

MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Emin Yıldırım
ANKARA ONKOLOJİ HASTANESİ

✓ Meme kanseri, kadınlarda en sık gözlenen kanserdir

✓ Kadınlarda, kanser ölümleri içinde 2.sırada

✓ 1987'den beri ölümlerde %25 ↓

✓ %2.2/yıl oranında ↓

Tarama programları

Erken tanı

Daha etkili tedaviler

Ülkemizde kadın popülasyonunda meme kanserinin durumu

| Yıllar | n | İnsidans (10 ⁻⁵) |
|--------|------|------------------------------|
| 2001 | 4307 | 12.87 |
| 2002 | 5284 | 15.45 |
| 2003 | 5634 | 16.25 |
| 2004 | 6334 | 17.97 |
| 2005 | 6538 | 18.37 |

Sekiz ilden elde edilen 2005 yılı verisi: 35.47/10⁵

✓ **Ömür boyu meme kanseri olma riski %12.7 (1/8)**

✓ **Meme kanseri için en önemli iki risk faktörü:**

- **Cinsiyet**

- **Yaş**

**TABLE 1-1 Absolute Risk of Being Diagnosed with Invasive Breast Cancer,
Given Cancer Free at Current Age**

| <i>Current Age (years)</i> | <i>+10 yrs (%)</i> | <i>+20 yrs (%)</i> | <i>+30 yrs (%)</i> | <i>Eventually (%)*</i> |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| 0 | 0 | 0 | 0.05 (1 in 2,000) | 13.33 |
| 10 | 0 | 0.05 (1 in 2,000) | 0.44 (1 in 227) | 13.43 |
| 20 | 0.05 (1 in 2,000) | 0.44 (1 in 227) | 1.89 (1 in 53) | 13.47 |
| 30 | 0.40 (1 in 250) | 1.85 (1 in 54) | 4.56 (1 in 22) | 13.48 |
| 40 | 1.47 (1 in 68) | 4.21 (1 in 24) | 7.53 (1 in 13) | 13.24 |
| 50 | 2.84 (1 in 35) | 6.25 (1 in 15) | 9.68 (1 in 10) | 12.16 |
| 60 | 3.67 (1 in 27) | 7.35 (1 in 14) | 9.54 (1 in 10) | 10.00 |

*Lifetime risk of being diagnosed with invasive breast cancer = 13.33% or 1 in 7.5.

Lifetime risk of dying of breast cancer = 3.12%.

✓ **Meme kanserlilerin sadece %25'inde olası bir risk faktörü var**

✓ **Risk faktörleri:**

Intrinsik faktörler

Endojen hormonlar

Ailesel yatkınlık

Genetik yatkınlık

Proliferatif benign meme hastalığı

Ekstrinsik faktörler

Eksojen hormonlar

Yaşam tarzı ve diyet

Çevresel faktörler

MAGNITUDE OF KNOWN BREAST CANCER RISK FACTORS

RELATIVE RISK <2

Early menarche

Late menopause

Nulliparity

Proliferative benign disease

Obesity

Alcohol use

Hormone replacement therapy

RELATIVE RISK 2–4

Age >35 first birth

First-degree relative with breast cancer

Radiation exposure

Prior breast cancer

RELATIVE RISK >4

Gene mutation

Lobular carcinoma in situ

Atypical hyperplasia

Greenfield's Surgery 2006

Endojen hormonlar

✓ Meme maturasyonunun tamamlanması

- İlk full-term gebelik
- Nulliparite

✓ Over sikluslarının toplam sayısı

- Erken menarş
- Geç menapoz

▪ **Postmenapozallerde yapılan 9 prospektif çalışmanın meta-analizi:**

Total ve serbest Estrodiol düzeyi ↑

Androjen ↑

CHBG ↓

Meme kanseri : RR= 2

The Endogen Hormones and BC Collaborative Group,

J Natl Cancer Inst 94:606, 2002

▪ **Asyalı kadınlarda meme kanseri insidansı ↓:**

✓ **premenapozal ve postmenapozal**

Estradiol ↓

CHBG ↑

✓ **Postmenapozal Androjen ↓**

Breast Disease, 2004

Benign meme hastalıkları

Classification of Benign Breast Disorders

Nonproliferative disorders of the breast

- Cysts and apocrine metaplasia
- Duct ectasia
- Calcifications
- Fibroadenoma and related lesions

