



T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



**AFYONKOCATEPE ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ
HASTALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Sümeyra Alan YALIM

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mükremin UYSAL**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ONKOLOJİ KLİNİĞİ**

AFYONKARAHİSAR 2016

**AFYONKOCATEPE ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ
HASTALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Sümevra Alan YALIM

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mükremin UYSAL**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ONKOLOJİ BİLİM DALI**

AFYONKARAHİSAR 2016

**AFYONKOCATEPE ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ
HASTALARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Sümeyra Alan YALIM

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mükremin Uysal

AFYONKARAHİSAR 2016

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Afyonkocatepe Üniversitesi Onkoloji Kliniği Hastalarının Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Sümeyra Alan YALIM

Tez Savunma Tarihi : 26.08.2016

Tez Kabul Tarihi : 26.08.2016

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mükremin UYSAL

İş bu çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI 'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç. Dr. Mükremin UYSAL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. M. Sena ULU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Murat KOÇER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

DEKAN

Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini hiç usanmadan benimle paylaşan, saygı ve sevgisiyle bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, desteğini bizlerden hiç esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mükremin UYSAL' a teşekkür ederim. Eğitime büyük katkı sağlayan, engin bilgi ve becerileri ile bizlere her zaman doğru yolu gösteren, İç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde tecrübelerinden birçok kez faydalandığım anabilim dalındaki tüm değerli hocalarıma, birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, anabilim dalı çalışanlarına teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tertemiz kalpleri ile bu günlere gelmem için birçok fedakarlık yapan, desteklerini benden hiç esirgemeyen, en zor anımda her zaman yanımda olan canım anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Ve son olarak hayat arkadaşlarım, canlarım, yaşama sevincim, gözyaşlarım, aldığım nefesim, kalbimin diğer sahipleri biricik eşim Zafer YALIM ve gözümün nuru Mehmet Çınar YALIM' a bana verdikleri bu yaşama arzusu ve destekleri için ömrümün sonuna kadar minnettarım...

Arş. Gör. Dr. Sümeyra Alan YALIM
AFYONKARAHİSAR / 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER	2
SİMGE VE KISALTMALAR	3
TABLolar LİSTESİ	5
ŞEKİLLER LİSTESİ	6
I. GİRİŞ VE AMAÇ	7
II. GENEL BİLGİLER	8
2.1 KANSERİN TANIMI	8
2.2 KANSERİN EPİDEMİYOLOJİSİ	8
2.3 KANSER GENETİĞİ VE BİYOLOJİSİ	9
2.4 KANSER NEDENLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	12
2.5 KANSER HASTALIĞININ SEMPTOM VE BULGULARI	15
2.6 KANSERDE KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ.....	16
2.6 KANSER HASTALIĞINDA ERKEN TANI VE TARAMA.....	18
2.7 KANSER TEDAVİSİ	20
2.7.1 Cerrahi.....	21
2.7.2 Radyoterapi.....	22
2.7.3 Kemoterapi.....	23
2.8 SIK GÖRÜLEN BAZI KANSER TÜRLERİ	26
2.8.1 Akciğer Kanseri.....	26
2.8.2 Meme Kanseri	29
2.8.3 Kolorektal Kanserler.....	31
2.8.4 Mide Kanseri	33
III. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA VE ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ:	36
IV. BULGULAR	37
V. TARTIŞMA	51
VI. ÖZET	62
VII. SUMMARY	64
VIII. KAYNAKLAR	66

SİMGE ve KISALTMALAR

%	Yüzde
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACS	Amerikan Kanser Derneği
AFP	Alfa-fetoprotein
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
APC	Adenomatöz Polipozis Coli
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
DCC	Deleted In Colon Cancer
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	Epidermal Growth Faktör Reseptörü
FISH	Fluorescence İn Situ Hybridizasyon
FIT	Gaitada İmmunkimyasal Test
HBV	Hepatit B Virüsü
HCC	Hepatosellüler Kanser
HCV	Hepatit C Virüsü
HPV	İnsan Papilloma Virüs
HR	Hormon Reseptörü
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı

İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
MÖ	Milattan Önce
MR	Manyetik Rezonans
MS	Milattan Sonra
NOS	Not Otherwise Specified
OR	Östrojen Reseptörü
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PR	Progesteron Reseptörü
SDNA	Dışkıda Deoksiribo Nükleik Asit
SPSS	Statistical Package For The Social Sciences
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
NETm	Nöroendokrin Tümör

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Kanser hücresinin belirleyici özellikleri	11
Tablo 2: Antikanser ilaçların klasik kategorizasyonu.....	24
Tablo 3: Akciğer kanserinin histolojik tipleri ve radyolojik-klinik bulguları.	28
Tablo 4: Tüm hastalar ve cinsiyete göre en sık görülen 10 kanser türü	39
Tablo 5: Meme kanseri hastalarında reseptör özellikleri	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hücre siklusu kontrol noktaları.....	12
Şekil 2: Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması	37
Şekil 3: Çalışmaya alınan tüm hastaların sigara içme oranları.....	38
Şekil 4: Çalışmaya alınan tüm hastaların metastaz özellikleri	40
Şekil 5: Tüm Akciğer kanseri hastalarının histolojik alt tipleri.....	41
Şekil 6: Akciğer kanseri hastalarında metastaz olan organların sıklığı	42
Şekil 7: Meme kanseri hastalarının histolojik alt tipleri	44
Şekil 8: Meme kanseri hastalarındaki metastaz olan organlar	45
Şekil 9: Meme kanseri hastalarının evreleri.....	46
Şekil 10: Mide kanseri hastalarının histolojik alt tipleri.....	47
Şekil 11: Overi kanseri hastalarının histolojik alt tipleri.....	48
Şekil 12: Endometrium kanseri hastalarının histolojik alt tipleri.....	49

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kansere bağlı ölümler, günümüzde kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kansere, morbidite ve mortaliteye neden olması dolayısıyla ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Kansere; türüne, hasta yaşına, cinsiyetine ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte, insidans hızı toplumda yüz binde 85 ile 350 arasında değişen bir hastalıktır. Dünyada 2002 yılında 10.9 milyon yeni kanser vakasının görüldüğü, 6.7 milyon hastanın kanser nedeniyle öldüğü ve 24.6 milyon kişinin kanserli olarak yaşamına devam etmekte olduğu saptanmıştır (2).

Kansere; hastalık yükü, öldürücülüğü ve insidans artış eğilimi ile hem dünya hem de ülkemiz için ciddi bir halk sağlığı konusu ve problemidir. Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin artmaya devam edeceği ve 2030 yılında 12 milyon ölümün kanser nedeniyle olacağı tahmin edilmektedir (3). Kansere sıklığının hızlı artışı, dünya çapında halk sağlığı ve sağlık sistemleri için bir kriz teşkil etmektedir. Birçok ülke için mühim bir sorun; gelecek yıllarda tanı konacak kanser hastalarının tümünü tedavi etmek, palyatif destek ve ölüm aşamasındaki bakım için yeterli ödenekleri sağlamak olacaktır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kanserin artan önemi maliyeti, erken teşhis ve tanıyı ön plana çıkarmaktadır (4).

Önümüzdeki yıllarda yaşlı nüfus oranının artmasına bağlı olarak kanser sayısının ve dolayısıyla kansere bağlı morbidite ve mortalitenin progresif olarak artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir (5,6). Kansere toplumdaki sıklığının bilinmesi, etyolojisinde rol oynayabilecek faktörlerin saptanması; meydana gelen kanserlerin erken tanısına, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Biz de çalışmamızda Afyonkarahisar ili ve çevresinde yaşayan, kansere tanısı almış bireylerin demografik değişkenleri ile kansere sıklığını ve özelliklerini incelemeyi planladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 Kanserin Tanımı

Kanser sözcüğü ilk kez Hipokrat tarafından (M.Ö. 460-375) yıllarında organizmanın şifa bulmayan yeni yapılanmaları için kullanılmıştır. Vücut yüzeyinde büyüyen ve genellikle ülser olan, kırmızı, sıcak, ağrılı, diğerlerinden farklı karakterde olup daha yavaş büyüyen şişliklere Hipokrat, “karkinos” ya da “karkinoma” tanımını kullanmıştır. Galen (M.S. 2. 129-216) ise yengece benzettiği görünümü nedeniyle bu oluşuma “kanser” adını vermiştir (7).

Kanser; canlıyı oluşturan hücrelerde oluşan genetik mutasyonlar sonucu, hücrenin yapı ve fonksiyon bakımından normalden farklılık göstererek, kontrolsüz bir biçimde çoğalması anlamına gelmektedir. Hızla çoğalmaya başlayan bu atipik hücreler bir yandan ait oldukları dokuda işlev bozukluklarına neden olurken öte yandan da diğer doku ve organlara da yayılmaktadırlar. Kanser, köken aldığı doku ya da organ hücresine göre çeşitli hastalık tabloları oluşturmaktadır. Bu nedenle de kanser tek ve özel bir hastalık olmayıp, köken aldığı hücreye göre, farklı özellikler gösteren bir hastalık grubudur (8).

Kanser gelişimi ile ilgili farklı teoriler olmakla birlikte hücreler karsinogenez sürecinde genetik değişikliklerin ve çevresel faktörlerin etkisiyle çok basamaklı bir süreç içinde bazı temel özellikler kazanır. Kanser hastalığının ortaya çıkabilmesi için tümör hücrelerinde mutlaka bulunması gereken özellikler başlıca otonomi (bağımsız çoğalabilme), kontrolsüz çoğalma, apoptozisin baskılanması, anjiyogenez, ölümsüzlük, invazyon ve metastaz yeteneğidir. Bu özelliklere sahip olan hücrelerin çoğalması sonucu kanser hastalığı ortaya çıkar (9).

2.2 Kanserin Epidemiyolojisi

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tahminlerine göre 2012 yılında 14,1 milyon yeni kanser vakası (non-melanom cilt kanseri hariç) meydana geldiği

belirlenmiştir. Yapılan tahminlerde 2030 yılı için yeni kanser vakalarının 28 milyona, kanser nedeniyle ölümlerin 13 milyon gibi korkulan rakamlara ulaşılmasından endişe edilmektedir (10).

Dünya çapında 2012 yılında en sık teşhis edilen 10 kanser türünün sırası şu şekildedir; akciğer (% 13), meme (% 12), kolon / rektum (% 10), prostat (% 8), mide (% 7), karaciğer (% 6), serviks (% 4), özefagus (% 3), mesane (% 3) ve non-Hodgkin lenfoma (% 3). Kansere bağlı ölümlerde ise en sık 5 kanser türü; akciğer (% 19), mide (% 9), karaciğer (% 9), kolon / rektum (% 9) ve meme (% 6) dır. Bu küresel tahminler spesifik kanser türleri için bölgesel olarak büyük farklılıklar gösterebilmektedir (11).

Sağlık Bakanlığı Kanselerle Savaş Daire Başkanlığı (2010) verilerine göre Türkiye’de erkeklerde kanser insidansı (1/100.000); akciğer kanseri 61.0, prostat kanseri 33.8, mesane kanseri 20.7, kolorektal kanserler 20.7, mide kanseri 16, kadınlarda; meme kanseri 38.6, tiroid kanseri 18.1, kolorektal kanserler 13.1, uterus kanseri 9.6, akciğer kanseri 8.0’dır. 2002 yılında ülkemizde kanserden ölümler tüm ölümlerin %12’sini oluşturmaktayken bu oran 2009’da %21’e çıkmıştır. Özellikle ortaya çıkışının önlenemediği, taramalarla ölümün yok edilemediği ve erken teşhis edildiğinde tedavinin yaşam kalitesine çok şey katabildiği kanser türlerini göz önüne alırsak korunmanın önemi artmaktadır (12).

2.3 Kanser Genetiği ve Biyolojisi

Kanser normal hücre gelişim süreçlerini düzenleyen genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanan bir hastalıktır. Genetik değişiklikler tümöre özgüdür ancak kansere sebep olan genlerin ortak özellikleri vardır. Kansere yol açan mutasyonlar iki tip gen içerir; birincisi mutasyona uğradığında tümör gelişimine yol açan onkogenler, diğeri ise tümör süpresör genler olarak bilinen tümör oluşumunu inhibe eden genlerdir. Onkogenler hücre çoğalma yollarının stimülasyonunda yer alan ve anormal olarak aktive olan normal hücre genleridir. Tümör süpresör genleri normalde hücre büyümesini baskılar ya da hücre farklılaşmaya aracılık eder (13).

Kanser hücrelerinde izlenen fonksiyonel değişikliklere hücrelerin genetik materyalinde meydana gelen bazı değişiklikler neden olur. Karsinogenez sürecindeki genetik değişiklikler genel olarak; genomik dayanıksızlık, kromozom kaybı, kromozomların yeniden düzenlenmesi veya insan kromozomlarının lokuslarına yabancı DNA dizilerinin (genellikle viral DNA dizileri) girmesi şeklinde özetlenebilir.

Genlerde izlenen değişikliklerin bir kısmı kalıtsal olabildiği gibi önemli bir kısmı ise çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Çevresel faktörler arasında ise radyasyonu, beslenme tarzı gibi kişisel alışkanlıkları, meslekle bağlantılı olarak bazı ajanlara sürekli maruz kalma durumundaki, örneğin akciğer kanserinde asbestoz, arsenik ilişkisi, lösemide benzen ilişkisi, kanser gelişimini saymak mümkündür (14,15).

Kanser hücrelerine bakıldığında birçok farklı özellik göstermektedir. Kanserler genelde tek bir normal hücrenin farklılaşması sonucunda meydana gelirler (kolonsal orjin). Normal hücrelerin en belirgin yanı sınırlı sayıda olan bölünme yetenekleridir. Kanser hücrelerinin ise sınırsız ve aşırı derecede hızlı bölünme özellikleriyle göze çarpmaktadır (immortalite). Ölümsüzlüğün en önemli unsuru kromozomum uç yapılarını oluşturan telomer adını alan yapılardır. Hücreler çoğalırken, normal hücrelerde telomerler kısalır ancak kanser özelliğine ulaşmış hücrelerde telomer yapısı yenilenebilir. Yapılan çalışmalarda bunu da telomeraz adlı enzimin yaptığı bulunmuştur. Böyle bir durumda da telomerlerin boyu normal hücredeki gibi kısalmayarak sabit kalır.

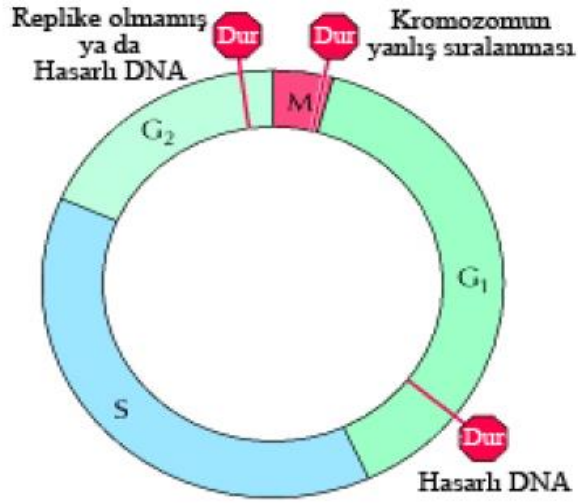
Genetik instabilite durumu, DNA tamirindeki sorunlardan kaynaklıdır ve kanser hücrelerinin homojen bir yapı olmasının önüne geçer. Kontakt inhibisyonun ve substratuma tutunarak büyüme özellikleri kanser hücrelerinde kaybolmuştur. Normal hücreler normalde yapıştığı substrata yapışamazlarsa bölünemezler. Proliferasyonun büyüme faktörlerinden ve nutrientlerden bağımsız olarak devamlı artışı söz konusudur. Normal hücrelerde karşılaşılmayan bir diğer durum ise metastazdır. Metastaz, hücre içi matrikse yapışmaktan sorumlu olan proteinlerin kaybı sonucu veya hücreler arasında gerçekleşen bozukluklar sonucunda meydana gelir (16). Kanser hücresinin bazı özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir (17).

Kanser Hücresinin Özellikleri
<ul style="list-style-type: none">- Proliferatif sinyalin sürekliliği- Büyüme baskılayıcılarının önlenebilmesi- İnvazyon ve metastaz aktivitesi- Ölümsüz çoğalabilme yeteneği- Anjiyogenezi uyarabilme- Hücre ölümüne dayanıklılık- Hücresel enerjinin arttırılabilmesi- Bağışıklık sisteminde kaçabilme

Tablo 1: Kanser hücresinin belirleyici özellikleri

Normalde hücreler proliferatif uyarılara bağlı olarak gereken durumlarda bölünürler. Kanserli hücrelerde ise mutasyonlar sonucunda normal hücrelerde görülen kontrollü büyüme süreci kaybolmuştur. Kanser hücrelerinde sıklıkla hücre döngüsünün düzenlenmesinde bir defekt söz konusudur. Hücre döngüsü biri G2/M geçişi, bir diğeri S fazına girmeden önceki geç G1 fazının da dahil olduğu noktada ve M kontrol noktasında olmak üzere farklı noktalarda denetlenir (8,15). (Şekil 1)

Bu denetim noktalarının her birinde, ilgili proteinlerce döngünün ilerlemesine veya durmasına karar verilmektedir. Bu kararların verilmesinin kontrolü, hedef proteinleri seçip fosforile eden bir enzim ailesinden olan protein kinazlar ve hücre döngüsünün işlerliğini kontrol eden siklin adlı proteinler tarafından yapılır (15).



Şekil 1: Hücre siklusu kontrol noktaları (18)

İlk kontrol noktası geç G₁ fazı olup hücrenin G₁ fazını terkedip S fazına geçebilmesi için DNA' nın hasarsız olması gerekmektedir. Aksi takdirde hasar onarılmaya kadar hücre bu kontrol noktasında durur. Hasar onarılamayacak boyutta ise birkaç saat alan G₁ noktasındaki bu durma p53'ün girmesiyle uzatılır (19). Kanser hücrelerindeki genetik bozukluğun en önemli nedeni, hücre döngüsünün kontrol noktalarının herhangi bir basamağında olan bozulmayı sağlayan mutasyonlardır.

Kanser dokusunda hızlı bir hücre çoğalması ve dokunun büyümesi söz konusudur. Kanser dokusunun büyümesinde belli başlı 4 ana mekanizma önemli rol oynamaktadır:

1. *Apoptosis* mekanizmasındaki problemler,
2. Hücre proliferasyonunu istenmeyen biçimde uyararak *genetik defektler*,
3. *Tümör baskılayıcı genler*deki bozukluklar ve
4. *Tümör anjiyogenezidir*.

2.4 Kanser Nedenleri ve Risk Faktörleri

Kanser oluşumunun birçok sebebi olabilir ve bunların hiçbiri hastalığın oluşması için gerekli ya da yeterli değildir. Örneğin, sigara içmek akciğer kanserinin majör etkenidir ancak hastalığın oluşması için ne gerekli ne de yeterlidir. Akciğer kanserlerinin

yaklaşık %10-15'i hiçbir zaman aktif sigara içenlerde oluşmaz ve uzun dönem sigara içicilerinin sadece %20'sinde akciğer kanseri gelişir (20).

Tüm dünyada en önemli erken ölüm nedenlerinden biri olan sigara, önlenabilir risk faktörleri arasında en başta gelmektedir. Sigara içenlerin yarısı sigaraya bağlı bir sağlık sorunu nedeniyle ölmektedir. Dünyada her yıl 5.4 milyon kişi sigaraya bağlı bir nedenle hayatını kaybetmektedir. Bu sayı her 6.5 saniyede bir kişinin ölmesi demektir. Ülkemizde de sigara içimi her yıl 110 bin dolayında kişinin ölmesine neden olmaktadır. Dünya genelinde gelişmekte olan ülkelerde tütün kullanımı, gelişmiş ülkelere göre, erkeklerde de kadınlara göre daha yüksektir (21).

Sigaraya maruz kalma ABD'de en sık kanser etkenidir. Sigara dumanı 4000'den fazla kimyasal madde içerir ve bunların en az 40'ının insanlar üzerinde, hayvanlar ya da her ikisi için karsinojenik olduğu bilinmektedir. Tüm sigara formları kansere sebep olabilir. Sigara dumanı dudak, oral kavite, nazal kavite, farenks, larenks, akciğer, özefagus, mide, kolorektum, pankreas, karaciğer, böbrek, mesane, uterus serviksi ve miyeloid lösemiye sebep olabilir. Biçok kanser oluşumunda etkisi bilinen sigara, önlenabilir risk faktörleri arasında en önemlisidir (20). Sigara içenler içmeyenlerle karşılaştırıldığında, akciğer kanserinden ölümler orta derecede bağımlı kişilerde on kat, yüksek derecede bağımlı kişilerde ise 15-25 kat artmaktadır. Sigaranın akciğerdeki kanser oluşturucu etkileri; hatalı replikasyon, mutasyon ve kanserojen aktive edici enzimlerin indüksiyonunu kapsamaktadır (22,23).

