

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Sernaz UZUNOĞLU

**MEDİKAL ONKOLOJİ SERVİSİNDE TAKİP EDİLEN
KANSER TANILI HASTALARIN ÖLÜM SEBEPLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Muhammet Emin KIZILCAN

EDİRNE - 2021

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden faydalandığım, tez hazırlama sürecinde ve onkoloji pratiğinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Sernaz UZUNOğLU hocama, tez yazımı sürecinde her türlü desteği veren Osman KÖSTEK abime, dört yıllık asistanlık eğitimim boyunca iyi bir iç hastalıkları uzmanı olmam için elinden geleni yapan tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma, Trakya Üniversitesi Hastanesi'ni evim gibi hissetmemi sağlayan tüm yardımcı sağlık çalışanı arkadaşlarıma, eğitimim boyunca varlıklarıyla her daim bana destek olan pek kıymetli eşim, annem, babam ve kardeşime,

Teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KANSERİN TANIMI.....	3
KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
KANSER PATOFİZYOLOJİSİ.....	8
ÇEVRESEL VE GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
TANI VE EVRELEME YÖNTEMLERİ.....	12
ERKEN TANI VE TARAMA	15
KANSER TEDAVİ PRENSİPLERİ	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
BULGULAR	23
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR.....	42
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired immunodeficiency syndrome
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
CRP	: C reaktif protein
DIC	: Disseminated intravascular coagulation
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DVT	: Derin ven trombozu
EBV	: Epstein-Barr virüsü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HHV	: Human Herpes virus
HIV	: Human immunodeficiency virus
HPV	: Human papilloma virus
HTLV	: Human T-lymphotrophic virus
IARC	: International Agency for Research on Cancer
INR	: International normalized ratio
LDH	: Laktat dehidrojenaz
PSA	: Prostat spesifik antijen
RNA	: Ribonükleik asit
RT	: Radyoterapi
TLS	: Tümör Lizis Sendromu

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hastalıklar ülkemizde bütün dünyadaki gibi artış göstermektedir. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması 2017 verilerine göre bulaşıcı olmayan hastalıklar içerisinde kanserler 9,56 milyon ölüm ile, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ölüm sebebidir(1). Ulusal hastalık yükü 2013 çalışmasının sonuçlarına bakıldığında, global verilere benzer bir biçimde, kanser, bulaşıcı olmayan hastalıklar grubu içerisinde ölüme neden olan hastalıklar içerisinde iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırada yer almaktadır (2). GLOBOCAN 2018 verilerine göre toplam 18,1 milyon yeni kanser vakası görülmüştür. 2018 yılında tahmin edilen 9,6 milyon ölüme veya 6 ölümden birine sebep olarak kanser, en sık ikinci ölüm sebebi olmuştur. Akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanserleri erkekte, meme, kolorektal, akciğer, serviks ve tiroid kanserleri kadında en sık görülen kanserlerdir (3).

Kanser hastalarında en sık ölüm sebepleri enfeksiyonlar (dolaşım yetmezliğine sebep olan), solunum yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğidir (4). Kanser hastaları akut durumlar veya refrakter semptomlar nedeniyle sıkça hastaneye başvururlar. Bu hastalarda yaşamın son aylarında acil tedavi gerektiren hastane başvuruları artar. Bu konu ile ilgili bir çalışmada hastane başvurusuna neden olan semptomlardan; nefes darlığı, ağrı ve nörolojik semptomlar öne çıkmaktadır (5).

