

Dr. Nuh Zafer Cantürk, Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak

Fırsatçı veya toplum tabanlı meme kanseri tarama programlarının amacı, hastalığın görülme olasılığı yüksek olanlarla olmayanları ayırmaktır. Ancak tarama yapmak için hastalığın önemli bir sağlık problemi olması, hastalığın asemptomatik olduğu ancak yakalanabileceği bir dönemin olması, erken yakalamanın tedavi açısından avantaj sağlaması, tarama testinin etkili ve doğru, aynı zamanda hastalarca kabul edilebilir bir yöntem olması gerekmektedir. Meme kanseri taraması bu kriterlere uygun bir durumdur. Öte yandan taramaya başlama yaşı, tarama aralıkları ve maliyet halen tartışılmaktadır. Bu nedenle meme kanseri tarama programlarında güncel veriler doğrultusunda kanıta dayalı olarak değişiklikler de önerilmektedir (1) Dünya genelinde meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanserdir (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılı itibarıyla yaklaşık 268 670 yeni meme kanseri tanısı konulduğu bildirilmektedir (3). 2014'de meme kanseri nedeniyle ölümlerin, 777 700 yıllık potansiyel yaşam süresi kaybına yol açtığı, her ölüm için bu kaybın ortalama 19 yıl olduğu öngörülmüştür (4). 1990'dan itibaren, meme kanseri mortalitesinde, erken tanı ve tedaviye atfedilen istikrarlı bir azalma eğilimi olmasına karşın, 2018 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 920 kadının kaybedileceği tahmin edilmektedir (3). Ayrıca meme kanseri insidansı yaş ile artmaktadır (4). Meme kanseri 25 yaşından önce nadirdir (yaş özgül insidans oranı:1.5); sonra yavaş yavaş insidans artarken (yaş özgül insidans oranı 40-44 yaş:122,7) menopozdan sonra hızla artar (yaş özgül insidans oranı 45-49 yaş:188.4, 65-69 yaş:424) (4). Mamografik tarama için önerilen en erken yaş 40'tır (5).

Lezyonun saptanabildiği prelinik dönem "sojourn" zamanı olarak tanımlanır.(6) Asemptomatik ancak tespit edilebilir hastalık durumunda tarama testlerinin prelinik hastalığı belirleyebildiği bu süre hastanın özelliklerine ve tümörün histolojisine göre değişmektedir.(7)Ortalama "sojourn" zamanı 40-49 yaş arası 2-2.4 yıl iken 60-69 yaş arası 3.5-4.2 yıldır.(8) Ancak bir tarama programında semptom ortaya çıkmadan önce tarama ile kazanılan zaman ise "lead time" olarak bilinir. Ortalama "sojourn" zamanı tarama aralıklarını belirlemek için önemlidir. Ortalama zaman uzar ise aradaki kanserlerin (interval kanserler) sıklığı artar.(9)

Meme kanseri taraması, hastalık klinik belirti vermeden önce, dolayısıyla daha erken evrede hastalığı tespit etmek için kadınlarda periyodik olarak, birlikte ya da tek tek yapılan muayene ile görüntüleme yöntemlerinin kullanılması şeklinde uygulanır. Bir tarama programının başarısı randomize kontrollü çalışmalarda istatistiki olarak anlamlı oranda mortaliteyi azaltması ile değerlendirilir. Tıbbi literatürde

meme kanseri tarama yöntemleri konusundaki tartışmalar kadar tartışmaya yol açmış çok az sayıda konu bulunmaktadır. Bilimde tartışma genel olarak inovasyonu stimüle eder, ancak, mamografik tarama üzerindeki yoğun ve bölücü fikir ayrılıkları ters bir etki ile konu üzerinde ilerlemeyi engeller hal alabilmekte ve özellikle kadınlar için gerçekten kafa karıştırıcı sonuçlar doğurabilmektedir. Son 20 yıldır, bundan üç veya dört dekad önceki verilere dayanılarak, aynı iki soru üzerinde tartışma devam etmektedir. Bunlardan ilki tarama sıklığının yıllık veya iki yıllık olmasından hangisinin daha yararlı olduğu sorusu iken, diğeri ise kadının tarama programına 40 ya da daha ileri bir yaşta başlamasının daha uygun olduğudur. Tartışmanın büyük ölçüde devam etmesinin esas sebebi, tarama ile ilgili kararda güncel yaklaşımın bütün kadınların aynı tip meme kanseri için aynı riske sahip oldukları öngörüsünden hareket edilmesidir. Oysa ki bugün, meme kanserinin intra ve intertümöral heterojenitesinin hastalığın başlangıç, gelişim ve prognoz açısından belirgin kişisel farklılıklara yol açtığı bilinmektedir. Gerçekte, kanserler başlangıç zamanları, büyüme hızları ve metastaz olasılıkları açısından belirgin değişiklikler gösterirler. Tümör biyolojisinin hastalık prognozunda en önemli determinant olarak gösterildiği güncel yaklaşımda, kişiselleştirilmiş tedavi devri olarak tanımladığımız çağ, süregelen bu tartışmaları geride bırakıp, özgül bir tümör tipi için kadına özgül risk faktörleri temelli bireyselleştirilmiş tarama algoritmelerinin araştırılması ve elde edilecek sonuçlarla en iyi klinik uygulamaların dizaynı seçeneğini de sunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada geniş bir hasta grubunda mamografinin erken evre olguları saptamada en duyarlı yöntem olduğu gösterilmiştir.(10) Bugün mamografi tekniklerindeki gelişme lezyonların daha erken dönemde yakalanmasına olanak vermektedir. Dijital mamografinin, konvansiyonel mamografiye göre daha özgül ve duyarlı olduğu bilinmektedir.(11) Mamografi ile atlanan bazı lezyonlar, hem ultrason hem de magnetik rezonans ile ilave tarama yaparak saptanabilmektedir.

MAMOGRAFİK TARAMA

Tarama mamografisi meme kanseri ilişkili mortalitede azalmaya yol açması nedeniyle meme kanserinin erken tespiti için birincil modalite olarak görülmektedir. Mamografi kanseri klinik olarak ortaya çıkmadan 1.5-4 yıl önce tespit edebilmektedir. Veriler tarama mamografisinin meme kanserinden ölüm oranını azalttığını ve erken tedavi olanağını arttırdığını göstermektedir. 1980'lerle karşılaştırıldığında günümüzde metastatik meme kanserinden ölüm oranlarının yaklaşık 1/3 oranında olması mortalitedeki azalmanın taramadan çok meme kanseri tedavisindeki gelişmeye bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir (12-15)

Film Mamografi:

Film mamografi asemptomatik erken-evre meme kanserini kesin olarak tespit edebilmektedir. 2004-2008 yılları arasında, 18-80 yaş arasında yapılmış 1.8 milyon Birleşik Devletler tarama mammografi verisi incelendiğinde mamografinin duyarlılığının %84.4, özgüllüğünün ise %90.8 olduğu görülmüştür (16). Klinik olarak önemli soru ise tarama mamografisinin meme kanseri mortalitesini azaltıp azaltmadığıdır. 650,000 kadını içeren, mamografinin klinik meme muayenesiye birlikte veya izole uygulandığı, dokuz randomize kontrollü çalışmanın mortalite verileri incelendiğinde, tarama yapılmaması ile karşılaştırıldığında 40-69 yaş arası kadınlarda tarama mamografisinin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Yakın dönemli takip çalışmasının sonuçları ise tedavinin etkinleşmesinin mamografinin olası etkisini azalttığını vurgulayarak, mamografinin overdiagnoz etkisini sorgulamaktadır (17). 2012 tarihli randomize çalışmaların metaanalizinde kontroller ile karşılaştırıldığında tarama uygulanan kadınların meme kanseri mortalitelerinde %20'lik rölative risk azalması olduğu görülmüştür (18). Ancak, bu çalışmaların çoğunun onlarca yıl önce yapıldığı ve güncel protokollerle karşılaştırıldığında o dönemki meme kanseri tedavilerinin çok daha az etkin olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. En az 11 yıllık