Kanser oluşumundan tek bir etken sorumlu değildir. Bazı çevresel faktörler de kanser oluşumuna yardımcı olabileceği gibi doğrudan kanser nedeni de olabilir. Ultraviyole radyasyon maruziyeti artmış deri kanseri riskiyle ilişkili çevresel risk faktörlerinden en önemlisidir. Genellikle öğle saatlerinde güneş ışığına maruz kalan insanlarda deri kanseri görülmektedir. Ozon tabakasındaki her %1'lik azalma ile birlikte deri kanseri insidansının %2 ile %4 arasında arttığı gösterilmektedir. Bunun dışında iyonize radyasyona maruz kalınması lösemi, meme kanseri ve tiroid kanseri de dâhil olmak üzere çeşitli neoplazmların oluşması riskini artırabilmektedir (20,24).

Kanser riskinin diğer önemli modifiye edilebilen belirleyicileri diyet alışkanlıkları, fiziksel inaktivite ve obezitedir. ABD’ de kanser ölümlerinin yaklaşık üçte biri besinsel faktörlere atfedilir. Obezite endometrium, böbrek, meme (postmenopozal kadınlarda) ve safra kesesi kanserleri ile ilişkilidir. Aşırı alkol tüketimi karaciğer kanserinin en önemli etkenlerinden birisidir. Bunun dışında orofarenks, larenks, özefagus kanserleri için de belirlenmiş bir risk faktörüdür. Orta düzeyde alkol alımı bile meme kanseri riskini artırır. Sigara ve alkol birlikte tüketildiğinde kanserin oluşma oranında önemli bir artış olduğu bulunmuştur. Alkol tek başına kanserden ölümlerin %5’inden sorumludur (20,25).

Dünya genelinde kanserlerin %15-20’sinin enfeksiyon yapıcı ajanlara atfedilebileceği tahmin edilmektedir. Ancak bu oran, gelişmekte olan ülkelerde (%26) gelişmiş ülkelere (%7.2) oranla daha yüksektir. Belirli enfeksiyon yapıcı ajanların tetiklediği yaygın kanserler arasında; insanlarda HBV ile hepatit C virüsü (HCV) ilişkilendirilebilen hepatoselüler karsinom, HPV ile ilişkili servikal kanserler, lenfomalar ve Epstein-Barr virüsü ile ilişkili diğer kanserler, insan T hücresi virüsü ile ilişkilendirilen lösemi, insan herpes virüsü 8 ile ilişkilendirilen kaposi sarkomu sayılabilir. Bunların dışında kansere neden olduğu bilinen tek bakteri olan Helicobacter pylori ile ilişkilendirilen gastrik kanser ve kanser riskini arttıran parazitik enfeksiyonlar arasında Schistosoma haematobium ile ilişkilendirilen mesane kanseri sayılabilir (4,20,26).

Bunların dışında birçok medikal ve terapötik müdahalenin doğrudan kimyasal ya da fiziksel karsinojenler olarak ya da dolaylı olarak immün yanıtları baskılayarak kanser riskini arttırdığı bulunmuştur. Alkile edici ajanlar ve kanser tedavisinde kullanılan diğer sitotoksik ajanlar radyasyon tedavisinde olduğu gibi sekonder bir malignensi gelişmesi için riski artırır. Hormon replasman tedavisi postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırır. Organ transplantasyonunda kullanılan immünsüpresif ilaçlar bazı lenfomalar (non-Hodgkin B-hücreli lenfomalar), kaposi sarkomu, malign melanom ve karaciğer kanseri riskini artırır. Tüm vücut bilgisayarlı tomografisi gibi tanısal prosedürlerin tekrarlayan kullanımı önemli ölçüde radyasyon maruziyetine sebep olur ancak bunun potansiyel uzun dönem sonuçları şaşırtıcı derecede az ilgi görmüştür (20).

2.5 Kanser Hastalığının Semptom ve Bulguları

Amerika’da ve diğer ülkelerde bugüne kadar yapılan çalışmalar, büyük çaplı sağlık eğitimi kampanyalarına rağmen, kanserin belirtileri konusundaki toplum farkındalığının yetersiz veya yanlış olduğunu göstermektedir. Bu konudaki bilgi seviyesinin özellikle düşük sosyo-ekonomik seviyedeki toplumlarda zayıf olduğu görülmektedir (27).

Pek çok kanser türü için hastalık erken safhalarda iken tedavinin araştırılması hayatta kalım açısından önemlidir. Başarılı erken tanı, kısmen kişilerin belirtileri erken fark etmelerine bağlıdır. Kansere karşı Avrupa kılavuzunda ‘kanserin yedi belirtisi’ ile ilgili bir liste yayınlanmış ve bu belirtilerden herhangi birinin fark edilmesi durumunda acilen tıbbi muayeneye gidilmesi tavsiye edilmiştir. Bu belirtiler; sertlik veya şişlikler, açıklanamayan kilo kaybı, bendeği veya siğildeki değişiklikler, tuvalet alışkanlığında değişme, beklenmedik kanama, hırıltılı öksürük, iyileşmeyen boğaz ağrısıdır (28).

Kanser hastaları, hastalığın kendisi ya da tedavisinin neden olduğu çok sayıda semptomu bir arada deneyimlerler. Semptom, “hasta tarafından algılanan stresörler ve stresörün kişi için anlamı” olarak tarif edilmektedir. Eş zamanlı görülen çok sayıdaki semptom, hastaların fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halini olumsuz etkileyerek, hastaların yaşam kalitelerinin azalmasına yol açmaktadır. Kanser belirtileri çok çeşitli olup, öncelikle hastalığın bulunduğu organa ve vücuttaki yayılım derecesine göre değişiklikler göstermektedir. Örneğin kalın barsak kanserlerinde; dışkılama alışkanlıklarında değişiklikler, kabızlık, ağrı, kanama gibi belirtiler, idrar yolları kanserlerinde; idrar yapmada güçlük, ağrı, idrardan kan gelmesi, akciğer kanserinde; göğüs ağrısı, kanlı balgam, öksürük gibi belirtiler olmaktadır. Ayrıca, aynı hastalık kişiden kişiye değişik belirtiler gösterebilmektedir. Kimi zaman da hastanın hiç yakınması yok iken kontrol muayenelerinde tesadüfen bulunmaktadır (25,28–30).

2.6 Kanserde Kullanılan Tanı Yöntemleri

Kanser hastalığında sadece bir yöntemle tanı koymak çoğu zaman mümkün olmadığı gibi farklı kanser türlerinde de farklı yöntemler öncelik kazanmaktadır. Tüm diğer hastalıklarda da olduğu gibi hangi şikayetlerin olduğu, bunların ne zaman başladığı, ne kadar sürdüğü gibi anamnez bilgileri, tanı koymanın ilk basamağıdır. Bu anamnez ile çoğu zaman kesin tanı mümkün olmayabilir. Ancak hızlı ve pratik olarak olası tanıları düşündürerek, hekime sonraki basamakta nasıl davranması, hangi tetkikleri yapması gerektiği konusunda yol göstericidir. İkinci basamak olarak da hastanın ayrıntılı muayenesi yapılmalıdır.

Kanser tanısında kullanılan testler çok farklılık göstermektedir. Örneğin hematolojik kanserlerde tam kan sayımı, periferik yayma ya da kemik iliği biyopsisinin önemi ve kullanımı çok sık iken, diğer kanser türlerinde o kadar sık kullanılmamaktadır. Ayrıca lösemi hastalarının tanı ve takiplerinde konvansiyonel sitogenetik ve fluorescence in situ hibridizasyon (FISH) metodları etkin olarak kullanılmaktadır (31).

Bir başka kanser türü olan akciğer kanseri tanısında uygulanacak tanı yönteminin seçimi primer tümörün tipi, lokalizasyonu, boyutu, metastazların varlığı ve hastanın genel durumu ile ilgilidir. Genel olarak uygulanan tanısız işlemler: semptom ve bulgular, fizik muayene, balgam sitolojisi, radyolojik görünüm, bronkoskopi, sintigrafik bulgular, transtorasik iğne aspirasyonu, torsentez, torakoskopi ve mediastinoskopi gibi invaziv ve non-invaziv girişimlerden oluşur (32).

Bunların yanında bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi ve manyetik rezonans (MR) inceleme akciğer kanserli hastaların tanı, evreleme ve takibinde kullanılan konvansiyonel görüntüleme yöntemleridir. Transbronşiyal ve transtrakeal iğne biyopsileri, endobronşiyal-endoözofajiyal ultrasonografik lenf nodu biyopsisi, servikal mediastinoskopi, mediastinotomi ve video yardımcı torakoskopi mediastinal lenf nodu evrelemesinde sık kullanılan girişimsel işlemlerdir. Öte yandan, son yıllarda tümör

metabolizmasını değerlendirmeye olanak tanıyan pozitron emisyon tomografisinin (PET) kanserli olguların evrelemesinde kullanımını da giderek artmaktadır. (33).

Meme kanseri şüphesi olan hastanın değerlendirilmesinde, özellikle ele gelen kitlesi olan 40 yaş üstü kadında, üçlü test son 30 yıldır yaygın olarak kullanılmakta olup, tanısal testler içinde en iyi kombinasyon olarak kabul görmektedir. Bu test üç parametrenin korelasyonu temeline dayanır. Bunlar; fizik muayene, mamografi, ince iğne aspirasyon biyopsisidir (İİAB) (34,35).

Diğer radyolojik teşhis metodlarına karşın endoskopik tetkinin kolorektal kanserlerde kullanımını daha fazladır. En önemli üstünlüğü; biyopsi alma, tanıyı doğrulama ve gereğinde tedaviyi aynı anda gerçekleştirmesidir. Girişimsel bir işlem olması ve işlem zorlukları ise dezavantajdır (36).

Ayrıca tanıda kullanılan tümör belirteçleri farklı biyolojik sıvı veya dokulardan salınabilen, malignitenin varlığını gösterebilen maddelerdir ve sıklıkla kullanılır. Bunlar farklı kanser türlerine ve bölgelerine özgü belirteçlerdir. Örneğin; karsinoembriyonik antijen (CEA) gastrointestinal sistem malignitelerinde en sık çalışılan markerlerden biridir. Mide kanseri ile yapılan önceki çalışmalarda preoperatif CEA değerinin prognostik önemi ileri sürülmekle birlikte, mide kanserli hastalarda serum CEA seviyesinin düşük sensitivitesinin olması onun klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Gastrointestinal tümörler de sıkça yükselebilen bir diğer tümör belirteci olan CA 19-9 antijeni yüksek serum seviyeleri pankreas başta olmak üzere, gastrointestinal sistem malignitelerinde gözlenir. Bir diğer belirteç olan alfa-fetoprotein (AFP) serum seviyeleri, kronik karaciğer hastalarında hepatosellüler kanser (HCC) taraması için oldukça sık kullanılır (37).

Bunların yanı sıra tanısal biyopsinin tüm tümörü temsil etmesi ve tedavi başlatmadan önce uygun araştırmaların (özel boyamalar, akım sitometri, sitogenetik inceleme, hormon reseptör varlığı gibi) yapılması çok önemlidir. Bazı kanser bölgelerinde örneğin kolon gibi, tedavi seçiminde büyük önemi olan moleküler tümör özellikleri (mutant ras onkogen varlığı veya yokluğu gibi) içerebilen baskın bir histoloji

vardır. Diğer bazı kanser bölgeleri için ise örneğin akciğer kanseri için; küçük hücreli olup olmaması tedavi için kritik önem taşımaktadır. Meme kanseri için ise tedavi seçimini etkileyebilen birçok değişken faktör; histolojik tipi, tümörün evresi, östrojen-progesteron reseptör proteini varlığı ya da yokluğu ve HER2/neu aşırı ekspresyonunun varlığı gibi tanısal durumlar büyük önem taşımaktadır (38).

2.6 Kanser Hastalığında Erken Tanı ve Tarama

Kanser başlığı altında toplanan her bir hastalık kendine göre özellikler taşımaktadır. Her bir kanser tipinin kendine göre etyolojisi, risk faktörleri, tanı ve tedavi yöntemleri vardır. Bu nedenle, erken tanı ve tarama stratejileri de kimi kanserde önerilmekte, kimi kanserde önerilmemektedir.

Kanserlerde tanı önemli bir koruyucu yöntem olmakla birlikte, günümüzde bütün kanserlerde erken tanı olanağı yoktur. Tarama programlarına dâhil edilecek kanserler, görülüş sıklığı ve öldürücülüğü nedeniyle toplum için yük oluşturacak kanserler olmalıdır. Ayrıca uygun bir tarama testinin varlığı, bu testin toplum tarafından kabul edilebilirliği ve güvenilirliği önemlidir. Erken tanının mümkün olduğu kanserler arasında meme kanseri, serviks kanseri, kolorektal kanserler sayılabilir. Ülkemizde aktif kanser kayıt merkezlerinden elde edilen kayıtlar ve sağlık sistemi içerisinde yer alan mevcut insan kaynakları göz önüne alındığında, ülkemiz açısından sorun olan kanserlerden kadınlarda meme ve serviks kanserlerinin, kadın ve erkeklerde kolorektal kanserlerin toplumsal tarama programına dâhil edilmesi kararlaştırılmıştır. İlk olarak Temmuz 2004'te 'Kadınlarda Meme Kanseri Tarama İçin Ulusal Standartlar' yayınlanmıştır. Daha sonra Aralık 2009'da 'Serviks Kanseri Tarama İçin Ulusal Standartlar' ve yine 2009 yılında 'Kolorektal Kanserler İçin Ulusal Tarama Standartları' yayınlanmıştır. Halen bu üç kanser türüne yönelik tarama faaliyetleri ülke genelinde sürdürülmektedir (39).

Tanı konulduğunda akciğer kanserli olguların büyük bir kısmı ortalama %80'i (evre III, IV) ileri evrededir. Genellikle metastazını yapmış olup inoperabl haldedir. Risk grubu olgularda, erken tanı amacı ile akciğer grafisi ve balgam sitolojisi kullanarak taramalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda kontrol grubuna göre daha fazla sayıda olguda

akciğer kanseri tanısı konmasına karşın mortalite oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle tarama amacı ile önerilmemektedir (32).

Meme kanseri gün geçtikçe ağırlığı artan bir sağlık sorunudur. Batı ülkelerinde yaşamı boyunca her 8-9 kadından birisi meme kanserine yakalanmaktadır. Meme kanserinin sık görülmesi, sıklığının giderek artması, erken evrelerde tedavi edilebilir olması, erken evrelerde günümüz koşullarında tanınmasının olanaklı olması, meme kanserinin önemini artırmaktadır. Meme kanseri açısından ek risk faktörü olmayan bir kadın 30-35 yaşlarında ilk defa bir doktor tarafından değerlendirilmelidir. Fizik muayenede kuşkulu bir lezyon yoksa görüntüleme yöntemlerine başvurmak için bir neden yoktur. Bu karşılaşmada hastaya kendi kendisini muayene etmesi öğretilmelidir. Kırk yaşından sonra, tüm kadınlara yılda bir kez mamografik kontrol ve meme muayenesi gerekir. Ailede meme kanseri öyküsü olan ya da daha önce yapılan biyopsilerinde proliferatif lezyonlar saptanan kadınlar 40 yaşından daha önce rutin doktor kontrolüne alınmalıdırlar (40).

Kolorektal kanser taramasında Amerikan kanser derneği (ACS) 50 yaşında başlayarak tüm bireylerin mümkünse birincisi olmak üzere aşağıda verilen 2 test planını izlemeyi önermektedir;

1. Polip ve Kanser tanısı için kullanılan testler

- Flexible sigmoidoskopi her 5 yılda *, ya da
- Kolonoskopi 10 yılda bir, ya da
- Çift kontrast baryumlu enema her 5 yılda *, ya da
- BT Kolonografi (sanal kolonoskopi) her 5 yılda *

2. Sıklıkla Kanser tanısını koyan testler

- Gaitada gizli kan her yıl**, ya da
- Gaitada immunkimyasal test (FIT) her yıl**, ya da
- Dışkıda DNA (sDNA) testi her 3 yılda*

* Eğer test pozitif ise, kolonoskopi yapılmalıdır.

** Birden fazla evde dışkı testi kullanılmalıdır. Hastanede yapılan bir test yeterli değildir. Test pozitif ise kolonoskopi yapılması önerilmektedir.

Amerikan kanser derneği serviks kanseri taramasının 21 yaşında başlamasını, 21-29 yaş arasındaki bayanlarda her 3 yılda bir Pap smear testinin uygulanmasını ve anormal sonuç çıkmadığı sürece insan papilloma virüs (HPV) testinin uygulanmamasını önerilmektedir. Yaş 30-65 arasında ise Pap testi ile birlikte HPV testi her 5 yılda 1 uygulanması tercih edilen yaklaşım olmakla birlikte ancak sadece 3 yılda 1 yalnızca Pap testinin sorun olmayacağını önermekte ve ayrıca HPV'ye karşı aşılanmış bireylerin kendi yaş grubu önerilerine uymasını önermektedir.

Bu kanser türleri dışında ACS yüksek riskli hastalar dışında endometrium, prostat ve akciğer kanseri taraması önermemektedir. Akciğer kanseri için; sigara içmenin vermiş olduğu yüksek kanser riski olanlarda; 55-74 yaş arası, sağlıklı, en azından 30 paket/yıl sigara içme öyküsü olan aktif sigara içenler ya da son 15 yıl içinde sigarayı bırakan hastalarda düşük doz göğüs BT ile tarama uygulanmasının doğru olacağı bildirilmiştir (41).

2.7 Kanser Tedavisi

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, invazif nitelik kazanması ve metastaz yapması ile kendini gösteren ve halen gelişmiş ölkelerin ölüm istatistiklerinde kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan öldürücü bir hastalıktır. Genel olarak bakıldığında erişkin kanser hastalarında sağkalım 1960'larda %39 iken bu oran 1990'larda %60'a ulaşmıştır. Sağkalım oranlarında görölen bu artış, kombine tedavi yaklaşımının bir sonucudur. Günümüzde kanser tedavisi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin kombinasyonu şeklinde uygulanmaktadır. İlkinde amaç tümörlü doku veya organın uzaklaştırılması, son ikisinde ise kanser hücrelerinin öldürölmesidir (42).

Dünyada her yıl milyonlarca insana kanser tanısı konulmakta, ve bu hastaların yarısından fazlası kanser nedeniyle kaybedilmektedir. Gelişmelere rağmen kanser, hasta ve yakınları için, tanısından itibaren tedavi süresince, ya da ölüm anı ve sonrasında yas sürecine kadar uzanan, fiziksel, psikososyal ve ruhani, birçok zorluğu içinde barındıran bir süreç olmaya devam etmektedir. Kanser tedavisinde de amaç, tüm diğer hastalıklarda olduğu gibi hastalığın tümüyle ortadan kaldırılması veya yaşam süresinin uzatılmasıdır.

Tedavide yol alınmış olmasına rağmen, ne yazık ki bu amaçlar her zaman mümkün olamamaktadır. Tıp alanındaki gelişmeler sonucunda, bazı kanser olgularında, tedavi şansı yakalanmış, diğerlerinde ise yaşam süresi uzatılarak kanser kronik bir süreç kazanmıştır. Tedavi edici yaklaşımların mümkün olmadığı durumlarda, hastanın sıkıntısını azaltıp, yaşam kalitesini artırmaya yönelik iyileştirici yaklaşımlar uygulanır (43).

2.7.1 Cerrahi

Eski zamanlardan beri kullanılan bir yöntem olan cerrahi, günümüzde kanserden iyileşen hastaların önemli kısmında (%75-80) ilk tedavi olarak yerini korumaktadır. Cerrahi; kanser teşhisinde biyopsi amacıyla, kanser aşamalarının belirlenmesinde, kanser tedavisinde, kanser gelişimini önlemek amacıyla (yüksek riskli genetik yatkınlık ve kronik inflamatuvar durumlarda), rehabilitasyon ve palyatif amaçlarla kullanılmaktadır. Kanser cerrahisinin kullanım alanlarına bakıldığında;

- **Tanısal cerrahi;** Kanser kesin tanısı için kanserli dokudan örnek alınmaktadır. Kanser cinsi ve yaygınlığına göre hastalığın bulunduğu bölgeden ya sadece biyopsi alınmakta ya da kanserli dokunun tümü çıkarılmaktadır.
- **Önleyici cerrahi;** ‘Kanser öncesi lezyonlar’ olarak bilinen ve kendisi kanser olmadığı halde mutlaka kansere dönüşeceği bilinen dokuların çıkarılmasıdır.
- **Küratif cerrahi;** Kanserli dokunun ve yayılma olasılığının yüksek olduğu komşu bölgelerin çıkarılmasıdır. Ancak birçok kanser türünde, kanserli dokular ameliyatla tamamen çıkarıldığı halde gösterilemeyen mikroskobik yayılımlar söz konusudur. Bu nedenle ilaç tedavisi ve radyoterapide çoğu zaman cerrahiye ek olarak gereklidir. Bunun dışında belirli durumlarda primer tümör kontrolü sağlandığında, tek bir metastaz rezeksiyonu uzun süreli sağkalım sağlayabilir. Örneğin kolorektal kanser için yapılan kolektomi ile tek karaciğer metastaz rezeksiyonu gibi. Adjuvan kemoterapi genellikle mikroskobik metastazların tedavisinde ameliyat sonrası verilir. Akciğer kanseri tedavisinde özellikle erken evrelerde cerrahi tedavi günümüzde en uygun yöntem olarak

kabul edilmektedir; çünkü uygulanan diğer tedavi yöntemlerine göre en uzun sağkalım sağlamaktadır (44).