Kanser, hücrelerin kontrolsüz biçimde bölünerek çoğalmasıyla ortaya çıkan, çevresel ve genetik faktörlerin etkisinde olan kompleks bir hastalıktır. Sadece bir organı etkileyebildiği gibi uzaktaki organlara yayılarak da etkisini gösterebilir. Hücrelerin bölünmesi ve kontrolü genlerin kontrolü altında olması nedeniyle kanser temel olarak gen ilişkili bir hastalıktır. Kanser hücrelerinde kontrolsüz çoğalmanın yanı sıra tümör süpresör genlerin inaktivasyonu, DNA tamiri ve hücre döngüsünün düzenlenmesinden sorumlu genlerin değişmesi, onkogenlerin

mutasyonu gibi bazı moleküler değişiklikler olmaktadır. Kromozomların üzerindeki genler sıkıca paketlenmiş durumdadır ve bu genlerin üzerindeki kimyasal veya fiziksel değişimler doğrudan hücrenin fonksiyonunu etkileyebilir.

Birçok malignitenin önlenabilir olduğuna dair büyük kanıtlar olmasına rağmen, dünya çapında her yıl 14 milyondan fazla yeni kanser vakası ve 8 milyon kansere bağlı ölüm olduğunu göstermektedir (6,7). Kanser hastalarında sağ kalım oranlarının iyileşmekte olmasına rağmen, her yıl sadece ABD'de yarım milyondan fazla insan kanserden ölmektedir. Kansere bağlı ölümler, tarama ve önleme yöntemleri ile azaltılabilir. Tarama sayesinde kanser klinik belirtiler ortaya çıkmadan tespit edilebilir ve erken aşamada etkin tedavi imkânı sağlar. Önleme stratejileri ise kansere sebep olan yaşam tarzı ve çevresel risk faktörlerini değiştirmeye odaklanmaktadır. Kanserlerin yüzde 50'sinin önlenabilir faktörlere bağlı ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (8).

Kanserler, küresel olarak tüm ölümlerin yaklaşık % 12'sinden sorumludur. Kanser, gelişmiş ülkelerde diğer nedenlerden ölümlerin % 21'ini oluşturarak önde gelen ikinci ölüm sebebidir ve gelişmekte olan ülkelerde tüm ölümlerin % 9,5'ini oluşturarak üçüncü sıradadır (9). Kanser kaydı, kanserlerin toplum üzerinde etkisini değerlendirmek ve kontrol altına almak amacıyla rapor edilebilir neoplazilerin gelişimi ve özellikleri ile ilgili sistematik ve sürekli bir veri toplama sürecidir ve halk sağlığı profesyonellerinin gelecekteki stratejilerin oluşturulması için malignite insidansı dinamiklerini anlamalarına yardımcı olur (10). Çalışmamızda 01.01.2016-30.04.2020 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Servisinde yatarak tedavi görmekte iken ölen hastaların ölüm sebepleri ve ölüme sebepleri ile ilişkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