Proliferative breast disorders without atypia

- Sclerosing adenosis
- Radial and complex sclerosing lesions
- Ductal epithelial hyperplasia
- Intraductal papillomas

Atypical proliferative lesions

- Atypical lobular hyperplasia (ALH)
- Atypical ductal hyperplasia (ADH)

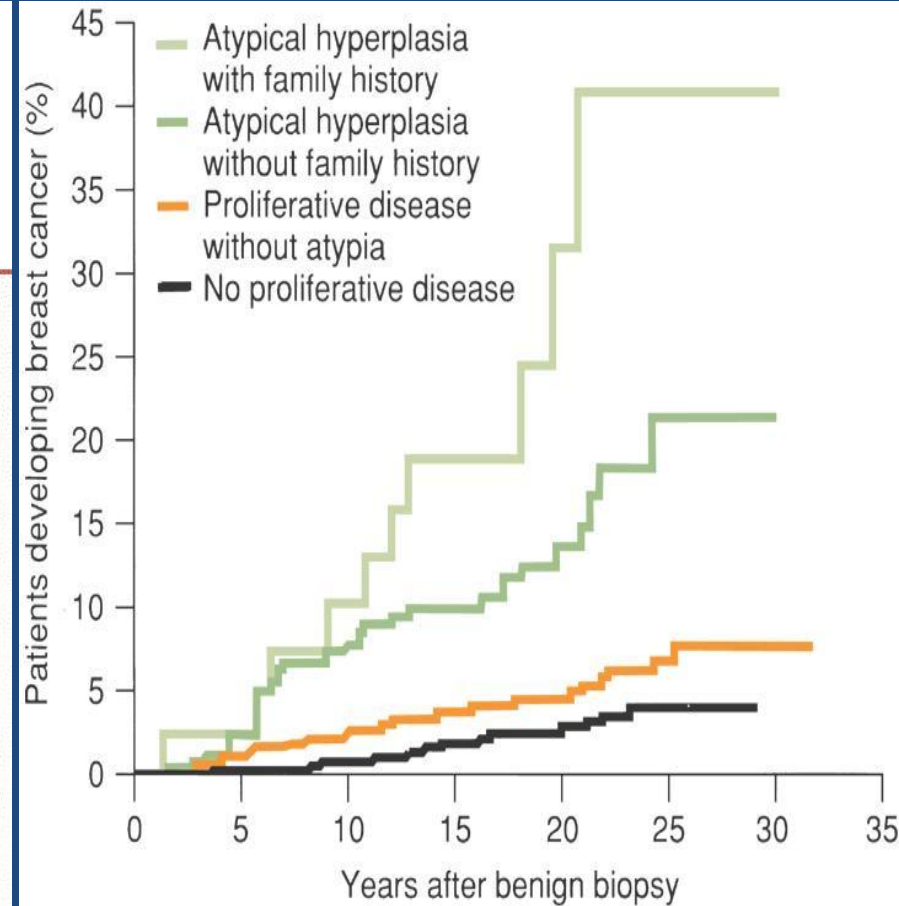


FIGURE 76.15 Cumulative risk for the development of invasive breast cancer after a biopsy for benign breast disease. Women with atypical hyperplasia (ductal or lobular type) are at a significantly increased risk for the development of breast cancer. (From Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer* 1990;66:1326, with permission.)

Copyright © 2006 Lippincott Williams & Wilkins.

SOURCE: Modified with permission from Consensus Meeting: Is "fibrosis" of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 110:171, 1986.