- **Palyatif cerrahi;** İlerlemiş kanser vakalarında hastalığın acil sorun yaratan bazı bulgularını düzeltmek, tıkaçıcı bir lezyonu bypass etmek ve yaşamı uzatmak amacı ile yapılmaktadır (28,38).

2.7.2 Radyoterapi

Kanser tedavisinde, cerrahi ve kemoterapi yanında radyoterapi de oldukça sık kullanılmaktadır. Genel olarak kanserli hastaların %50-60'ının hastalıklarının seyrinde, küratif veya palyatif amaçla, radyoterapiye ihtiyaç duydukları bilinmektedir. Bu uygulamaların yaklaşık yarısı lokal ileri evre ve/veya metastatik hastalarda uygulanmakta olup amaç semptom kontrolü, yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin uzatılmasıdır. Seçilecek olan radyoterapi şekil, doz ve yoğunluğunun belirlenmesinde; kanserin tipi, evresi, beklenen yaşam süresi, hastanın performans statüsü, teknik olanaklar, personel yeterliliği gibi pek çok faktör göz önünde bulundurulur.

Kemik metastazına bağlı ağrı, kanser hastalarının yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Radyoterapinin kemik metastazına bağlı ağrının önlenmesinde ve iskelet çatının korunmasında önemli bir yeri mevcuttur. Bu konuda hem eksternal ışın tedavisi hem de sistemik radyonüklid uygulamalarının etkinliği gösterilmiştir. Metastatik spinal kord kompresyonunun tedavisinde radyoterapi, genel olarak birinci tedavi seçeneğidir. Ancak standart bir radyoterapi protokolü olmayıp, uygulanacak doz ve fraksiyon konusunda tam bir görüş birliği yoktur (43).

Kanser tedavisinde kullanılan radyoterapinin ana ilkesi kanserli hücrelerin tahrip edilmesi için iyonize radyasyonun kullanılmasıdır. Günümüzde birçok kanserin tedavisinde radyoterapi kullanılmaktadır. Her ne kadar tedavide güvenilirlikle kullanılsa da tüm tedavi alternatiflerinde olduğu gibi radyoterapinin de yan etkileri vardır. Radyoterapi yorgunluğa, bulantı, kusmaya neden olabilmekte ve bu nedenle iş gücünde azalma görülebilmektedir. Işın sahasında deri bölgesinde bir takım değişiklikler

gelişebilmektedir. Deride kıllarda dökülme, kuruma ve renk değişikliği en belirgin olanlarıdır. Tedavi sahası içerisine bağırsaklar ve mesane giriyorsa idrardan ve dışkıdan kan gelmesi, sık sık idrara çıkma ve ishal görülebilmektedir. Tedavi alanına giren sinirler de radyasyondan olumsuz etkilenebilir. Sinirlerin dağıldığı alanda his kaybı ve güçsüzlük olabilir. Radyasyon tedavisi öncesinde veya birlikte kemoterapi uygulanırsa hastanın kan değerlerinde düşmelere neden olabilir. Tüm bu yan etkilerin yanı sıra bireyde bu süreç içerisinde emosyonel stres görülebilir (45).

Hodgkin lenfoma ve meme kanseri nedeniyle radyoterapi uygulaması, ayrıca kemik iliği transplantı sonrası tüm vücut ışınlanması sonrası sekonder kanserlerin gelişebildiği ifade edilmiştir. Radyoterapi sonrası ortaya çıkan sekonder tümörler iki ayrı grupta incelenmelidirler. Birinci grup özellikle yüksek doz radyoterapiye maruz kalan sahalarda ortaya çıkan sarkomlar veya sarkomatoid tümörlerdir. İkinci grubu ise primer radyoterapi alanından uzak organ veya dokularda ortaya çıkan tümörler oluştururlar (46).

2.7.3 Kemoterapi

Modern kanser kemoterapisi çağı 1940'larda ilk klasik kemoterapötik ajanların elde edilmesiyle başlamıştır; 1940'ların başlarında ilk alkilleyici ajanlar, sonlarında ise ilk antimetabolitler üretilmiştir. 1950'lerde laboratuvarın dışına çıkılarak, antikanser ilaçlar keşfetmek amacıyla doğa araştırmalarına başlanmıştır. Mikroorganizmalar, sabit konumlu bitkiler ve deniz omurgasızları, çok çeşitli kimyasal savunma mekanizmaları geliştirerek evrildiğinden, bunlar arasından kimi maddelerin antikanser etkinlik gösterebileceği düşünülmüştür. Başta ABD tarafından, bu canlılardan sağlanan on binlerce ilaç 1950'lerden itibaren antikanser etkinlik yönünden taranmıştır. 1960'larda vinka alkaloidleri, 1970'lerde antikanser antibiyotikler ve 1990'larda taksanlar, doğa araştırmalarının meyvelerindedir. Bugün bu terapötik ajanların kullanıldığı kanser kemoterapisi, hastalığın tedavisinde cerrahi ve radyoterapi gibi lokal müdahalelere ilaveten, sistemik bir modalite olarak tıbbın hizmetindedir. Kemoterapötiklerin klasik sınıflaması tablo 2'de verilmiştir (7).

Sitotoksik kemoterapötikler <ul style="list-style-type: none">– Alkilleyici ajanlar– Antimetabolitler– Topoizomeraz inhibitörleri– Sitotoksik antibiyotikler/antrasiklinler– Antimikrotübüler
Hormonal terapötikler <ul style="list-style-type: none">– Steroidler– Antiöstrojenler– Antiandrojenler– Aromataz inhibitörleri
İmmunoterapötikler <ul style="list-style-type: none">– İnterferon– İnterlökin II– Aşılar– Moleküler hedef ajanlar

Tablo 2: Antikanser ilaçların klasik kategorizasyonu

Yirminci yüzyılın ilk yarısından bugüne dek kullanılan antikanser ilaçlar (antineoplastikler) için farklı kriterlere göre farklı kategorizasyonlar söz konusudur; örneğin, kimyasal yapılarına, elde edildikleri kaynaklara, etki mekanizmalarına ya da dokusal tahribat potansiyellerine göre sınıflandırılabilirler. Antikanser ilaçlar içinden sitotoksik kemoterapötikler (hücre zehirleyici kimyasal ilaçlar) hücre siklusunun belli ya da herhangi bir evresinde, birtakım hücre fonksiyonların ve böylece hücre bölünmesinin inhibisyonu, apoptotik ya da nekrotik hücre ölümü indüksiyonu gibi mekanizmalarla hücrelere zarar veren maddelerdir (47–49).

Kanserin aslında genetik temelli bir hastalık olduğunun ortaya konması ile birlikte özellikle hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan moleküler genetik süreçlerin aydınlatılmaya başlanması aynı zamanda bu hastalığa karşı yeni tedavi stratejilerinin de

geliştirilmesi sürecini beraberinde getirmiştir. Bu yeni tedavi stratejilerden bir tanesi de gen tedavisidir. Gen tedavisinin esas amacı, tedavi edici etkiyi yaratmak üzere genetik materyalin hücrelere transfer edilmesidir. Gen tedavisinin temel ilkesi “tamir etme” veya “yerine koyma”dır. Fonksiyonu bozulmuş hücresel genin ekspresyonunu değiştirme “tamir etme” ilkesini tanımlarken; fonksiyonunu kaybetmiş bir genin yeniden hücre içerisine yerleştirilmesi ise “yerine koyma” ilkesini tanımlamaktadır. Günümüzde gen tedavisi çalışmaları başlıca onkogen ekspresyonunu baskılamaya, eksik olan tümör baskılayıcı gen aktivitesini yerine koymaya, immün sistemi uyarmaya, tümör damar endotelini ortadan kaldırmaya ve dışarıdan verilen ilaçlara karşı tümör hücre duyarlılığını arttırmaya (intihar genleri) yönelik olarak yapılmaktadır (50,51).

Ağrı; kanserin en sık ve rahatsız edici semptomlarından bir tanesidir ve geçirilemeyen kanser ağrısı uluslararası bir sağlık problemi olarak bilinmektedir. Kanser ağrısı tedavisinde değişik tedavi yöntemleri ve seçenekleri mevcuttur. Kanser hastalarında ağrının en iyi yönetimi, sürekli eğitim, doktor, hasta ve aile arasında karşılıklı güvene dayanan yakın işbirliği ile mümkündür. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) analjezik merdiven tedavisine bağlı kalarak, multidisipliner bir yaklaşımla, uygun hasta için belirlenen, uygun analjezik ve adjuvanların, uygun oral dozlarının verilmesi ile hastaların büyük çoğunluğu başarı ile tedavi edilebilir. Bu tedavilerin etkisiz kaldığı hastalar ilgili uzman veya ağrı merkezlerine alternatif ağrı tedavi girişimleri için gönderilmelidir (52).

Bunların dışında eski çağlardan beri tedavi amacıyla kullanılan müzik, bir tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak son yıllarda artarak kullanılmaktadır. Müzik, hastanın aktif olarak katıldığı seanslar ile ya da pasif olarak müzik dinletilmesi şeklinde uygulanabilmektedir. Az sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak birlikte veriler, müziğin akut ve kronik ağrı kontrolünde, anksiyete, depresyon, halsizlik ve hayat kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğuna işaret etmektedir (53).

2.8 Sık Görülen Bazı Kanser Türleri

2.8.1 Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türlerinden biri haline gelmiştir. Tüm dünyada kanser olgularının %12.8'inden ve kanser ölümlerinin %17.8'inden akciğer kanseri sorumludur. Akciğer kanseri, doğal seyri nedeni ile ileri – metastatik halde ya da lokal ileri evre –toraks içi yaygın vaziyette tanı almaktadır. Bu nedenle tanı sırasında hastaların %70'inde cerrahi tedavi şansı bulunmamaktadır (2,54,55).

Akciğer kanseri, 55-65 yaşları arasında kansere bağlı ölüm nedenleri içinde ilk sırada yer almaktadır. Tanı konduğunda hastaların %25'inde hilar ya da mediastinal lenf nodu tutulumu, %35-45'inde gösterilebilir uzak metastaz vardır (56,57). Bilindiği üzere akciğer kanserinin gelişiminde sigara içimi en önemli etyolojik faktördür. Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri riski 20 kat yüksektir. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi riski etkilemektedir. Çevresel sigara dumanı maruziyeti de akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (58). Sigaranın akciğerdeki kanser oluşturucu etkileri; hatalı replikasyon, mutasyon ve kanserojen aktive edici enzimlerin indüksiyonunu kapsamaktadır (59).

Akciğer kanseri, hastalığın sistemik niteliği nedeniyle hastalarda pek çok semptom, klinik ve laboratuvar bulgularına neden olabilir. Bunlar tümörün lokalizasyonu, büyüme ve yayım karakteristiği ve metabolik aktivitesi ile ilişkilidir. Hastalar öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, çomak parmak, ateş, halsizlik, vena kava superior sendromu, yutma güçlüğü, vizing gibi semptomlarla başvurabilir (60). Akciğer kanserine bağlı semptom ve klinik bulguları 4 grupta toplanabilir (61):

1. Primer lezyona bağlı,
2. İntratorasik yayılıma bağlı,
3. Uzak metastazlara bağlı,
4. Paraneoplastik sendromlara bağlı.

Hastalığın hasta üzerindeki yaygınlığını saptamak olan “evreleme”, hastaların operasyona uygunluğunun değerlendirilmesi, tedavi seçeneklerinin planlanması ve prognozlarının belirlenmesi açısından çok önemlidir. Akciğer kanseri evrelemesi tümör (T) değişkeni, lenf nodu (N) değişkeni ve metastaz (M) değişkeni’ nin kullanıldığı Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemine göre yapılmaktadır. (62).

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından önerilen histolojik sınıflamaya göre akciğer kanseri beş ana grupta toplanır: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), skuamoz (yassı) hücreli akciğer kanseri, adenokanser, büyük hücreli akciğer kanseri, miks kanser, bronşial bez tümörleri. Akciğer kanserinin bazı histolojik tipleri ve radyolojik tutulumları tablo 3’te gösterilmiştir (63).

Akciğer kanserinde tedavi sonuçları maalesef yüz güldürücü değildir. Tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde 5 yıllık yaşam %15 oranındadır. Ancak erken evrelerde bu oranlar oldukça yükselmektedir. Tedavi seçiminde etkili olan faktörler incelendiğinde; hücre cinsi, hastalığın evresi, performans durumu, kilo kaybı, kardiyopulmoner rezervi ve tümörün biyolojik davranışı ön plana çıkmaktadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri bütün akciğer kanserlerinin %75’ini oluşturmaktadır. Ancak olguların çoğuna evre III ve IV de tanı konduğu için ortalama 5 yıllık yaşam şansı %13 oranındadır. Risk gurubu olarak kabul edilen 50 yaşın üstü ve 10 yıl günde 1 paket sigara içenlerde yapılan sitolojik inceleme, düşük radyasyonlu spiral tomografi ve floresan bronkoskopi çabaları sonuç verirse occult (gizli) akciğer kanseri tanısı konabilir. Sigara içenlerde metaplazi, displazi gibi sitolojik özellikler reversibl karakterdedir. Ancak bu olguların 3 aylık aralıklarla izlenmesi halinde in situ karsinom tanısı konabilir. İn situ karsinom eğer bazal membranı aşmamış ise mikroinvazif olarak kabul edilir. Bazal membran aşılımış ise minimal invazif, bronş kartilajı tutulmuş ise invazif karsinom olarak kabul edilebilir. İn situ ve minimal invazif karsinomların büyük çoğunluğu No dır. İnvazif karsinom aşamasından sonra N₁ olma olasılığı artar. Bu nedenle bronkoskopik ultrasonografi yöntemi kullanılarak erken evre tümörün bronş derinliğini araştırıp tedaviyi planlama eğilimi önem kazanmaktadır.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
<p>Adenokarsinom</p> <p>En sık görülen histolojik alt tip</p> <p>Genellikle sigara içmeyen kadın hastalarda görülür</p> <p>Sıklıkla periferik yerleşimli</p> <p>Radyolojik olarak hava bronkogramları şeklinde prezente olabilir.</p>
<p>Skvamoz Hücreli Kanser</p> <p>İkinci en sık rastlanan histolojik alt tip</p> <p>Sigara ile yakın ilişkili</p> <p>Sıklıkla santral yerleşimli</p> <p>Kaviteleşme gösterebilir</p>
<p>Büyük Hücreli Kanser</p> <p>En nadir görülen histolojik alt tip</p> <p>Sıklıkla periferik yerleşimli</p>
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
<p>Sigara ile yakın ilişkili</p> <p>Sıklıkla santral yerleşimli</p> <p>Mediastinel lenfadenopati birlikteliği sıktır</p> <p>En kötü prognozlu olan histolojik alt tip</p>

Tablo 3: Akciğer kanserinin histolojik tipleri ve radyolojik-klinik bulguları

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde de ana belirleyici hastalığın evresidir. Genel olarak hastalığın farklı evrelerinde kullanılan tedavi yöntemlerine bakıldığında; bronkoskopik tedavi yöntemleri (fotodinamik tedavi, yüksek frekanslı elektrokoter tedavisi, kriyoterapi, lazer ve brakiterapi yöntemleri), cerrahi lobektomi veya

segmentektomi, cerrahi yapılamayacak lezyonlarda radyoterapi ve kemoterapi seçenekleridir (64).

Küçük hücreli akciğer kanserinde çok erken evrede tanı konma şansı %5 dolayındadır. Evre I küçük hücreli akciğer kanserinde sadece cerrahi tedavi yapılması %30-60 oranında 5 yıllık yaşam sağlanır. Cerrahiye kemoterapi adjuvan olarak etkilenirse evre I de %50-70 oranında 5 yıllık yaşam bildirilmiştir. Bu nedenle, evre I küçük hücreli akciğer kanserinde cerrahi tedavi ve adjuvan kemoterapi tavsiye edilmektedir. Ancak preoperatif evre I olgu saptama şansımızın %1-2 oranında olduğu unutulmamalıdır. Daha ileri evrelerde indüksiyon kemoterapisi ile tümörün komple yanıt verdiği ve rezeksiyon oranı arttığı halde 5 yıllık yaşam süresi artmamaktadır. Bu nedenle küçük hücreli akciğer kanserinde cerrahi sadece evre I olgularla sınırlı kalmaktadır. Hastalığın sistemik tavrı gösterdiği unutulmamalıdır. Küçük hücreli akciğer kanserinin tedavisi sınırlı ve yaygın hastalık sınıflandırması göz önüne alınarak yapılmaktadır (64).

Küçük hücreli akciğer kanserinde tedaviyi belirlemede en önemli faktör hastalığın evresidir. Sınırlı hastalık için kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile kür elde etme şansı varken, yaygın hastalıkta kemoterapi ile semptomlar hafifletilip, sağkalıma katkı sağlanabilir. Hastaların %5'inden azında cerrahi için uygun çok erken evre hastalık vardır ve rezeksiyon ve adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Küçük hücreli akciğer kanserinin hızlı ilerleme potansiyeli dolayısıyla evreleme ve tedavi başlangıcı arasında geçen süre 1-2 haftayı geçmemelidir. Aksi takdirde hastalık progresyonuna bağlı performans durumu bozulan hastalar tedavi alamayabilirler (65-67).

2.8.2 Meme Kanseri

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türü olup tüm kanserlerin %32'sini oluşturur. Kadınlarda kanserden kaynaklanan ölümlerde meme kanserinin akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı aldığı rapor edilmekte olup günümüzde ortalama 9 kadından biri meme kanseri riskiyle karşı karşıyadır. Meme kanserinin sıklığı tüm dünyada artmakta iken, mortalitesi gelişmiş ülkelerde tanı ve tedavi için kullanılan

yöntemlerin gelişmesine paralel olarak azalmakta, düşük-orta gelirli ülkelerde artmaktadır. Ortalama yaşam süresinin uzaması, yaşam tarzının (çevresel faktörler, beslenme, egzersiz, stres vs.) değişmesi, tarama çalışmalarının yaygınlaşması ve kanser olgularının bildirimindeki artışlar meme kanseri insidansında artışa başlıca sebepler olarak sayılabilir (68–70).

Türkiye’de 1999 yılında 8.879 olan meme kanserli kadın sayısı, 2003 yılında 12.772’ye yükselmiştir. Ayrıca ülkemizde tüm kanserlerin %24.1’ini meme kanserlerinin oluşturduğu belirtilmektedir. Meme kanseri risk faktörlerine bakıldığında; emzirmeyen kadınlarda meme kanseri riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bununla beraber hasta yaşının artması, genetik kalıtım, östrojen maruziyeti (Erken menarş, geç menapoz, doğum yapmama ya da ilk doğumu 30 yaşından sonra yapma östrojenlerin meme dokusunu etkileme sürecini uzatır) ve menopoz sonrası kilo alma ya da obezite meme kanseri açısından diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (71).

Meme kanseri çok çeşitli morfolojik özellikler sergileyebilen heterojen bir hastalıktır. Duktal karsinoma NOS (not otherwise specified) ve lobüler karsinoma meme kanserlerinin çok büyük bölümünü oluşturmakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü meme tümörleri histopatolojik sınıflaması'nın son versiyonu 20'nin üzerinde meme karsinomu histopatolojik tipi tanımlamaktadır. Histolojik sınıflama meme kanserinde önemli bir yere sahip olmakla birlikte, bir meme kanseri olgusunda prognozun belirlenmesi ve tedavi stratejisinin saptanması için histolojik tip yanı sıra, tümör derecesi, tümör boyutu, lenf nodüllerinin durumu, hormon reseptörleri ve HER2 durumu gibi birçok klinikopatolojik parametre dikkate alınmaktadır. Son dekat içerisinde yapılan gen ekspresyon profili çalışmaları meme kanserlerinin luminal A, luminal B, normal meme benzeri, HER2 ve bazal benzeri olmak üzere 5 ana gruba ayrılabilceğini göstermiştir. Bazal grup hormon reseptörleri ve HER2 negatifliği ile karakterlidir ve kötü bir klinik gidişe sahip olduğu belirtilmektedir (72). İnvaziv meme kanserlerini; çoğunluğunu invaziv duktal kanser olmak üzere invaziv lobüler kanser, invaziv mikst kanser (invaziv duktal + invaziv lobüler kanser) ve diğer histolojik alt tipler oluşturmaktadır.