KANSERİN TANIMI

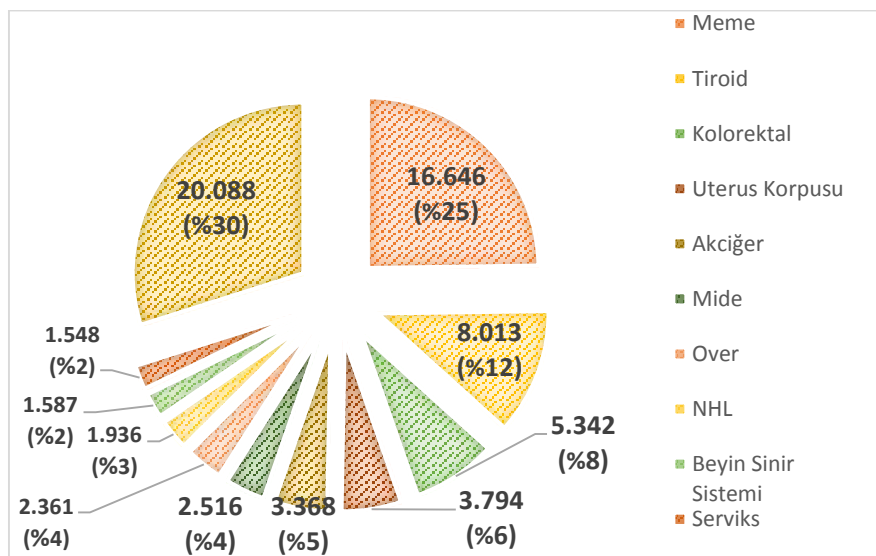
Kanser sözcüğü Latince yengeç anlamında “*canker*” veya “*carcinus*” sözcüklerinden türetilmiştir. Kanser terimi ilk kez Hipokrat tarafından İÖ 3. yüzyılda tümörün çevresindeki şişmiş damarları bir yengecin bacaklarına benzetmesi nedeniyle kullanılmıştır. Yunan doktor Galen ise şişme anlamındaki “*oncos*” sözcüğünü kullanmıştır. Kanser, hücrelerin kontrolsüzce bölünmesi ve çoğalmasıyla meydana gelen, çevresel ve genetik etmenlerin etkisinde olan kompleks bir hastalıktır. Tek bir organı etkileyebildiği gibi uzaktaki organlara da yayılarak etkisini gösterebilir. Bilinen yüzden fazla kanser türü olmasına ve belli tipteki kanserler için olabildiğince standart yaklaşımlar geliştirilmesine rağmen kanser aynı zamanda kişisel bir hastalıktır. Bunda en büyük etmen her insanın farklı DNA'ya sahip olmasıdır. Her ne kadar bazı standartlar belirlenmiş olsa da her kanser türüne özgü olarak farklı yaklaşımlar ve tedaviler uygulanmaktadır. Bu nedenle “onkolojik hastalıklar” terimini kullanmak daha uygun olabilir.

KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ

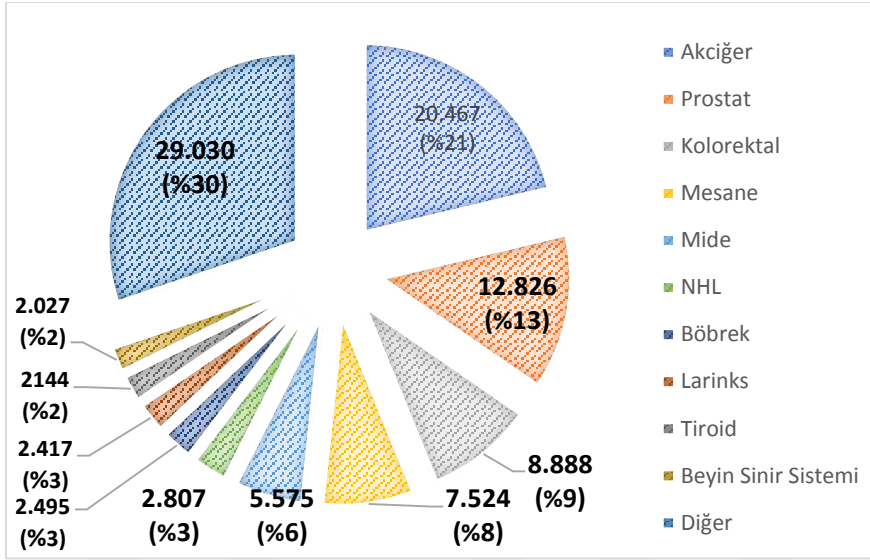
Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması sonuçlarına göre kanser, ülkemizde sebebi bilinen ölümler arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonraki en sık ikinci ölüm sebebi olması bakımından önemli bir toplum sağlığı problemidir (2). Kanser özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık problemleri içerisinde ilk sıralarda yer almaktadır. Türkiye ve Dünyadaki verilere göre kanserin sebep olduğu ölümler, kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (2,11). Yaşlı nüfusun artmasıyla, yaşlı nüfusta kanser vaka görülme sıklığının artması ve tedavilere bağlı komplikasyonlar, kansere bağlı ölümleri artırmaktadır. Kanser, dünya çapında giderek artan bir sağlık problemidir. Toplumlarda ciddi bir

