

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GAİL MODELİNİN PRATİKTE KULLANIMI

DR. AHMET ACAR

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

PROF. DR. ABDÜLBARİ BENER

TEZ DANIŞMANI

İSTANBUL-2018



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-
CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GAİL MODELİNİ PRATİKTE KULLANIMI

DR. AHMET ACAR

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

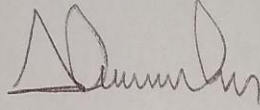
PROF. DR. ABDÜLBARİ BENER

TEZ DANIŞMANI

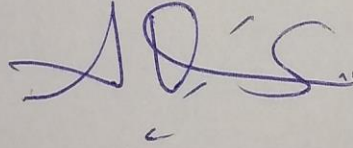
İSTANBUL-2018

2701140181 Öğrenci numaralı Dr. Ahmet ACAR tarafından hazırlanan bu çalışma 14/11/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Biyoistatistik programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



Prof. Dr. Abdülbari Bener
Danışman
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Ahmet Dirican
Üye
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi



Prof. Dr. İhan Onaran
Üye
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

ÖNSÖZ

Başta danışmanım Prof. Dr. Abdülbari Bener Hocama, üzerimde emeği bulunan herkese ve özellikle her zaman yanımda bulunan ve destek olan kıymetli aileme teşekkür ederim.

Dr. Ahmet ACAR

ÖZET

GAİL MODELİNİN PRATİKTE KULLANIMI

Kadınlarda meme kanseri riskini tahmin etmek için kullanılan birkaç model vardır. Gail modeli bu konuda en yaygın kullanılan araç olmasına rağmen, Türk toplumunda nadiren kullanılmıştır.

Gail modeli kullanılarak, polikliniğe başvuran kadınların 5 yıllık ve yaşam boyu riskinin tahmin edilmesi ve polikliniğe başvuran hastalarda meme kanseri riskini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Yapılan bu kesitsel çalışmada 35 yaş üstü polikliniğe başvuran kadınlarda meme kanseri riskini tahmin etmek için Gail modeli kullanıldı. Yüksek riskli ve düşük riskli kadınlar arasında yaş, yaşam tarzı alışkanlıkları, anne sütüyle beslenme süresi, anne baba arasında akrabalık, meme kanseri öyküsü ve vücut kütle indeksi karşılaştırıldı. Aynı zamanda çok değişkenli lineer regresyon analizinde bu değişkenlerin meme kanseri riski ile ilişkisi de değerlendirildi.

Çalışmaya yaş ortalaması $52,9 \pm 8,4$ olan 1.065 kadın dahil edildi. Meme kanseri için ortalama beş yıllık ve yaşam boyu riskler sırasıyla $\%1,33 \pm 0,60$ ve $\%10,15 \pm 3,18$ idi. Yüksek riskli grupta: daha ileri yaş, ilk doğumda yaşın ileri olması ve paritenin çokluğu, menarşın erken olması, menopoz varlığı ve ailede meme kanseri öyküsünün varlığı değişkenleri daha sık olarak görülmekteydi. Daha ileri yaş, ilk doğum sırasında yaşın daha ileri olması ve paritenin çokluğu, menarşın erken olması, ailede meme kanser öyküsü varlığı ve menopoz varlığı bağımsız olarak daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkiliydi.

Çalışma popülasyonunda meme kanseri için belirli risk faktörlerini belirlendi. Bu tez, Türk popülasyonunda meme kanserinin erken tespiti için kanıtların oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, risk değerlendirmesi

ABSTRACT

GAIL MODEL IN PRACTICAL USE

There are several models used to estimate breast cancer risk in women. Although the Gail model is the most widely used tool in this subject, it has rarely been used in Turkish population.

We aimed to estimate 5-year and life-time risk of breast cancer and determine breast cancer predictors in Turkish outpatients using the Gail model.

We used the Gail model to estimate the risk of breast cancer in female Turkish outpatients aged above 35 years in this cross-sectional study. Age, life-style habits, breast-feeding duration, consanguinity among parents, family history of breast cancer, and body mass index were compared between high-risk and low-risk subjects. We also assessed the association of these covariates with the estimated risk of breast cancer in multivariate linear regression analysis.

We enrolled 1065 subjects with a mean age of 52.9 ± 8.4 years. Mean five-year and lifetime risks for breast cancer were $1.33\% \pm 0.60$ and $10.15\% \pm 3.18$, respectively. Higher age, age at first birth, and parity; lower age at menarche; presence of menopause and family history of breast cancer were higher in the high-risk group. Higher age, age at first birth, and parity; lower age at menarche; family history of breast cancer, presence of menopause and parity were independently associated with higher breast cancer risk.

We identified certain risk factors for breast cancer in our study population. This study contributes to the body of evidence in early detection of breast cancer in Turkish population.

Key Words: Breast cancer, risk assessment

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	İV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
BÖLÜM I: GİRİŞ	11
BÖLÜM II : KAVRAMSAL ÇERÇEVE / ALANYAZIN VE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR.....	15
BÖLÜM III: YÖNTEM.....	54
BÖLÜM IV: BULGULAR	57
BÖLÜM V: TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKLAR	70
EKLER.....	78
ÖZGEÇMİŞ.....	80

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Kadınlarda en sık görülen kanser türleri*	16
Tablo 2-2: Kadın meme kanserlerinin histolojik alt tiplerinin yüzde dağılımı..	18
Tablo 2-3: Türkiye’de yıllara göre kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş meme kanseri hızları	19
Tablo 2-4: Risk modelleri ve içerdikleri risk faktörleri	50
Tablo 4-1: Yaş ve yaş grupları	57
Tablo 4-2: Eğitim düzeyi	57
Tablo 4-3: Evlilik durumu	57
Tablo 4-4: Meslek grupları	58
Tablo 4-5: Gelir düzeyi	58
Tablo 4-6: Menopoz durumu	58
Tablo 4-7: Sigara kullanım durumu	59
Tablo 4-8: Nargile kullanım durumu	59
Tablo 4-9: Günlük yürüyüş süresi	59
Tablo 4-10: Beden kütle indeksi grupları	60
Tablo 4-11: İnfertilite durumu	60
Tablo 4-12: Çocuk sayıları	60
Tablo 4-13: Emzirme	61
Tablo 4-14: Emzirme süresi	61
Tablo 4-15: Ebeveynlerde akraba evliliği	61
Tablo 4-16: Birinci derece yakınlardaki meme kanseri öyküsü	62
Tablo 4-17: Mamografi taramasına katılım	62
Tablo 4-18: Sosyo-demografik değişkenler, ortalama 5 yıllık ve yaşam boyu riskler ve değişkenlerin ortalama 5 yıllık ve ortalama yaşam boyu riskler ile ilişkileri	63
Tablo 4-19: 5 yıllık risk ve ortalama yaşam boyu risk için regresyon analizi sonuçları	65
Tablo 5-1: Gail Modeli kullanılarak hesaplanmış meme kanseri risk çalışmaları	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları*	17
Şekil 2-2: Meme kanserinin kadınlarda yaşa özel hızları*	18
Şekil 2-3: Meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları*	19
Şekil 2-4: Kadınlarda görülen meme kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans hızlarının 2010-2014 yılları arasındaki dağılımı*	20
Şekil 2-5: Uygun meme kanseri risk modeli seçimi için akış çizelgesi	51

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BOH: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar

SEER: *The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*/Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı

GA: Güven Aralığı

RR: Rölatif Risk

BCRAT: *Breast Cancer Risk Assessment Tool*/Meme Kanseri Riski Değerlendirme Aracı

Ort.: Ortalama

SS: Standart Sapma

DKIS: Duktal Karsinoma In Situ

LKIS: Lobüler Karsinoma In Situ

BÖLÜM I: GİRİŞ

Kanser; dünya çapında; ölümlerin önde gelen nedenleri arasındadır ve kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir (Global Burden of Disease Cancer, 2015, 2017). Toplumlar için sosyo-ekonomik yük olmasının yanında, bireyler için de maddi ve manevi kayıplara neden olmaktadır (Hacikamiloglu et al., 2017).

1990 yılından itibaren çoğu ülkede, büyüyen ve yaşlanan küresel popülasyonun yanı sıra sigara, obezite ve kötü diyet çeşitleri gibi risk faktörleri nedeniyle kanser insidansları artmaktadır (Global Burden of Disease Cancer, 2015). Ve bundan sonra da epidemiyolojik dönüşümün bir parçası olarak hemen hemen tüm ülkelerde; kanser insidansının ve kanser yükünün artması beklenmektedir (Global Burden of Disease Cancer, 2017; "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013," 2015). Gelişmiş sağlık sistemi olan ülkelerde bile insidansların artması nedeniyle kaynakların daralması beklenmektedir (Global Burden of Disease Cancer, 2017).

Küresel olarak bakıldığında, kadın meme kanseri insidansı, 2000'den beri yavaşta olsa sürekli olarak artmaktadır. 2030 yılında 22 milyon yeni kanser vakasının ortaya çıkması beklenmektedir (WHO, 2018).

Gelişmekte olan ülkelerde kadın meme kanseri insidansı daha düşüktür. Gelişmekte olan ülkeler ile 2000'li yılların başından bu yana oranların düşmeye devam ettiği gelişmiş ülkeler karşılaştırıldığında gelişmekte olan ülkelerde insidans hızları daha fazladır (Global Burden of Disease Cancer, 2015). Önümüzdeki yıllarda gelişecek kanserlerin önemli bir kısmının gelişmekte olan az gelişmiş ülkelerde gelişmesi beklenmektedir (WHO, 2018).

Sağlık toplumu; bu küresel kanser tehdidine; 2012 yılında Dünya Sağlık Asamblesi'nde Bulaşıcı Olmayan Hastalıkları (BOH) Küresel İzleme Çerçevesinin bir parçası olarak "25'e 25" stratejisini destekleyerek, BOH'lardan önlenebilir mortaliteyi

2025 yılına kadar %25 azaltma hedefiyle yanıt vermiştir ("Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013," 2015).

İnsidans ve mortaliteyi azaltmaya yönelik kanser önleme potansiyelinin az bir kısmı gerçekleştirilmiştir ve kanserin önlenmesine dair çabalar özellikle düşük gelirli ülkelerde azdır (Vineis & Wild, 2014).

Tütün kontrolü, aşılama, fiziksel aktivitenin ve sağlıklı beslenmenin teşvik edilmesi dahil olmak üzere, kanser önlenmesine dair çabaların yetersiz olduğu vurgulanmıştır (Global Burden of Disease Cancer, 2017).

Kadınlarda en sık görülen ve en çok ölüme yol açan kanser türü olan meme kanserinin özellikle primer önlemesi çok önemlidir ve bu nedenle, meme kanseri kontrol stratejileri erken tespit üzerinde odaklanılmalıdır (Global Burden of Disease Cancer, 2017). Erken teşhis stratejileri, meme kanseri bilincinin artırılmasından ve klinik meme muayenesinden mamografi taramasına kadar bir çok önemli basamağa sahiptir (Global Burden of Disease Cancer, 2017).

Ailede meme kanseri öyküsü, genetik mutasyon taşıyıcılığı, ilk doğum yaşının geç olması, alkol kullanımı, obezite, yaşın ileri olması, emzirmeme, uzun süre hormon replasman tedavisi kullanımı, ileri yaş, yüksek sosyo-ekonomik düzey, yoğun meme yapısı fiziksel aktivitenin az olması gibi değişkenler meme kanseri için tanımlanan risk faktörleri arasındadır (Thunyarat Anothaisintawee et al., 2013; NBOCC, 2009; Rabia Tariq, 2013; Weir, Day, & Ali, 2007).

İnsan hayatının sağlıklı bir şekilde sürdürülmesini sağlamak adına ve sağlık imkanlarındaki kısıtlılıklar nedeniyle yüksek meme kanseri riski olan hastalar tanımlanmalıdır. Riske göre planlanmış taramaların yapılması ve kadınlara uygun şekilde rehberlik önemlidir (Lech & Przemyslaw, 2011).

Bir hastalığa ilişkin tarama programı geliştirilmesi için:

- Hastalığın; sık görülmesi,

- Sık ölüme neden olması ve sık sakatlığa neden olması,
- Tarama ile erken tanının mümkün olması,
- Tanı sonrasında ise tedavi edilebilir olması önemlidir (Saip et al., 2011).

Kanser riskinin tahmin edilmesinde kullanılan modeller iki grupta sınıflandırılabilir. Bunlar:

1. Meme kanseri gelişme ihtimalini tahmin eden modeller,
2. BRCA1 ya da BRCA2 gibi yüksek riskli mutasyon bulunma ihtimalini belirleyen modellerdir (Evans & Howell, 2007).

Meme kanseri riskinin hesaplanması/tahmin edilmesi/değerlendirilmesi için Gail Modeli, Claus Modeli, BRCAPRO Modeli, Tyrer-Cuzick Modeli, BOADICEA Modeli, Rosner ve Colditz Modeli gibi modeller tanımlanmıştır (T. Anothaisintawee, Teerawattananon, Wiratkapun, Kasamesup, & Thakkinstian, 2012; Engel & Fischer, 2015; Evans & Howell, 2007; Mitchell H Gail & Mai, 2010).

Gail modeli en çok kullanılan modellerden biridir. Populasyonda meme kanseri insidansını tahmin edebilmesi, bu modelin avantajları arasındadır. Dezavantajları arasında ise bireysel risk tahminini iyi değerlendirememesi (J. P. Costantino et al., 1999; Rockhill, Spiegelman, Byrne, Hunter, & Colditz, 2001; D. Spiegelman, G. A. Colditz, D. Hunter, & E. Hertzmark, 1994), riskin yüksek olduğu populasyonlarda (genetik yükün fazla olması ve lobüler karsinoma in situ'nun sık görülmesi) modelin biraz daha zayıf olması sayılabilir (Evans & Howell, 2007). Modelde beyaz, hispanik, asya ve siyahi ırklar için ayarlama yapılmaktadır (Adams-Campbell, Makambi, Palmer, & Rosenberg, 2007). Gail modelinin en uygun olduğu kadınlar; 35 ve üzeri yaşta, düzenli mamografi taramalarına devam eden ve genetik yükü az olanlardır. Güncel literatüre göre Gail modeli üç geniş populasyonda geçerliliği yapılmış tek modeldir (Amir, Freedman, Seruga, & Evans, 2010).

Bu tez ile, Gail modeli kullanılarak, polikliniğe başvuran kadınların 5 yıllık ve yaşam boyu meme kanseri riskinin tahmin edilmesi ve polikliniğe başvuran hastalarda meme kanseri riskini etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

BÖLÜM II : KAVRAMSAL ÇERÇEVE / ALANYAZIN VE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR

2.1. Dünya’da Ve Türkiye’de Meme Kanseri

Kanserin Küresel Yüku 2013 araştırmasına göre; dünya çapında sadece 2013 yılında 14,9 milyon yeni kanser tanısı konuldu ve 8,2 milyon kişi kanser nedeniyle kaybedildi (Global Burden of Disease Cancer, 2015). 2013 yılında erkeklerde en sık görülen kanser 1,4 milyon yeni tanı ile prostat kanseri iken, kadınlarda en sık görülen kanser ise 1,8 milyon yeni tanı ile meme kanseridir. En çok ölüm nedeni olan kanser türü ise 1,6 milyon kişinin ölümüne neden olan akciğer kanseridir.

2015 yılında ise; dünya çapında, 17,5 milyon yeni kanser tanısı konuldu ve 8,7 milyon kişi de kanser nedeniyle kaybedildi. 2005 ve 2015 arasında, kanser vakalarında %33’lük artış, nüfusun yaşlanmasında %16’lık artış, nüfus artışında %13’lük artış saptandı (Global Burden of Disease Cancer, 2017). Erkeklerde; en sık görülen kanser 1,6 milyon yeni tanı ile prostat kanseri iken, en sık ölüme yol açan kanser ise 1,2 milyon kişinin kaybedilmesine neden olan akciğer kanseridir. Kadınlarda en sık görülen kanser 2,4 milyon yeni tanı ile meme kanseridir ve meme kanseri 523 bin kadının kaybedilmesine neden olarak kadınlarda en çok ölüme yol açan kanser konumuna yükselmiştir (Global Burden of Disease Cancer, 2017).

Meme kanseri, dünya çapında 183 ülkede/bölgede kadınlarda en sık görülen kanser olarak tespit edilmiştir ve 115 ülkede/bölgede kadınlarda kanser nedeniyle en sık ölüm nedeni olarak saptanmıştır (Global Burden of Disease Cancer, 2017).

Meme kanseri insidansı; gelişmiş ülkelerde en yüksektir. Asya, Orta Doğu ve Afrika'daki gelişmekte olan ülkelere en düşük düzeydedir. Meme kanseri insidansında belirgin bir coğrafi varyasyon vardır (Ozmen, 2008). Gelişmekte olan ülkelere insidans hızı ise, gelişmiş ülkelere göre daha fazladır. Yıllık artış hızı dünya genelinde 0,5 civarında iken, Çin’de yıllık artış oranı %3-4’ü bulmaktadır (Tuncer, Özgül, Olcayto, & Gültekin, 2009). Türkiye’nin batısında 1992 yılında yapılan bir araştırmada, meme

kanseri sıklığı, 100,000 bin kişide 24 ve artış hızı %0,3 olarak tespit edilmiştir (Fidaner, Eser, & Parkin, 2001).

Uluslararası Kanser Ajansı tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre kadınlarda Dünyada, Avrupa Birliğine üye 28 ülkede, Uluslararası Kanser Ajansına üye 24 ülkede, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Türkiye'de en sık görülen kanser türü (Tablo 2.1) meme kanseridir (Hacikamiloglu et al., 2017; WHO, 2018).

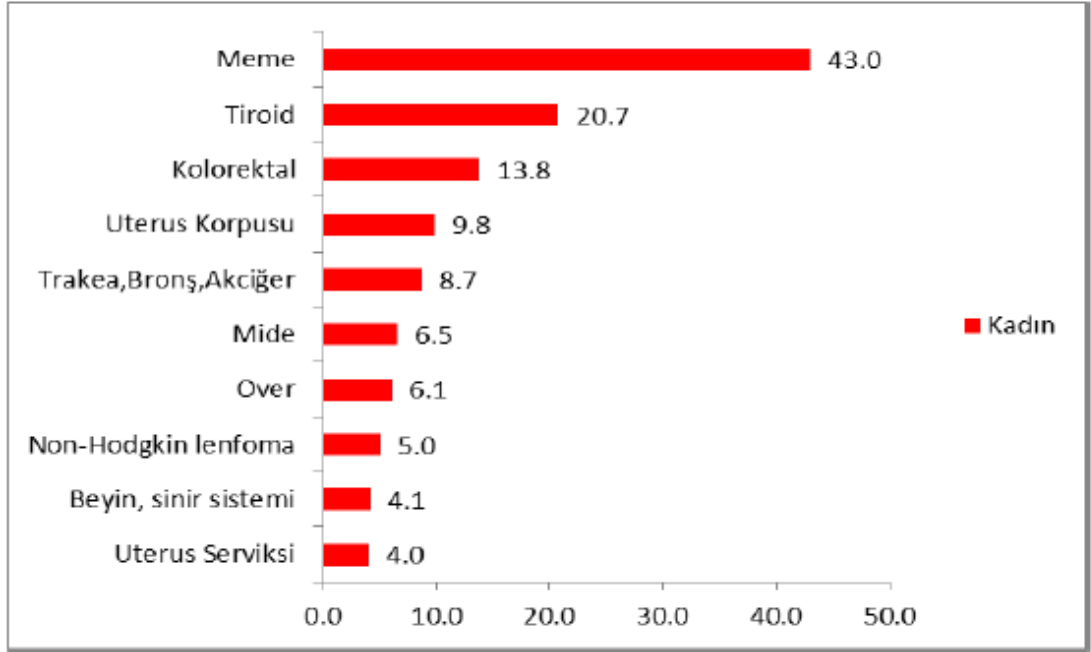
Tablo 2-1: Kadınlarda en sık görülen kanser türleri*

	Türkiye	Dünya	IARC (24 ülke)	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Uterus korpusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
5	Akciğer	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

*Türkiye Sağlık İstatistikleri, 2017'den alınmıştır (Hacikamiloglu et al., 2017).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2017'de yayınlanan Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre; Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Türkiye'de tanı konulan her 4 kadın kanserinden biri meme kanseridir (Hacikamiloglu et al., 2017). 2013 yılı içerisinde 16,646 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (Hacikamiloglu et al., 2017).

