

Meme kanseri korunma

Dr. Binnaz Demirkan, Dr. Mehmet N. Alakavuklar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Korunma stratejisi, infeksiyöz ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere pek çok hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (1).

Kanser kontrolüne mantıklı bir yaklaşım, invaziv ve metastatik malignite ile sonuçlanan bir seri kompleks genetik ve epigenetik olaylar başlamadan önce onu önlemektir (2).

Bu yeni yüzyılda kanserden korunma, kanser araştırmalarında öncelikle yer almaktadır.

Korunma perspektifi içinde kansere neden olan faktörlerin belirlenmesi önceki nesillere dayanmaktadır. İlk olarak 18. yüzyılda, çevresel karsinojenler ve baca temizleyicilerinde skrotal kanser gelişimi arasında bağlantı bildirilmiştir. Bununla birlikte ancak 20. yüzyılın ortalarında, bir seri buluş ile bazı sık görülen kanserlerden korunma ve erken tanı mümkün olmuştur.

Kanserden korunmadaki ilerleme, sadece bilimsel gelişimin basit bir öyküsü değil aynı zamanda değişen sosyal davranışlar ve inançlar ile çoğalan araştırmaların, hem bilimsel hem de toplumsal kavramların gelişim öyküsüdür (3).

Meme kanserinden korunma, sigara içiminin engellenmesi ile akciğer kanserinden veya spesifik profesyonel karsinojenlere maruz kalmanın engellenmesi ile mesane kanserinden korunma ile aynı derecede mümkün değildir (4).

Meme kanseri için risk faktörleri ve koruyucu faktörler tanımlanmıştır (5):

1. Risk faktörleri (artmış hormon düzeylerine bağlı)

Erken menarj, geç menopoz, alkol tüketimi, postmenopozal obesite, hormon replasman tedavisi

2. Koruyucu faktörler (azalmış hormon düzeylerine bağlı)

Genç yaşta ilk tam termde gebelik, uzamış laktasyon, egzersiz

En güçlü risk faktörü meme kanseri aile öyküsü olmakla birlikte, yaş ve reproduktif faktörler gibi en sık tanımlanan risk faktörleri kolaylıkla modifiye edilemezler. Bu durum, gelecekte, gebelik ve laktasyona ait bazı anahtar biyolojik mekanizmaları açıklayan daha fazla bilgi birikimi olunca değişebilecektir. Örneğin, günümüzde, doğum ağırlığının fazla olması meme kanseri riski ile pozitif korelasyon gösterirken plasenta ağırlığının düşük, çapının küçük olması ve gebelikte artmış kan basıncının, anne ve kızında meme kanseri riski ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (4).

Hormon bağımlı tümörlerde, endojen hormon seviyelerinin genetik temeli önemli bir risk faktörüdür. Metabolik genlerdeki germline polimorfizmiyle ilişkili genetik duyarlılık, kritik bir rol oynamaktadır (5).

Yaşam tarzına genel bir bakış açısıyla, meme kanserinden korunmada hiçbir faktörün tam olarak majör bir rolü olmasa da fiziksel egzersiz, alkol tüketiminin azaltılması, beslenme ve diyet modifikasyonlarını içeren bazı olası korunma önlemleri önerilmektedir (4).

Beslenme ve diyetel karsinojenler iki kategoride incelenebilir: 1. mikrokomponeantlar 2. makrokomponeantlar ve total kalori alımı

Epidemiyolojik araştırmalarda, et ve balık benzeri proteinoz gıdaların pişirilmesi ile oluşan heterosiklik aminler ve alkollü içeceklerde bulunan dioxinler gibi genotoksik mikrokomponeantlar ve karsinogenesisde tümör promotöründe rol alan nutrisyonel makrokomponeantlar (yağ tüketimi-doymuş yağ asitleri ve dalı-zincirli doymamış yağ asitleri) ile meme kanseri insidansı arasında pozitif korelasyon olduğu bildiril-

mektedir (6).