sosyoekonomik yüke, bireylerde de maddi ve manevi zorluk ve kayıplara yol açmaktadır. Ortalama yaşam süresinin uzaması, tanı ve tedavideki gelişmeler ve kanserojen maddelere maruziyetin artması benzeri nedenlere bağlı olarak kanser görülme sıklığı bariz bir şekilde artmıştır. Yaşlı nüfusun artması, erken tanı imkanlarının gelişmesi, yeni tedavi yöntemleri ile beklenen yaşam süresinin uzaması, tedavi sürecinde karşılaşılan istenmeyen etkiler ve benzeri birçok nedenle kanser hastalarının hastanelere başvuruları artış göstermektedir. Bu konu ile ilgili daha önce yapılan bir araştırmada kanser hastalarının hayatlarının son 6 ayında acil servis ve hastane başvurularının en sık nedenleri arasında; bilinç bulanıklığı, fonksiyonel kapasitede azalma ve ağrı ön plana çıkmaktadır (5).

Türkiye’de 2014 yılında yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 246,8; kadınlarda ise yüz binde 173,6’dır. Toplamda kanser insidansı yüz binde 210,2’dir. Türkiye’de toplam 163.417 kişiye yeni kanser teşhisi konulmuştur. Son 5 yıl verileri değerlendirildiğinde hem kadınlarda hem de erkeklerde istatistiksel açıdan kanser sıklığında herhangi bir artma veya azalma olmadığı söylenebilir (12). Türkiye kanser insidansı, erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken kadınlarda bir miktar daha düşüktür. Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere göre kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir. Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türünün dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki örüntü ile benzerlikler gösterdiği görülmektedir. Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri (52,5/100000 kişide), kadınlarda ise meme kanseri (43,0/100.000 kişide) en sık görülen kanser türleridir (12).



Şekil 1. Kadınlarda En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (2014)



Şekil 2. Erkeklerde En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (2014)

Dünya’da ve Türkiye’de Kanser Prevalansı

Kanser, dünya genelinde giderek artış gösteren önemli bir sağlık sorunudur ve yönetimindeki gelişmelere rağmen hala önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. GLOBOCAN 2018 verilerine göre dünyada 2018 yılı içerisinde toplam 18,2 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 9,6 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur. (13) Ülkemizde sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ikinci ölüm sebebi olması açısından önemli bir toplum sağlığı problemidir.(2). Türkiye nüfusu, kanser kayıtlığının başladığı yıllara göre artmış ve nüfus yaşlanmıştır. Kanser kayıtlığının başladığı 1992 yılından iki yıl önce yapılmış olan genel nüfus sayımında ülkemizin nüfusu 56.473.035 olup, bu sayımda 65 yaş ve üstü yaş grubu toplam nüfusun %4,3’ünü oluşturmaktadır. Ülkemiz toplam doğurganlık hızının doğal akışına bırakılması, ölüm hızının aynı şekilde devam etmesi halinde yapılan projeksiyonlarda, 2023 yılında 65 yaş ve üzeri nüfusun %10,2’ye, 2050 yılında ise %20,8’e yükseleceği öngörülmektedir. Bu durum ilerleyen yıllarda daha fazla sayıda kanser vakası ile karşılaşacağımızı göstermektedir (14).

2012 yılı GLOBACAN verilerine göre Türkiye’de yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 220,3 kadınlarda ise yüz binde 156,8 iken 2018 yılında ise erkeklerde yüz binde 284,2 kadınlarda ise yüz binde 182,3’tür ve 2018 yılında Türkiye’de toplam 210.537 kişiye yeni kanser teşhisi konulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2012 Verilerine Göre Türkiye'nin Durumu (Deri Dışında Kalan Kanserlerin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları)

	Erkek*	Kadın*
Dünya	204,9	165,2
IARC'a üye 24 ülke	235,4	192,1
AB (28 ülke)	311,3	241,4
ABD	347,0	297,4
Türkiye**	220,3	156,8

*Yaşa göre standardize edilmiş hız 100.000 kişide ** Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014