Meme kanserli kadınların %70 kadarında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Hastaların % 33'ü memede palpe ettikleri kitle nedeniyle başvururlar. Tümör 1 mm³ hacme ulaştığında hematojen yolla yayılabilme yeteneği kazanır. Erken tanı konulan meme kanserinin 6- 10 yıllık bir geçmişinin olduğu düşünülmektedir (73,74). Bunların dışında meme başında ve cildinde çekinti, akıntı, ağrı, kızarıklık veya ödem olabilecek diğer bulgulardır.

Seksenli yıllarda birçok onkogenin ve baskılayıcı genin keşfedilmesiyle hastalığın progresyonu ve büyüme faktörü ile steroid düzenleyici yolaklarla ilişkisi aydınlatılmaya başlanmıştır. Meme kanserindeki temel genetik defekt TP53 (p53), PTEN, RB, BRCA-1, BRCA-2 gibi tümör baskılayıcı genlerdeki heterozigotluğun kaybolması ya da CERB-B2 ve CMYC gibi onkogenlerdeki amplifikasyonlardır. Son yıllarda meme kanseri insidansında artış olmasına rağmen hastalığın mortalitesinde azalma söz konusudur. Hastalığın tedavisinde erken evrelerde cerrahi ve radyoterapi ile birlikte adjuvan amaçlı olarak uygulanan hormonal tedavi ya da kemoterapi hastaların sağkalımında önemli iyileştirmeler sağlamıştır (75).

Meme kanserinde klasik olarak uygulanan tedavi yöntemleri arasında; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonal tedavi bulunmaktadır. Hastanın klinik durumuna göre bu tedavi seçeneklerinden bir veya daha fazlası kullanılmaktadır (76). Ancak meme kanserinin primer tedavisini cerrahi tedavi oluşturmaktadır. Meme kanseri tedavisinde uygulanan cerrahi yöntemler 20. yüzyılın başından itibaren birçok modifikasyonlara uğramıştır (77).

2.8.3 Kolorektal Kanserler

Kolorektal kanser, kanserle ilgili mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindendir. Farklı popülasyonlarda farklı bildirilmekle birlikte genel olarak değerlendirildiğinde erkeklerde 4, kadınlarda 3. sıklıkta en yaygın kanserdir ve erkeklerde biraz daha fazla tespit edilmiştir. ABD, Kanada ve hemen tüm Avrupa ülkelerinde akciğer kanserinden sonra kanserden ölümlerin 2. nedenidir. Erken evrelerde tanı konduğunda 5

yıllık hayatta kalım süresi %90'lara ulaşır. Kolorektal kanserlerin moleküler ve biyolojik özellikleri ile ilgili gelişmeler, neoplazilerin patogenezinine yeni bakış açıları getirmiştir. Ayrıca genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucu uzun sürelerde kanser geliştiği için lezyonların preneoplastik veya erken neoplastik aşamadayken tespit edilmesi hayatta kalım süresi açısından önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda her iki cinsiyette de sağ kolonda (çekum, assenden kolon) ve sigmoid kolonda kanser sıklığı artarken, rektumda azaldığı gösterilmiştir. Bu farklılık proksimal ve distal kolonda kansere yol açan sebeplerin de farklı olabileceğini düşündürmektedir (78).

Etyolojisine bakıldığında temelde kolon mukozasındaki epitelyal hücrelerin genetik değişim süreci söz konusudur. Yaş kolorektal kanser gelişmesinde önemli risk faktörüdür. Genel popülasyonda 40 yaşından sonra görülme sıklığının arttığı ve kolorektal kanserlerin yaklaşık % 70'inin 50 yaş ve üzerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (79). Bunun dışında tetikleyen faktörler arasında mutajen etkilere yatkınlık, fekal mutajenler, kırmızı et tüketimi, safra asitleri, yetersiz vitamin ve mineral alımı sayılabilir (80).

Kolorektal kanserler birbirini takip eden genetik değişimler ile yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. Tek bir hücreden başlayıp, çok sayıda genetik olay sonucu, benign yapıdan malign tümöre ilerleyerek gelişmektedir. Bu ilerleme süresince K-ras onkogen mutasyonları ve bir alalledeki mutasyon nedenli diğer allelin kaybı ile giden adenomatöz polipozis coli (APC), p53 ve deleted in colon cancer (DCC) gibi tümör baskılayıcı genlerdeki değişimlere oldukça yüksek oranda rastlanılmaktadır. Ayrıca diğer bazı genetik mekanizmalar ve çevresel faktörlerde kolorektal kanser gelişimine katkı sağlamaktadır (81).

Kolorektal kanserlerde görülen semptom ve bulgular; tümörün lokalizasyonu, makroskopik yapısı, yayılım derecesi ve kanama, perforasyon, tıkanma gibi komplikasyonların oluşumuna göre değişir. Sağ kolon kanserlerinde karın ağrısı, dispeptik yakınmalar, halsizlik ve karın sağ alt kısmında ele gelen kitle en sık görülen yakınmalardır. Nedeni açıklanamayan anemi ve hızlı kilo kaybı varlığında sağ kolon tümörü mutlaka akla gelmelidir. Dışkıda makroskopik bir kanama nadiren görülmesine

rağmen, gaitada gizli kan hemen daima pozitifdir. Sol kolon kanserlerinde bu bölgede kolon çapının daha dar olması, dışkının daha kıvamlı olması ve bu bölümde yerleşen tümörlerin daha çok daraltıcı (annüler) tipte olması nedeni ile temel yakınmalar dışkılama alışkanlığında ve dışkı şeklindeki değişikliklerdir. Dışkılama güçlüğü, sık sık defekasyon ihtiyacı, dışkı çapında incelme, kabızlık veya kabızlık sürecini takip eden ishal, distansiyon, kolik tarzı ağrılar ve dışkıya bulaşmış rektal kanama en sık görülen yakınmalardır. Kanama sık olmakla birlikte nadiren masiftir (82–84).

Kolon kanseri, dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 138.200 yeni kolorektal kanserli olgu ortaya çıkmakta ve bunun %73.4'ünü kolon kanserli olgular oluşturmaktadır. Kolon kanseri, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde akciğer ve prostat kanseri; kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Kolon kanseri tedavisinde tüm çabalara rağmen son 30 yılda 5 yıllık yaşam oranında çok az iyileşme sağlanabilmiştir. Radikal cerrahi tedavi, bu sık görülen kanser türü için tek potansiyel küratif tedavi olma özelliğini halen korumaktadır (85).

Kolorektal karsinomlarda primer tedavi cerrahidir. Cerrahi tedaviye rağmen hastaların büyük bir kesimi, batın için nüks ve yayılmalardan kaybedilmektedir. Bu nedenle gerek sistemik ve gerekse lokal etkilerinin olabileceği düşüncesiyle kemoterapi ve radyoterapi tedaviye eklenmiştir. Kemoradyoterapi, cerrahi öncesi (neoadjuvan), cerrahi sonrası (adjuvan) veya palyatif amaçlı sistemik ve periton içi olarak uygulanabilmektedir. Kolorektal karsinomlar çoğunlukla kemoterapötik ajanlara dirençli tümörlerdir (86).

2.8.4 Mide Kanseri

Mide kanseri son yıllarda batı toplumunda hastalığın görülme sıklığı azalsa da, en çok ölüme neden olan kanserler arasında halen ikinci sıklıkta yer almaktadır (87). Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre; kanserler, dünya çapında yılda 7,6 milyon ölümden sorumludur ve bu ölümlerin yaklaşık 736 000'i mide kanserinden kaynaklanmaktadır. Ülkemizde ise; mide kanseri bayanlarda meme kanseri ve erkeklerde akciğer kanserinden

sonra ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür. Türkiye’de yapılan bir çalışmada mide kanseri tanı alma yaşı ortalama 57 yaş ve kadın erkek oranı 1/2 bulunmuştur. Bölgelerin karşılaştırılması ile ülkemizin doğu bölgesinde kanser tanısı alan hastaların sosyoekonomik durumu batı bölgesine göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca Helicobakter Pylori gastriti ve intestinal metaplazi oranı doğu bölgemizde batı bölgesine göre daha yüksek bulunmuştur (88).

Mide kanseri gelişme riskini arttıran faktörler arasında kötü hijyenik koşullarda saklanmış yiyecekler, aşırı tuz ve nitrat tüketimi, sigara gibi çevresel faktörlerin yanı sıra Helicobakter pylori de önemli bir etkidir. Bunların yanı sıra ailevi yatkınlık, Li Fraumeni sendromu ve herediter nonpolipozis koli sendromu gibi kalıtsal durumlar ve atrofik gastrit, pernisiyöz anemi de mide kanseri riskini arttıran faktörlerdendir (89).

Mide kanserine bağlı semptomlar sıklıkla ileri evre tümörlerde görülür. Bu sebeple tümörün erken evrede teşhisi genellikle kolay değildir. Japonya’da erken evre mide kanserinin sık görülmesi, periyodik endoskopik incelemeler ile tarama programlarının uygulanmasının bir sonucudur (90). Hastanın şikayetleri tümörün yerleştiği bölgeye göre değişiklik arz edebilir. Kardiyada yerleşmiş tümörlerde yutmayla takılma hissi, prepilorik yerleşimli tümörlerde ise bulantı kusma şikayetleri ön plandadır. En sık görülen semptomlar kilo kaybı ve iştahsızlıktır. Bunun dışında görülen semptomlar; ağrı, halsizlik, epigastrik dolgunluk, şişkinlik, yanma, disfaji, regürjitasyon, hematemez ve melenadır. Mide kanserinin erken evresinde hastaların fizik muayenesi genellikle normaldir. İleri evre tümörlerde aşağıdaki fizik muayene bulgularına rastlanabilir;

- Epigastriumda palpasyonla kitle saptanması
- Hepatomegali
- Asit
- Sol supraklaviküler lenfadenomegali (Virchow nodülü)
- Rektal tuşede Douglas çukurunda tümör saptanması (Blummer rafi)
- Kadınlarda overlerde kitle palpe edilmesi (Krukenberg tümörü)
- Umblikal bölgede infiltrasyon (St. Mary nodülü) (88).

Mide kanserlerinin % 85'ini adenokarsinomlar; % 15'ini ise lenfomalar, gastrointestinal stromal tümörler (GIST) ve leiomyosarkomlar oluşturmaktadır. Hastaların önemli bir kısmı geç dönemde tanı aldığı için küratif cerrahi tedavi şansı bulunmamaktadır. Hastalığın sık görüldüğü Japonya'da rutin tarama yöntemleri ile hastalığın erken yakalanması sonucu yapılan cerrahi tedavi ile 5 yıllık sağkalım oranları %90'ın üzerine çıkmıştır. Batı ülkelerinde ve ülkemizde ise hastaların önemli bir kısmı kliniğe geç başvurduğu için hastalığın küratif tedavi şansı ne yazık ki çok azdır. Cerrahi tedavi uygulanan hastaların yarından çoğu nüks etmektedir. Nükseden hastalarda ve metastatik dönemde başvuran hastalarda ise tek tedavi seçeneği kemoterapidir (91).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 01.04.2012-30.06.2015 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran, hastanemizde veya başka bir merkezde kanser tanısı almış olan 2201 hasta dahil edilmiştir. Hastalar ile ilgili bilgilere hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile ulaşıldı.

3.1 Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

Çalışmaya alınacak hastalar Afyon Kocatepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji polikliniğine 01.04.2012-30.06.2015 tarihleri arasında başvuran kanser tanısı almış hastalar dahil edildi. Hasta kayıt verilerinin yeterli olması durumunda çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya takip ve tedavisinin tümünü polikliniğimizde yaptıran ve dosya verileri yeterli olan hastalar alındı.

Çalışmaya 18 yaşın altındaki bireyler alınmadı. Bunun dışında araştırmamıza hematolojik malignite ile başvuran hastalar, dış merkez takipli olanlar ve dosya verileri yetersiz olan hastalar dahil edilmedi. Ayrıca malign melanom dışındaki deri kanserleri çalışmaya alınmadı.

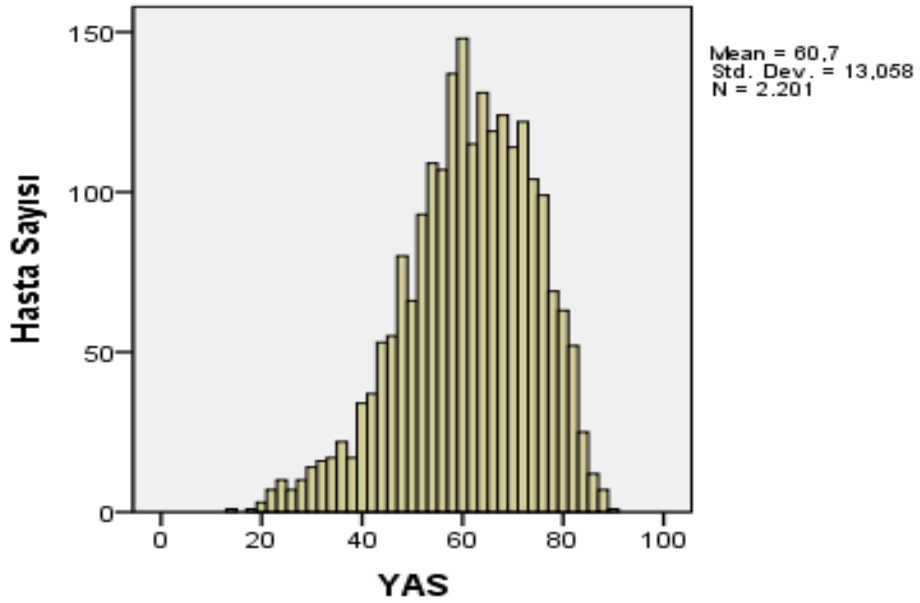
3.2 İstatistik

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyeti, yaşı, sigara içme durumu ve paket/yıl oranı, tanısı, evresi, metastaz varlığı ve yeri, histolojisi, patolojik tanı merkezi, varsa genetik mutasyon analizleri veri tabanına kayıt edildi. Çalışma verileri IBM SPSS 21.0 kullanılarak değerlendirildi. İstatistik yöntem olarak tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

IV. BULGULAR

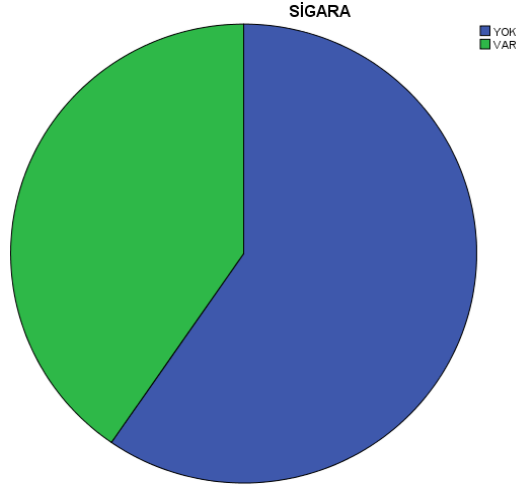
4.1 Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Değişkenleri

Çalışmamıza Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 01.04.2012-30.06.2015 tarihleri arasında başvuran 2399 bireyden dışlanma kriterleri gereği 198 hasta istatistiksel analize dahil edilmedi. Çalışmamıza alınan tüm bireylerdeki erkek sayısı 1101 (%50), kadın sayısı ise 1100 (%50) idi. Hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında 60 olduğu görüldü. Kadın hastaların yaş ortalaması 59 iken erkek hastaların yaş ortalaması 62 idi. Hastaların yaş ortalaması şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması

Hastaların sigara içme oranlarına bakıldığında sigara içmeyenlerin sayısı 1312 (%59.6) iken içenlerin sayısı 889 (%40.6) idi. Bununla beraber sigara içenlerin kümülatif dozuna bakıldığında ortalama olarak 38 paket/yıl olduğu görüldü. Hastaların sigara içme oranları şekil 3’te gösterilmiştir.



Şekil 3: Çalışmaya alınan tüm hastaların sigara içme oranları

Akciğer kanseri grubunda sigara içimi incelendiğinde küçük hücre dışı akciğer kanserinde sigara içimi %78.7 iken küçük hücreli akciğer kanserinde bu oran %89.4 idi.

Hastaların tanıları incelendiğinde sıklık sırasıyla akciğer kanseri 469 (%21.3), meme kanseri 447 (%20.3), kolorektal kanser 373 (%16.9), mide kanseri 193 (%8.8), over kanseri 70 (%3.2), çift primer kanserler 62 (%2.8), pankreas kanseri 60 (%2.7), prostat kanseri 58 (%2.6), endometrium kanseri 47 (%2.1), renal hücreli kanser 45 (%2.0), beyin kanseri 44 (%2.0), mesane kanseri 41 (%1.9), malign melanom 41 (%1.9), primeri bilinmeyen kanserler 29 (%1.3), safra kesesi kanseri 29 (%1.3), testis kanseri 24 (%1.1), safra yolları kanseri 19 (%0.9), yumuşak doku sarkomu 18 (%0.8), larinks kanseri 18 (%0.8), karaciğer kanseri 15 (0.7), özefagus kanseri 15 (%0.7), baş-boyun kanserleri 14 (%0.6), mezotelyoma 13 (%0.6), tiroid kanseri 10 (%0.5), serviks kanseri 12 (%0.5), gastrointestinal kanserler 8 (%0.4), kemik kanseri 6 (%0.3), kaposi sarkomu 7 (%0.3), dil kanseri 4 (0.2), dermatofibrosarkom 4 (%0.2), kondrosarkom 3 (%0.1), sürrenal kanseri 2 (%0.1) olarak saptandı.

Hastalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda görülen en sık 3 kanser; meme 443 (%40,3), kolorektal 153 (%13.9), akciğer 81 (%7,54) ve erkeklerde akciğer 388 (%35.2), kolorektal 220 (%20), mide 118 (%10.7) kanseri vakaları olduğu görüldü.

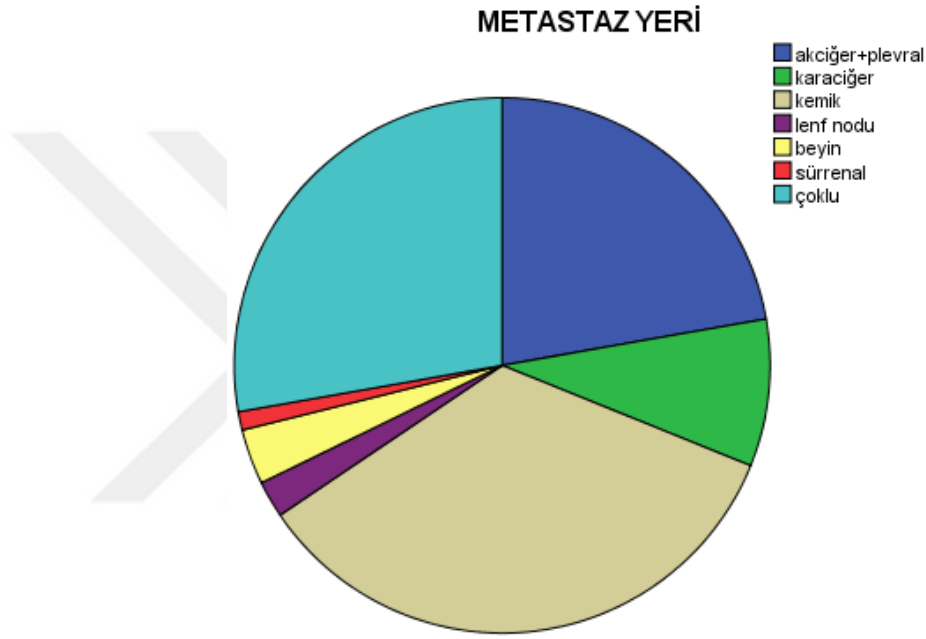
En sık görülen 10 kanser türü hem tüm hastalar için hem de kadın-erkek cinsiyeti için tablo 4’te sıralanmıştır.