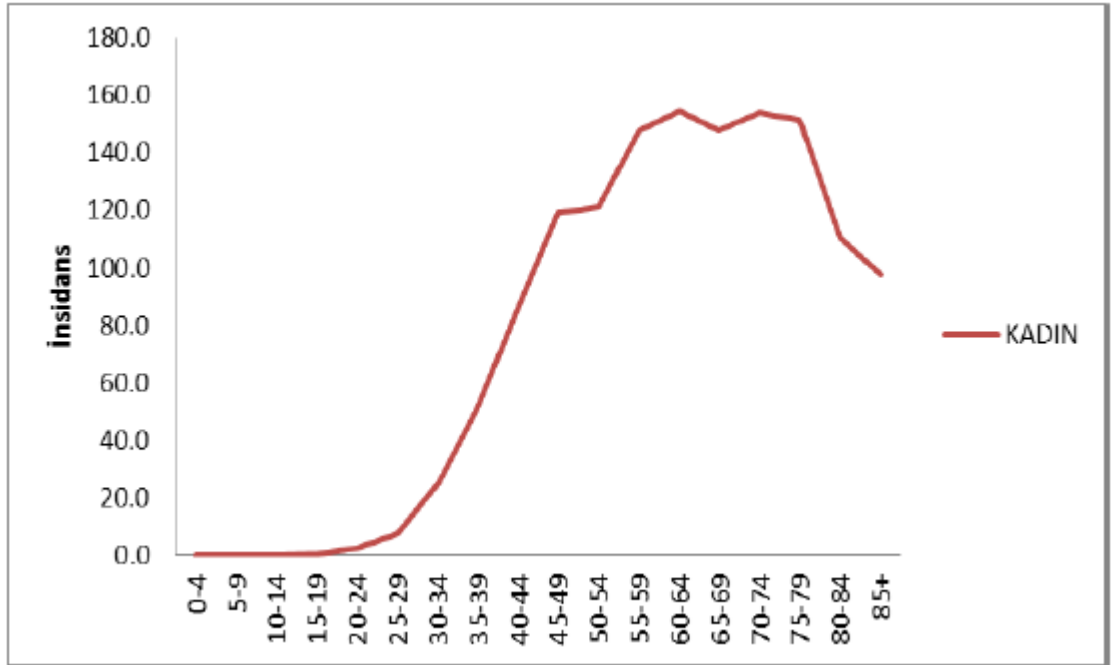
Türkiye'de kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş hızın (Şekil 2.1) en yüksek olduğu kanser 100,000 kişide 43 ile meme kanseridir (Hacikamiloglu et al., 2017).



Şekil 2-1: Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları*

*Türkiye Sağlık İstatistikleri, 2017”den alınmıştır (Hacikamiloglu et al., 2017).

Türkiye’de meme kanserinin yaşa özel hızları incelendiğinde 60 ve 70 yaş civarlarında iki kez pik yaptığı görülmektedir (Hacikamiloglu et al., 2017).



Şekil 2-2: Meme kanserinin kadınlarda yaşa özel hızları*

*Türkiye Sağlık İstatistikleri, 2017'den alınmıştır (Hacikamiloglu et al., 2017).

Türkiye'de meme kanseri tanısı konulan kadınların %44,5'inin yaş aralığı 50-69, %40,4'ünün yaş aralığı ise 25-49'dur (Hacikamiloglu et al., 2017). Türkiye'de görülen meme kanseri vakalarının ortanca yaşı Amerika ve Avrupa'daki meme kanseri vakalarının ortanca yaşına göre daha erkendir (Ozmen, 2008).

Türkiye'de kadın meme kanserlerinin histolojik tiplerinin yüzde olarak dağılımına bakıldığında (Tablo 2.2) duktal ve lobüler tiplerinin toplam meme kanserlerinin %91,1'ini oluşturduğu görülmektedir. Bu %91,1'in; %84,8'ini de infiltratif duktal karsinom oluşturmaktadır (Hacikamiloglu et al., 2017).

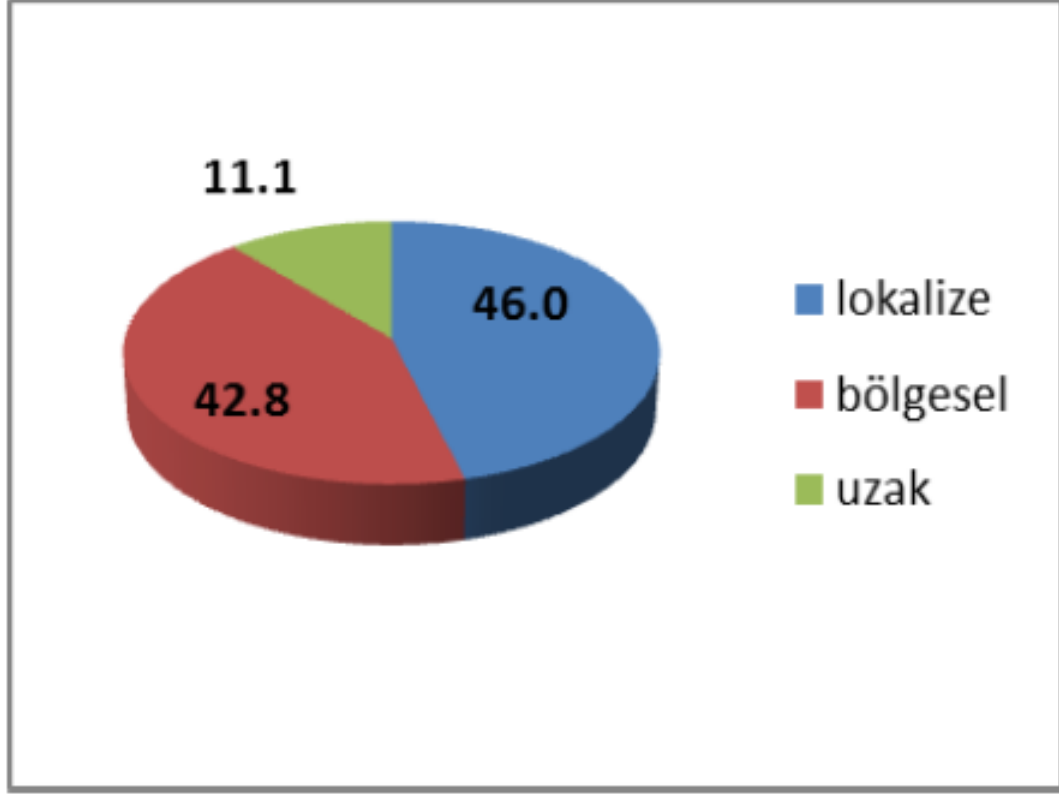
Tablo 2-2: Kadın meme kanserlerinin histolojik alt tiplerinin yüzde dağılımı*

Histolojik Tip	
Duktal ve Lobüler	91,1
İnfiltratif Duktal Karsinom	84,8
Lobüler Karsinom	6,1
İntraduktal Karsinom ve İn Situ Lobüler	2,8
İnfiltratif Duktal Miks/Karışık Diğer Tür	2,5
İnfiltratif Duktal Karsinom	0,3
Medüller Karsinom	0,9
İnfiltratif Lobüler Miks/ Karışık Diğer Tür	0,3
Diğer*	2,3
Müsinöz	1,7
Adenokarsinom	4,5
Kompleks epitelyal	0,8
Yassı Hücreli	1,1
Fibroepitelyal	0,3
Deri ekleri	0,2
Diğer*	0,4
Toplam	100,0

*Asiner hücreli karsinom, Yumuşak doku tümörleri ve sarkomları, Fibramatöz, Fibroepitelyal, Kan damarı

*Türkiye Sağlık İstatistikleri, 2017'den alınmıştır (Hacikamiloglu et al., 2017).

Türkiye’de kadın meme kanserlerinin yayılımına göre sınıflandırılmasına bakıldığında (Şekil 2.3), %46 hastada lokalize hastalık, %42,8 hastada bölgesel hastalık, %11,1 hasta da uzak metastaz vardır (Hacikamiloglu et al., 2017).



Şekil 2-3: Meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları*

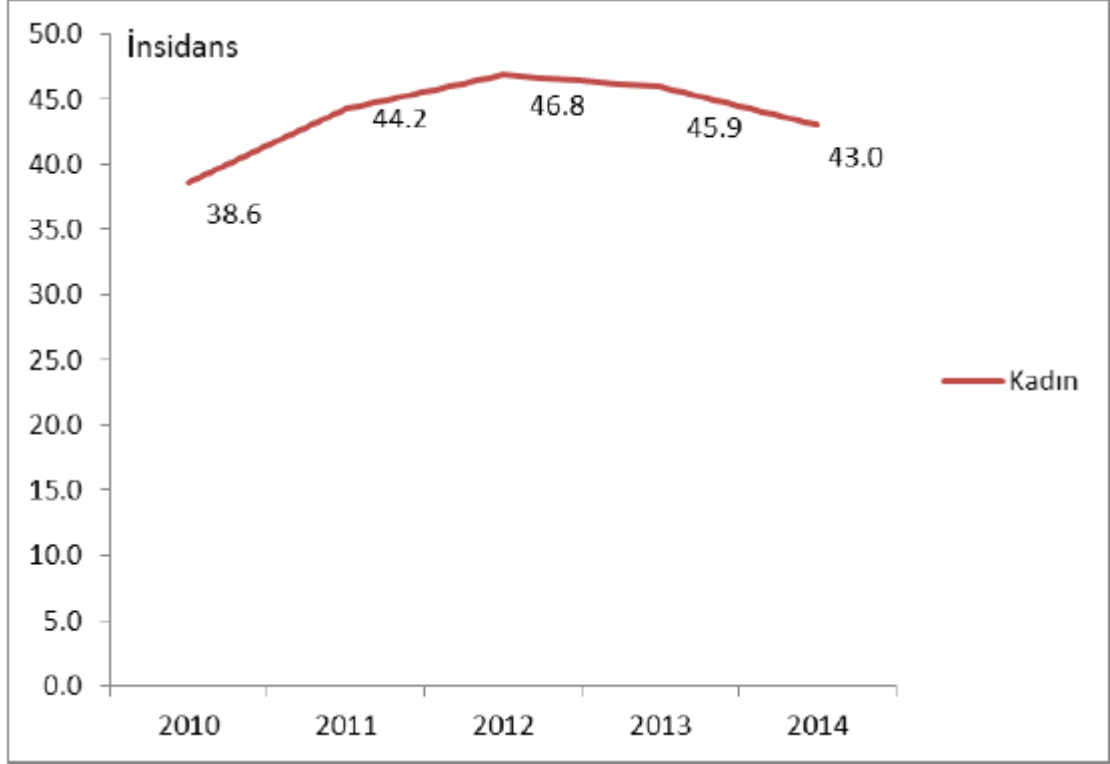
*Türkiye Sağlık İstatistikleri, 2017”den alınmıştır (Hacikamiloglu et al., 2017).

Türkiye’de 2010 ve 2014 yılları arasında kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş meme kanseri hızları (Tablo 2.3) 2010 için 38,6, 2011 için 44,2, 2012 için 46,8, 2013 için 45,9, 2014 yılı için 43,0 olarak saptanmıştır (Hacikamiloglu et al., 2017).

Tablo 2-3: Türkiye’de yıllara göre kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş meme kanseri hızları

2010 yılı	2011 yılı	2012 yılı	2013 yılı	2014 yılı
38.6	44.2	46.8	45.9	43.0

Türkiye’de meme kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans hızlarının 2010-2014 yılları arasındaki dağılımına bakıldığında (Şekil 2.4) 2012 yılında pik yaptığı görülmektedir (Amir et al., 2010).



Şekil 2-4: Kadınlarda görülen meme kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans hızlarının 2010-2014 yılları arasındaki dağılımı*

*Türkiye Sağlık İstatistikleri, 2017”den alınmıştır (Hacikamiloglu et al., 2017).

Özellikle Türkiye’nin batısında meme kanseri sıklığında belirgin bir artış vardır. Bu artış; erken menarş, geç menopoz, 30 yaştan sonra ilk doğum, kısa emzirme süresi, obezite gibi risk faktörlerinin yaygınlaşması “Yaşamın Batılılaşması-Westernizing Life” ile veya tarama yöntemlerinin programlı bir şekilde uygulanması ile açıklanabilir (Saip et al., 2011; Tuncer et al., 2009).

Türkiye’de 2011 yılında yapılan bir araştırmada hastaların tamamına yakını ele gelen kitle nedeniyle doktora başvurmuştur (Saip et al., 2011). Bu durum, meme kanseri tedavisini olumsuz olarak etkilemektedir. Meme kanseri gelişmeden, risk hesaplanmasının ve tarama programlarının uygulanmasının ne kadar önemli olduğunun

göstergesidir. Meme kanseri risk hesaplaması ve tarama programları Türkiye’de daha fazla yaygınlaştırılmalıdır. Hastaların meme kanseri konusundaki bilinçleri artırılmalıdır.

Meme kanserinin prognozu, diğer kanserlere göre daha iyi seyirlidir ancak görülme sıklığı fazla olduğundan dolayı kadınlarda mortaliteye en çok neden olan kanser türüdür. Gelişmiş ülkelerde, meme kanserinde 5 yıllık ortalama sağ kalım oranı %90 civarındadır (Tuncer et al., 2009). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise 5 yıllık ortalama sağ kalım oranı %86 olarak bulunmuştur (Karanlık et al., 2006).

Dünya’da ve Türkiye’de kanser kontrolü ve kanser kayıtçılığına değinecek olursak; kanser kontrolünde, kanser kayıtçılığının doğru ve tam olarak yapılması en önemli noktalardan biridir. Eğer kanser kayıtçılığı gerektiği gibi yapılmazsa; ulusal sağlık politikalarının geliştirilmesinde, stratejik planların hazırlanmasında, sınırlı kaynakların kullanımında öncelik sıralamasında kanser hakkettiği yeri bulamaz ve sağlıklı kararlar alınamaz (Özmen, 2014).

Kanser kayıt programının en eskisi; 1929 yılında Hamburg’da başlatılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde ise 1935 yılında toplum tabanlı olarak kanser kayıtçılığı başlatılmıştır. SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) /Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı; ABD’nin Ulusal Kanser Enstitüsü’ne (National Cancer Institute, NCI) bağlıdır ve ABD nüfusunun belli bir kısmının kanser bilgilerini kayıt altına alır ve yayımlar. Danimarka’da 1942 yılında Danimarka Kanser Derneği tarafından başlatılan Danimarka Kanser Kayıt Programı; Danimarka nüfusunun tamamını kapsamaktadır ve kanser kayıtçılığının en güzel örneklerinden biridir.

1965 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer, IARC), 1966 yılında da Uluslararası Kanser Birliği (International Association of Cancer Registries, IACR) Dünya Sağlık Örgütü tarafından kurulmuştur. Uluslararası Kanser Birliğinin ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansının amacı; üye ülkelere kanser kayıtçılığı konusunda yardım etmektir (Özmen, 2014).

Türkiye’de kanser kayıtçılığında, kanser kayıtçılığını ilk başlatan ülkelere göre geç kalınmıştır. 1982 yılında ihbarı zorunlu hastalıklar arasına alınan kanser için 1983 yılında “Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı” kurulmuştur. Ama pasif olarak kanser kayıtçılığı yapıldığından yeterli sayıda ve kalitede veri toplanamamıştır. Bu nedenle 1992 yılında aktif kanser kayıtçılığına başlamıştır (Hacikamiloglu et al., 2017). 2004 yılında ise Türkiye Meme Hastalıkları Federasyonu tarafından “Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanı” projesi ortaya konulmuş ve 1 Mart 2005 tarihi itibariyle kanser kayıtçılığına başlamıştır (Özmen, 2014).

2.2.Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri için bir takım risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu faktörlerden bazıları meme kanseri riskini büyük oranda ve bazıları ise sadece küçük miktarlarda etkiler. Bazı faktörler değiştirilemez, kontrol veya müdahale edilemez; bunlara modifiye edilemeyen risk faktörleri denir. Örnek olarak; yaş ve ırk bu gruptadır. Bazı faktörler çevreseldir ve bazıları ise kişinin davranış tarzı ile ilişkilidir. Bu tarz risk faktörlerine de modifiye edilebilir risk faktörleri denir. Örnek olarak; tütün ve alkol tüketimi, kötü beslenme tarzı bu gruptadır (Rabia Tariq, 2013).

Meme kanserinin etiyolojisini bilinmesi, yüksek riskli kadınların tanımlanması ve meme kanseri risk tahmin modellerinin geliştirilmesi için çok önemlidir. Epidemiyolojik çalışmalarda meme kanserinin etiyolojisinde; hormonal faktörler tarafından yönetilen meme epitel hücrelerinin farklılaşma (differentiation) ve çoğalma (proliferation) aşamalarındaki bozulmalar, meme kanseri gelişimini açıklayan mekanizmaların temelini oluşturmaktadır (Thunyarat Anothaisintawee et al., 2013).

Meme hücreleri konsepsiyondan beri farklılaşmamıştır ve bundan dolayı karsinojenlere daha duyarlılıkları daha yüksektir. Meme hücrelerinin tamamen farklılaşması, gebelikten sonra emzirme döneminde olur. Bu fizyolojik dönüşümün gebelikten sonra emzirme döneminde olmasından dolayı hiç doğum yapmamış ve hiç emzirmemiş kadınlarda mutasyon ve meme kanseri gelişimi daha olasıdır. Over kaynaklı östrojen ve progesteron hormonları da meme epitel hücrelerinin çoğalmasını artırır ve mutagenezi tetikleyebilir. Oral kontraseptiflerde yer alan ve hormon replasman

tedavisinde kullanılan eksojen östrojen de endojen östrojen ile aynı etkiye sahiptir. Ek olarak insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü de, meme dokularındaki tümörögenizde önemlidir. Hiperinsülinemiye neden olan obezite gibi durumlar da bu yüzden meme kanseri gelişimi için risk teşkil etmektedir (Thunyarat Anothaisintawee et al., 2013).

Meme kanseri; kalıtsal genetik yatkınlık, karsinojenlere maruziyet, çeşitli hormonların vücut içindeki seviyeleri, bağışıklık sistemi fonksiyonu, meme hücrelerindeki DNA'nın moleküler yapısındaki değişiklikler gibi olayların ve kişisel faktörlerin kombinasyonu sonucu ortaya çıkar. Tanımlanmış meme kanseri risk faktörlerinin çoğu; bu bireysel faktörlerin bir veya daha fazlası ile ilişkilidir (NBOCC, 2009).

Meme kanseri ile ilişkili kişisel, çevresel ve yaşam tarzı olaylar meme kanserinin direk nedeni değildir. Bunlar meme kanseri açısından riskli kadınların tanımlanmasına ve meme kanseri risk düzeyinin belirlenmesine yardımcı olurlar (NBOCC, 2009).

Her ne kadar çok şey öğrenilmiş olsa da meme kanseri patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Aynı risk faktörü kombinasyonu bir kişi de meme kanseri olurken diğer bir kişide neden olmamaktadır.

Meme kanseri riskini mümkün olduğunca doğru bir şekilde tespit edebilmek için, meme kanseriyle ilişkili mümkün olduğunca çok sayıda risk faktörünü değerlendirmek önemlidir (Amir et al., 2010).

Her ne kadar meme kanseri riskini etkileyen birçok faktörün başarılı bir şekilde tanımlanmış olsa da şimdiye kadar meme kanseri insidansı pek azaltılamamıştır. Meme kanserinin erken tanısında ve tedavisinde yaşanan gelişmeler sayesinde meme kanseri mortalitesi azalma yaşansa da, meme kanserinin önlenmesi için etkili yollar aranmaya devam etmektedir.

Bu risk faktörlerinin bir kısmı aşağıda özetlenmiştir.

2.2.1.Cinsiyet

Meme kanseri hem erkekleri hem de kadınları etkiler. Ancak kadınlarda insidans çok daha fazladır (NBOCC, 2009). Genel olarak bakıldığında; meme kanseri riski için, kadınlar erkeklere göre 100 kat daha fazla risk altındadırlar. Bundan dolayı kadın olmak meme kanseri için majör bir risk faktörü olarak düşünülebilir (NBOCC, 2009).

Her ne kadar kadın ve erkek meme kanserleri arasında potansiyel olarak farklar bulunsa da; kadınlarda erkeklere göre çok daha fazla meme kanseri görülmesi, kadına özgü hormonların meme kanseri gelişiminde çok önemli olduklarının en güçlü delillerinden biridir (NBOCC, 2009).

2.2.2.Yaş

Yaş; meme kanseri için en güçlü risk faktörlerindedir (Rabia Tariq, 2013). Meme kanseri insidansı yaş ile artar. 25 yaştan önce gelişimi nadirdir. Sonrasında 30-49 yaşları arasında dik bir şekilde artar. 50 yaştan sonra meme kanseri insidansı yavaşta olsa artmaya devam eder (NBOCC, 2009).

Menopoz dönemi civarında insidanda azalma olur. Bu da kadına özgü hormonların meme kanseri gelişiminde rol oynadığını göstermektedir.