IARC tarafından 2012 yılında yayınlanan GLOBOCAN verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı ülkemizde de dünya verileri ile paralel olup akciğer kanseri başı çekmektedir. Ardından Türkiye'de sırasıyla prostat, kolorektal, mesane ve mide kanseri izlenmektedir. ABD ve Avrupa ülkelerinde en sık kanser sıralamasında prostat kanseri başı çekerken sonrasında sırasıyla akciğer ve kolorektal kanserler izlenmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2012 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2	Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014

IARC tarafından 2012 yılında yayınlanan GLOBOCAN verilerine göre kadınlarda en sık görülen kanser dünyada, ABD ve Avrupa ülkelerinde meme kanseridir (Tablo 3).

Tablo 3. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı

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

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014

Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014 verileri ile yayınlanan Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistik 2017 raporuna göre; Ülkemizde erkeklerde görülen kanserlerin bütün yaş gruplarında görülme sıklığı prostat kanseri için %12.7 iken trakea, bronş ve akciğer kanserleri için %21.1'dir. Kadınlarda ise meme kanseri %24.9 sıklığı ile en sık görülmekle beraber 2.sıklıkta %12 sıklığında tiroid kanseri izlenmektedir (Şekil 1,2).

Türkiye'de 2014 yılında yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 246,8 kadınlardaysa yüz binde 173,6'dır. Toplam kanser insidansı ise yüz binde 210,2'dir. Türkiye'de toplam 163.417 kişiye yeni kanser tanısı konmuştur. Son 5 yılın verileri dikkate alındığında; kadınlarda ve erkeklerde istatistiksel açıdan kanser sıklığında herhangi bir artış ya da azalış olmadığı söylenebilir (15). Türkiye kanser insidansı, erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken kadınlarda bir miktar daha düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği ülkeleri gibi yüksek gelişmişlik düzeyine sahip olan ülkelere göre kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir. Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türünün dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkeler ile benzerlikler gösterdiği görülmektedir. Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri (52,5/100000 kişide), kadınlarda ise meme kanseri (43,0/100000 kişide) en sık görülen kanser türleridir (14). Akciğer kanserinin evreleri incelendiğinde %52,7'sinin metastaz yaptığı izlenmektedir. Akciğer kanserinin tanısı genellikle geç olmaktadır. Türkiye'de özellikle erkeklerde hem akciğer kanserinde hem de tütün kullanımına bağlı kanserlerde görülen azalma eğilimi devam etmektedir. Ancak bu azalma seyri, son yıllarda artan tütün kullanımı ile gelecek yıllardaki kanser istatistiklerinde artış seyrine dönüşebilir (15). Meme kanseri kadınlarda görülen en sık görülen kanser türüdür. Kanser tanısı konulan her 4 kadından biri meme kanseridir. Türkiye'de meme kanseri tanısı konulan kadınların %44,5'inin 50-69 yaş arasında olduğu, %40,4 ününse 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Meme kanseri evrelerine bakıldığında veri tabanında yer alan invaziv