Duktal Epitelyal Hiperplazi

| | |
|---------------------------------------|--|
| Hafif hiperplazi | risk yok (1.0) |
| Orta derecede hiperplazi | hafif risk artışı (1.5-2.0) |
| Şiddetli hiperplazi | hafif risk artışı (1.5-2.0) |
| Atipik hiperplazi | orta derecede risk artışı (2.0-4.0) |
| Atipik hiperplazi +aile öyküsü | yüksek risk artışı (11.0) |

FA Tavassoli:

DIN-1A Atipisiz hiperplazi

DIN-1B Atipik hiperplazi

Obezite

✓ Premenapozal dönemde meme kanserinden koruyucu

- Düzensiz mensturasyon
- Anovulatuvar siklus fazlalığı
- Estrojenin-Progesteron ↓ etkisi

✓ Postmenapozal obezlerde

- İnsülin ↑
- IGF-1 ↑
- CHBG ↓
- Androjen ↑

✓ BMI ile postmenapozal meme kanseri ilişkili

Am J Epidemiol 152:514, 2000

✓ En büyük risk: menapoz öncesi erişkin yaşamda alınan kilo

Cancer 109:2712, 2007

- ✓ 18 yaşından önce artan BMI, pre ve postmenapozal MK ↓
- ✓ 18 yaşından sonra artan BMI, premenapozal MK ile ilişkisiz
- ✓ 18 yaşından sonra artan BMI, postmenapozal MK ile ilişkili

- ✓ Maksimum BMI'ine 45 yaşından önce ulaşarlarda, 45 yaşından sonra kilo vermek; postmenapozal MK riskini ↓

- ✓ Maksimum BMI'ine 45 yaşından sonra ulaşarlarda, bu kiloların verilmesi MK riskini azaltmaz

Cancer Causes Control 11:533, 2000

Diyet-1

- ✓ Pre ve postmenapozal dönemde diyetteki yağ ile E düzeyi ilişkili
- ✓ Yüksek yağ içerikli beslenen toplumlarda meme kanseri sıklığı ↑
- ✓ Epidemiyolojik 7 prospektif çalışmanın havuz analizinde yağ tüketimi ile meme kanseri arasında korelasyon gösterilemedi

NEJM 1996

Diyet-2

- ✓ Et, lifli gıda ve meyve tüketimi ile meme kanseri arasındaki ilişki hakkındaki raporlar tutarsız
- ✓ 1997'de uluslar arası konsensus panelinde meyve-sebze ağırlıklı bir diyet “olası” orta derecede koruyucu olabilir
- ✓ Antioksidan maddeler (karotenoid vs) deneysel çalışmalarda koruyucu ancak klinik çalışmalarda kanıt yok

Managing Breast Cancer Risk, 2003

Fito-estrogenler

- ✓ Fito-estrogenler estrodiol ↓, CHBG ↑
- ✓ EGF downregulation, tyrosin kinaz inhibisyonu, diferansiyasyon
- ✓ Meme kanseri ile ilişkilerini araştıran çalışmalar çelişkili:
 - ✓ Premenapozal kadınlarda koruyucu
 - ✓ Menapozal durumdan bağımsız olarak koruyucu
 - ✓ Herhangi bir etkisi yok

Breast Cancer, 2002

Fito-estrogenler

Table 2 Meta-analysis of studies on phytoestrogens and breast cancer risk (eight case controls and one cohort study) (modified from Trock *et al.* 2000).

| | | OR | CI (95%) |
|----------------|---|-----------|-----------------|
| All women | ⇓ | 0.87 | 0.89–0.96 |
| Premenopausal | ⇓ | 0.80 | 0.71–0.90 |
| Postmenopausal | ↔ | 1.01 | 0.86–1.19 |

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Alkol tüketimi

✓ Epidemiyolojik çalışmalarda, alkol tüketimi ile pre ve postmenapozal meme kanseri arasında pozitif korelasyon var (RR=1.1-4.0)

