

Dünyada ve Türkiye’de Mamografik Tarama

Controversies on Mammography Screening in the World and Bahçeşehir Population-Based Organized Mammography Screening Project in Turkey

Vahit Özmen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tarama, koruyucu halk sağlığının en önemli unsurlarından biri olup, kanser için yapıldığında hastalığın asemptomatik olarak farkedilmesini sağlar. Bu sayede hastanın yaşam boyu sağkalım şansı olur, hastalıklı organ ve yaşam kalitesi korunur. Taramanın etkin olabilmesi için, yöntemin hedef kitle tarafından kabul edilmesi, kolay uygulanması, yan etkilerinin az olması, kansere ait mortalite ve morbiditeyi azaltması gerekir. Bunun yanında, tarama yöntemi, uygulanacağı ülkenin ekonomik, sosyal ve kültürel yapısına uygun olmalıdır.

Tarama mamografisi, 50 yılı aşan bir süredir uygulanan, mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış etkin bir tarama yöntemi olarak yukarıda sayılan tüm özelliklere sahiptir (1). Bu test sayesinde, in situ duktal kanser oranı %20-25’e, non-palpable meme kanseri oranı ise %50’nin üzerine ulaşmıştır (1-3). Randomize klinik çalışmalar, tarama mamografisinin erken evre meme kanseri (evre 0 ve I) ve memeyi koruma şansını artırdığını, mortaliteyi ise azalttığını göstermektedir (1-10).

Son 20-25 yıldır tarama mamografisinin yararlarından çok, yanlış pozitif bulguları, aşırı tanı ve gereksiz tedavi gibi zararları üzerine oldukça fazla tartışma olmaktadır (1, 2, 5, 8, 10). Bilimsel olarak tam olarak desteklenmeyen bu yayınlar, özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde hedef kitle olan kadınların ve konu ile ilgili sağlık çalışanlarının kafalarını karıştırmakta ve mamografi konusundaki olumlu düşüncelerini etkilemektedir. Meme kanseri farkındalığının ve düzenli mamografi çekirme alışkanlığının çok düşük olduğu ülkemizde özellikle medyada bu konu ile doğrudan ilgisi olmayan doktorlar tarafından yapılan açıklamalar mamografik tarama üzerinde olumsuz etkiler bırakmaktadır.

Mamografinin en önemli olumsuz yan etkisi, aşırı tanıdır (overdiagnosis). Aşırı tanı, kadının yaşam süresince farkedemeyeceği, yaşamını değiştirmeyecek in-situ veya invaziv meme kanseri tanısının mamografik tarama ile konulmasını ifade etmektedir(2, 5, 8, 10). Kanser tanısına varılırken bazı hastalarda spot ve magnifikasyon mamografisi, ultrasonografi, emar görüntüleme, biyopsi ve cerrahi girişimler yapılmakta, bazı hastalarda ise cerrahi tedaviye radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi eklenmektedir. Ancak, böyle bir sonuca ulaşmak için, in situ veya invaziv meme kanseri tanısına sahip olan kadınların hiçbir tedavi almadan yaşam boyu izlenmeleri gereklidir. Bu şekilde tarama ile tanı konulan kaç hastada metastaz ve hastalığa bağlı ölüm gelişeceği anlaşılabilir, böyle bir çalışmada etik olamaz.

Mamografik tarama ile ilgili olarak daha önce yayınlanan randomize klinik çalışmalarda aşırı tanının yüksek olmasının en önemli nedenleri arasında, kullanılan konvansiyonel mamografinin kalitesiz olması, mamografiyi yorumlayan radyoloji uzmanı veya teknisyenin tecrübesizliği, çalışmaya katılan kadınların yeterli takip edilememeleri söylenebilir. Tüm bu nedenler aşırı tanı yöntemleri kullanılmasına, aşırı biyopsi yapılmasına neden olmuştur.