Kanser Sıklığı	Tüm Hastalar		Kadın		Erkek	
	Kanser Türü	Sıklık (%)	Kanser Türü	Sıklık (%)	Kanser Türü	Sıklık (%)
1	Akciğer	469 (%21.3)	Meme	443 (%40.3)	Akciğer	388 (%35.2)
2	Meme	447 (%20.3)	Kolorektal	153 (%13.9)	Kolorektal	220 (%20)
3	Kolorektal	373 (%16.9)	Akciğer	81 (%7.4)	Mide	118 (%10.7)
4	Mide	193 (%8.8)	Mide	75 (%6.8)	Prostat	58 (%5.3)
5	Over	70 (%3.2)	Over	70 (%6.4)	Pankreas	35 (%3.2)
6	Çift primer	62 (%2.8)	Endometrium	47 (%4.3)	Mesane	30 (%2.7)
7	Pankreas	60 (%2.7)	Çift primer	35 (%3.2)	Renal hücreli	27 (%2.5)
8	Prostat	58 (%2.6)	Pankreas	25 (%2.3)	Çift primer	27 (%2.5)
9	Endometrium	47 (%2.1)	Beyin	20 (%1.8)	Testis	24 (%2.2)
10	Renal hücreli	45 (%2.0)	Malign Melanom	20 (%1.8)	Beyin	24 (%2.2)

Tablo 4: Tüm hastalar ve cinsiyete göre en sık görülen 10 kanser türü

Çalışmada çift primer kanser özelliği olan grupta ise; 6 hasta kolorektal ve meme, 1 hasta kolorektal ve sürrenal kanseri, 3 hasta kolorektal ve renal hücreli kanser, 1 hasta kolorektal ve baş-boyun kanseri, 1 hasta kolorektal ve malign melanom, 2 hasta kolorektal ve mesane kanseri, 1 hasta kolorektal ve over kanseri, 1 hasta kolorektal ve pankreas kanseri, 2 hasta kolorektal ve prostat kanseri, 1 hasta mide ve meme kanseri, 2 hasta mide ve kolorektal kanser, 1 hasta mide ve malign melanom, 1 hasta mide ve larenks kanseri, 2 hasta mide ve pankreas kanseri, 2 hasta akciğer ve meme kanseri, 1 hasta akciğer ve baş-boyun kanseri, 1 hasta akciğer ve mesane kanseri, 5 hasta akciğer ve larenks kanseri, 1 hasta akciğer ve serviks kanseri, 5 hasta akciğer ve kolorektal kanseri içermektedir.

Çalışmaya alınan hastaların metastaz oranları değerlendirildiğinde 1275 (%57.9) hastanın metastazı olmadığı ve 926 (%42.1) hastanın metastatik kanseri olduğu görüldü. Metastazı olan hastaların en sık 5 metastaz alan yerleri ise; karaciğer 210 (%22.7), kemik 184 (%19.9), akciğer 138 (%14.9), çoklu organ metastazı 162 (%17.5), peritonomatosis karsinomatoza 60 (%6.5) idi. Bunun dışında tüm hastaların metastaz özellikleri şekil 4’ te görülmektedir.



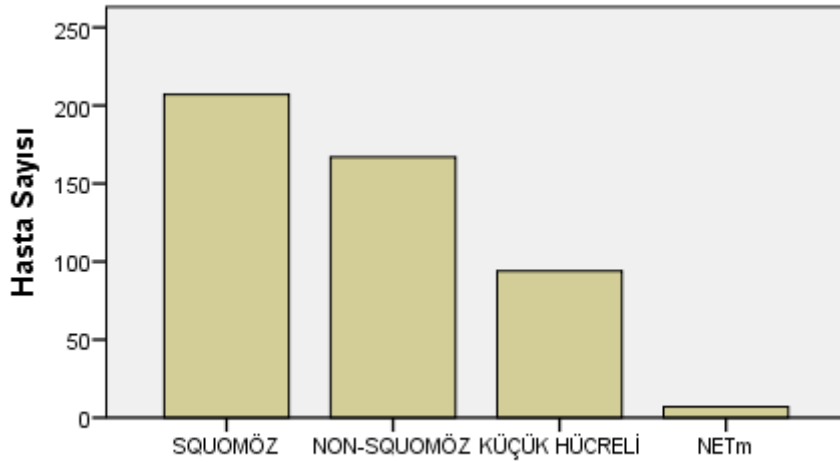
Şekil 4: Çalışmaya alınan tüm hastaların metastaz özellikleri

Çalışmaya alınan hastalar patolojik tanıların tespit edildiği merkezler olarak sınıflandırıldığında; hastaların 1051 (%47.8) Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesinde tanı almışken, 1150 (%52.2) hastanın ise diğer merkezlerde tanı aldığı görüldü. Ayrıca çalışmamıza alınan hastalar sigara içen ve içmeyenler olarak ayrılarak tekrar analiz edildi. Sigara içen bireylerden 97 (%10.9) tanesi kadın iken, 792 (%89.1) hasta erkekti. Sigara içen gruptaki en sık 3 kanser türü; akciğer kanseri 379 (%42.6), kolorektal kanser 139 (%15.6) ve mide kanseri 74 (%8.3) idi. Sigara içmeyen bireyler incelendiğinde ise 1003 (%76.4) hasta kadın iken, 309 (%23.6) hastanın erkek olduğu görüldü. Sigara içmeyen gruptaki en sık 3 kanser türü ise; meme kanseri 412 (%31.4), kolorektal kanser 234

(%17.8) ve mide kanseri 119 (%9.1) idi. Hastalığın erken evrede yakalanma ihtimali sigara içenlerde %50, sigara içmeyenlerde %63.3 iken; ileri evrede tanı konulma ihtimali sigara içenlerde %50, sigara içmeyenlerde % 36.7 bulundu.

4.2 Akciğer Kanseri Hastalarının Demografik Değişkenleri

Akciğer kanseri olan hastalar incelendiğinde 475 hastanın (tüm hastaların % 21.5' i) akciğer kanseri tanısı aldığı, bunların 84 (%17.7) kadın, 391 (%82.3) erkek olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalamasının 63 olduğu belirlendi. Akciğer kanseri hastalarında sigara içme oranı 384 (%80.8) iken sigara içmeyenlerin oranı 91 (%19.2) idi. Akciğer kanseri histolojik alt tipleri olarak skuamöz 207 (%43.6), non-skuamöz 167 (%35.2), küçük hücreli 94 (%19.8) ve nöroendokrin tümör 7 (%1.5) olarak belirlendi. Non-skuamöz kanserler adenokarsinom, büyük hücreli kanser ve bronkoalveoler karsinomu içermekteydi. Bunların sıklık sırası şekil 5'te gösterildi.



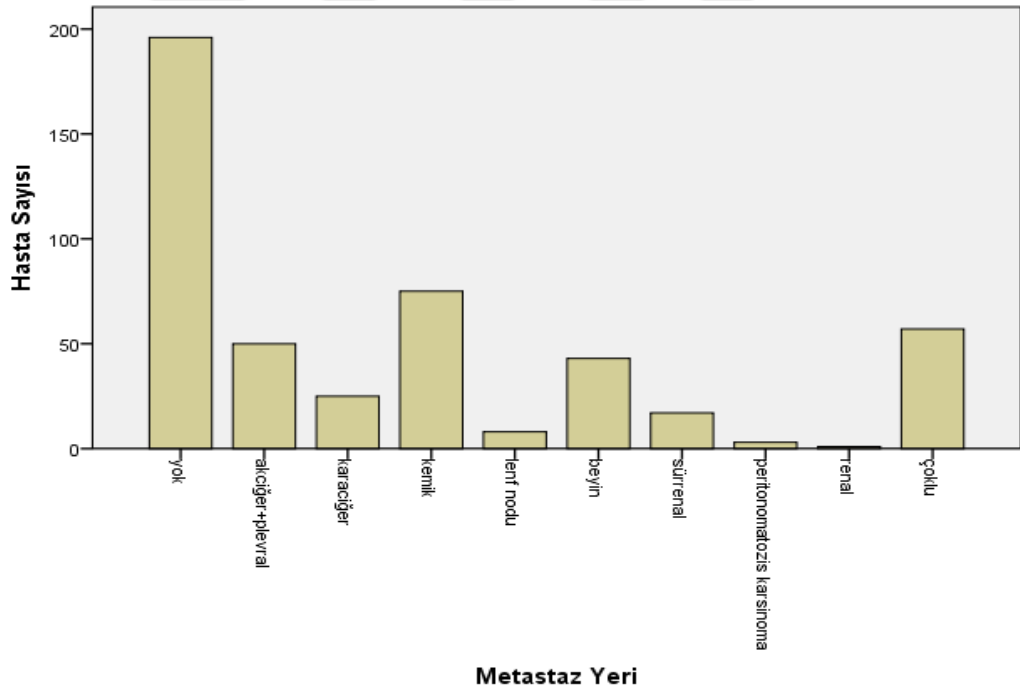
Şekil 5: Tüm Akciğer kanseri hastalarının histolojik alt tipleri

Hastaların evreleri küçük hücreli akciğer kanseri için toraksa sınırlı ve yaygın hastalık olarak belirlendi. Diğer alt gruplar ise TNM evrelemesi ile 4 evreye ayrıldı. Buna göre küçük hücre dışı akciğer kanserli olan 234 (%61.4) hasta evre IV, 107 (%28.1) hasta evre III, 27 (%7.1) hasta evre II, 13 (%3.4) hasta evre I idi. Küçük hücreli akciğer kanseri

olanların ise 64 (%68.1) hasta yaygın hastalık, 30 (%31.9) hasta toraksa sınırlı idi. 39 (%8.2) hasta nüks ile başvurduğundan evrenlenmedi.

Hastaların metastaz özellikleri incelendiğinde 295 (%62.1) hastada metastaz varlığı, 180 (%37.9) hastada metastaz olmadığı görüldü. En sık metastaz alan organ 78 (%26.4) kemik iken, 2. en sık çoklu organ 60 (%20.3) metastazının varlığıydı. Diğer metastazların sırası ise; 52 (%17.6) hastada karşı akciğer metastazı, 45 (%15.3) hastada beyin metastazı, 27 (%9.2) hastada karaciğer metastazı, 17 (%5.8) hastada sürrenal metastazı, 10 (%3.4) hastada lenf nodu metastazı, 4 (%1.4) peritonomatozis karsinomatoza, 1 (%0.3) hastada batın içi ve 1 (%0.3) hastada ise renal metastaz izlendi.

(Şekil 6)



Şekil 6: Akciğer kanseri hastalarında metastaz olan organların sıklığı

Hastaların patolojik tanıları aldığı merkezler incelendiğinde hastaların 316 (%66.5) Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesinde tanı almışken, 1159 (%33.5) hastanın ise diğer merkezlerde tanı aldığı görüldü.

Hastaların EGFR mutasyon analizleri incelendiğinde non-skuamoz akciğer kanseri tanısı olan 50 hastaya mutasyon bakıldığı, 34 (%68) hastada mutasyon saptanmadığı, 16 (%32) hastada mutasyon izlendiği görüldü.

4.3 Kolorektal Kanser Hastalarının Demografik Değişkenleri

Hastalar incelendiğinde 390 bireyin kolorektal kanseri tanısı olduğu, bunların 160 (%41) kadın, 230 (%59) hastanın erkek olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalamasının 61 olduğu belirlendi. Hastaların 228 (%58.5)'inin kolon kanseri olduğu, 162 (%41.5)'inin rektum kanseri olduğu görüldü. Kolorektal kanseri hastalarında sigara içme oranı 143 (%36.7) iken sigara içmeyenlerin oranı 247 (%63.3) idi.

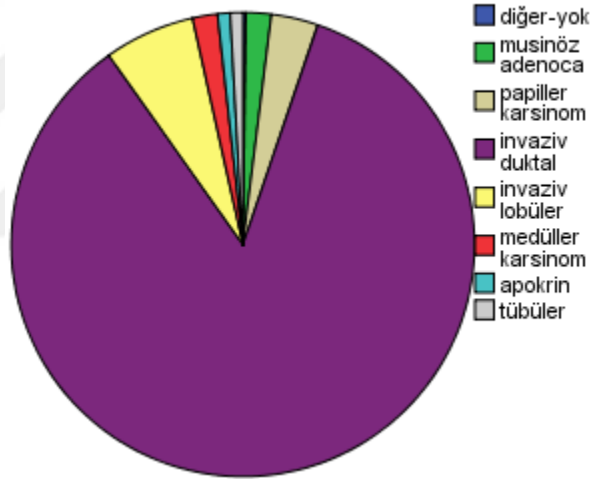
Hastaların metastaz özellikleri incelendiğinde 135 (%34.6) hastada metastaz olduğu, 255 (%65.4) hastada metastaz olmadığı görüldü. En sık metastaz alan organ 76 (%56.3) karaciğer iken, 2. en sık çoklu organ 24 (%17.8) metastazının varlığıydı. Diğer metastazların sırası ise; 12 (%8.9) hastada akciğer metastazı, 9 (%6.7) hastada peritonomatozis karsinomatosa, 3 (%2.2) hastada over metastazı, 3 (%2.2) hastada kemik metastazı, 2 (%1.5) hastada lenf nodu metastazı, 2 (%1.5) hastada batin içi metastazı, 2 (%1.5) hastada mesane metastazı, 1 (%0.7) hastada spinal kord ve 1 (%0.7) hastada ise uterus metastazı izlendi. 38 (%9.7) hasta nüks ile başvurduğundan evreleme yapılmadı.

Hastaların patolojik tanıları aldığı merkezler incelendiğinde hastaların 172 (%44.1) Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesinde tanı almışken, 218 (%55.9) hastanın ise diğer merkezlerde tanı aldığı görüldü.

Hastaların RAS mutasyon analizleri incelendiğinde 56 hastanın analizlerinin tamamlanmış olduğu, bunların %43.9'unda mutasyon yokken, %56.1 hastada mutasyon izlendiği görüldü.

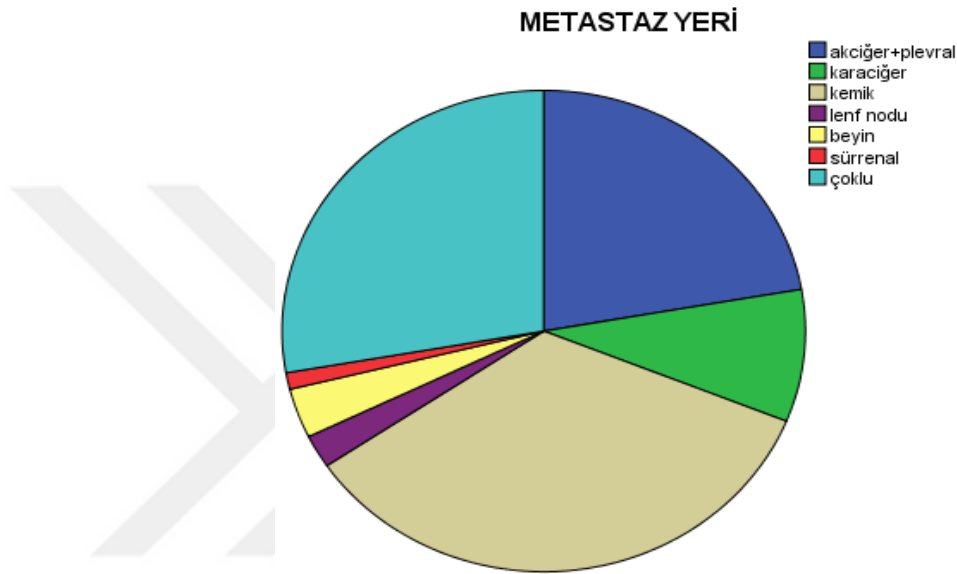
4.4 Meme Kanseri Hastalarının Demografik Değişkenleri

Hastalar incelendiğinde 458 bireyin meme kanseri tanısı olduğu, bunların 453 (%98.9) kadın, 5 (%1.1) hastanın erkek olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalamasının 56 olduğu belirlendi. Meme kanseri hastalarında sigara içme oranı 36 (%7.9) iken sigara içmeyenlerin oranı 422 (%92.1) olduğu görüldü. Meme kanseri histolojik alt tipleri incelendiğinde; 389 (%84.9)'unun invaziv duktal kanser olduğu, 29 (%6.3)'unun invaziv lobuler kanser olduğu, 15 (%3.3) hastanın papiller karsinom, 8 (%1.7) hastanın müsinöz adenokarsinom, 8 (%1.7) hastanın medüller karsinom, 4 (%0.9) hastanın apokrin kanser, 4 (%0.9) hastanın tübüler kanser olduğu görüldü. Meme kanseri hastalarının histolojileri şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7: Meme kanseri hastalarının histolojik alt tipleri

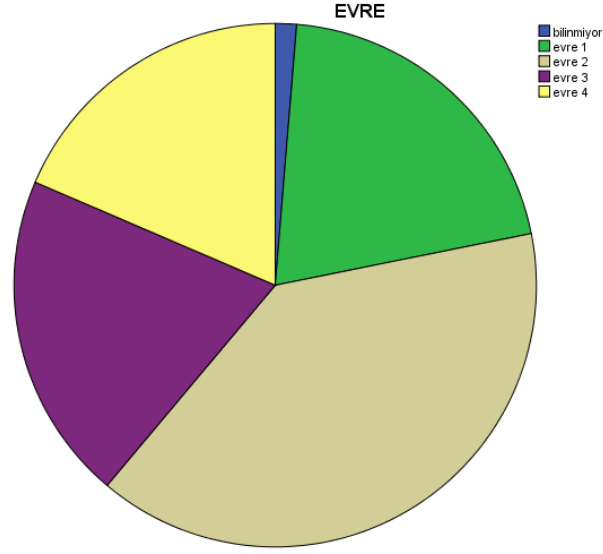
Hastaların metastaz özellikleri incelendiğinde 90 (%19.7) hastada metastaz olduğu, 368 (%80.3) hastada metastaz olmadığı görüldü. En sık metastaz alan organ 31 (%34.4) kemik iken, 2. en sık çoklu organ 25 (%27.8) metastazının varlığıydı. Diğer metastazların sırası ise; 20 (%22.2) hastada akciğer metastazı, 8 (%8.9) hastada karaciğer, 3 (%3.3) hastada beyin metastazı, 2 (%2.2) hastada lenf nodu metastazı, 1 (%1.1) hastada sürrenal metastazı izlendi. (Şekil 8)



Şekil 8: Meme kanseri hastalarındaki metastaz olan organlar

Hastaların patolojik tanıları aldığı merkezler incelendiğinde 146 (%31.9) hasta Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesinde tanı almışken, 312 (%68.1) hastanın ise diğer merkezlerde tanı aldığı görüldü.

Hastalar TNM evreleme sistemine göre evrelendi. Hastaların 6 (%1.3)'sının evresi bilinmiyordu, 94 (%20.5) hasta evre I, 180 (%39.3) evre II, 93 (%20.3) hasta evre III ve 85 (%18.6) hasta evre IV olarak belirlendi, 21 (%4.6) hasta nüks ile başvurduğundan evreleme yapılmadı. Hastaların evreleri şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Meme kanseri hastalarının evreleri

Hastaların hormon reseptör ve Cerb-b2 reseptör durumları belirlendi. Tümü negatif olan grup “triple negatif” olarak adlandırıldı. Hastaların hormon reseptörü pozitifliği 356 (%77.7) Cerb-b2 ekspresyonu 139 (%30.3) şeklinde olduğu ve hastalardan 52 (%11.4) olgunun triple negatif olduğu izlendi. Analizlerde çıkan sonuçlar tablo 5’te gösterilmiştir.

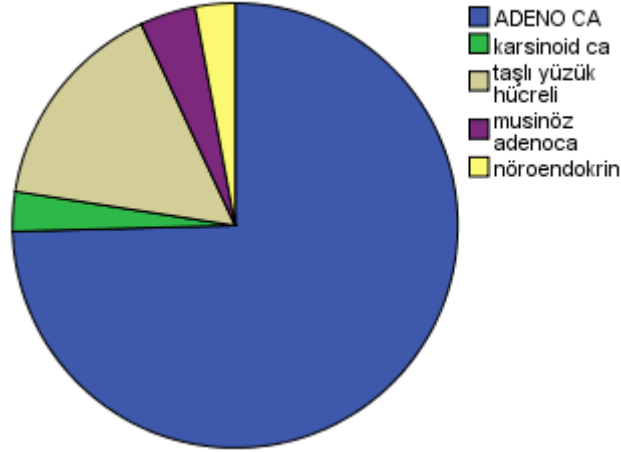
	HR	CERB-B2	TRIPLE(-)
POZİTİF	356 (%77,7)	139 (%30,3)	
NEGATİF	102 (%22,3)	319 (%69,7)	52 (%11,4)

Tablo 5: Meme kanseri hastalarında reseptör özellikleri

4.5 Mide Kanseri Hastalarının Demografik Değişkenleri

Tüm hastalar içinde 192 bireyin mide kanseri tanısı olduğu, bunların 73 (%38)’ünün kadın, 119 (%62) hastanın erkek olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalamasının 62 olduğu belirlendi. Mide kanseri hastalarında sigara içme oranı 73 (%38) iken sigara içmeyenlerin oranı 119 (%62) idi. Mide kanseri histolojik alt tipleri incelendiğinde; % 74.6’sının adenokarsinom, %15.6’sının taşlı yüzük hücreli kanser,

%4'ünün müsinöz adenokarsinom, %2.9'unun nöroendokrin tümör, %2.9'unun karsinoid tümör olduğu (%2.1) görüldü. Mide kanseri hastalarının histolojik alt tipleri şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10: Mide kanseri hastalarının histolojik alt tipleri

Hastaların metastaz özellikleri incelendiğinde 90 (%46.9) hastada metastaz olduğu, 102 (%53.1) hastada metastaz olmadığı görüldü. Nüx ile başvuran 14 hastaya evreleme yapılmadı. En sık metastaz olan organ 35 (%38.9) karaciğer iken, 2. en sık peritonomatozis karsinomatosa 21 (%23.3) idi. Diğer metastazların sırası ise; çoklu organ 12 (%13.3) metastazı, 7 (%7.8) hastada akciğer metastazı, 5 (%5.6) hastada batın içi, 5 (%5.6) hastada lenf nodu, 3 (%3.3) hastada pankreas metastazı, 1 (%1.1) hastada kemik metastazı, 1 (%1.1) hastada sürrenal metastazı izlendi.