Singletary KW, et al. J Amer Med Assoc 286:2143,2001

✓ İlişki doz-bağımlı: 60 gr/gün'ün üzerinde her 10 gr/gün %9 risk ↑

✓ Alkol tüketenlerde folat, β-karoten, C-vit vs alımı suboptimaldir

✓ HRT - postmenapozal kadınlarda alkol tüketimi E ve A hafif ↑

✓ HRT + postmenapozal kadınlarda alkol tüketimi E 3.3 kat ↑

Ginsburg ES. J Steroid Biochem Mol Biol 69:299,1999

Fizik aktivite

✓ Fizik aktivite ile meme kanseri riski arasındaki ilişki tartışmalı:
Fizik aktiviteyi ölçecek veya en etkili olduğu
dönemi gösterecek standart yöntem yok

✓ Premenapozal kadınlarda, fizik aktivite anovulatuvar sıkluslara
yol açarak koruyucu olabilir

Am J Epidemiol 139:662, 1994

✓ Fizik aktivite, postmenapozal dönem meme kanserlerinde de
risk azalması sağlayabilir

Cancer 92:1638,2001

Epidemiol 12:604,2001

✓ Epidemiyolojik çalışmaların değerlendirmesi: Fizik aktivite
meme kanseri riskini azaltır

Hangi subgruplarda maksimum fayda sağlanabilir (?)

Hangi spesifik aktiviteler daha koruyucudur (?)

Yaşam boyu aktivite mi yoksa son dönem aktivite mi (?)

Int Agency for Research on Cancer, 2002

Antropometrik deęişkenler

✓ Erişkin boyu ile meme kanseri riski arasında zayıf korelasyon (RR=1.3-1.9)

Friedenreich CM. Eur J Cancer Prev 10:15, 2001

✓ Yedi prospektif kohort çalışmanın analizi: her 5 cm'lik fark için RR=1.07 (1.03-1.12)

✓ Maksimum boya 13 yaşından önce ulaşarlarda, 18 yaşından sonra ulaşarlara göre RR=1.3

Van den Brandt, et al. Amer J Epidemiol 152:514,2000

✓ Boy, genetik faktörler, diyet, fizik aktivite, menarş yaşı ve endojen östrojenlere maruz kalma ile ilişkili

Tütün alışkanlığı

- ✓ **Birçok çalışma sigara alışkanlığı ile meme kanser riski arasında anlamlı bir ilişki göstermedi**
- ✓ **Tütün deneysel çalışmalarda meme tümörigenezisinde önemli**
- ✓ **Sigara içen kadınlarda postmenapozal meme kanseri daha az görülebilir (anti-estrogenik etki):**
 - **daha ince yapılı**
 - **daha sık erken menapozla eğilimli**
 - **daha sık osteoporozla aday**

Endocrin-Related Cancer 11:69, 2004

Tütün alışkanlığı

✓Yakın çalışmalarda, erken yaşta sigaraya başlayanlarda meme kanseri riskinin yaklaşık %20 ↑

Cancer Causes Contr 11:271, 2000

Epidemiol 13:138, 2002

✓En büyük vaka-kontrol çalışması, 16 yaşından önce sigaraya başlayan postmenapozal kadınlarda RR= 1.2 (%95 GA=0.96-1.43)

Cancer Epidem Biomark Prev 5:399,1996

Pasif içicilik halen tartışmalı:

✓11 çalışmanın meta-analizi RR=1.4 (%95 GA= 1.14-1.75) olarak bildirdi

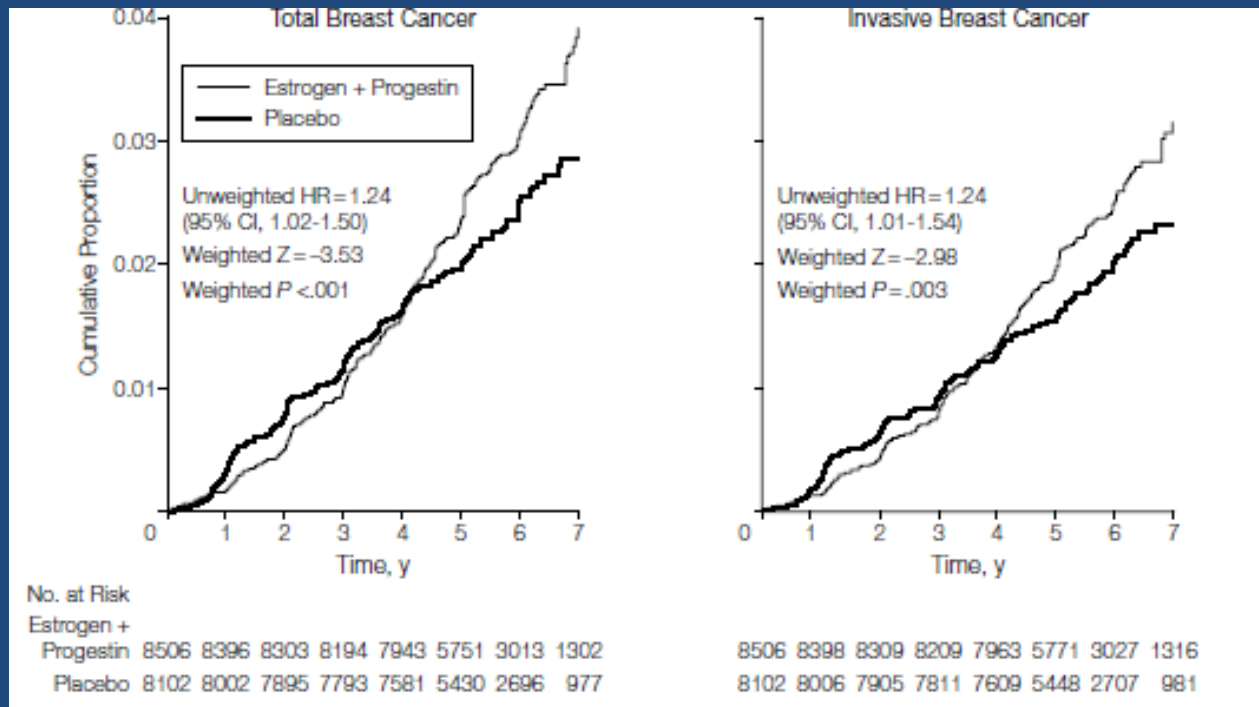
Eur J Epidemiol 16:1117, 2000

✓Mevcut data nedensel ilişkiyi ortaya koymaktan uzak

Endocrin-Related Cancer 11:69, 2004

Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women

The Women's Health Initiative Randomized Trial



JAMA 289:3245, 2003

NSABP-P01 ve IBIS-1 alışmaları

✓Yüksek riskli grup

✓tamoksifen ve plasebo kolları

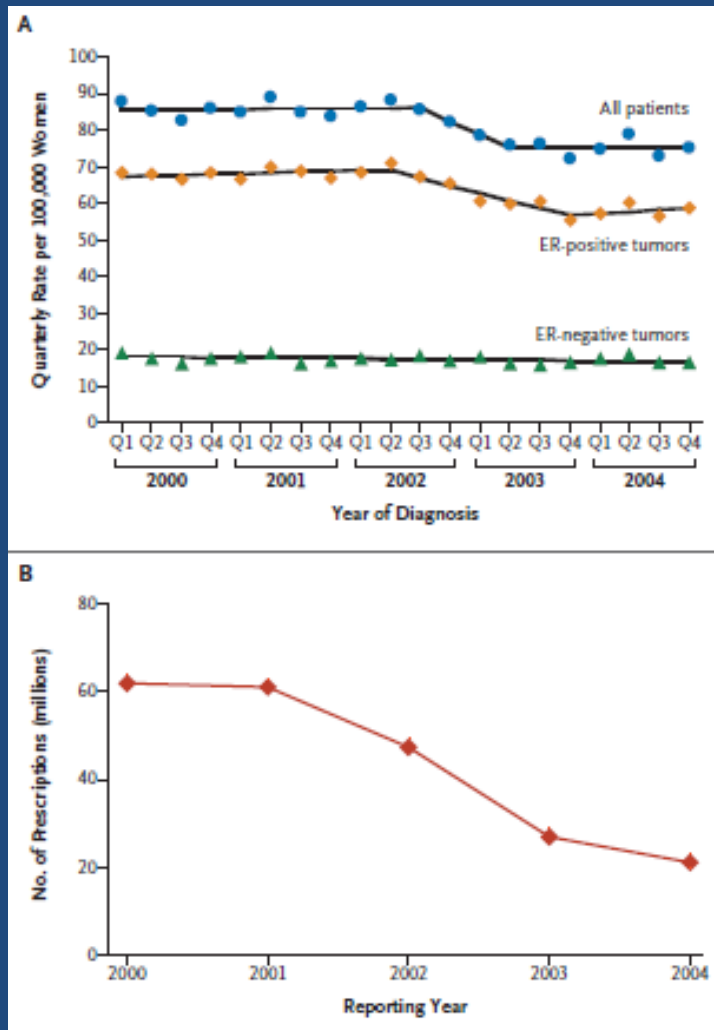
Sonuç: ER+ kanserlerde: %43 ↓ ve %32 ↓

J Natl Cancer Inst 90:1371, 1998

J Natl Cancer Inst 99:272, 2007

The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States

Peter M. Ravdin, Ph.D., M.D., Kathleen A. Cronin, Ph.D., Nadia Howlader, M.S., Christine D. Berg, M.D., Rowan T. Chlebowski, M.D., Ph.D., Eric J. Feuer, Ph.D., Brenda K. Edwards, Ph.D., and Donald A. Berry, Ph.D.



NEJM 356:1670, 2007

Figure 2. Quarterly Incidence of Breast Cancer in Women between the Ages of 50 and 69 Years, According to Estrogen-Receptor (ER) Status, and the Number of Prescriptions for Hormone-Replacement Therapy (2000–2004).

Eksojen hormonlar : Oral kontraseptifler

- ✓ **Meta-analizde OK alanlarda RR=1.2 (%95GA=1.15-1.33)**
- ✓ **20 yaşından önce OK kullanmaya başlayanlarda en kuvvetli etki**

The Collaborative Group on Hormonal Factors in BC 1996

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

JUNE 27, 2002

NUMBER 26



ORAL CONTRACEPTIVES AND THE RISK OF BREAST CANCER

