

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MEDİKAL ONKOLOJİ BÖLÜMÜ'NE BAŞVURAN
MEME KANSERLİ HASTALARDA
RİSK FAKTÖRLERİNİN DAĞILIMI**

**Dr. Özlem HARMAN
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2007**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MEDİKAL ONKOLOJİ BÖLÜMÜ'NE BAŞVURAN
MEME KANSERLİ HASTALARDA
RİSK FAKTÖRLERİNİN DAĞILIMI**

**Dr. Özlem HARMAN
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nilüfer GÜLER**

**ANKARA
2007**

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nilüfer Güler'e, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Onkoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, çalışmaya katılan hastalarımıza ve aileme katkılarından dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Harman Ö., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne Başvuran Meme Kanserli Hastalarda Risk Faktörlerinin Dağılımı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2007.

Çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne başvuran meme kanserli hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 1972-2006 yılları arasında izlenen toplam 1000 hasta alınmıştır. Hastalarımızın verileri anket yoluyla, ya dosyalarından, ya da yüzyüze görüşülerek kendilerinden elde edilmiştir. Hastalık en sık 41-50 yaş arasında izlenmiştir (392 hasta, %39,3). Hastalarımızın %99,5'u kadın (995 hasta) ve %0,5'i erkektir (5 hasta). Obezite (BKİ>25) 317 hastada (%31,7) saptanmıştır. Bu oran postmenopozal hasta grubunda %66,2'dir (165 hasta). Çalışan ve sosyoekonomik düzeyi yüksek grup 547 hastadır (%54,7). Hastalarımızın 675'i (%67,5) İç Anadolu Bölgesi'nde yaşamaktadır. Dört yüz seksen altı hastamız (%76,9) memede kitle yakınımla doktora başvurmuştur. Mamografik tarama ile saptanan hastalık oranı %16,6'dır (105 hasta). Menarj yaşı %33,1 hastada (314 hasta) ≤12 yaştır. ≥55 yaşta menopoza girme oranı %3,5'tir (34 hasta). Premenopozal dönemde tanı alan hasta oranı %49,8 (481 hasta) iken, %46,5'i (449 hasta) postmenopozal dönemde tanı almıştır. Canlı doğum yapma oranı %84,2'dir (828 hasta). Yirmi yaşından önce ilk canlı bebek doğurma oranı %27,5'tir (213 hasta). Otuz yaşından sonra ilk canlı bebek doğurma oranı %12'dir (92 hasta). Düşük yapma oranı %19,1'dir (188 hasta). Laktasyon oranı %78,3'tür (720 hasta). Oral kontraseptif kullanma oranı %24,9'tur (246 hasta) ve ortalama kullanma süresi 30,05 aydır. Hormon replasman tedavisi alma oranı %17,7'dir (173 hasta) ve ortalama süre 34,12 aydır. Diabetli hasta oranı %4,4 (44 hasta) ve herhangi bir tiroid hastalığı olan hasta oranı %14,2'dir (131 hasta). Sigara içme oranı %40,1 (379 hasta), alkol kullanma oranı %11,2'dir (112 hasta). Ailede meme kanseri hikayesi oranı %22,9'dur (226 hasta). Birinci derecede yakınında meme kanseri görülme oranı, bu grupta %29, tüm hastalarımızda ise %6,7'dir (66 hasta). Ailede başka kanser görülme oranı %48,9'dur (484 hasta). Hastalarımızda over ve meme kanseri birlikteliği oranı %0,5'tir (5 hasta). Çalışmamızda, cinsiyet (kadın olmak), obezite (özellikle postmenopozal obezite) ve ailede meme kanseri hikayesinin olması, literatürle uyumluluk gösteren risk faktörleridir. Genç,

premenopozal hasta oranı ile doğurganlık ve laktasyon oranları ise literatürdekinden yüksektir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup tüm Türkiye'yi yansıtmamaktadır. Çok merkezli prospektif çalışmalar, ülkemiz için risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun önlemler alınması açısından yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, risk faktörleri

ABSTRACT

Harman Ö., The Risk Factors of Breast Cancer Patients Whom Examined at Hacettepe University Faculty of Medicine Medical Oncology Department, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2007. In our study, it is aimed to determine the risk factors of the patients with breast cancer, that examined at Hacettepe University Faculty of Medicine Medical Oncology Department. Totally 1000 patients were taken to the study which examined between the years 1972-2006. The datas are collected by surveys, either from the files of the patients or from the patients themselves. Breast cancer is seen mostly between 41-50 years (392 patients, %39,3). Ninety-nine and a half percent of our patients are female (995 patients) and %0,5 is male. Obesity (BMI>25) is seen in 317 patients (%52,5). This ratio is %66,2 (165 patients) in the postmenopausal group. The working, so, the higher socioeconomic group is 547 patients (%55,7). Sixhundred and seventyfive of our patients (%67,9) live in İç Anadolu Region. Fourhundred and eightysix of our patients (%76,9) are examined by a doctor with the complaining of a mass in the breast. The ratio of cancer determined by the mammographic screening is %16,6 (105 patients). Menarche age is ≤ 12 in the %33,1 of our patients (314 patients). The menopause ratio is %3,5 (34 patients) for the ≥ 55 age group. While the ratio of the patients examined in premenopausal status is %49,8 (481 patients), %46,5 (449 patients) of the patients are examined in the postmenopausal state. The ratio of parity is %84,2 (828 patients). The ratio of having a full-term pregnancy ≤ 20 years is %27,5 (213 patients). The ratio of having a full-term pregnancy ≥ 30 years is %12 (92 patients). The ratio of abortion is %19,1 (188 patients). The lactation ratio is %78,3 (720 patients). The ratio of using oral contraceptive pills is %24,9 (246 patients) and the mean period is 30,05 months. The ratio of having hormon replacement therapy is %17,7 (173 patients) and the mean period is 34,12 months. The ratio of the patients with diabetes is %4,4 (44 patients) and with any thyroid disease is %14,2 (131 patients). Smoking ratio is %40,1 (379 patients). The ratio of alcohol consumption is %11,2 (112 patients). The ratio of family history of breast cancer is %22,9 (226 patients). The ratio of having a first degree relative with breast cancer is %29 of this group and %6,7 among all our patients (66 patients). The ratio of having any other cancer history in the family is

%48,9 (484 patients). The ratio of of ovary and breast cancer coincidence is %0,5 (5 patients). In our study, sex (female sex), obesity (especially postmenopausal obesity) and family history of breast cancer are the congenial risk factors with the literature. The ratios of the young, premenopausal patients, the parity and lactation are higher than the ratios in the literature. Our study is a cross-sectional study, so it doesn't reflect the whole Turkey. Multicentral, prospective studies will be appropriate for detecting the risk factors of our country and will be helpful for taking measures.

Keywords: Breast cancer, risk factors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.2. MEME KANSERİ PATOGENEZİ	3
2.3. MEME KANSERİNDE ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.4. RİSK BELİRLEME YÖNTEMLERİ	19
2.5. KADINLARDA BİLİNÇLİLİK DÜZEYİ	21
2.6. RİSKİN AZALTILMASI	24
3. HASTALAR VE YÖNTEM	27
3.1. HASTA GRUBU	27
3.2. YÖNTEM	27
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	52
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2: HASTA ANKET FORMU	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACS	American Cancer Society
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BKİ	Beden Kitle İndeksi
DKİS	Duktal Karsinoma İnsitu
FDA	Food and Drug Administration
GIS	Gastrointestinal Sistem
HMOK	Herediter Meme-Over Kanseri
LKİS	Lobuler Karsinoma İnsitu
NCHS BFRSS	The National Center for Health Statistics Behavioral Risk Factor Surveillance System
OK	Oral Kontraseptif
WHI	Women's Health Initiative

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. ABD’de meme kanserinde yaşa göre ırkların dağılımı.....	11
2. Meme kanserinin önlenmesinde algoritma	26

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
1. Meme kanseri risk faktörleri.....	5
2. Herediter meme ve over kanserinden şüphelenilmesi gereken durumlar.....	9
3. Artmış meme kanseri riski görülen otozomal dominant geçişli sendromlar	10
4. Gail modeli risk faktörleri	20
5. American Cancer Society (ACS) meme kanserini erken tanı kılavuzu 2003 derlemesi.....	22
6. Tamoksifen tedavisi öncesi dikkat edilecekler	24
7. Hastalarımızın yaş dağılımları	30
8. Hastalarımızın tanı alma şekilleri	31
9. Beden kitle indeksi dağılımı	31
10. Meslek dağılımı	32
11. Hastalarımızın doğum ve yaşadıkları yer dağılımı	32
12. Hastalarımızın menarj ve menopoz yaşı dağılımı	33
13. Hastalarımızın tanı anındaki hormonal durumları.....	34
14. Postmenopozal hasta grubunun beden kitle indeksi dağılımı	34
15. Doğurganlık ve hormonal tedaviler ile ilgili özellikler.....	36
16. Hormon replasman tedavisi nedenleri dağılımı.....	37
17. Hastalarımızda sigara ve alkol kullanımı ve komorbid sorunların dağılımı	38

18. Ailede meme kanseri görülme sıklığı ve akrabaların yakınlık derecelerine göre meme kanseri olguları	40
19. Akrabalarda görülen diğer kanser olguları.....	41
20. Akrabalarda görülen üreme organlarına ait kanser olguları.....	41
21. Hastalarımızın daha önceki kanser hikayeleri.....	42

1. GİRİŞ

Meme kanseri batı dünyasında kadınlarda en sık görülen kanser olup, genel kadın nüfusuna bakıldığında hayat boyu %11-12 oranında bu hastalığa yakalanma riski vardır (1,2).

Kadınlarda kanserden ölümlerde ise halen akciğer kanserinden sonra 2. sıradadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl meme kanserine bağlı olarak 46000 kadın ölmektedir (1).

Meme kanserine yakalanma riski yüksek olanlar arasında; meme kanseri açısından güçlü aile öyküsü olanlar, bilinen ya da şüpheli genetik yatkınlığı olanlar, göğüs bölgesine radyoterapi geçmişi olanlar, önceden meme kanseri geçirenler ve (Gail modeline göre) 5 yıllık riski $\geq$ %1,66 olan kadınlar yer almaktadır.

Meme kanseri önemli bir halk sağlığı sorunudur. Birinci basamak sağlık hekimlerinin meme kanseri risk tayini hakkında, uzmanların ise tanı ve tedavi yanında, daha da önemli olan risk azaltıcı yaklaşımlar konusunda bilgi sahibi olması gerekmektedir.

Tüm dünyada meme kanseri insidansı her ne kadar rakamlar mortalite insidansına birebir yansımıyorsa da son 30 yılda belirgin olarak; bazı kaynaklara göre %60 oranında artmıştır (3). Bu durumu gelişen erken tanı ve tarama yöntemleri ile açıklamak mümkündür.

Batı ülkelerinde meme kanseriyle ilgili risk faktörleriyle, risk belirleme yöntemleriyle, tarama programlarıyla ilgili geniş çaplı araştırmalar yapılmıştır. Son çalışmalar daha çok, yüksek riskli kadınlara neler yapılabileceği, etkili koruyucu önlemlerin neler olabileceği yönüne kaymaktadır.

Ülkemizde bu konularla ilgili tıbbi çalışmalar ve verilerin kısıtlı olduğu görülmektedir. Halen genel risk faktörleriyle ilgili kapsamlı istatistiki bilgiler, yerleşmiş tarama programları yoktur. Bir kadın hastalığı olarak kabul edebileceğimiz meme kanseri hakkında kadınlar yeteri kadar aydınlatılamamaktadır.

Hastalığın tedavisi için harcanan paralar yanında, daha basit ve ucuz olan

tarama yöntemlerinin geliştirilmesi ülkemiz için şarttır. Bu da batı ülkelerinin değil, ülkemizin verileri ile kadınlarımızın risk faktörlerini belirlemek ve bunlara göre programlar ve düzenlemeler yapmakla mümkündür.

Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne başvuran meme kanserli hastaların risk faktörlerinin dökümünü yapan retrospektif, tanımlayıcı bir araştırma özelliğindedir. Bu çalışma ile amaç; hem ülkemiz için genelleyebileceğimiz epidemiyolojik veriler elde edebilmek, hem de buradan yola çıkarak, ülkemiz vatandaşları için hazırlanacak tarama ve halk sağlığı eğitim programlarında bir basamak olabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri batı dünyasında kadınlarda en sık görülen neoplastik hastalık olup, genel kadın nüfusuna bakıldığında hayat boyu %11-12 oranında bu hastalığa yakalanma riski vardır (1,2).

Kadınlarda kanserden ölümlerde ise halen akciğer kanserinden sonra 2. sıradadır. ABD’nde her yıl meme kanserine bağlı olarak 46000 kadın ölmektedir (1).

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı 1999 yılı istatistiklerine göre de kadınlarda en sık görülen kanser türü %24,1 ile meme kanseridir (4).

Hastalık ırksal bir dağılım gösterir. Amerika, Avrupa ve Türkiye’de çok sık görülürken Japonya’da nadirdir (5).

2.2. MEME KANSERİ PATOGENEZİ

Tarama programlarının artmasına, operasyon tekniklerinin gelişmesine ve adjuvan tedavilere rağmen meme kanseri, kadınlarda mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.

“Neden ben meme kanserine yakalandım?” sorusu bu kadınların klinisyenlerine en sık sordukları sorudur.

Birçok çalışma yapılmasına rağmen meme kanserinin kesin etyolojisi bilinmemektedir. Çevresel, üremeyle ilgili, hormonal ve genetik özellikler, meme kanseri ilgili risk faktörlerini oluşturur (6).

Hücre malin transformasyon; genetik ve epigenetik değişikliklerin genel hücre kontrol mekanizmasını bozarak kontrol dışı hücre çoğalmasına yol açmasıyla oluşur (7,8). Burada karsinogenez, 3 genle ilişkilidir: proto-onkogenler, tümör

supresör genler, DNA tamiriyle ilgili genler. Bu genlerin aktivasyonu, inaktivasyonu veya fonksiyonlarının kaybı genetik bir predispozisyonun sonucu olabileceği gibi, fiziksel (örneğin radyasyon), kimyasal (örneğin karsinojenler, diyet içeriği), biyolojik (örneğin virüsler) ve diğer çevresel etmenler sonucu da olabilir (7,8). Ne yazık ki bu karışık karsinogenetik olaylara neden olan spesifik biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar halen tam olarak açıklanamamaktadır.

Meme kanseri için de aynı gerçekler halen geçerlidir. Karsinogenez mekanizmasında genetik predispozisyon mutlaka etkilidir, fakat kanserli doku oluşumunda genetik etkilerin nasıl işlev gördüğü konusunda bilgimiz sınırlıdır. Endojen estrogen fazlalığının anlamlı bir rol oynadığı düşünülmektedir. Estrogenlerin nasıl rol oynadığı konusunda bazı kanıtlar vardır. Normal meme epitelinde estrogen ve progesteron reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Estrogen reseptör-hormon kompleksi nukleusa taşınabilir ve burada hormonlar, hücre bölünmesini sağlayan genleri harekete geçirirler. Bazı kanserlerde steroid reseptörleri saptanmıştır. Bu da dengesiz estrogenik uyarıların karsinojenik süreçte promotor rolü oynayabileceği şeklinde akla yakın bir mekanizmayı düşündürmektedir (9).

Histoloji bilimindeki gelişmelerle meme kanseri oluşumunun çoklu basamaklarla gerçekleştiği ve tanımlanmış farklı basamakları sırasıyla izlediği gösterilmiştir (10). Çoğu meme kanseri, şart olmamakla beraber, premalign evrelerden gelişir (atipik hiperplazi → karsinoma insitu → invazif kanser → metastatik evre) (10,11). Yine de her zaman bu basit lineer gelişim evresini göstermesi beklenmez, çoklu bağımsız ve değişik fazlardaki tümör bölgeleriyle seyretmesi, bize gelişiminde daha karışık bir modelin de olabileceğini düşündürmektedir. Bir görüş, bu olayın farklı karsinogenetik transformasyonların birikimiyle olabileceğini söylemektedir (10-12).