vakaların %11,1'i metastatik evrededir (15). Kolorektal kanserler hem erkeklerde hem de kadınlarda görülme sıklığında üçüncü sıradadır. Erkeklerde yüz binde 22,8 ve kadınlarda ise yüz binde 13,8 sıklığında görülmektedir (15). Uterus serviksi ise kadın kanserlerinde görülme sıklığında onuncu sıradadır. Başlıca etkeni HPV olan bu kanser Türkiye'de düşük sıklıkta görülmesine karşın, uluslararası kanser ajansı tarafından yapılan analizlerde HPV'e bağlı kanserler erkeklerde kanserlerin %1, kadınlarda ise %5-10'undan sorumludur. Türkiye verileri incelendiğinde, HPV ilişkili kanserlerin kadınları daha çok etkilediği, kadınlarda erkeklerin yaklaşık 5 katı HPV ilişkili kanser olduğu tahmin edilmektedir (15). Meme, over ve uterus korpusu gibi kadın kanserlerinde en önemli risk faktörlerinden birisi de obezitedir. Obezitenin neden olduğu kanserler kadınları daha çok etkilemektedir. Bu nedenle obezite ile ilişkili kanserlere bakıldığında kadınlardaki hızın erkeklere göre yüksek olduğu görülmektedir (15). Tiroid kanseri kadınlarda ikinci en sık görülen kanserdir. Erkeklerde ise dokuzuncu en sık kanser türüdür. Tiroid kanser sıklığı oldukça dikkat çekici olmakla birlikte son 5 yıl verilerine göre sıklığı yüz binde 20 civarında kararlı bir biçimde seyretmektedir. Bu durumun nedeni hem Dünya hem de Türkiye için bakıldığında, hastaların tanı ve tedaviye ulaşımının geçmiş yıllara göre artmış olması ve tanı konulan her tiroid kanseri vakasının kayıt altına alınması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

KANSER PATOFİZYOLOJİSİ

Hücrelerin bölünmesi ve bölünmenin kontrolü genlerin kontrolü altında olduğundan kanser temel olarak gen ilişkili olan bir hastalıktır. Kanser hücrelerinde, kontrolsüz çoğalmaya ek olarak DNA onarımı ve hücre döngüsünün düzenlenmesinden sorumlu genlerde değişiklikler, onkogenlerin mutasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu gibi birçok moleküler değişiklik de meydana gelmektedir. Kromozomların üzerinde bulunan genler sıkıca paketlenmiş durumdur ve bu genlerin üzerindeki kimyasal ya da fiziksel değişiklikler doğrudan hücrenin işlevini etkileyebilir. Her ne kadar genlerde gelişen bir hasara bağlı olarak DNA onarım sistemleri genin fonksiyonunu geri kazandırmaya çalışsa da her zaman başarı sağlanamaz. Bu durumda genlerin ürünü olan proteinlerin hatalı veya eksik üretilmesi hücresel işlevlerde bozulmaya neden olur (16).

Genin işlevinde değişikliğe neden olan bir başka faktör ise genin yapısını değiştirmeden işlevinde değişime sebep olan asetillenme, metillenme, ribozillenme, fosforillenme gibi epigenetik modifikasyonlardır. Bu modifikasyonlar yalnızca özel bir bölgede etki

gösterebileceği gibi kromozomun bütününe ya da büyük bir kısmını etkileyen bölgesel insersiyonlar, inversiyonlar veya delesyonlar şeklinde de görülebilir.

Kanserin gelişmesinde en büyük role sahip olan 3 gen grubu vardır. Bunlar DNA tamir genleri, tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerdir. Normalde hücrenin büyümesini ve farklılaşmasını sağlayan genler olan proto-onkogenler; gen duplikasyonları, mutasyonlar, ve/veya kromozal yeniden düzenlemeler nedeniyle etkinleşerek onkogen haline dönüşürler. En tanınmış onkogenlere örnek olarak Myc, Erk ve R gösterilebilir (17).

Hücre bölünmesini ve çoğalmasını kontrol eden gen grupları ise tümör baskılayıcı genler olarak adlandırılır. Tümör baskılayıcı genler, hasar saptanması durumunda DNA onarımını başlatır, onarımın başarısız olması halinde apoptozu tetikler. Bu grup genlerden en yaygın olarak tanınanı, üzerine en çok çalışılanlarından biri olan TP53 genidir. Delesyonlar, nokta mutasyonları, epigenetik susturmalar, kromozomların düzgün ayrılabilmesi ve mitotik rekombinasyonlar tümör baskılayıcı genlerinin işlevinin kaybolmasına sebep olarak hücre döngüsündeki kontrolün kaybedilmesine ve sonuçta karsinogeneze neden olabilir.