2.2.3.Aile Öyküsü

Ailesinde meme kanseri görülen kadınlarda meme kanseri riski artar (Saip et al., 2011).

Her ne kadar bu risk ailedeki meme kanseri vaka sayısından etkilense de, meme kanseri risk artışı için en önemli gösterge birinci derece meme kanserli akraba sayısı ve hastalığın saptanma yaşıdır (NBOCC, 2009).

52 epidemiyolojik çalışmanın analizi sonucunda etkilenen birinci derece akraba sayısına göre, bir kişinin meme kanseri olma riski hesaplanmıştır (Cancer, 2001). Birinci derece akrabalarında bir, iki, üç ve daha fazla meme kanseri bulunanlar; birinci derece akrabalarında hiç meme kanseri olmayanlarla karşılaştırıldığında, birinci derece

akrabalarında bir meme kanseri olan için rölâtif risk 1,80 (%99'luk GA: 1,69-1,91), birinci derece akrabalarında iki meme kanseri olan için rölâtif risk 2,93 (%99'luk GA: 2,36-3,64), birinci derece akrabalarında üç ve daha fazla meme kanseri olan için rölâtif risk 3,90 (%99'luk GA: 2,03-7,49) olarak saptanmıştır.

Yapılan başka bir metanalizde; ikinci derece akrabalarında bir veya daha fazla meme kanseri bulunması durumunda rölâtif risk 1,5 (%95'lik GA: 1,4-1,6) olarak hesaplanmıştır (Pharoah, Day, Duffy, Easton, & Ponder, 1997).

Ailesel meme kanseri öyküsü; özellikle birinci derece akrabalarında etkilenen aile üyesinin bulunması ve birden fazla aile üyesinin etkilendiği durumlarda meme kanserine kalıtsal yatkınlığın önemli bir belirteçidir (NBOCC, 2009). Bununla birlikte aile fertlerinin sadece aynı genleri değil, aynı zamanda aynı çevreyi dolayısıyla aynı çevresel faktörleri ve aynı kültürel geçmişi, benzer yaşam stilini de paylaştıkları unutulmamalıdır (NBOCC, 2009).

2.3.4.Genetik

2.3.4.1.BRCA1 ve BRCA2 Gen Mutasyonları

BRCA1 ve BRCA2 genleri DNA onarımı dahil olmak üzere benzer biyolojik işlevlere sahiptir. Varyantları ise meme kanseri, over kanseri ve bazı diğer kanserlerin gelişme riskini artırır (NBOCC, 2009).Meme kanseri riskini en fazla artıran mutasyonlar BRCA1 ve BRCA2 genlerinde görülenlerdir.

Bu konuda yapılmış 22 çalışmanın analizi sonucu; BRCA1 varyantının olması durumunda, 70 yaşında meme kanseri için kümülatif risk %65 (%95'lik GA: %44-%78) olarak saptanmıştır (Anthony Antoniou et al., 2003). BRCA2 varyantının olması durumunda ise, 70 yaşında meme kanseri için kümülatif risk %45 (%95'lik GA: %44-78) olarak saptanmıştır.

Bu genlerin spesifik varyantlarını taşıyanlarda; taşımayanlara göre meme kanseri riski 10 katından 30 katına kadar artmıştır. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında, meme

kanseri rölatif riski yaşla birlikte önemli ölçüde azalmaktadır. BRCA2 mutasyon taşıyıcıları için ise aynı durum söz konusu değildir (NBOCC, 2009).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri riski çok artmış olmasına rağmen, BRCA1 ve BRCA2 nedeniyle gelişen meme kanserleri tüm meme kanserlerinin ancak %5'ini oluşturmaktadır. Çünkü sadece 400 ila 800 kadından birinde BRCA1, BRCA2 mutasyonu bulunmaktadır (Hall et al., 2009). Aşkenazi Yahudileri gibi bazı etnik gruplarda veya İzlanda ve çeşitli İskandinav ülkelerinde BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu bulunma ihtimali daha yüksektir (NBOCC, 2009).

BRCA1 ve BRCA2 genleri için 2000 kadar varyant tespit edilmiştir. Ve bu varyantların çoğunun meme kanseri riskini artırıp artırmadığı ise bilinmemektedir. BRCA1 veya BRCA2 varyantı bulunan tüm kadınlarda meme kanseri gelişmemektedir.

Çevresel veya diğer genetik faktörlerin meme kanseri riskini nasıl etkilediği açık değildir. Meme kanseri risk faktörlerinin; BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu taşıyıcılarında, bu mutasyonları taşımayanlara göre farklı etkileşimlere girdiği düşünülmektedir (Nkondjock & Ghadirian, 2004).

2.3.4.2Diğer Yüksek Riskli Genler

Nadir görülen bazı genetik hastalıklarda, meme kanseri riskinde de artış görülür. Bu nadir genetik hastalıklara neden olan genler tanımlandığında, meme kanseri ile olan ilişkileri araştırılmaktadır.

Li Fraumeni Sendromunda, meme kanserinin ve bazı başka kanserleri riski artmıştır. Bu sendrom olan kişilerde, tümörler çocuklukta ve yetişkinliğin erken döneminde ortaya çıkmaya eğilimlidir. Ve sıklıkla birden çok primer odak bulunmaktadır. TP53 tümör süpresör geninin varyantları, bu vakaların en azından %50'sinde rol oynamaktadır (NBOCC, 2009). TP53 varyantları nedeniyle gelişen meme kanserlerinin tüm meme kanserin %1'inden azını oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Cowden Sendromu ve Peutz-Jeghers Sendromu vakalarında da meme kanseri riskinde aşırı bir artış söz konusudur. Cowden Sendromu; bir tümör süpresör geni olan PTEN’de deleterious mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Cowden Sendromunda; meme kanseri için ömür boyu risk %25 ile %50 arasındadır.

Peutz-Jeghers Sendromu; LKB1 geni olarakta bilinen STK11 geni mutasyonları ile ilişkilidir. Peutz-Jeghers Sendromu olan 60 yaşındaki bir kadında, meme kanseri riskinin %30 civarında olduğu tahmin edilmektedir.

CHEK2 genindeki 1000delC mutasyonu da meme kanseri riski artırmaktadır. Genel popülasyondaki kişilerin yaklaşık %1’inin bu mutasyonu taşıdığı düşünülmektedir. Bu mutasyon taşıyıcılarında; meme kanseri riskinin, iki kat arttığı tahmin edilmektedir.

2.3.4.3.Düşük Riskli Genetik Varyantlar

Son yıllarda çalışmalar meme kanseri riskinde az veya orta dereceli artışlara neden olan genetik varyantlara odaklanmıştır. Bu genetik varyantlarda meme kanseri için rölatif risk 1.5 ile 2 arasında olduğu düşünülmektedir.

Örnek olarak Ataksi Telenjektazi Sendromunda; meme kanseri riskinde ufak bir artış vardır. ATM geninde otozomal resesif bir mutasyon vardır. Düşük riskli genetik varyantlara dair araştırmalar; Ataksi Telenjektazi gibi sendromların ötesine geçmiştir. Artık düşük riskli genetik varyantlara dair araştırmalarda bakış açısı tüm genomu kapsamaktadır.

Düşük riskli genetik varyantların belirlenmesi, meme kanseri gelişme mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Düşük riskli genetik varyantlar, diğer meme kanseri risk faktörlerinin etkisini modifiye edebilir. Veya popülasyonda nispeten yaygın olabilirler ve önemli bir oranda meme kanserine neden oluyor olabilirler. Bu gibi nedenlerden dolayı; düşük riskli genetik varyantlar için yoğun araştırmalar yapılmaktadır (NBOCC, 2009).

2.2.5.Reprodüktif ve menstrüal öykü

Reprodüktif ve menstrüal öyküyle ilgili olan meme kanseri risk faktörlerine ilişkin araştırmalar 1900'lerin başında başlamıştır (NBOCC, 2009).

2.2.5.1.Menarş yaşı ve menstrüal siklus uzunluğu

Menarş; menstrüal siklusların başlamasıdır. Bu sikluslarda vücutta bazı hormon seviyelerinde aylık dalgalanmalar olur. Menarş ile aylık olarak ovülasyonlar gerçekteşir. Meme dokusunda ise proliferasyon uyarılır.

Meme aslında menarştan 1-2 yıl önce gelişmeye başlar ve erken ergenlik döneminde meme dokusu hızla büyür. Nispeten olgunlaşmanın olmadığı bu aşamada; meme epitel hücreleri; karsinojenlere daha duyarlıdır ve genetik materyaldeki rastgele hatalar daha fazladır. Proliferasyonun olduğu bu aşamada bir mutasyon gelişirse; mitoz yoluyla çoğalma olduğundan, bu durum diğer hücrelere de akseder.

Menarş yaşı ve meme gelişiminin başlaması (telarş) yaşı geçtiğimiz yüzyıl boyunca dünyanın çeşitli bölgelerinde giderek azalmıştır, menarş ve telarş daha genç yaşlarda olmaya başlamıştır. Bunun nedenleri tartışılmaya devam etmektedir (NBOCC, 2009). Menarşta yaşın azalmasına neden olabilecek faktörler, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, artan vücut büyüklüğu ve menarşın tetiklenebilmesi için gerekli ortalama vücut yağının daha erken kazanılmasıdır (Petridou et al., 1996).

Meme kanseri ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda; menarş yaşı 12 (<12) yaşından küçük olan kadınların, menarş yaşı 12 (\geq 12) yaştan sonra olan kadınlara göre meme kanseri açasından %10-%25 oranında daha riskli oldukları ortaya konulmuştur (Bernstein, 2002; Willett, 2000). Çalışmalarda ayrıca erken yaşta menarş gerçekteşen kadınların daha sonraki yaşamlarında daha yüksek östrojen seviyelerine sahip oldukları da ortaya konulmuştur.

Erken menarş nedeniyle, ovülasyon döngüleri daha erken başlar ve meme dokusu endojen hormonlara daha fazla maruz kalır. Menstrüal siklus sayısı fazla olan

kadınlarda da meme kanseri riski artmıştır. Çünkü endojen hormonlara ne kadar maruz kalınırsa proliferasyon o kadar çok uyarılır (NBOCC, 2009).

Menarş yaşı potansiyel olarak modifiye edilebilir bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. ABD’de okul bazlı bir müdahale çalışmasında; televizyon izlenmesi ve yüksek yağlı gıdaların tüketimi azaltılıp, egzersiz ve meyve, sebze tüketimi artırılarak menarş yaşının ertelenebileceği gösterilmiştir. Bu değişikliğin beden kütle indeksinin azaltılması ve fiziksel aktivitenin artırılmasına bağlı olduğu düşünülür (Chavarro, Peterson, Sobol, Wiecha, & Gortmaker, 2005).

2.2.5.2.Nulliparite

Nulliparite, meme kanseri için bir risk faktörüdür (Weir et al., 2007).Parite sayısının artması ile meme kanserinden korunma artmaktadır (Weir et al., 2007). Ortalama olarak; çocuk sahibi olan kadınlar; hiç çocuk sahibi olmayan kadınlardan (nullipar kadınlar) yaklaşık% 30 daha az meme kanseri riskine sahiptirler (Ewertz et al., 1990; Kelsey, Gammon, & John, 1993; Willett, 2000).

Her bir ek parite için rölatif risk seviyesi yaklaşık 0.09 azalmaktadır (Weir et al., 2007). Başka bir çalışmada da ilk doğumdan sonraki her bir doğumun; meme kanseri riskini yaklaşık olarak %7 (%95’lik GA: %5-%9) azalttığı gösterilmiştir (Cancer, 2002b).

Paritenin koruyucu etkisinin; üçüncü trimesterde meme epitel hücrelerinde meydana gelen emzirme için hazırlık nedeniyle ortaya çıkan kalıcı değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu daha olgun (yani farklılaşmış) hücrelerin, kansere yol açabilecek DNA hasarına karşı daha az hassas olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, tam dönem gebeliği izleyen yıllarda, meme kanseri riski azalır (Gadducci, Biglia, Sismondi, & Genazzani, 2005).

2.2.5.3.İlk gebelik yaşı (İlk doğum yaşı)

İlk gebelik yaşının artmasıyla meme kanseri riski artmaktadır ve bu etki emzirmeden bağımsız görünmektedir. Daha genç yaşta ilk doğum daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilidir (Cancer, 2002b; Ewertz et al., 1990).

Meme kanseri rölatif riski, geciken her yıl için ortalama %3 artmaktadır (Cancer, 2002b; Rabia Tariq, 2013). Örnek olarak 30 yaşında ilk doğumunu yapmış bir kişinin meme kanseri riski, 25 yaşında doğum yapmış birine göre %15 daha fazladır.

Çocuk sayısından ve emzirmeden bağımsız olarak; erken yaşlarda (yani 25 yaşından önce) doğum yapan kadınların geç yaşlarda (yani 29 yaşından sonra) doğum yapanlara göre meme kanseri %43 daha düşüktür (NBOCC, 2009).

29 yaşından sonra (yani geç yaşlarda) doğum yapan bazı kadınlarda, özellikle tek çocuğu olan ve hiç emzirmemiş kadınlarda meme kanseri riski nulliparlara göre yüksektir (NBOCC, 2009).

Bazı çalışmalara göre; geç yaşlarda doğum yapmak, postmenopozal meme kanserine göre premenopozal meme kanseri için artmış riskle ilişkilidir (Ewertz et al., 1990; Kelsey et al., 1993; Willett, 2000).

Bazı çalışmalarda gebelik sonrası geçici bir dönem için meme kanseri riskinin arttığı vurgulanmıştır (Kelsey et al., 1993). Bu kısa süreli artmış risk; gebelik esnasında üretilen hormonların; hücre bölünmesini artırdığından ve var olan tümörlerin büyümesini hızlandırdığından olabilir (Gadducci et al., 2005). Gebelik esnasında olgunlaşmamış epitel hücrelerinin proliferasyonu gerçekleşir. Eğer meme hücrelerinde DNA hasarı varsa, gebelik esnasında veya gebelik sonrası kanser ortaya çıkabilir. Menarş ile ilk gebelik arasındaki zaman ne kadar uzunsa, meme epitel hücrelerinde DNA hasarı ihtimali o kadar daha olasıdır (NBOCC, 2009).

2.2.5.4.Emzirme

Emzirme, meme kanseri için koruyucu bir faktördür. Ne kadar uzun süreli emzirme yapılırsa, koruyuculuk o kadar fazla olur (Rabia Tariq, 2013). Epitel

hücrelerinin farklılaşmasını uyarılması, tamamlanmış bir gebeliğin ardından ovülasyonun başlamasını geciktirilmesi, emzirme sonrası epitel hücrelerinin azalmasının sağlanması gibi mekanizmalarla; emzirme, meme kanseri riskinin azalmasına neden olur (Bernier, Plu-Bureau, Bossard, Ayzac, & Thalabard, 2000). Emzirme; parite ve ilk doğum yaşı ile koreledir.

Yapılan bir çalışmada her 12 aylık emzirme periyodu; meme kanseri rölatif riskinde %4'lük (%95'lik GA: %3-%6) azalmaya neden olmuştur (Cancer, 2002b). Çocuk sayısının koruyucu etkisine ek olarak, en az üç yıl emzirme süresi olan kadınların, emzirmeyen kadınlara kıyasla meme kanseri riskinde % 10-20 oranında azalma vardır (NBOCC, 2009).

Toplam emzirme süresi dört yıldan uzun olması durumunda ise meme kanseri riskindeki azalma yaklaşık %30'dur.

2.2.5.5.Menopoz yaşı

Menopoz ile, over kaynaklı hormon üretiminin kademeli olarak durdurulmasına ek olarak, memede involüsyon adı verilen bir süreç yaşanır. Bu involüsyon süreci, hücre proliferasyonunun azalması ve epitelyal hücrelerin oranındaki azalma ile karakterizedir.

Postmenopozal kadınlar; aynı yaştaki premenopozal kadınlara göre %15-50 oranında daha düşük meme kanseri riskine sahiptir. Ancak menopoz yaşı ile meme kanseri riski pozitif orantılıdır. Menopozun gecikmesi, meme kanseri riskinde artışa neden olur.

Eğer bir kadından 40 yaşından önce menopoza girmiş ise; aynı yaştaki bir premenopozal kadına göre meme kanseri riski %50 civarında daha azdır. Ve eğer bir kadın geç menopoza (yani 55 yaşından sonra) girmiş ise, aynı yaştaki bir premenopozal kadınla meme kanseri riskleri hemen hemen aynıdır (NBOCC, 2009). 55 yaşından sonra menopoza girmiş bir kadının meme kanseri riski, doğal bir şekilde 45 yaşından önce menopoza girmiş bir kadına göre 2 kat fazladır.

2.2.6.Endojen ve eksojen hormonlar

Over kaynaklı ve diğler streoid hormonlar, meme kanseri riski ile ilişkilidirler. Son yıllarda oral kontraseptiflerin kullanımı ve hormon replasman tedavisi nedeniyle eksojen hormonlar ile meme kanseri risk ilişkisi incelenebilmiştir.

2.2.6.1.Endojen hormonlar

Daha yüksek düzeydeki endojen hormonların, meme kanseri riskini artırdığı hipotezi ortaya atılmıştır (Rabia Tariq, 2013).

2.2.6.1.1.Östrojen

Vücutta östrojenler olarak adlandırılan bazı streoid hormonlar vardır. Bunlara kadın hormonları da denir ve vücuttaki aktiviteleri çeşitlilik gösterir.Östrojenler hücre proliferasyonuna neden olur (Hankinson & Eliassen, 2007). Hücre proliferasyonuna neden olduğundan; var olan tümörlerin büyümesine, mutasyon mevcut olan hücrelerin de çoğalmasına ve hücrelerde yeni mutasyonlar oluşmasına neden olur.

Premenopozal kadınlarda, ana östrojen östradioldür ve over kaynaklıdır. Postmenopozal kadınlarda ise ana östrojen östrondur, yağ dokusunda androjenlerden dönüştürülür. Postmenopozal obez kadınlarda hem östrojen seviyeleri yüksektir hem de meme kanseri riskleri yüksektir (Hankinson & Eliassen, 2007).

Yapılan bir çalışmada 5 çeşit östrojen konsantrasyonu ile meme kanseri riski arasındaki ilişki incelenmiştir (Hormones & Group, 2002). Her 5 çeşit östrojenin artmış konsantrasyonları, artmış meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. En yüksek seviyedeki östrojen kategorisinde olanlar; en düşük östrojen seviyesi kategorisi olanlar karşılaştırıldığında en yüksek seviyedeki östrojen kategorisinde olanların rölatif riski 2,0-2,6 kat daha fazla bulunmuştur.) Benzer sonuçlar; daha sonraki araştırmalarda da rapor edilmiştir (NBOCC, 2009).

Dolaşımdaki seks hormonları ile premenopozal meme kanseri riskinin araştırılması zorluk gösterir. Bunun sebebi menstrüal siklus boyunca hormon düzeylerinde farklılıklardır.

2.2.6.1.2.Androjenler

Her ne kadar androjenler deyince akla testosteron gibi erkek hormonları gelse de, androjenler kadınlarda da overlerde ve adrenal bezlerde üretilir.Androjenler; hücre proliferasyonunu uyararak direk yoldan veya östrojenlere dönüşerek indirek yoldan olmak üzere iki yolla meme kanseri risk artışına neden olabilir.

Yapılan bir çalışmada; androjenlerinde meme kanseri risk artışında rolü olduğunu göstermiştir. En yüksek seviyedeki androjene sahip olanlar, en düşük seviyede androjene sahip olanlar ile karşılaştırıldığında, meme kanseri riskinde 1,8–2,2 oranında bir artış saptanmıştır (Hormones & Group, 2002). Benzer sonuçlar; daha sonraki araştırmalarda da rapor edilmiştir (NBOCC, 2009).

2005 ve 2006 yıllarında; androjenler ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran iki büyük çalışma yayınlanmıştır. 2005 yılında yayınlanan araştırmada (Kaaks et al., 2005), postmenopozal kadınlarda bildirilenlere benzer oranlarda yüksek androjen düzeyleri ile ilişkili artmış meme kanseri riski saptanmıştır. 2006 yılında yayınlanan araştırmada (Eliassen et al., 2006) ise, androjenler ile meme kanseri riski arasında ılımlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu ilişki östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü eksprese eden tümörler arasında daha kuvvetlidir.

2.2.6.1.3.Diğer Hormonlar

Diğer iki kadın hormonundan biri; uterusu döllenmiş yumurtanın implantasyonu için hazırlayan, gebeliğin devamını sağlayan, meme bezlerinin gelişimi destekleyen progesterondur. Diğer iki kadın hormonu ise; sütün salgılanmasını uyararak ve sütün salgılanmasının devamlılığını sağlayarak prolaktindir.