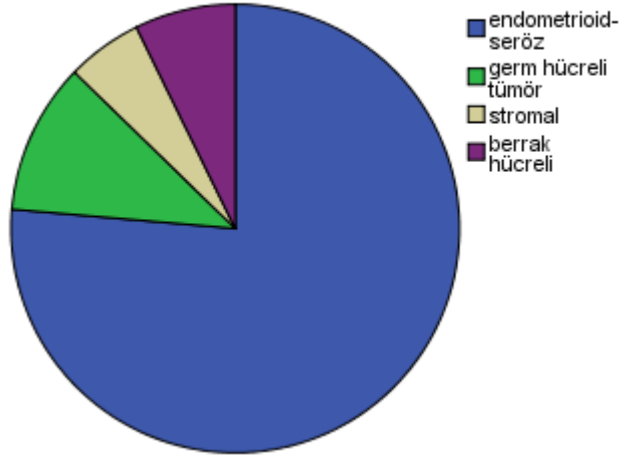
Hastaların patolojik tanıları aldığı merkezler incelendiğinde hastaların 90 (%46.9) Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesinde tanı almışken, 102 (%53.1) hastanın ise diğer merkezlerde tanı aldığı görüldü.

Hastaların evrelerine bakıldığında; 17 (%8.9) hasta evre I, 37 (%19.3) hasta evre II, 43 (%22.4) hasta evre III, 90 (%46.9) hastanın evre IV olduğu ve 5 hastanın evresinin belli olmadığı görüldü.

4.6 Jinekolojik Kanser Hastalarının Demografik Değişkenleri

Tüm hastalar içinde jinekolojik malignite sınıfı içinde değerlendirilebilecek over, endometrium, serviks ve vulva kanseri bu grubu alındı ve 146 bireyin jinekolojik malignite tanısı aldığı görüldü. Hastaların yaş ortalamasının 57 olduğu belirlendi. Hastaların 84 (%57.5)'inin over kanseri olduğu, 48 (%32.9)'inin endometrium kanseri olduğu, 13 (%8.9)'ünün serviks kanseri ve 1 (%0.7)'inin vulva kanseri olduğu görüldü. Jinekolojik malignite hastalarında sigara içme oranı 8 (%5.5) iken sigara içmeyenlerin oranı 138 (%94.5) idi.

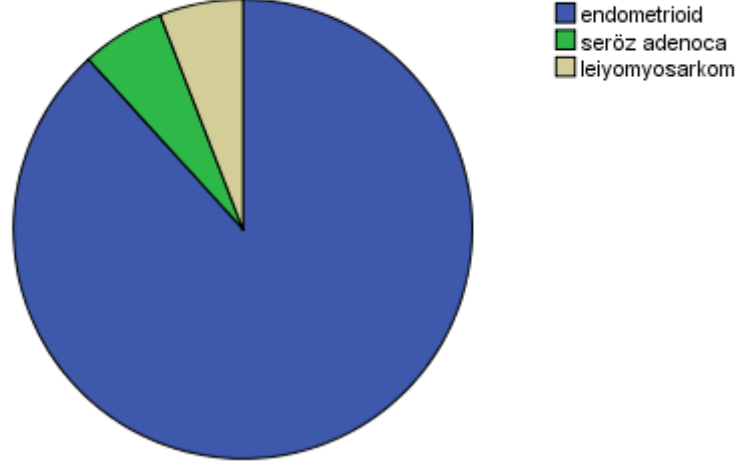
Over kanseri histolojik alt tipleri incelendiğinde şu şekilde idi; %76.3'ünün endometrioid seröz adenokarsinom, %10.9'unun germ hücreli kanser, %5.5'inin stromal kanser, %7.3'ünün berrak hücreli kanser olduğu görüldü. Over kanseri hastalarının histolojik alt tipleri şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 71: Overi kanseri hastalarının histolojik alt tipleri

Over kanseri hastalarının 49 (%58.3)'unun metastazı olduğu, 35 (%41.7)'inin metastazı olmadığı tespit edildi. Metastaz yerlerine bakıldığında en sık metastaz 26 hasta ile peritonmatosis karsinomatosa olduğu görüldü.

Endometrium kanseri histolojik alt tipleri incelendiğinde %88'inin endometrioid adenokarsinom, %6 seröz adenokarsinom, % 6 uterin sarkomlar olduğu görüldü. Endometrium kanseri hastaların histolojik alt tipleri şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12: Endometrium kanseri hastalarının histolojik alt tipleri

Endometrium kanseri hastalarının 13 (%27.1)'ünün metastazı olduğu, 35 (%72.9)'inin metastazı olmadığı tespit edildi. Metastaz yerlerine bakıldığında en sık metastazın batın içi metastazı olduğu görüldü.

Serviks kanseri incelendiğinde en sık histolojik alt tipi % 69.2'sinin squamöz kanser, % 23.1'inin adenokarsinom ve %7.7'sinin diğer histolojik alt tiplerde olduğu görüldü. Serviks kanseri hastalarının 9 (%69.2)'unun metastazı olduğu, 4 (%30.8)'ünün metastazı olmadığı tespit edildi. Metastaz yerlerine bakıldığında en sık metastaz yerinin akciğer olduğu görüldü.

Tüm jinekolojik malignite hastalarının metastaz özellikleri incelendiğinde 71 (%48.6) hastada metastaz olduğu, 75 (%51.4) hastada metastaz olmadığı görüldü. En sık metastaz peritonotomatozis karsinomatosa 28 (%39.4) iken, 2. en sık çoklu organ 15 (%21.1) metastazının varlığıydı. Akciğer metastazı 10 (%14.1) ise 3. en sık metastaz olan organdı.

Hastaların patolojik tanıları aldığı merkezler incelendiğinde hastaların 80 (%54.8)'inin Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesinde tanı almışken, 66 (%45.2) hastanın ise diğer merkezlerde tanı aldığı görüldü.



V. TARTIŞMA

Kanser dünyada hemen her ülkede mortalite ve morbidite oranları açısından önde gelen sağlık sorunudur. Yüzyılım başlarında ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında 7-8. sıralarda iken bugün birçok ülkede kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir. Akciğer, meme ve mide kanseri, tüm dünyada en sık görülen kanserlerdir. Kanser tiplerinin dağılımı gelişmişlik düzeylerine bağlı olarak ülkeden ülkeye farklılık göstermekte, aynı ülke içinde de farklı şehirlerde bile kanser tiplerinin dağılımı değişebilmektedir (92).

Çalışmamızda kanser tanısı alan 2101 olgunun erkek sayısı 1101 (%50), kadın sayısı ise 1100 (%50) idi. Hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında 60 olduğu görüldü. Kadın hastaların yaş ortalaması 59 iken erkek hastaların yaş ortalaması 62 idi. Haydaroğlu ve arkadaşlarının Ege bölgesinde yaptığı kanser epidemiyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada; 34134 olgunun %56.6'sı (19292 olgu) erkek iken, %43.4'ünün (14842 olgu) kadın olduğu tespit edildi. Yine aynı çalışmada hastaların yaş gruplarına göre en sık kanser görülme oranının 60-64 (%13.6), 65-69 (%13.4), 55-59 (%12.2) yaşta olduğu görüldü (92). Arıca ve arkadaşlarının Hatay ili kanser vakalarını incelediği bir başka çalışmada hastaların %48.8'i (227 olgu) kadın, %51.2'si (238 olgu) erkek olduğu görüldü (93). Avrupada yapılan Uluslararası Kanser Araştırma Derneği (International Agency for Research on Cancer) tarafından gerçekleştirilen GLOBACAN 2002 projesinde elde edilen veriler doğrultusunda; Avrupa' da her yıl 2.9 milyon (%54 erkek olgu, %46 kadın olgu) yeni kanser olgusu ve 1.7 milyon kansere bağlı ölüm beklenildiği bildirilmiştir (94). Ülkemizde ve Avrupada yapılan bu çalışmalara bakıldığında cinsiyet ve yaş bakımından verilerin bizim çalışmamız ile benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların sigara içme oranlarına bakıldığında sigara içmeyenlerin sayısı 1312 (%59.6) iken içenlerin sayısı 889 (%40.6) idi. Bununla beraber sigara içenlerin kümülatif dozuna bakıldığında ortalama olarak 38.37 paket/yıl olduğu görüldü. Sigara içenlerden 444 (%49.9) hastanın metastazı var iken 445 (%50.1) hastanın metastazı olmadığı görüldü. Sigara içiciliği insanlarda tanımlanan kanserin ilk nedeni değil ancak hemen her kanserde sorumlu nedenlerden en önde gelenidir (95). Sigaranın

kanser ile ilişkisini gösteren birçok çalışma vardır. Bunlardan Uluslararası Kanser Araştırma Derneğinin (International Agency for Research on Cancer) 2004 yılında sunduğu raporda tütün içiciliğinin birçok kanser türü ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sigaranın şu anda birçok batı ülkesinde kanser nedeni ile ölümlerin çoğunluğundan sorumlu olduğu görülmektedir (96). Çalışmamızdaki sigara içen hastalardaki metastaz oranının yüksekliği dolaylı olarak mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren bir bulgu olarak görülmektedir.

Çalışmamıza alınan sigara içen hastalar değerlendirildiğinde; sigara içen bireylerin 97 (%10.9) kadın iken, 792 (%89.1) hasta erkekti. Yapılan birçok çalışmada sigara içenlerde erkek cinsiyetin ağırlığı bilinmektedir. Türkiye’de erişkinlerde sigara içme prevalansı, BİGTAŞ 1993 araştırmasına göre ise erkeklerde % 58.9 kadınlarda % 13 olarak bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızda da sigara içenlerin çoğunun erkek olduğu görülmekteydi. Ancak erkek oranının yüksek olması çalışma grubunun homojen dağılımının olmadığı bireyleri kapsamamasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Sigara içen gruptaki en sık 3 kanser türü; akciğer kanseri 379 (%42.6), kolorektal kanserler 139 (%15.6) ve mide kanseri 74 (%8.3) olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda akciğer kanseri gelişiminde en önemli risk faktörünün sigara kullanımı olduğu görülmektedir. Sigara içen bireylerde akciğer kanseri gelişme riski 10-20 kat arasında artmaktadır (98,99). Bizim çalışmamızda sigara içen bireylerde en sık görülen kanser türü akciğerdi. Sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisini inceleyen bir meta analizde 1997 ile 2006 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar değerlendirilmiş ve sigara kullanımı ile mide kanseri ilişkisinin % 95’in üzerinde olduğu bildirilmiştir (100). Özer ve arkadaşlarının kolorektal kanserli hastalarda sigaranın etkisini araştırdığı bir başka çalışmada, sigara içmenin genotiplerden bağımsız olarak kolorektal kanser riskini 2.63 kat arttırdığı saptanmıştır (101). Bu üç kanser türünün sigara ile ilişkisi literatürde birçok çalışma ile gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da sigara ile ilişkileri görülmektedir. Ancak tüm hastaların sigara öyküsünün dosyalarda yazılmamış olması çalışma sonuçlarını olumsuz etkilemiş olabilir.

Çalışmamıza alınan tüm hastaların tanıları incelendiğinde en sık 469 (%21.3) olgu ile akciğer kanseri olduğu görüldü. Bunu sırasıyla takip eden kanser sıklığı şu şekildeydi; meme kanseri 447 (%20.3), kolorektal kanser 373 (%16.9), mide kanseri 193 (%8.8), over kanseri 70 (%3.2), çift primer kanserler 62 (%2.8), pankreas kanseri 60 (%2.7), prostat kanseri 58 (%2.6), endometrium kanseri 47 (%2.1), renal hücreli kanser 45 (%2.0) olgu idi. Tüm dünya genelinde bölgesel farklılıklar görülse de akciğer kanseri, mortalitesi ve insidansı en yüksek olan kanser türüdür (68). Dünyada ve Avrupa’da en sık tanı konan kanserlerin akciğer (%13.3), meme (%13), kolorektal (%13.2) kanseri olduğu, Avrupa’da mide kanserinin görülme oranının azaldığı belirtilmiştir (94). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) 2012 GLOBOCAN 2012 raporuna göre en sık 5 kanser türü şu şekilde sıralanmıştır; akciğer kanseri (%13), meme (%11.9), kolorektal (%9.7), karaciğer (%5.6) ve serviks kanseri (%3.8). Bu verilere bakıldığında Afyonkarahisar kanser insidansında en sık 3 kanser türünün dünya literatürü ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Ülkemizde yapılan Haydaroğlu ve arkadaşlarının 1992-2004 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde kanser tanısı ile tedavileri yapılan 34134 olgunun araştırıldığı bir çalışmada, bizim çalışma sonuçlarımıza benzer bir şekilde en fazla karşılaşılan kanser türünün akciğer kanseri (%16.8) olduğu, ardından gastrointestinal sistem (GİS) tümörleri (%12) ve meme kanserinin (%11.6) geldiği belirlendi (92).

Çalışmamıza alınan hastalar cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde kadınlarda görülen en sık 3 kanser türü; meme 443 (%40.3), kolorektal 153 (%13.9), akciğer 81 (%7.54) ve erkeklerde akciğer 388 (%35.2), kolorektal 220 (%20), mide 118 (%10.7) kanseri vakaları olduğu görüldü. Dünyada ve ülkemizde yapılan kanser epidemiyolojisi çalışmalarında cinsiyete göre görülen en sık kanser sıralaması bizim çalışma verilerimiz ile uyumluluk göstermektedir (102,103).

Çalışmamıza alınan hastaların metastaz oranları değerlendirildiğinde 1275 (%57.9) hastanın metastazı olmadığı ve 926 (%42.1) hastanın metastatik kanser olduğu görüldü. Metastazı olan hastaların en sık metastaz aldığı organlar ise; karaciğer 210 (%22.7), kemik 184 (%19.9), akciğer 138 (%14.9), çoklu organ metastazı 162 (%17.5),

peritonomatozis karsinomatosu 60 (%6.5) idi. Ülkemizde yapılan Haydaroglu ve arkadaşlarının çalışmasında tüm hastalardaki metastaz oranı %25.4 olarak saptanmıştı (92). Yine ülkemizde yapılan Alıcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada genel toplamda hastaların %56.4'ünde metastatik hastalık varlığı bulundu (104). Organizmada en fazla kanlanan organlar olan akciğer, beyin, kemik ve karaciğer en sık metastaz yapılan organlar arasındadır (105,106). Bizim çalışmamızda da bu organlar en sık metastaz alanlar içindeydi.

Akciğer kanseri olan hastalar incelendiğinde 475 hastanın akciğer kanseri tanısı aldığı, bunların 84 (%17.7) kadın, 391 (%82.3) erkek olduğu görüldü. Histolojik alt tipleri olarak çalışmamıza alınan hastalar incelendiğinde skuamöz 207 (%43.6), non-skuamöz 167 (%35.2), küçük hücreli 94 (%19.8) ve nöroendokrin tümör 7 (%1.5) hasta olarak bulundu. Türkiye'de yapılan büyük bir çalışmada akciğer kanseri olgularının %90.4'ü erkek, %9.6'sı kadın ve %79.5'i küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK), %20.5'i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olarak belirlenmiştir. (107). Alpar ve arkadaşlarının yaptığı 197 metastatik hastalığı olan akciğer kanserli hastaların 40 (%20.0)'i skuamöz kanser, 54 (%27.4)'ü adenokanser, 47 (%23.8)'si tip ayrımı yapılamayan KHDAK ve 56 (%27.6)'sı yaygın KHAK histolojik sıklığı bulundu (108).

Çalışmamızda akciğer kanseri olanların sigara içme oranı 384 (%80.8) iken sigara içmeyenlerin oranı 91 (%19.2) olduğu görüldü. Bilindiği üzere sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişki geniş kapsamlı çalışmalarla ispatlanmıştır. Tütün kullanımı erkeklerin %90'ında, kadınların ise %79'unda akciğer kanserinin ana nedeni olarak bildirilmiştir. Akciğer kanserinden ölümlerin %90'ının sigara içmeyle ilişkisi olduğu tahmin edilmektedir. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında 20-40 kat daha yüksektir (109). Bizim çalışmamızda da sigara ile akciğer kanseri arasında yüksek oranda bağlantı izlenmiştir.

Geleneksel olarak TNM sınıflaması küçük hücreli dışı (KHDAK) için uygulanmaktadır. Klinik pratikte küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) sınırlı ve yaygın hastalık olarak iki gruba ayrılmaktadır. Ancak yeni sınıflama sistemi ile TNM evrelemesinin 7. revizyonunun KHAK için de uygulanması önerilmektedir (110).

Çalışmamızda hastaların evreleri küçük hücreli akciğer kanseri için toraksa sınırlı ve yaygın hastalık olarak belirlendi. Diğer alt gruplar ise TNM evrelemesi ile 4 evreye ayrıldı. . Buna göre küçük hücre dışı akciğer kanserli olan 234 (%61.4) hasta evre IV, 107 (%28.1) hasta evre III, 27 (%7.1) hasta evre II, 13 (%3.4) hasta evre I idi. Küçük hücreli akciğer kanseri olanların ise 64 (%68.1) hasta yaygın hastalık, 30 (%31.9) hasta toraksa sınırlı idi. Akciğer kanserli olguların büyük bir kısmı tanı konulduğunda ortalama %80'i (evre III-IV) ileri evrededir. Genellikle de metastazını yapmış olup inoperabl haldedir (32). Ülkemizde ileri evre hastaların oranı %86.7 olup, bu oran Avrupa ve ABD'den bildirilen rakamlara göre daha yüksektir (107). Bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere metastatik ve ileri evre hastalığı olanların oranı çoğunluğu oluşturmaktaydı.

Hastaların metastaz özellikleri incelendiğinde 295 (%62.1) hastada metastaz varlığı, 180 (%37.9) hastada metastaz olmadığı görüldü. En sık metastaz alan organ 78 (%26.4) kemik iken, 2. en sık çoklu organ 60 (%20.3) metastazının varlığıydı. Diğer metastazlardan ön sıralarda yer alanların sırası ise; 52 (%17.6) hastada karşı akciğer metastazı, 45 (%15.3) hastada beyin metastazı, 27 (%9.2) hastada karaciğer metastazı, 17 (%5.8) hastada sürrenal metastazıydı. Akciğer kanseri tüm organlara metastaz yapabilmektedir. KHAK hastalarının üçte ikisinde tanı anında metastaziktir. En fazla metastaz beyin, karşı akciğer, karaciğer, adrenaller ve kemiklerdir (111). Akciğer kanseri hastalarında tanı sırasında kemik metastazı KHDAK'inde yaklaşık % 20, KHAK'inde ise %30-40 oranında görülmektedir (112).

Çalışmamıza alınan hastaların EGFR mutasyon analizleri incelendiğinde non-skuamöz akciğer kanseri tanısı olan 41 hastaya mutasyon bakıldığı, 28 (%16.8) hastada mutasyon saptanmadığı, 13 (%7.8) hastada mutasyon izlendiği görüldü. Akciğer kanseri hastalarında tedavi seçeneklerini etkileyen önemli faktörler arasında hastalığın yaygınlığı, spesifik metastaz bölgesine bağlı semptomların varlığı veya yokluğu ve tümörün karakteri yer alır. Bununla beraber kanserin histolojisinin (skuamöz veya nonskuamöz) ve driver mutasyon (örn; EGFR, ALK, ROS1 vs) varlığı veya yokluğunun belirlenmesi spesifik tedavilerin seçilmesinde önemlidir. Günümüzde en iyi hedeflenen driver mutasyonlar epidermal growth faktor reseptörü (EGFR) mutasyonu ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) füzyon onkogenidir. EGFR'i aktive eden mutasyonlardan biri tespit

edildiğinde kullanılan tek ajan tirozin kinazlar; erlotinib, afatinib, gefitinibdir (113). EGFR mutasyonu, Doğu Asya etnik kökenli olmayan KHDAK hastalarında genel olarak %10-15 oranında görülürken, adenokarsinom alt tipinde görülme olasılığı %24'e çıkmakta, sigara içmemiş adenokarsinomlu hastalarda insidansı %30-50'ye ulaşmaktadır (114). Bizim çalışmamız sırasında hastaların bir kısmının mutasyon analizleri henüz sonuçlanmamış olduğundan çalışmaya dahil edilemedi. Analizleri sonuçlanan hastaların çoğunluğunda mutasyon saptanmaması dikkati çekti.