Geçtiğimiz yıl yayınlanan bir Kanada Çalışmasında (Pan-Canadian Study of Mammography Screening and Mortality from Breast Cancer), 7 farklı Kanada tarama programının sonuçları değerlendirilmiştir (4). Kanada’da Meme Tarama Programlarına bu çalışmaya katılım için davet yapılmış ve 12 programdan 7 tanesi bu daveti kabul etmiştir. Bu 7 program, tarama yaşındaki Kanada nüfusunun %85’ini teşkil etmektedir. Veriler 1990-2009 yılları arasında tarama programına katılan, meme kanseri tanısı konulan ve kaybedilen hastalardan elde edilmiştir. Tarama programına katılan kadın sayısı 2.796.472 olup, mamografik taramaya katılan kadınlarda ortalama meme kanseri mortalitesi katılmayanlara göre %40 (%95 confidence interval [CI]=%33-%48) daha düşük bulunmuştur. Programlar arasında taramaya katılanlar ile katılmayanlar arasındaki mortalitedeki azalma oranları %27 ile %59 arasında değişmiştir. Taramaya katılma yaşı mortalitedeki azalmayı ciddi bir şekilde etkilememiştir. Kanada’da mamografik tarama programlarına katılanlarda meme kanseri mortalitesinin anlamlı bir şekilde azaldığı sonucuna varılmıştır.

Mamografik tarama ile ilgili gözlemsel çalışmalarda mortalitedeki azalmayı saptamak için farklı yöntemler kullanılmıştır (6-8). Taranan ve taranmayan hedef kitlenin özellikleri bir birine benzer olmalı, gözlemsel araştırmalar modern bir şekilde düzenlenmelidir. Çalışma süresince sadece meme kanserine bağlı ölümler hesaba katılmalıdır. Broeders ve arkadaşlarının (6) Avrupa'dan mamografik tarama ile ilgili 17 çalışmayı değerlendirdikleri bir inceleme yazısında, taramaya düzenli olarak katılan kadınlarda mortalitedeki azalma oranları %38 ile %48 arasında verilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda mortalite oranlarının randomize klinik çalışmalara göre daha yüksek olması; yanlı davranılması (bias), erken evre meme kanserinde tedavinin daha etkin bir hale gelmesi, tarama teknolojisindeki yenilikler ve taramaya davete katılımın artması ile açıklanabilir. Başka bir Kanada çalışmasında 1990-2000 yılları arasında taramaya katılan kadınların genel sağkalımlarında artış gözlemlenirken, aynı dönemde taramaya katılmayanların sağkalım oranları değişmemiştir (9).

Mamografik taramanın devamlılığı ve yararı konusundaki tartışmaların nedeni sonuçların değerlendirilmesinde uygun yöntemlerin kullanılmamasına bağlanmaktadır(10). Meme kanserinden ölümleri daha fazla azaltabilmek için, taramanın önemini vurgulamalı ve kadınların 40 yaşından itibaren yıllık mamografik taramaya başlamasını sağlamalıyız. Kadınları daha kaliteli tarama programlarına davet etmeli ve bu tür programları desteklemeliyiz. Temel araştırmaları ve klinik çalışmaları artırarak, yeni daha iyi teknolojiler geliştirerek, bireysel tarama ve tanı yöntemlerine ulaşmalıyız.

