

Meme kanseri için risk belirlenmesinde Gail modeli

Gail model for determination of the risk factors of breast cancer

Feza Y. Karakayalı*, Yahya Ekici*, Şinasi Sevmiş*, Sema Pehlivan*, Zübeyde Arat**, Gökhan Moray*

Amaç:

Bu çalışmada, Türk toplumunda meme kanseri için önemli olabilecek hormonal ve ailesel risk faktörlerini ortaya koymak ve Gail modelinin toplumumuzdaki güvenilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem:

Çalışmada, 35 yaşın üzerinde, tüm risk faktör verileri bilinen hastalardan, en az 5 yıl önce meme biyopsisi yapılan ve non-proliferatif lezyon saptanan hastalar Grup 1'i, kontrol hastaları Grup 2'yi, Grup 1 ve 2'de 5 yıllık takip sonunda meme kanseri gelişmediği gösterilen hastalar Grup 3'ü, meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastalar da, Grup 4'ü oluşturdu. Grup 1 ve 2'deki hastaların Gail modeli ile bireysel 5 yıllık meme kanseri riskleri hesaplandı ve bu gruplarda 5 yıl sonunda meme kanseri gelişen hastalar belirlendi. Meme kanseri gelişiminde Türk toplumunun risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla Grup 3 ve Grup 4'deki hastaların bilinen tüm risk faktörleri çoklu regresyon testi ile değerlendirildi.

Bulgular:

Grup 1'de (n=343) 5 yıl içinde Gail modeline göre düşük riske sahip hastaların %2.6'sında meme kanseri gelişirken, yüksek riske sahip hastaların %12'sinde meme kanseri saptandı (RR=5). Grup 2'de ise (n=601) düşük riske sahip hastaların %4.7'sinde meme kanseri gelişirken, yüksek riskli hastaların %11.7'sinde meme kanseri tesbit edildi (RR=2.6). Grup 3 (n=896) ve Grup 4'ün (n=630) tüm risk faktörleri değerlendirildiğinde 1. derece yakınlarda meme kanseri hikayesi, 2. derece yakınlarda meme kanseri hikayesi, nulliparite, emzirmeme ve yas (p<0.05), anlamlı risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç:

Gail modelinin meme kanseri gelişimi açısından, bireysel risk hesaplanmasında Türk toplumu için güvenilir bir model olduğu görülmüştür. Türk toplumunda meme kanseri gelişme riskini belirleyen başlıca faktörlerin ailesel ya da genetik faktörler olduğu, yaş ile meme kanseri gelişme riskinin belirgin arttığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler:

Meme Kanseri, Gail modeli, risk faktörleri

Meme kanseri, kadınlar arasında kanser nedeni ile ölüm nedenlerinin ilk sırasında olmamakla beraber, en sık görülen kanser türüdür. Yapılan bir çalışmada, ABD'de yeni tanı alan kanserler arasında, meme kanserinin %32'lik bir oranla başı çektiği görülmekte, bunu %12 ile akciğer ve %9 ile kolon kanserleri izlemektedir. Meme kanseri, kadınlarda kanser nedeni ile ölüm nedenleri arasında da 2. sıradadır (1). Bir kadında, yaşamı süresince invazif meme kanseri gelişme riski %13.3'dür ve bu durum toplumda, "her 8 kadından birinde meme kanseri gelişir" ifadesi ile bilinmektedir (2). Bu oran aslında, bir kadının 85 yaşından fazla yaşaması durumunda, meme kanseri için yaşam boyu olan kümülatif riskini gösterir. Oysa, 30 yaşındaki bir kadın için, önündeki 10 yıl içinde meme kanseri tanısı alma kesin riski %0.4, 20 yıl için %1.85, 30 yıl için ise %4.54'dür (3).

Günümüzde, yapılan epidemiyolojik çalışmalarla meme kanseri gelişimi açısından bir çok hormonal ve genetik risk faktörü belirlenmiştir. Ancak bu riskler toplumlar arasında değişiklik gösterebilmekte, yaşanan bölge, çevrede kişinin maruz kaldığı etkenler ve diyet alışkanlıkları bile risk oranları üzerinde etkili olabilmektedir (4).