POLLY A. MARCHBANKS, PH.D., JILL A. McDONALD, PH.D., HOYT G. WILSON, PH.D., SUZANNE G. FOLGER, PH.D.,
MICHELE C. MANDEL, B.A., JANET B. DALING, PH.D., LESLIE BERNSTEIN, PH.D., KATHLEEN E. MALONE, PH.D.

cer, nor was the initiation of oral-contraceptive use at a young age.

Conclusions Among women from 35 to 64 years of age, current or former oral-contraceptive use was not associated with a significantly increased risk of breast cancer. (N Engl J Med 2002;346:2025-32.)

Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

ORTA DERECEDE ARTMIŞ RİSK İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Aile öyküsü

- ✓ Meme kanserli olguların %20-30'unda aile öyküsü pozitif
 - ✓ Şans
 - ✓ Aynı çevresel faktörler
 - ✓ Aynı yaşam tarzı
 - ✓ Genetik mutasyonlar
- ✓ Bir tane 1.derece akrabasında meme kanseri olanlarda $RR=2.6-2.8$

- ✓Yüksek dansiteli mamografik parenkimal patern en büyük risk
- ✓Genç, ince yapılı, pre veya postmenapozal nulliparlarda meme yapısı dendir
- ✓%75 ↑ dens memelerde, %10 ↓ dens olanlara göre, RR= 4-5

Canadian National Breast Screening Study 1995

Meme kanseri öyküsü

✓ Karşı memede kanser gelişme riski: %0.6-0.8/ yıl

50 yaşındaki bir kadın için RR=2

40 yaşındaki bir kadın için RR=4

✓ Karşı memedeki risk, ilk meme kanserinin oluştuğu yaş ile ilişkili

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Radyasyon

- ✓ Meme kanseri riski radyasyonun alındığı yaş ve doz ile ilişkili
- ✓ MKC sonrası saçılan radyasyon karşı meme kanser riski ile ilişkili bulunmadı (NSABP-06 ve Milan-1 çalışmaları)