2.3. MEME KANSERİNDE ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanserine neden olabilecek risk faktörlerinin sıkça çalışılmış olmasına rağmen hastaların yarısında yaş dışında herhangi bir risk faktörünün saptanamadığı

da bilinmektedir. Bu faktörler, düşük ve yüksek risk gruplarına göre ayrılarak özet olarak tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Meme Kanseri Risk Faktörleri (13, 14)

ETKENLER	RİSK GRUPLARI	
	DÜŞÜK RİSK	YÜKSEK RİSK
Cins	erkek	kadın
Yaş	30-34	70-74
Menarj yaşı	>14	<12
Oral kontraseptif kullanımı (<45 yaş)	yok	var
İlk canlı doğum yaşı	<20	>30
Emzirme	>16 ay	yok
Doğum sayısı	>5	yok
Abortus	var	yok
Ooferektomi	<35 yaş	yok
Menopoz yaşı	<45	>55
Hormon replasman tedavisi	yok	var
Beden kitle indeksi (postmenopozal)	<22,9	>30,7
Göğüs bölgesine radyoterapi	yok	var
BRCA-1,-2 mutasyonu	yok	var
Plazma estradiolü	düşük	yüksek
Meme yoğunluğu	düşük	>%75 dansite
Kemik yoğunluğu	düşük	yüksek
Aile hikayesi		
Birinci derece	yok	var
İkinci derece	yok	var
Üçüncü derece	yok	var
Önceki meme hastalığı		
Atipisiz hiperplazi	yok	var
Atipik duktal hiperplazi	yok	var
Atipik lobüler hiperplazi	yok	var
LKIS´	yok	var
DKIS´´	yok	var
İnvaziv meme CA	yok	var
Fiziksel aktivite	düzenli	yok
Alkol	yok	>3 kadeh/gün

´LKIS: Lobüler Karsinoma İnsitu

´´DKIS: Duktal Karsinoma İnsitu

1-Cinsiyet: Tüm meme kanserli hastaların %99'u kadın, %1'i ise erkektir. Önceleri bunun kromozomal nedenlerle olduğu düşünülse de şimdilerde neredeyse kesin olarak hormonal nedenlerle ilişki kurulmaktadır (15).

Erkeklerde de artmış vücut estrojeni (Klinefelter sendromu, siroz gibi) meme kanseri riskini artırmaktadır. Erkek meme kanserlerinin %10'undan ise genetik faktörler sorumludur. Bilinen en önemli genetik faktör ise BRCA-2 geni mutasyonlarıdır. Jinekomasti meme kanseri nedeni değildir (15-17). Prostat kanseri ile meme kanseri birlikteliğinin arttığına dair yayınlar vardır (18,19).

2-Yaş: Batı ülkelerinde yaşam süresinin uzaması yaşlı nüfusun artmasıyla sonuçlanmaktadır. Çoğu kanser türünün yaşlılarda görülme sıklığının arttığı bilinmektedir ve son zamanlarda yaşlılıkta tanı alan hasta sayısı da artmaktadır (20,21). Genel olarak yaşla kanser sıklığının artması mevcut çevresel, kimyasal ve hormonal etkilere maruziyetin artması ile ilişkilendirilmektedir.

Meme kanserinde de yaş ilerledikçe hastalığa yakalanma riski artar. Yaş, diğer kanserlerde olduğu gibi en önemli risk faktörüdür. 30 yaş altındaki kadınlarda görülme olasılığı çok düşükken, insidans 35-39 yaşlarında artış göstermekte, 75-79 yaşları arasında pik yapmakta ve 80 yaşlarında bu artış durmaktadır (22). Bir çalışmada 1996-2000 yılları arasında tanı alan kadınlar incelendiğinde %44,2'sinin tanı anında 65 yaş ve üzerinde olduğu, %22,5'inin 75 yaş ve üzerinde olduğu gösterilmiştir (23).

Yaş ilerledikçe, ileri evre hastalık riski de artmaktadır (24,25). Bununla beraber mamografi kullanımının yaygınlaşması nedeniyle artık erken evre hastalığın daha çok görüldüğünü belirten çalışmalar da vardır (26,27). Yaşla beraber hormon reseptörü eksprese eden tümör oranı da artar (26,28). Büyük olasılıkla tümör biyolojisi değiştiği için yaşlılıkta tümörün histolojik olarak dağılımı da değişmektedir. Duktal ve lobüler histoloji azaldıkça müsinöz, medüller ve tübüler adenokarsinomlar artmaktadır (24,26). Bu değişiklikler 70'li yaşlar boyunca sürer.

Çalışmalar daha çok estrogen maruziyetinin etkilerini araştırmak yönünde yapılmaktadır. Bir çalışmaya göre menopoz yaşı ve doğurganlık 75 yaş ve üzerinde,

beden kitle indeksi ise postmenopozal dönemde her yaşta, kanser gelişimini etkilemeye devam etmektedir. Bu çalışmada erişkin dönemde beden kitle indeksini optimum düzeylerde tutmanın yaşlılıkta meme kanseri riskini azaltacağı gösterilmiştir. Yine aynı şekilde 5'ten fazla doğum yapmak da 75 yaş üzeri dönemde koruyucu gibi görünmektedir. Nulliparitenin veya ilk canlı doğum yaşının, 75 yaş üzerindeki meme kanseriyle ilişkisi bulunmamıştır (26). Fakat bununla beraber başka çalışmalarda erken yaşta canlı doğumun yaşlı popülasyonda (>75) koruyucu, nulliparitenin de riski artırıcı özellikleri gösterilmiştir (29). Yaşlı popülasyonda erken menarjin riski artırmadığı fakat geç menopozun riskte etkili olduğu bazı çalışmalarda gösterildiği gibi (26) erken menarjin da riski artırdığını gösteren çalışmalar vardır (29).

Bir çalışmaya göre aile hikayesi de postmenopozal dönemde riski artırmaya devam etmektedir. En az bir akrabasında meme kanseri olan 70 yaşından büyük kadınlarda meme kanseri olma riski 1,64'tür. Aynı oran 35-39 yaşlarda 2,53 iken, 45-49 yaşlarda 1,84 ve 55-59 yaşları arasında 1,53'tür (30).

3- Daha önce malign ya da benign meme hastalığı olması: Bir memede kanser varlığı diğer memede olma riskini normal popülasyona göre 2-6 kat artırır. Atipisiz hiperplastik lezyonu gösteren eski meme biyopsisi olan bir kadının meme kanseri geliştirme riski normal popülasyona göre 1,5-2 kat fazladır. Atipik duktal veya lobüler hiperplazi varsa risk 4-5 kat artar. Lobüler karsinoma insitu lezyonu olanlarda bu risk 8-10 kat artar. Duktal karsinoma insitu lezyonu olanlarda ise risk 4-10 kat artmıştır. Bu lezyon noninfiltratif olmasına rağmen invazif hastalığın öncülü olarak kabul edilir ve tedavi prensipleri buna göre yapılır (31).

4-Genetik yatkınlık ve aile hikayesi: Aile hikayesi ile kişisel meme kanseri riski arasındaki ilişki gösterilmiştir. Otuzaltı çalışmalık bir metaanalizde birinci derecede akrabasında (anne, kızkardeşler ve kızları) meme kanseri olan bir kadında riskin 3 kat arttığı gösterilmiştir (32). Meme kanserli kadınların %15'inden daha azında aile hikayesi vardır. Bunların ortalama %5-10'unda ise aile hikayesi olmakla birlikte kanıtlanmış genetik yatkınlığı yoktur. Bu kanserlerin genetik ve çevresel etkilerin kombinasyonu ya da henüz tanımlanmamış gen mutasyonlarına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (33).

Bütün olguların ise ortalama %5-10'unun genetik yatkınlığa bağlı olduğu saptanmıştır. Bu olguların da büyük çoğunluğunu BRCA-1 ve 2 genlerinin mutasyonlarının izlendiği 'herediter meme ve over kanseri (HMOK) sendromu'nun oluşturduğu bilinmektedir(33).

BRCA-1 ve 2 genleri sırasıyla 17q ve 13q kromozamlarında bulunur. Her ikisi de normal kadın ve erkek meme epitelinde üretilir ve hücre döngüsünü kontrol eden proteinleri kodlar. DNA tamirinde de rolleri gösterilmiştir. Tümör süpresör gen olarak rol alırlar. BRCA-1 ve 2 mutasyonunda, radyasyona bağlı DNA zararında tamir mekanizması bozulur (34).

Bu mutasyonlar otozomal dominant tipte geçiş gösterir, fakat kalıtım şekli inkomplettir. Herediter meme kanserlerinin %80'inden bu iki gen sorumludur. Bu iki genin mutasyonu hem meme hem de over kanserinin birlikte görüldüğü ailelerin büyük çoğunluğunda görülmekle beraber sadece meme kanserinin görüldüğü ailelerin yarısında izlenmektedir (35). Özellikle görülme insidansları Askenazi Yahudilerinde çok artmıştır ve bu toplulukta 30 yaş altında meme kanseri gelişen kadınlarda %38 oranında BRCA-1 veya 2 mutasyonu görüldüğü hesaplanmıştır. Bu topluluğun muhafazakar ve diğer kültürlerle kaynaşmayan yapısına dikkat çekilmiştir (36,37).

Üç veya daha fazla genç meme kanseri vakası görülen ailelerin yaklaşık %50'sinde BRCA-1 mutasyonu bulunmaktadır (38,39). Bu ailelerin kadınlarının hayat boyu meme kanserine yakalanma riskleri %87 olarak belirtilmektedir (70 yaşında %82 ve 50 yaşında %50 oranında) (38). Ve bu mutasyon taşıyıcılarında 70 yaşına kadar yaşadıkları varsayıldığında öbür memede de kanser gelişme riski %60-80 olarak hesaplanmıştır (40,41). BRCA-1 mutasyonu olan bir kadının hayat boyu over kanseri olması riski %40-50 arasında görünmektedir (42).

BRCA-2 mutasyonu olan kadınlarda hayat boyu meme kanseri gelişme riski BRCA-1 mutasyonu için ölçülen değerlerle yaklaşık olarak aynıdır (70 yaşında %70 oranında) (43,44). Over kanseri gelişme riski de artmış olmakla beraber 70 yaşında %10 civarında seyretmektedir (44). Bu değerler normal popülasyonda meme ve over kanser riskleri açısından sırasıyla %11-12 ve 1,3'tür (42). Herediter meme ve over

kanseri sendromundan şüphelenilmesi gereken durumlar tablo 2’de özetlenmiştir.

BRCA-2 mutasyonları erkek meme, prostat, kolon ve pankreas kanserleriyle de ilişkilidir (BRCA-1 mutasyonlarının erkek meme kanserlerinde çok az etkisi olduğu söylenmektedir.). Bu mutasyonu taşıyan erkeklerde hayat boyu meme kanseri gelişme riskleri %5-7 oranındadır ve bu oran normal populasyonun 200 katıdır (42).

Genelde BRCA-1 ve 2 mutasyonu görülen meme kanserleri daha az diferansiyedir, daha yüksek ‘grade’lidir ve estrogen ve progesteron reseptörleri görülmez, c-erbB-2 proteini ise genelde mevcuttur (45). Bu kötü histolojik parametrelerin nedeni ve prognoza etkileri tam olarak bilinmemektedir (46).

Tablo 2. Hereditör Meme ve Over Kanseri Sendromundan Şüphelenilmesi Gereken Durumlar (14)

- 40 yaşından önce veya Askenazi Yahudileri’nde 50 yaşından önce meme kanseri
- Over kanseri olan bir kadının ailesinde meme veya over kanseri hikayesi
- Aynı kadında hem meme hem over kanseri olması
- Bilateral meme kanseri
- Erkek meme kanseri
- Askenazi Yahudisi olup ailede meme kanseri hikayesi olması

Meme kanseri açısından risk taşıyan diğer otozomal dominant geçişli sendromlar arasında Li Fraumeni sendromu, Cowden hastalığı ve Peutz Jeghers sendromu yer almaktadır (bkz. Tablo 3). Bunlar kadınlarda çok az sıklıkta görülmektedirler (<%1). Erkek meme kanserlerinde ise ya hiç rastlanmamıştır, ya da vaka raporları şeklindedir (47-49).

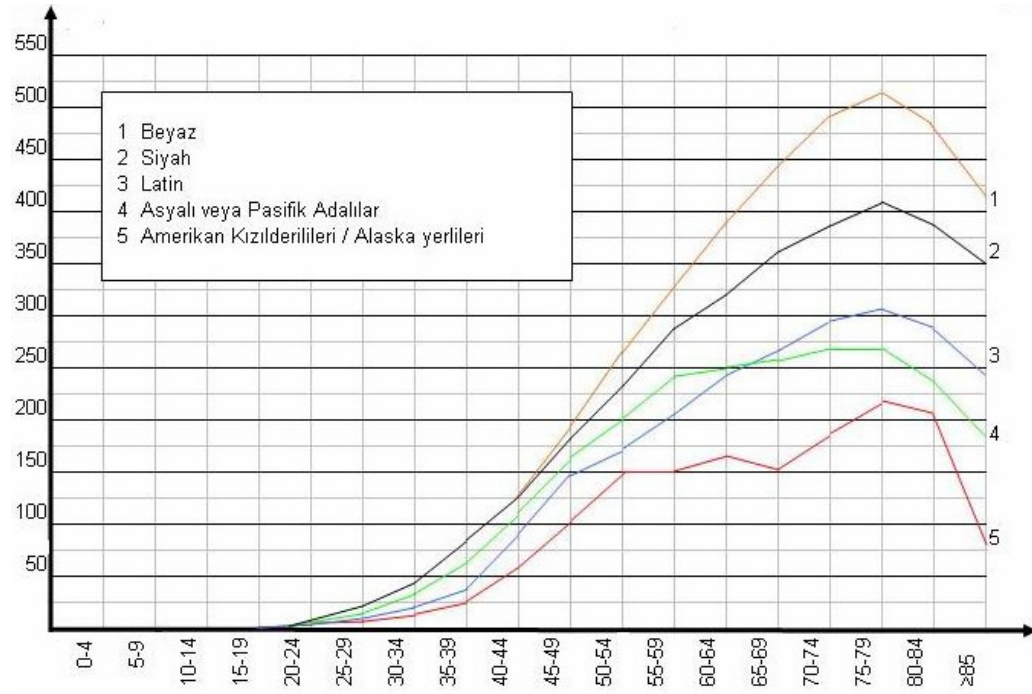
Tablo 3. Artmış Meme Kanseri Riski Görülen Otozomal Dominant Geçişli Sendromlar (14)

<u>SENDROM</u>	<u>İLGİLİ GEN</u>	<u>KLİNİK</u>
Hereditör meme ve over kanseri	BRCA-1	Kadın veya nadiren erkek meme kanseri, over, fallop tüpü kanseri, kolon, mide, pankreas, nadiren prostat kanseri
	BRCA-2	Kadın ve erkekte meme kanseri, over, fallop tüpü, prostat, pankreas kanseri, melanom, nadiren mide kanseri
Li-Fraumeni	p-53	Erken yaşta görülen meme kanseri (%50'si 30 yaş altı), beyin kanserleri sarkomlar, lösemiler, adrenokortikal karsinomlar
Cowden	PTEN	Bilateral meme kanseri, nadiren endometriyal kanserler ile oral mukoza yüz ve bacakların hiperkeratotik lezyonları, hamartomatöz polipler
Peutz-Jeghers	STK 11	Meme,kolon,mide, pankreas kanseri benign ve malign over tümörleri nadiren servikal ve testiküler kanserler, dudak ve yanak mukozasında pigmentasyon, gastrointestinal hamartomlar

Otozomal resesif geçen sendromlardan Ataksi Telenjiektazi'de AT geni rol oynamaktadır. Bu sendrom ilerleyici nörolojik dejenerasyonlar, deri ve gözlerde telenjiektaziler, immün sistem bozuklukları ile meme ve hematolojik kanserlere yatkınlık ile seyreder (50,51).

Tüm bu genetik yatkınlığı destekleyen bulgulara rağmen halen meme kanseri olgularının büyük çoğunluğunu aile hikayesi veya genetik yatkınlığı olmayan olgular oluşturmaktadır (33).

5-İrk: ABD’de meme kanseri riski beyazlarda, Afrikalı Amerikalılar’a göre yüksek olmasına rağmen, erken yaşta ortaya çıkan meme kanseri olgularının Afrikalı Amerikalılar’da daha fazla olduğu gösterilmiştir. Mortalite de bu grupta daha fazladır. ABD’de yaşayan diğer ırk ve etnik gruplarda belirgin olarak meme kanseri riski düşüktür (22) (bkz. Şekil 1).



Şekil 1. ABD’de Meme Kanserde Yaşa Göre Irkların Dağılımı (14, 22)

6-Doğurganlık ve hormonal faktörler: Meme kanseri gelişiminde hormonal ve doğurganlıkla ilgili faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir (52). Meme kanseri riski bir kadının yaşam boyu geçirdiği toplam ovuluar menstruel siklusların sayısı ile ilişkilidir. Risk menarj yaşı ile ters orantılı olup, menopoza girme yaşının artmasıyla artış göstermektedir. Erken menarj meme hücre proliferasyonunu daha erkene çeker böylece daha hücreler diferansiye değilken estrojene ve diğer karsinojenlere maruziyet süresi artar (53,54). Menarjda her bir yıllık gecikme başına premenopozal meme kanseri riskinde %9 oranında, menopoz sonrası ise %4 oranında

azalma sağlanır (55).

Premenopozal ooferektomi, riski azaltır. Bir çalışmada herhangi bir nedenden dolayı ooferektomi yapılan kadınlar arasında meme kanseri gelişme oranı izlenmiştir. Bu kadınlar risk gruplarına ayrılarak araştırılmış ve ooferektomi yapılan kadınlarda meme kanseri beklenenin çok altında seyretmiştir. Örneğin yüksek risk grubunda, beklenenin dörtte biri-yarısı kadar meme kanseri gözlenmiştir. En önemli yarar ise 50 yaşından önce ve premenopozal dönemde ameliyat edilen kadınlarda görülmüştür (56).