Son yıllarda meme kanseri riskleri açısından toplumun bilinçlenmesi ve özellikle riskli bazı hasta gruplarında, tamoksifen ile meme kanserinden belirli ölçüde korunma sağlanabilmesi, meme kanseri risk belirleme yöntemlerinin pratikteki öneminin de artmasına neden olmuştur. Bu amaçla geliştirilen yöntemler içinde Gail modeli, sıklıkla kullanılan bir model olmuştur. Gail modeli, tarama amaçlı mamografi yapılan 284.780 kadın üzerinde yapılan bir çalışmanın verileri kullanılarak oluşturulmuş bir modeldir (5). Gail modelinin, hem non-invazif hem de invazif meme kanseri riskini belirlemesi nedeniyle, bu model "Model 1" olarak isimlendirilmiş ve sadece invazif meme kanseri kesin riskini belirleyecek şekilde modifiye edilen "Model 2" geliştirilmiştir (6). Model 2'de yapılan önemli değişikliklerden biri de, risk faktörleri arasına, atipik hiperplazi ile birlikte olan ve olmayan meme biyopsilerinin de eklenmesi olmuştur (Model 2: <http://bcra.nci.nih.gov>). Bu modelde her kadının risk faktörleri bilgisayar programına girilerek 5 yıllık meme kanseri gelişme riski hesaplanabilmekte ve en az %1.66 risk değerine sahip kadınlar 5 yıllık meme kanseri gelişme açısından yüksek risk grubu olarak tanımlanmaktadır. Her 2 modelin geçerliliği ise birçok klinik çalışma ile kanıtlanmıştır (6-9). Ancak önemle üzerinde durulması gereken nokta, Gail modelinin 35 yaşın altındaki kadınlarda,

Makalenin Geliş Tarihi : 02.11.2007

Makalenin Kabul Tarihi : 24.12.2007

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, ANKARA

** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, ANKARA

Yrd. Dç. Dr. Feza KARAKAYALI

Başkent Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniği

M. Fevzi Çakmak Cad. 5. Sokak No: 48 06490 ANKARA

Tel: (0312) 215 26 29 Faks: (0312) 223 49 09

e-posta: fezaykar@yahoo.com

Tablo 1: 5 yıllık takip sonucunda meme kanseri gelişimi açısından Grup 1 ve Grup 2'nin değerlendirilmesi (Ki-kare testi)

	Takipte	Meme Kanseri
	Yok	Var
Grup1 (n=343)	327 (%95.3)	16 (%4.7)
Grup 2 (n=601)	569 (%94.7)	32 (%5.3)

p>0.05, RR= .870, CI= 0.47-1.61

RR; relative ratio (göreceli risk) CI; confidence interval (güven aralığı), p; istatistiksel değer

öncesinde meme kanseri, lobuler karsinoma in situ, duktal karsinoma in situ hikayesi olanlarda ya da senelik tarama amaçlı mamografilerini yaptırmayan kadınlarda, risk belirlemek için uygun olmadığıdır.

Bu çalışma, Türk toplumunda meme kanseri için önemli olabilecek hormonal ve ailesel risk faktörlerini ortaya koymak ve Gail modelinin toplumumuzdaki güvenilirliğini değerlendirmek amacı ile planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızın 1. aşamasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde 1985-2002 yılları arasında senelik muayene ve takipleri yapılan tüm meme hastaları retrospektif olarak değerlendirildi (Prof.Dr. Hüsnü Göksel'in kişisel arşivi kullanılmıştır). Bu hastalardan en az 5 yıl takip süresi olan, 35 yaşın üzerinde, tüm risk faktör verileri bilinen hastalar çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından, meme kanseri gelişiminde risk faktörü olabilecek, yaş, ilk adet yaşı, ilk doğum yaşı, doğum varlığı ve sayısı, emzirme varlığı ve süresi, 1. ve 2. derece akrabalarda meme kanseri aile hikayesi, menapoz yaşı, önceki meme biyopsisi hikaye ve sayısı bilgileri değerlendirildi. Bu hastaların arasından en az 5 yıl senelik muayene ve görüntüleme sonuçları olan ve en az bir kere meme biyopsisi yapılmış ve non-proliferatif lezyon saptanmış hastalar benign meme hastası grubunu, yani Grup 1'i, en az 5 yıl senelik muayene ve görüntüleme sonuçları olan kontrol hastala-

rı ise Grup 2'yi oluşturdu. Grup 1 ve 2'deki her bir hastanın yaşı, ilk adet yaşı, doğum yapıp yapmadığı, yaptıysa ilk doğum yaşı, 1. derece akrabalarında meme kanseri hikayesi ve meme biyopsisi hikayesi, Gail modeli bilgisayar programı ile değerlendirilerek, her bir hastanın bireysel 5 yıllık meme kanseri gelişme riskleri hesaplandı. En az %1.66 Gail modeli skoruna sahip kadınlar yüksek risk grubu, altındakiler ise düşük risk grubu olarak kabul edildi (9,10). Herbir grupta, 5 yıllık takip sürecinde meme kanseri gelişen hastalar belirlendi. Bu hastaların sahip olduğu risk grupları ile, meme kanseri gelişimi korelasyonu yapılarak Gail modelinin Türk toplumu için uygunluğu belirlenmeye çalışıldı.