Elektromanyetik alan

Organoklorin pestisidler

- ✓ Her ikisinin de meme kanseri ile ilişkisi olabileceği ileri sürüldü
- ✓ İyi planlanmış çalışmalara dayalı kanıt yok

DeVita 2008

YÜKSEK RİSK İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

GENETİK

✓ Meme kanserli olguların sadece %5-10'u kalıtsal mutasyona sahiptir

✓ Herediter meme kanseri olasılığını düşündüren nedenler:

- Genç yaşta meme kanseri
- Herhangi bir yaşta over kanseri
- Bilateral meme kanseri
- Hem meme hem over kanseri

✓ Herediter meme kanserlerinden sorumlu en önemli gen mutasyonları

- BRCA-1 (herediter meme/over kanseri)
- BRCA-2 (herediter meme/over kanseri)

✓ Herediter meme kanserlerinden sorumlu diğer mutasyonlar

- TP53 (Li-Fraumeni sendromu)
- PTEN (Cowden sendromu)
- P53 (Li-Fraumeni sendromu)
- ATM (Ataksi-telenjiyektazi)
- MLH1 / MSH2 (Muir-Torre sendromu)
- LKB1 / STK11 (Peutz-Jeghers sendromu)

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olasılığını düşündüren ailesel nedenler:

- ✓ **50 yaşından genç meme kanserli ≥ 2 aile üyesi**
- ✓ **Hem meme hem de over kanserli aile üyeleri**
- ✓ **Erkek meme kanserli aile üyesi**

BRCA-1 ve 2 ile ilişkili meme kanserlerinin bazı özellikleri

Sporadik olgulara göre daha erken yaşta

Bilateralite ↑

İkinci primer kanser

BRCA-1

İnvaziv duktal karsinom

Kötü diferansiye

Hormon reseptörleri negatif

Yüksek grade

Basal like fenotip

Triple negatif

BRCA-2

İnvaziv duktal karsinom

İyi diferansiye

Hormon reseptör pozitif

Atipik hiperplazili BMH

Klinik lezyonların %4'ü

Mamografik anormalliklerin %12-17

Atipi : RR=4-5, mutlak risk: %8/15 yıl

Atipi + Aile öyküsü: RR=11, mutlak risk: %20/15 yıl

Atipik duktal hiperplazi

invaziv kanser için interval 10 yıl ↓

Kanserlerin %56'sı indeks memede

Atipik lobüler hiperplazi

invaziv kanser için interval 10 yıl ↑

Kanserlerin %69'u indeks memede

✓ LCIS, premalign bir lezyon değil, meme kanseri için bir risk faktörüdür: RR=7-12

✓ Multisentrik (%60-90)

✓ Multifokal

✓ Bilateralite (%50-70)

✓ Risk artışı indeks lezyon için değil, her iki meme için geçerli

✓ Daha sonra gelişen invaziv kanserlerin %65'i duktal kanserdir

Bireysel riskin belirlenmesi

Gail modeli: ilk menarş yaşı, biyopsi sayısı, ilk canlı doğum yaşı, meme kanserli birinci derece akraba sayısı gibi bireysel özellikleri dikkate alır

<http://www.bcra.nci.nih.gov/brc>

Claus modeli, aile öyküsü, birinci ve ikinci derece yakınlardaki meme kanseri ve ortaya çıktığı yaş hakkında, Gail modeline göre, daha fazla bilgiyi dahil eder

Her iki model de meme kanseri ile daha az ilişkili (diyet vs) veya toplumda daha seyrek (radyasyon vs) risk faktörleri hakkında bilgi içermez.

Meme kanseri riskinin belirlenmesi

1.Yakın izlem

erken tanı
kür olanağı

2.Profilaksi

profilaktik ilaç (tamoksifen, raloksifen)
profilaktik cerrahi

profilaktik mastektomi+rekonstrüksiyon
profilaktik ooferektomi+HRT

3.Hormon replasman tedavisi kararı

4.Tarama mamografilerine başlama yaşı