takip süresine sahip tarama mamografilerini içeren orta ve üstü kalitede sekiz çalışmanın 2009 yılındaki sistematik derlemesinde meme kanser mortalite rölatif riski 39-49 yaş arasında 0.85 (95% CI 0.75-0.96), 50-59 yaş arasında 0.86 (0.75-0.99) ve 60-69 yaş arasında ise 0.68 (0.54-0.87) olduğu bulunmuştur (19). Diğer analizlerde de mamografik taramanın 40-49 yaş arasında kadınlarda meme kanseri mortalitesini azalttığı sonucuna varılmıştır (20-24). Ancak 2014 yılındaki uzun dönem takip çalışmasının sonuçları tedavinin etkinleşmesinin mamografinin mortalite üzerindeki etkisini azalttığı sorusunu gündeme getirdi (17). Kanada Ulusal Meme Tarama Çalışmasının 25 yıllık takip sonuçlarında 40-49 ve 50-59 yaş arası kadınların verileri toplanarak incelenince mamografik tarama uygulanan kadınların meme kanseri mortalitelerinde azalma olmadığı görüldü (17). Kümülatif meme kanseri mortalitesi mamografi ve kontrol kolunda benzer bulundu (hazard oranı 0.99, 95% CI 0.88-1.12). Çalışmanın 1980 yılında başlaması nedeniyle, adjuvan tedavinin henüz verilemediği çoğu diğer randomize çalışmadan farklı olarak, bu çalışmada meme kanseri tespit edilen hastaların çoğuna adjuvan tedavi uygulandığı bilinmelidir. Tarama testinin etkin olduğuna dair en önemli kanıt, testin randomize çalışmalarca hem tüm sebeplere, hem de hastalığa özgül mortalitede azalmaya neden olduğunun gösterilmesidir. Meme kanseri taramasının tüm sebeplere bağlı mortalitede istatistiksel olarak sınırdan da olsa azalmaya yol açtığı İsveç'ten dört randomize çalışmanın analizinde gösterilmiştir. Dört çalışmada 247100 kadın medyan olarak 15.8 yıl takip edilmiş, yaşa göre düzeltilmiş total mortalite rölatif riski 0.98 (95% güven aralığı 0.96-1.00) olarak bulunmuştur (20). Bu çalışmalarla ilgili bazı çelişkiler mevcuttur. Tarama ile ilgili çoğu randomize çalışmadan elde edilen veriler tamoksifen veya aromataz inhibitörleri gibi güncel olarak kabul edilen adjuvan tedavi protokollerinin öncesine ait olup, 1990'dan bu yana meme kanseri mortalitesindeki %30'luk azalmanın ne kadarının taramaya, ne kadarının ise tedavideki iyileşmeye ait olduğu belirsizdir. Ayrıca, bu çalışmalar meme görüntülemesindeki gelişmeden de yoksun olup tarama ekran-film teknikleri ile uygulanmıştır. Dikkatli randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarının halka açık bir şekilde replike edilip, edilmediği de belli değildir (25). Bir derlemede çalışmalardaki mortalite sonuçlarının ölüm sebebi açısından kör olarak değerlendirilmemesinin tarama lehine bias oluşturabileceği kaygısı da dile getirilmiştir (26). Yakın dönemli randomize çalışma yokluğu nedeniyle bu sorular modelleme ve gözlemsel çalışmalar ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Yedi farklı istatistiksel model kullanılarak elde edilen sonuçlarda, meme kanseri mortalitesinde mamografik taramaya atfedilen genel azalma oranı öngörüsü %28-65 (medyan %46) olarak bulunmuş, geri kalan ise adjuvan tedaviye bağlanmıştır (27). Bu sonuç meme kanseri mortalitesinde Birleşik Devletlerde taramaya bağlı azalmanın %10 olduğunu önermekte ve diğer randomize çalışmalarla karşılaştırıldığında bu oranın daha düşük olduğu göstermektedir. Norveç'te yapılan bir kohort çalışmada ise 50-69 yaş arası kadınlarda tarama ile birlikte multidisipliner meme kanseri takımınca sağlanan servisin tarama grubunda meme kanseri mortalitesinde %10'luk rölatif azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (28). Norveç'ten gelen diğer bir kohort çalışmada ise tarama için çağrılan veya çağrılmayan kadınların 20 yıllık (1995-2005) düzeltilmiş mortalite verileri incelendiğinde çağrılan kadınlarda meme kanserinden ölüm daha az görülürken, tarama yapılan her 10.000 kadında meme kanserine bağlı 27 ölümün önlendiği tahmin edilmiştir (29). Hollanda'lı kadınları içeren bir vaka kontrol çalışmasında ise 49-75 yaş arasında meme kanseri nedeniyle ölen kadınlar kendi yaş ve mamografi için davet edilen kadın kontrollerle eşleştirilmiş karşılaştırmasında meme kanseri nedeniyle ölen kadınların daha az oranda mamografiye sahip olduğu bulunmuştur (OR 0.51, 95% CI 0.40-0.66) (30). Birleşik Devletlerde daha önce yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ise meme kanserinden ölen kadınlar yaş ve meme kanseri riski için eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında taramanın faydası (klinik meme muayenesi ve mamografi) için istatistiksel fark görülmemekle birlikte, yüksek riskli kadınlarda taramanın faydası yönünde bir trend olduğu bildirilmiştir (31). 2014 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), 16 ülkenin temsilcisi ile meme kanseri taraması ile ilgili 20 kohort ve 20 vaka kontrol çalışmasının kanıtlarını inceledi (32). 50-69 yaş arası tarama mamografisi için davet edilmiş kadınlarda meme kanseri ölüm riskinde ortalama %23'lük azalma olduğu,

40-49 yaş için verilerin kısıtlı olması nedeniyle meme kanserinden ölüm riskindeki azalmanın daha sınırlı olduğu bildirildi. IARC, 50-69 yaş arası kadınların organize mamografik tarama programlarına davet edilmesinin net bir fayda sağladığını, ancak diğer yaş guruplarında etkinliği ile ilgili yeterli kanıt olmadığı sonucuna vardı (32). Film mamografik taramanın incelendiği sistematik derleme ve kontrollü çalışmalar 40-69 yaş arası kadınlarda uzun dönemde meme kanseri mortalitesini %15-20 oranında azalttığını göstermektedir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunun 1990'dan önce başlaması o dönemde modern tedavi ve güncel görüntüleme teknolojisinin olmaması nedeniyle sonuçlarının güncel ayrıcalıkları yansıtmadığı kaygılarını doğurmaktadır. Daha güncel modelleme ve toplum çalışmaları meme kanseri taramasının geçmişe göre etkinliğinin daha az olmasını tedavi etkinliğinin artmasına bağlamakla birlikte çoğu inceleme görüntülemedeki gelişimi göz ardı etmektedir.

Tüm Alan Dijital Mamografi:

Tüm alan dijital mamografi geleneksel film mamografiye benzer bir inceleme olup görüntünün elektronik bir detektör ile yakalanıp bilgisayara depolanmasını içerir (33). Çeşitli çalışmalarda dijital ve film mamografi arasında kanser tespit oranları açısından küçük farklar bulunmuştur (34-39). Bu konudaki en geniş çalışma Dijital Mamografik Görüntüleme Tarama Çalışması (DMIST) olup film ve dijital mamografinin genel tanısal aküritesinin benzer olduğu, ancak dijital mamografinin 50 yaş altı kadınlar, premenapozal ve perimenapozal kadınlarla yoğun meme yapısına sahip kadınlarda daha kesin sonuç verdiği bildirilmiştir (40). Dijital mamografi; 50 yaşın altındaki kadınlarda film mamografiden daha fazla meme kanseri tespit etmekle birlikte, bu popülasyon için yalancı pozitifliğinin daha yüksek olduğu bilinmelidir (41).

Mamografik tarama için çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve meta analizler yapılmıştır.(42-51) Bu çalışmalar ile ilgili veriler Tablo 22-1'de özetlenmiştir. Bu çalışmalardan 3 tanesinde mortalitede azalma istatistiki olarak anlamlı iken Kanada'da gerçekleştirilen "National Breast Screening Study-2 (NBSS-2)"de ise mamografinin yararı gösterilememiştir. (49) Bu çalışmalar kullanılan cihazların kalitesinin yetersizliği, çalışmalarda her meme için tek görüntü alınmış olması, hastaların uyumsuzluğu, kontrol gurubu oluşturmadaki başarısızlık, tarama aralıklarındaki uzunluk ve yetersiz tarama tekrarı nedeniyle bugün için beklenen yarara göre daha başarısız sonuçlar göstermektedir.

Tablo 22-1: Mamografik Tarama ile İlgili Meta-Analizler

Çalışma	Yaş	Mamografi Sıklığı (ay)	Mamografik Görüntü Sayısı	Tarama Tekrarı	Takip Süresi (yıl)	Mortalite Azalma (%)
HIP	40-64	12	2	4	18	23
Malmö	45-69	18-24	1-2	5	12	19
Edinburgh	45-64	24	1-2	4	14	29
Two-county	40-74	24	1	4	20	32
Stockholm	40-64	28	1	2	8	20
Gothenburg	39-59	18	2	5	12-13	23
CNBSS1	40-49	12	2	4-5	11-16	-7
CNBSS2	50-59	12	2	4-5	13	-2
UK Age Trial	39-41	12	1	—	10	17

Yaş Gruplarına Göre Tarama

“Health Insurance Plan of New York (HIP)” çalışması 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalite oranının- da çalışma grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı fark saptarken; 40-49 yaş grubunda böyle bir fark olmadığını 7-8 yıllık takip sonrası göstermiştir.⁴² Bir başka çalışma ile araştırmacılar bu yaş grubunda olup HIP çalışmasına katılan hastalarda %24 mortalite azalması bildirmişlerdir.⁵² 1993 yılından beri yukarıda Tablo 22-1’de gösterilen çalışmalar ile ilgili çok sayıda meta analiz yapıldı. 1992 yılında 7 yıllık izlem sonrası “National Breast Screening Study-1 (NBSS-1)” ile 40-49 yaş arası kadınlarda taramanın yararına ait herhangi bir kanıt ortaya konamadı.⁴⁹ Bu çalışma dışında tüm çalışmalar için Smart ve arkadaşları 40-49 yaş grubunda mortalitede %23 anlamlı azalma bildirdi.⁵³ 1996’da İsveç’den yapılan bir randomize olmayan toplum tabanlı çalışma da 7 yıllık sağkalım 50 yaş altı ve üstü kadınlarda karşılaştırıldığında %92’ye karşın %87 olduğu için 50 yaş altında taramayı desteklemiştir.⁵⁴ 1997’de yapılan bir meta-analizde ise 40 yaşından itibaren tarama mamografisine tabi tutulan hastalar için NBSS-1’de dahil olmak üzere yukarıdaki çalışmalar incelendiğinde %18, beş İsveç çalışması incelendiğinde %29 mortalite azalması bildirilmiştir.⁵⁵ Taramanın 39-49 yaş grubunda gerçekleştirildiği Gothenburg çalışması ile mortalitede %45, 45-49 yaş grubunda yapılan Malmö, İsveç çalışması ile %36 mortalite azalması bildirilmesi yeni meta-analizlere gereksinimini ortadan kaldırmıştır.^{56,57}