Erken yaşta doğum, riski belirgin olarak azaltır. Nulliparitede ise risk artar. Ne kadar erken canlı doğum yapılır ve laktasyon başlarsa meme epitelinin diferansiasyonu o kadar erken tamamlanır ve karsinogenlerden o kadar az etkilenir (53,54). Yirmi yaşından daha önce çocuk doğuran bir kadının riski, nullipar veya ilk çocuğunu 30 yaşından sonra doğuran bir kadının yaklaşık olarak yarısıdır (57,58). Bir çalışmaya göre ilk canlı doğum yaşında her bir yıllık azalma, premenopozal riski %5, postmenopozal riski ise %3 oranında azaltır (55). Her canlı doğum ise riski; premenopozal meme kanserinde doğum başına %3 oranında, postmenopozalde ise %12 oranında azaltır (55).

Riskin her gebelik sonrasında geçici olarak arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu çalışmalara göre multiparite; artmış hormonal dönem nedeniyle kısa vadeli riskli dönemlerin ardından, meme gelişiminin bu dönemde tamamlanması nedeniyle uzun vadede postmenopozal kanserlere karşı koruyucudur (59,60).

Emzirmenin bebek gelişiminde yararları bilinmekte ve çocuk doktorları tarafından anneler bu konuda her zaman cesaretlendirilmektedirler. Meme kanserinden koruduğunu gösterdiğine dair ilk çalışma ise 1970'te yapılmıştır (61). Hiç emzirmeyen kadınlarla karşılaştırıldığında herhangi bir zamanda ve sürede emziren kadınların meme kanseri riski oldukça düşmektedir (0,5-1,1 kat daha az) (62). Emzirme süresi arttıkça koruyuculuğun özellikle premenopozal kadınlarda arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (63-65) daha erken yaşta emzirmeye başlayan annelerde riskin daha fazla azalacağını söyleyen çalışmalar da vardır (66-68). Emzirilen çocuk sayısı ile koruyuculuğun ilişkisi bir çok çalışmada

bulunmamıştır (69).

Laktasyon ve meme kanseri arasındaki ters ilişki çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. Bir tanesi laktasyon sırasında prolaktinin etkisiyle hipofizer-ovaryan aksın baskılanması sonucu seks hormonlarına maruziyetin azalmasını esas almaktadır. Estrojen ve progesteronun meme hücrelerinde mitotik aktiviteyi artırdığı bilinmektedir (70,71). Bir başka hipotez ise laktasyonun meme hücrelerinde diferansiasyonu sağlaması sonucu karsinojenlere direncin artmasını savunmaktadır (65,70).

Düşük ve kürtajlarla meme kanseri ilişkisi de çok çalışılmış olan, fakat netlik kazanamamış konulardan biridir. Kürtaj ve meme kanseri arasında çoğu araştırmada bir ilişki saptanmamıştır (72,73). Fakat düşükler incelendiğinde düşük sayısında artma ile meme kanseri riskinde artış gözlenen çalışmalar vardır. Bunlardan birinde üç veya daha fazla düşük yapan kadınların riskinin 0,92-1,56 oranında arttığı, özellikle de postmenopozal grupta gözlenmiştir (72). Gebeliğin durması ile meme kanseri arasındaki ilişki gebelik hormonlarının kesilmesine bağlanmıştır. Gebelikte artan estrojen, progesteron ve prolaktin, meme bezlerinin laktasyon için diferansiasyonuna yol açar. İkinci ve üçüncü trimesterde bu hormonların konsantrasyonundaki değişim diferansiasyonu artırır ve özellikle ilk gebelikte, memenin yapısını belirler. Bu teoriye göre gebeliğin iptali diferansiasyonu yarıda keser, bu da karsinogenez olasılığını artırır (74).

İnvivo estrojenler meme tümörlerini indükleyebilir veya ilerletebilir. Mekanizma tam anlaşılamamakla beraber estrojenlerin ve bazı metabolitlerinin genotoksik olduğu gösterilmiştir (75,76). Bir alternatif hipoteze göre hormonal kontrol altında normal gelişimini devam ettiren memede fazla estrojenik stimulasyon sonucunda tümör gelişimi görülebilmektedir (77).

Premenopozal kadınlarda endojen estrojen seviyelerinin kanser gelişimindeki rolünü tanımlamak zordur (78,79). Bir çalışmada, meme kanserli kadınlarda yüksek estrojen seviyeleri gösterilmiş, karşıt olarak da düşük riskli Asyalı kadınlarda düşük estrojen seviyeleri saptanmış (80). Diğer bir çalışmada ise yüksek serum estrojeni ve kısmen estradiolün postmenopozal kadınlarda riski artırdığı gösterilmiştir (81).

Ekzojen hormonlar da (oral kontraseptif ajanlar ve hormon replasman tedavileri) sıklıkla çalışılmış bir konudur. Estrojen ve progesteronla kombine hormon replasman tedavisinin meme kanseri riskini %26 oranında artırdığı yaklaşık 16000 postmenopozal kadının izlendiği Women's Health Initiative (WHI) çalışmasında gösterilmiştir (82). Süre arttıkça riskin arttığı bilinmektedir. Beş yıldan daha uzun hormon replasmanı riski %10 civarında artırmaktadır (relatif risk=1.57). Kombine preparatlar, sadece estrogenli preparatlardan daha riskli olarak görülmektedir (82,83).

Oral kontraseptif kullanımının etkisi daha çelişkilidir. Anovulatuvar siklusa neden oldukları için koruyucu gibi görünmektedirler fakat estrogen ve progesteron kombine preparatlar memede mitotik aktiviteyi tetikleyebilirler (84). Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptiflerle meme kanseri riskinde artış saptanmamıştır (85). Fakat riskin belirgin olarak arttığını söyleyen çalışmalar da vardır. Bir çalışmaya göre özellikle 25 yaştan önce, kadınlarda düşük hormon seviyelerine yol açan anovulatuvar sikluslar daha sık gözlenmektedir. Yüksek doz kombine preparatlar genç yaşta kullanıldıklarında bu anovulatuvar siklusların meme kanserinden koruyucu etkisini tersine çevirebilirler. Bu etki özellikle 25 yaştan önce ve 6 yıl kullanımdan sonra daha belirgin hale gelmektedir (4,9 kat artmış risk). Progesteron içermeyen preparatlarda aynı etki gözlenmemiştir (84). Bir başka çalışmada oral kontraseptiflerin genel olarak kadınlarda meme kanseri riskini artırmadığı, fakat özel alt gruplarda bir ilişki olabileceği belirtilmiştir. Bunlar; halen kombine preparatları kullananlar, genç olup uzun zamandır kullananlarda ve erken yaşta başlayanlardır (86). Oral kontraseptiflerin kesilmesini takiben 10 yıl sonrasında, risk, kullanmayanlarla aynı seviyeye inmektedir (87). Aile hikayesinin oral kontraseptiflerin etkisini modifiye edebileceğini gösteren kanıt yoktur (87). Fakat BRCA-1 veya 2 taşıyıcılarında riskin artabileceğini gösteren çalışmalar vardır (88).

Mamografik görüntülerde, memede fibroglandüler doku arttıkça radyodensitenin arttığı bilinmektedir. Estrojen tedavisinden sonra mamografik yoğunluk artar ve bu, hormonal etkilerin meme üzerindeki dolaylı bir göstergesidir. Daha yoğun mamografik görüntüler, kanser riskine işaret edebilir (89).

Kemik mineral dansitesini estrogenin artırdığı bilindiğinden bazı

araştırmacılar postmenopozal kadınlarda, kemik mineral dansitesinin bir estrojene maruziyet belirteci olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Cauley ve arkadaşları, 1996'da, kemik mineral dansitesindeki artışın meme kanseri riskiyle belirgin ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (90). Osteoporotik kırıkları olan kadınlarla yapılan bir çalışmada ise meme kanseri riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (91).

Sonuç olarak;

- 12 yaşından önce menarj,
- 55 yaşından sonra menopoz,
- İlk canlı doğumun 30 yaşından sonra olması,
- Nulliparite,
- Hiç emzirmemiş olmak,
- Erken yaşta ve uzun süredir doğum kontrol hapları kullanmak,
- Postmenopozal dönemde kombine hormon replasman tedavisi, meme kanseri riskini belirgin olarak artırmaktadır denebilir.

7-Mamografik dansite: Kadında meme dokusu yağ, bağ dokusu ve epitelyal dokulardan oluşur. Bunların yoğunluğuna göre mamografik görüntü farklılaşır. Fibroglandüler doku arttıkça mamografik görüntü daha radyodens olur. Yağ dokusunun artması ise memenin daha radyolusens görünmesine neden olur. Meme dokusu yoğunluğunun artışı meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Bir çok çalışmada yoğun meme dokusu ile meme kanserinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada en yoğun meme dokusu olan kadında en düşük yoğunluktaki kadına göre risk 4-6 kat artmaktadır (92).

8-Yaşam şekli ve çevresel faktörler: Değiştirilebilir olduğundan yaşam şekli faktörleri önemli bir risk sınıfını oluşturur. Obezite bu açıdan en çok çalışlandır.

Vücut yağ dokusu arttıkça endojen estrogen üretimi artmaktadır. Çünkü bilindiği gibi yağ dokuları androjenleri estrogenlere metabolize eder. Ayrıca obezite steroid hormon bağlayan globulin düzeylerini de azaltır, bu da serbest estrogen düzeylerini artırır (86).

Beden kitle indeksi 25 kg/m²'den büyük olan postmenopozal kadınlarda

riskin 1,3-2,1 oranında arttığı gösterilmiştir (93). Tanı öncesi kilo alımı, yüksek riskli belirler (94). Tanı sonrası ve tedavi sırasında kilo alımı ise kötü prognoz ve artmış nüks hızıyla birlikte (95). Santral obezitenin de nüks hızı ve mortalite hızıyla doğru orantılı bir ilişkisi vardır (96). Bir çalışmada ise tümör büyüklüğü ile santral obezitenin ilişkisi gösterilmiştir (97).

Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, dislipidemi, mikroalbuminemi kriterlerinden, tip 2 diabetes mellitus varlığında ikisinin veya normal glukoz toleransı olanlarda insülin rezistansı ile ikisinin görüldüğü sendromdur. İkibin iki yılında yapılan bir çalışmaya göre meme kanserli kadınlar, hastalısız kontrol grubu ve benign meme hastalıkları olan kadınlarla karşılaştırılmış ve meme kanserli hastalarda tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi gibi komorbiditeler belirgin olarak fazla bulunmuştur (98). Diabet-meme kanseri ilişkisinde bahsedilen 3 mekanizma vardır: insülin yolunun aktivasyonu, insüline benzer büyüme faktörü yolunun aktivasyonu ve endojen seks hormonlarının regulasyonu. İnsülin rezistansı ile beraber giden hiperinsülineminin DNA sentezini stimüle ederek anormal doku proliferasyonuna neden olabileceği, insüline benzer büyüme faktörlerinin çoğu dokuda hücre döngüsünü hızlandırdığı ve özellikle meme kanseri ile bağlantısı sıklıkla bahsedilen konulardır (93). İkibin beş yılında yayınlanan bir derlemede meme kanserli hastaların %16'sında diabet varlığı bildirilmiştir. Ters olarak da diabetli hastalarda %10-20 oranında artmış meme kanseri riski vardır (99).

Tersi olarak obezite, premenopozal kadınlarda koruyucu gibi görünmektedir. Genç obez kadınlarda anovulatuvar sikluslar siktir ve bu da düşük estrogen seviyelerine neden olmaktadır (93).

Fiziksel aktivitenin sedanter yaşam tarzına oranla meme kanseri riskini %20-30 oranında azalttığı düşünülmektedir. Haftada 3 kez yapılan düzenli egzersizle yağ dokusu, dolayısıyla endojen estrogen üretimi azalmaktadır (100).

Ağır alkol alımının (günde 45 gramdan fazla) hiç içmemeye göre riski 1,46 oranında artırdığı gösterilmiştir. Nedeni tam açıklanamamakla birlikte, alkol alımıyla karsinogenik olabilecek toksik ürünlerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (101).

Sigara içimi antiestrogenik etkisiyle meme dokusunun çoğalmasını azaltır, meme dansitesini düşürür (102). Erken yetişkin dönemde sigara kullanımı meme dansitesini, geç yaşta başlamaya oranla daha fazla etkiler (103). Elliüç çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde sigara ile meme kanseri arasında ilişki bulunmamıştır (101).

Tiroid hastalıkları ve meme kanseri arasındaki ilişkiye dair sık olarak çalışmalar yapılmaktadır, konu halen netleşmemiştir. Bir çalışmada meme kanserli hastalarda ve kontrol grubunda hipertiroidizm veya hipotiroidizm prevalansı açısından fark yokken toksik olmayan guatr sıklığı meme kanserli hastalarda iki katı kadar fazla bulunmuştur. Tiroid hacimleri ölçüldüğünde meme kanserli hastalarda %45,5’inde tiroidde büyüme gözlenirken, kontrol grubunda sadece %10,5’inde gözlenmiştir (104). Başka bir çalışmada herhangi bir tiroid hastalığı olan meme kanserli hasta oranı %46 iken kontrol grubunda bu oran %14 bulunmuştur. Otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto gibi) ise kanserli grupta %13,7 ile önemli yer tutmaktadır. Anti tiroid peroksidaz antikoru ise meme kanserli hastalarda ve kontrol grubunda sırasıyla %23,5 ve %8 olarak bulunmuştur (105).

Sonuç olarak;

- a. Postmenopozal obezite,
- b. Metabolik sendrom, özellikle diabet,
- c. Sedanter yaşam,
- c. Alkol alımı meme kanseri riskini artırmaktadır denebilir.

9-Radyasyon maruziyeti: Radyasyon maruziyetinin meme kanseri riskini artırdığı uzun yıllardır bilinmektedir (106). Retrospektif çalışmalar Hodgkin hastalığı olup mantle ışınlama yapılan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığını göstermiştir (107). Bu kanserler ışınlanan bölgenin ya içinde ya da buraya yakın olmaya eğilimlidirler. Hastalık riski alınan ışının dozuyla doğrudan ilişkilidir ve 21 yaşından önceki tedavilerde risk en yüksektir (108). Meme dokusu en aktif döneminde radyasyonun karsinojenik etkilerine daha açıktır (109).

10-Sosyoekonomik faktörler: Sosyoekonomik faktörlerin hem meme kanseri, hem de meme kanserinden ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sosyoekonomik düzeyin belirlenmesinde ekonomik gelir, eğitim düzeyi, popülasyon yoğunluğu, meslek, yoksulluk düzeyi gibi ölçütler ve birbirleriyle kombinasyonları kullanılır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan kişilerde sağlık kalitesi belirgin olarak yüksektir. Son 20 yılda sosyoekonomik farklılıkların, kanserde sağkalım oranları ve kansere bağlı komplikasyonlarla doğrudan ilişkisi olduğu gösterilmiştir (110).

Sosyoekonomik düzey farklılıkları sağlık hizmetlerine erişimi ve hizmetin kalitesini etkilemektedir. Örneğin; meme kanseri, genel olarak beyaz kadınlarda daha sık görülürken, Afrika-Amerikalı kadınlarda ileri evre ve metastatik meme kanseri görülme insidansı beyaz kadınlara oranla yüksektir. Benzer şekilde sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda ileri evre meme kanseri görülme insidansı yüksek iken, yüksek sosyoekonomik düzeyi olan kadınlarla, beyazlarda erken evre meme kanseri daha sıklıkla görülmektedir. Beş yıllık sağkalım oranları incelendiğinde siyah kadınlarda beyazlara oranla sağkalımın daha düşük olduğu görülmüştür (siyahlarda %70 beyazlarda %86). Her evrede, siyah kadınlarda sağkalım oranı, beyaz kadınlara oranla daha düşük bulunmuştur (111).

Mamografi meme kanseri mortalitesinin önlenmesinde önemli rol oynayan tarama testidir. The National Center for Health Statistics Behavioral Risk Factor Surveillance System (NCHS BFRSS) raporlarına göre kadınlarda mamografi yaptırma sıklığının ırk, eğitim düzeyi, ekonomik gelir, yaşam yeri ile doğrudan bağlantılı olduğu görülmüştür. Örneğin eğitim düzeyi arttıkça mamografi kullanım hızı da artmaktadır. Yine yoksulluk sınırı üzerindeki grupta mamografi daha yüksek oranda uygulanmaktadır. Latin Amerikalı kadınlarda mamografi yaptırma sıklığı tüm yaş gruplarında en düşük oranlarda izlenmiştir. Siyah kadınlarda beyazlara ve Latinler'e göre yüksek bulunmuştur. İleri evre meme kanserinin siyah kadınlarda daha yüksek oranda izlenmesi bu bulguya ters düşmektedir. Bu durumun sebebi olarak siyah kadınlardaki anormal mamogramların takibinin daha düşük oranda olması gösterilmiştir. Elli yaş ve üzerinde de mamografi yaptırma sıklığı düşüş göstermektedir (112).