Progesteron; corpus luteumdan üretildiğinden, menopoz sonrası seviyeleri oldukça düşüktür. Prolaktin ise hipofiz bezinden salgılanır. Menopoz sonrası prolaktinin de seviyeleri oldukça düşüktür. Östrojenlerde olduğu gibi progesteron ve prolaktinde meme tümör dokularının büyümesini uyarır (NBOCC, 2009).

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve meme kanseri risk ilişkisine bakıldığında artmış IGF-1 konsantrasyonu ile meme kanseri risk artışı arasında pozitif bir ilişki vardır (Rabia Tariq, 2013). IGF-1 proliferasyonu, farklılaşmayı ve meme epitel hücrelerinin ölümünü uyarır. Ayrıca IGF-1; mamografik dansite artışı, doğum ağırlığı ve boy ile de pozitif koreledir (NBOCC, 2009).

2.2.6.2.Eksojen hormonlar

Dolaşımdaki hormon seviyeleri meme kanseri riski ile ilişkilidir. Dolayısıyla genellikle ilaç şeklinde dışarıdan alınan hormonlarda dolaşım hormon seviyelerini etkilediğinden meme kanseri riskini etkileyebilir.

2.2.6.2.1.Oral Kontraseptifler

1996 yılında *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* tarafından meme kanseri riski ve oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki için dünya genelindeki epidemiyolojik verilerin analizi yapılmıştır (Cancer, 1996). Kadınların kombine oral kontraseptifleri kullanırken ve kullanmayı bıraktıktan 10 yıl sonra riskte küçük bir artış saptanmıştır. Halihazırda oral kontraseptifleri kullanan kadınların, oral kontraseptifleri hiç kullanmayan kadınlara göre meme kanseri risklerinin ortalama %24 arttığı bulunmuştur (RR 1,24, %95 GA: 1.15-1.33). Oral kontraseptiflerin meme kanseri riskine olan etkisi, oral kontraseptifleri kullanmayı bıraktıktan sonra kademeli olarak azalmıştır. Oral kontraseptifleri bıraktıktan 1-4 yıl sonra risk %16'ya, 5-9 yıl sonra %7'ye, 10 ve daha fazla yıl sonra ise risk %1'lere düşmektedir. Oral kontraseptifleri kullanmayı bıraktıktan 10 yıl sonra olan riskin, oral kontraseptifleri hiç kullanmayan kadınların riskinden farklı olmadığı saptanmıştır.

Kadınların yaşına bağlı olarak risklerde bazı değişiklikler vardır. Oral kontraseptiflerin yaşam boyu meme kanseri riski üzerine olan etkisi düşük olarak saptanmıştır. Çünkü kadınların oral kontraseptifleri yaygın olarak kullandığı yaşlarda meme kanseri gelişme riski düşüktür.

Ayrıca, oral kontraseptif kullanıcılarında tespit edilen meme kanserleri klinik olarak daha az ilerlediği tespit edilmiştir. Bunun muhtemel nedeni, kadınlar oral

kontraseptifleri kullandığından, tıbbi gözetim altında olmaları ve bu nedenler erken tanı konulabileceği olabilir. Başka bir muhtemel nedeni de oral kontraseptifleri tümörlerin büyüme hızını ve metastaz yapma eğilimini azaltmaları olabilir.

Norveç ve İsveç'te yapılan bir kohort çalışmasında; halihazırda ve son zamanlarda kontraseptif kullananlar için rölatif risk 1,6 (%95 GA: 1,2-2,1) olarak bulunmuştur (Kumle et al., 2002). Bu yüksek saptanan risk; kombine oral kontraseptif ve sadece progestin içeren haplarda benzer olarak saptanmıştır.Yapılan bazı çalışmalarda ise oral kontraseptiflerin meme kanseri riskini artırmadığı saptanmıştır (Hannaford et al., 2007; Marchbanks et al., 2002).

Oral kontraseptif kullanımı ve meme kanseri arasındaki ilişkiye dair bu çelişen bulgular; oral kontraseptif kullanımı ve meme kanseri arasındaki eğer bir risk varsa bunun düşük olduğunu düşündürmektedir (NBOCC, 2009).

2.2.6.2.2.Hormon Replasman Tedavisi

Östrojen; 1980'lere kadar, genellikle sıcak basması ve genitoüriner atrofi gibi semptomları olan postmenopozal kadınlarda kullanıldı. Son yıllarda, birçok gözlemsel çalışmada östrojenin, koroner kalp hastalığı ve osteoporotik kırıkların insidansını azalttığı ileri sürülmüştür. Bu nedenle hormon replasman tedavisi, asemptomatik kadınlarda dahi hastalıkları önlemek ve yaşamı uzatmak için reçete edilmektedir (NBOCC, 2009).

Hormon replasman tedavisi olarak; östrojen tek başına uzun süreli kullanıldığında endometriyum kanseri riskini arttırdığından artık progestinlerle beraber kullanılmaktadır.

1997 yılında Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer tarafından yayınlanan makalede; hormon replasman tedavisi kullananların, hormon replasman tedavisini hiç kullanmayanlara göre %14 daha fazla meme kanseri riskine sahip oldukları belirtilmiştir (Cancer, 1997). Hali hazırda veya son zamanlarda (son 1-4 yıl) hormon replasman tedavisi kullananların riski; kullandıkları yıl başına %2,3 artmaktadır. Hormon replasman tedavisini; 5 veya daha fazla yıl kullananların, hormon

replasman tedavisini hiç kullanmayanlara göre meme kanseri riskinin %35 daha yüksek olduğu bildirilmiştir. 2006 yılında yayınlanan bir makalede, östrojen temelli hormon replasman tedavisinin meme kanseri riskini artırmadığı bildirilmiştir (Stefanick et al., 2006).

Bir milyondan fazla kadından oluşan bir kohortta yapılan çalışmada; hormon replasman tedavisi kullanıcılarının, hormon replasman tedavisini kullanmayanlara göre meme kanserinin arttığı ve riskin hormonal rejimin türüne göre değiştiği bildirilmiştir. Östrojen ve progestin içeren tip için rölatif risk % 2,00 (%95 GA: 1,88-2,12), sadece östrojen içeren tip için rölatif risk 1,30 (% 95 GA: 1,21-1,40) olarak bulunmuştur (Collaborators, 2003). Kombine tedavi, sadece östrojen içeren tedaviye göre meme kanseri riskini daha fazla arttırmıştır. Bu kohort çalışmasından sonra yapılan bir meta-analizde; hormon replasman tedavisi kullanımının, meme kanserinin tüm histolojik tipleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Reeves et al., 2006).

2.2.7.Meme Patolojileri

Meme dokusunda ortaya çıkan bazı değişiklikler; invaziv kanserlerin gelişimine neden olabilmektedir. Bu değişikliklerin bazıları, invaziv kanserin erken evreleri ya da öncü formlarını teşkil etmekte iken, bazıları meme kanseri riskini hafif artırır.

2.2.7.1. Duktal Karsinoma In Situ (DKIS)

Karsinoma in situ; hücrelerin invaziv kanser görünümüne sahip iken invazyon olmaması halidir. Duktal karsinoma in situ (DKIS); süt kanallarıyla sınırlı kalır ve meme karsinoma in sitularının yaklaşık %85'ini oluşturur. Genellikle mamografi taramalarında tespit edilir (NBOCC, 2009).

DKIS tanısı konma ihtimali önce yaşla birlikte artar ve daha sonra azalır. Ortalama tanı konma yaşı 59'dur (NBOCC, 2009). 50 yaşın üzerindeki kadınlar için, mamografik tarama programlarında teşhis edilen tüm meme tümörlerinin yaklaşık %15-25'i DKIS'dir (Erbaş, Provenzano, Armes, & Gertig, 2006).

İnvaziv meme kanserinin aksine; DKIS kanalların dışına yayılmamaktadır. Ancak invaziv meme kanseri riskini arttırdığı için, tıbbi tedavi gerektirmektedir. En yaygın uygulanan tedavi, sonrasında radyoterapinin uygulandığı cerrahi eksizyondur (NBOCC, 2009).

DKIS sonrası meme kanseri gelişme riski %14 ile %53 arasında değişmektedir (Erbas et al., 2006). DKIS tanısının konulduğunda, DKIS tanısı hiç konmamış kadınlara göre aynı meme de invaziv meme kanseri gelişme riskinde 2-6 kat artış, karşı meme de ise 2 kata kadar artış vardır. Başka bir çalışma da ise DKIS'nin meme kanseri riskini 8 kattan 10 kata kadar artırdığı belirtilmiştir (Weir et al., 2007).

Yapılan bir meta-analizde, DKIS vakaların sadece konservatif cerrahi ile çıkarılması sonrası DKIS'nin %23 oranında tekrar ettiği ve tekrarların yarısında da invaziv meme kanseri saptandığı görülmüştür. Konservatif cerrahi sonrası radyoterapi uygulandığında ise tekrar oranı %9 olarak saptanmıştır. Mastektominin ise nüks riskini neredeyse tamamen ortadan kaldırdığı görülmüştür (Boyages MBBS, Delaney MBBS, & Taylor MBBS, 1999).

DKIS için daha efektif bir yönetim sağlamak için hangi DKIS'lerin tekrar edeceğine dair çalışmalar devam etmektedir (Mokbel & Cutuli, 2006). DKIS risk faktörleri, meme kanseri risk faktörleri ile benzerdir. Meme kanseri aile öyküsünün bulunması, DKIS riskini de artırmaktadır. Nulliparite, ilk gebelik yaşının geç olması gibi faktörler bir çok çalışmada DKIS ile ilişkili bulunmuştur (NBOCC, 2009).

2.2.7.2.Lobüler Karsinoma In Situ (LKIS)

Lobüler karsinoma in situ (LKIS); lobüller ile sınırlı kalır ve meme karsinoma in sitularının yaklaşık %10'unu oluşturur.

Memenin lobüler karsinoma in situ insidansı tahmin etmek zordur. Çünkü klinik semptomlarla ilişkili değildir, mamografi ile de saptanamaz. Genellikle başka nedenlerle yapılan biyopsilerde rastlantısal olarak tanı konulur (NBOCC, 2009).

LKIS için ortalama tanı yaşı 54'tür ve DKIS'e göre biraz daha genç yaştr. DKIS'nin aksine; LKIS meme boyunca yayılma eğilimindedir.

LKIS tanısı olmayan kadınlara göre; LKIS tanısı konulan kadınlara 15 yıl içerisinde meme kanseri gelişme riski 6-10 kat artmıştır (NBOCC, 2009; Weir et al., 2007). LKIS risk faktörü; DKIS ve meme kanseri risk faktörlerine benzer kabul edilmektedir ancak LKIS görece nadir görüldüğünden LKIS için risk faktörleri tanımlama çalışmaları zordur (Elizabeth B Claus, Stowe, & Carter, 2001; NBOCC, 2009; Trentham-Dietz, Newcomb, Storer, & Remington, 2000).

2.2.7.3. Benign meme hastalığı

Benign meme hastalığı veya "fibrokistik hastalık", meme dokusunda bir dizi değişiklik için kullanılan genel terimlerdir.

İnsidans tahminleri kullanılan sınıflamaya göre farklılık göstermektedir. Benign meme hastalığının birçok formunda klinik olarak semptom görülmez. Toplumda uygulanan mamografi derecesi, benign meme hastalığının sıklığını etkiler. Benign meme hastalığı genellikle menopoz öncesi saptanır (Bodian, 1993).

Benign meme hastalığının temel olarak üç sınıfı vardır (NBOCC, 2009).

1. Non proliferatif benign meme hastalığı. Bu grupta duktal ektazi, fibroadenom, adenozis, fibrozis, kistler, hafif hiperplazi, mastit veya yağ nekrozu yer almaktadır.
2. Atipisiz proliferatif benign meme hastalığı. Bu grupta duktal hiperplazi, lobüler hiperplazi ve papillom yer almaktadır.
3. Atipik hiperplazi. Bu grupta atipik duktal hiperplazi ve atipik lobüler hiperplazi yer almaktadır.

Biyopsi ile onaylanmış benign meme hastalığı olan kadınların; meme kanseri riskinde genel olarak ılımlı artışlar olduğu gösterilmiştir. Bu ılımlı artış hem biyopsi yapılan meme hem de karşı meme için geçerlidir (Bodian, 1993).

Yapılan bir çalışmada; benign meme hastalığı olmayan kadınlara göre; non proliferatif benign meme hastalığı olan kadınlar için rölatif risk 1,2-1,4 olarak, atipisiz proliferatif benign meme hastalığı olan kadınlar için rölatif risk 1,7-2,1 olarak, atipik hiperplazisi olan kadınlar için rölatif risk 3,3-5,4 olarak saptanmış. Rölatif riskin en fazla olduğu atipik hiperplazisi olan kadınların takiplerin sadece %19'unda meme kanseri gelişmiştir (Hartmann et al., 2005).

Fibroadenom ve duktal hiperplazi gibi düşük dereceli lezyonların izlenmesine dair gelişmiş bir sürveyans gerekmediği düşünülmektedir (Weir et al., 2007).

2.2.8.Meme dansitesi

Meme dansitesi; meme kanseri için bağımsız ve güçlü bir risk faktörüdür (Tamimi, Byrne, Colditz, & Hankinson, 2007). Meme dokusunun kompozisyonu incelendiğinde; epitelyal doku, bağ dokusu ve yağ dokusu bulunmaktadır (Rabia Tariq, 2013). Yağ dokusu oranı ne kadar yüksekse meme o kadar az yoğun olarak değerlendirilir.

Mamografi uzun yıllardır meme hastalıkları araştırmak ve meme kanseri taraması yapmak için kullanılmaktadır. Memede; epitelyal dokunun, bağ dokusunun ve yağ dokusunun bulunma oranları farklılık gösterdiğinden, meme dokusunun mamografik görünümünde değişkenlik göstermektedir. Mamogramda yağ doku daha koyu görünürken, epitelyal doku ve bağ dokusu daha açık tonlarda beyazımsı olarak görünür. Mamografide meme dokusunun dansitesi; yoğun dokuların yani epitelyal ve bağ dokularının bulunma oranıyla pozitif koreledir (NBOCC, 2009).

Mamografik meme dansitesinin fazla olması, meme kanseri için en güçlü risk faktörlerinden biridir. En yüksek meme dansitesi olan kadınlar, meme dansitesi az olan veya hiç olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında 4-6 kat artmış meme kanseri riski söz konusudur (NBOCC, 2009; Rabia Tariq, 2013; Weir et al., 2007).

Risk fazla olduğundan meme dansitesi ile ilişkili risk faktörleri araştırılmaya başlanmıştır (NBOCC, 2009; Rabia Tariq, 2013; Weir et al., 2007). Yapılan bazı araştırmalarda, meme dansitesini genetik kontrol altında olabileceği vurgulanmıştır (N.

F. Boyd et al., 2002; Pankow et al., 1997). Mamografik dansiteyi etkileyen önemli faktörlerden biri de yaştır. Mamografik dansite yaş ile ters orantılıdır. Nulliparite, ilk doğum yaşının geç olması, düşük doğurganlık ve alkol tüketimi gibi risk faktörlerinin de artmış meme dansitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Vachon, Kuni, Anderson, Anderson, & Sellers, 2000; Willett, 2000).

Meme dansitesi ile meme kanseri arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma henüz anlaşılmamıştır (NBOCC, 2009). Artmış meme dansitesinin, hücresel proliferasyon fazlalığından olabileceği söylenmektedir (N. Boyd et al., 2002). Artmış meme dansitesinin olduğu premenopozal kadınlar da insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), postmenopozal kadınlarda ise prolaktin seviyelerinin fazla olduğu saptanmıştır. Bu hormonlarda hücre büyümesini uyarmaktadırlar.

Artmış meme dansitesi, meme kanseri için güçlü bir risk faktörü olmasına rağmen; bazı cevaplanmamış sorular bulunmaktadır (Weir et al., 2007). Meme dansitesini ölçmenin en iyi yolu nedir? Etnik gruplar arasında fark var mıdır? Meme dansitesi diğer risk faktörleriyle nasıl etkileşir?

2.2.9. Alkol tüketimi

Birçok çalışmada alkol tüketiminin meme kanseri için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir kolloboratif meta-analiz çalışmasında; düşük seviyeli alkol tüketim seviyelerinde (günde bir standart içkiden daha az, günde yaklaşık 10 gr alkol) meme kanseri için çok az bir artış saptanmıştır (Cancer, 2002a). Ancak hiç alkol tüketmeyen kadınlarla karşılaştırıldığında; günde yaklaşık iki içki tüketenler için rölatif risk 1,13, günde yaklaşık üç içki tüketenler için rölatif risk 1,21, günde yaklaşık dört içki tüketenler için rölatif risk 1,32 ve günde dört içkiden fazlasını tüketenler için rölatif risk 1,46 olarak saptanmıştır. Günlük ilave her bir standart içki için, risk %7 (RR = 1,07, %95 GA: %5,5-8,7) oranında artmaktadır.

Altı prospektif çalışmanın analizi sonucu; günlük ilave her bir standart içki için, risk %9 (RR=1,09, %95 GA: 1,04-1,13) oranında arttığı bildirilmiştir (Smith-Warner et al., 1998). Yapılan çalışmalarda; bira, şarap, keyif vericiler ve likörün tüketilmesinin,

hepsinin meme kanseri riski ile pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Cancer, 2002a; Ellison, Zhang, McLennan, & Rothman, 2001; Smith-Warner et al., 1998).

Alkol tüketimi ve meme kanseri risk artışı arasındaki mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır. Dolaşımdaki östrojen ve androjenlerin seviyelerini artırması en muhtemel mekanizmadır (NBOCC, 2009; Rabia Tariq, 2013).

2.2.10.Radyasyon

Radyasyon terimi, dalgalar ya da parçacıklar şeklinde enerji emisyonunu ifade eder. Eğer radyasyon; bir atomdan elektron uzaklaştırabilecek kadar güçlü ise, iyonizan radyasyon olarak adlandırılır. İyonizan radyasyon örnekleri, medikal makinalardan elde edilen X ışınları ve radyoaktif maddelerden elde edilen gama ışınlarıdır.

Atom bombası mağdurlarından, tanı veya tedavi nedeniyle radyasyona maruz kalanlardan, mesleki olarak radyasyona maruz kalanlardan elde edilen delillere göre; iyonizan radyasyon meme kanserinin bir nedenidir (NBOCC, 2009).

Meme kanseri riski; genel olarak daha yüksek dozlarda ve daha erken yaşlarda radyasyona maruz kalındığında artmaktadır. İyonizan radyasyonla ilişkili meme kanseri riski; özellikle bebeklik, çocukluk ve ergenlik döneminde yani 20 yaşından önce radyasyona maruziyet ile en yüksek görünmektedir. 40-45 yaşlarından sonra radyasyona maruziyet, meme kanseri risk artışı ile ilişkili görünmemektedir (NBOCC, 2009).

Küçük yaşta iyonizan radyasyona maruz kalındıktan yaklaşık 35-40 yıl sonra meme kanseri oluşumunda saptanabilir bir yükselme görülmemektedir (NBOCC, 2009).

Yüksek seviyeli maruziyetlerde (ortalama 0,4–2,5 Gray), meme kanseri için rölatif risk 1,4-2,2 olarak tahmin edilmiştir (NBOCC, 2009).Akciğer radyografisi ve mamografi gibi yaygın olarak uygulanan tıbbi görüntüleme yöntemleriyle, iyonize edici radyasyona çok düşük maruz kalınır (meme dokusuna ortalama dozlar 0,002–0,0002 Gray civarındadır). Bu düşük dozdaki radyasyonun; meme kanseri risk artışına neden olmadığı veya risk artışına neden oluyorsa etkisinin çok küçük olduğu tahmin edilmektedir (NBOCC, 2009).

2.3.Meme Kanseri Riskinin Hesaplanmasında Kullanılan Modeller

Meme kanseri ile ilgili genetik ve ailesel faktörler meme kanseri gelişim riskini artırır ve genç yaşta meme kanseri gelişmesiyle ilişkilidirler (Amir et al., 2010).

Son 20 yılda, popülasyona özgü ve kişiye özgü meme kanseri riskini tahmin eden birçok model geliştirildi (Amir et al., 2010). Tipik olarak; klinisyenler, bu modelleri çok sayıda etkilenmiş aile üyesi olan ailelerden gelen kadınlara ve erken başlangıçlı meme ve over kanseri hastalarına uygularlar (Engel & Fischer, 2015). Bu modeller sağlık hizmetlerinin planlanmasında ve politika geliştirilmesinde çok önemli fikirler verdiği gibi, klinisyenlere de kişisel meme kanseri riskinin hesaplanması fırsatını vererek kişiye özgü rehberlik etme fırsatı tanıdı.