Bahçeşehir Toplum Tabanlı Mamografik Tarama Projesi

Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yıldır, Batı Avrupa'da yaklaşık 40 yıldır uygulanmakta olan meme kanseri organize toplum tabanlı mamografik tarama programının Türkiye'de hala düzenli ve yaygın olarak uygulanmaması önemli bir eksiklikler. Bahçeşehir'de 40-69 yaş arasındaki 1200 kadında yaptığımız bir çalışmada, tarama yaşındaki bu kadınların sadece %49'unun son 2 yıl içerisinde mamografi çektiğini saptadık (11). Bugün tarama programı uyguladığımız bu bölgede, düzenli olarak taramaya katılan kadın sayısı ise %80'in üzerindedir. Doğu Anadolu'da bulunan Muş ilimizde 40-69 yaş arasındaki 2400 kadında yapılan yeni bir çalışmada ise, bu kadınların sadece %35'i son 2 yıl içerisinde mamografi çekmişlerdir (12). Mamografik taramaya katılımın oldukça düşük olmasının en önemli nedenleri; gerekli olan alt yapının oluşturulamaması, yeterli ve eğitimli sağlık çalışanları ve meme radyolojisi uzmanlarının olmaması, toplumda ve sağlık çalışanlarında meme kanseri farkındalığı ve bilgi düzeyinin düşük olması olarak özetlenebilir. Aslında ülkemizde bu konuda yapılan bilimsel çalışmaların yetersizliği, taramanın hangi yaş grubunda hangi sıklıkla yapılabileceğinin bilinmemesi, maliyet etkinliğin analizinin yapılmaması da önemli eksikliklerdir. Bugün ülkemizde genel olarak uygulanan mamografik tarama, kadınların medya, aile hekimleri, arkadaşları ve bazen sistem tarafından davet edilmesi sonucu filmlerinin çekilmesi şeklindedir. Türkiye'de düzenli aralıklarla adrese dayalı bir davet ve kayıt sistemi maalesef yoktur. Sağlık Bakanlığı Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM), Üniversite Tıp Fakülteleri Poliklinikleri, Devlet Hastaneleri Meme Poliklinikleri, Özel Hastaneler ve Onkoloji Enstitülerine gelen kadınlardan 40-69 yaş grubunda olanların mamografi çektilmesi istenmektedir. Sağlık Bakanlığının yaptığı bir yasal düzenleme ile mamografi ücretsiz çekilmektedir.

Ülkemizin sosyal, kültürel, eğitimsel ve ekonomik yapısı içerisinde toplum tabanlı, organize, sürekli ve davete dayalı bir tarama programının uygulanabilirliğini göstermek için Bahçeşehir'de 10 yıl sürecek olan "Bahçeşehir Meme Kanseri Toplum Tabanlı Tarama Programı"

2008 yılında başlatılmıştır (13, 14). Meme Sağlığı Derneği (MEMEDER) tarafından uygulanan ve düşük-orta gelirli ülkeler için de bir örnek teşkil edecek olan bu çalışmanın diğer amaçları, ülkemizde taramaya başlama yaşını belirlemek (40 veya 50), tarama ile in situ duktal ve erken invaziv meme kanseri oranlarını yükselterek meme kanserine bağlı sağkalım ve meme koruyucu cerrahi oranlarının yükseleceğini göstermek, en önemlisi tarama programının ülkemizin mevcut koşullarına göre ekonomik (cost effective) olup olmadığını ortaya koymaktır. Davetli kadınlarımızın taramaya katılım oranları oldukça yüksek oranlarda (%85) gerçekleşmektedir.

Tarama programımızda bugüne kadar 7.500 kadının düzenli olarak dördüncü raund taraması tamamlanmış olup, taramaya katılanların %59'u 40-49 yaş grubunda, %41'i ise 50-69 yaş grubundadır. Meme kanseri tanısı konulan 83 kadından 38'i (%46) 40-49 yaş grubundadır. Hastaların %19'una duktal karsinoma in situ (DKİS) tanısı konulmuş olup, bunların üçte ikisi 40-49 yaş grubundadır. İnvaziv meme kanseri tanısı alan hastaların %55'i evre I meme kanserine sahiptir. Tarama programına katılımın ve erken meme kanseri (in situ ve Evre I) oranlarının taramanın düzenli olarak yapıldığı batı toplumundaki oranlara ulaşması, ülkemizde de toplum tabanlı taramanın uygulanabileceğini göstermektedir. Bahçeşehir Tarama Projesi'nde meme kanseri tanısı konulan hastalar, meme kanseri kayıt programındakilerle karşılaştırıldığında, taramanın taramaya katılarak meme kanseri tanısı alan her hastada ortalama yaşam süresini 5.84 yıl uzattığını ortaya koymaktadır (15). Tarama programında ve TMHDF Meme Kanseri Kayıt Programında meme kanseri tanısı konulan kadınların yaklaşık yarısının 50 yaşının altında olması, T.C.Sağlık Bakanlığının ülkemizde meme kanserinde taramaya başlanma yaşını 50'den 40'a indirmesini sağlamıştır.