Yine başka bir çalışmada yüksek sosyoekonomik düzeyi olan kadınlarda yüksek sağkalım oranları bulunmuştur (113).

Meme kanserli bir grup genç ve düşük sosyoekonomik düzeyi olan kadının ele alındığı bir çalışmada patolojik örneklerde yüksek oranda estrogen reseptörü negativitesi saptanmıştır (114). Estrogen reseptörü negatifliği kötü prognozla ilişkilidir.

Heck ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise eğitim düzeyi ile postmenopozal meme kanseri insidansı arasında doğrudan bağlantı olduğu gösterilmiştir; eğitim düzeyi düştükçe kanser sıklığı artmaktadır (115).

Sosyoekonomik faktörler meme kanseri açısından yeteri kadar açıklanamamış bir konudur. Irk ve kültürün de sağlık bilgisi ve sağlık hizmetine ulaşmada çok önemli faktörler olduğu unutulmamalıdır.

2.4. RİSK BELİRLEME YÖNTEMLERİ

Meme kanserinin etyolojisinin net olmaması nedeniyle bir bireyin hayat boyu riskini belirlemek de zordur.

Tam ve doğru bir risk tayini; bilinen risk faktörlerinin değerlendirilmesini, aile hikayesinin alınmasını ve bunları uygun şablonlara oturtup sonuca ulaşılmasını kapsar. Aile hikayesi anne ve baba tarafında üç jenerasyonu kapsamalıdır.

Gail ve Claus modelleri risk tayininde en sık kullanılan yöntemlerdir (116-118).

Gail modeli 1989'da Mitchell Gail ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Orijinal modelde yıllık mamografi takipleri yapılan bir kadının invazif ve noninvazif meme kanserine yakalanma riski belirlenmektedir (119).

Halen kullanılan versiyonunda ise bir kadının 5 yıllık/tüm hayatı boyunca invazif meme kanserine yakalanma riski belirlenir. Beş yıllık Gail modelinde

hesaplanan risk, %1,66 veya daha fazlaysa, yüksek olarak kabul edilir. Bu kişilerin takip ve önleme programlarına alınması uygun görülmektedir (119). Gail modelinde kullanılan risk faktörleri tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Gail Modeli Risk Faktörleri (14, 119)

- Yaş (35 yaş üzerindeki)
- Menarj yaşı
- İlk canlı doğum yaşı
- Birinci derecede meme kanserli akraba sayısı
- Önceki meme biyopsilerinin sayısı
- Atipik hiperplazi hikayesi
- Irk

Claus modeli, Elizabeth Claus ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Gail modeline göre bazı üstünlükleri vardır; meme ve over kanserini içeren aile hikayesini, hem anne hem baba soygeçmişini, ikinci dereceden akrabaların hikayelerini ve bunların hastalık yaşlarını da sorgulamaktadır. Yine de genetik bir model üzerine oturmasına rağmen hastaların BRCA-1 veya 2 mutasyonuna sahip olma olasılığını sorgulamaz (117,118).

Gail modelinin, en bilinen risk faktörlerini içerdiği için genel popülasyonda güçlü aile hikayesi olmayan kadınlarda uygulanması daha uygundur. Fakat aile hikayesi olan kadınlarda Claus modeli risk belirlemede daha uygun görünmektedir.

Güçlü aile hikayesi olan kadın ve erkeklerin bir kanser genetikçisine konsülte edilmesi ve gerekirse genetik testlerinin yapılması uygun olacaktır. Bu kişilerin takip ve önleme programlarına alınması uygundur (14). Burada önemli olan konu şudur; BRCA-1 ve 2 genlerinin tanımı çok yeni olduğundan, bu genetik bilgiyi, klinikte tamamen asemptomatik bir insana zarar vermeden nasıl kullanmak gerektiği

konusunda çok net bir bilgi yoktur, sadece yönlendirmeler vardır (120). Genetik testi öneren doktorun da bunun farkında olması ve hastasına, testin olumlu çıkması halinde yapılabilecek korunma tedbirlerini ve tabi ki bunların yarar ve kısıtlılıklarını anlatması gerekmektedir.

American Society of Clinical Oncology (ASCO)'ye göre herediter meme ve over kanseri sendromu tanısı alma ihtimali yüksek olan ailelerde şu kriterler vardır (bkz. Tablo 2):

- 1- Ailede her hangi bir yaşta tespit edilen ikiden fazla meme kanseri vakası ile birden fazla over kanseri vakası olması,
- 2- Ailede 50 yaşından önce tanı alan üçten fazla meme kanseri vakası olması,
- 3- Ailede iki kızkardeşte 50 yaşından önce ya ikisinde birden meme kanseri, ya ikisinde birden over kanseri, ya da birinde meme birinde over kanseri olması (121).

2.5. KADINLARDA BİLİNÇLİLİK DÜZEYİ

Meme kanseri açısından risk faktörleri ikiye ayrılır; risk belirleyicileri ve risk modülatörleri. Belirleyiciler değiştirilemez; örneğin aile hikayesi, genetik özellikler, yaş, menarj ve menopoz yaşı gibi. Beslenme, çevresel etmenler, obezite, sigara, alkol, oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavileri gibi faktörler ise değiştirilebilir; yani risk modülatörleridirler (122,123). Yaş yanında aile hikayesi ve kazanılmış genetik özellikler en güçlü risk faktörleridir (124).

Mayıs 2003 yılında American Cancer Society (ACS), meme kanseri taraması ile ilgili 1997 kılavuzlarını derleyerek tekrar sunmuştur (125) (bkz. Tablo 5).

Bu derlemeye göre tarama programlarında asıl amaç; hangi kadın tarama testinden en çok yarar göreceyse ona odaklanmaktır (125).

Derlemede kadınlar üç grupta incelenmiştir:

- a) ortalama risk taşıyan kadınlar,
- b) yaşlı kadınlar,
- c) yüksek riskli kadınlar (125).

Yüksek risk taşıyan kadınlar; ailesinde meme veya over kanseri hikayesi olanlar, bilinen genetik predispozisyonu olanlar, kendilerinde meme kanseri olanlar veya premalign bir meme lezyonu olanlar, göğüs bölgesine radyoterapi hikayesi olanlar olarak belirlenmiştir. Fakat ortalama riski olan kadınların özellikleri ile yaşlı kadınlar grubunda yaş sınırı belirtilmemiştir (125).

Tablo 5. ACS Meme Kanseri Erken Tanı Kılavuzu, 2003 Derlemesi (125)

Ortalama riskli kadınlarda:

- 1-40 yaşında yıllık mamografi taramasına başlanması,
- 2-20 yaşından itibaren bir klinisyen tarafından 3 yılda bir meme muayenesinin yapılması,
- 3-40 yaşından sonra yılda bir kez bir klinisyen tarafından meme muayenesinin yapılması,
- 4-20 yaşından itibaren kadınlara kendi kendine muayenesinin yarar ve kısıtlılıklarının anlatılması, bu muayeneyi yapmayı kabul edenlerin tekniklerinin klinisyenlerce periyodik olarak kontrolü,

Yaşlı kadınlarda:

O anki sağlık durumları ve yaşam beklentilerine göre tarama programının bireysel olarak düzenlenmesi, (tedaviye aday olabilecek her kadın yıllık mamografi taramasına devam eder.)

Yüksek riskli kadınlarda:

Ortalama riskli kadınlara önerilenler değiştirilerek uygulanabilir, (daha erken yaşta, daha sık olarak tarama yapılması, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerinin eklenmesi gibi.)

Meme kanserinin erken teşhisi üzerine yapılmış ulusal programların başarısı katılım oranlarına bağlıdır. Meme kanserinden korunma için önerilenleri uygulama oranı ise; kadınların risk faktörleri hakkındaki bilinç düzeyi ve kanser korkusu ile doğrudan ilgilidir (126).

Kanser hakkında yanlış bilgilendirmeler, tarama programlarına katılımı azaltmaktadır (127).

Eğitim düzeyi arttıkça kadınların meme kanseri hakkında bilgileri de artmaktadır. 1000 katılımcısı olan bir çalışmaya göre erken tarama programlarının en sıkı takipçileri beyaz, iyi eğitilmiş, şehirde yaşayan ve ortalama 60 yaş civarındaki bayanlardır (128).

Kadınlara bireysel özelliklerine göre birinci derece sağlık hizmeti vermek onlara ulaşmada en yararlı çözüm gibi görünmektedir. Halbuki bir çalışmaya göre klinisyenlerin, beyaz, evli, iyi eğitilmiş ve iyi geliri olan kadınlara mamografiyi daha fazla özendirdikleri ortaya çıkmıştır. Ancak beyazlarda meme kanseri mortalitesi giderek azalırken siyahılarda artmaktadır. Bu yüzden siyah, daha az eğitilmiş kadınların bilinçlendirilmesinde değişik stratejiler ve yeni düzenlemeler yapılması gerektiği açıktır (129).

Kadınlardaki meme kanseri riskinin anket yöntemiyle belirlenmeye çalışıldığı bir araştırmada, genç kadınların yaşlılardan daha fazla bilgilendirmeye istekli oldukları, yaşlıların risk faktörlerini saklamaya veya unutmaya eğilimli oldukları, iyi eğitilmiş kadınların kişisel riskleri açısından daha bilgili oldukları görülmüştür (130).

Kitlesel iletişim araçları (televizyon, radyo, internet, yazılı basın) ile jinekologlar ve pratisyenler başta olmak üzere doktorlara, erken tarama programlarında önemli roller düşmektedir. Bilgilendirme yolu ise bireysel olmalı, yaş, eğitim düzeyi, sosyal sınıf ve aile hikayesi gibi özelliklere göre değişebilmelidir.

2.6. RİSKİN AZALTILMASI

Tüm kadınlar için geçerli olan bir konu yaşam şeklinin değiştirilmesidir. Bunun için kadınlara kilo vermeleri, beden kitle indekslerini 19-25 kg/m² arasında tutmaları, haftanın her günü orta ağırlıkta fiziksel aktivite yapmaları, alkol alımını olabildiğince azaltmaları önerilebilir (14).

Yüksek risk altındaki kadınların hormon replasman tedavisinden uzak durmaları öğütlenebilir (14). Bu kadınlarda ek risk düşürücü stratejiler denenebilir; ilaç tedavi programları ve profilaktik cerrahi önerilebilir (14).

İlaç tedavi programlarında bahsedilen tek Food and Drug Administration (FDA) onaylı ilaç bir selektif estrogen modulatorü olan tamoksifen sitrattır. Bindokuzyüz doksansekiz yılındaki bir çalışmanın sonuçları tamoksifenin yüksek riskli kadınlarda meme kanseri riskini %49 oranında düşürdüğünü göstermiştir (Tablo 6). En büyük düşüş %86 ile atipik hiperplazili kadınlarda olmuştur. Fakat burdaki sorun tamoksifenin yan etkileri ile ilgilidir. Özellikle 50 yaşından sonraki kadınlarda endometrial kanser riskinde dört kat, pulmoner emboli riskinde üç kat artışı ve artmış katarakt riski izlenmiştir (131).

Tablo 6. Tamoksifen Tedavisi Öncesi Dikkat Edilecekler (131)

- En büyük klinik yarar 50 yaşından küçük, yüksek riskli hastalarda görülür,
- Genelde yan etkiler 50 yaşından büyük kadınlarda görülür,
- En önemli risk azaltımı atipik hiperplazili kadınlarda görülür,
- Histerektomili kadınlarda kar zarar oranı, kar yönündedir,
- Irk kar zarar oranını etkiler,
- Tromboembolik olay riski göz önünde bulundurulmalıdır,
- BRCA-1 ve 2 mutasyonu olan kadınlarda ve göğüs bölgesine ışınlama yapılmışlarda etkisi kesin bilinmemektedir.

Diğer bir selektif estrogen modulatorü olan raloksifenle yapılan osteoporoz çalışmalarında, meme kanseri riskinde de belirgin azalmalar saptanmıştır. Raloksifen, endometrial kanser riskini artırmamakla beraber pulmoner emboli riski tamoksifenle benzerdir (132).

Bilinen veya beklenen kalıtsal meme ve over kanseri sendromu olgularında profilaktik cerrahi bir çözüm olabilir. Genetik mutasyonu tespit edilmiş hastalarda profilaktik mastektominin, riski en azından %90 oranında azalttığı gösterilmiştir (133). Profilaktik ooferektominin over kanseri riskini %90'dan daha fazla ve menopozdan önce yapılırsa meme kanseri riskini de %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (134,135). Yine burada önemli bir nokta yeni mamografi tekniklerinin ve meme koruyucu cerrahi tekniklerin geliştiği günümüzde, profilaktik cerrahiyi çok aşırı bulan doktor ve hasta görüşlerinin bulunmasıdır.

Meme kanserinin önlenmesinde önerilen algoritma, şekil 2'de özetlenmiştir.

	Risk Durumu	Öneri
Ortalama	5 yıllık gail modeline göre risk <%1.66	Yıllık fizik muayene 40 yaşından itibaren yıllık mamografi Kendi kendine muayenenin desteklenmesi 2-3 yılda bir risk durumunu gözden geçirmek
Yüksek	5 yıllık gail modeline göre risk >%1.66	6-12 ayda bir fizik muayene 40 yaşından itibaren yıllık mamografi Kendi kendine muayenenin desteklenmesi Tamoxifen sitrat denenebilir
	Göğüs bölgesine radyoterapi almış olanlar	6-12 ayda bir fizik muayene 40 yaşından itibaren veya tedaviden 8-10 yıl sonra (hangisi önce gelirse) yıllık mamografi Kendi kendine muayenenin desteklenmesi Tamoxifen sitrat denenebilir (göğüs bölgesine radyoterapi alanlarda tamoksifenin kullanımı netleşmemiştir.)
	Lobüler karsinoma insitu veya atipik hiperplazisi olanlar	6-12 ayda bir fizik muayene 40 yaşından itibaren yıllık mamografi Kendi kendine muayenenin desteklenmesi Tamoxifen sitrat denenebilir (en büyük risk azaltımı atipik hiperplazili kadınlarda görülür.)
	Güçlü aile hikayesi veya bilinen genetik predispozisyonu olanlar	6-12 ayda bir fizik muayene Yıllık mamografi (HMOK' olanlarda 25 yaşından itibaren, güçlü aile hikayesi olanlarda ilk vakanın görüldüğü yaştan 5-10 yıl önce başlayarak) Kendi kendine muayenenin desteklenmesi Tamoxifen sitrat denenebilir (BRCA-1,-2 mutasyonu olanlarda tamoxifeninin rolü tartışmalıdır.) HMOK olanlarda profilaktik mastektomi HMOK olanlarda profilaktik ooferektomi

HMOK: Herediter Meme ve Over Kanseri

Şekil 2. Meme Kanserin Önlenmesinde Algoritma (14)

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'nde 1972-2006 yılları arasında izlenen meme kanserli hastaların incelendiği retrospektif, tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmaya hastanemizde veya dış merkezlerde meme kanseri tanısı alıp, bölümümüzde takibe giren hastalarla beraber, belli bir süre başka bir medikal onkoloji merkezinde izlenip, hastalıklarının herhangi bir döneminde çeşitli nedenlerle bölümümüze başvuran hastalar alınmıştır. Toplam olarak 1000 hastaya ulaşılmıştır. Verilerin bir kısmı hasta dosyalarından geriye dönük olarak, bir kısmı ise hastalarla yüzyüze görüşülerek elde edilmiştir.

Çalışma için fakülte etik kurul onayı ve hasta izinleri alınmıştır (EK 1).

3.2. YÖNTEM

Her hasta için bir anket formu doldurulmuştur (EK 2).

Bütün hastaların adı, soyadı, cinsiyeti, hastaneye ait dosya numarası, doğum tarihleri, tanı anındaki yaşları, doğum yerleri, tanı anında yaşadıkları yerler, adres ve telefonları sorulmuştur. Doğum yerleri ve yaşadıkları yerler istatistik çalışmasında bölgelere göre ayrılmıştır.

Hastalara nasıl tanı konduğu da sorulmuştur. 'Kendi kendine muayene ile', 'doktor muayenesi ile' ve 'rutin mamografi ile' olarak kodlanmıştır. 'Kendi kendine muayene ile'den kastedilen, rutin aylık muayeneler ile tesadüfen memede ele kitle gelmesidir. 'Doktor muayenesi ile'den kastedilen ise memede veya vücutta başka bir şikayetle doktora başvurulduğunda genel fizik muayenede, kitlenin bulunmasıdır. 'Rutin mamografi ile'den kastedilen düzenli veya düzensiz de olsa mamografik takipler yaptıran hastaların tanı alma şeklidir. Bilateral meme kanserli hastalarda bu konuda ilk memenin hikayesi dikkate alınmıştır.

Hastaların tanı anındaki boy ve kiloları kaydedilip beden kitle indeksleri hesaplanmıştır. Beden kitle indeksleri '18 kg/m²'den küçük' (zayıf), '18-25 kg/m²' (normal kilolu), '26-30 kg/m²' (fazla kilolu) ve '30 kg/m²'den büyük' (obez) olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların eğitim düzeyi ile ilgili veri merak edilmiştir fakat retrospektif dosya araştırmasında çoğu hastada bu bilgiye ulaşılamamıştır. Hastaların meslekleri sorularak 'memur', 'işçi', 'evhanımı' ve 'öğrenci' olarak ayrılmıştır.