Hem Grup 1 ve hem de Grup 2 hastalarında, Gail modelinin içerdiği risk faktörlerine ek olarak hasta dosyalarından elde edilen diğer tüm risk faktörlerinin meme kanseri gelişimi üzerine etkisi de değerlendirilerek 5 yıllık risk analizi yapıldı. Bu hasta grupları içinde 5 yıl sonunda meme kanseri gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı ve 5 yıl sonunda görüntüleme ve fizik muayene bulguları altında meme kanseri olmadığı gösterilen hastalar Grup 3'ü oluşturdu. Grup 3'ün bilinen tüm risk faktörleri, 1985-2007 yılları arasında kliniğimizde meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların (Grup 4) risk faktörleri ile aynı analizde değerlendirilerek, Türk toplumu için meme kanseri gelişmesindeki risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı.

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizlerde SPSS 11.0 programı kullanıldı. Gruplar arası anlamlılık için veriler, Ki-kare, Student's t, çoklu Cox regresyon ve çoklu lojistik regresyon testleri ile değerlendirildi. Gruplar arasında meme kanseri gelişme farkı, gruplarda düşük ve yüksek risk gruplarında meme kanseri gelişme farkı, risk faktörlerinin gruplara göre dağılımı ve karşılaştırılması değerlendirmelerinde Ki-kare, 5 yıllık meme kanseri gelişiminde tüm risk faktörlerinin değerlendirilmesinde Cox regresyon ve çoklu lojistik regresyon testleri, risk faktörlerinin gruplara göre dağılımı ve karşılaştırılmasında ise Student's t testleri kullanıldı. Analizlerde p< 0.05 değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Grup 1'de 5 yıllık takip sonunda 16 hastada meme kanseri saptanırken, Grup 2'de 32 hastanın meme kanseri olduğu görüldü. Gruplar arasında meme kanseri gelişiminde istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1).

Daha önce biyopsi ile benign, non-proliferatif lezyon tanısı almış olan Grup 1'de (n=343), takipte toplam 16 hastada (%4.7) meme kanseri geliştiği gözlemlendi, bu hastaların hikayesinde 1-3 (ort=1.14±0.38) adet meme biyopsisi vardı ve daha önce yapılmış olan biyopsi sonuçlarına bakıldığında, 11 hastanın biyopsi sonuçlarının fibrokistik hastalık, 2'sinin duktal ektazi, 2'sinin skuamoz hiperplazi ve 1'inin de fibroadenom olarak değerlendirilmiş olduğu görüldü. Bu hastaların 12'sinde (%75), ailede meme kanseri hikayesi mevcuttu, 7 hastanın 1. derece akrabasında, 1 hastanın hem 1., hem de 2. derece akrabalarında, 4 hastanın ise 2. derece akrabalarında meme kanseri gelişmişti.

Grup 1'de yer alan 343 hasta içinde, 268 hasta (%78) Gail modeline göre düşük riskli olarak değerlendirildi.

rildi ve 5 yıl içerisinde gelişen meme kanserlerinin 7'si (%2.6) bu grupta yer alıyordu, yüksek riskli olarak değerlendirilen 75 hastada ise 5 yıl içinde 9 (%12) meme kanseri saptandı (RR=5, p<0.002) (Tablo 2).

Meme polikliniğinde muayene ve takipleri yapılan, normal bulunan ve biyopsi hikayesi olmayan kişilerden oluşan Grup 2'de ise, 601 kişi içinde 32 (%5.3) hastada takipte meme kanseri gelişti ve bu hastaların 19'unun (%60) soygeçmiş hikayesinde meme kanseri vardı. Dört hastanın 1. derece akrabaları, 1 hastanın hem 1., hem de 2. derece akrabaları, 14'ünün ise 2. derece akrabaları meme kanseri tanısı almıştı. Grup 2'de yer alan 601 kişinin 51'i yüksek riskli olarak hesaplandı ve bu grupta 6 hastada (%11.7) takipte meme kanseri gelişirken, düşük riskli hesaplanan 550 hasta arasında ise 26 (%4.7) meme kanseri tesbit edildi (RR=2.6, p<0.045) (Tablo 3).

Grup 1 ve Grup 2 birlikte değerlendirildiğinde (n=944), 5 yıl sonunda 48 hastada meme kanseri gelişirken 896 hasta fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerine göre normaldi. Bu hastaların tüm bilinen risk faktörlerinin meme kanseri gelişimi üzerine etkisi değerlendirildiğinde, sırası ile 1. derece yakınlarında meme kanseri hikayesi, 2. derece yakınlarında meme kanseri hikayesi, nulliparite, emzirmeme ve yaş, anlamlı bulunan risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 4). Bu hasta popülasyonunda meme kanseri gelişmeyen 896 hastanın 806'sında ve meme kanseri gelişen 48 hastanın 30'unda doğum yapma hikayesi mevcuttu. Sadece doğum yapmış hastaların (n=836) risk faktörleri değerlendirildiğinde; yine sırası ile 1. derece yakınlarında meme kanseri hikayesi, 2. derece yakınlarında meme kanseri hikayesi ve yaş anlamlı bulunan risk faktörleri olurken, ilk doğum yaşı ve sayısı, emzirme süresi, menarş yaşı ve menapoz yaşı ile kanser riski arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 5).

