amaçla selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen ve/veya aromataz inhibitörleri (anastrazol, letrozol) kullanılmaktadır. Tamoksifen 40 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Operasyon sonrası 5 yıl tamoksifen kullanımı nüks riskini %47, mortalite riskini %22 azaltmaktadır. Tamoksifen menopoz durumundan bağımsız olarak tüm hastalarda kullanılabilirken, aromataz inhibitörleri sadece postmenopozal kadınlarda kullanılabilmektedir. Tamoksifene bağlı sık görülen yan etkiler; sıcak basması, gece terlemesi, libido azalması, vajinal akıntı, kuruluk, kaşıntı ve adet düzensizliği/kanamadır. Derin ven trombozu, pulmoner emboli, osteoporoz ve kırık (premenopozal kadınlarda), katarakt, endometriyum kanseri ise nadir görülen ciddi yan etkilerdir. Aromataz inhibitörleri ile sık gözlenen yan etkiler ise; sıcak basması, kas-eklem ağısı, libido azalması, vajinal akıntı, kuruluk, kaşıntı ve osteoporozdur.

Trastuzumab, HER2 pozitif hastalarda bir yıl süreyle kullanılır. Nüks riski ve meme kanseri ilişkili mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır. En önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir. Doz bağımlı değildir ve tip II kardiyotoksisite olarak adlandırılır. Genellikle tedavi kesilmesi ile geri dönüşlüdür. Hastalar kardiyak yönden takip edilmelidir. Kardiyotoksik tedavilerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (örnek: Trastuzumab-doksorubisin birlikte kullanılmamalıdır).

***VI.2.c. Neoadjuvan tedaviler:***

Neoadjuvan tedavide kullanılan tedaviler genellikle adjuvan amaçlı kullanılan tedavilerle benzerdir. Lokal ileri meme kanseri, inflamatuvar meme kanserinde tedaviye öncelikle neoadjuvan tedavi ile başlanır.

**VI.3. Metastatik hastalığın Tedavisi**

Bu evrede genellikle kür mümkün değildir. Ancak meme kanseri tedavi edilebilir bir hastalıktır. Son yıllarda tedavi seçenekleri belirin olarak artmıştır. Tedavide temel amaç sağkalımda iyileşme, semptomların giderilmesidir. Bu nedenle en az toksisite hedeflerden biridir.

En sık metastaz bölgeleri, kemik, yumuşak doku, akciğer, karaciğer ve santral sinir sistemidir. Lokal tedaviler cerrahi ve radyoterapi), hormonal tedaviler, anti-HER2 yaklaşımlar ve sistemik kemoterapi kullanılabilir.

Hormon reseptörleri pozitif, yaşamı tehdit edici tutulumu olmayan hastalarda genellikle tedaviye endokrin tedavilerle başlanır.

HER2 pozitif hastalarda Trastuzumab dışında diğer anti-HER2 tedaviler de (lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansin) kullanılmaktadır.

Kemik metastazı olan hastalarda, kırıkların önlenmesi, kemik sağlığının korunması amacıyla kemik modifiye edici ajanlar (KMA) kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılabilecek ajanlar osteoklast inbitörü olan bisfosfonatlar (zoledronik asit, pamidronat, klodronat, ibandronik asit) ve anti-RANKL antikoru olan denosumabdır. KMA’ların en sık yan etkileri hipokalsemidir. Ayrıca nadir olmakla birlikte çene osteonekrozu görülebilir. Özellikle KMA tedavisi başlandıktan sonra diş çekimi, çene cerrahisi gibi girişimle riski arttırmaktadır. Bu nedenle bu ajanlarla tedaviye başlamadan önce rutin diş hekimliği değerlendirmesi ve gerekli diş tedavilerinin tamamlanması önerilmektedir.

|  |
| --- |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR:**  Basılı Kaynaklar:  1. Tıbbi Onkoloji. Editör: Prof. Dr. Fikri İçli. ANTIP Yayınları.  2. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th. Edition  3. Goldman-Cecil Medicine 25th Edition  Elektronik Kaynaklar:   1. <https://www.uptodate.com> 2. <http://emedicine.medscape.com/> |

|  |
| --- |
| **Dersle ilgili kısa sınav soruları ve/veya doğru-yanlış soruları**   1. 1.Meme kanserinin erken tanısında altın standart mamografidir. D/Y 2. 2.Ülkemizde meme kanseri taraması kimlerde ve nasıl yapılmaktadır? 3. 3.Meme kanseri için artmış riske sahip olan bireylerin özellikleri nelerdir? 4. 4. Meme kanseri için çok sayıda genetik risk tanımlanmıştır. Aşağıdaki genlerden hangisinin mutasyonu meme kanseri riskini **arttırmaz?** 5. A.BRCA1 6. B. P53 7. C. PTEN 8. D.CHECK2 9. E.HER2 10. Meme kanserini önleyici yaklaşımlar nelerdir? 11. 6. Meme kanseri tedavisinde kullanılabilecek hormonal tedaviler nelerdir? 12. 7. Meme kanseri tedavisi sırasında görülebilecek yan etkileri açıklayınız? |