Dijital Tomosentez

Meme tomosentezi, dijital mamografinin hareketli x-ışını kaynağı ve dijital detektör şeklindeki modifikasyonu ile üç boyutlu görüntü sağlar. Birleşik Devletler’de meme kanseri taramasında kullanılması mamografi ile kombine kullanılması halinde onaylanmıştır (58). Tek başına dijital mamografi ile karşılaştırıldığında, tomosentez ile birlikte mamografi kanseri tespit oranlarını orta düzeyde arttırmakta ve yalancı pozitiflik nedeniyle olan tekrar çağırma oranını azaltmaktadır (59-61). Meme kanseri mortalitesi üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Dijital mamografi (n=281,187) ile dijital mamografiye tomosentezin eklendiği hastaların (n=173,663) incelendiği retrospektif çalışmada tomosentez eklenmesinin pozitif prediktif değerinin geri çağırma için %4.5’ten %6.4’e yükselttiği, biyopsiyi ise % 24.2’den %29.2’ye çıkarıldığı gösterilmiştir (61). Diğer bir prospektif karşılaştırmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (60). Bir simülasyon model çalışmasında ise iki yılda bir yapılan kombine tomosentez ve mamografi taramasının iki yıllık sadece mamografi ile karşılaştırıldığında 50-74 yaş arası yoğun meme yapısına sahip kadınlarda daha maliyet etkin olduğu gösterilmiştir (62). Mamografiye tomosentez eklenmesi rasyasyon dozu ve okuma zamanını arttırmaktadır. Ancak yeni teknikler tomosentez için gereken radyasyon dozunu kaydadeğer ölçüde azaltmaktadır.

NCCN rehberi güncellenerek meme kanseri için ortalama riske sahip bir kadında 40 yaşından başlayarak yıllık tomosentez ile taramanın göz önünde bulundurulması önerilmektedir (63). Ortalama riske sahip bir kadında tomosentez ile tarama başladığında ek diğer tarama yöntemlerine gerek yoktur. Yoğun meme yapısına sahip kadının tomosentez ile tarama imkanı varsa, bazı yazarlar, standart yaklaşım bu olmasa da, tomosentezin standart mamografiye tercih edilebileceğini önermektedir, ancak günümüzde çoğu merkezde tomosentez imkanı olmayıp, olsa da sigorta tarafından

karşılanmamaktadır. Yoğun meme yapısına sahip kadınlarda, tomosentez ve dijital mamografiyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışma olmamasına karşın klinik çalışmalar dijital mamografi ile karşılaştırıldığında tomosentezin kanseri tespiti için benzer veya daha yüksek sensitiviteye ve tarama mamografisine göre daha düşük geri çağırma oranına sahip olduğunu göstermektedir (64-71). Yoğun meme yapısına sahip 2600 kadını inceleyen prospektif gözlemsel çalışmada üç boyutlu mamografinin yoğun meme yapılı her 1000 taramada ilave 5.4-6.2 kanser vakası tespit ettiğini göstermiştir (72). Güncel veriler tomosentezin en önemli etkisinin yoğun memede yalancı pozitiflik oranlarını düşürmesi ve heterojen yoğun memeli kadınlarda kanseri tespit oranını arttırması olabileceği üzerinde yoğunlaşmıştır (67,69,73,74). Asemptomatik, yoğun memeli, dijital mamografisi negatif olan 3200 kadına yapılan tomosentezde her 1000 taramada ilave dört meme kanseri tespit edildiği (95% güven aralığı, 1.8-6.2) bildirilirken, ultrason daha fazla okült kanseri tespit etmekle birlikte (1000 taramada ilave 7.1 vaka, 95% güven aralığı 4.2-10.0), yoğun meme yapısına sahip kadınlarda tespit edilen kanserlerin yarısından fazlasının tomosentez ile tespit edilebileceği bildirilmiştir (74). Bu çalışma grubundaki kadınların risk profilleri bilinmediğinden sonuçları genelleştirmek veya belirli bir popülasyona atfetmek mümkün değildir.

Ultrason ile Tarama

Mamografinin duyarlılığı memenin radyografik dens yapısı ile ilişkili olarak %48-98 arasında değişmektedir. Bu durumda eskiden beri ultrason (US) mamografide kolay ve tam olarak gösterilemeyen lezyonları ayırt etmek ya da dens fibroglandüler özellik taşıyan bir memeden daha kaliteli görüntü elde edebilmek için kullanılmaktadır (75-77). Ultrason ile tarama yeni bir kavram değilse de klinik olarak okült ve mamografik olarak gösterilen lezyonların ancak 2/3'ü ultrason ile gösterilebilmektedir (78). Ultrasonografinin tarama programlarında mortalite üzerine etkisi ile ilgili randomize çalışma yoktur. US, meme kanseri taramasında öncelikle pozitif olguların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Yüksek riskli olgularda mamografiyle birlikte US kullanımı ile ilgili çalışmalardan kanıt değeri en yüksek olan çalışma ACRIN çalışmasıdır (79). Bu çalışmada 2809 yüksek riskli yoğun meme dokusu olan kadına mamografi ile beraber US inceleme yapılmıştır. Toplam 40 kadına meme kanseri tanısı konmuş olup bunların 8'i US ve mamografi ile 12'si yalnızca mamografi ile 12 si US ile tanı almış, 8 olguda iki yöntemde başarılı olamamıştır. Doğruluk mamografi için %78, mamografi ve US için %91'dir. Özgüllük sadece US için %91.8 iken kombine kullanımda %89.4 olarak rapor edilmiştir. US eklenecek 1000 kişide 1.1-7.2 daha çok kanser yakalanabilir ancak yanlış pozitiflik oranı artmaktadır. US'nin mortaliteye katkısı bilinmemektedir. US taramada yarattığı güçlüklerden biri kişiye dayalı bir inceleme olması ve kriterlerinin üniform olmamasıdır. Genelde çalışmalarda hasta grupları heterojendir ve uzun dönem takip sonuçları yoktur. US incelemelerde biyopsi oranı artmaktadır. Mamografi ile biyopsi %1-2 istenirken, US ile %2.3-4.7 arasında bildirilmektedir. Pozitif Öngörü Değeri mamografide ortalama %38 US de ise %10.3 olarak bildirilmektedir (79,80). Maliyet etkinliği belli değildir ve toplum tarama programlarına tek başına uygulanması için yeterli veri yoktur. US ile taramada gerekecek ekstra zaman da maliyet açısından dikkate alınmalıdır. Örneğin ACRIN çalışmasında bilateral US ile değerlendirme için ortalama 19 dakika gerektiği bildirilmiştir. Buna rağmen yoğun meme yapısına sahip yüksek riskli kadınlarda mamografinin yetersiz performansı yüzünden yüksek duyarlılık sağlamak için mamografi ile birlikte US'nin kullanımı yüksek yanlış pozitiflik oluşmasına rağmen önerilmektedir (81). Ultrason; tarama mamografisinde anormallik olması durumunda tanısız takipte önemli rol oynar. Mevcutsa renkli Doppler ultrason meme kitlelerinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir (82). Ancak dopplerde akım olmaması malignite

ihtimalini dışlamaz. Ultrason ayrıca biyopsi ve diğer girişimsel işlemler için rehberlik eder. Gebe ve fokal meme belirti veya bulgusu olan 30 yaş altı kadınlarda ilk basamak görüntüleme modalitesidir. Fokal meme bulgusu olan 30 yaş altı kadınların incelendiği retrospektif çalışmada malignite açısından ultrasonu sensitivite ve negative prediktif değerinin %100 olduğu bulunmuştur (83). Ultrason meme kanserinin lokal genişliğinin değerlendirilmesinde de değerlidir. Mamografik olarak tespit edilmiş meme kanserlerinde ultrason aynı memede ilave kanserleri göstererek vakaların %18'ine kadarında cerrahi yönetimi değiştirebilmektedir (84-86). Yeni tanı almış meme kanserinde veya şüpheli mamografik bulgular varlığında aksilla incelenerek metastaz şüpheli aksiller lenf nodlarının tespiti için noninvaziv bir metot sağlar. Malignite kongfirmasyonu veya dışlanması amaçlı ultrason rehberlikli ince veya kalın iğne biyopsileri sayesinde neoadjuvant kemoterapi, aksiller diseksiyon veya sentinel lenf nodu biyopsisi kararı verilebilir.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile Tarama

Meme MRG'nin meme kanserini saptamada duyarlılığı %94-100, özgüllüğü ise %37-97 arasında olarak bildirilmiştir (87). MRG bulgularına dayanarak biyopsi yapılan kadınların %24'ünde meme kanseri saptandığı bildirilmiştir (88). MRG kullanılarak yapılan taramalarda okkült lezyonlar gösterilebilse de, fiyat, kontrast kullanımı gerekmesi, pacemaker kullananlar gibi kullanımının sınırlandığı hastaların olması ve diğer yöntemlerle görüntülenemeyen lezyonlarda biyopside güçlük gibi nedenlerle yakın zamana kadar meme MRG'si sınırlı olarak kullanılırken artık aşağıda sıraladığımız yüksek riskli gruplarda kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. 1990'larda BRCA1 veya BRCA2 geni taşıyıcıları ya da yaşam boyunca %20-25 meme kanseri gelişme riski bulunan kişilerde meme MRG'nin mamografiye üstünlüğünü ele alan yapılan nonrandomize çalışmalara dayanarak ACS ve "European Society of Breast Imaging" yaşam boyu riski %20-25 olan hastalarda MRG ile taramayı önermiştir(89,90). MRG'nin kullanımının önerildiği gruplar (Tablo 22-3):

1. Kişisel meme kanseri öyküsü;
2. Radyal skar, in situ karsinoma ya da atipik duktal hiperplazi gibi bir meme biyopsisi öyküsüne;
3. Mediyastinal ışınlama öyküsü;
4. Ailesel meme ve/veya ovaryan kanser öyküsü olanlardan oluşmaktadır.