Hastaların ilk adet ve menopoz yaşları sorulmuştur. İlk adet yaşı '12 ve 12 yaştan küçük' ve '13 ve 13 yaştan büyük' olarak değerlendirilmeye alınmıştır. Oniki veya 13 yaş arasında kararsız kalan hastalar için sayı, istatistiksel değerlendirmede 12 olarak not edilmiştir. Menopoz yaşı, '40 ve 40 yaştan küçük', '40 ve 54 yaş arası', '55 ve 55 yaştan büyük' ve 'halen adet görüyor' olarak ayrılmıştır. 'Halen adet görüyor' ibaresi araştırma sırasındaki durumu ifade etmektedir. Adet düzenleri de sorulmuş olup 'düzenli' ve 'düzensiz' olarak not edilmiştir.

Hastaların tanı öncesi tüm gebelik, canlı doğum, düşük ve kürtaj sayılarına ulaşılmıştır. İlk canlı doğum yaşları ve ilk gebelik yaşları da not edilmiştir.

Hastaların emzirme süreleri bütün çocukları için toplam ay olarak hesap edilmiştir. Aya tamamlanmayan süreler bir üst basamağa yuvarlanmıştır.

Oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavileri konusunda tanı anına kadar olan hikaye sorulmuştur. Oral kontraseptif kullanımı için toplam süre ay cinsinden not edilmiştir. Virgüllü sayılar bir üst basamağa yuvarlanmıştır. Hormon replasman tedavi süresi ay olarak hesaplanmıştır. Yine virgüllü sayılar bir üst basamağa yuvarlanmıştır. Bu tedavi için etyoloji merak edilmiştir ve 'postmenopozal', 'infertilite tedavisi için' ve 'diğer' olarak ayrılmıştır. 'Diğer' kısmında prolaktinomali hastalar, adet düzensizlikleri ve endometriozis için tedavi alan hastalar göz önüne alınmıştır.

Tanı anına kadar olan sigara hikayesi sorularak miktar 'paket/yıl' cinsinden hesaplanmıştır. Hiç içmiyorsa 'içmiyor', içiyorsa '10 paket/yıl ve daha az' ve '10 paket/yıldan çok' olarak ayrılmıştır. Alkol hikayesi de tanı anına kadar olandır.

‘İçmiyor’, sadece özel durumlarda içenler ‘sosyal içici’, düzenli olarak haftada ortalama 45 gram (=üç içki; örneğin 340 ml bira, 140 ml şarap ‘bir içki’ye karşılık gelmektedir) alkol alanlar ‘orta içici’, düzenli olarak günde 45 gramdan fazla alkol alanlar ise ‘ağır içici’ olarak değerlendirilmiştir.

Hipertansiyon, diyabet ve tiroid hastalıkları için meme kanseri tanısına kadar olan hikaye elde edilmiştir. Tanı tarihleri, diyabet ve tiroid hastalığı için tip ve tiroid hastalığı tedavi şekli de sorulmuştur.

Meme travması hikayesi ve hastalara daha önce meme biyopsisi yapıp yapılmadığı, yapıldıysa tarihi ve patoloji sonucu sorulmuştur.

Tanı sırasında ailede meme kanseri olup olmadığı sorulmuş, varsa kaçınıcı derecede akrabada olduğu belirtilmiştir (Birinci derece; anne, baba, çocuklar ve kardeşleri, ikinci derece; anne ve babanın ebeveynleri ile hala, teyze, dayı ve amcaları, üçüncü derece ise hala, teyze, dayı ve amcaların çocuklarını ifade etmektedir.). Her yakınlık derecesi için sadece bir meme kanseri not edilmiştir-birden fazla görülse bile. Ailede başka kanser öyküleri de araştırılmış, varsa, görüldüğü kişinin hastayla yakınlığı ve hangi organ veya sistemde saptandıkları not edilmiştir. Özellikle üreme organlarının tümörleri over, endometrium, prostat, serviks ve testis olarak ayrı ayrı belirtilmiştir. Bir ailede birden fazla aynı kanser görülmüşse sadece bir kez not edilmiştir.

Hastaların meme kanserinden başka bir kanser hikayesi olup olmadığı da sorulmuş, bu konuda meme tanısı sonrası da dikkate alınmıştır. Varsa özellikle over, endometrium ve serviks kanserleri not edilmiş olup diğer malignansiler ‘diğer’ kategorisinde yer almıştır. Tanı tarihleri ve hastanın tedavi alıp almadığı da sorulmuştur. Birden fazla meme kanseri dışında kanseri olan hastalarda öncelikle varsa üreme organı kanserlerine yer verilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tanımlayıcı istatistikler için (ortalama, ortanca, standart sapma) frekans tabloları kullanılmıştır. Verilerin çözümlenmesi SPSS Version:11,5 ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'nde 1972-2006 yılları arasında izlenen toplam 1000 meme kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 932'sinin tanı sonrası (cerrahi veya biyopsi) takipleri bölümümüzde başlamıştır. Altmışsekiz hasta ise tanı sonrası herhangi bir medikal onkoloji merkezinde takip edilirken daha sonra bölümümüze başvurmuştur.

Toplam 998 hastamızın tanı anındaki yaşına ulaşılabilmiştir. Ortanca yaş 48, ortalama yaş 49,23'tür. En küçük hasta 20, en büyük hasta ise 92 yaşında tanı almıştır.

Otuz yaş altı tanı alan hasta sayısı 30 olup hastaların %3'üne denk gelmektedir. Sıklık 31-40 yaş arasında artmaya başlamakta (Bu grup 177 kişi ve hastalarımızın %17,7'sidir.) ve 41-50 yaş arasında pik değerine ulaşmaktadır (392 kişi, %39,3). Daha sonra giderek azalmakta, 71-80 yaş arasında 34 hastaya (%3,4) kadar düşmektedir (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalarımızın Yaş Dağılımları

YAŞ	SIKLIK	%
20	1	0,1
21-30	29	2,9
31-40	177	17,7
41-50	392	39,3
51-60	244	24,4
61-70	113	11,3
71-80	34	3,4
81-90	7	0,7
92	1	0,1
TOPLAM	998	100

Hastalarımızın 995'i kadın ve 5'i erkektir (%99,5 ve %0,5).

Hastalarımızın 486'sı kendi muayenesinden hareketle tanı almıştır (%76,9). Kırkbir hastaya doktoru tanı koymuştur (%6,5). Yüzbeş hasta ise mamografi tetkiki ile tanı almıştır (%16,6). Toplam 368 hastamızın verisine ulaşamamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalarımızın Tanı Alma Şekilleri

TANI ŞEKLİ	SIKLIK	%
Kendi muayenesi	486	76,9
Doktor muayenesi	41	6,5
Mamografi	105	16,6
TOPLAM	632	100

Hastalarımızın beden kitle indekslerine bakıldığında normal kiloda olanlar 278 kişi olup tüm hastaların %46,1'ine denk gelmektedir. Fazla kilolu ve obezlerin sayısı ise 317 olup %52,5'lik paya sahiptir. Toplam 603 hastanın beden kitle indeksi hesaplanabilmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Beden Kitle İndeksi Dağılımı

BKİ'	SIKLIK	%
<18	8	1,3
18-25	278	46,1
26-30	192	31,8
>30	125	20,7
TOPLAM	603	100

'BKİ: Beden Kitle İndeksi

Hastalarımızın 983 tanesinin meslekleri öğrenilmiştir. Büyük çoğunluğu evhanımları ve memurlardan oluşmaktadır; sırasıyla 435 kişi, %44,3 ve 502 kişi,

%51,1. İşçilerin sayısı 45'tir ve hastaların %4,6'sına denk gelmektedir. Bir tane de öğrenci çalışmaya alınmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Meslek Dağılımı

MESLEK	SIKLIK	%
Ev hanımı	435	44,3
İşçi	45	4,6
Memur	502	51,1
Öğrenci	1	0,1
TOPLAM	983	100

Toplam 994 hastanın yaşadığı yer verisine ulaşılabilmektedir. En fazla başvuru İç Anadolu Bölgesi'nden olmuştur (675 hasta, %67,9). En az başvuru ise Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinden olmuştur (24, %2,4 ile 34, %3,4). Dış ülkelerde yaşamakta olan 9 hasta da tedavilerine hastanemizde devam etmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Hastalarımızın Yaşadıkları Yer Dağılımı

BÖLGE	YAŞADIĞI YER	
	SIKLIK	%
İç Anadolu	675	67,9
Karadeniz	100	10,1
Akdeniz	85	8,5
Güneydoğu Anadolu	34	3,4
Doğu Anadolu	24	2,4
Ege	30	3,0
Marmara	37	3,7
Dış ülke	9	0,9
TOPLAM	994	100

Toplam 948 kadın hastanın ilk adet yaşına ulaşılmıştır. Bunların 314'ü 12 veya 12 yaşından önce adet gördüğünü belirtirken (%33,1), 634'ü yani %66,9'u 13 veya 13 yaşından sonra adet görmeye başladığını ifade etmiştir (Tablo 12).

Ayrıca 938 hastanın 862'si menstruasyonunu düzenli olarak tanımlarken, 76'sı düzensiz olduğunu ifade etmiştir (%91,9 ve %8,1).

Toplam 974 hastadan son adet tarihi bilgisi elde edilebilmiştir. Bu hastaların 195'i çalışma sırasında halen adet görmektedir (%20). Kırk yaşından önce menopoza giren hasta sayısı 95 (%9,8), 55 yaşından sonra menopoza giren hasta sayısı ise 34'tür (%3,5). Büyük çoğunluğunu 41-54 yaş arasında menopoza giren hasta grubu oluşturmaktadır ki 650 kişidir ve hastaların %66,7'sidir (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalarımızın Menarj ve Menopoz Yaşı Dağılımı

MENARJ YAŞI		
YAŞ	SIKLIK	%
≤12	314	33,1
≥13	634	66,9
TOPLAM	948	100
MENOPOZ YAŞI		
YAŞ	SIKLIK	%
≤40	95	9,8
41-54	650	66,7
≥55	34	3,5
Adet görüyor	195	20,0
TOPLAM	974	100

Tanı anında menopozal durumlarına bakıldığında ise hastalarımızın durumu şöyledir: Hastalarımızın 481'i (%49,8) premenopozal, 35'i (%3,6) perimenopozal ve 449'u (%46,5) postmenopozaldır. Otuzbeş hastanın menopozal durumu

belirlenememiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalarımızın Tanı Anındaki Menopoz Durumları

MENOPOZ DURUMU	SIKLIK	%
Premenopoz	481	49,8
Perimenopoz	35	3,6
Postmenopoz	449	46,5
TOPLAM	965	100

Beden kitle indeksi hesaplanabilmiş 249 postmenopozal hastamıza baktığımızda 93 hastanın (%37,3) fazla kilolu ve 72 hastanın (%28,9) obez olduğu görülmektedir (Tablo 14).

Tablo 14. Postmenopozal Hasta Grubunun Beden Kitle İndeksi Dağılımı

BKİ	SIKLIK	%
<18	2	0,8
18-25	82	32,9
26-30	93	37,3
>30	72	28,9
TOPLAM	249	100

BKİ: Beden Kitle İndeksi

Hastalarımızın gebelik hikayelerine bakıldığında tablo şöyledir: Toplam 981 hastanın gebelik hikayesine ulaşılmıştır, 136 hasta hiç gebe kalmamıştır (%13,9), 795 hastanın ise en az bir gebeliği olmuştur (%86,1). En fazla 17 gebelik görülmüştür. Ortalama gebelik sayısı 3,53, ortanca değer 3,00'tür (Tablo 15).

Toplam 983 hastanın canlı doğum sayısı bilgisi elde edilmiştir. Buna göre hiç canlı doğum yapmayan hasta sayısı 155 (%15,8), en az bir canlı doğumu olan hasta

sayısı ise 828'tir (%84,2). En fazla canlı doğum sayısı 14'tür. Ortalama değer 2,02 iken ortanca değer 2,00'dir (Tablo 15).

Toplam 982 hastanın düşüklerle ilgili verilerine ulaşılmıştır. Bunlardan 794'ü hiç düşük yapmamıştır (%80,9). En az bir düşük yapan hasta sayısı ise 188'dir (%19,1). En fazla düşük sayısı 13'tür. Ortalama değer 0,34 iken, ortanca değer 0,00'dır (Tablo 15).

Küretajla ilgili 979 hastanın verisi elde edilmiştir. Hiç küretaj hikayesi olmayan hasta sayısı 483'tür (%49,2). En az bir küretajı olan hasta sayısı ise 496'dır (%50,8). En fazla küretaj sayısı 15'tir. Ortalama değer 1,14 iken, ortanca değer 1,00'dır (Tablo 15).

İlk gebelik yaşı bilgisi 814 hastadan elde edilmiştir. En erken yaş 14 iken en geç yaş 50'dir. Ortalama değer 23,64 iken, ortanca değer 23,00'tür (Tablo 15).

En genç canlı bebek sahip olma yaşı 14 iken, 45 yaş da en geç canlı bebek sahibi olma yaşıdır. Toplam 774 hastanın ilk canlı doğum yaşı bilgisi elde edilmiştir. Ortalama değer 23,76 iken, ortanca değer 23,00'dır (Tablo 15). İkiyüz onüç hasta 20 ve 20 yaşından önce ilk canlı bebeğini doğurmuştur (%27,5). Otuz yaşından sonra ilk canlı bebek doğurma oranı %12'dir (92 hasta).

Laktasyon hikayesi ile ilgili bilgi 919 hastadan alınmıştır. Bunların 199'u hiç emzirmediğini belirtirken (%21,7), 720'si (%78,3) emzirdiğini söylemiştir (Tablo 15).

Toplam 712 hastadan ise ne kadar süre emzirdiği öğrenilebilmiştir. En az emzirme süresi 1 ayken, en uzun süre 240 aydır. Ortalama süre 24,58 ay, ortanca değer 16,00'dır (Tablo 15).

Hormon kullanımı ile ilgili sorularda 246 hasta (%24,9) hayatlarının herhangi bir döneminde oral kontraseptif kullandığını belirtirken, hiç kullanmayanların sayısı 741'dir (%75,1). Onüç hastadan bu konuyla ilgili veri toplanamamıştır. En az 1 ay, en çok da 320 ay kullanım süresi belirtilmiştir. Ortalama süre 30,05 ayken, ortanca değer 12,00'dir (Tablo 15). Altı yıldan daha fazla kullanan hasta sayısı 33 kişidir

(kullananların %13,4'ü).

Hayatlarının herhangi bir döneminde hormon replasman tedavisi alan hasta sayısı 173'tür (%17,7). Almayanların sayısı ise 807'dir (%82,3). 20 hastanın verisi yoktur. En az 1, en fazla 180 ay kullanım süresi bildirilmiştir. Ortalama süre 34,12 ayken, ortanca değer 24,00'tür (Tablo 15). Beş yıldan daha fazla kullanan hasta sayısı 34'tür (hormon replasman tedavisi alanların %19,6'sı, tüm hastalarımızın %3,4'ü).

Tablo 15. Doğurganlık ve Hormonal Tedaviler ile İlgili Özellikler

	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	TOPLAM HASTA
Gebelik sayısı	3,53	3,00	0	17	795
Canlı doğum sayısı	2,07	2,00	0	14	828
Abortus sayısı	0,34	0,00	0	13	188
Küretaj sayısı	1,14	1,00	0	15	496
İlk gebelik yaşı	23,64	23,00	14	50	814
İlk canlı doğum yaşı	23,76	23,00	14	45	774
Laktasyon süresi (ay)	24,58	16,00	1	240	712
OK ^ˆ kullanma süresi (ay)	30,05	12,00	1	320	246
HRT ^{ˆˆ} süresi (ay)	34,12	24,00	1	180	173

^ˆOK: Oral Kontraseptif

^{ˆˆ}HRT: Hormon Replasman Tedavisi

Bu hastaların 151'inden, aldıkları hormon replasmanının nedeni hakkında bilgi alınmıştır. Bunların 93'ü (%61,6) postmenopozal yerine koyma tedavisi aldığını belirtirken, 31'i (%20,5) infertilite tedavisi aldığını söylemiştir. Kalan 27 hasta

(%17,9) ise prolaktinoma, adet düzensizlikleri veya endometriozis için tedavi alan ‘diğer’ grubunu oluşturmaktadır (Tablo 16).

Tablo 16. Hormon Replasman Tedavisi Nedenleri Dağılımı

HRT’ NEDENLERİ	SIKLIK	%
Menopoz sonrası	93	61,6
İnfertilite tedavisi	31	20,5
Diğer	27	17,9
TOPLAM	151	100

HRT: Hormon replasman tedavisi

Sigara içme ile ilgili bilgi 946 hastadan toplanmıştır. Bunların 567’si hiç sigara içmediğini belirtmiştir (%59,9). On paket/yıl veya daha az sigara içen hasta sayısı 212 iken (%22,4), daha fazla tüketen hasta sayısı 167’dir (%17,7) (Tablo 17).