Taramada tanı alan hastaların %81'ine meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılmıştır. MKC, 40-49 yaş arasındaki kadınların %73'üne, 50-69 yaş grubundakilerin %88'ine uygulanmıştır. İnvaziv meme kanseri tanısı alanların %93'ünde östrojen reseptörü (ÖR), %87'sinde progesteron reseptörü (PR), %13'ünde ise HER-2 reseptörü pozitifdir. HER-2 reseptörü pozitifliği, 40-49 yaş grubunda %23, 50-69 yaş grubunda %7'dir. Tüm hastalarda üçlü negatif (triple negatif) meme kanseri oranı da oldukça düşüktür (%6).

Üçüncü tarama periyodu sonunda Bahçeşehir tarama programının maliyet etkinliğin analizi yapılmıştır (14). Bu analizde tarama ile meme kanseri tanısı konulan hastaların (asemptomatik) tarama ve tedavileri için yapılan harcamalar, Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF) meme kanseri kayıt programına kayıtlı olan hastaların (sempptomatik hastalar) tedavileri için yapılan harcamalarla karşılaştırılmıştır (15). Üçüncü tarama periyoduna katılan kadın sayısı 7167, meme kanseri tanısı konulan asemptomatik hasta sayısı ise 67'dir. Bu hastaların patolojik evreleri (Evre 0'dan Evre IV'e doğru sırası ile) %19,4, %50,7, %20,9, %7,5 ve %1,5'tir. Yani Bahçeşehir tarama programında hastaların 1/5'i evre 0'da, yarısı ise evre II'de bulunmakta olup, gelişmiş ülkelerdeki tarama yapılan hastaların patolojik evrelerine paraleldir. TMHDF Meme Kanseri Kayıt Programında yer alan sempptomatik meme kanserli hastaların evreleri ise Evre 0'dan Evre IV'e doğru %4,9, %26,6, %44,9, %20,8, ve %2,8 olarak görülmektedir. Yani, tarama programına katılan asemptomatik hastaların in situ kanser oranı 4 kat, Evre I meme kanseri oranı 2 kat daha yüksektir.

Artan maliyet etkinliğin oranı [The Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)] Bahçeşehir Tarama Programında (BTP), Federasyonun Kayıt Programı'na (FKP) göre sağlanan 1 yıl fazladan yaşam süresi için harcanan fazla para olarak hesaplandı (ICER=MaliyetBTP - Mali-

yetFKP / Yaşam süresiBTP - Yaşam SüresiFKP. Türkiye'de 2014 yılında kişi başına düşen milli gelir 10.650 dolar olarak alınmıştır (Gross Domestic Product=GDP 2014 yılı için 10.650 USD). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ICER değerinin GDP'nin altında olması maliyet etkin olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda ICER 1.897 USD/yıl olarak hesaplanmış olup, bu değer kişi başına düşen yıllık milli gelirin %15'i kadardır. Yani Bahçeşehir tarama programı oldukça maliyet etkindir, ekonomiktir ve uygulanmalıdır.

Meme kanseri semptomlarının ortaya çıkmasından tedaviye başlanmaya kadar geçen sürenin 14 aydan fazla olduğu ülkemizde, farkındalığın artırılması ve toplum tabanlı mamografik tarama programlarına başlamanın ne kadar önemli olduğu açıktır (16). Bahçeşehir Toplum Tabanlı Mamografik Tarama Projesi'nin 7 yıllık sonuçları, taramanın ülkemizde de yapılabileceğini, katılım oranının 4. tarama periyodunda bile %80 düzeyinde olduğunu, tanı konulan Evre 0 ve I meme kanserli hasta oranının %70'in üzerinde ve gelişmiş ülkelerdeki oranlara benzer olduğunu göstermektedir. Tarama mamografisi, meme koruyucu cerrahi oranını da ciddi bir şekilde artırmıştır (kayıt programında %39 tarama programında %81). Ayrıca, mamografik tarama yaşam kurtadığı gibi ülke ekonomisine de ciddi olarak katkı sağlayacaktır.