Çalışmanın son aşamasında ise,

Tablo 2: Grup 1'de (n=343) Gail modeline göre 5 yıllık meme kanseri gelişimi açısından düşük ve yüksek riskli kabul edilen hastaların değerlendirilmesi (Ki-kare testi)

Gail Modeli	Takipte	
	Yok	Meme Kanseri Var
Düşük risk grubu	261 (%97.4)	7 (%2.6)
Yüksek risk grubu	66 (%88)	9 (%12)

P=0.002*, RR=5.08, CI=1.82-14.15

RR:, relative ratio (göreceli risk) CI; confidence interval (güven aralığı), * istatistiksel anlamlı değer

Tablo 3: Grup 2'de (n=601) Gail modeline göre 5 yıllık meme kanseri gelişimi açısından düşük ve yüksek riskli kabul edilen hastaların değerlendirilmesi (Ki-kare testi)

Gail Modeli	Takipte	
	Yok	Meme Kanseri Var
Düşük risk grubu	524 (%95.3)	26 (%4.7)
Yüksek risk grubu	45 (%88.2)	6 (%11.8)

P=0.045*, RR= 2.68, CI= 1.05-6.86

RR:, relative ratio (göreceli risk) CI; confidence interval (güven aralığı), * istatistiksel anlamlı değer

Tablo 4: Grup 1 ve Grup 2'de 5 yıllık meme kanseri gelişiminde tüm risk faktörlerinin değerlendirilmesi (Çoklu Cox regresyon testi)

Risk Faktörleri	P	RR	CI
Yaş	<0.0001	1.8	1.05-2.1
1. derece aile hikayesi	<0.0001	8.6	3.8-19.8
2. derece aile hikayesi	<0.0001	6.6	3.1-14
Nulliparite	<0.0001	4.1	1.9-9.4
Emzirmeme	0.001	3.8	1.8-8.8
İlk menarş yaşı	NS	1	0.86-1.2
Menapoz yaşı	NS	0.9	0.91-1.1

RR; relative ratio (göreceli risk), CI; confidence interval (güven aralığı), * istatistiksel anlamlı değer

Tablo 5: Grup 1 ve Grup 2'de doğum yapma hikayesi bulunan hastalarda 5 yıllık meme kanseri gelişiminde risk faktörlerinin değerlendirilmesi (Çoklu Cox regresyon testi)

Risk Faktörleri	P	RR	CI
Yaş	<0.0001	1.9	1.05-2.1
1. derece aile hikayesi	<0.0001	8.9	3.5-22.4
2. derece aile hikayesi	<0.0001	7.4	3.4-17.4
İlk doğum yaşı	NS	1	0.95-1.12
Doğum sayısı	NS	1.1	0.84-1.6
Emzirme süresi	NS	0.9	0.98-1
İlk menarş yaşı	NS	1.1	0.88-1.4
Menapoz yaşı	NS	0.8	0.98-1.32

RR; relative ratio (göreceli risk), CI; confidence interval (güven aralığı)

Tablo 6: Beş yıllık takipte meme kanseri gelişmeyen hasta grubu (Grup 3) ile ilk başvuru da meme kanseri tanısı konan hastaların (Grup 4) risk faktörlerinin gruplara göre dağılımı ve karşılaştırılması (Student's t ve Ki-Kare testleri)

Risk Faktörleri	Grup 3 (n=896)	Grup 4 (n=630)	P
Yaş	46.6±8.1	51.1±11.7	<0.0001
1. derece aile hikayesi	%5.5 (n=49)	%9.2 (n=58)	<0.0001
2. derece aile hikayesi	%5.6 (n=50)	%10.9 (n=69)	0.005
Nulliparite	%10 (n=90)	%13.2 (n=83)	0.058
Doğum sayısı	2.3±1	2±1	<0.0001
İlk doğum yaşı	22.9±3.7	25±4.5	<0.0001
İlk menarş yaşı	13.2±1.4	12.9±1.3	<0.0001
Menapoz yaşı	48.6±4.7	50.9±3.5	<0.0001
Emzirme varlığı	%84 (n=753)	%78 (n=492)	0.002
Emzirme süresi(ay)	20.3±15.2	16±14.4	<0.0001

±; standart sapma

Tablo 7: Beş yıllık takipte meme kanseri gelişmemiş hastalar ile (Grup 3), meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların (Grup 4) tüm risk faktörlerinin değerlendirilmesi (çoklu lojistik regresyon testi)

Risk Faktörleri	P	OR	CI
Yaş	<0.0001	1.5	1.04-2.06
1. derece aile hikayesi	<0.0001	4.3	3-6.2
2. derece aile hikayesi	<0.0001	1.8	1.3-2.5
Nulliparite	0.01	1.7	1.1-2.5
Emzirmeme	0.01	1.5	1-2.1
İlk menarş yaşı	NS	0.9	0.87-1
Menapoz yaşı	NS	1.1	1-1.3