Temel olarak ele alınırsa; iki tip risk değerlendirme vardır (Evans & Howell, 2007):

- Yaşam boyu da dahil olmak üzere belirli bir zaman dilimi boyunca meme kanseri gelişme olasılığını tahmin etme
- BRCA1 veya BRCA2 gibi bilinen yüksek riskli bir gende bir mutasyona sahip olasılığını tahmin etme

Bazı risk değerlendirme modelleri öncelikli olarak sadece bir tipe odaklanırken, bazıları ise diğer tipe ilişkin de sonuçlar verir (Evans & Howell, 2007).

Meme kanseri risk tahmin modelleri, belirli bir kadının belirli bir dönemde meme kanseri geliştirmesi riskini ölçmek için geliştirilmiş matematiksel denklemlerdir (T. Anothaisintawee et al., 2012). Bu tahmin modelleri; aile öyküsünü, meme kanseri gelişiminde etkisi bilinen genleri ve bunların kalıtım biçimini, bireysel kanser riskini etkileyen diğer genetik ve genetik olmayan faktörleri kullanarak risk değerlendirilmesine olanak sağlarlar (Engel & Fischer, 2015). Tipik olarak, yüksek riskli kişilerin tanımlanması için bir kesme değeri (cut-off) seçilir ve bu değerin üzerinde olan kişiler yüksek riskli olarak tanımlanır (Engel & Fischer, 2015).

Bireyselleştirilmiş/kişiselleştirilmiş risk değerlendirmesi, yüksek meme kanseri riski olan kadınların etkin değerlendirilmesinde önemli bir araçtır (Amir et al., 2010). Meme kanseri önleme stratejilerindeki en önemli stratejilerden biri, meme kanseri riski yüksek olan kadınların tedavisidir (Amir et al., 2010).

Gelişmekte olan çoğu ülkede; her kadına meme kanseri taraması uygulanması mümkün değildir, ancak yüksek meme kanseri riski taşıyan hedef kadınlar belirlenerek meme kanseri taraması yapılabilir (T. Anothaisintawee et al., 2012).

Halen, bilinen risk faktörlerinin birçoğu risk modellerinde yer almamaktadır. Meme kanseri riskini olabildiğince doğru bir şekilde değerlendirmek için meme kanseri için bilinen tüm risk faktörleri değerlendirilmelidir. Özellikle klinisyenlere meme kanseri hakkında çok önemli bilgiler veren ve tarama programlarında kullanılan mamografik dansite modellerde yoktur. Mamografik dansite, kilo alımı ve serum streoid hormon ölçümleri gibi faktörlerin mevcut modellere dahil edilip edilmeyeceğini belirlemek için ileri çalışmalar devam etmektedir ve bu çalışmalar tahminlerin daha da iyi olmalarına yardımcı olacaktır (Evans & Howell, 2007; Harvie, Hooper, & Howell, 2003; Mitchell et al., 2006).

Sonuç olarak, meme kanseri risk tahmin modellerinin iyileştirilmesine ve daha güvenilir hale getirilmesine ihtiyaç vardır (T. Anothaisintawee et al., 2012). Bu risk tahmin eden modeller, çok daha kesin bir bireysel/kişisel tahmin sağlamak için bilinen diğer risk faktörleri ile bir tahmin programında birleşmelidir (Evans & Howell, 2007).

Yaşam tarzı faktörlerinin veya çok sayıda yeni tanımlanmış düşük riskli gen varyantları gibi ek risk faktörlerinin eklenmesi bu modelleri geliştirmek için çalışmalar da devam etmektedir (Engel & Fischer, 2015). Meme kanseri riski ile ilişkili tüm allel genlerin keşfi, tüm bu modellere zamanla yeni bir katman katacaktır (Evans & Howell, 2007).

Modelleri iyileştirmek için çalışmalardan dolayı revalidasyon süreçlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Amir et al., 2010; Engel & Fischer, 2015; Evans & Howell, 2007). Ayrıca, bireysel risk tahminlerinin klinik uygulama için yeterince hassas olup

olmadığını değerlendirmek için ileriye dönük karşılaştırmalı validasyon çalışmalarına da ihtiyaç vardır (Engel & Fischer, 2015).

2.3.1.Gail Modeli

Meme kanseri risk değerlendirmesi için en yaygın olarak bilinen ve en çok kullanılan model Gail modelidir (Amir et al., 2010). Bu model; 1973-1980 yılları arasında meme taraması yapılan yaklaşık 300.000 kadının iç içe bir vaka-kontrol çalışması olan Meme Kanseri Algılama ve Gösterimi Projesi'nin verileri kullanılarak 1989 yılında geliştirilmiştir (M. H. Gail et al., 1989). Modelin validasyonu Hemşirelerin Sağlık Çalışmasında (Nurses' Health Study) ile yapılmıştır (Donna Spiegelman, Graham A Colditz, David Hunter, & Ellen Hertzmark, 1994). Daha sonra 1999 yılında ise modifiye edildi (Joseph P Costantino et al., 1999).

Modifiye modelin, ilk modelden temel olarak üç farklılığı vardır. Birinci olarak; modifiye modeldeki insidans oranları, orijinal modeldeki gibi hem invaziv hem de in situ kanserler yerine sadece invaziv kanserleri içerir. İkinci olarak; modifiye edilmiş modeldeki yaşa özgü insidans oranları, Meme Kanseri Algılama ve Gösterimi Projesi yerine Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) veritabanından elde edilmiştir. Üçüncü olarak; modifiye modele, Afrika kökenli Amerikalı hastalar için kompozit insidans oranları eklenmiştir (Amir et al., 2010).

Gail modelinin hem orijinal hem de modifiye versiyonunda; altı meme kanseri risk faktörü, yaş, hormonal ve reproduktif öyküsü (menarş yaşı ve ilk canlı doğumda yaş), daha önceki meme hastalığı öyküsü (meme biyopsisi sayısı ve atipik hiperplazi öyküsü) ve aile öyküsü (meme kanseri olan birinci derece akrabaların sayısı) modele dahil edilmiştir (Amir et al., 2010).

Gail modeli; genetik olmayan risk faktörleri üzerine odaklıdır ve sınırlı miktarda aile öyküsü içerir. Model; Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) ve Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi'nde (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışan bilim adamları tarafından, bir kadında invaziv meme kanseri gelişme riskini tahmin etmek için BCRAT (Breast Cancer Risk Assessment

Tool)/Meme Kanseri Riski Değerlendirme Aracı adıyla interaktif bir araç haline getirilmiştir (Evans & Howell, 2007; NCI, 2011). BCRAT (Breast Cancer Risk Assessment Tool)/Meme Kanseri Riski Değerlendirme Aracı aynı zamanda Gail Model 2 olarakta bilinir (Mitchell H Gail & Mai, 2010).

Gail modeli; nüfus tabanlı üç büyük veritabanında doğrulanmış olan tek meme kanseri risk değerlendirme modelidir (Amir et al., 2010). 2009 yılında yapılan bir sistematik derlemede; Gail modelinin iyi kalibre olduğu gösterilmesine rağmen, ayrımcı doğruluğunun (discriminatory accuracy) sınırlı olduğunu bildirilmiştir (Cummings et al., 2009).

Gail modelinin en büyük kısıtlılığı; modele yalnızca birinci derece akrabaların dahil edilmesidir. Bu da baba tarafında kanser öyküsü olanların% 50'sinde riskin tahmin edilenin altında çıkmasına neden olabilir. Ayrıca modelde, meme kanserinin ortaya çıktığı yaş, genetik özellikler, over kanseri vakaları da dikkate alınmaz (Engel & Fischer, 2015; Evans & Howell, 2007).

2.3.2.Claus Modeli

Claus modeli de, Gail modeli gibi yaygın kullanılan modellerden biridir ve ilk geliştirilen modeldir (Engel & Fischer, 2015; Evans & Howell, 2007). Claus modeli; 1980-1982 yılları arasında, Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) programının 8 bölgesinde kayıtlı meme kanseri hastaları kullanılarak yapılmış popülasyon tabanlı vaka kontrol (population based case control) çalışması olan Kanseri ve Steroid Hormon Çalışması (Cancer and Steroid Hormone Study) verileri kullanılarak geliştirilmiştir (Elisabeth B Claus, Risch, & Thompson, 1991). Model ilk geliştirildiğinde; model de yalnızca meme kanseri öyküsü ile ilgili veriler yer almıştır, ancak daha sonra over kanseri ile ilgili verileri de kapsayacak şekilde güncellenmiştir (Elisabeth B Claus, Risch, & Thompson, 1993).

Claus modelinde; meme kanseri riskini tahmin etmek için sadece aile öyküsü kullanılır. Claus Modelinde yer alan aile öyküsü; Gail Modeline göre çok daha kapsamlıdır; kanserden etkilenen birinci ve ikinci derece akrabalar ve bunların kanser

tanı yaşları modelde yer alır. Claus modeli; baba tarafındaki kanserleri de içerir (Elizabeth B Claus et al., 1993). BRCA1/2 genlerinin ortaya konmasından önce geliştirilen Claus modelinde; bir otozomal genin yaşa bağlı penetrasyonu varsayılır (Engel & Fischer, 2015).

Claus modeline; bilateral hastalık, over kanseri, üç veya daha fazla etkilenmiş akraba riskleri eklenerek “Genişletilmiş Claus” (Claus Extended) olarak validasyonu yapılmıştır (van Asperen et al., 2004).

Claus modelinin klinik ortamda kullanımını kolaylaştırmak için; bir kişinin birinci ve ikinci derece akrabalarında meme kanseri ihtimallerinin bazı kombinasyonları göz önüne alınarak yaşam boyu risk tabloları hazırlanmıştır.

Claus Modelinin; rutinde kullanımını sınırlayan üç büyük dezavantajı vardır (Amir et al., 2010). Birinci olarak; Claus Modeli kalıtsal olmayan hiçbir risk faktörünü içermez. İkinci olarak; Claus Modelinin yaşam boyu risk tabloları, 1980’lerde Kuzey Amerika’da yaşayan kadınların meme kanseri olma riskini yansıtmaktadır; ki bu risk çoğu Avrupa ülkesine göre bile düşüktür. Üçünü olarak; Claus Modelinin yaşam boyu riski gösteren tabloları ile modelin bilgisayarlı versiyonlarının hesaplamaları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Tablolardaki risk, bilgisayar versiyonunda hesaplanan riskten daha fazladır (Amir et al., 2010; Evans & Howell, 2007). Tablolarda; etkilenmemiş akrabalar için herhangi bir düzeltme yapılmazken, bilgisayar versiyonunda ; artan sayıda etkilenen kadın ile “baskın gen” düzeltmesi yapılabilir (Evans & Howell, 2007). Bu farklılık; bilgisayar versiyonunda populasyon riskinin hesaplamaya tekrar katılmamasından olabilir ya da ortalama bir etkilenmemiş akraba varsayımından ziyade etkilenmemiş akraba düzeltmesi yapıldığından dolayı da olabilir (Amir et al., 2010; Evans & Howell, 2007).

Claus Modeli ile Gail Modeli arasındaki uyum zayıftır. Yüksek riskli klinik populasyonlarda; Claus Modeli, Gail Modeline göre daha az risk yansıtır (Mitchell H Gail & Mai, 2010). İki model arasındaki en büyük fark; nulliparite, çoklu benign meme biyopsisi, güçlü baba veya birinci derece aile öyküsü olan kadınlarda görülmüştür (Amir et al., 2010).

2.3.3.BRCAPRO Modeli

BRCAPRO modeli, Dr. Parmigiani ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş Bayesian bir modeldir (Parmigiani, Berry, & Aguilar, 1998). BRCAPRO Modeline; yayınlanmış BRCA1-BRCA2 mutasyon sıklıkları, mutasyon taşıyıcılarında kanser penetransı, kanser durumu (etkilenmiş, etkilenmemiş, bilinmiyor), kişinin birinci ve ikinci derece akrabalarının yaşı dahil edilmiştir (Evans & Howell, 2007). Kalıtsal olmayan risk faktörleri ise modele dahil edilmemiştir (Evans & Howell, 2007).

Etkilenen ve etkilenmeyen akrabalar hakkında bilginin modele dahil edilmesi bu modelin bir avantajıdır (Amir et al., 2010; Evans & Howell, 2007). Ek olarak, bir ailede BRCA1 mutasyonu ve BRCA2 mutasyonu bulunma olasılığı hakkında da bilgi verir (Evans & Howell, 2007).

BRCAPRO; birden fazla etnik köken için hesaplamalar yapar, akrabalar arasında mastektomiler için düzeltmeler yapar ve en yeni versiyonunda kontralateral meme kanserinin penetrasyonunun güncel tahminini sağlar (Engel & Fischer, 2015; Mazzola, Chipman, Cheng, & Parmigiani, 2014).

Kalıtsal olmayan risk faktörleri modele dahil edilmediğinden; kalıtsal olmayan risk faktörlerine sahip olan kadınlarda riskin olandan az yansıtılması olasıdır (Amir et al., 2010). Ayrıca, modele başka “genetik” unsurlar (nonBRCA gen mutasyonları) dahil edilmediğinden, modelin yalnızca meme kanseri olan ailelerde riski düşük göstermesi muhtemeldir (Amir et al., 2010; Evans & Howell, 2007).

2.3.4.Tyrer-Cuzick Modeli

Tyrer-Cuzick Modeli; IBIS (International Breast Cancer Intervention Study) Modeli olarak bilinir. Meme kanseri modellerinde; kapsayıcı bir şekilde aile öyküsü, endojen östrojen maruziyeti ve benign meme hastalıkları dahil edilmediğinden, Tyrer-Cuzick Modeli ile bu eksiklik giderilmeye çalışılmıştır (Amir et al., 2010; Evans & Howell, 2007). Tyrer-Cuzick Modeli; tüm modellerin en kapsamlı değişkenleri dahil edilerek; Uluslararası Meme Müdahale Çalışması (International Breast Cancer

Intervention Study) ve diğ er epidemiyolojik verilerden elde edilen veri kümesine dayanılarak geliştirilmiştir (Tyrer, Duffy, & Cuzick, 2004).

Modelde; doğ um sayısı, vücut kütle indeksi, menarş yaşı, menopoz yaşı, ilk çocuk doğ umu yaşı, benign meme hastalıkları gibi çevresel faktörler ve BRCA1, BRCA2 mutasyon sonuçları değerlendirilir (Engel & Fischer, 2015).

Çoklu genlerin penetrans farklılıklarının değerlendirilmesi, Tyrer-Cuzick Modelinin çok önemli bir avantajıdır (Amir et al., 2010; Evans & Howell, 2007). Algoritmasında BRCA1 ve BRCA 2 genlerinin olasılıklarını içerir ve hipotetik bir üçüncü meme kanseri geninde düşük bir penetrasyonuna izin verir (Amir et al., 2010).

2.3.5.BOADICEA Modeli

BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier estimation Algorithm) Modeli, ayırım analizi kullanılarak geliştirilmiştir (AC Antoniou, Pharoah, Smith, & Easton, 2004).

BOADICEA Modelinde; meme kanserine genetik yatkınlığın BRCA1, BRCA2 mutasyonları ve ek bir poligenik bileşenden kaynaklandığını varsayılır. BOADICEA Modeli ile östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü(PR), insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2), bazal sitokeratin (CK) ekspresyonu (CK5, CK6 ve CK14) gibi moleküler tümör karakteristikleri, mutasyon tarama sonucu ve BRCA1-2 ilişkili kanserlerin aile öyküsü değerlendirilir (Engel & Fischer, 2015).

BOADICEA modeli; aile öyküsü olan bireylerde, hem mutasyon olasılıklarının ve kanser risklerini tahmin edilmesine olanak sağlar (Amir et al., 2010; Evans & Howell, 2007).

2.3.6.Modellerin Karşılaştırılması

Claus Modeli ve Tyrer-Cuzick Modeli ile hem duktal karsinoma in-situ (DKIS) hem de invaziv meme kanseri riski ortaya konurken; Gail 2 (BCRAT) , BRCAPRO, BOADICEA modelleri ile sadece invaziv meme kanseri riski ortaya konur (Mitchell H Gail & Mai, 2010).Sadece Gail Modeli 2'nin (BCRAT) genel popülasyonlar için

kalibrasyonu yapılmıştır (Mitchell H Gail & Mai, 2010). Yüksek riskli bir klinik popülasyonda; Claus modeli ve BRCAPRO, BCRA1'den daha düşük risk tahminleri vermiştir (Mitchell H Gail & Mai, 2010).

Modellerin karşılaştırılmasına dair prospektif karşılaştırmaların çok az olması, meme kanseri için risk değerlendirme modeli seçimine yönelik kılavuzların oluşturulmasında önemli bir kısıtlılığa neden olmaktadır. Bu nedenle; modellerin karşılaştırılması için prospektif çalışmalar yapılmalıdır (Amir et al., 2010).

Etkilenen birçok kişinin olduğu veya erken yaşta etkilenen kişilerin olduğu aileler için, bazı risk değerlendirme modelleri daha uygun olabilir (Tablo 2.4). Meme kanseri riski değerlendirilecek kişinin ailesinde BRCA1 veya BRCA2 mutasyon varlığı biliniyorsa meme kanseri riskini değerlendirmek için BRCAPRO, Tyrer-Cuzick Modeli, BOADICEA tercih edilmelidir. Risk hesaplanan bireyde eğer BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu varsa yine bu modeller kullanılmalıdır. Ama danışan kişinin; Cowden sendromu veya Li-Fraumeni sendromu gibi meme kanserine yatkınlığı olan bir genetik sendromu varsa, standart risk modelleri uygulanamaz ve risk değerlendirmesi ilgili literatüre dayanmalıdır (Mitchell H Gail & Mai, 2010). Kontralateral meme kanseri riski; BOADICEA ve BRCAPRO ile hesaplanabilir ancak bu modeller düzeltilip valide edilene kadar bu amaçla kullanılmamalıdır (Engel & Fischer, 2015).

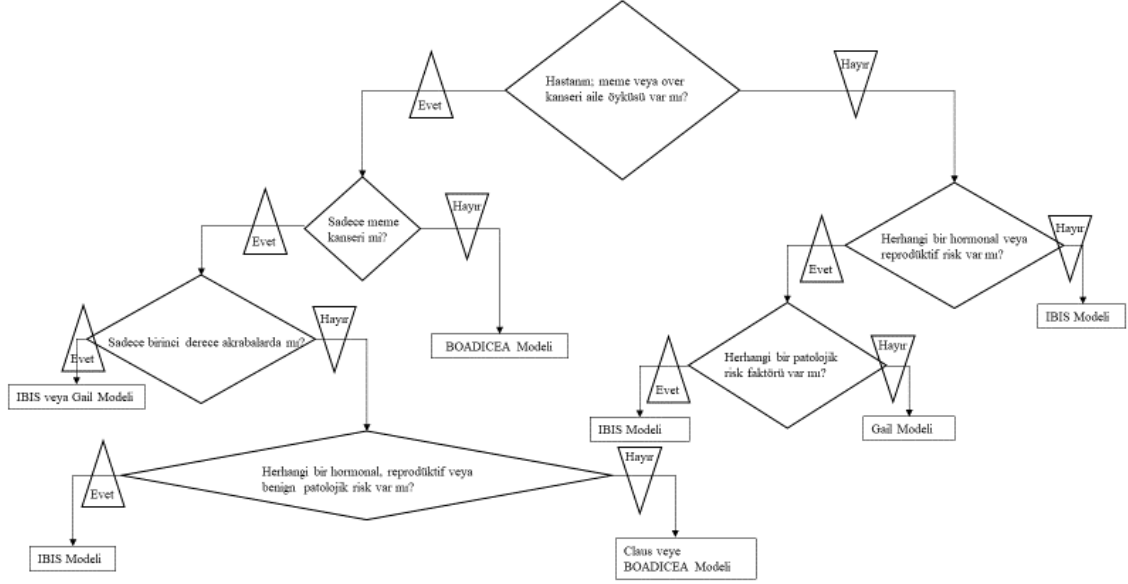
Etnik ve ırksal alt gruplar aynı ülkede bile farklı risklere sahip olabilir. Hekim; modele dahil edilen ve edilmeyen faktörlerin farkında olmalı ve model uygulaması sonucu ortaya çıkan riski yorumlarken bunları göz önünde bulundurmalıdır (Mitchell H Gail & Mai, 2010).