Teşekkür

Bu makalenin İngilizcesinin düzeltmelerine yardımcı olan Sayın David Chapman'a teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Evans WP. Breast cancer screening: successes and challenges. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:5-9. (PMID: 22252587) [CrossRef]
2. Marmot MG, Altman DG, Cameron, Dewar JA, SG Thompson, Wilcox and The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer* 2013; 108:2205-2240. [CrossRef]
3. Kopans DB, Webb ML, Blake Cady B. The 20-Year Effort to Reduce Access to Mammography Screening Historical Facts Dispute a Commentary in Cancer. *Cancer* 2014; 120:2792-2799. [CrossRef]
4. Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, Bin Zhang B, Payne J, Doyle G, Ahmad R. Pan-Canadian Study of Mammography Screening and Mortality from Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014; 106:dju261.
5. Coldman A, Phillips N. False Positive Screening Mammograms and Biopsies Among Women Participating in a Canadian Breast Screening Program. *CMAJ* 2012; 103:e420-e424.
6. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, Massat N, Duffy S, Lynge E, Paci E; EUROSCREEN Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012; 19:14-25. (PMID: 22972807) [CrossRef]
7. Gabe R, Duffy SW. Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol* 2005; 16:153-162. (PMID: 15958448) [CrossRef]
8. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 2009; 45:1916-1923. (PMID: 19398327) [CrossRef]
9. Euhus D, Di Carlo PA, Khouri NF. Breast Cancer Screening. *Surg Clin North Am* 2015; 95:991-1011. (PMID: 26315519) [CrossRef]
10. Bleyer A. Screening Mammography: Update and Review of Publications Since Our Report in the New England Journal of Medicine on the Magnitude of the Problem in the United States. *Acad Radiol* 2015; 22:949-960. [CrossRef]
11. Ozmen V, Nilufer Ozaydin A, Cabioglu N, Gulluoglu BM, Unalan PC, Gorpe S, Oner BR, Aribal E, Thomas DB, Anderson BO. Survey on a mammographic screening program in Istanbul, Turkey. *Breast J* 2011; 17:260-267. [CrossRef]
12. Ozmen T, Yuce S, Guler T, Canan Ulun, Ozaydin N, Pruthi S, Akkapulu N, Karabulut K, Ozmen V. The screening of breast cancer awareness and health behaviors of women age 40 to 69 in Mus, the least developed city in Turkey: A population based, cross-sectional study. 2015 ASCO Annual Meeting *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e12569).
13. Kayhan A, Gurdal SO, Ozaydin N, Cabioglu N, Ozturk E, Ozcinar B, Aribal E, Ozmen V. Successful first round results of a Turkish breast cancer screening program with mammography in Bahcesehir, Istanbul. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:1693-1697. (PMID: 24641392) [CrossRef]
14. Ozmen V, Cabioglu N, Gurdal SO, Ozaydin N, Kayhan A, Aribal E. Bahcesehir Mammography Screening Project (BMSP) is cost effective in a developing country. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2015: 8-12 December, 2015.
15. Ozmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health* 2014; 10: 98-105. [CrossRef]
16. Ozmen V, Boylu S, Ok E, Canturk NZ, Celik V, Kapkac M, Girgin S, Tireli M, Ihtiyar E, Demircan O, Baskan MS, Koyuncu A, Tasdelen I, Dumanli E, Ozdener F, Zaborek P. Factors affecting breast cancer treatment delay in Turkey: a study from Turkish Federation of Breast Diseases Societies. *Eur J Public Health* 2015; 25:9-14. (PMID: 25096257) [CrossRef]