OR; odds oranı, CI; confidence interval (güven aralığı)

Grup 1 ve 2'yi oluşturan 944 hastadan, takipte meme kanseri tanısı almış olan 48 hasta çıkarıldıktan sonra geride kalan, tüm bireysel risk analizleri yapılmış, 5 yıllık takip süresinde meme kanseri gelişmemiş 896 hasta ile Grup 3, 1985-2007 yılları arasında Kliniğimizde meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve risk faktörleri retrospektif olarak değerlendirilen 630 hasta ile de Grup 4 oluşturuldu. Her iki grubun risk faktörleri karşılaştırıldığında; meme kanserli hastaları içeren Grup 4'de yaşın, menopoz yaşının daha ileri, 1. derece 2. derece akrabalarda meme kanseri varlığının, doğum sayısının, emzirme varlığının ve süresinin daha fazla, ilk doğum yaşı, ilk menarş yaşının ise istatistiksel anlamlı daha düşük olduğunu gördük

($p<0.05$) (Tablo 6). Her iki grupta meme kanseri gelişiminde risk faktörlerinin etkisi çoklu lojistik regresyon testi ile değerlendirildiğinde ise, sırası ile 1. derece yakınlarında meme kanseri hikayesi, 2. derece yakınlarında meme kanseri hikayesi, nulliparite, emzirmeme ve yaş anlamlı bulunan risk faktörleri olurken, menarş yaşı ve menopoz yaşı ile kanser riski arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 7). Bu sonuçların ışığı altında sadece doğum yapan hastaların risk analizi yapıldığında, ki Grup 3'te 806, Grup 4'te ise 547 hastada doğum yapma hikayesi vardı, yine sırası ile 1. derece yakınlarında meme kanseri hikayesi ($p<0.0001$, OR=5.6, CI=3.8-8.4), 2. derece yakınlarında meme kanseri hikayesi ($p<0.001$, OR=1.8, CI=1.2-2.5)

ve yaş ($p<0.0001$, OR=1, CI=1-1.6) istatistiksel anlamlı risk faktörleri olarak bulundu.

Tartışma

Meme kanseri, yüksek görülme sıklığı ile kadınların korkulu rüyası haline gelen bir hastalık olmuştur. Bu konuda toplum bilinçlendikçe, daha fazla kadın hiçbir şikayeti olmadan da belirli aralıklarla meme kontrollerini yaptırmaya başlamıştır. Erken evrelerde tanı konulduğu zaman küratif tedavinin mümkün olması, yüksek risk grubu kadınlarda koruyucu bazı tedavi yöntemlerinin önerilebilmesi, bu hastalıkta taramaların ve yüksek risk grubu hastaların belirlenmesinin önemini de artırmıştır. Risk belirlemede değişik araçlar geliştirilmiş ve bunların içinde Gail modeli sık kullanılan bir risk belirleme aracı olmuştur. Bu çalışma, Gail modelinin meme kanseri gelişimi açısından, bireysel risk hesaplanmasında Türk toplumu için güvenilir bir model olup olmadığını saptamak ve toplumumuzdaki diğer risk faktörlerini de belirlemek amacı ile planlanmıştır. Böylece, meme muayenesi için gelen hastalara, uygun kriterleri taşıyor olması şartı ile, meme kanseri için ne düzeyde risk taşıdığını çok kısa sürede hesaplayarak söylemek ve hastanın daha sonraki takip ve tedavisini de bu doğrultuda düzenlemek mümkün olacaktır. Burada temel konu meme kanseri gelişme riski yüksek olan hastaların belirlenmesidir. Ancak riski belirleyen çok sayıda faktör olması ve bu faktörlerin değişik kombinasyonlarının kişide bulunma ihtimali, risk hesaplamasını güçleştiren nedenlerdir. Saptanan risk, verilerin ileriye dönük, ya da geriye dönük olgu kontrollü bir çalışmadan alınmasına göre, göreceli risk (RR) ya da Odds oranı (OR) olarak verilir. Risk faktörü olarak spesifik bir özellik için, göreceli risk ya da olasılık oranı verilirken, bu rakamın 1'den büyük olması, o özelliğe sahip kişilerde meme kanseri gelişme riskinin o oran-