Bu gruplarda, sadece son grup için kanıta dayalı prospektif çalışma söz konusu ise de, bunlar da mamografik ve ultrasonografik olarak lezyon saptanamadığında MRG başarıyla kullanılmaktadır(91,93). Ailesel ya da kalıtsal meme kanseri için tarama güç bir iştir. Çünkü ailesel meme kanseri kişinin yaşamında erken gelişen bir durumdur; dolayısı ile, tarama meme yoğunluğunun yüksek olduğu 30 yaş ya da daha genç yaşlarda başlatılmalıdır. Bu grup genç olgularda memenin yoğun yapısı lezyonların saptanmasını güçleştirecektir. Ayrıca genetik mutasyonlara bağlı olgularda nadiren mikrokalsifikasyon gibi tanı koydurucu bulgulara rastlanır. Böyle olgularda kanserin fibroadenom gibi benign natürdeki lezyonlardan mamografi ve USG ile ayırımını yapmakta güçlük yaşanabilir (94,96). Bu duruma ilaveten ailesel meme kanseri olgularında lezyonların saldırgan biyolojik davranışları nedeniyle tarama aralıklarının kısa tutulması gerekmekte ve taramaya erken başlamak gerektiği için yaşam boyu doz birikimine karşın özellikle BRCA1 mutasyonlu olgularda iyonize radyasyonun son derece özenli kullanımı öğütlenmektedir. Tüm bu öğeler, ailesel meme kanseri mamografik taramasında başarı oranını etkileyecektir. Ailesel meme kanserli olgularda mamografik tarama sonuçlarında duyarlılığının düşük

oluşu ve interval kanser oranı (%43-60) uyarıcı olmuştur. MRG'nin rolünü değerlendiren tek ya da çok merkezli birkaç prospektif çalışma aynı anda yürütülmüştür. Tüm bu çalışmaların sonuçları, MRG ile taramada kullanıldığında kanserde erken tanının kolaylaştığı sonucu ile uyumludur. Bu çalışmalarda kanserler, duyarlılık oranları %79-98 arasında değişmek üzere prognostik olarak arzulanan bir evrede tanınmıştır (97). Sonuç olarak, MRG günümüzde ailesel meme kanseri kuşkusu olan kadınlarda tarama programının bütünüyle bir parçası olarak kabul edilmektedir. Taramada MRG için bazı çalışmalarda yüksek oranda yanlış pozitif tanı bildirilmiştir. Warner ve arkadaşlarınınca yapılan çalışmada ilk yılda yanlış pozitifliğin yüksek olmasını deneyimsizlikle açıklamıştır (98). Bir çalışmada MRG'de yanlış negatif olan ama yalnızca mamografik anormalliklere dayanarak tanınan meme kanserleri olduğu iddia edilmiş olsa da bu diğer çalışmalarla teyit edilmemiştir. Günümüzde yüksek riskli kadınlar için taramada mamografi ilk seçenektir (99). Burada tek istisna, mamografide duyarlılığın düşük olduğu BRCA1 mutasyonu belirlenmiş olgulardır. Yine de yüksek riskli olgularda mamografi ve MRG'nin birlikte kullanımının daha doğru değerlendirme olanağı verdiği gösterilmiştir (100). MRG silikon implant rüptürü için ultrasondan daha üstün olmakla birlikte ultrason çok daha kolay ulaşılabilir. MRG kontrendikasyonu olan implantlı kadınlarda veya MRG yoksa implantın değerlendirilmesi için ultrason uygundur. Silikon implant kapsülün bütünlüğünün değerlendirilebilmesi için kullanılabilir. Çevre meme dokuya silikonun sızması tipik kar fırtınası (snowstorm) görüntüsü oluşturur (101,102). Benzer şekilde intrakapsüler rüptür ultrasonda tipik merdiven basamağı (stepladder) görüntüsünü oluşturur (103). Prospektif ve retrospektif çalışmalar yüksek riskli kadınlarda invaziv meme kanseri tespitinde taramada MRG'nin mamografiden daha duyarlı ancak daha az özgül olduğunu göstermektedir (104-112). Yüksek riskli kadınlarda taramada MRI ve mamaografinin test performansını karşılaştıran 11 çalışmanın metaanalizinde ortalama veya medyan yaşı 40-47 olan meme kanseri için %2lik prevalansla çok yüksek riskli kadınlarda MRI'nin sensitivitesi mamografiden yüksek (0.77 vs 0.39) spesifitesi ise daha düşük (0.86-0.95) olarak bulunmuştur (113). Amerikan Kanser Derneği (ACS) sadece meme yoğunluğunun taramada yandaş olarak MRG kullanımını önermek konusunda destekleyici veya karşı koyucu yeterli veri bulunmadığı ve ayrıca yoğun meme yapısı olan kadınlarda MRG'nin yüksek yanlış pozitiflik nedeniyle gereksiz biyopsilere olası overdiagnoza yol açma endişesini vurgulamaktadır (89,114). Düşük veya ortalama meme kanseri riski taşıyan kadınlarda yandaş olarak tarama mamografisi kullanımını ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Negatif mamografi sonrası MRG'nin duyarlılığı %75-100, özgüllüğü %78-94 ve pozitif prediktif değeri ise %3-33 olarak bildirilmektedir (115). ACRIN 6666 çalışmasında BRCA mutasyonu veya meme kanseri olmayan kadınlarda üç kere negatif mammogram ve ek olarak iki yıldan uzun süreli ultrason varlığında meme MRG'nin 334 hastada ilave olarak altı invaziv meme kanseri tespit edilmiştir (113). Bu veriler yoğun meme yapısında negatif mamografi varlığında ilave ultrasonun ek malignite tespit edemediği ancak yalnızca pozitiflik oluşturduğu, dolayısıyla negatif mamografi sonrası ilave olarak tarama amaçlı MRG yapılan hastalara tarama ultrasonu yapılmamasını önermektedir. Yoğun meme yapılı kadınlarda negatif mammogram varlığında ilave tarama MRG kullanılmasını inceleyen geniş uluslararası çalışmaya (DENSE trial) 2019 yılına kadar hasta kabulü devam etmektedir (116). MRG'nin geniş kullanımı yüksek maliyet, genel olarak yaygın bulunmaması ve kontrast maddeye karşı reaksiyon olasılığı nedeniyle sınırlı olduğu da unutulmamalıdır.

Tablo 22-3: Mamografiye Ek Olarak Meme MRG ile Tarama Önerileri

Kanıt dayalı yıllık MRG tarama önerileri

- BRCA mutasyonu
- Test ile gösterilmemişse de 1. derece akrabaları BRCA taşıyıcısı
BRCAPRO'ya ya da aile öyküsünü dikkate alan diğer modellerle göre
- Yaşam boyu riski %20-25 olanlar

Uzman uzlaşısı görüşlerine dayanan yıllık MRG tarama önerileri

- 10-30 yaşları arası toraksa radyoterapi öyküsü
- Li-Faumen sendromu ve 1. derece akrabaları
- Cowden ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu ve 1. derece akrabaları

MRG ile tarama için kanıt değeri düşük öneriler ya da karşıt görüşler

- BRCAPRO'ya yada aile öyküsünü dikkate alan diğer modellerle göre yaşam boyu riski %15-25 olanlar
- Lobüler karsinoma in situ veya atipik duktal hiperplazi
- Mamografide heterojen ve çok dens meme
- Meme kanseri öyküsü olan kadınlar

Uzman uzlaşısı görüşlerine dayanan MRG tarama karşıtı öneriler

- Yaşam boyu riski %15'de az olanlar

Saslow D, Boates 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; 57:90-104.

Deneyisel Tarama Teknikleri

Proteomic teknolojileri kullanarak meme kanseri için güvenilir serum belirteçleri tespiti konusunda aktif araştırmalar sürmektedir (117). Meme kanseri patogenezi epigenetik değişikliklerin yardımcı olduğuna dair artan kanıt düzeyine karşın güncel olarak klinik kullanıma hazır bir tarama testi bulunmamaktadır.

RİSK TEMELLİ TARAMA

Taramanın en değerli olduğu hastaları meme kanseri gelişme ihtimali yüksek olanlar ile erken tedavinin mortaliteyi azaltma adına daha etkin olduğu hastalar oluşturmaktadır. Bu nedenle hastanın meme kanseri gelişimi için riskinin belirlenmesi taramanın modalite ve sıklığına karar verilmesinin yanında genetik test için yönlendirilme veya kemoprevensiyon ve profilaktik cerrahi gerekliliğinin belirlenmesi adına da önem arz eder. Riskin belirlenmesi: Risk kategorisinin tespitinde ilk basamak major risk faktörlerinin belirlenerek ortalama riske sahip büyük çoğunlukta kadınlar ile orta ve yüksek riske sahip daha nadir grubun belirlenmesidir. Risk kategorileri meme kanseri nedeniyle ölüm riski değil hayat boyu meme kanseri tanısı riski doğrultusunda belirlenmiştir. Her bir risk kategorisinde hayat boyu meme kanseri geliştirme riskinin kesin oranlarının belirli bir standardizasyonu olmamakla birlikte, genel olarak ortalama (%15'den az), orta (yaklaşık %15-20) ve yüksek (%20'den fazla) hayat boyu risk olarak tanımlanır.