Tablo 2-4: Risk modelleri ve içerdikleri risk faktörleri*

Değişken	Rölatif risk	Gail Modeli	Claus Modeli	BRCAPRO Modeli	IBIS Modeli	BOADICEA Modeli
Kişisel bilgiler						
Yaş	30	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Beden kütle indeksi	2	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Alkol kullanımı	1,24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Hormonal ve reproduktif faktörler						
Menarş yaşı	2	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
İlk doğum yaşı	3	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Menopoz yaşı	4	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Hormon replasman tedavisi kullanımı	2	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Oral kontraseptif kullanımı	1,24	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Emzirme	0,8	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Plazma östrojen seviyesi	5	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Kişisel meme hastalığı öyküsü						
Meme biyopsileri	2	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Atipik duktal hiperplazi	3	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Lobüler karsinoma in situ	4	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Meme dansitesi	6	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Meme ve/veya over kanseri aile öyküsü						
Birinci derece yakınlarda meme kanseri	3	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
İkinci derece yakınlarda meme kanseri	1,5	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
Üçüncü derece yakınlarda meme kanseri		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Akrabadaki meme kanseri başlangıç yaşı	3	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
Akrabada bilateral meme kanseri	3	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet

Akrabada over kanseri	1,5	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet
Erkek meme kanseri	3-5	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Evet

*Breast cancer risk assessment models” adlı makaleden modifiye edilmiştir (Evans & Howell, 2007).



Şekil 2-5: Uygun meme kanseri risk modeli seçimi için akış çizelgesi

*Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models” adlı makaleden modifiye edilmiştir (Amir et al., 2010).

2.3.7.Risk Modellerinin Kısıtlılıkları ve Öneriler

Modellerin bilgisayar versiyonlarına, ilgili tüm verilerin girilmesi 15 dakika kadar sürebilmektedir.

Tüm risk değerlendirme modellerinin kısıtlılıkları vardır (Amir et al., 2010). Evlat edinme, ailenin küçük olması, aile öyküsü hakkında bilgi eksikliği modellerin kullanılmasını bir dereceye kadar sınırlar. İnsanların; tıbbi durumlar, özellikle de kanser ile ilgili konular hakkında konuşma isteksizliğinden dolayı aile öykülerinin kaydı düzgün oluşturulamayabilir. Ayrıca genetik test çağında olduğumuzdan dolayı; kişiler, aile öyküsünden ziyade yaptıkları mutasyon sonuçlarını önemseme eğilimindedir. Bu

da aile öyküsü kayıtlarının düzgün ve kaliteli olarak oluşturulmasında sıkıntılara neden olabilmektedir (Domchek & Antoniou, 2007).

İnsanlarda; baba tarafında ortaya çıkmış olan meme ve over kanserlerinin kendileri için önemli olmadığına dair yanlış inanışlar bulunabilmektedir (Quillin et al., 2006).

Bu gibi nedenlerden dolayı risk modellerinin, doğruluklarının artmasına rağmen, riskin doğru değerlendirilmesi için çok önemli olan aile öyküsünü toplanması ve onaylanması için yeni yöntemler geliştirilmeye ihtiyaç vardır (Amir et al., 2010).

Mevcut risk değerlendirme modellerinin bir diğer önemli eksikliği, modeller ile sadece birinci ve ikinci derece akrabaların öykülerinin değerlendirilmesidir. Bu nedenden dolayı üçüncü veya daha uzak akrabalarda meme veya over kanseri varsa konsülte edilen kişinin riski olduğundan daha düşük olarak yansıtılabilir (Amir et al., 2010). Ayrıca bazı modellerde BRCA1 ve BRCA2 ile ilişkili olan pankreas, prostat kanseri gibi kanserlerin öyküleri değerlendirilmemektedir (Liede, Karlan, & Narod, 2004).

Modellere; popülasyonlara özgü riskler, mutasyon prevalansları veya tümöre özgü karakteristikler eklenerek daha da geliştirilebilirler. Modeller için ihtiyaç duyulan verilerin toplanmasındaki mevcut zayıflıklar ve model algoritmalarının kendilerine özgü kısıtlılıkları göz önünde bulundurulduğunda, modellere dayalı tahminlerin sadece klinik yargı ile bağlantılı olarak kullanılması gerektiği önerilmiştir (Amir et al., 2010).

Mamografi yoğunluğu, kilo alımı ve serum steroid hormon ölçümleri gibi ek faktörlerin; var olan modellere dahil edilmesinin meme kanseri risk tahminini iyileştirip iyileştirmeyeceğini ortaya koymak adına çalışmalar devam etmektedir (Amir et al., 2010).

Genom tabanlı araştırmalar arttığından dolayı; yeni risk tahmin yöntemleri ortaya çıkabilir. Meme kanseri için yüksek riskle ilişkili gen çalışmalarında, meme kanseri riskini az da olsa artıracak tek nükleotid polimorfizmleri (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) araştırılmaktadır. Mevcut meme kanseri risk modellerinin

hiçbirinde; tek nükleotid polimorfizmi, risk hesaplamasına dahil edilmemiştir. Genlerin ve genlerin çevresel faktörlerle etkileşiminin anlaşılması meme kanseri risk değerlendirilmesinin kişiselleştirmesini sağlayabilir (Amir et al., 2010).

Sonuç olarak, hala meme kanseri için daha güvenilir risk tahmin modellerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (T. Anothaisintawee et al., 2012). Populasyonlara özgü risk faktörlerinin ve meme kanseri mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, meme kanseri için güvenilir bir risk tahmin modelinin geliştirilmesi adına önemli olacaktır (T. Anothaisintawee et al., 2012). Yeni tanımlanmış risk faktörlerinin de modellere dahil edilmesi düşünülmelidir (T. Anothaisintawee et al., 2012).

Klinik olarak meme kanseri modellerinin kullanımı için, meme kanseri risk modellerinin doğrulanması ve prospektif data setlerinde karşılaştırmalarının yapılması gerekmektedir (Engel & Fischer, 2015).

İdeal olarak, bu risk tahmini çalışmalarının tasarımlarının ileriye dönük olması gerekir; çünkü geriye dönük çalışmalarda biasa eğilim vardır (Engel & Fischer, 2015). Bu tür veri toplamalarını kolaylaştırmak için, yüksek derecede kalıtsal meme ve over kanser riski taşıyan bireyler, iyi tasarlanmış kayıtlarda prospektif olarak takip edilmelidir (Engel & Fischer, 2015).

Bir çok akademisyen tarafından yapılan önceki çalışmalardan alınan dersler, güvenilir bir tahmin modelinin gelecekteki gelişimi için faydalı olabilir (T. Anothaisintawee et al., 2012).

BÖLÜM III: YÖNTEM

Bu kesitsel çalışma, Haziran 2016-Mart 2018 tarihleri arasında, Medipol Üniversitesi Uluslararası Sağlık Merkezi'nde, 35 yaş üstü ve Türk vatandaşı olup iç hastalıkları, cerrahi, göz hastalıkları ve kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır.

Örneklem büyüklüğü hesaplaması, Türkiye'de meme kanseri prevalansını bildiren önceki çalışmalara dayandırılmıştır (Erbil, Dundar, Inan, & Bolukbas, 2015; Ulusoy, Kepenekci, Kose, Aydintug, & Cam, 2010). Meme kanseri prevalansı %25-27 olduğundan, %99 güven aralığı ve %2,5 hata tahmini ile minimum örneklem büyüklüğü 1,500 olarak hesaplanmıştır. Hastalar 2'ye 1 örnekleme metodu kullanılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma süresince, 35 yaş ve üzeri 1500 kadından oluşan temsili bir örneklem seçilmiştir. 1065 (%71) kişi çalışmaya katılmayı kabul etmiştir.

Anketler çalışmaya katılan kadınlarla yüz yüze görüşülerek dolduruldu. Ayrıca kadınların %50'sinde veriler tıbbi kayıtlardan kontrol edildi.

Anketin geçerlik ve güvenilirliği 100 kişi kullanılarak test edilmiştir. Yapılan testler, yüksek düzeyde geçerlilik ve yüksek tekrarlanabilirlik derecesi göstermiştir (kappa = 0,87). Başlangıçta anket pilot olarak 100 kadın üzerinde doğrulama için test edilmiştir. Cronbach alfa katsayı değerleri > 0,70 olup yeterli ölçek güvenilirliğini göstermektedir. Genel iç güvenilirlik (Cronbach alfa değeri: 0,87) yüksektir.

Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmış ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Her bir kişi için Gail modeli riski, Meme Kanseri Risk Değerlendirme Aracı (BCRAT, *Breast Cancer Risk Assessment Tool*) kullanılarak hesaplanmıştır (M. H. Gail et al., 1989; NCI, 2011; WHO, 2012). BCRAT, kadınlarda invaziv meme kanseri gelişme riskini tahmin etmek için tasarlanmış interaktif bir araçtır.

Gail Modeli ile bir kadının yaşa bağlı rölatif riski $r(t)$ hesaplanmaktadır. Yaşa göre meme kanseri şu formüle göre hesaplanmaktadır:

$$P\{a, \tau, r(t)\} = \int_a^{a+\tau} h_1(t) r(t) e^{-\int_a^t h_1(u) r(u) du} \{S_2(t)/S_2(a)\} dt$$

$$S_2(t) = e^{-\int_0^t h_2(u) du}$$

Sonuç olarak; yaşa bağlı olarak hayatta kalma olasılığı hesaplanır. Bu denklemde; $h_1(t)$ risk faktörleri bilinmeyen bir kişinin yaşa bağlı yaşa bağlı riskini ifade eder. $h_2(t)$ ise yaşla ilişkili ölüm nedenlerinin riskini ifade eder (J. P. Costantino et al., 1999; M. H. Gail et al., 1989; NCI, 2011; WHO, 2012).

Meme Kanseri Riski Değerlendirme Aracı ile 4 tip risk hesaplaması yapılır:

1. Ortama 5 yıllık risk
2. Değerlendirilen kişi için 5 yıllık risk
3. Ortalama yaşam boyu risk
4. Değerlendirilen kişi için yaşam boyu risk.

Gail modeli ile, meme kanserine yakalanma olasılığı beş yıl içinde %1,66'dan az olan bir kadın düşük riskli, %1,66 veya daha fazla olan bir kadın yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (M. H. Gail et al., 1989; Mitchell H. Gail et al., 2007; NCI, 2011).

Bu tezde meme kanseri riski hesaplaması BCRAT ile yapıldı. Yapılan analizler sonucu çalışmamızdaki kadınların ortalama 5 yıllık meme kanseri riski 1,33 olarak ve ortalama yaşam boyu risk 10,15 olarak bulunduğundan 5 yıllık meme kanseri riski 1,33'den veya ortalama yaşam boyu riski 10,15'den fazla olan kadınlar yüksek riskli olarak kabul edildi.

Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, medyan hesaplandı. Her bir sürekli değişkenin dağılım tipi; histogram grafikleri, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) ölçümleri ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. İki grubun sürekli değişkenlerinin ortalama değerleri arasındaki farklılığı değerlendirmek için Student-t testi kullanılmıştır. Ayrıca, iki veya daha fazla grup arasındaki kategorik

değişkenlerin oranlarındaki farklılıklar Ki-kare ve Fisher testleri ile değerlendirildi. Her bir değişkenin 5 yıllık ve yaşam boyu meme kanseri riski üzerindeki etkisini tahmin etmek için stepwise yöntemi kullanılarak çoklu doğrusal regresyon modelleri oluşturuldu. İstatistiksel analizler SPSS 21 kullanılarak yapıldı.

Dahil edilme kriterleri

Türk vatandaşı olup 35 yaş ve üstü kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Meme kanseri öyküsü olanlar ve mental yönden yeterli olmayanlar ise çalışmaya dahil edilmedi.

BÖLÜM IV: BULGULAR

Çalışmaya katılan kadınların ortalama yaşı $52,9 \pm 8,4$ 'tü. Yaş gruplarına bakıldığında ise 226'sı (%21,2) 35-35 yaş aralığında, 377'si (%35,4) 46-55 yaş aralığında, 462'si ise (43,4) 56-65 yaş aralığındaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4-1: Yaş grupları

Yaş Grupları	n	%
35-45	226	21,2
46-55	377	35,4
56-65	462	43,4

Çalışmaya katılan kadınların eğitim düzeyine bakıldığında; kadınların 109'u (%10,2) okuma yazma bilmiyor, 190'ı (%17,8) ilkokul mezunu, 217'si (%20,4) orta okul mezunu, 303'ü (%28,5) lise mezunu ve 446'sı (%23,1) üniversite mezunu ve üzeriydi (Tablo 4.2).

Tablo 4-2: Eğitim düzeyi

	n	%
Okuma yazma bilmiyor	109	10,2
İlkokul	190	17,8
Orta okul	217	20,4
Lise	303	28,5
Üniversite ve üstü	446	23,1

Çalışmaya katılan kadınların medeni durumuna bakıldığında; kadınların 62'si (%5,8) bekar, 936'sı (%87,9) evli, 67'si (%6,3) ise duldu/boşanmıştı (Tablo 4.3).

Tablo 4-3: Evlilik durumu

	n	%
Bekar	62	5,8

Evli	936	87,9
Dul/Boşanmış	67	6,3

Çalışmaya katılan kadınların meslek gruplarına bakıldığında; kadınların 597'si (%56,1) ev hanımı, 163'ü (%15,3) işçi/teknik personel, 175'i (%16,4) profesyonel, 67'si (%6,3) iş kadını, 63'ü (%5,9) polis/asker/güvenlik personeliydi (Tablo 4.4).

Tablo 4-4: Meslek grupları

	n	%
Ev hanımı	597	56,1
İşçi/Teknik Personel	163	15,3
Profesyonel	175	16,4
İş kadını	67	6,3
Güvenlik Personeli	63	5,9

Çalışmaya katılan kadınları gelir düzeylerine bakıldığında; kadınların 294'ü (%27,6) düşük, 435'i (%40,8) orta, 336'sı (%31,5) yüksek gelir düzeyindeydi (Tablo 4.5).

Tablo 4-5: Gelir düzeyi

	n	%
Düşük	294	27,6
Orta	435	40,8
Yüksek	336	31,5

Çalışmaya katılan kadınların menopoz durumuna bakıldığında, 358'i (%33,6) pre-menopozal, 707'si (%66,4) ise post-menopozaldı (Tablo 4.6).

Tablo 4-6: Menopoz durumu

	n	%
Pre-menopozal	358	33,6

Post-menopozal	707	66,4
----------------	-----	------

Çalışmaya katılan kadınların sigara tüketim durumuna bakıldığında, kadınların 877'si (%82,3) hiç kullanmamıştı, 141'i (%13,2) hala kullanmaktaydı, 47'si (%4,2) ise eski kullanıcıydı (Tablo 4.7).

Tablo 4-7: Sigara kullanım durumu

	n	%
Hiç kullanmamış	877	82,3
Hala kullanıyor	141	13,2
Eski kullanıcı	47	4,2

Çalışmaya katılan kadınların nargile kullanım durumuna bakıldığında; 106'sı (%10) nargile kullanmaktaydı, 959'u (%90) ise kullanmamaktaydı (Tablo 4.8).

Tablo 4-8: Nargile kullanım durumu

	n	%
Evet	106	10,0
Hayır	959	90,0

Çalışmaya katılan kadınların fiziksel aktivite açısından günlük yürüyüş sürelerine bakıldığında; kadınların 282'si (%26,5) 30 dakika, 118'i 60 (%11,0) dakika, 665'i (%62,5) ise aktivite amaçlı hiç yürümekteydi (Tablo 4.9).

Tablo 4-9: Günlük yürüyüş süresi

	n	%
30 dakika	282	26,5
60 dakika	118	11,0
Hiç yürümeme	665	62,5

Çalışmaya katılan kadınların beden kitle endekslerine bakıldığında; kadınların 272'sinin beden kitle indeksi 20-24,99 kg/ m² aralığında, 485'inin beden kitle indeksi 25-30 kg/ m² aralığında, 308'inin beden kitle indeksi 30 kg/ m²'den fazlaydı (Tablo 4.10).

Tablo 4-10: Beden kitle indeksi grupları

	n	%
20-24,99 kg/ m ²	272	25,5
25-30 kg/ m ²	485	45,6
>30 kg/ m ²	308	28,9

Çalışmaya katılan kadınların infertilite durumlarına bakıldığında; kadınların 72'sinde (%6,8) infertilite vardı, 993'ünde (%93,2) ise infertilite yoktu (Tablo 4.11).

Tablo 4-11: İnfertilite durumu

	n	%
Var	72	6,8
Yok	993	93,2

Çalışmaya katılan kadınların çocuk sayılarına bakıldığında; kadınların 82'sinin hiç çocuğu yoktu, 575'inin 3 ve 3'ten az çocuğu, 408'inin ise 3'ten fazla çocuğu vardı (Tablo 4.12).

Tablo 4-12: Çocuk sayıları

	n	%
Yok	82	7,7
≤3 çocuk	575	54,0
>3 çocuk	408	38,3

Çalışmaya katılan kadınların emzirme durumlarına bakıldığında; kadınların 887'si (%82,3) çocuklarını emzirmişti, 188'si (17,7) ise çocuklarını emzirmemişti (Tablo 4.13).

Tablo 4-13: Emzirme

	n	%
Evet	877	82,3
Hayır	188	17,7

Çalışmaya katılan kadınların emzirme süresinin uzunluğuna bakıldığında; kadınların 354'ü çocuklarını 6 ay veya daha az süre emzirmişti, 711'i ise çocuklarını 6 aydan daha uzun süre emzirmişti (Tablo 4.14).

Tablo 4-14: Emzirme süresi

	n	%
≤6 ay	354	33,2
>6 ay	711	66,8

Çalışmaya katılan kadınların ebeveynlerinin akraba evliliği durumlarına bakıldığında; kadınların 59'unda (%5,5) akraba evliliği vardı, 1006'sında (%94,5) ise akraba evliliği yoktu (Tablo 4.15).

Tablo 4-15: Ebeveynlerde akraba evliliği

	n	%
Var	59	5,5
Yok	1006	94,5

Çalışmaya katılan kadınların birinci derece akrabalarındaki meme kanser öyküsüne bakıldığında; kadınların 62'sinin (%6,8) birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü vardı, 1003'ünün (%94,2) ise birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü yoktu (Tablo 4.16).

Tablo 4-16: Birinci derece yakınlardaki meme kanseri öyküsü

	n	%
Var	62	6,8
Yok	1003	94,2

Çalışmaya katılan kadınların mamografi taraması yaptırıp yaptırmadığına bakıldığında; kadınların 89'u (%8,4) mamografi taraması yaptırmıştı, 976'sı (%91,6) ise mamografi taraması yaptırmamıştı (Tablo 4.17).

Tablo 4-17: Mamografi taramasına katılım

	n	%
Evet	89	8,4
Hayır	976	91,6

Çalışmaya katılan kadınların sosyo-demografik değişkenleri, Gail Modeli ortalama 5 yıllık risklerinin düşük veya yüksek risk grubunda olması ile ve ortalama yaşam boyu risklerinin düşük veya yüksek risk grubunda olması arasındaki ilişkileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.18).

5 yıllık ortalama riske göre yüksek risk grubunda düşük risk grubuna göre yaş ($p<0,001$), ilk doğum yaşı ($p<0,001$) ve doğum sayısı ($p=0,01$) daha yüksekti; menarş yaşı ($p<0,001$) daha düşüktü; aile öyküsü ($p<0,001$) ve menopoz ($p<0,001$) oranı daha sıktı (Tablo 4.18). İki grup arasında beden kütle indeksi ($p=0,01$), meslek ($p<0,001$) ve eğitim düzeyi ($p<0,001$) dağılımları anlamlı farklılık gösteriyordu (Tablo 4.18).

Ortalama yaşam boyu riske göre yüksek risk grubunda düşük risk grubuna göre ilk doğum yaşı ($p<0,001$) daha yüksekti; yaş ($p<0,001$) ve menarş yaşı ($p<0,001$) daha düşüktü; aile öyküsü ($p=0,03$) ve menopoz ($p<0,001$) oranı daha sıktı (Tablo 4.18). İki grup arasında eğitim düzeyi dağılımları anlamlı farklılık ($p=0,01$) gösteriyordu (Tablo 4.18). Beden kütle indeksi ($p=0,07$) ve meslek dağılımları ($p=0,07$) benzerdi (Tablo 4.18).