Toplam 946 hastadan alkol tüketimi ile ilgili bilgi alınmıştır. Hiç içmeyenlerin sayısı 840 olup %88,8’ini oluşturmaktadır. Sosyal içicilerin sayısı 92 (%9,7), orta içicilerin sayısı 12 (%1,3), ağır içicilerin sayısı 2 (%0,2)’dir (Tablo 17).

Komorbid hastalıklar sorulduğunda 204 hasta (%20,5) hipertansiyonu olduğunu söylerken, 790 hasta (%79,5) olmadığını belirtmiştir. Altı hastanın verisi yoktur (Tablo 17).

Toplam 44 hastada (%4,4) diabetes mellitus varken, 949 hasta (%95,6) olmadığını belirtmiştir. Yedi hastanın verisi yoktur (Tablo 17).

Hastalarımızın 793’ünde (%85,8) tiroid hastalığı bulunmazken, 131’inde (%14,2) herhangi bir tiroid hastalığı vardır. 76 hastadan ise bu konuyla ilgili veri toplanamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Hastalarımızda Sigara ve Alkol Kullanımı ve Komorbid Sorunların Dağılımı

	SIKLIK - %	SIKLIK - %	SIKLIK - %
	YOK	VAR	TOPLAM
Sigara	567 59,9	(≤10 paket/yıl) 212 22,4	946 100
		(>10 paket/yıl) 167 17,7	
Alkol	840 88,8	SOSYAL 92 9,7	946 100
		ORTA 12 1,3	
		AĞIR 2 0,2	
HT.*	790 79,5	204 20,5	994 100
D.M.**	949 95,6	44 4,4	993 100
Tiroid hastalığı	793 85,8	131 14,2	993 100

* HT.: Hipertansiyon

** DM.: Diabetes Mellitus

Onbeş hasta meme travması geçirdiğini belirtmiştir (%1,6). Kalan 914 hastada (%98,4) travma hikayesi yoktur. Yetmişbir hastadan bilgi alınamamıştır.

Hastaların 824'üne daha önce meme biyopsisi yapılmamıştır (%88,7). Yüzüç hastanın 'benign' olarak rapor edilen bir biyopsi sonucu vardır (%11,1). Bir hastanın (%0,1) eski biyopsisinde malignite rapor edilmiştir. Bir hastanın ise (%0,1) premalign bir lezyonu rapor edilmiştir. Yetmişbir hastanın verisi yoktur.

Ailede kanser hikayelerine bakıldığında 763 hastanın ailesinde meme kanseri hikayesi olmadığı görülmüştür (%77,1). Toplam 226 hastanın ailesinde meme kanseri hikayesi vardır (%22,9). Onbir hastanın verisi yoktur. Sadece birinci dereceden akrabasında meme kanseri olan hasta sayımız 66 (bu grubun %29,2'si, tüm hastalarımızın %6,7'si), sadece ikinci dereceden akrabasında meme kanseri olan hasta sayımız 72 (bu grubun %31,9'u, tüm hastalarımızın %7,3'ü) ve sadece üçüncü dereceden akrabasında meme kanseri olan hasta sayımız 46'dır (bu grubun %20,4'ü, tüm hastalarımızın %4,6'sı). Otuzaltı hastamızın (bu grubun %15,9'u, tüm hastalarımızın %3,6'sı) birden fazla akrabasında meme kanseri vardır. Altı hastamızdan (bu grubun %2,6'sı, tüm hastalarımızın %0,6'sı) ise ayrıntılı bilgi alınamamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Ailede Meme Kanseri Görülme Sıklığı ve Akrabaların Yakınlık Derecelerine Göre Meme Kanseri Olguları

SIKLIK - %			SIKLIK - %' - %''		
YOK	763	77,1			
VAR	226	22,9			
1. derece			66	29,2	6,7
2. derece			72	31,9	7,3
3. derece			46	20,4	4,6
1'den fazla akraba			36	15,9	3,6
Bilinmeyen			6	2,6	0,6
TOPLAM	989	100	226	100	22,8

'%: Meme kanserli akrabalar içinde oranı

''%: Tüm hastalara oranı

Toplam 484 hastanın ailesinde meme kanseri dışında herhangi bir kanser öyküsü varken (%48,9), 505 hastada (%51,1) yoktur. Onbir hastadan veri alınamamıştır. Toplam 186 gastrointestinal sistem (GIS), 7 tiroid, 55 baş boyun, 145 solunum sistemi, 32 beyin, 15 üriner sistem, 118 genital sistem, 22 deri, 63 hematolojik, 2 primeri bilinmeyen karsinom ve 4 sarkom hikayesi alınmıştır. Toplam 649 olgudur (Tablo 19).

Tablo 19. Akrabalarda Görülen Diğer Kanser Olguları

KANSER	SAYI
Gastrointestinal	186
Tiroid	7
Baş boyun	55
Solunum	145
Beyin	32
Üriner	15
Üreme	118
Deri	22
Hematolojik	63
Sarkom	4
Primeri bilinmeyen	2
TOPLAM	649

Toplam 118 üreme organlarına ait kanser olgusunun 13'ü over, 55'i endometrium, 42'si prostat, 3'ü serviks ve 4'ü testis kanseridir. Bir kanser tipi bilinmemektedir (Tablo 20).

Tablo 20. Akrabalarda Görülen Üreme Organlarına Ait Kanser Olguları

KANSER	SIKLIK	%
Over	13	11,0
Endometriyum	55	46,7
Prostat	42	35,6
Serviks	3	2,5
Testis	4	3,4
Tipi bilinmeyen	1	0,8
TOPLAM	118	100

Hastalarda daha önce geçirilmiş kanser öyküsüne bakıldığında 5 hastada over, 5 hastada endometriyum, 1 hastada da serviks kanseri görülmüştür (Tablo 21).

Tablo 21. Hastalarımızın Daha Önceki Kanseri Hikayeleri

	SIKLIK	%
Yok	969	97,1
Var	29	2,9
Over	5	0,5
Endometriyum	5	0,5
Serviks	1	0,1
Diğer'	18	1,8
TOPLAM	998	100

' Diğer: İki rektum kanseri, 1 feokromasitoma, 1 malign melanom, 1 timoma, 1 akciğer kanseri, 2 parotis tümörü, 1 kaposi sarkomu, 1 sigmoid kanseri, 1 nazofarenks tümörü, 1 paratiroid adenom, 1 özefagus kanseri, 1 anjiosarkom, 2 hodgkin lenfoma, 1 adult Wilms tümörü ve 1 tiroid papiller kanseri.

5. TARTIŞMA

Meme kanserinin etyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. En iyi bilinen risk faktörleri 40 yaş üstü ve kadın olmaktır.

Çalışmamızda erkek hastaların oranı %0,5 (5 kişi) olarak bulunmuştur. Literatürde de bu oran < %1'dir (5).

Çalışmamızda 30 yaş altı tanı alan hasta sayısı 30 olup hastaların %3'üne denk gelmektedir. Sıklık 31-40 yaş arasında artmaya başlamaktadır. Bu grup 177 kişi ve hastalarımızın %17,7'sidir. Sıklık 41-50 yaş arasında pik değerine ulaşmıştır (392 kişi, %39,3). Daha sonra giderek azalmakta, 71-80 yaş arasında 34 hastaya (%3,4) kadar düşmektedir (bkz. Tablo 7). Literatürde hastalığın 30 yaş altındaki kadınlarda görülme olasılığı çok düşükken, insidans 35-39 yaşlarında artış göstermekte, 75-79 yaşları arasında pik yapmakta ve 80 yaşlarında bu artış durmaktadır (22). Bizim serimizdeki geriatric popülasyonun oranının düşük olmasının sebebi, ülkemizdeki yaşlı nüfusun, ve bu grubun doktora başvurma sıklığının az olmasına bağlanabilir.

Hastalarımızın 481'i (% 49,8) tanı sırasında premenopozal dönemdedir. Menopoz sonrası tanı alan hasta sayısı ise 449 kişidir (% 46,5) (bkz. Tablo 13).

Hastalarımızın %52,5'i fazla kilolu ve obezdir (bkz. Tablo 9). Beden kitle indeksi hesaplanabilmiş 249 postmenopozal hastamıza baktığımızda ise, 93 hastanın (%37,3) fazla kilolu ve 72 hastanın (%28,9) obez olduğu görülmektedir (bkz. Tablo 14). Beden kitle indeksi 25 kg/m²'den büyük olan postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin 1,3-2,1 oranında arttığı gösterilmiştir (93).

Hastalarımızın 435'i (%44,3) evhanımlarından, 547'si (%55,7) çalışan bayanlardan oluşmaktadır (bkz. Tablo 10). Bu iki farklı sosyoekonomik grubun, sıklık açısından farkı yoktur. Sosyoekonomik düzey farklılıkları sağlık hizmetlerine erişimi ve hizmetin kalitesini etkilemektedir. Örneğin; meme kanseri, genel olarak beyaz kadınlarda daha sık görülürken, Afrikalı-Amerikalı kadınlarda ileri evre ve metastatik meme kanseri görülme insidansı beyaz kadınlara oranla yüksektir. Benzer şekilde sosyoekonomik düzeyi düşük kadınlarda ileri evre meme kanseri görülme insidansı yüksek iken, yüksek sosyoekonomik düzeyi olan kadınlarla, beyazlarda

erken evre meme kanseri daha sıklıkla görülmektedir. Beş yıllık sağkalım oranları incelendiğinde siyah kadınlarda beyazlara oranla sağkalımın daha düşük olduğu görülmüştür (siyahlarda %70 beyazlarda %86). Her evrede, siyah kadınlarda sağkalım oranı, beyaz kadınlara oranla daha düşük bulunmuştur (111). Yine başka bir çalışmada yüksek sosyoekonomik düzeyi olan kadınlarda yüksek sağkalım oranları bulunmuştur (113). Heck ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise eğitim düzeyi ile postmenopozal meme kanseri insidansı arasında doğrudan bağlantı olduğu gösterilmiştir; eğitim düzeyi düştükçe kanser sıklığı artmaktadır (115).

Çalışmamızda en fazla başvurunun İç Anadolu Bölgesi'nden olduğu görülmüştür (675 hasta, %67,9). En az başvuru ise Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinden olmuştur (24, %2,4 ile 34, %3,4) (bkz. Tablo 11). Hastanemizin yoğun olarak Ankara ve çevresine hizmet ettiği açıktır. Bununla beraber kısıtlı onkoloji hastanelerine rağmen Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinden olan başvuru azlığı, bu bölgelerimizde sağlık hizmetine ulaşmada zorluklar olduğunu düşündürmektedir.

Hastalarımızın 486'sı kendi muayenesinden hareketle tanı almıştır (%76,9). Kırkbir hastaya doktoru tanı koymuştur (%6,5). Yüzbeş hasta ise mamografi tetkiki ile tanı almıştır (%16,6) (bkz. Tablo 8). Aylık kendi kendine veya klinisyen tarafından yapılan düzenli muayenelerin meme kanseri mortalitesini azalttığını gösteren randomize kontrollü çalışmalar kısıtlı, ve sonuçları tartışmalıdır. Kendi kendine muayenenin yararlarını sorgulayan çalışmalar artmaktadır. Yirmibinden fazla kadının katıldığı bir çalışmanın sonuçlarına göre kendi kendine muayene ve erken tanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (136). Başka bir çalışmaya göre de kendi kendine muayene meme kanserinden ölüm hızını azaltmamaktadır (137). Ancak ülkemiz gibi sağlık hizmetlerinin yeterli olmadığı ülkelerde kadınların bedenlerini tanımaları ve değişiklikleri farketmeleri açısından önemli olabileceği düşünülmektedir. ACS'nin meme kanseri erken tanı kılavuzu 2003 derlemesinde, kendi kendine muayenenin kişilere önerilebileceği fakat kadınların bu konuda serbest bırakılması söylenmektedir. Bunun bir erken tanı yöntemi olmadığı, çünkü çoğu kadının memesindeki değişiklikleri fark ettiğinde, hastalığın da ilerlemiş olduğu belirtilmiştir. Belirli bir teknik ve tarife içeren bu muayeneler yerine, kadınların meme dokularının nasıl görüldüğünü ve değişiklikleri bilmeleri yeterli görülmüştür.

Ayrıca düzenli aylık muayene yapmaktayken hastalığı kendinin saptadığını belirten kadınların birçoğunun da bunu tesadüfen, örneğin giyinirken farketdiği belirtilmiştir. Asıl önerilen erken tanı metodu, meme kanserinden ölümleri %18 azalttığı gösterilen, mamografidir (125). Bizim serimizde kendi muayenesi ile tanı alan grubun baskın olmasının, ülkemizde yerleşik bir erken tanı sisteminin yokluğu nedeniyle olduğu düşünülebilir. Bu hastaların çoğunun da zaten kendi kendine aylık muayene yapmadığı, hastalığı tesadüfen saptadıkları görülmektedir (yazarın gözlemi).

Hastalarımızın %33,1'i 12 ve 12 yaştan önce adet gördüğünü ifade etmiştir (bkz. Tablo 12). Oysaki erken menarjin önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (53-55). Erken menarjin sıcak bölgelerde gözlenmesi, hastalarımızın çoğunun da soğuk, karasal iklimlerde yaşaması bu tablonun nedeni olabilir.

Çalışmamızda kırk yaşından önce menopoza giren hasta sayısı 95 (%9,8), 55 yaşından sonra menopoza giren hasta sayısı ise 34'tür (%3,5). Büyük çoğunluğunu 41-54 yaş arasında menopoza giren hasta grubu oluşturmaktadır (650 kişi, %66,7) (bkz. Tablo 12). Literatürde 55 yaşından sonra menopoza girmenin riski 2 kat artırdığı gösterilmiştir (13,14). Bizim serimizde bu grubun oldukça küçük olduğu görülmektedir. Bu durum da geriatrik nüfusumuzun az olmasına veya yeteri kadar sağlık hizmetlerinden yararlanamamalarına bağlanabilir.

En az bir canlı doğumu olan hasta sayısı 828'dir (%84,2) (bkz. Tablo 15). Literatürde her canlı doğumun riski, premenopozal meme kanserinde doğum başına %3, menopoz sonrasında ise %12 oranında azalttığı bildirilmiştir (55). Çalışmamızda hiç canlı doğum yapmayan hasta sayısı ise sadece 155'tir (%15,8) (bkz. Tablo 15). Yirmi yaşından önce çocuk doğuran bir kadının riskinin, nullipar veya ilk çocuğunu 30 yaşından sonra doğuran bir kadının yaklaşık olarak yarısı olduğunu söyleyen çalışmalar vardır (57,58). Ayrıca İlk canlı doğumun 20 yaştan önce olmasının riski 2-3,5 kez azalttığını gösteren çalışmalar vardır (13,14). İkiyüz onüç hasta (%27,5) 20 ve 20 yaşından önce ilk canlı bebeğini doğurmuştur Otuz yaşından sonra ilk canlı bebek doğurma oranı %12'dir (92 hasta). Düşük sayısında artma ile riskte artış gözlenen çalışmalar vardır (72). Hastalarımızın 794'ü hiç düşük yapmamıştır (%80,9). (bkz. Tablo 15). Toplam 720 hasta (%78,3) en az 1, en çok 240 ay olmak

üzere emzirdiğini belirtmiştir (bkz. Tablo 15). Literatürde herhangi bir zaman ve sürede emziren kadınlarda riskin 0,5-1,1 kat düştüğü bildirilmiştir (62). Bütün bu çelişki gibi görülen durumların aydınlatılabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Halen kombine oral kontraseptif preparatları kullananlarda, genç olup uzun zamandır kullananlarda (6 yıldan fazla) ve erken yaşta başlayanlarda (25 yaşından önce) meme kanseri riskinin artabileceği belirtilmiştir (84,86). Bizim serimizde 246 hasta (%24,9) hayatının herhangi bir döneminde oral kontrasepsiyon uyguladığını belirtmiştir (bkz. Tablo 15). Bunların 33'ü 6 yıldan daha fazla kullanmıştır (kullananların %13,4'ü). Bu oran oldukça yüksektir fakat randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Estrojen ve progesteronla kombine hormon replasman tedavisinin meme kanseri riskini %26 oranında artırdığı yaklaşık 16000 postmenopozal kadının katıldığı Women's Health Initiative (WHI) çalışmasında gösterilmiştir (82). Süre arttıkça riskin arttığı bilinmektedir. Beş yıldan daha uzun hormon replasmanı %10 civarında bir risk artışını beraberinde getirmektedir (relatif risk=1.57). Kombine preparatlar, sadece estrojenli preparatlardan daha riskli olarak görülmektedir (82,83). Serimizde 173 hasta (%17,7) hormon replasmanı kullandığını belirtmiştir (bkz. Tablo 15). Bunların 93'ü (%61,6) postmenopozal yerine koyma tedavisi için kullandığını belirtirken, 31'i (%20,5) infertilite tedavisi için kullandığını söylemiştir (bkz. Tablo 16). Toplam 5 yıldan fazla hormon replasmanı yapılan hasta sayısı 34 kişidir (hormon replasman tedavisi alanların %19,6'sı, tüm hastalarımızın %3,4'ü). Bu konuda da randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarımızın toplam 44'ünde (%4,4) diabetes mellitus saptanmıştır (bkz. Tablo 17). İki bin beş yılında yapılan bir derlemede bu sayı %16'dır (99). Türkiye'de 20 yaş üstü diabet görülme sıklığı %7,2'dir (138). Hastalarımızda diabet sıklığı literatürdekinin oldukça altındadır.