Risk kategorisini tespitte hastasının hikayesine dayanılan major risk faktörleri içinde kendisinde meme, over veya peritoneal (tuba dahil) kanser hikayesi, ailede over, periton (tuba dahil) veya meme kanseri hikayesi, genetik yatkınlık (BRCA veya diğer genetik belirteç pozitifliği) ve 10-30 yaş arasında göğüs duvarına radyoterapi hikayesi sayılabilir. Bu risk faktörlerine sahip olmayan kadınlar ortalama risk olarak değerlendirilir (118,119). Çoğu kadın bu kategoride yer alıp bu grupta hayat boyu tahmini meme kanseri tanısı riski ortalama olarak %12.4'dür. Bu hastaları bu riskin tanısı riski olduğu meme kanserinden ölüm riski olmadığı konusunda bilgilendirmek önemlidir (120).

Düşük Riskli Kadında Tarama:

Yaş ilişkili tarama yaklaşımı: Kadınların çoğu düşük riske sahiptir (hayat boyu riski %15'ten küçük). Meme kanseri insidansı 40 yaşın altında oldukça düşük olup yaşlanma ile birlikte artar. Ayrıca mamografinin sensitivite ve spesifitesi de yaş bağımlı olup yaşlı kadınlarda gençlerde daha yüksektir (121,122). 40 yaş altı düşük riskli kadınlarda tarama önerilmez. 35-39 yaş arası yaklaşık 73 bin kadının tarama mamografi sonuçları değerlendirildiğinde pozitif prediktif değer sadece %1.3 olduğu görülmüştür (123). 40-49 yaş arasında düşük riske sahip bir kadında taramaya 40 yaşından itibaren hasta ve tercihi doğrultusunda yıllık veya iki yıllık periyotlarla devam edilebilir. 10 yıl içinde tarama yapılan 10.000 kadının verilerini inceleyen randomize çalışmaların sistematik derleme ve metaanalizinde üç meme kanserinden ölümün önlenemediği görülmüştür (124). Mamografinin genç kadınlarda sensitivitesi düşüktür. 40'lı yaşlardaki kadınlarda mamografinin tahmini olarak yaklaşık %73 meme kanserini tespit ederken, 60'lı yaşların başındaki kadınlarda %85 oranında meme kanserini tespit eder (125). Dünya genelinde rehberler 40-49 yaş grubu düşük riskli kadınlarda tarama başlangıcına başlama ve sıklık açısından farklı önerilere sahiptir. Örneğin, Amerikan kanser derneği (ACS) mamografinin 45 yaşında başlamasını 55 yaşa kadar yıllık sonrasında her iki yılda bir yapılmasını önermektedir (126). 50-74 yaş arasında düşük riske sahip bir kadında mamografik tarama önerilmektedir. Önceki tarama ile daha sık meme görüntülenmesi önerilecek bir bulgunun olmaması durumunda iki yıllık periyotlar önerilebilir. Son 50 yıl içindeki multiple randomize çalışmaların sistematik derlemelerinde 50-70 yaş arasında kadınların mamografik taramasının meme kanser mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu sonuçların eski mamografi görüntüleme tetkikleri ve güncel meme kanseri tedavi protokollerini içermemesi sonuçların prediktif değerinin sınırlı olmasına yol açabilecek bir factor olarak göz önünde bulundurulmalıdır. 2016 yılındaki tarama mamografilerinin sistematik derlemesinde mamografinin 50-59 yaş arasında meme kanseri mortalitesinin rölatif oranını azalttığı ile ilgili düşük kalitede kanıt olduğu görülürken, 60-69 yaş için daha anlamlı bir azalma gösterilmiştir (124). Düşük riskte rutin tarama mamografisi 50 yaş ve üzerinde rutin olarak tüm uzmanlar tarafından önerilirken, çoğu taramanın en az 74 yaşına kadar sürdürülmesini önermektedir. Ancak mamografi sıklığı konusunda farklı görüş ve öneriler mevcuttur. 75 yaş ve üzerinde tarama yaşam beklentisi 10 yıldan yüksek kadınlarda önerilmektedir. Taramayı kabul eden kadınlarda iki yıllık periyotlarla uygulanabilir.

Düşük riskli kadınlarda mamografi meme kanser taramasının primer modalitesidir. Meme kanseri mortalitesini azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte mamografinin meme kanserini

%20 kaçırabildiği de bilinmelidir (127). Premenapozal kadınlarda mammogram menstrual period döneminde daha ağırlı olması ve sensitivitenin azalması nedeniyle çekilmemelidir. Karşılaştırma amaçlı mevcutsa mutlaka önceki mamogramlar getirilmelidir. Mamografi sıklığı olarak ortalama riske sahip bir kadında iki yılda bir yapılan mamografik taramanın meme kanseri mortalitesini azalttığı bulunmuştur. 10 yıllık kümülatif yalancı pozitiflik ve biyopsi oranlarının iki yılda bir yapılan mamografide yıllık ile karşılaştırıldığında daha kabul edilebilir olduğu da gösterilmiştir (120,128).

Orta Riskli Kadında Tarama

Orta riskli kadınlarda (hayat boyu meme kanseri riski yaklaşık %15-20), birinci derece akrabada meme kanseri hikayesi olan ancak bilinen genetik sendromu bulunmayan kadınlarda mamografik tarama yaşı ve sıklığı ortalama riske sahip kadınlarla benzerdir. Premenapozal meme kanseri tanısı almış birinci derece akraba mevcudiyetinde daha erken yaşta taramaya başlanması da önerilebilir. Genetik sendromu olan kadınlarda meme kanseri aile hikayesi olan genç kadınlarda mortalitenin azaltılmasında mamografi etkinliğini gösteren randomize prospektif kontrollü çalışma yoktur. Modere risk varlığında mamografiye ilave olarak MRG veya ultrason ile ilgili kararda hastanın bilinen riskleri varlığında tercih adına hasta ile görüşmek önerilmektedir.

Yüksek Riskli Kadında Tarama

Yüksek riskli kadınlarda tarama için ise yıllık mamografi ve ilave olarak yıllık MRG'nin 6 ay aralıklı olarak uygulanması, MRG yapılamayan kadınlarda ise tarama ultrasonu kullanılması önerilmektedir.

Özel Durumlarda Tarama

Yoğun Meme Yapısı

Mamografi kanser tarama programlarında meme kanserinden ölümü azalttığı gösterilmiş en önemli modalite olmakla birlikte, en iyi şartlarda dahi %20 vakayı atlayabilmektedir (129). Mamografinin sensitivitesi, özellikle geçmişte kullanılan analog film teknikleri ile meme dansitesi ile ters orantılı olarak koreasyon gösterir (130). Bazı meme kanserleri mamografik olarak okült olup muayene veya diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilirler. Mamografik olarak okült kanserlerin ilave görüntüleme yöntemleri ile tespitinin yarar veya zararı konusunda kesin veri bulunmamaktadır. Tarama mamografisi yapılan hastaların yaklaşık yarısında yoğun meme yapısı mevcuttur (131). Yoğun meme yapısında negatif mammogram varlığında bir kadına ilave görüntüleme yapılmasının potansiyel olarak yanlış pozitif sonuçları olması sebebiyle eşlik eden anksiyete ve biyopsi ihtiyacı gibi sonuçlar doğurması ve bu gibi tarama programlarının meme kanser mortalitesini etkisi ile ilgili veri olmaması nedeniyle kokuyla ilgili kesin öneri bulunmamaktadır. Taramada ilave ultrasonografi yapılmasının yoğun memede mamografik olarak okült kanseri tespit ederek erken tanı sağlamak gibi bir yararı olmakla birlikte, bu ek tarama testinin yalancı pozitif sonuçlar sebebiyle getireceği riskler de mevcuttur.

Mamografiye ilave olarak kullanıldığında, ultrason, taramanın duyarlılık, ve özgüllüğünü azaltma, biyopsi oranını, benign meme biyopsi sonuç oranını ve hasta endişesini arttırma pahasıyla yükseltmektedir. Ultrason ile tespit edilen kanserlerin büyük çoğunluğu nod negatif olup, yaklaşık %88-93'ü invaziv tümördür (132-135). Mamaografik taramaya ultrasonun eklenmesinin meme knaser motralitesini azalttığı henüz gösterilmemiştir (136). Bugüne dek ortalama riske sahip bir kadında mamografik tarama ile ilave ultrasonu karşılaştıran randomize prospektif bir çalışma yapılmamıştır (137). Yoğun memede tarama amacıyla ilave olarak ultrasonografik inceleme yapılmasıyla ilgili çalışmalardan ilki Amerikan Radyolojik Görüntüleme Kolejinin ACRIN 6666 geniş prospektif çok merkezli çalışması olup, yüksek riskli asemptomatik ve mamaografide heretojen yoğun meme yapısı tespit edilmiş ve meme kanseri için ilave olarak bir risk faktörü taşıyan kadınlara ultrasonun tanısasal katkısı incelenmiştir (79). Ultrason deneyimli radyologlarca uygulanmış ve ultrasonun her taranan 1000 kadında ek olarak 4.3 kanseri tespit ettiği ancak yalancı pozitiflik oranını da arttırdığı, sadece mamografinin pozitif prediktif değeri %22.6 iken ultrason birlikteliğinde bunun %11.22'ye gerilediği bulunmuştur. Diğer bir takip çalışmasında ise yandaş ultrasona rağmen kanserlerin %18-22'sinin tespit edilemediği görülmüştür (134). Farklı kanser risk faktörü bulunan popülasyonları içeren ultrason tarama çalışmalarının sistematik derlemesinde ultrasonun her 1000 inceleme için ek olarak 0.3-7.7 kanser tespit ederken 11.9-106.6 ek biyopsiye yol açtığı görülmüştür (132). Mamografiye ultrason eklenmesinin küçük kanserler için duyarlılığı arttırdığı ancak özgüllüğü azalttığı bilinmektedir. Negatif mamografi durumunda ilave olarak taramaya ultrason eklenmesinin incelendiği sistematik diğer bir derlemede pozitif test sonuçlarının %90'dan fazlasının yalancı pozitif olduğu, ultrasonun duyarlılığının %80-83, özgüllüğünün %86-94 ve pozitif prediktif değerinin %3-8 olduğu ve geri çağırma oranını ise %14 olduğu bulunmuştur (115). İlave ultrasonun tek başına mamografi ile karşılaştırıldığında gereksiz biyopsileri 5 kat arttırdığı, ilave tarama ile alınan pozitif biyopsi oranları %6-8 olup tarama mamografisi için bu oran %25-40 olarak bildirilmektedir (132,138,139). Taramaya ilave ultrason eklenmesi geri çağırma oranlarını mamografinin iki katına, biyopsi oranını ise üç katına çıkarmaktadır (79,134,140-147). Ultrasonun bu konudaki maliyet etkinliği ile ilgili de kaygılar mevcuttur (148).