Tablo 4-18: Sosyo-demografik değişkenler, ortalama 5 yıllık ve yaşam boyu riskler ve değişkenlerin ortalama 5 yıllık ve ortalama yaşam boyu riskler ile ilişkileri

	Ortalama 5 yıllık risk			Ortalama Yaşam Boyu Risk		
	Düşük Risk n (%)	Yüksek Risk n (%)	p	Düşük Risk n (%)	Yüksek Risk n (%)	p
	1,33 ± 0,60			10,15 ± 3,18		
Yaş grupları						
35-45	216 (38,4)	10 (2,0)		72 (12,3)	154 (32,0)	
46-55	239 (42,5)	138 (27,5)	<0,001	186 (31,9)	191 (39,6)	<0,001
56-65	108 (19,2)	354 (70,5)		325 (55,8)	137 (28,4)	
Menarş yaşı						
9-11	76 (13,5)	110 (21,9)		86 (13,8)	100 (20,7)	
12-13	339 (60,2)	287 (57,2)	<0,001	375 (60,2)	291 (60,4)	<0,001
≥14	148 (26,3)	105 (20,9)		162 (26,0)	91 (18,9)	
İlk doğum yaşı						
<20	101(17,9)	10 (2,0)		106 (18,5)	11 (2,3)	
20-24	171 (30,4)	56 (11,3)	<0,001	185 (32,3)	32 (6,6)	<0,001
25-29	190 (33,7)	149 (30,0)		204 (35,6)	135 (28,0)	
≥30	101 (17,9)	281 (56,7)		78 (13,6)	304 (63,1)	
Aile öyküsü						
Var	42 (7,5)	63 (12,5)	<0,001	50 (8,6)	61 (12,7)	0,03
Yok	521 (92,5)	439 (87,5)		533 (91,4)	421 (87,3)	
Menopoz						
Pre-menopozal	315 (56,0)	43 (8,6)	<0,001	134 (23,0)	224 (46,5)	<0,001
Post-menopozal	248 (44,0)	459 (91,4)		449 (77,0)	258 (53,5)	
Emzirme						
<6 ay	193 (34,3)	161 (32,1)	0,48	196 (33,6)	158 (32,8)	0,8
≥6 ay	370 (65,7)	341 (67,9)		387 (66,4)	324 (67,2)	
Ebeveynde akrabalık						
Evet	35 (6,2)	24 (4,8)	0,29	39 (6,7)	20 (4,1)	0,08
Hayır	518 (93,8)	478 (95,2)		544 (93,3)	462 (94,9)	
Doğum sayısı						

≤3 Çocuk	368 (65,4)	289 (57,6)	0,01	357 (61,2)	300(62,2)	0,76
>3 Çocuk	195 (34,6)	213 (42,4)		226 (38,8)	182 (37,8)	
BKİ						
20-24,99 kg\m ²	158 (28,1)	114 (22,7)		136 (23,3)	136 (28,2)	
25-30 kg\m ²	232 (41,2)	253 (50,4)	0,01	283 (48,5)	202 (41,9)	0,07
>30 kg\m ²	173 (30,7)	135 (26,9)		164 (28,1)	144 (29,9)	
Meme biyopsisi						
Var	6 (1,1)	7 (1,4)	0,78	7 (1,2)	6 (1,2)	1,00
Yok	557 (98,9)	495 (98,6)		576 (98,8)	476 (98,8)	
Nargile kullanımı						
Evet	53 (9,4)	53 (10,6)	0,54	52 (8,9)	54 (11,2)	0,22
Hayır	510 (90,6)	449 (89,4)		531 (91,1)	428 (88,8)	
Sigara kullanımı						
Evet	93 (16,5)	95 (18,9)	0,34	100 (17,2)	88 (18,3)	0,69
Hayır	470 (83,5)	407 (81,1)		483 (82,8)	394 (81,7)	
Meslek						
Ev hanımı	295 (52,4)	302 (60,2)		324 (55,6)	273 (56,6)	
Profesyonel	119 (21,1)	56 (11,2)	<0,001	84 (14,4)	91 (18,9)	0,07
Yönetici	113 (20,1)	113 (22,5)		138 (23,7)	88 (18,3)	
İş kadını	36 (6,4)	31 (6,2)		37 (6,3)	30 (6,2)	
Eğitim düzeyi						
Okuma yazma bilmiyor	44 (7,8)	65 (13,2)		73 (12,5)	36 (7,5)	
İlkokul	96 (17,1)	94 (19,1)		95 (16,3)	95 (19,7)	
Orta okul	114 (20,2)	103 (20,9)	<0,001	131 (22,5)	86 (17,8)	0,01
Lise	156 (27,7)	147 (29,9)		160 (27,4)	143 (29,7)	
Üniversite ve üstü	153 (27,2)	83 (16,9)		124 (21,3)	122 (25,3)	

Meme kanseri için ortalama 5 yıllık risk ve yaşam boyu riskini etkileyen bağımsız faktörlerin belirlenmesi için oluşturulan lineer regresyon modelinde, 5 yıllık ortalama risk, yaş (p<0,001), menarş yaşı (p<0,001), ilk doğum yaşı (p<0,001), aile öyküsü (p<0,001), menopoz durumu (p<0,001) ve doğum sayısı (p=0,004) değişkenleri ile bağımsız ilişkilidi (Tablo 4.19). Yaşam boyu risk ise yaş (p<0,001), menarş yaşı

($p<0,001$), ilk doğum yaşı ($p<0,001$), menopoz durumu ($p<0,001$) ve doğum sayısı ($p=0,021$) değişkenleriyle bağımsız ilişkiliydi (Tablo 4.19).

Tablo 4-19: 5 yıllık risk ve ortalama yaşam boyu risk için regresyon analizi sonuçları

Bağımsız değişkenler	B değeri	Standard hata	t	p-değeri
5 yıllık risk				
Sabit	-0,176	0,36	-1,298	0,195
Yaş	0,032	0,001	25,310	<0,001
Menarş yaşı	-0,034	0,007	-4,511	<0,001
İlk doğum yaşı	0,204	0,011	18,897	<0,001
Aile öyküsü	-0,134	0,035	-3,732	<0,001
Menopoz durumu	0,529	0,028	3,499	<0,001
Doğum sayısı	0,076	0,020	2,878	0,004
Yaşam boyu risk				
Sabit	2,476	0,151	16,383	<0,001
Yaş	-0,025	0,002	-10,154	<0,001
Menarş yaşı	-0,034	0,008	-4,423	<0,001
İlk doğum yaşı	0,273	0,011	23,761	<0,001
Menopoz durumu	0,261	0,031	-8,328	<0,001
Aile öyküsü	-0,108	0,038	-2,861	0,004
Doğum sayısı	0,056	0,024	2,319	0,021

BÖLÜM V: TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1.TARTIŞMA

Gail Modeli, meme kanseri riskinin değerlendirilmesinde en çok kullanılan modeldir (J. P. Costantino et al., 1999; M. H. Gail et al., 1989; Mitchell H. Gail et al., 2007; NCI, 2011). Türkiye’de meme kanseri; kadınlarda, en sık görülen ve kanser ile ilişkili ölümlere en sık neden olan kanser türüdür (Erbil et al., 2015; Hacikamiloglu et al., 2017; Ulusoy et al., 2010). Meme kanseri riskinin doğru bir şekilde tahmini; hastalığın önlenmesi, etkin bir şekilde tedavi edilmesi ve sağlık hizmeti sunucularının etkin planlar yapabilmesi adına çok önemlidir.

Dünya çapında Gail Modeli en sık kullanılan model olmasının yanında Asya ve Orta Doğu ülkelerindeki kadınlar için riski yüksek tahmin ettiği bilinmektedir. Bu tez ile güncel bir veri seti kullanarak Gail Modelinin revalidasyonunu ve güncellenmesini planladık.

Bireysel meme kanseri riskini tahmin etmek için çeşitli matematiksel modeller mevcuttur. Son yirmi yıldır, Gail modeli, meme kanseri gelişme riskini tahmin etmek için mevcut en iyi araç olarak kabul edilmektedir (M. H. Gail et al., 1989; Mitchell H. Gail et al., 2007; NCI, 2011). Kemoprofilaksi çalışmaları ve danışmanlığında da en sık kullanılan modeldir. Dünya çapında Gail Modeli kullanılarak yapılan meme kanseri risk hesaplamaları aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 5.1).

Tablo 5-1: Gail Modeli kullanılarak hesaplanmış meme kanseri risk çalışmaları

Yazarlar	Yıl	Ülke	Örneklem Büyüküğü	Çalışma Düzeni	5 Yaş Yıllık Risk	Yaşam Boyu Risk
Gail ve ark.(M. H. Gail et al., 1989)	1989	ABD	4496	Vaka- kontrol	>50 1,02	11,21
Abu Rustum ve ark.(Abu-Rustum & Herbolzheimer, 2001)	2001	ABD	319	Prospektif	>35 1,67	–
Davids ve ark.(Davids, Schapira, McAuliffe, & Nattinger, 2004)	2004	ABD	254	Kesitsel	>40 1,50	8,40

Tice ve ark.(Tice, Cummings, Ziv, & Kerlikowske, 2005)	2005 ABD	8388	Kesitsel	>18	0,80	8,0
Novotny ve ark.(Novotny et al., 2006)	2006 Çek C.	4598	Vaka-kontrol	>35	1,37	8,02
Panahi ve ark.(Panahi, Shabahang, & Sahebghalam, 2008)	2008 İran	2000	Kesitsel	>35	0,92	9,14
Adams-Campbell ve ark.(Adams-Campbell et al., 2009)	2009 ABD	883	Retrospektif	>40	0,88	–
Baitchev ve ark.(Baitchev, Christova, & Ivanov, 2009)	2009 Bulgaristan	315	Retrospektif	>35	1,51	–
Ulusoy ve ark.(Ulusoy et al., 2010)	2010 Türkiye	650	Kesitsel	>35	1,67	7,70
Park ve ark.(Park et al., 2013)	2013 Kore	3789	Kohort	<50	0,44	2,24
Erbil ve ark.(Erbil et al., 2015)	2015 Türkiye	231	Kesitsel	>35	0,88	9,37
Khaliq ve ark.(Khaliq, Jelovac, & Wright, 2016)	2016 ABD	124	Kesitsel	>50	1,67	–
Khazaei -Pool ve ark.(Khazaei-Pool et al., 2016)	2016 İran	3847	Kesitsel	>35	1,61	11,71
Bener ve ark.(A. Bener, Catan, El Ayoubi, Acar, & Ibrahim, 2017)	2016 Katar	1488	Kesitsel	>35	1,12	10,57
Ewaid & Al-Azzawi(Ewaid & Al-Azzawi, 2017)	2016 Irak	250	Kesitsel	>35	0,95	11,30
Mirghafourvand ve ark.(Mojgan Mirghafourvand, Sakineh Mohammad-Alizadeh-Charandabi, Parivash Ahmadpour, & Pari Rahi, 2016)	2016 İran	560	Kesitsel	>35	0,60	8,90
Al Otaibi(Al Otaibi, 2017)	2017 Suudi Arabistan	180	Kesitsel	>35	0,87	9,6
Turhan ve Yasli(Turhan & Yasli, 2018)	2018 Türkiye	750	Kesitsel	0,80		11,03

Meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri ve insidansları etnik kökenlere göre değiştiğinden, bazı çalışmalarda meme kanseri riski olduğundan farklı hesaplanabilmektedir. Gail Modeli; yıllık mamografi taraması olan Amerikalı beyaz

kadınlardan elde edilen verilere dayanılarak oluşturulmuştur (Joseph P Costantino et al., 1999; M. H. Gail et al., 1989; Mitchell H. Gail et al., 2007). Bu nedenle mevcut çalışma ve diğer benzer çalışmalarda olduğu gibi bazı populasyonlar için uygun olabilir (Adams-Campbell et al., 2009; Andreeva & Pokhrel, 2013; Khazae-Pool et al., 2016; Panahi et al., 2008). Bununla birlikte, Gail modelinin önemli kısıtlılıklarından biri; ikinci derece akrabalarındaki meme kanserinin bir risk faktörü olarak görülmemesidir, yani bunun modele dahil edilmemiş olmasıdır. Oysa ki Claus Modelinde risk hesaplanırken, meme kanseri olan birinci ve ikinci derece akrabalara ve meme kanserinin tanı konma yaşına odaklanılmaktadır (Elizabeth B Claus et al., 1993). BRCAPRO modelinde is Gail ve Claus modellerinden farklı olarak, Mendelian yaklaşım ve Bayesian istatistik yöntemleri kullanılır, bilateral meme kanseri ve over kanseri aile öyküsünü dikkate alınır (Abdulbari Bener, El Ayoubi, Ali, Al-Kubaisi, & Al-Sulaiti, 2010; Berry et al., 2002). Tyrer-Cuzick Modeli ile 10 yıllık risk değerlendirilir ve kişilere BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları haricinde bir gen mutasyonu bulunabileceği ihtimalini de hesaba katmaktadır (Berry et al., 2002; Tyrer et al., 2004).

Meme kanseri riskinin değerlendirilmesi, hastalığın taranması ve önlenmesi için önemlidir. Yüksek riskli hastalara daha sık tarama yapılmalıdır ve yakın takip gereklidir. Batı ülkelerinde mamografi ile tarama; 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesinde keskin bir azalma sağlamıştır (A. Bener et al., 2017; Min et al., 2014). Bununla birlikte 40-49 yaş arası kadınlarda mortalite azalması net değildir. 40-49 yaş arası kadınların hesaplanan meme kanseri riski eğer 50 yaşındaki ortalama meme kanseri riskinde fazla ise, taramalar daha sık yapılmalı ve daha yakından takip edilmelidir. Kore’de; mamografi taraması 40 yaş üstü kadınlar için önerilmektedir (Min et al., 2014). Ancak Koreli kadınların meme dansitesi, Batılı kadınlara göre daha yüksektir. Bu nedenle ultrasonografi kullanımı Kore’de daha fazladır.

Türkiye’de geniş populasyonlarda Gail Modelinin validasyonu yapılmamıştır. Ayrıca bu tez çalışmasında, Gail Modelinde bulunmayan ebeveynlerdeki akrabalık, beden kütle indeksi, menopoz durumu ve emzirme gibi faktörleri meme kanseri riski açısından değerlendirdik.

Diğer çalışmalara benzer şekilde (Adams-Campbell et al., 2009; Baitchev et al., 2009; A. Bener et al., 2017; Davids et al., 2004; M. H. Gail et al., 1989; Khaliq et al., 2016; Min et al., 2014; M. Mirghafourvand, S. Mohammad-Alizadeh-Charandabi, P. Ahmadpour, & P. Rahi, 2016; Park et al., 2013; Tice et al., 2005), bu tez ile genel olarak meme kanseri riski aile öyküsü bulunan ve çocuklarını emzirmeyen kadınlarda yüksek olarak bulundu. Menarş yaşı erken olanlarda, yüksek eğitim düzeyine sahip olanlarda ve ilk doğum yaşı geç olanlarda meme kanseri riski yüksek olarak bulundu. Ayrıca doğum sayısının fazla olmasının ve aile öyküsü bulunmamasının riski azalttığı bulundu.

Çalışmamızın güçlü yanları örneklem büyüklüğünün yeterli olması ve anketlerin yüz yüze görüşme metodu ile doldurulmasıdır. Ayrıca kadınların %50'sinde veriler tıbbi kayıtlardan kontrol edildi. Bu tez çalışmasının bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Araştırmanın kesitsel olmasından dolayı, katılımcılar arasında çeşitli risk faktörlerindeki değişikliklerle ilgili geleceğe ilişkin değerlendirme ve güncelleme yapılamamıştır.

Meme kanseri riskini arttırabilecek mutasyonlar ve diğer kanser öyküleri sorgulanmamıştır.

5.2.SONUÇ

Meme kanseri; Türkiye halkı için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türk populasyonunda meme kanseri riskini tahmin etmek; meme kanseri taramaları ve meme kanserinin önlenmesi adına çok önemlidir. Bu tez çalışması ile, Gail modelinin klinik karar almada meme kanserinin risk tahmininin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda Gail modeli ile belirlenen meme kanseri riskini etkileyen bağımsız faktörler araştırılmıştır. Bu tez çalışması ile, Gail modeline dayalı tahminler yapılarak Türk populasyonundaki kadınlara meme kanseri için uygun rehberlik ve yönetim sağlanması amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Abu-Rustum, N. R., & Herbolzheimer, H. (2001). Breast cancer risk assessment in indigent women at a public hospital. *Gynecologic oncology*, 81(2), 287-290.
- Adams-Campbell, L. L., Makambi, K. H., Frederick, W. A., Gaskins, M., Dewitty, R. L., & McCaskill-Stevens, W. (2009). Breast cancer risk assessments comparing Gail and CARE models in African-American women. *Breast J*, 15 Suppl 1, S72-75.
- Adams-Campbell, L. L., Makambi, K. H., Palmer, J. R., & Rosenberg, L. (2007). Diagnostic accuracy of the Gail model in the Black Women's Health Study. *Breast J*, 13(4), 332-336.
- Al Otaibi, H. H. (2017). Breast Cancer Risk Assessment Using the Gail Model and It's Predictors in Saudi Women. *Asian Pac J Cancer Prev*, 18(11), 2971-2975.
- Amir, E., Freedman, O. C., Seruga, B., & Evans, D. G. (2010). Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst*, 102(10), 680-691.
- Andreeva, V. A., & Pokhrel, P. (2013). Breast cancer screening utilization among Eastern European immigrant women worldwide: a systematic literature review and a focus on psychosocial barriers. *Psycho-Oncology*, 22(12), 2664-2675.
- Anothaisintawee, T., Teerawattananon, Y., Wiratkapun, C., Kasamesup, V., & Thakkinstian, A. (2012). Risk prediction models of breast cancer: a systematic review of model performances. *Breast Cancer Res Treat*, 133(1), 1-10.
- Anothaisintawee, T., Wiratkapun, C., Lerdsitthichai, P., Kasamesup, V., Wongwaisayawan, S., Srinakaran, J., et al. (2013). Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 25(5), 368-387.
- Antoniou, A., Pharoah, P., Smith, P., & Easton, D. (2004). The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *British journal of cancer*, 91(8), 1580.
- Antoniou, A., Pharoah, P. D., Narod, S., Risch, H. A., Eyfjord, J. E., Hopper, J. L., et al. (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics*, 72(5), 1117-1130.
- Baitchev, G., Christova, P., & Ivanov, I. (2009). Is the Gail model for breast cancer risk assessment valid for the Bulgarian women? *Khirurgiia*(6), 27-30.
- Bener, A., Catan, F., El Ayoubi, H. R., Acar, A., & Ibrahim, W. H. (2017). Assessing Breast Cancer Risk Estimates Based on the Gail Model and Its Predictors in Qatari Women. *J Prim Care Community Health*, 8(3), 180-187.
- Bener, A., El Ayoubi, H. R., Ali, A. I., Al-Kubaisi, A., & Al-Sulaiti, H. (2010). Does consanguinity lead to decreased incidence of breast cancer? *Cancer epidemiology*, 34(4), 413-418.
- Bernier, M., Plu-Bureau, G., Bossard, N., Ayzac, L., & Thalabard, J. (2000). Breastfeeding and risk of breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Human Reproduction Update*, 6(4), 374-386.

- Bernstein, L. (2002). Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 7(1), 3-15.
- Berry, D. A., Iversen Jr, E. S., Gudbjartsson, D. F., Hiller, E. H., Garber, J. E., Peshkin, B. N., et al. (2002). BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *Journal of Clinical Oncology*, 20(11), 2701-2712.
- Bodian, C. A. (1993). Benign breast diseases, carcinoma in situ, and breast cancer risk. *Epidemiologic reviews*, 15(1), 177-187.
- Boyages MBBS, J., Delaney MBBS, G., & Taylor MBBS, R. (1999). Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 85(3), 616-628.
- Boyd, N., Stone, J., Martin, L., Jong, R., Fishell, E., Yaffe, M., et al. (2002). The association of breast mitogens with mammographic densities. *British journal of cancer*, 87(8), 876.
- Boyd, N. F., Dite, G. S., Stone, J., Gunasekara, A., English, D. R., McCredie, M. R., et al. (2002). Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347(12), 886-894.
- Cancer, C. G. o. H. F. i. B. (1996). Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*, 347(9017), 1713-1727.
- Cancer, C. G. o. H. F. i. B. (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*, 350(9084), 1047-1059.
- Cancer, C. G. o. H. F. i. B. (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*, 358(9291), 1389-1399.
- Cancer, C. G. o. H. F. i. B. (2002a). Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British journal of cancer*, 87(11), 1234.
- Cancer, C. G. o. H. F. i. B. (2002b). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet*, 360(9328), 187-195.
- Chavarro, J. E., Peterson, K. E., Sobol, A. M., Wiecha, J. L., & Gortmaker, S. L. (2005). Effects of a school-based obesity-prevention intervention on menarche (United States). *Cancer Causes & Control*, 16(10), 1245-1252.
- Claus, E. B., Risch, N., & Thompson, W. D. (1991). Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *American journal of human genetics*, 48(2), 232.
- Claus, E. B., Risch, N., & Thompson, W. D. (1993). The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast cancer research and treatment*, 28(2), 115-120.