Tiroid hastalıkları ile meme kanseri ilişkisi netleşmemiştir. Toksik olmayan guatr sıklığının meme kanserli hastalarda iki katı kadar fazla bulunduğu bildirilmiştir (104). Bir başka çalışmada ise herhangi bir tiroid hastalığı olan meme kanserli hasta

oranı %46'dır. Bunların %13,7'si Hashimoto gibi otoimmün hastalıklardır (105). Bizim serimizde genel tiroid hastalığı sıklığı %14,2'dir (bkz. Tablo 17). Diabet ve tiroid hastalıklarının beklenenden daha az görülmesinin nedeni çalışmamızın kesitsel ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle olabilir.

Elliüç çalışmanın değerlendirildiği, 2000 yılında yayınlanan bir metaanalizde sigara ile meme kanseri arasında ilişki bulunmamıştır (101). Çalışmamızda 379 hastamız (%40,1) sigara içtiğini belirtirken 567'si hiç sigara içmediğini ifade etmiştir (%59,9) (bkz. Tablo 17).

Hastalarımızın 840'ı (%88,8) hiç alkol almadığını belirtmiştir. Alkol alanların çoğunluğu ise sosyal içicidir (92 hasta, %9,7) (bkz. Tablo 17). Ağır alkol alımının [günde 45 gramdan fazla (=üç içkiden fazla; örneğin 340 ml bira, 140 ml şarap 'bir içki'ye karşılık gelmektedir) hiç içmemeye göre riski 1,46 oranında artırdığı gösterilmiştir (101). Ağır içicilerin sayısı 2 (%0,2)'dir.

Hastalarımızın önemli bir kısmının ailesinde meme kanseri hikayesi vardır (226 kişi %22,9). Birinci derece yakınları anne, baba, çocuklar ve kardeşler oluşturmaktadır ki bu gruptaki meme kanserli akraba sayısı 66'dır (bu grubun %29,2'si, tüm hastalarımızın %6,7'si). İkinci derece yakınları anne ve babanın ebeveynleri ile hala, teyze, dayı ve amcalar oluşturmaktadır ki bu grubun sayısı ise 72'dir (bu grubun %31,9'u, tüm hastalarımızın %7,3'ü). Üçüncü derece yakınları hala, teyze, dayı ve amcaların çocukları oluşturur ki bu grup da 46 kişidir (bu grubun %20,4'ü, tüm hastalarımızın %4,6'sı). Birden fazla arabasında meme kanseri hikayesi olan hasta sayısı ise 36'dır (bu grubun %15,9'u, tüm hastalarımızın %3,6'sı) (bkz. Tablo 18). Ailelerinde özellikle birinci derece yakınlarında meme kanseri olan hastaların genetik geçiş açısından değerlendirilmesi, ailenin diğer fertlerinin de uyarılması ve taranması uygun olacaktır. Anne, kızkardeşler ve kızlarında meme kanseri olan bir kadında riskin 3 kat arttığı bildirilmiştir (32). Literatürde meme kanserli kadınların %15'inden daha azında aile hikayesi vardır (33). Ancak aile hikayesinde yakınlık derecesi belirtilmemiştir. Bizim serimizde bu oranın daha yüksek olması ülkemizde akraba evliliklerinin fazla olmasıyla açıklanabilir.

Hasta grubumuzun 484'ünün ailesinde herhangi bir kanser öyküsü vardır

(%48,9). En sık olarak GIS ve solunum sistemine ait tümörler tanımlanmıştır (sırasıyla 186 ve 145 olgu) . Onüç adet over, 42 adet prostat kanseri de göze çarpmaktadır (bkz. Tablo 19 ve 20). Literatürde meme kanserli hastaların akrabalarında görülen kanserlerin oranı ile ilgili çalışma tarafımızdan bulunamamıştır. Bizim serimizdeki rakamlara bakarak hastalarımızın ve ailelerinin özellikle herediter meme ve over kanseri sendromu başta olmak üzere diğer sendromlar açısından değerlendirilmesi uygun olur kanısındayız.

Hastalarımızın 5'inde daha önce over (%0,5), 5'inde endometrium (%0,5), 1 hastada da (%0,1) serviks kanseri görülmüştür (bkz. Tablo 21). Over kanseri hikayesi olan hastalara ve ailelerine genetik değerlendirme yapılması uygun olabilir. Endometrium kanserinin de hormon maruziyeti ile ilgili olduğu bilindiğinden, meme kanseri olanlarda endometrium kanseri de beklenen bir durumdur. Yağlı, bol proteinli diyetin de kolon ve meme kanserinde ortak neden olduğu bilinmektedir (139). Bu yüzden meme kanserli hastaların, jinekolojik kanserler (over, endometrium) ve kolon kanseri açısından taranması önerilmektedir.

Ülkemizde meme kanseri risk faktörlerini değerlendirmek için yapılan bazı çalışmalar şunlardır:

- Ceber ve arkadaşları 2006'da yayınladıkları bir çalışmada 215 hemşire ve ebenin tahmini ve matematiksel risklerini hesaplamışlardır. Buna göre tahmini risk matematiksel riskten fazla çıkmıştır. Ayrıca kendi kendine meme muayenesi ve mamografi ile tarama hızı beklenenden azdır (140).

- Ceber ve arkadaşlarının 2005'te yaptıkları diğer bir çalışmada ise 123 meme kanserli ve 120 sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir. Kanserli hastaların kontrol grubuna göre daha fazla sigara içtiği, ilk gebeliklerinin daha geç olduğu, birinci derece akrabalarında meme kanseri hikayesinin daha sık olduğu ve daha fazla yağ tükettiği gösterilmiştir (141).

- DüNDAR ve arkadaşlarının 2006'da yayınladıkları bir çalışmada kırsal alanda yaşayan 244 kadının meme kanseri hakkındaki bilinçlilik düzeyi araştırılmıştır. Kadınların %56'sının meme kanseri hakkında yeterli bilgi sahibi olduğu ortaya

çıkmiştir. Meme kanseri hakkında bilgilendirilmenin de kendi kendine muayene yapma ve mamografik tarama hızı ile korele olduğu gösterilmiştir (142).

- Oran ve arkadaşlarının 2004'te yaptıkları bir çalışmada 622 meme kanserli hastanın risk faktörleri değerlendirilmiştir. Erken menopoz yaşının, multiparitenin, ilk canlı doğum yaşının erken olmasının ve 48 aydan fazla laktasyonun riski azalttığı belirlenmiştir (143).

- Kuru ve arkadaşlarının 2002'de yaptıkları bir çalışmada ise meme kanseri için risk faktörleri 5 yıldan fazla laktasyon, 15 yaştan önce menarj, ilk doğumun 30 yaştan sonra olması, oral kontraseptif kullanımı, aile hikayesi, adet düzensizlikleridir (144).

Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır. Kliniğimize başvuran hastalar tüm Türkiye'yi yansıtmamaktadır. Ülkemizde görülen meme kanserlerinin risk faktörlerini belirlemek için çok merkezli prospektif çalışmaların yapılması uygundur. Belirlenen risk faktörlerine göre de önlemler alınabilecektir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'nde 1972-2006 yılları arasında izlenen toplam 1000 meme kanserli hastanın bilgileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- Hastalarımızın %99,5'u kadın (995) ve %0,5'i erkektir (5).
- Hastalığın en sık görülme yaşı 41-50 yaş arasındır (392 hasta, %39,3).
- Premenopozal dönemde tanı alan hasta oranı % 49,8'dir (481 hasta). Yüzde 46,5'i (449 hasta) postmenopozal dönemde tanı almıştır.
- Obezite (BKİ>25) 317 hastada (%31,7) mevcuttur. Bu oran postmenopozal hasta grubunda daha yüksek olup %66,2'dir (165 hasta).
- Hastalarımızın yarısını çalışan ve sosyoekonomik düzeyi yüksek grup oluşturmaktadır (547 kişi, %54,7). Yüzde 67,9'u (675 hasta) İç Anadolu Bölgesi'nde yaşamaktadır.
- Yüzde 76,9 hasta (486 kişi) memede kitle yakınmasıyla doktora başvurmuştur. Mamografik tarama ile saptanan hastalık oranı %16,6'dır (105 hasta).
- Menarj yaşı %66,9 hastada (634 kişi) 13 yaş ve üzerindedir. %66,7 hasta (650 kişi) 41-54 yaş arasında menopoza girmiştir. >55 yaş menopoz oranı % 3,5'tir (34 hasta).
- Canlı doğum yapma oranı %84,2'dir (828 hasta). İlk canlı doğumun ≤ 20 yaşta olması oranı %27,5'tir (213 hasta). Otuz yaşından sonra ilk canlı bebek doğurma oranı %12'dir (92 hasta). Düşük yapma oranı %19,1'dir (188 hasta). Laktasyon oranı %78,3'tür (720 hasta). Oral kontraseptif kullanma oranı %24,9'dur (246 hasta). Ortalama süre 30,05 aydır. Hormon replasman tedavisi alma oranı %17,7'dir (173 hasta). Ortalama süre 34,12 aydır.
- Diabetli hasta oranı %4,4'tür (44 hasta). Herhangi bir tiroid hastalığı olan

hasta oranı %14,2'dir (131 hasta).

- Sigara içme oranı %40,1'dir (379 hasta). Alkol kullanma oranı %11,2'dir (112 hasta).

- Ailede meme kanseri görülme oranı %22,9'dur (226 hasta). Birinci derecede yakınında meme kanseri görülme oranı ise bu grupta %29,2, tüm hastalarımızda %6,7'dir (66 hasta).

- Ailede başka kanser görülme oranı %48,9'dur (484 hasta).

- Hastalarımızda over ve meme kanseri birlikteliği oranı %0,5'tir (5 hasta).

Çalışmamızda, cinsiyet (kadın olmak), obezite (özellikle postmenopozal obezite) ve ailede meme kanseri hikayesinin olması, literatürle uyumluluk gösteren risk faktörleridir. Genç, premenopozal hasta oranı ile doğurganlık ve laktasyon oranı literatürden yüksektir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup tüm Türkiye'yi yansıtmamaktadır. Çok merkezli prospektif çalışmalar yapılması ülkemiz için risk faktörlerinin belirlenmesi ve buna yönelik uygun önlemler alınması için uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin. 1997 Jan-Feb;47(1):5-27.
2. Sakorafas GH. Breast Cancer, Monograph Athens: Lagos Medical Publications, 1999.
3. Reseau F. Le cancer en France: incidence et mortalite. La Documentation Française, 1998.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı; Kadınlarda en çok görülen on kanser türü, 1999
5. Miller AB, Bulbrook RD, The epidemiology and etiology of breast cancer. N Engl J Med. 1980 Nov 20;303(21):1246-8.
6. Bowcock AM. Breast cancer genes. Breast J 1997; 3(Suppl 3):1-6.
7. Simons JW. Genetic, epigenetic, dysgenetic, and non-genetic mechanism in tumorigenesis. Crit Rev Oncog 1995; 6:261-73.
8. Sakofaras GH, Glinatsis MT. Oncogenes and cancer. The genetic basis of cancer. Latriki 1994; 65:36-51.
9. Göksel H. Meme hastalıkları. 'Temel Cerrahi Cilt 1 ' (Ed. Sayek İ.) 2. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara 1996; 859-70.
10. Russo J, Calaf G, Russo IH. A critical approach to the malignant transformation of human breast epithelial cells with chemical carcinogens. Crit Rev Oncog. 1993;4(4):403-17.
11. Page DJ, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. Cancer 1990;66(Suppl 6): 1326-35.
12. Klein G, Klein E, Evolution of tumours and the impact of molecular oncology. Nature. 1985 May 16-22;315(6016):190-5.

13. Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal and genetic risk factors for breast cancer. *Surgeon*. 2003 Feb;1(1):23-31.
14. Korde LA, Calzone KA, Zujewski J. Assessing breast cancer risk: genetic factors are not the whole story. *Postgrad Med*. 2004 Oct;116(4):6-8, 11-4, 19-20.
15. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res*. 1997 Nov-Dec;17(6D):4293-7.
16. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møllerhøj L, Linet M, Trichopoulos D, Vilstrup H, Olsen J. Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1998 Feb;93(2):231-3.
17. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A. Risk factors for male breast cancer--a case-control study from Scandinavia. *Acta Oncol*. 2001;40(4):467-71.
18. Gatalica Z, Norris BA, Kovatich AJ. Immunohistochemical localization of prostate-specific antigen in ductal epithelium of male breast. Potential diagnostic pitfall in patients with gynecomastia. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000 Jun;8(2):158-61.
19. Kidwai N, Gong Y, Sun X, Deshpande CG, Yeldandi AV, Rao MS, Badve S. Expression of androgen receptor and prostate-specific antigen in male breast carcinoma. *Breast Cancer Res*. 2004;6(1):18-23.
20. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, Wingo PA, Jemal A, Feigal EG. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer*. 2002 May 15;94(10):2766-92.
21. Alberg AJ, Singh S. Epidemiology of breast cancer in older women: implications for future healthcare. *Drugs Aging*. 2001;18(10):761-72.

22. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. Accessed Jul 20, 2004
23. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER cancer statics review, 1975-2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute,2003.
24. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer*. 1989 Mar 1;63(5):976-81.
25. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA*. 2001 Feb 21;285(7):885-92.
26. Sweeney C, Blair CK, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR. Risk factors for breast cancer in elderly women. *Am J Epidemiol*. 2004 Nov 1;160(9):868-75.
27. Centers for Disease Control and Prevention.Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey Data.Atlanta,GA: Centers for Disease Control and Prevention.,US Department of Health and Human Services, 2004. (<http://apps.nccd.cdc.gov/brfss/Trends/TrendData.asp>).
28. Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol* 2003;21:28-34.
29. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36-47.
30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99.

31. Page DL, Jensen RA, Simpson JF, Dupont WD. Historical and epidemiologic background of human premalignant breast disease. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2000 Oct;5(4):341-9.
32. Pharaoh PD, Day NE, Duffy SE. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J. Cancer* 1997;71:800-09.
33. Mincey BA. Genetics and the management of women at high risk for breast cancer. *Oncologist*. 2003;8(5):466-73.
34. Marmorstein LY, Kinev AV, Chan GK, Bochar DA, Beniya H, Epstein JA, Yen TJ, Shiekhattar R. A human BRCA2 complex containing a structural DNA binding component influences cell cycle progression. *Cell*. 2001 Jan 26;104(2):247-57.
35. Narod SA, Ford D, Devilee P, Barkardottir RB, Lynch HT, Smith SA, Ponder BA, Weber BL, Garber JE, Birch JM. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1995 Jan;56(1):254-64.
36. Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T, Avishai N, Kaback MM, Collins FS, Brody LC. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet*. 1995 Oct;11(2):198-200.
37. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet*. 1995 Dec;57(6):1457-62.
38. Bowcock AM. Breast cancer genes. *Breast J* 1997; 3(Suppl 3):1-6.
39. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1993 Apr;52(4):678-701.

40. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1995 Jan;56(1):265-71.
41. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet.* 1994 Mar 19;343(8899):692-5.
42. Lynch HT, Watson P, Tinley S, Snyder C, Durham C, Lynch J, Kimnarsky Y, Serova O, Lenoir G, Lerman C, Narod SA. An update on DNA-based BRCA1/BRCA2 genetic counseling in hereditary breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999 Mar;109(2):91-8.
43. Stratton MR. Recent advances in understanding of genetic susceptibility to breast cancer. *Hum Mol Genet.* 1996;5 Spec No:1515-9.
44. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1995 Oct;72(4):805-12.
45. Robson M, Gilewski T, Haas B, Levin D, Borgen P, Rajan P, Hirschaut Y, Pressman P, Rosen PP, Lesser ML, Norton L, Offit K. BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol.* 1998 May;16(5):1642-9.
46. Eerola H, Vahteristo P, Sarantausta L. Survival of breast cancer patients in BRCA1, BRCA2 and Non- BRCA 1/2 breast cancer families: a relative survival analysis from Finland *Int J. Cancer* 2001;93:368-72.
47. Offit K, Pierce H, Kirchhoff T, Kolachana P, Rapaport B, Gregersen P, Johnson S, Yossepowitch O, Huang H, Satagopan J, Robson M, Scheuer L, Nafa K, Ellis N. Frequency of CHEK2*1100delC in New York breast cancer cases and controls. *BMC Med Genet.* 2003 Jan 15;4:1.
48. Izatt L, Greenman J, Hodgson S, Ellis D, Watts S, Scott G, Jacobs C, Liebmann R, Zvelebil MJ, Mathew C, Solomon E. Identification of germline missense mutations and rare allelic variants in the ATM gene in early-onset breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999 Dec;26(4):286-94.