Meme implantları ve rekonstrüksiyon

Meme augmentasyonu amaçlı implantı olan hastalarında nativ meme dokularının değerlendirilmesi için rutin tarama mamografisine ihtiyacı vardır. Endikasyon ve sıklık implantsız kadınlarla aynıdır. İmplantlı memede mamografik tarama implantın mamografik vizüalizasyonu engellemesi nedeniyle ek görüntülere ihtiyaç gösterir. Mastektomi sonrası rekonstrükte edilen memede göğüs duvarı rekürensini ve daha nadir olarak ta ikinci primer meme kanseri görülebilir. En geniş mastektomide dahi küçük bir rezidüel normal meme dokusu geride kalabilir ve bazı otörler bu durumda da taramanın değerli olabileceğini önermektedir (149). Güncel rehberler meme kanseri hastalarında takip için yıllık mamografi önerirler de bu öneriler mastektomi sonrası rekonstrüksiyon yapılan veya yapılmayan kadınlara uygulanmaktadır (63,150). Rekonstrüksiyon sonrası reküren meme

knaserinin tesptinde fizik muayene temel yöntem olup MRG, ultrason, mamografi gibi diğer modaliteler fizik muayene bulgularını netleştirmek adına yandaş yöntemler olarak kullanılır (151). Göğüs duvarı rekürensi ve sonuçları rekonstrüksiyondan amlanlı düzeyde etkilenmez (151). Mastektomi ile birlikte çoğunlukla pectoral fasyanın da çıkarılması, rekürens göğüs duvarından çok subkutan dokuda oluşmasına yol açar (152). Rekonstrüksiyon sonrası yüksek göğüs duvarı rekürens şüphesi halinde meme MRG yardımcı olabilir. Otolog miyokutan flap rekonstrüksiyonunda mamografi teknik olarak mümkün olsa da özellikle TRAM veya perforator flap sonrası rekonstrükte edilen memenin büyük bölümünü abdominal yağ dokusu oluşturmakta olup meme kanseri de novo olarak abdominal dokudan gelişmez. Ek olarak rekonstrükte edilen memede yağ nekrozu radyolojik olarak kalsifikasyon şeklide görüntü verebileceğinden gereksiz biyopsi olasılığı da artar.

Komorbid hastalık:

Beklenen yaşam süresi 10 yıldan az olan kadınların özellikle hastalıkları meme knaserinin etkin tedavisine kontrendikasyon oluşturacak kadınların mamografik taramadan yarar görmesi beklenmez.

TARAMANIN YARAR VE ZARARLARI

Meme kanseri mortalitesinde azalma:

Taramanın en önemli faydası meme kanseri mortalitesini azaltmasıdır. Ancak bazal meme kanseri riski daha düşük olan genç kadınların absölüt faydası daha düşüktür. Tarama mamografisinin meme kanserinden ölümü yaklaşık %20 oranında azalttığı tahmin edilmektedir (19,42). Ancak, uygunsuz yapıldığında overdiyagnoz, yalancı pozitiflik, hasta endişeleri ve gereksiz biyopsi ve eşlik eden riskleri arttırma gibi potansiyel zararlara yol açtığını da bilmek gerekir.

Yalancı pozitiflik:

Mamogramın yalancı pozitifliği hasta yaşı ve meme dansitesi gibi faktörlere bağlıdır (153). Yalancı pozitiflik ihtimalini arttırılan faktörler içinde hasta yaşı, meme dansitesinin yoğun olması, kendisinde veya ailede meme kanseri hikayesi, geçirilmiş meme biyopsisi, östrojen kullanımı, taramalar arasında üç yıl olması, önceki mamogramlarla karşılaştırma yapılmaması ve değerlendirme deneyimsizliği veya yetersizliği sayılabilir (154-156). Amerika Birleşik Devletleri'nde tarama mamografilerinin yaklaşık %10'u yalancı pozitifdir (157).

Radyasyon:

Mamografi ile ilgili endişe kaynaklarından biri de radyasyondur. Tarama mamografisinden alınan radyasyon çok düşük olup ortalama riske sahip 40 yaş üstü kadında taramanın yararları alınan radyasyonla karşılaştırıldığında çok daha fazladır. Ancak BRCA 1-2 mutasyonu olan kadınlarda radyasyonun riski arttırması ile ilgili endişe mevcuttur.

Mamografik tarama programına karar verirken klinisyenin hastayı bilgilendirerek değer bazlı ortak karar mekanizmasının işleminde yardımcı olması gerekir. Hastanın meme kanseri geliştirme riski, taramanın potansiyel yarar ve zararları ve hasta değerleri tartışılmalıdır (158,159).

Hayat Kalitesi:

Uygunsuz taramanın overdiyagnoz veya yalancı pozitifliğe yol açarak anormal bulgu tespit etmesi ileri tetkik ve tedavi gerektirebilir ve hastaya zarar verebilir. Ayrıca hastada değerlendirme, tanı ve tedavi açısından endişeye ve hayat kalitesinde azalmaya yol açabilir.

TARAMAYA HASTA İLE ORTAK KARAR VERME

Taramaya karar verirken hastaya bu tartışmada yardımcı olacak noktalar içinde kadınların büyük çoğunluğunun meme kanseri gelişimi açısından düşük risk grubunda olduğu ve bir kadının meme kanseri tanı alma riskinin çoğu kadının düşündüğünden daha düşük olduğunun anlatılması önerilmektedir. Meme kanseri risk stratifikasyon araçlarının duyarlılık ve özgüllüğünün rölatif düşüklüğü bireysel riskin tahmininde uygunsuzluk yaratma potansiyeline sahiptir. Bu araçlar bireysel değil, grup olarak kadınların meme kanseri riskini tahminde daha başarılıdır. Taramanın en değerli olduğu hastalar meme kanseri geliştirme ihtiali en yüksek olan ve mortalitenin azaltılmasında erken tedavinin geç tedaviden çok daha etkili olduğu bireylerdir. Dolayısıyla tarama stratejileri tahmini meme kanser riski temelli değişiklik göstermelidir. Düşük riske sahip meme kanseri riski %15'in altında olan kadınlarda karar vermede en önemli faktör yaştır. 40 yaş altı kadınlarda meme kanseri insidansı düşük olduğundan ve mamografinin tespit yetisi sınırlı olduğundan tarama önerilmezken, 40-49 yaş arasında taramanın hasta tercih ve verileri doğrultusunda bireyselleştirilmiş olarak uygulanması önerilmektedir. Düşük riskli kadında tarama, mamografi ile yapılmalı ultrason veya MRG anormal bulgu olması halinde tanısal değerlendirmede kullanılmalıdır. Tarama mamaografisi iki yıllık intervallerde önerilebilir. Klinik meme muayenesi veya kendi kendine meme muayenesi averaj riskli bir kadında taramanın bir parçası olarak olmasa da kadının meme sağlığı açısından farkındalığının artması adına eğitilmesi ve memesini tanınması için önemlidir. Birinci derece akrabada meme kanseri olup bilene genetik mutasyonu olmayan orta riskli kadınlarda tarama düşük riskli kadınlarla benzerdir. Birinci derece akrabada meme ca premeanpozal görülmüşse taramaya daha genç yaşta başlanmasını öneren uzmanlar mevcut olmakla birlikte bu yaklaşımın mortalite yararı sağladığını gösteren mevcut değildir. Yüksek riskli kadınlarda tarama sıklığı daha yoğunlaştırılmalıdır. Yoğun meme dokusu meme kanseri riskini ve mmaografik duyarlılığı azaltmaktadır. Ancak tarama anlamında meme dansitesinin yaş ve risk bazlı taramaya etkisi çok yoktur. Hastanın tarama programı belirlenirken mutlaka hastaya olası yarar ve zararları anlatılmalı ve hasta veirleri doğrultusunda paylaşımlı karar stratejileri oluşturulmalıdır. Mamografi ile taramanın yararı meme kanseri mortalitesinde azalmadır. Ancak net yarar düşük bazal meme kanseri riski taşıyan genç kadınlarda düşüktür ve bu konuyla ilgili veirler sınırlıdır. Yoğun meme dansitesini sahip kadınlar diğer yüksek risk faktörlerine de sahiplerse yıllık mamografiye ilave olarak yıllık MRG ile de değerlendirilmelidirler.