Tüm yetişkin kadınlar meme kanseri riski altındadırlar ve yaş arttıkça risk artmaktadır.

Meme kanserli hastaların yaklaşık olarak %5-10'u herediter ve BRCA1 ve/veya BRCA2 gibi yüksek penetranslı duyarlılık genlerinde kalıtsal germline mutasyonları mevcuttur. Ayrıca olguların %15-20'si ailevi meme kanserleridir (iki veya daha fazla 1. veya 2. derece akrabada meme kanseri varlığı) (7).

Herediter meme kanserinin klinik özellikleri ve kalıtsal predispozisyon varlığını ön gören bulgular:

1. sporadik olgulara göre daha genç yaşta olması

2. aynı organda multifokal kanser gelişimi veya bilateral meme kanseri oluşması

3. bir bireyde birden fazla primer tümör gelişmesi

4. spesifik bir kanser sendromu ile ilişkili kanserlerin gruplaşması (kolon ve endometriyum vb.)

5. iki veya daha fazla yakın akrabada meme kanseri olması (maternal veya paternal)

6. bir ailede çok sayıda kanser olgusu bulunması ve vertikal geçiş

Herediter meme kanserlerinin genotip ve fenotipleri heterojendir. Moleküler genetik araştırmalardaki gelişmeler ile birlikte herediter kanser sendromları için etyolojik faktör olan çok çeşitli germline mutasyonlar saptanmıştır. Batı ülkelerinde, meme kanseri aile öyküsü güçlü olan kadınlara genetik konsültasyon ve genetik test yapılması önerilmektedir. Bu bireylerin;

- bir 1.derece akrabada meme kanseri olması (< 30 yaş)

- iki 1.derece akrabada meme kanseri olması (biri < 50 yaş veya her ikisi < 60 yaş)

- iki 1. derece akrabada meme kanseri olması (birinde bilateral meme kanseri)

- bir 1. derece akrabada ve bir 2. derece akrabada meme kanseri olması (yaşların toplamı < 110)

- bir 1. derece akrabada ve bir 2. derece akrabada meme kanseri olması (birinde bilateral meme kanseri)

- iki 2. derece akrabada meme kanseri olması (her ikisi maternal veya paternal, yaşlarının toplamı < 80)

- bir 1. derece akrabada meme kanseri olması ve bir 1. derece akrabada over kanseri olması

(< 70 yaş)

- iki 1.derece akrabada over kanseri olması

- bir 1. derece akrabada erkek meme kanseri olması

Olguların ve ailelerin risk değerlendirilmesi yapılırken soyağacı çıkarılması ve tüm bireylerden ayrıntılı medikal öykü alınması, bireysel riskin değerlendirilmesi için mevcut olan bilgilerin ışığında bu öykünün değerlendirilmesi ve bu bilgilerin açık olarak hasta ve aile bireyleriyle paylaşılması gereklidir. Genetik test öncesi her bireyden bilgilendirilmiş olur formu alınması zorunluluğu bildirilmektedir.

BRCA mutasyonu taşıyanlarda yaşamboyu kanser gelişme riski yüksektir (%37-84). BRCA1 için yaşamboyu meme kanseri gelişme riski %56-87, over kanseri gelişme riski ise %15-45'dir. BRCA2 için yaşamboyu meme kanseri gelişme riski %37-85, over kanseri gelişme riski ise %10-20'dir (7,8).

Mutasyon taşıyan bireylere sık izlem veya profektik cerrahi ya da kemoprevensiyon önerilmektedir.

Bilateral profektik mastektomi, etkili ve makul bir seçenek olmakla birlikte morbidite ve maliyet açısından daha az tercih

edilen bir korunma seçeneğidir.

Overlerdeki östradiol seviyeleri kandaki düzeylerden yaklaşık olarak 1000 kat daha fazladır. Bilateral profektik oofektomi, over kaynaklı hormonların azalması ile ilişkili olarak, BRCA1 mutasyonu taşıyanlarda meme kanser riskini azaltmaktadır.