- Claus, E. B., Stowe, M., & Carter, D. (2001). Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(23), 1811-1817.
- Collaborators, M. W. S. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*, 362(9382), 419-427.
- Costantino, J. P., Gail, M. H., Pee, D., Anderson, S., Redmond, C. K., Benichou, J., et al. (1999). Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(18), 1541-1548.
- Costantino, J. P., Gail, M. H., Pee, D., Anderson, S., Redmond, C. K., Benichou, J., et al. (1999). Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*, 91(18), 1541-1548.
- Cummings, S. R., Tice, J. A., Bauer, S., Browner, W. S., Cuzick, J., Ziv, E., et al. (2009). Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(6), 384-398.
- Davids, S. L., Schapira, M. M., McAuliffe, T. L., & Nattinger, A. B. (2004). Predictors of pessimistic breast cancer risk perceptions in a primary care population. *Journal of General Internal Medicine*, 19(4), 310-315.
- Domchek, S. M., & Antoniou, A. (2007). Cancer risk models: translating family history into clinical management. *Annals of internal medicine*, 147(7), 515-517.
- Eliassen, A. H., Missmer, S. A., Tworoger, S. S., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Dowsett, M., et al. (2006). Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(19), 1406-1415.
- Ellison, R. C., Zhang, Y., McLennan, C. E., & Rothman, K. J. (2001). Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *American Journal of Epidemiology*, 154(8), 740-747.
- Engel, C., & Fischer, C. (2015). Breast cancer risks and risk prediction models. *Breast care*, 10(1), 7-12.
- Erbas, B., Provenzano, E., Armes, J., & Gertig, D. (2006). The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast cancer research and treatment*, 97(2), 135-144.
- Erbil, N., Dundar, N., Inan, C., & Bolukbas, N. (2015). Breast cancer risk assessment using the Gail model: a Turkish study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(1), 303-306.
- Evans, D. G. R., & Howell, A. (2007). Breast cancer risk-assessment models. *Breast cancer research*, 9(5), 213.
- Ewaid, S. H., & Al-Azzawi, L. H. A. (2017). Breast cancer risk assessment by Gail Model in women of Baghdad. *Alexandria journal of medicine*, 53(2), 183-186.
- Ewertz, M., Duffy, S. W., Adami, H. O., Kvåle, G., Lund, E., Meirik, O., et al. (1990). Age at first birth, parity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries. *International journal of cancer*, 46(4), 597-603.
- Fidaner, C., Eser, S. Y., & Parkin, D. M. (2001). Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*, 37(1), 83-92.
- Gadducci, A., Biglia, N., Sismondi, P., & Genazzani, A. R. (2005). Breast cancer and sex steroids: critical review of epidemiological, experimental and clinical

- investigations on etiopathogenesis, chemoprevention and endocrine treatment of breast cancer. *Gynecological endocrinology*, 20(6), 343-360.
- Gail, M. H., Brinton, L. A., Byar, D. P., Corle, D. K., Green, S. B., Schairer, C., et al. (1989). Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*, 81(24), 1879-1886.
- Gail, M. H., Costantino, J. P., Pee, D., Bondy, M., Newman, L., Selvan, M., et al. (2007). Projecting Individualized Absolute Invasive Breast Cancer Risk in African American Women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 99(23), 1782-1792.
- Gail, M. H., & Mai, P. L. (2010). Comparing breast cancer risk assessment models: Oxford University Press.
- Global Burden of Disease Cancer, C. (2015). The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*, 1(4), 505-527.
- Global Burden of Disease Cancer, C. (2017). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncology*, 3(4), 524-548.
- Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. (2015). *Lancet*, 385(9963), 117-171.
- Hacikamiloglu, E., Gultekin, M., Boztas, G., Dundar, S., Utku, E. S., Kavak Ergun, A., et al. (2017). *Türkiye Kanser İstatistikleri*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu (internette).
- Hall, M. J., Reid, J. E., Burbidge, L. A., Pruss, D., Deffenbaugh, A. M., Frye, C., et al. (2009). BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer*, 115(10), 2222-2233.
- Hankinson, S. E., & Eliassen, A. H. (2007). Endogenous estrogen, testosterone and progesterone levels in relation to breast cancer risk. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 106(1-5), 24-30.
- Hannaford, P. C., Selvaraj, S., Elliott, A. M., Angus, V., Iversen, L., & Lee, A. J. (2007). Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *Bmj*, 335(7621), 651.
- Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Frost, M. H., Lingle, W. L., Degnim, A. C., Ghosh, K., et al. (2005). Benign breast disease and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(3), 229-237.
- Harvie, M., Hooper, L., & Howell, A. (2003). Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obesity reviews*, 4(3), 157-173.
- Hormones, E., & Group, B. C. C. (2002). Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(8), 606-616.
- Kaaks, R., Berrino, F., Key, T., Rinaldi, S., Dossus, L., Biessy, C., et al. (2005). Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*, 97(10), 755-765.

- Karanlık, H., Özmen, V., Asoğlu, O., İğci, A., Keçer, M., Tuzlalı, S., et al. (2006). Long term results of surgical treatment for breast cancer. *Eur J Breast Health*, 2, 89-95.
- Kelsey, J. L., Gammon, M. D., & John, E. M. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic reviews*, 15(1), 36.
- Khaliq, W., Jelovac, D., & Wright, S. M. (2016). Prevalence of chemopreventive agent use among hospitalised women at high risk for breast cancer: a cross-sectional study. *BMJ open*, 6(11), e012550.
- Khazae-Pool, M., Majlessi, F., Nedjat, S., Montazeri, A., Janani, L., & Pashaei, T. (2016). Assessing Breast Cancer Risk among Iranian Women Using the Gail Model. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17(8), 3759-3762.
- Kumle, M., Weiderpass, E., Braaten, T., Persson, I., Adami, H.-O., & Lund, E. (2002). Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 11(11), 1375-1381.
- Lech, R., & Przemyslaw, O. (2011). Epidemiological models for breast cancer risk estimation. *Ginekol Pol*, 82(6), 451-454.
- Liede, A., Karlan, B. Y., & Narod, S. A. (2004). Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *Journal of Clinical Oncology*, 22(4), 735-742.
- Marchbanks, P. A., McDonald, J. A., Wilson, H. G., Folger, S. G., Mandel, M. G., Daling, J. R., et al. (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England journal of medicine*, 346(26), 2025-2032.
- Mazzola, E., Chipman, J., Cheng, S.-C., & Parmigiani, G. (2014). Recent BRCAPro upgrades significantly improve calibration. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, cepb. 1364.2013.
- Min, J. W., Chang, M.-C., Lee, H. K., Hur, M. H., Noh, D.-Y., Yoon, J. H., et al. (2014). Validation of risk assessment models for predicting the incidence of breast cancer in Korean women. *Journal of breast cancer*, 17(3), 226-235.
- Mirghafourvand, M., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., Ahmadpour, P., & Rahi, P. (2016). Breast Cancer Risk Based on the Gail Model and its Predictors in Iranian Women. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17(8), 3741-3745.
- Mirghafourvand, M., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., Ahmadpour, P., & Rahi, P. (2016). Breast cancer risk based on the Gail model and its predictors in Iranian women. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17, 3741-3745.
- Mitchell, G., Antoniou, A. C., Warren, R., Peock, S., Brown, J., Davies, R., et al. (2006). Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer research*, 66(3), 1866-1872.
- Mokbel, K., & Cutuli, B. (2006). Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *The lancet oncology*, 7(9), 756-765.
- NBOCC. (2009). *Breast cancer risk factors: a review of the evidence*: National Breast and Ovarian Cancer Centre (internet).
- NCI. (2011, 16.05.2011). Breast cancer risk assessment tool (internet). Retrieved 24.07.2018, 2018, from <https://www.cancer.gov/bcrisktool/Default.aspx>
- Nkondjock, A., & Ghadirian, P. (2004). Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview. *Cancer letters*, 205(1), 1-8.

- Novotny, J., Pecan, L., Petruzelka, L., Svobodnik, A., Dusek, L., Danes, J., et al. (2006). Breast cancer risk assessment in the Czech female population--an adjustment of the original Gail model. *Breast Cancer Res Treat*, 95(1), 29-35.
- Ozmen, V. (2008). Breast cancer in the world and Turkey. *J Breast Health*, 4(2), 6-12.
- Özmen, V. (2014). Breast cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics (analysis of 13.240 patients). *The journal of breast health*, 10(2), 98.
- Panahi, G., Shabahang, H., & Sahebghalam, H. (2008). Breast cancer risk assessment in Iranian women by Gail model. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran (MJIRI)*, 22(1), 37-39.
- Pankow, J. S., Vachon, C. M., Kuni, C. C., King, R. A., Arnett, D. K., Grabrick, D. M., et al. (1997). Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of a gene effect. *Journal of the National Cancer Institute*, 89(8), 549-556.
- Park, B., Ma, S. H., Shin, A., Chang, M.-C., Choi, J.-Y., Kim, S., et al. (2013). Korean risk assessment model for breast cancer risk prediction. *PLoS One*, 8(10), e76736.
- Parmigiani, G., Berry, D. A., & Aguilar, O. (1998). Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *The American Journal of Human Genetics*, 62(1), 145-158.
- Petridou, E., Syrigou, E., Toupadaki, N., Zavitsanos, X., Willett, W., & Trichopoulos, D. (1996). Determinants of age at menarche as early life predictors of breast cancer risk. *International journal of cancer*, 68(2), 193-198.
- Pharoah, P. D., Day, N. E., Duffy, S., Easton, D. F., & Ponder, B. A. (1997). Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 71(5), 800-809.
- Quillin, J. M., Ramakrishnan, V., Borzelleca, J., Bodurtha, J., Bowen, D., & Baer Wilson, D. (2006). Paternal relatives and family history of breast cancer. *Am J Prev Med*, 31(3), 265-268.
- Rabia Tariq, S. H., Mariam Zaka Butt, Fatima Amin. (2013). Risk factors and prevalence of breast cancer - a review. *Journal Of Pakistan Medical Association*, 63, 1075-1078.
- Reeves, G. K., Beral, V., Green, J., Gathani, T., Bull, D., & Collaborators, M. W. S. (2006). Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *The lancet oncology*, 7(11), 910-918.
- Rockhill, B., Spiegelman, D., Byrne, C., Hunter, D. J., & Colditz, G. A. (2001). Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst*, 93(5), 358-366.
- Saip, P., Keskin, S., Özkan, M., Kaplan, M. A., Aydoğan, F., Demirağ, G. G., et al. (2011). Türkiye'de meme kanserli hastaların tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızı; çok merkezli gözlemsel çalışma. *Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health*, 7(2).
- Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S.-S., Van Den Brandt, P. A., Folsom, A. R., Goldbohm, R. A., et al. (1998). Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Jama*, 279(7), 535-540.

- Spiegelman, D., Colditz, G. A., Hunter, D., & Hertzmark, E. (1994). Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 86(8), 600-607.
- Spiegelman, D., Colditz, G. A., Hunter, D., & Hertzmark, E. (1994). Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 86(8), 600-607.
- Stefanick, M. L., Anderson, G. L., Margolis, K. L., Hendrix, S. L., Rodabough, R. J., Paskett, E. D., et al. (2006). Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *Jama*, 295(14), 1647-1657.
- Tamimi, R. M., Byrne, C., Colditz, G. A., & Hankinson, S. E. (2007). Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(15), 1178-1187.
- Tice, J. A., Cummings, S. R., Ziv, E., & Kerlikowske, K. (2005). Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat*, 94(2), 115-122.
- Trentham-Dietz, A., Newcomb, P. A., Storer, B. E., & Remington, P. L. (2000). Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 9(7), 697-703.
- Tuncer, A. M., Özgül, N., Olcayto, E., & Gültekin, M. (2009). *Türkiye'de Kanser Kontrolü*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı.
- Turhan, E., & Yasli, G. (2018). Breast Cancer Risk Evaluation by Utilizing Gail Model and Association between Breast Cancer Risk Perception with Early Diagnosis Applications among Midwives and Nurses Working in Primary Health Services. *P R Health Sci J*, 37(2), 98-104.
- Tyrer, J., Duffy, S. W., & Cuzick, J. (2004). A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Statistics in medicine*, 23(7), 1111-1130.
- Ulusoy, C., Kepenekci, I., Kose, K., Aydintug, S., & Cam, R. (2010). Applicability of the Gail model for breast cancer risk assessment in Turkish female population and evaluation of breastfeeding as a risk factor. *Breast Cancer Res Treat*, 120(2), 419-424.
- Vachon, C. M., Kuni, C. C., Anderson, K., Anderson, V. E., & Sellers, T. A. (2000). Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes & Control*, 11(7), 653-662.
- van Asperen, C. J., Jonker, M., Jacobi, C., van Diemen-Homan, J., Bakker, E., Breuning, M., et al. (2004). Risk estimation for healthy women from breast cancer families: new insights and new strategies. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(1), 87-93.
- Vineis, P., & Wild, C. P. (2014). Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*, 383(9916), 549-557.
- Weir, R., Day, P., & Ali, W. (2007). *Risk factors for breast cancer in women: New Zealand Health Technology Assessment* (internet).
[http://www.nzhta.govt.nz/2007/07/12/risk-factors-for-breast-cancer-in-women](#)
- WHO. (2012). *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*: World Health Organization (İnternette).
[http://gco.iarc.fr/today/data/index.html](#)

WHO. (2018). *Cancer Fact Sheets*: World Health Organization (internet).
Willett, W. (2000). Epidemiology and nongenetic causes of breast cancer. *Diseases of the Breast*, 175.

EKLER

GAİL MODELİNİN PRATİKTE KULLANIMI

Seri No.

Hasta kayıt No.

Sosyo-Demografik Bilgiler

1.Yaş

2.Uzunluk ve ağırlık ölçümü

Uzunluk CM

Ağırlık Kg

3.Medeni Durum

Bekar

Evli

Dul / Boşanmış

4.Eğitim Seviyesi?

Okuma-Yazma
bilmeyen

İlkokul

Ortaokul

Lise

Üniversite

5.Meslek

Çalışmıyor-Ev Hanımı

İşçi/Teknik Personel

Profesyonel

İş Kadını

Ordu/Polis

6.Hane Geliri

Düşük

Orta

İyi

Çok iyi

7. Kan Basıncı

Sistolik

Diyastolik

8.Menopoz durumunuz nedir?

Var

ise

Yok

YAŞ:.....

9.Menarş yaşınız nedir?

10.Yerleşim alanı neresidir?

Şehir

Kırsal kesim

11.Ebeveynlerde akraba evliliği var mı?

Evet

Hayır

12.Akraba evliliği var mı?

Evet

Hayır

13.Kısırlık var mı?

Evet

Hayır

14. Kaç hamileliğiniz oldu?

15. Kaç çocuğunuz var?

16. Çocuğunuzu emzirdiniz mi?

Evet

Hayır

17 Emzirme süresi uzunluğu ne kadar?

18. Hiç sigara ya da tütün kullandınız mı?

Asla

Kullanıyorum

Geçmişte kullanıyordum

19. Nargile kullandınız mı?

Evet

Hayır

20. Günlük Fiziksel egzersiz yapıyor musunuz?

Hayır

30 Dakika

3

60 Dakika

21. Gail modeli risk parametreleri

1 Meme kanseri veya duktal karsinoma öykünüz var mıdır?	<input type="checkbox"/>	Evet	<input type="checkbox"/>	Hayır
2. BRAC1/ BRAC2 geninde mutasyon veya genetik sendrom tanınız var mıdır?	<input type="checkbox"/>	Evet	<input type="checkbox"/>	Hayır
3. Yaşınız kaçtır?	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
4. Menarş yaşınız kaçtır?	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
5.İlk doğum yaşınız kaçtır?	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
6.Kanser öykünüz var mıdır?	<input type="checkbox"/>	Evet	<input type="checkbox"/>	Hayır
7a.Meme kanseri için biyopsi var mıdır?	<input type="checkbox"/>	Evet	<input type="checkbox"/>	Hayır
7b.Biyopsi varsa sonuç pozitif veya negatif midir?	<input type="checkbox"/>	Evet	<input type="checkbox"/>	Hayır
8.Etnik kökeniniz nedir?	<input type="checkbox"/>	Türk	<input type="checkbox"/>	Yabancı
22.Birici derecede aile fertlerinde meme kanser öyküsü var mıdır?	<input type="checkbox"/>	Evet	<input type="checkbox"/>	Hayır
23. Mamografi testi yaptırdınız mı?	<input type="checkbox"/>	Evet	<input type="checkbox"/>	Hayır
24. 5 Yıllık risk skoru	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
25. Yaşam boyu skoru	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
26. 5 Yıllık risk ortalaması	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
27. Yaşam boyu risk ortalaması	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ahmet	Soyadı	Acar
Doğ.Yeri	Osmangazi	Doğ.Tar.	23.10.1989
Uyruğu	Türk	TC Kim No	28972334794
Email	Acarahmet8916@gmail.com	Tel	05434162541

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	2013
Lise	Bursa Osmangazi Gazi Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Pratisyen Hekim	Özel Avrupa Hospital Hastanesi	2018-
2.	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2013-2016
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	Orta	77,50	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Ofis Programları	İyi
SPSS	İyi
EndNote	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri:

Uluslararası:

Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast cancer research and treatment*. 2017;164(2):263-84.

Coopey SB, Acar A, Griffin M, Cintolo-Gonzalez J, Semine A, Hughes KS. The impact of patient age on breast cancer risk prediction models. *The breast journal*. 2018.

Bener A, Çatan F, El Ayoubi HR, Acar A, Ibrahim WH. Assessing Breast Cancer Risk Estimates Based on the Gail Model and Its Predictors in Qatari Women. *Journal of primary care & community health*. 2017;8(3):180-7.

Kelesoglu FM, Aygun E, Okumus NK, Ersoy A, Karapınar E, Sağlam N, et al. Evaluation of subclinical inflammation in familial Mediterranean fever patients: relations with mutation types and attack status: a retrospective study. *Clinical rheumatology*. 2016;35(11):2757-63

Halim Issever, Ferdi Tanir, Ahmet Acar, Evren Tarim, Sadiye Selin Durus, Seyma Yenil, Hulya Dogan, Ayse Demirel, Tugce Issever. Hearing loss in health workers with disinfectant spray. *International Congress on Occupational Health, Seoul, Korea, 2015*

Yuksel Yazici, Suheyla Aliustaoglu, Atiye Sozen, Cuneyt Cenger, Seyma Yenil, Ahmet Acar, Yilmaz Yazici, Ayse Demirel, Mustafa Erelel, Haluk Ince. Significance of the forensic medicine in diagnosing occupational diseases in turkey. *World Forensic Festival, Coex, Seoul, Korea, 2014*.

Cuneyt Cenger, Merve Oren, Atiye Sozen, Ahmet Acar, Yilmaz Yazici, Ayse Demirel, Yuksel Yazici, Hulya Dogan, Seyma Yenil, Selin Bag, Zeynep Kirdi, Atiye Sozen. Evaluation of news of violence against women using budd's score. *World Forensic Festival, Coex, Seoul, Korea, 2014*.

Yuksel Yazici, Suheyla Aliustaoglu, Atiye Sozen, Cuneyt Cenger, Merve Oren, Ahmet Acar, Yilmaz Yazici, Ayse Demirel, Fuat Kırcaali, Haluk Ince. The evaluation of the posttraumatic stress disorder (ptsd) symptoms in sexual assault victims in the context of legal process. *World Forensic Festival, Coex, Seoul, Korea, 2014*.

Atiye Sozen, Cuneyt Cenger, Yuksel Yazici, Merve Oren, Ahmet Acar, Haluk Ince. Violence directed against the mother: a case report. *World Forensic Festival, Coex, Seoul, Korea, 2014*.

Ulusal:

Ahmet Acar, Yılmaz Yazıcı, Hülya Dogan, Sadiye Selin Durus, Seyma Arslan, Ayse Ceylan Demirel, Halim Issever, Bedia Ayhan Özyildirim. İlaçlama Çalışanlarında Solunum Fonksiyonlarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi. 2016;79(2):79-84.

Ahmet Acar, Yılmaz Yazıcı, Hülya Dogan, Sadiye Selin Durus, Seyma Arslan, Ayse Ceylan Demirel, Halim Issever, Bedia Ayhan Özyildirim. İlaçlama Çalışanlarında Solunum Fonksiyonlarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Ulusal İş Sağlığı Kongresi, Adana, Türkiye, 2015.

Ahmet Acar, Evren Tarım, Sadiye Selin Durus, Seyma Arslan, Hülya Dogan, Ayse Ceylan Demirel, Halim Issever, Bedia Ayhan Özyildirim. İlaçlama Çalışanlarında Hipertansiyon. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, Edirne, Türkiye 2014.

Ayşe Ceylan Demirel, Ahmet Acar, Seyma Arslan, Sadiye Selin Durus, Evren Tarım, Hülya Dogan, Halim Issever, Mustafa Erelel, Bedia Ayhan Özyildirim. İlaçlama Çalışanlarının Solunum Fonksiyonları. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, Edirne, Türkiye 2014.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Bisiklet Binmek

Doğa Yürüyüşü Yapmak

Seyahat Etmek

Okumak

Yemek Pişirmek