Dünyada görülme sıklığı giderek artan kolorektal kanser, özellikle gelişmiş toplumlarda en sık görülen ikinci kanser türü olup, kansere bağlı ölüm sıralamasında erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Farklı popülasyonlarda farklı bildirilmekle birlikte genel olarak değerlendirildiğinde erkeklerde 4, kadınlarda 3. sıklıkta en yaygın kanserdir ve erkeklerde biraz daha fazla tespit edilmiştir (79,101). Bizim çalışmamızda da kolorektal kanserler (390 olgu) tüm hastalar içinde üçüncü ve kadın-erkek cinsiyetleri grubunda ikinci sıklıkta olduğu görüldü. Bunların 160 (%41) kadın, 230 (%59) hastanın erkek olduğu. Hastaların yaş ortalamasının 61 olduğu belirlendi. Hastaların 228 (%58,5)'inin kolon kanseri olduğu, 162 (%41,5)'sinin rektum kanseri olduğu belirlendi. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kolorektal kanserlerde tümörün yerleşim yerinin sol kolondan sağ kolona doğru kayma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte klasik olarak bilindiği gibi kolorektal kanserlerin sıklıkla sol kolonda, özellikle rektum ve rektosigmoid bölgede yerleştiği birçok çalışmada gösterilmiştir (78). Ancak Çakmur ve arkadaşlarının Ege bölgesinde yaptığı çalışmada hastalardaki tümör yerleşiminin %54.1 oranıyla en fazla sigmoid kolonda, rektum yerleşimi %23.4 oranıyla ikinci sırada yer aldığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kolorektal kanser tanısı alan hastaların %54'ü erkek, %46'sı kadın, ortalama yaşın 62 olduğu belirlenmiştir (115).

Hastaların metastaz özellikleri incelendiğinde 135 (%34.6) hastada metastaz olduğu, 255 (%65.4) hastada metastaz olmadığı görüldü. Kolorektal kanseri olan hastalardaki sigara içme oranı 143 (%36.7) iken sigara içmeyenlerin oranı 247 (%63.3) idi. Türkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı kolorektal kanser tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan 126 hastanın alındığı bir çalışmada, tüm hastalardaki başvuru sırasında gözlenen metastaz oranı 28 (%22.2) iken 98 (%77.8)'inde metastaz gözlenmedi. Yine

aynı çalışmada sigara içenlerin oranı 35 (%27.8) iken içmeyenlerin oranı 91 (%72.2) olarak bulundu (116). Çalışmamızda kolorektal kanser hastalarında en sık metastaz alan organ 76 (%56.3) karaciğer iken, ikinci en sık çoklu organ 24 (%17.8) metastazı, üçüncü sıklıkta ise 12 (%8.9) hastada akciğer metastazı varlığıydı. Bilindiği üzere en fazla karaciğer metastazı yapan kanser kolorektal kanserdir. Tüm gelişmiş tarama yöntemleri ve ilerlemiş tedavi modellerine rağmen, primer kolorektal kanser tanısı konulan hastaların yaklaşık %40 kadarında karaciğer metastazı gelişir. İlk tanı konulduğunda hastaların %15-20 kadarında eş zamanlı karaciğer kanseri vardır. Diğer %20'sinde daha sonra metakron karaciğer metastazı gelişir (117).

Kolorektal kanserli hastaların RAS mutasyon analizleri incelendiğinde 56 hastanın analizlerinin tamamlanmış olduğu, bunların %43.9'unda mutasyon yokken, %56.1 hastada mutasyon izlendiği görüldü. Bizim çalışmamız sırasında hastaların bir kısmının mutasyon analizleri henüz sonuçlanmamış olduğundan çalışmaya dahil edilemedi. Analizleri sonuçlanan hastalardan mutasyon olan ve olmayan gruplar benzer olmakla birlikte mutasyon varlığının baskın olması dikkati çekti.

Kadınlarda en sık görülen meme kanseri, her 4 kadın kanserinden birisi olmaya devam etmektedir. Ülkemizde yayınlanan 2013 kanser insidansına bakıldığında bir yıl içinde toplam 17.531 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (118). Çalışmamızda meme kanseri tüm hastalar içinde en sık görülen ikinci kanser 447 (%20.3) türü iken, kadınlarda görülen en sık 443 (%40.3) kanser olduğu belirlendi. Beklendiği üzere kadın oranı 453 (%98.9), erkek 5 (%1.1) oranından anlamlı şekilde yüksekti. Hastaların yaş ortalamasının 56 olduğu belirlendi. Haydaroğlu ve arkadaşlarının yaptığı 3897 meme kanserli olgunun değerlendirildiği çalışmada %98.3'ü (3831 olgu) kadın, %1.7'si (66 olgu) erkek olarak saptandı ve 45-54 yaş aralığındaki kadınlarda kanser sıklığının arttığı izlenmiştir (103).

Çalışmamızda meme kanseri histolojik alt tipleri incelendiğinde; en sık 389 (%84.9)'unun invaziv duktal kanser olduğu, ikinci sık 29 (%6.3)'unun invaziv lobuler kanser olduğu görüldü. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2013 verilerine göre kadın meme kanserlerinin histolojik tipleri sıralaması; en sık %81.2 invaziv duktal kanser, ikinci

sıklıkla %7 lobüler karsinom tespit edilmiş olup bizim bulduğumuz sonuçlarla benzer oranlar izlenmiştir. (103,119,120).

Meme kanseri metastazı en sık akciğer, beyin, kemik ve karaciğere gerçekleşir (121). Çalışmaya alınan meme kanserli olguların metastaz özellikleri incelendiğinde 90 (%19.7) hastada metastaz olduğu, 368 (%80.3) hastada metastaz olmadığı görüldü. En sık metastaz alan organ 31 (%34.4) kemik iken, 2. en sık çoklu organ 25 (%27.8) metastazının varlığıydı. Türkiye Halk Sağlığı 2013 verilerine göre meme kanserinde metastaz oranı %10 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda ise metastaz oranları biraz daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Hastaların TNM evrelemesine göre; 6 (%1.3)'sının evresi bilinmiyordu, 94 (%20.5) hasta evre I, 180 (%39.3) hasta evre II, 93 (%20.3) hasta evre III ve 85 (%18.6) hasta evre IV olarak belirlendi. Haydaroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında evreleri değerlendirilen meme kanserli olguların %34.6'sının (1097 olgu) lokalize, %60.6'sının (1923 olgu) ileri, %4.8'inin (151 olgu) metastatik evrede olduğu saptanmıştır (103). Özmenin yaptığı ülkemizdeki en büyük meme kanseri veri tabanı araştırma sonuçlarına göre; hastaların ortalama yaşı 51.6 (%12.6) olup, %17'si <40 yaş, %45'i premenopozaldır. Patolojik evreler; %5 evre 0, %27 evre I, %44 evre II, %21 evre III ve %3 evre IV meme kanseridir (122). Bu çalışmanın verilerine bakıldığında hastaların ağırlıklı olarak bizim çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu şekilde evre II ve III olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza alınan meme kanseri olgularının hormon reseptörü pozitiflik oranları 356 (%77.7) Cerb-b2 ekspresyonu 139 (%30.3) şeklindeydi. Hastalardan 52 (%11.4) olgunun triple negatif olduğu izlendi. Özmenin yaptığı çalışmada tüm hastaların %70'inde östrojen, %59'unda progesteron, %23'ünde ise Cerb-b2 reseptörü pozitif olarak izlendi (122). Tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturan triple negatif meme kanseri, östrojen-progesteron reseptörü negatif, Cerb-b2 ekspresyonu göstermeyen agresif klinik davranışa sahip bir alt grup olarak tanımlanır (123). Triple negatif meme kanseri sınırlı tedavi alternatiflerine sahiptir. Bu grupta tedavinin fayda şansı azdır, prognoz kötüdür ve diğer tiplere nazaran daha saldırgan seyirlidir (124). Bizim

çalışmamızda meme kanseri hastalarında görülen Cerb-b2 pozitifliğinin literatüre göre daha az oranda olduğu görüldü.

Son yıllarda batı toplumlarında mide kanseri sıklığı azaldığı gözlenmekle birlikte, en çok ölüme neden olan kanserler sıralamasında ikinciliği korumaya devam etmektedir (125). Mide kanseri çalışmamıza alınan tüm hastalar içinde ve kadın cinsiyeti grubunda en sık 4. erkekler içinde ise en sık görülen 3. kanser türü olmuştur. 192 bireyin mide kanseri tanısı olduğu, bunların 73 (%38)'ünün kadın, 119 (%62) hastanın erkek olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalamasının 62 olduğu ve sigara içme oranı 73 (%38) iken sigara içmeyenlerin oranı 119 (%62) idi. Türkiye Halk Sağlığı 2013 verilerine göre mide kanseri erkeklerde %6 ile beşinci sıradayken, kadınlarda %3.9 ile altıncı sırada yer aldığı görülmüştür (118). Türkiye'de Yalçın ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada mide kanseri tanı alma yaşı ortalama 57 yaş ve kadın erkek oranı 1/2 bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların sigara içme oranı %48.7, içmeyenlerin oranı ise %51.3 olarak bulunmuştur (126).

Çalışmaya alınan mide kanseri histolojik alt tipleri incelendiğinde; % 74.6'sının adenokarsinom, %15.6'sının taşlı yüzük hücreli kanser, %4'ünün müsinöz adenokarsinom, %2.9'unun nöroendokrin tümör, %2.9'unun karsinoid tümör olduğu (%2.1) görüldü. Yalçın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adenokarsinom %79.1 ile bizim çalışmamız ile uyumlu olarak en sık görülen histolojik alt tip olduğu görülmüştür (126).

Mide kanserinde en sık metastaz bölgeleri karaciğer, periton, çevre lenf nodu ve akciğerlerdir (127). Çalışmamıza alınan mide kanseri olan hastaların metastaz özellikleri incelendiğinde 90 (%46.9) hastada metastaz olduğu, 102 (%53.1) hastada metastaz olmadığı görüldü. En sık metastaz olan organ 35 (%38.9) karaciğer iken, 2. en sık peritonmatozis karsinomatosa 21 (%23.3) idi. Kısaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mide kanserli olguların %27.8'inin karaciğer veya peritoneal yayılım gibi metastaz varlığından dolayı tümör non-operabl kabul edilmiş ve biyopsi ya da gastroenterostomi uygulanmıştır (128).

Mide kanseri hastalarının mortalitesinin yüksek olmasının nedeni genellikle hastalığın geç evrede karşılaşılmamasıdır. Kama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %31'inin evre III, %47'sinin evre IV olduğu görülmüştür (129). Kısaoglu ve arkadaşlarının çalışmasında da peroperatif bulgulara göre yapılan evrelemede evre I'de 11 (%2.2) hasta, evre II'de 87 (%17.3) hasta, evre III'te 259 (%51.4) hasta ve evre IV'te ise 147 (%29.1) hasta tespit edildi (128). Bizim çalışmamızda da hastaların evrelerine bakıldığında; 17 (%8.9) hasta evre I, 37 (%19.3) hasta evre II, 43 (%22.4) hasta evre III, 90 (%46.9) hastanın evre IV olduğu ve çoğunluğun ileri evrede olduğu görüldü.

Jinekolojik kanserler, meme kanserinden sonra kadınlardaki morbidite ve mortalitenin en büyük nedenlerindedir. Erken tanı, kadın sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (130). Türkiye Halk Sağlığı 2013 verilerine göre jinekolojik kanserler %11.2 (uterus korpusu %5, over %3.7, uterus serviksi %2.5) kadınlarda meme ve tiroid kanserinden sonra görülen üçüncü sık kanser olmuştur (118). Gürsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada jinekolojik kanserler kadınlarda görülen en sık üçüncü kanser olmuştur (131). Bizim çalışmamızda da jinekolojik kanserler kadınlarda %11.9 ile (over %6.4, endometrium %4.3, serviks %1.1 ve vulva %0.1) meme %40.3 ve kolorektal %13.9 kanserlerden sonra en sık görülen üçüncü kanser olduğu görüldü.

Çalışmamızda jinekolojik kanser hastalarının 84 (%57.5)'ünün over kanseri olduğu, 48 (%32.9)'ünün endometrium kanseri olduğu, 13 (%8.9)'ünün serviks kanseri ve 1 (%0.7)'inin vulva kanseri olduğu görüldü. Pınar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak olguların %42.4'ünün endometrium kanseri, %33.2'sinin over kanseri ve %24.5'inin serviks kanseri tanısını aldıkları belirlenmiştir (130). Turgut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamız ile benzer şekilde over kanseri en sık görülen jinekolojik kanser olmuştur (132). Amerikan kaynaklarına göre ise, uterus kanserleri (%51) jinekolojik kanserler arasında ilk sırada yer alırken, bunu sırasıyla over (%26) ve serviks kanserleri (%15) izler (133). Çalışmalardaki bu farklılığın sebebinin endometrium kanserinin postmenopozal kanama ile semptom vermesinden dolayı hastaların over kanserine göre daha erken evrede tanı alması ve bu vakaların Tıbbi Onkoloji kliniklerine başvurmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızda hasta verilerinin toplandığı standardize edilmiş bir veri tabanının olmaması nedeniyle kayıt zorluğu, dosya bilgilerinin eksik girilmesi nedeniyle verilerin tespit edilmesindeki zorluklar ön plana çıkmıştır.

Araştırma merkezimizde hematoloji anabilim dalının yokluğu nedeniyle olabilecek hematolojik kanserlerin çalışmamızda yer almaması diğer bir eksiklikti. Bunun dışında lokal operasyon sonrası kür sağlanan deri kanserlerinin başka branşlarca takip edilmesi nedeniyle çalışmaya alınmaması, hormon duyarlı prostat kanserlerinin hormon dirençli oluncaya kadar Üroloji polikliniğinde takipli olması nedeniyle Tıbbi Onkoloji polikliniğine gelmemesi, diferansiye tiroid kanserlerinin diğer ilgili branşlarca takip ediliyor olması, endometrium kanserinin erken evrede tanı alarak başka branşlarca takip edilmesi nedeniyle Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvurmamaları hastaların kanser sıklığını etkileyebilecek nedenler olarak görüldü. Çalışmaya son 1.5 yılda Tıbbi Onkoloji Polikliniğine gelen hastaların dahil edilememesi nedeniyle vaka sayısının az olması da bir eksiklik olarak değerlendirildi.

VI. ÖZET

Kansere bağlı ölümler, günümüzde kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kanser, morbidite ve mortaliteye neden olması nedeniyle ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada ve ülkemizde kanser epidemiyolojisini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen halen bazı bölgelerde yeterli veri yoktur. Bu araştırma, Afyonkarahisar bölgesindeki kanser hastalarının demografik değişkenliklerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Tanımlayıcı ve retrospektif nitelikteki bu araştırmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine şubat 2012-Haziran 2015 arasında başvuran 2201 kanser hastası dahil edildi. Hastaların 1101 (%50) erkek, 1100 (%50) kadın, yaş ortalamasının ise 60 olduğu görüldü. Tüm hastalardaki sigara içme oranı 1312 (%59.6) iken içmeyenlerin oranı 889 (%40.6) idi.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda görülen en sık 5 kanser türü sırasıyla şu şekildeydi; akciğer kanseri 469 (%21.3), meme kanseri 447 (%20.3), kolorektal kanser 373 (% 16.9), mide kanseri 193 (%8.8), over kanseri 70 (%3.2). Kadınlarda en sık 5 kanser türü; meme 443 (%40.3), kolorektal 153 (%13.9), akciğer 81 (%7.4), mide 75 (%6.8), over 70 (%6.4). Erkeklerde görülen en sık 5 kanser türü ise; akciğer 388 (%35.2), kolorektal 220 (%20), mide 118 (%10.7), prostat 58 (%5.3), pankreas 35(%3.2) idi.

Günümüzde dünyada en önemli sağlık problemlerinden biri olan kanser erken tanı ile müdahale edilebilen ciddi bir sorundur. Kanser istatistiklerinin sağlıklı ve kapsamlı olması, etyoloji ve koruyucu hekimliğe yönelik sağlık çalışmalarını da beraberinde getirecektir. En sık karşılaşılan tiplerin bilinmesi hem olası ön tanının konulmasında hem de erken tanı yöntemlerinin ve tedavinin geliştirilmesinde böylece mortalite ve morbiditenin azaltılmasında oldukça önemlidir. Bu araştırma bölgemizde kanser ile mücadelede tanı ve tedavide geliştirilebilecek yeni stratejilerde önemli ipuçları sağlayabilir.

Sonuç olarak Afyon Kocatepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji polikliniğine kanser tanısıyla başvuran hastalarda kanser türleri açısından ülkemizdeki genel popülasyona göre çok farklı bir sonuç çıkmamıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kanser epidemiyolojisi, Afyonkarahisar bölgesi, Akciğer kanseri, Meme kanseri, Kolorektal kanserler



VII. SUMMARY

Cancer related deaths today are in second place after the death due to cardiovascular disease. It is a serious problem because of morbidity and mortality. Although there are many studies on the epidemiology of cancer in our country and the world in some areas still there is not enough data. The aim of this study was conducted to determine the demographic variability of the cancer patients who are living in the region of Afyonkarahisar.

In our descriptive and retrospective nature of study we analyzed 2201 cancer patients who are registered at the Medical Oncology department in Afyon Kocapete University Hospital between the date of February 2012 to June 2015. It was demonstrated that 1101 (%50) patients were male and 1100 (%50) were female and also the average age was 60. For all of the patients, the percentage of the smoking rate was 1312 (%59.6) and the percentage of non smoking rate was 889 (%40.6).

The most five common type of cancer were seen in all the patients are; lung cancer 469(%21.3), breast cancer 447 (%20.3), colorectal cancer 373 (%16.9), gastric cancer 193 (%8.8), ovarian cancer 70 (%3.2). For women breast 443 (%40.3), colorectal 153 (%13.9), lung 81 (%7.4), stomach 75 (%6.8), over 70 (%6.4). For men lung 388 (%35.2), colorectal 220 (%20), stomach 118 (%10.7), prostate 58(%5.3), pancreas 35(%3.2).

Today cancer is the most important health problem in the world that can be treated with the early diagnosis. If the cancer statistics are healthy and comprehensive, it will bring the research of the etiology and preventive medicine. Both the potential pre-diagnosis and the development of early diagnosis methods are significant with the knowledge of most common types of cancer. In this way, treatment is very important in reducing mortality and morbidity. This research will provide us important clues and we can develop new strategies to cope with the cancer in our region.

Consequently patients in Afyon Kocatepe University Department of Internal Medicine Oncology admitted to the clinic with a diagnosis of cancer don't have very different result than the general population of our country in terms of types of cancer.

KEYWORDS: Cancer Epidemiology , Afyonkarahisar region, Lung cancer, Breast cancer , Colorectal cancer



VIII. KAYNAKLAR

1. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995- 1999). T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı Bakanlık Yayın No: 618, Ankara: s. 2002.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. Wiley Online Library; 2005;55(2):74–108.
3. Tuncer M. (Ed). Türkiye’de Kanser Kontrolü. Koza Matbaacılık. Ankara 2009; ss 5-410.
4. Boyle P, Levin B. World CanCer report 2008. Cancer Control. 2008;199:12–497.
5. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int J cancer. Wiley Online Library; 1999;83(1):18–29.
6. Eaton L. World cancer rates set to double by 2020. BMJ. 2003;326(7392):728.
7. TEMEL MK. Sitotoksik kemoterapötiklerin yirminci yüzyıldaki gelişimi. Turkish J Oncol Onkol Derg. 2015;30(2).
8. Evan GI, Evan GI, Vousden KH, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. Nature. 2001;411(May):342–411.
9. Akbulut, H ve Akbulut K.G. 2005. Tıbbi Onkoloji Kitabı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antıp Yayınları, Editör İçli F. Sayfa 23.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
11. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta: American Cancer Society; 2014.
12. Birim Faliyet Raporları 2014. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, Erisim: [<http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/raporlar/birim.pdf>], Erisim tarihi: 9 Mayıs 2016.
13. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell. 2011. p. 646–74.
14. Bilir, N. Mesleksel Kanserler. Türkiye’de Kanser Kontrolü kitabı.Editör Tuncer M. 2007, Sayfa 243.