Tubal ligasyon, aile planlamasını tamamlamış, BRCA1 mutasyonu taşıyan bireylerde over kanseri riskini azaltan bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, BRCA2 taşıyanlarda koruyucu etkisi gösterilememiştir.

Oral kontraseptiflerin, BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu olan kadınlarda over kanseri riskini azalttığı bildirilmektedir (7).

Yüksek riskli kadınlara sık izlem yapılmasının meme kanseri ile ilişkili mortaliteyi azaltıp azaltamayacağı bilinmemekle birlikte, genel popülasyondaki genç bayanlardan elde edilen datalar, BRCA mutasyonu taşıyanlarda erken tanı ve tedavinin mutasyon taşımayanlar kadar etkili olabileceğini öne sürmektedir.

Tüm tarama mamografisi çalışmalarında, meme kanseri mortalitesinin azaldığı, >50 yaş kadınlarda >%30 azalma olduğu gösterilmiştir. BRCA mutasyonu taşıyan ve taşımayan bireylere ait tümörlerin aynı radyolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle profektik cerrahi tercih etmeyen BRCA mutasyonu taşıyan bireylere önerilen izlem seçenekleri (8,9):

1. Meme kanseri için

- hasta tarafından aylık meme muayenesi (18 yaştan itibaren)
- erken klinik izlem
 - altı ayda bir veya yıllık klinik meme muayenesi
 - yıllık mamografi

2. Over kanseri için

- kanıtlanmış bir metodoloji yoktur.
- altı ayda bir veya yıllık (25-35 yaştan itibaren)
 - transvaginal ultrason, w/renkli Doppler görüntüleme
 - Ca-125

Kemoprevensiyon, farmakolojik ajanlar ile karsinogenezis işleminin önlenmesi veya yavaşlatılması ya da minimum yan etki ile anormal hücre veya dokunun normale döndürülmesidir (2).

Kemoprevensiyon terimi, ilk olarak 1976 yılında, Michael Sporn tarafından, vitamin A, retinoidler ve kimyasal karsinogenler üzerindeki etkilerini anlatan yazısında kullanılmıştır. Bununla birlikte, majör kanıtı dayalı bilgi, 1998 yılında, tamoksifen meme kanseri korunma çalışmasının tamamlanması ile elde edilmiştir (3).

Hormonal kemoprevensiyon çalışmaları, SERM (seçici östrojen reseptör modulatorleri- tamoksifen, raloksifen vb.), aromataz inhibitörleri, retinoidler, over ablasyonu, östrojen reseptörü ve büyüme faktörleri sinyal ileti yollarını module eden ajanlarla (epidermal büyüme faktörü ve c-erbB-2 reseptör blokerleri); hormonal olmayan kemoprevensiyon çalışmaları COX2 (siklooksigenaz-2) inhibitörleri (celecoxib) ve büyüme faktörleri sinyal ileti yollarını module eden ajanlarla (epidermal büyüme faktörü ve c-erbB-2 reseptör blokerleri), mikronutrientler (karotenoidler, flavonoidler vb) ile yapılmaktadır (10,11).

Kemopreventif bir ajan olan Tamoksifen (seçici östrojen reseptör modulatorü); ciddi yan etkileri olmakla birlikte, meme kanseri açısından yüksek riskli (5 yıl meme kanseri riski \geq %1.7), tüm yaş gruplarındaki kadınlarda meme kanseri riskini yaklaşık olarak %50 azaltmaktadır. BRCA1 veya 2 taşıyan-

lara ait alt grup analizlerinden elde edilen datalara göre tamoksifenin etkisi, BRCA2 mutasyonu olanlarda BRCA1 mutasyonu olanlardan daha fazladır çünkü BRCA2 ile ilişkili meme kanserleri predominant ER(+), BRCA1'lerin ise ER (-) olarak bildirilmektedir (12,13).

BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu taşıyan kadınlarda, tamoksifenin, kontralateral (karşı) meme kanseri riskini azalttığı da gösterilmiştir. Bu etki oofektomi ve kemoterapi ile de görülmektedir. Ancak tamoksifenin koruyucu etkisi oofektomiden bağımsızdır (7).

Korunma, yaşam kalitesi ile ilişkili bir unsurdur. Bu nedenle, kemopreventif ajanların, klasik terapötik ajanlardan çok daha fazla güvenilir olması gereklidir. Herhangi bir koruyucu ajanın etik olarak klinik kullanımı, yarar/zarar analizlerine dayanmalıdır.

Günümüzde, yüksek riskli gruplarda kemopreventif ajan kullanımı önerilmektedir (2).

Korunma stratejilerinin bireyselleştirilmesi, optimum korunma yöntemlerinin seçilmesi ve bu girişimlerden faydalanan altgrupların özelliklerini belirleyecek araştırmaların planlanması gereklidir.

Meme kanseri tanısı aldıktan sonra da korunma mümkündür. Sekonder korunma olarak tanımlanmaktadır. Lokal/bölgesel ve/veya uzak yada karşı memede yinelemeleri önlemek amacıyla tanımlanan risk gruplarına (yüksek ve düşük riskli gruplar) (herediter, ailevi veya sporodik olgular) göre adjuvan tedaviler (hormonoterapi, kemoterapi, radyoterapi) ve periyodik izlem önerilmektedir (14). Sekonder korunmada da daha etkili kemopreventif ajanlara, takip parametrelerine, alt grup analizlerine ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca gelecekteki araştırmalar, değiştirilebilen faktörler olarak bilinen yaşam tarzı- fiziksel aktivite, beslenme ve diyet faktörlerinin modifikasyonu ve etkilerinin ölçülebilmesi ile ilgili parametreleri de içermelidir.

21. yüzyılda genetik, farmakogenetik, moleküler ve biyokimyasal çalışmalardan elde edilen bilgi, bilgisayar devrimi, elektronik tıbbi tanı ve kayıt sistemlerinin kullanılması ve tele-elektronik bilgi transferi ile tıp alanında meydana gelen hızlı değişim ve gelişmeler, kanserden korunma ve tedavisi ile ilgili araştırmalar için umut vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Meyskens FL. Principles of Human Chemoprevention. Hem Oncol Clin N Am 12; 935-943, 1998.
2. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention: An essential approach to controlling cancer. Nature Reviews/Cancer 2: 537-543,2002.
3. Young RC, Wilson CM. Cancer Prevention : Past, Present, and Future. Clin Cancer Res 8: 11-16,2002.
4. Costa A. Is Breast Cancer preventable? Eur J Cancer 38 (suppl 3) : S43, 2002.
5. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal Carcinogenesis. Carcinogenesis 21 : 427-433, 2000.
6. Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. Carcinogenesis 21: 387-395, 2000.
7. Lynch HT, Synder CL, Riley BD et al. Hereditary breast cancer at the bedside. ASCO Educational Book 105-115, ed. Perry MC, 2002.
8. Olopade OL, Fackenthal JD. Breast Cancer Genetics. Hem Oncol Clin N Am 14: 705-725, 2000.
9. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 277: 997-1003, 1997.
10. Pollack M. Biological foundations of breast cancer prevention strategies. Eur J Cancer 38: S43, 2002.
11. Rock CL. Nutritional factors in cancer prevention. Hem Oncol N Am 12: 975-993, 1998.
12. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 90: 1371-1388, 1998.
13. Forbes JF. Chemoprevention: inside and outside trials. Eur J Cancer 38: S43, 2002.
14. Peto R. Update of the worldwide evidence on the adjuvant treatment of breast cancer. Eur J Cancer 38: S22, 2002.