da fazla olduğunu gösterir, örneğin bir özellik için risk faktörü 1.7 olarak belirlenmişse, o özelliğe sahip kadınlarda meme kanseri gelişme riski 1.7 kat daha fazladır. Ancak klinik uygulamada, kadınlar kendilerinde meme kanseri gelişip gelişmeyeceğini ve bu şansın ne kadar olduğunu öğrenmek isterler. Daha da anlamlı bir açıklama ise, hastaya belirli bir zaman diliminde kendisinde meme kanseri gelişme riskini söylemektir (10). Şimdiye kadar yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile meme kanseri gelişme riskini artıran birçok iç ve dış faktör belirlenmiştir. İç, yani kişinin kendinde mevcut olan risk faktörleri olarak endojen hormonal faktörler, ailesel ve genetik yatkınlık ve patolojik olarak yüksek risk taşıdığı bilinen benign meme lezyonlarının varlığı sayılabilir (4). Dış faktörler ise, dış hormonal faktörler, kişinin yaşadığı bölge, maruz kalınan dış etkenler ve beslenmedir. Göreceli riski 4'ün üzerinde bulunan faktörler, meme kanseri gelişmesi açısından yüksek risk faktörleri olarak kabul edilir, 2-4 arası orta derecede risk, 1-2 arası ise düşük risk taşıyan faktörleri tanımlar. Ancak, bireyde hangi risk düzeyinin o kişiyi yüksek risk altında tanımlamak için yeterli olduğu ve hangi risk düzeyinde kişiye meme kanserinden koruyucu tedavi yöntemlerinin önerilmesi gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır (3). Bizim çalışmamızda risk belirlemede kullandığımız Gail modeli, ABD'de Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) tarafınca Model 2 kullanılarak geliştirilen ve ülkede tüm sağlık çalışanlarına dağıtılan bir bilgisayar programıdır, internet üzerinden erişime de açık olan bu programda hasta verileri girildiğinde, program o hasta için 5 yıllık ve yaşam boyu meme kanseri gelişme riskini vermektedir (11). Programda sorulan sorular, kişinin yaşını, ilk adet yaşını, doğum yapılıp yapıldığını, yaptıysa ilk doğum yaşını,

1. derece akrabalarda meme kanseri hikayesini, meme biyopsisi hikayesini ve kişinin etnik yapısını içermektedir. Biz çalışmamızda, Gail modelinin Türk toplumu için risk belirlemede geçerli bir test olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeye çalışırken, bu model içinde yer almayan emzirme varlığı ve süresi, 2. derece akrabalarda aile hikayesi ve menapoz yaşı gibi diğer faktörleri de değerlendirdik.

Önce, özgeçmişinde meme biyopsisi olan ve patoloji sonucu benign non-proliferatif lezyon gelmiş hastalar, Gail modeli ile değerlendirildi ve 343 hastanın 75'i (%22), 1.66'nın üzerinde skor elde ederek yüksek riskli kabul edildi, bu hastalarda takip eden 5 yıl içerisinde meme kanseri gelişme oranının düşük riskli gruba göre 5 kat daha fazla olduğu saptandı. Daha sonra yine düzenli kontrolleri yapılmış olan ve özgeçmişinde meme biyopsisi hikayesi olmayan 601 hasta Gail modeli ile değerlendirildi ve 51'inin Gail modeline göre yüksek risk skoru aldığı belirlendi, bu grupta da yüksek riskli grupta 5 yıl içinde meme kanseri gelişme oranı 2.6 kat fazla bulundu. Bu sonuçlar, Gail modelinin Türk toplumunda da meme kanseri risk belirlemede güvenilir bir metod olarak kullanılabilirliği şeklinde yorumlandı.

Çalışmanın 2. aşamasında ise, Gail modeli hesaplamasında yer almayan diğer bilinen risk faktörleri de eklenecek, Türk toplumunda tüm risk faktörlerinin meme kanseri gelişmesi üzerine etkileri değerlendirildi. Bu amaçla takipte meme kanseri gelişen hastalar ile gelişmeyenler risk faktörleri açısından karşılaştırıldı, en önemli risk faktörü, olasılık oranını 8.6 kat artıran 1. derece akrabalarda meme kanseri hikayesi olarak belirlendi. Aile hikayesinin olması, meme kanseri için yaygın olarak bilinen ve kabul edilmiş bir risk faktörüdür. Annesi ya da kız kardeşinde meme kanseri olan 30 yaşında bir

kadında, 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme olasılığı %7-18 arasında bildirilmektedir (12,13). Aile hikayesi olan kadınlarda kümülatif meme kanseri gelişme riski nadiren %30'un üstüne çıkmaktadır (14). Yapılan 2 ayrı metaanalizde, 1. derece akrabalarda meme kanseri hikayesi varlığının, göreceli riski 1.8-2.1 kat artırdığı bildirilmiştir (15,16). Çalışmamızda ikinci derecede anlamlı bulunan risk faktörü de 6.6'lık RR değeri ile 2. derece akrabalarda meme kanseri hikayesinin varlığı oldu. Geriye dönük yaptığımız bu çalışmada, hastalarımızda BRCA 1 ve 2 mutasyon varlığının oranını değerlendirmemiz mümkün olmadı. Literatürde, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5-10'undan bu gen mutasyonunun sorumlu olduğu iddia edilmektedir (14). Bu gen mutasyonu olan kadınlarda, çalışmanın yapıldığı topluma göre değişiklik göstermekle beraber, yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %40-85 arasında bildirilmektedir (17-19). Aile hikayesi varlığının, meme kanseri gelişme riskini bu derece artırması, ülkemizde genetik çalışmanın önemini ortaya koymaktadır, yüksek maliyeti ve her yerde henüz bulunmaması, bu çalışmaların yapılmasına günümüzde olanak tanımasa da, çok yakın gelecekte bu testlerin daha rahat yapılabilir olması kaçınılmaz olacaktır.