15. Fıfşkın, K. 2002. Genetik Kavramlar. Altıncı baskıdan çeviri. Öner, C. Sayfalar 635-651.
16. Lowitz BB, Casciato DA. Medical oncology & principles of cancer biology. 2013.
17. Adapted from Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144:646-674.
18. Aktaş, S. (2010). Kemoterapinin kolon kanseri , meme kanseri ve mide kanserinde vegf düzeylerine etkisinin in vivo ve in vitro incelenmesi. (Temel Biyoteknoloji Yüksek Lisans Tezi). Ankara Üniversitesi/ Biyoteknoloji Enstitüsü.
19. Cabadak, H. 2008. Hücre Siklusu ve Kanser. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 9 (3): 51-61.
20. Goldman L, Schafer AI. The Turkish edition of the “Goldman”s Cecil Medicine’ 24th Edition. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier; 2015. p. 1164–83.
21. Aslan D, Bilir N, Dilbaz N, Kılınç O, Örsel O, Özcebe H, et al. Tütün Bağımlılığı ile Mücadele El Kitabı- Hekimler İçin Sağlık Bakanlığı Yayınları (nb. 796), 2010, Ankara.
22. Carbone D. Smoking and cancer. Am J Med 1992;93(1A):13-17. Available from: [http://www.amjmed.com/article/0002-9343\(92\)90621-H/abstract](http://www.amjmed.com/article/0002-9343(92)90621-H/abstract)
23. Rodgman A, Perfetti TA. The chemical components of tobacco and tobacco smoke, Boca Raton, FL:CRC press. CRC press; 2009. 1483-784 p.
24. Diffey BL. Stratospheric ozone depletion and the risk of non-melanoma skin cancer in a British population. Phys Med Biol. IOP Publishing; 1992;37(12):2267.
25. Platin N. (Çev Ed). Kanser Hemsireliğinde Temel Kavramlar. Uluslararası Kanser Savas Birliği Teknik Raporlar Serisi 39, Ankara 1987.
26. WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO, Geneva 2009;pp1-23.
27. Brunswick N, Wardle J, Jarvis MJ. Public awareness of warning signs for cancer in Britain. Cancer Causes Control. Springer; 2001;12(1):33–7.
28. Kutluk T, Kars A. Kanser Konusunda Genel Bilgiler. Türk Kanser Arastırma ve Savas Kurumu Yayınları, Basbakanlık Basımevi, Ankara 1994; ss 40-47.

29. Barsevick AM. The concept of symptom cluster. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. Elsevier; 2007 May 1 [cited 2016 May 13];23(2):89–98. Available from: <http://www.seminaroncologynursing.com/article/S0749208107000198/fulltext>
30. Armstrong TS. Symptoms experience: a concept analysis. *Oncology Nursing Forum*. Citeseer; 2003. p. 601–12.
31. Soysal Y, Bahçe M, YAKICIER MC, İfran A, KÜREKÇİ AE. Lösemilerin genetik tanısında sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Derg*. 2009;10(1).
32. Aydın G. Akciğer Kanserlerinde Tanı Yöntemleri. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. 2007;58:141–52.
33. Eroğlu O, Tanju S, Toker A, Ziyade S, Dilege Ş, Kalaycı G. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde mediastinal lenf nodu evrelemede pozitron emisyon tomografisinin yeri. *Türk Gogus Kalp Dama*. 2007;15:133–8.
34. Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician*. WB SAUNDERS CO; 2000;61(8):2371–90.
35. Desforges JF, Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. *N Engl J Med*. Mass Medical Soc; 1992;327(13):937–42.
36. Wexner SD, Forde KA, Sellers G, Geron N, Lopes A, Weiss EG, et al. How well can surgeons perform colonoscopy? *Surg Endosc*. Springer; 1998;12(12):1410–4.
37. Bayrak M, Ölmez ÖF, Kurt E, Çubukcu E, Avcı N, Çubukcu S, et al. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanserli Hastalarda Tedavi Öncesi AFP, CEA ve CA 19-9 Serum Seviyeleri ile Klinikopatolojik Faktörlerin Arasındaki İlişki. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2011;37(3):139–43.
38. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil medicine*. 25. ed. Elsevier Health Sciences; 2016. 1206-1208 p.
39. Mumcu H. 2014 Kırk yaş ve üzeri kanser tanısı almamış bireylerin kansere ilişkin bilgi, tutum ve davranışları, Erciyes Üniversitesi/ Sağlık bilimleri enstitüsü, Kayseri.
40. Aydınтуğ S. Meme kanserinde erken tanı, *Sted* 13.6 (2004): Sayfa 226-229.
41. Smith RA, Manassaram- Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. Wiley Online Library; 2015;65(1):30–54.

42. Tozkoparan B, Aytaç SP. Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon S-transferazlar. Hacettepe Üniversitesi, Eczac Fakültesi Derg. 2007;27(2):139–64.
43. Aydoğan F, Uygun K. Kanser hastalarında palyatif tedaviler. Klin Gelişim. 2011;24:4–9.
44. Toker A, Solak O, Günlüoğlu Z, Kocatürk C, Dinçer İ, Kullep M, et al. Surgical treatment of lung cancer in elderly population. Solunum. 2001;3(9):13.
45. Ünsal D, Tunç E, Pak Y. Rektal kanser tanılı olgularda adjuvant tedavinin uzun dönem yaşam kalitesi üzerine etkisi. Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Derg. 2006;16(3):108–20.
46. Çelik A, Kutun S, Fen T, Bilir G, Önder A, Çetin A. Lenfoma nedeniyle uygulanan radyoterapi sonrası sekonder maligniteler (Olgu Sunumu). Marmara Medical Journal; 2006;
47. Ricci MS, Zong W-X. Chemotherapeutic approaches for targeting cell death pathways. Oncologist. AlphaMed Press; 2006;11(4):342–57.
48. Bezabeh T, Mowat MR, Jarolim L, Greenberg AH, Smith IC. Detection of drug-induced apoptosis and necrosis in human cervical carcinoma cells using ¹H NMR spectroscopy. Cell Death Differ. 2001;8(3):219–24.
49. Lefranc F, Facchini V, Kiss R. Proautophagic drugs: a novel means to combat apoptosis-resistant cancers, with a special emphasis on glioblastomas. Oncologist. AlphaMed Press; 2007;12(12):1395–403.
50. BAYDIN PÖ, Akbulut H. Kanserde damar endoteline yönelik gen tedavisi ajanları geliştirilmesi. Turkish J Oncol Onkol Derg. 2013;28(4).
51. Brenner MK. Cancer gene therapy: historical perspective. In: Curiel D, Douglas JT, editors. Cancer gene therapy. Totowa, NJ: Humana Pres Inc., Chapter 1. 2005. p. 1-8.
52. ORHAN ME. Kanserde Ağrı Tedavisi. Türkiye Klin J Surg Med Sci. Türkiye Klinikleri; 2007;3(45):71–8.
53. SÜRME Lİ Z, KARACA B. Müzik ve Kanser Tedavisi. Türkiye Klin J Med Oncol Spec Top. Türkiye Klinikleri; 2012;5(1):24–6.
54. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer—where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med. Am Thoracic Soc; 2002;166(9):1166–96.
55. Ece T, Akciğer kanserine genel bakış. İç: Aydın A, Can G editörler, Akciğer Kanseri Tedavi ve Bakım. İstanbul, İpomet Matbaacılık; 2010. s.1-6.

56. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin.* Wiley Online Library; 1996;46(1):5–27.
57. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. *CA Cancer J Clin.* Wiley Online Library; 1992;42(1):19–38.
58. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1981;282(6259):183–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1503989&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
59. Carbone D. Smoking and cancer. *Am J Med* [Internet]. Elsevier; 1992 May 12;93(1):S13–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90621-H](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(92)90621-H)
60. Zutic H. [Bronchial carcinoma--an overview]. *Med Arh.* 1999;53(3 Suppl 1):27–31.
61. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003. p. 97–104.
62. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016 Jan;11(1):39–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415000179>
63. Ergelen R, Cagatay Çimşit N. AKCİĞER TÜMÖRLERİ. *Bull Thorac Surg/Toraks Cerrahisi Bülteni.* 2013;4(3).
64. Yaman M. Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No:58. 2007;157–68.
65. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice guideline in oncology. Small cell lung cancer. Version 1.2011.
66. Rodriguez E, Lilenbaum RC. Small cell lung cancer: past, present, and future. *Curr Oncol Rep.* Springer; 2010;12(5):327–34.
67. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg.* Elsevier; 2001;71(6):1759–64.

68. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer*. Wiley Online Library; 2010;127(12):2893–917.
69. Anderson BO, Yip C, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries. *Cancer*. Wiley Online Library; 2008;113(S8):2221–43.
70. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo P a. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000;50:7–33.
71. Aslan FE, Gürkan A. Kadınlarda meme kanseri risk düzeyi. *Meme Sağlığı Derg*. 2007;3:63–8.
72. SAK SD, PERÇİNEL S. Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması: Mevcut durum, gereksinimler, yeni ufuklar. *Türkiye Klin J Med Oncol Spec Top. Türkiye Klinikleri*; 2008;1(1):17–22.
73. Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow-up procedures for breast cancer. *Cancer*. Wiley Online Library; 1990;66(S14):1351–62.
74. Skrabanek P. False premises and false promises of breast cancer screening. *Lancet*. Elsevier; 1985;326(8450):316–20.
75. Dickson, R.B., Lippman, M.E. 2001. Editors; Vincent T.DeVita, Jr., Hellman, S., Rosenberg, S.A. *Cancer Principles&Practice of Oncology* 6th edition. pages 1633-1688.
76. KURT H, KEŞKEK ŞÖ, ÇİL T, CANATAROĞLU A. Meme kanserli hastalarda tamamlayıcı/alternatif tedavi kullanımı. *Turkish J Oncol Onkol Derg*. 2013;28(1).
77. BULAK H. Meme Kanserinin Cerrahi Tedavisi. *Türkiye Klin J Med Sci. Türkiye Klinikleri*; 1999;19(6):352–7.
78. GÜRSOY Ş, Özlem ER, CANÖZ Ö, GÜVEN M, BAŞKOL M, GÜVEN K, et al. Kayseri ve yöresinde kolon kanserlerinin özellikleri. *Akad Gastroenteroloji Derg*. 2003;2(2).
79. Bresalier RS, Kim YS. Malignant neoplasms of the large intestine. *Gastrointest liver Dis Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH; Eds*. 2002;7:2215–56.
80. Skibber, J.M., Minsky,B.D., Hoff, P.M. 2001. Editors; Vincent T.DeVita, Jr., Hellman, S., Rosenberg, S.A. *Cancer Principles & Practice of Oncology* 6th edition. page 1256.

81. Beerenwinkel N, Antal T, Dingli D, Traulsen A, Kinzler KW, Velculescu VE, et al. Genetic progression and the waiting time to cancer. PLoS Comput Biol. Public Library of Science; 2007;3(11):e225.
82. Williams NS. Colorectal cancer: Epidemiology, Aetiology, Pathology, Clinical Features and Diagnosis. "Surgery of the Anus, Rectum and Colon" Volume 1 (Ed. Williams NS, Keighley MR)'da, WB Saunders Company, 1993, s. 830-886.
83. Schrock TR. Large intestine. "Current Surgical Diagnosis and Treatment" (Ed. Way WL)'da, 10 th edition , Appleton & Lange, Norwalk CT, 1994, s. 644-692.
84. Steele GD, Mayer RJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum. "Surgery of the Alimentary Tract" Volume 4 (Ed. Zuidema GD)'da , 3 rd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1991, s. 118-132.
85. TERZİ C, Tarkan Ü. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. Turkiye Klin J Surg. Turkiye Klinikleri; 2004;9(1):71–80.
86. Kalaycı G. Kolon Kanserleri, Genel Cerrahi, NobelTıp Kitabevi İstanbul 2:1343-59,2002.
87. Chan AO, Wong BC, Lam S-K. Gastric cancer: past, present and future. Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol. 2001;15(7):469–74.
88. Alacalı M. Mide Kanseri, Mide Kanseri Taramaları ve Mide Kanserinden Korunma. Ankara Med J. 2012;12(4).
89. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. Cancer Princ Pract Oncol (6th Ed Ed by DeVita, Jr VT, Hellman S, Rosenb SA Philadelphia Lippincott Williams Wilkins. 2001;1092–126.
90. Adachi Y, Mori M, Enjoji M, Sugimachi K. Microvascular architecture of early gastric carcinoma. Microvascular–histopathologic correlates. Cancer. Wiley Online Library; 1993;72(1):32–6.
91. Moehler M, Lyros O, Gockel I, Galle PR, Lang H. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers. World J Gastroenterol. 2008;14(24):3773–80.
92. HAYDAROĞLU A, BÖLÜKBAŞI Y, ÖZSARAN Z. Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt analizleri: 34134 Olgunun değerlendirmesi. Türk Onkol Derg. 2007;22(1):22–8.
93. Arıca S, Nazlıcan E, Özer C, Şilfeler DB, Arıca V, Özgür T, et al. Hatay ilinde 2008 yılı kanser vakaları sıklığı ve dağılımı. J Clin Exp Investig. 2011;2(2).
94. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol. Eur Soc Med Oncology; 2005;16(3):481–8.

95. De Vita Jr V, Hellman S, Rosenberg S, Markoe AM. Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edition (July 2001). By Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2001. 193-196 p.
96. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. Lung cancer. Elsevier; 2004;45:S3–9.
97. Sezer RE, Marakoğlu K, Sezer H, Marakoğlu İ. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp ve Dişhekimliği Fakülteleri öğretim elemanlarının sigara kullanım durumu ve sigara ile bağlantılı görüşleri. CÜ Tıp Fakültesi Derg. 2001;23(1):25–36.
98. Thun MJ, Day-Lally C, Myers DG, Calle EE, Flanders WD, Zhu BP, et al. Trends in tobacco smoking and mortality from cigarette use in Cancer Prevention Studies I (1959 through 1965) and II (1982 through 1988). Chang cigarette-related Dis risks their Implic Prev Control Smok Tob Control Monogr. 1982;8.
99. Curry SJ, Byers T, Hewitt M. Lifestyle Behaviors Contributing to the Burden of Cancer. National Academies Press (US); 2003;
100. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. Tumori. 2009;95(1):13.
101. ÖZGE ÖZER, NURCAN ARAS, SEVİM KARAKAŞ ÇELİK, EBRU DERİCİ EKER, TÜRK MENOĞLU MÖ. Kolorektal Kanserinin SULT1A1 (Sülfotransferaz) R213H Polimorfizmi ve Sigara Kullanımı ile Risk Değişiminin Araştırılması. Kolon Rektum Hast Derg 2014;2435-40.
102. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J cancer. Wiley Online Library; 2015;136(5):E359–86.
103. Haydaroğlu A, Dubova S, Özşaran Z, Bölükbaşı Y, Yılmaz R, Kapkaç M, et al. Ege Üniversitesinde meme kanserleri: 3897 olgunun değerlendirilmesi. Meme Sağlığı Derg. 2005;1(1):6–11.
104. ALICI S, İZMİRLİ M, DOĞAN E. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. Türk Onkol Derg. 2006;21(2):87–97.
105. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. Orthop Clin North Am. Elsevier; 2000;31(4):515–28.
106. Güran Ş. Kanserden korunma. Gülhane Tıp Derg. 2005;47:324–6.
107. Goksel T, Akkoçlu A. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. Respiration. 2001;69(3):207–10.

108. Alpar S, Uçar N, Turgut A, KIRATLI T, DURSUN AB, KURT B. Akciğer kanserli hastalarda uzak metastaz ile organa özgül semptomların ilişkisi. *Tüberk Toraks*. 2004;52:14–8.
109. Özlü T, Bülbül Y. Smoking and lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks Derg*. 2005;53(2):200–9.
110. DEMİR N, ÇİLEDAĞ A, SAVAŞ İ. The Improvements in Lung Cancer Diagnosis and Staging. *Türkiye Klin Arch Lung*. 2012;13(2):39.
111. Luketich JD, Ginsberg RJ. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Johnsons BE, Johnson DH, eds. *Lung cancer*. New York: Wiley-Liss, Inc 1995;161-73.
112. Özlü T. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. *Solunum Sist ve Hast Temel Başvuru Kitabı İstanbul İstanbul Tıp Kitabevi*. 2010;813–7.
113. AYDINER A, Fatma ŞEN. Akciğer Kanserinde Evrelere Göre Medikal Tedavi. *Türkiye Klin J Pulm Med Spec Top. Türkiye Klinikleri*; 2014;7(1):69–74.
114. Girard N, Sima CS, Jackman DM, Sequist L V, Chen H, Yang J-H, et al. Nomogram to predict the presence of EGFR activating mutation in lung adenocarcinoma. *Eur Respir J. Eur Respiratory Soc*; 2012;39(2):366–72.
115. HÜLYA ÇAKMUR, TURGUT ANUK, TOLGA ÖNDER, HÜSEYİN GÜVEN NK. Kuzey-Doğu Anadolu Bölgesinde Görülen Kolorektal Kanserlerin Özellikleri. *Kolon Rektum Hast Derg* 2015;25(1)21-7.
116. Türkoğlu A, Çetinkaya Z, Girgin M, Ayten R, Kanat BH, Binnetoğlu K, et al. Kolorektal kanserlerde prognostik faktörler. *Dicle Tıp Derg*. 2014;41(4).
117. Şen M, Turan M. Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserde cerrahi yaklaşım. *Cumhur Med J*. 2009;31(3):331–8.
118. GÜLTEKİN M, BOZTAŞ G, UTKU EŞ, ERGÜN AK, SEVİNÇ A, TÜTÜNCÜ S, et al. Türkiye kanser istatistikleri 2013. Sağlık Bakanl Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2016;
119. Abdul Hamid G, Tayeb MS, Bawazir AA. Breast cancer in south-east Republic of Yemen. 2001;
120. Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Meme kanseri. *Nobel Tıp Kitabevi*. 2003;1.
121. BEKTAŞ H, GÜNEŞ ME, ERSÖZ F, ÖZCAN Ö, AYDIN T. Breast Cancer Metastasis to the Thyroid Gland: Case Report. *Türkiye Klin J Endocrinol. Türkiye Klinikleri*; 2010;5(1):1–4.
122. Özmen V. Türkiye’de Meme Kanseri. *Türkiye Klin J Gen Surg Spec Top. Türkiye Klinikleri*; 2013;6(2):1–6.

123. PALA EE, BAYOL Ü, CUMURCU S, KESKİN E. Triple-Negatif/Bazal Benzeri Meme Kanserinin İmmünohistokimyasal Özellikleri. Turkish J Pathol. 2012;28(3).
124. AYDOĞAN O, CARTI E, BOZBIYIK O, UÇAR D, ÖZDEMİR M, ÖZTÜRK Ş, et al. Meme kanserinde hormon reseptörü sağkalım ve metastaz üzerinde belirleyicidir. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastan Tıp Dergisi,2014;1841-51.
125. GÖRAL V, YEŞİLBAĞDAN H, KAPLAN A, Dede ŞİT, ÇELİK M. Mide Kanserinde Yeni Bir Tümör Markeri Olan CA 72-4'ün Yeri. Türkiye Klin J Med Sci. Türkiye Klinikleri; 2006;26(1):3-8.
126. YALÇIN B, ZENGİN N, AYDIN F, İLHAN M, IŞIKDOĞAN A, DEMİR G, et al. The clinical and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group Study. Turkish Journal of Cancer Volume 36, No.3, 2006 s:108-115.
127. Kılıçkap S, Tapan Ü, Yalçın Ş. Metastasis to bone from gastric cancer: a single centre experience. Cumhuriyet Med J. 2010;32:192-8.
128. Kısaoğlu A, Özoğul B, Yıldırğan Mİ, Atamanalp SS, Aydınlı B, Öztürk G, et al. Mide Kanserinde Cerrahi: 504 Olgu.
129. KAMA NA, Mesut A, DAĞLAR G, YÜKSEK YN, TÜTÜNCÜ T, Erhan R. Mide kanserinin cerrahi tedavisi: 11 yıllık tecrübemiz. Türkiye Klin J Med Sci. Türkiye Klinikleri; 2005;25(4):538-45.
130. Pinar G, Algier L, Doğan N, Kaya N. Jinekolojik kanserli bireylerde risk faktörlerinin belirlenmesi. Int J Hematol Oncol Uluslararası Hematol Onkol Derg. 2008;18(4).
131. Gürsu RU, Kesmezacar Ö, Karaçetin D, Mermut Ö, Ökten B, Güner Şİ, et al. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Birimi: yeni kurulan bir ünitenin 18 aylık sonuçları. İstanbul Tıp Derg. 2012;13(1):13-8.
132. Turgut A, Özler A, Sak ME, Evsen MS, Soydiñ HE, Başaranoğlu S. Jinekolojik kanserli olguların retrospektif analizi: 11 yıllık deneyim. J Clin Exp Investig. 2012;3(2).
133. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. Wiley Online Library; 2010;60(5):277-300.