49. Boyd J, Rhei E, Federici MG, Borgen PI, Watson P, Franklin B, Karr B, Lynch J, Lemon SJ, Lynch HT. Male breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res Treat.* 1999 Jan;53(1):87-91.
50. FitzGerald MG, Bean JM, Hegde SR, Unsal H, MacDonald DJ, Harkin DP, Finkelstein DM, Isselbacher KJ, Haber DA. Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer. *Nat Genet.* 1997 Mar;15(3):307-10.
51. Geoffroy-Perez B, Janin N, Ossian K, Lauge A, Croquette MF, Griscelli C, Debre M, Bressac-de-Paillerets B, Aurias A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N. Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Int J Cancer.* 2001 Jul 15;93(2):288-93.
52. Vogel VG. Management of the high-risk patient. *Surg Clin North Am.* 2003 Aug;83(4):733-51.
53. Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Jul;57(1):82-6.
54. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):17-35.
55. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat.* 2002 Mar;72(2):107-15.
56. Olson JE, Sellers TA, Iturria SJ, Hartmann LC. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk reduction among women with a family history. *Cancer Detect Prev.* 2004;28(5):357-60.
57. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Valaoras VG, Yuasa S. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ.* 1970;43(2):209-21.

58. Colditz GA. Fat, estrogens, and the time frame for prevention of breast cancer. *Epidemiology*. 1995 May;6(3):209-11.
59. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekbom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med*. 1994 Jul 7;331(1):5-9.
60. Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Burke KP, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, MacMahon B. Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000 Apr 1;151(7):715-22.
61. MacMahon B, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Trichopoulos D, Valaoras VG, Yuasa S. Lactation and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull World Health Organ*. 1970;42(2):185-94.
62. Furberg H, Newman B, Moorman P, Millikan R. Lactation and breast cancer risk. *Int J Epidemiol*. 1999 Jun;28(3):396-402.
63. Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J. Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1985 May;121(5):664-74.
64. Levin MI, Sheehe Pr, Graham S, Glidewell O. Lactation and menstrual function as related to cancer of the breast. *Am J Public Health Nations Health*. 1964 Apr;54:580-7.
65. McTiernan A, Thomas DB. Evidence for a protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women. Results from a case-control study. *Am J Epidemiol*. 1986 Sep;124(3):353-8.
66. Brinton LA, Potischman NA, Swanson CA, Schoenberg JB, Coates RJ, Gammon MD, Malone KE, Stanford JL, Daling JR. Breastfeeding and breast cancer risk. *Cancer Causes Control*. 1995 May;6(3):199-208.

67. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Burke KP, Willett WC, MacMahon B. Cancer of the breast in relation to lactation history. *N Engl J Med* 1994; 330:81-87.
68. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Moysich KB, Muti P, Laughlin R, Nemoto T, Graham S. Lactation history and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1997 Dec 1;146(11):932-8.
69. Kvale G, Heuch I. Lactation and cancer risk: is there a relation specific to breast cancer? *J Epidemiol Community Health*. 1988 Mar;42(1):30-7.
70. Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL, Miike R, Murai J, Simberg N, Siiteri PK. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk. *Int J Cancer*. 1987 Nov 15;40(5):587-91.
71. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):17-35.
72. Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Induced and spontaneous abortion and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Int J Cancer*. 2003 Aug 20;106(2):270-6.
73. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K, Andersen PK. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997 Jan 9;336(2):81-5.
74. Brumsted, John R. and Daniel H. Riddick. (1990) 'The Endocrinology of the Mammary Gland' In William H. Hindle, ed., *Breast Diseases for Gynecologists*. Norwalk, CT: Appleton and Lange
75. Nandi S, Guzman RC, Yang J. Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats, and humans: a unifying hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Apr 25;92(9):3650-7.

76. Liehr JG. Genotoxic effects of estrogens. *Mutat Res.* 1990 May;238(3):269-76.
77. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res.* 1982 Aug;42(8):3232-9.
78. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1988 Jan;24(1):29-43.
79. Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Jun;3(4):353-64.
80. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, Moore JW, Dowsett M, Fentiman IS, Wang DY. A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in premenopausal women on the island of Guernsey. *Br J Cancer.* 1997;75(7):1075-9.
81. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, Strax P, Pasternack BS. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Feb 1;87(3):190-7.
82. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 17;288(3):321-3.
83. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA.* 2000 Jan 26;283(4):485-91.
84. Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A, Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet.* 1983 Oct 22;2(8356):926-30.

85. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997 Jan;8(1):65-72.
86. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, Trentham-Dietz A, Willett WC. Recent oral contraceptive use and risk of breast cancer (United States) *Cancer Causes Control*. 1996 Sep;7(5):525-32.
87. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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. *Lancet*. 1996 Jun 22;347(9017):1713-27.
88. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res*. 1997 Sep 1;57(17):3678-81.
89. Ursin G, Astrahan MA, Salane M, Parisky YR, Pearce JG, Daniels JR, Pike MC, Spicer DV. The detection of changes in mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998 Jan;7(1):43-7. Erratum n: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 Feb;7(2):174.
90. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA*. 1996 Nov 6;276(17):1404-8.
91. Olsson H, Hagglund G. Reduced cancer morbidity and mortality in a prospective cohort of women with distal forearm fractures. *Am J Epidemiol*. 1992 Aug 15;136(4):422-7.

92. Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):29-41.
93. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist*. 2003;8(4):326-34.
94. Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Taylor PR, Kahle LL. Association of change in body mass with breast cancer. *Cancer Res*. 1990 Apr 1;50(7):2152-5.
95. Lees AW, Jenkins HJ, May CL, Cherian G, Lam EW, Hanson J. Risk factors and 10-year breast cancer survival in northern Alberta. *Breast Cancer Res Treat*. 1989 Mar;13(2):143-51.
96. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Cox CE. Android obesity at diagnosis and breast carcinoma survival: Evaluation of the effects of anthropometric variables at diagnosis, including body composition and body fat distribution and weight gain during life span, and survival from breast carcinoma. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12):2751-7.
97. Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, Lesser ML, Kinne DW. Obesity at diagnosis of breast carcinoma influences duration of disease-free survival. *Ann Intern Med*. 1992 Jan 1;116(1):26-32.
98. Sinagra D, Amato C, Scarpilta AM, Brigandi M, Amato M, Saura G, Latteri MA, Caimi G. Metabolic syndrome and breast cancer risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2002 Mar-Jun;6(2-3):55-9.
99. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005 Feb;6(2):103-11.
100. Lee IM. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Nov;35(11):1823-7.

101. Hamajima N, Hirase K, Tajima K. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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. *Br J Cancer* 2000;87(11):1234-45.
102. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen AP, Cole P, deWaard F, Kauraniemi T, Polychronopoulou A, Ravnihar B, Stormby N, Westlund K. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 1982 Oct 15;30(4):427-31.
103. Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, Anderson VE, Sellers TA. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2000 Aug;11(7):653-62.
104. Shering SG, Zbar AP, Moriarty M. Thyroid disorders and breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1996 Dec;5(6):504-6.
105. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R, Gigliotti A, Campani D, De Negri F, Cecchetti D, Martino E, Pinchera A. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996 Mar;81(3):990-4.
106. Land CE. Low-dose radiation--a cause of breast cancer? *Cancer*. 1980 Aug 15;46(4 Suppl):868-73.
107. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev*. 2000 Aug;26(4):291-302.
108. Curtis RE, Boice JD. Second cancers after radiotherapy for Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1988;319:244-45.

109. Yamanouchi H, Ishii-Ohba H, Suzuki K, Onoda M, Wakabayashi K, Inano H. Relationship between stages of mammary development and sensitivity to gamma-ray irradiation in mammary tumorigenesis in rats. *Int J Cancer*. 1995 Jan 17;60(2):230-4.
110. Baquet CR, Commiskey P. Socioeconomic factors and breast carcinoma in multicultural women. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5 Suppl):1256-64.
111. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Hurray A, Edwards BK, editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1994*. Bethesda (MD): National Cancer Institute;1997 NIH Pub. No. 97-2789.
112. National Center for Health Statistics. *BRFSS Database*. Atlanta: Centers for Disease Control, 1997.
113. Lantz PM, Richardson LC, Macklem DJ, Shugarman LR, Knutson DB, Sever LE. Strategies for follow-up and treatment services in state breast and cervical cancer screening programs. *Womens Health Issues* 1999;9:42-9.
114. Coleman EA, Tyll L, LaCroix AZ, Allen C, Leveille SG, Wallace JI, Buchner DM, Grothaus LC, Wagner EH. Recruiting African-American older adults for a community-based health promotion intervention: which strategies are effective? *Am J Prev Med*. 1997 Nov-Dec;13(6 Suppl):51-6.
115. Heck KE, Pamuk ER. Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1997 Feb 15;145(4):366-72.
116. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Dec 20;81(24):1879-86.
117. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994 Feb 1;73(3):643-51.

118. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1993 Nov;28(2):115-20.
119. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, Wieand HS. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Sep 15;91(18):1541-8.
120. Petty EM, Killeen AA. BRCA1 mutation testing: controversies and challenges. *Clin Chem.* 1997 Jan;43(1):6-8.
121. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol.* 1996 May;14(5):1730-6; discussion 1737-40.
122. Nayfield SG, Karp JE, Ford LG, Dorr FA, Kramer BS. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1991 Oct 16;83(20):1450-9.
123. Köchli OR, Sevin BU, Benz J, Petru E, Haller U (1998). *Gynakologische Onkologie: Manual für Klinik und Praxis.* 2 Aufl., Heidelberg, New York: Springer-Verlag, Berlin.
124. Beckmann MW, Niederacher D, Bodden-Heidrich R, Goecke TO, Kuschel B, Achnoula M, Aba F, Schnurch HG, Bender HG. Tumor risk consultation for predisposed women from high risk cancer families. 'Schweiz Rundsch Med Prax.' 1998 Apr 8;87(15):511-5.
125. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: Update 2003. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 53(3), 141-69.
126. Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract.* 1998 Aug;48(433):1509-14.

127. Paepke S, Schubert R, Hüttner C, Biohmer JU, Lichtenegger W. Awareness and preventional behaviour of the female population of Berlin and Hildesheim, Germany regarding breast cancer – resultsof a cross sectional study of 2110 women. *Geb Fra*. 2000 60:620-4.
128. Rutledge DN, Barsevick A, Knobf MT, Bookbinder M. Breast cancer detection: knowledge, attitudes, and behaviors of women from Pennsylvania. *Oncol Nurs Forum*. 2001 Jul;28(6):1032-40.
129. Coleman EA, O'Sullivan P. Racial differences in breast cancer screening among women from 65 to 74 years of age: trends from 1987-1993 and barriers to screening. *J Women Aging*. 2001;13(3):23-39.
130. Pohls UG, Renner SP, Fasching PA, Lux MP, Kreis H, Ackermann S, Bender HG, Beckmann MW. Awareness of breast cancer incidence and risk factors among healthy women. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Aug;13(4):249-56.
131. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Nov 16;97(22):1652-62.
132. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*. 1999 Jun 16;281(23):2189-97. Erratum in: *JAMA* 1999 Dec 8;282(22):2124.
133. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 15;22(6):1055-62.

134. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002 May 23;346(21):1616-22.
135. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002 May 23;346(21):1609-15.
136. Tu SP, Reisch LM, Taplin SH, Keuter W, Elmore JG. Breast self examination: self reported frequency, quality, and associated outcomes. *J Cancer Educ*. 2006 Fall;21(3):175-81.
137. Gao DL, Hu YW, Wang WW, Chen FL, Pan LD, Yuan Y, Yu LD, Qian F. Evaluation on the effect of intervention regarding breast self examination for decreasing breast cancer mortality. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2006 Nov;27(11):985-90.
138. GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü İnternet Sitesi <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/endokrinoloji>
139. Lowitz BB, Casciato DA Principles of oncology 'Manual of Clinical Oncology' 5. Edition (Ed. casciato DA) Lippincott Williams and Wilkins USA 2004;3-28.
140. Ceber E, Soyer MT, Çiçeklioğlu M, Cimat S. Breast cancer risk assesment and risk perception on nurses and midwives in Bornova Health District in Turkey. *Cancer Nurs*. 2006 May-Jun;29(3):244-9.
141. Ceber E, Soğukpınar N, Mermer G, Aydemir G. Nutrition, lyfestyle, and breast cancer risk among Turkish women. *Nutr Cancer*. 2005;53(2):152-9.

142. Dündar PE, Özmen D, Öztürk B, Haspolat G. The knowledge and attitudes of breast self-examination and mammography in a group of women in a rural area in western Turkey. *BMC Cancer*. 2006 Feb 24;6:43.
143. Oran B, Çelik İ, Erman M, Baltalı E, Zengin N, Demirkazık F, Tezcan S. Analysis of menstrual, reproductive, and life-style factors for breast cancer in Turkish women: a case control study. *Med Oncol*. 2004;21(1):31-40.
144. Kuru B, Özaslan C, Özdemir P, Dinç S. Risk factors fot breast cancer in Turkish women with early pregnancies and long lasting lactation: a case control study. *Acta Oncol*. 2002;41(6):556-61.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Hacettepe 06100, ANKARA

TIBBİ, CERRAHİ ve İLAÇ ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.HAC.0.01.00.05/ 543

10.05.2005

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 28.04.2005
 Toplantı No : 2005/4
 Proje No : LUT 05/2 (Görüşme Tarihi: 27.01.2005)
 Karar No : LUT 05/2 – 29

Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Ünitesi öğretim üyelerinden Prof.Dr. Nilüfer Güler'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. Özlem Harman'ın lisansüstü uzmanlık tezi olan LUT 05/2 kayıt numaralı ve "*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne Başvuran Meme Kanseri Hastalarında Risk Faktörlerinin Dağılımı*" konulu proje önerisi kurulumuzda değerlendirilmiş, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof.Dr. E. Rüştü Onur	(Başkan)	
2. Prof.Dr. Sema Özer	(Üye)	
3. Prof.Dr. M. Emin Şenocak	(Üye)	
4. Prof.Dr. Meral Kanbak	(Üye)	KATILMADI
5. Prof.Dr. Türkan Eldem	(Üye)	
6. Prof.Dr. Gökhan Gedikoğlu	(Üye)	KATILMADI
7. Prof.Dr. Erdem Aydın	(Üye)	
8. Prof.Dr. Ediz Demirpençe	(Üye)	
9. Doç.Dr. Alev Türker	(Üye)	
10. Doç.Dr. Ümit Yaşar	(Üye)	
11. Avukat Serpil Besni	(Üye)	

Tel : (312) 305 10 82 Fax : (312) 310 05 80

Ek 2. Hasta Anket Formu

Ad-Soyad:	Doğum Yeri:
Yaş (tanı anında):	Yaşadığı Yer:
Cinsiyet:	Doğum Tarihi: _ / _ / _
Boy / Ağırlık:	Beden kitle endeksi:
Eğitim düzeyi:	Meslek:
Adres-Telefon:	Dosya No:
İlk adet tarihi: _ / _ / _	Son adet tarihi: _ / _ / _
Menstruasyon düzeni:	Nedeni:
Gravita:	Parite:
Abortus:	Küretaj:
İlk canlı doğum yaşı:	
İlk gebelik yaşı:	Laktasyon:
<u>Sigara:</u> ☐ Yok	
☐ Var	Paket/yıl _ / _
<u>Alkol:</u> ☐ Yok	
☐ Var	Cins: Miktar:
	Süre: Sıklık :

<u>Hipertansiyon:</u>	☐	Yok	
	☐	Var	Tanı tarihi: _ / _ / _ _
<u>Diabet:</u>	☐	Yok	
	☐	Var	Tip: Tanı Tarihi: _ / _ / _ _
<u>Tiroid hastalığı:</u>	☐	Yok	
	☐	Var	Tip: Tanı Tarihi: _ / _ / _ _ Tedavi:
<u>Oral Kontraseptifler:</u>	☐	Yok	
	☐	Var	Tip: Süre:
<u>Hormon Replasman Tedavisi :</u>	☐	Yok	
	☐	Var	Tip: Süre:
<u>Meme Travması:</u>	☐	Yok	
	☐	Var	
<u>Eski Meme Biyopsisi:</u>	☐	Yok	
	☐	Var	Tanı:

Meme Kanseri Tanı Tarihi: _/_/_/_

Tip:

Evre:

Ailede Meme Kanseri:

☐ Yok

☐ Var

Yakınlık:

Ailede Kanser Öyküsü:

☐ Yok

☐ Var

Tip ve yakınlık:

İkinci Kanseri Öyküsü:

☐ Yok

☐ Var

Tip:

Tanı tarihi: _/_/_/_

Tedavi:

☐

Kemoterapi

☐

Radyoterapi

☐

Operasyon

Tanı alma şekli:

☐

Kendi kendine muayene ile

☐

Doktor muayenesi ile

☐

Rutin mamografi ile