Çalışmamızda önemli bulunan diğer risk faktörleri ise, ileri yaşa ilave olarak, doğum yapmamış olmak ve emzirmemek olarak belirlenmiştir. Yapılan birçok çalışmada, kişinin endojen hormonlarla karşı karşıya kalması ile meme kanseri gelişme riski arasında bir ilişki gösterilmiştir. Yaş arttıkça meme kanseri tanısı konma oranı da artmakta, hastalık menapoz sonrası dönemde öncesine göre daha fazla görülmektedir, bu veriler meme kanseri gelişiminde ovaryen aktivitenin rol oynadığını düşündürmektedir (20). Değişik çalışmalarda meme kanseri gelişimi ile erken menarş, geç

menapoz, doğum yapmama ve ilk doğumu ileri yaşta yapma arasında korelasyon gösterilmesi, östrojenin hastalık gelişimindeki rolünü desteklemiştir (21-23). Ovuluar siklusun sayısının artmasının riski artıran esas mekanizma olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda ise, 944 hastanın (Grup 1+2) 5 yıllık takibi sonrasında erken menarş ve geç menapoz ile meme kanseri gelişme riski arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu sonuç, hormonal faktörlerinde toplumlar arasında meme kanseri riski açısından farklılıklar gösterebileceğini düşündürmektedir, daha kesin konuşabilmek için ülkemizde de, çok hasta sayısı ile ileriye dönük çok merkezli çalışmaların planlanmasında fayda vardır. Çalışmamızın bu aşamasında risk faktörü olarak anlamlı bulunan doğum yapmama ve dolayısı ile emzirmeme faktörlerini elimine etmek amacı ile, her 2 grupta da sayıları çok fazla olmayan hiç doğum yapmamış kadınlar çıkarılmış ve sonra istatistiksel analiz tekrarlanmıştır, yine menarş yaşı, menapoz yaşı ve ayrıca ilk doğum yaşı, doğum sayısı, emzirme süresinin de meme kanseri açısından istatistiksel anlamlı risk faktörü olmadıkları sonucuna ulaşılmıştır. Karşılaşılan bu sonuçlar literatürde yer alan birçok çalışma ile çelişkili olması nedeniyle

önemlidir ve yukarıda da belirtildiği gibi daha fazla hasta sayıları ile daha geniş çalışmaların yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, 5 yıl sonunda meme kanseri gelişiminde etkili risk faktörlerinin ortaya konulması için değerlendirilen hasta sayıları arasında çok büyük farklılık olmasının da (896/48) sonuçları etkilemiş olabileceği, göz önüne alınarak, çalışmamızın 3. aşaması planlandı. Tüm bireysel risk analizleri yapılmış, en az 5 yıllık düzenli takipleri sonucu meme kanseri gelişmediği gösterilen 896 kadın ile, aynı klinikte meme kanseri nedeni ile ameliyat edilmiş 630 hastanın geriye dönük olarak tüm risk faktörleri çıkarılarak değerlendirildi. Her iki grup arasında çalışma kapsamında değerlendirilen tüm risk faktörleri karşılaştırıldığında aile hikayesi ile birlikte, erken menarş, geç menapoz, emzirmeme, ilk doğumu geç yaşta yapma gibi risk faktörlerinin meme kanserli hasta grubu için istatistiksel anlamlı olduğu görüldü. Bu sonuçlar, hormonal aktivitenin meme kanserindeki önemine dikkat çekmekle beraber, tüm risk faktörlerinin etkisinin birarada değerlendirildiği modelimiz ile elde olunan sonuçlar, daha önceki sonuçlarımız ile tam bir paralellik göstermiş, üstelik bu 2 grup içinde de doğum yapmamış hastalar çıkarılarak analiz tekrarlandığında da, sonuçlar

arasında ortaya çıkan paralellik hiç değişiklik göstermeden kalmıştır.

Sonuç

Yaptığımız çalışmanın sonucunda, Gail modelinin meme kanseri gelişimi açısından, bireysel risk hesaplanmasında güvenilir bir model olduğu görüldü; toplumumuzdaki risk faktörleri de belirlenmiştir. Sırası ile 1. derece yakınlarda meme kanseri hikayesi, 2. derece yakınlarda meme kanseri hikayesi, doğum yapmamış olma, emzirmeme ve yaş, meme kanseri gelişimi için anlamlı bulunan risk faktörleri olurken, menarş yaşı ve menapoz yaşı ile kanser riski arasında anlamlı ilişki yok gibi görülmektedir.