GÜNCEL KILAVUZLAR

Güncel klavuzlar ortalama risk altındaki kadınlarda taramaya başlama yaş ve sıklığını yarar-zarar dengesi, maliyet, hastaya bağlı faktörler doğrultusunda değerlendirip öneride bulunmaktadır (115,119,160-168) (Tablo 22-2). Meme kanserlerinin %0.3'den daha azı 30 yaş öncesi görülürken, %5'den azı 40 yaşından önce saptanmaktadır. Oysa %19'u 40-49 yaşları arasında görülmektedir. Bu yüzden tarama mamografisi erken yaşta meme kanseri gelişme riski olan yüksek riskli kadınlar hariç 40 yaşına kadar çoğu kadına önerilmemektedir (11).

Tablo 22.2

Klavuz - Yıl	Sıklık (yıl)	Taramaya Başlama Yaşı		
		40-49	50-69	≥70
US Preventive Services Task Force (2016)	2	Kişisel*	Evet	74 yaşa kadar
Canadian Task Force on Preventive Health Care (2011)	2-3	Hayır*	Evet	74 yaşa kadar
National Health Service, United Kingdom (2013)	3	47	Evet	73 yaşa kadar
Royal Australian College of General Practitioners (2012)	2	Hayır	Evet	Hayır
American College of Obstetricians and Gynecologists (2016)	1-2*	Kişisel*	Evet	En az 75 yaşa kadar ¥
American College of Physicians (2015)	1-2	Kişisel*	Evet	74 yaşa kadar
American Academy of	2	Kişisel*	Evet	74 yaşa kadar

Family Physicians (2016)				
American Cancer Society (2015)	45-54 arası 1 ≥55 yaş 2	45	Evet	Evet☞
American College of Radiology (2013)	1	Evet	Evet	Evet§
National Comprehensive Cancer Network (2017)	1	Evet	Evet	Evet
Japanese Guideline (2016)	1	Evet	Evet	Evet

*Kadınlar mamografinin yarar ve zararları konusunda bilgilendirilmeli, riskler, fayda, hasta verileri ve tercihleri doğrultusunda ortak karar verilmelidir.

¥ Taramanın bırakılmasına hastanın sağlık durumu göz önünde bulundurularak birlikte karar verilmelidir.

☞ Hastanın sağlık durumu iyi ise eve hayat beklentisi 10 yıldan fazla ise devam etmelidir.

§ O anki sağlık ve hayat beklentisi doğrultusunda kişiselleştirilmiş olarak yapılmalıdır. Sağlık durumu iyi ve tedavi uygulanabilecek bireyde taramaya devam edilmelidir.

SONUÇ

Meme kanseri için şüpheli lezyonların tespiti için çeşitli görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Mamografi tarama için temel modalitedir. Ultrasonografi; tarama mamografisinde tespit edilmiş bir anormalliğin tanısal takibi ve potansiyel bir lezyonun özelliklerinin belirlenmesi için kullanılır. Ultrason ayrıca çok yoğun memelerde mamografik taramaya yandaş olarak kullanılabilirken bunun yararı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. MRG'nin taramadaki kullanımı mamografiye yandaş olarak sadece yüksek risk taşıyan hastalar için önerilmektedir. Tarama meme kanseri mortalitesinin azaltmakta olup, tahmini %15'lik bir mortalite düşüşünde rol almaktadır. Taramanın %30 aşırı tanı ve aşırı tedaviye yol açtığı da bilinmektedir. Bu sonuç, 10 yıllık tarama için çağırılan her 2000 kadından birinin hayatının uzaması demek iken, diğer taraftan 10 sağlıklı kadının tarama için çağırılmasaydı gereksiz tanı ve tedavi almayacağı anlamına gelmektedir (26). Ayrıca 200'den fazla kadın yanlış pozitiflik nedeniyle aylar boyu yoğun stress altında kalacaktır. Bu nedenle tarama algoritmi belirlenirken hastanın bireysel risk ve verileri doğrultusunda, taramanın hasta bazlı yarar ve olası zararları hastaya anlatılarak taramaya ortak karar verilmesi önerilmektedir.

Referanslar

1. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al; American Cancer Society. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314(15):1599-614. doi: 10.1001/jama.2015.12783.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.

4. Howlander N, Noone A, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
5. Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, et al. Family history, age and risk of breast cancer. *JAMA* 1993; 270:338.
6. Spicer DV, Pike MC. Sex steroids and breast cancer prevention. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16:139-147.
7. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Gad A. Tumor development histology and grade of breast cancers: prognosis and progression. *Int J Cancer* 1996; 66:413-19. 162.
8. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening :what ha-ve we learned? *Radiol Clin North Am* 2004; 42:793-806.
9. Duffy SW, Chen HH, Tabar L, Day NE. Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov chain model of both entry to and exit from the preclinical detectable phase. *Stat Med* 1995; 14:1531-1543.
10. Seidman H, Gelb SK, Stilverberg E, LaVerda N, Lubera JA. Survival experience in the breast cancer detection demonstration Project CA Cancer J Clin 1987; 37:258-90
11. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP 3rd, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:141-169.
12. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med* 2016; 375:1438.
13. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012; 367:1998.
14. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries database. *BMJ* 2011; 343:d4411.
15. Harris R, Yeatts J, Kinsinger L. Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. *Prev Med* 2011; 53:108.
16. Breast Cancer Surveillance Consortium (funded by the National Cancer Institute) <http://breastscreening.cancer.gov> (Accessed on March 06, 2014).
17. Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014; 348:g366.
18. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380:1778.
19. Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151:727.
20. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359:909.
21. Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004; 33:43.
22. Breast cancer screening. In: *IARC Handbook of cancer prevention*, Vainio H, Bianchini F (Eds), Lyon IARC Press, Lyon, France 2002. Vol 7.
23. National Cancer Institute. Breast Cancer (PDQ®): Screening. 2017 V.1 Available at: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional> (Accessed on February 8, 2018).
24. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 2009; 45:1916.

25. Autier P, Koechlin A, Smans M, et al. Mammography screening and breast cancer mortality in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1080.
26. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD001877.
27. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784.
28. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010; 363:1203.
29. Weedon-Fekjær H, Romundstad PR, Vatten LJ. Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. *BMJ* 2014; 348:g3701.
30. Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, et al. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21:66.
31. Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1035.
32. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372:2353.
33. Pisano ED, Yaffe MJ. Digital mammography. *Radiology* 2005; 234:353.
34. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179:671.
35. Skaane P, Young K, Skjennald A. Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading--Oslo I study. *Radiology* 2003; 229:877.
36. Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program--the Oslo II Study. *Radiology* 2004; 232:197.
37. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 353:1773.
38. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology* 2007; 244:708.
39. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, et al. Comparative Effectiveness of Digital Versus Film-Screen Mammography in Community Practice in the United States: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2011; 155:493.
40. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008; 246:376.
41. van Ravesteyn NT, Miglioretti DL, Stout NK, et al. Tipping the balance of benefits and harms to favor screening mammography starting at age 40 years: a comparative modeling study of risk. *Ann Intern Med* 2012; 156:609.
42. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; :27.
43. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grøntoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomized trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;1:829–832.166.

44. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297:943–948
45. Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Follow-up after 11 years—update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:263–270.
46. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39–49 years at randomization [comments]. *Cancer* 1997;80:2091–2099
47. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Forrest AP, Hepburn W, Huggins A, et al. The Edinburgh randomized trial of screening for breast cancer: description of method. *Br J Cancer* 1984;50:1–6.
48. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years [published erratum appears in *Can Med Assoc J* 1993;148(5):718] [comments]. *Can Med Assoc J* 1992;147:1459–1476.
49. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years [published erratum appears in *Can Med Assoc J* 1993;148(5):718] [comments]. *Can Med Assoc J* 1992;147:1477–1488.
50. Moss S. A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40. Trial Steering Group. *J Med Screen* 1999;6:144–148.
51. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380:1778.
52. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 80:1125-1132.
53. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH III, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40-49 years. *Cancer* 1995; 75:1619-1626.
54. Thurfjell EL, Lindgren JA. Breast cancer survival rates with mammographic screening: Similar favorable survival rates for women younger and those older than 50 years. *Radiology* 1996; 201:421-426.
55. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH III, Smart CR.. Benefit of mammography screening in women ages 40-49 years.
56. Anderson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under 50: Updated results from the Malmö Mammographic Screening Program *Monogr Natl Cancer Inst* 1997, 22:63-68.
57. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW The Gothenburg Breast Screening Trial: First results on mortality, incidence, mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer*; 20:2091-2099.
58. U.S. Food and Drug Administration approved devices <http://fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearance/Recently-ApprovedDevices/ucm246400.htm> (Accessed on March 06, 2014).
59. 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; 267:47.
60. 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; 14:583.

61. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014; 311:2499.
62. Lee CI, Cevik M, Alagoz O, et al. Comparative effectiveness of combined digital mammography and tomosynthesis screening for women with dense breasts. *Radiology* 2015; 274:772.
63. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Screening and Diagnosis https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf (Accessed on February 9, 2018).
64. Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, et al. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200:1401.
65. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol* 2013; 23:2061.
66. 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; 14:583.
67. Skaane P, Osteras BH, Eben EB, Gullien R. VSB31-16: Comparison of digital mammography (FFDM) and FFDM plus tomosynthesis in mammography screening for cancer detection according to breast parenchyma density. Abstract, Radiological Society North America, Chicago, IL. December 2014.
68. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014; 311:2499.
69. Haas BM, Kalra V, Geisel J, et al. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology* 2013; 269:694.
70. Zuley ML, Guo B, Catullo VJ, et al. Comparison of two-dimensional synthesized mammograms versus original digital mammograms alone and in combination with tomosynthesis images. *Radiology* 2014; 271:664.
71. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, et al. Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology* 2014; 271:655.
72. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1105.
73. Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, et al. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis and Digital Mammography in Dense and Nondense Breasts. *JAMA* 2016; 315:1784.
74. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, 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.
75. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography [comments]. *JAMA* 1996;276(1):33–38.
76. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MT, Taplin SH, Malvin K, et al. Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann Intern Med* 2000;133(11):855–863
77. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that

- influen- ce them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radio- logy 2002;225(1):165–175
78. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state-of-the-art equipment. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140(5):843–845
 79. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs. mammography alone in wo- men at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-63.
 80. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*. 2009 20;9:335.
 81. Kuhl CK. The “coming of age” of nonmamographic scree- ning for breast cancer . *JAMA* 2008; 299:2151-2163.
 82. Catalano O, Raso MM, D'Aiuto M, et al. Additional role of colour Doppler ultrasound imaging in intracystic breast tumours. *Radiol Med* 2009; 114:253.
 83. Loving VA, DeMartini WB, Eby PR, et al. Targeted ultrasound in women younger than 30 years with focal breast signs or symptoms: outcomes analyses and management implications. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195:1472.
 84. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233:830.
 85. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole-breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology* 2002; 224:569.
 86. Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. *Radiology* 2000; 214:59.
 87. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast fort he detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001; 220:13-30. 197.
 88. Morris EA, Lieberman L, Balon DJ, Robson M, Abramson AF, Heerdt A, et al. MRI of occult breast carcinoma in the high risk population. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:619.
 89. 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.
 90. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: gu- idelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18:1307–18.
 91. Bedei L, Falcini F, Sanna PA, et al. Atypical ductal hyperp- lasia of the breast: The controversial management of a bor- derline lesion: experience of 47 cases diagnosed at vacuum assisted biopsy. *Breast* 2006;15(2):196–202.
 92. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005;23:5534–5541.
 93. Patterson JA, Scott M, Anderson N, Kirk SJ. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer: analy- sis of 175 cases in Northern Ireland. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1065–1068.
 94. Armes JE, Egan AJ, Southey MC, Dite GS, McCredie MR, Giles GG, et al. The histologic phenotypes of breast carci- noma occurring before age 40 years in women with and without

- BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. *Cancer* 1998;83:2335–2345.
95. Lakhani SR, Jacquemire J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1138–1145.
 96. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology*. 2008;246:58-70.
 97. Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977;39:2772-82.
 98. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317–1325.
 99. 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;351:427–437.
 100. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008; 148:671-9.
 101. Harris KM, Ganott MA, Shestak KC, et al. Silicone implant rupture: detection with US. *Radiology* 1993; 187:761.
 102. Rosculet KA, Ikeda DM, Forrest ME, et al. Ruptured gel-filled silicone breast implants: sonographic findings in 19 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:711.
 103. DeBruhl ND, Gorczyca DP, Ahn CY, et al. Silicone breast implants: US evaluation. *Radiology* 1993; 189:95.
 104. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:619.
 105. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, et al. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63:53.
 106. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292:1317.
 107. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1095.
 108. Kuhl CK, 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.
 109. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, 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.
 110. 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.
 111. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365:1769

112. 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.
113. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012; 307:1394.
114. O'Flynn EA, Ledger AE, deSouza NM. Alternative screening for dense breasts: MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204:W141.
115. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164:268.
116. van Gils CH, UMC Utrecht. Breast Cancer Screening With MRI in Women Aged 50-75 Years With Extremely Dense Breast Tissue: the DENSE Trial. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01315015> (Accessed on March 07, 2014).
117. Qin XJ, Ling BX. Proteomic studies in breast cancer (Review). *Oncol Lett* 2012; 3:735.
118. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. *JAMA* 2018; 319:154.
119. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* 2015; 314:1599.
120. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164:279.
121. Pharoah PD, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:2796.
122. Armstrong K, Moye E, Williams S, et al. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146:516.
123. NCCN Guidelines for Detection, Prevention, & Risk Reduction Breast Cancer Screening and Diagnosis https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf (Accessed on February 10, 2018).
124. American College of Obstetricians-Gynecologists. Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. *Obstet Gynecol* 2011; 118:372.
125. Moss SM, Cuckle H, Evans A, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:2053.
126. Keating NL, Pace LE. New Guidelines for Breast Cancer Screening in US Women. *JAMA* 2015; 314:1569.
127. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Gebretsadik T, Newman J. Is screening mammography effective in elderly women? *Am J Med* 2000; 108:112.
128. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016; 164:256.
129. Breast Cancer Surveillance Consortium, funded by the National Cancer Institute <http://breastscreening.cancer.gov/>.

130. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; 138:168.
131. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010; 7:18.
132. Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, et al. Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:9.
133. Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. *Radiol Clin North Am* 2004; 42:845.
134. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012; 307:1394.
135. Brancato B, Bonardi R, Catarzi S, et al. Negligible advantages and excess costs of routine addition of breast ultrasonography to mammography in dense breasts. *Tumori* 2007; 93:562.
136. Slanetz PJ, Freer PE, Birdwell RL. Breast-density legislation--practical considerations. *N Engl J Med* 2015; 372:593.
137. Gartlehner G, Thaler K, Chapman A, et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD009632.
138. Brem RF, Lenihan MJ, Lieberman J, Torrente J. Screening breast ultrasound: past, present, and future. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204:234.
139. Parris T, Wakefield D, Frimmer H. Real world performance of screening breast ultrasound following enactment of Connecticut Bill 458. *Breast J* 2013; 19:64.
140. Hooley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM, et al. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology* 2012; 265:59.
141. Tice JA, Ollendorf DA, Lee JM, Pearson SD. The Comparative Clinical Effectiveness and Value of Supplemental Screening Tests Following Negative Mammography in Women with Dense Breast Tissue, 2013. <http://icer-review.org/sites/default/files/assessments/ctaf-final-report-dense-breast-imaging-11.04.2013-b.pdf> (Accessed on July 15, 2015).
142. Giuliano V, Giuliano C. Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts. *Clin Imaging* 2013; 37:480.
143. Chae EY, Kim HH, Cha JH, et al. Evaluation of screening whole-breast sonography as a supplemental tool in conjunction with mammography in women with dense breasts. *J Ultrasound Med* 2013; 32:1573.
144. Corsetti V, Ferrari A, Ghirardi M, et al. Role of ultrasonography in detecting mammographically occult breast carcinoma in women with dense breasts. *Radiol Med* 2006; 111:440.
145. Tohno E, Ueno E, Watanabe H. Ultrasound screening of breast cancer. *Breast Cancer* 2009; 16:18.
146. Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer* 2008; 44:539.

147. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, et al. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21:325.
148. Sprague BL, Stout NK, Schechter C, et al. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography screening for women with dense breasts. *Ann Intern Med* 2015; 162:157
149. Helvie MA, Bailey JE, Roubidoux MA, et al. Mammographic screening of TRAM flap breast reconstructions for detection of nonpalpable recurrent cancer. *Radiology* 2002; 224:211.
150. Lee JM, Georgian-Smith D, Gazelle GS, et al. Detecting nonpalpable recurrent breast cancer: the role of routine mammographic screening of transverse rectus abdominis myocutaneous flap reconstructions. *Radiology* 2008; 248:398.
151. Chagpar A, Langstein HN, Kronowitz SJ, et al. Treatment and outcome of patients with chest wall recurrence after mastectomy and breast reconstruction. *Am J Surg* 2004; 187:164.
152. Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, et al. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:712.
153. Trentham-Dietz A, Kerlikowske K, Stout NK, et al. Tailoring Breast Cancer Screening Intervals by Breast Density and Risk for Women Aged 50 Years or Older: Collaborative Modeling of Screening Outcomes. *Ann Intern Med* 2016; 165:700.
154. Segnan N, Minozzi S, Armaroli P, et al. Epidemiologic evidence of slow growing, nonprogressive or regressive breast cancer: A systematic review. *Int J Cancer* 2016; 139:554.
155. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011; 155:10
156. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 155:481. 2016; 165:700.
157. Christiansen CL, Wang F, Barton MB, et al. Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1657.
158. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2014; 311:1327
159. Nekhlyudov L, Braddock CH 3rd. An approach to enhance communication about screening mammography in primary care. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18:1403.
160. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Connor Gorber S, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011; 183:1991.
161. NHS England Department of Health. Public health functions to be exercised by NHS England. Public Health Policy and Strategy Unit, Department of Health 2013. www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/192971/S7A_VARIATION_2013-14_FINAL_130417.pdf (Accessed August 17, 2015).
162. RACGP. Guidelines for preventive activities in general practice, breast cancer. www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/redbook/9-early-detection-of-cancers/93-breast-cancer/.
163. American College of Obstetricians-Gynecologists. Practice bulletin no. 179: Breast cancer risk assessment and screening in average-risk women. *Obstet Gynecol* 2017;130:e1-16

164. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for Cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015; 162:718.
165. American Academy of Family Physicians. Clinical Preventive Service Recommendation: Breast Cancer. www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/breast-cancer.html.
166. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2013; 10:11.
167. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fort Washington, PA 2017.
168. The Japanese Guidelines for Breast Cancer Screening. Chisato Hamashima*on behalf of the Japanese Research Group for the Development of Breast Cancer Screening Guidelines. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 46(5) 482–492 doi: 10.1093/jjco/hyw008