Ancak sadece doğum yapanlar değerlendirildiğinde ise, ilk doğum yaşı ve sayısı ile emzirme süresinin de, menarş yaşı ve menapoz yaşı gibi meme kanseri riskini artıran faktörler olmadığı şeklinde bir sonuca ulaşılmış ve bu çalışmanın sonucunda, Türk toplumunda meme kanseri gelişme riskini belirleyen başlıca faktörlerin ailesel ya da genetik faktörler olduğu, yaş ile meme kanseri gelişme riskinin belirlenmesinin arttığı, ancak hormonal faktörlerin literatürün aksine toplumumuzda anlamlı bir risk artışına sebep olmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ries L, Eisner M, Kosary C, et al. SEER cancer statistics review, 1973-1999. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2002.
2. Phillips KA, Glendon G, Knight JA. Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med*, 1999; 340: 141-144.
3. Tchou J, Morrow M. Overview of clinical risk assessment. In: *Managing breast cancer*. (Eds) Morrow M, Jordan C. BC Decker Inc, Hamilton, London, 2003.
4. Morrow M. Identification of the woman at risk for breast cancer: problem solved? *Recent Results Cancer Res*, 1999; 151: 85-95.
5. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*, 1989; 81: 1879-1886.
6. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91: 1541-1548.
7. Bondy ML, Lustbader ED, Halabi S, et al. Validation of a breast cancer risk assessment model in woman with a positive family history. *J Natl Cancer Inst*, 1994; 86: 620-625.
8. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, et al. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 1994; 86: 600-607.
9. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al. Validation of the Gail et al model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst*, 2001; 93: 358-366.
10. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91: 1829-1846.
11. Breast cancer risk assessment tool for health care providers. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1998.
12. Henderson IC. What can a woman do about her risk of dying from breast cancer? *Current Problems in Cancer*, 1990; 14: 161-230.
13. Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. *Cancer*, 1985; 56: 383-387.
14. Bilimoria MM, Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer; evaluation and management strategies. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 1995; 45: 263-278.

Summary:

Gail model for determination of the risk factors of breast cancer

Purpose: The aim of the presented study was to determine the hormonal and familial risk factors that might play a role in development of breast cancer in Turkish population and to evaluate the reliability of Gail Model in our society.

Materials and Methods: Patients over 35 years old and in whom all breast cancer risk factors are known were selected as the study group, among them; patients who had breast biopsy at least 5 years ago with a diagnosis of non-proliferative lesion was called as Group 1; control patients as Group 2; patients in Group 1 and 2 who were free of breast cancer at the end of the 5 years follow up were called as Group 3; and the patients who had been operated for breast cancer were named as Group 4. Individual risk of breast cancer was calculated for 5 years by Gail Model for the patients in Group 1 and 2, and the patients in whom breast cancer developed during this time period were determined within these groups. Besides, for the determination of the risk factors in development of breast cancer in Turkish Society, all known risk factors of the patients in Group 3 and 4 were evaluated with the multiple regression test.

Results: In Group 1 (n=343), breast cancer developed in the 2.6% of low-risk patients according to Gail Model, while the rate was 12% in high-risk patients (RR=5). In Group 2 (n=601), breast cancer developed in 4.7% of the low-risk patients, and the corresponding rate was 11.7% in high-risk group (RR=2.6). After evaluation of all the risk factors of Group 3 (n=896) and Group 4 (n=630), risk factors which were found to be significant were the first degree family history for breast cancer; second degree family history for breast cancer, nulliparity, nonbreast-feeding and age ($p<0.05$).

Conclusions: It is found that Gail Model is a reliable model in calculation of individual risk for development of a breast cancer for Turkish Society. It has come to a decision that the main risk factors that determine the risk of a breast cancer development in Turkish Society are familial or genetic factors rather than the hormonal ones, and with the increasing age risk of breast cancer development increases evidently.

Key Words: Breast cancer, Gail Model, risk factors

15. Pharaoh PD, Day NE, Duffy SE, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systemic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 1997; 71: 800-809.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer; a collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101896 women without the disease. *Lancet*, 2001; 358: 1389-1399.
17. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Genetic predisposition to breast cancer; a surgical perspective. *Br J Surg*, 2000; 87: 149-162.
18. Bowcock AM. Breast cancer genes. *Breast Journal* 1997; 3(Suppl): 1-6.
19. Statement of the American Society of Clinical Oncology. Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin On*, 1996; 14: 1730-1736.
20. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award lecture. *Cancer Res*, 1988; 48: 246-253.
21. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J, et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk. *Int J Cancer*, 1982; 29: 13-16.
22. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 1972; 48: 605-613.
23. MacMahon B, Cole P, Lin TM, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ*, 1970; 43: 209-221.

KATKIDA BULUNANLAR:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Feza Y. Karakayalı

Verilerin elde edilmesi:

Sema Pehlivan, Şinasi Sevmiş

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Feza Y. Karakayalı, Yahya Ekici

Yazının kaleme alınması:

Feza Y. Karakayalı, Gökhan Moray

İstatistiksel değerlendirme:

Zübeyde Arat