Diğer önemli bir gen grubu ise DNA tamir genleridir. Bu genlerin temel işlevi, hasarlı DNA'yı onarmak için gereken proteinleri o bölgeye çekerek genin işlevini yeniden kazanmasını sağlamaktır. Ayrıca bu genler, DNA onarımının başarısız olması durumunda hücrenin apoptotik yolağa girmesini sağlayarak hücrenin yok edilmesinde rol oynar. Bu önemli gen grubundaki fonksiyon kayıpları kanser hücresi oluşumunda sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. En çok tanınan DNA tamir genlerinden biri, fonksiyonunun bozulması sonucunda meme kanserinin geliştiği BRCA (breast cancer) genidir.

Kanser hücreleri kendine özgü metabolizmaları olan hücrelerdir. Normal şartlarda, hücreler dış membrandan sinyal aldığı anda büyür ve bölünerek çoğalır. Dışarıdan gelen sinyaller hücre içine girip nükleusa aktarılır ve bölünme süreci başlar. Önceden belirlenmiş olan boy ve sayıya gelene kadar büyürler ve birbirlerine temas ettikleri anda büyümeyi durdururlar. Buna, kontak inhibisyon denir. DNA'nın veya hücrenin elemanlarından birinin hasarlı olması durumunda hücreler büyümeyi ve bölünmeyi durdurarak tamir edilmek üzere bölünmenin G0 fazına geçerler. Hücre burada gerekli düzenlemeler ile onarırsa tekrar bölünme döngüsüne girer ve yaşamına devam eder. Ancak tamir edilemeyecek kadar hasar almış ise apoptoz adı verilen mekanizma ile programlı bir şekilde ölüme gönderilir veya immün sisteme ait hücreler hasarlı hücreyi yok ederek hasarlı DNA'nın sonraki nesillere aktarılmasını engeller.

Kanser hücreleri ise normal hücrelerin sahip olmadığı birçok özelliğe sahiptir. Hücre yüzeyindeki reseptörler daha sık sinyal alır ve kontrolsüz şekilde bölünmeyi mümkün kılan

kendi sinyal sistemleri vardır. Kontakt inhibisyon kaybolmuştur. Kanser hücreleri sağlıklı hücrelerin aksine sadece glikolizden gelen glukozu kullanabilirler. Glukozu normal hücreler oranla yaklaşık 100 kat fazla olarak kandan alırlar ve laktat üreterek enerji sağlarlar (Warburg etkisi). Gerekli besin ve oksijeni almak için çevrelerindeki stromayı etkileyerek yeni damar sistemleri oluşturabilirler (neovaskülarizasyon). Telomeraz aktivitesini koruyarak veya Telomerlerini sabitleyerek sonsuz şekilde replike olup çoğalabilirler. Dolaşım sistemine girip uzaktaki bir dokuya hareket edebilir ve yerleşerek kanserleşmeyi başlatabilirler (metastaz). Apoptozdan kaçabilirler. Genetik ve epigenetik olarak kararlı değildirler.

ÇEVRESEL VE GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

Tahminler, birçok kanserin önlenilebilir olduğuna dair büyük kanıtlar olmasına karşın, her yıl dünya çapında 14 milyondan fazla kanser olgusu ve 8 milyon kansere bağlı ölüm olduğunu göstermektedir (6,7). Sağkalım oranlarının iyileşmesine rağmen, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yarım milyondan fazla insan kanserden ölmektedir.

Tarama ve önleme için alınan tedbirler, kanserden ölüm oranını azaltabilir. Tarama ile klinik olarak belirgin olmayan anormallikler tespit edilerek kanser gelişmeden önce veya tedavinin en etkili olduğu erken bir aşamada müdahale mümkün kılınabilir. Önleme stratejileri, kansere sebep olan çevresel ve yaşam tarzı risk faktörlerini değiştirmeye odaklanmaktadır. Kanserinin yüzde 50'sinin önlenilebilir olduğu tahmin edilmektedir (8).

Kanser için birçok risk faktörü tanımlanmıştır (18,19). Bir çalışmada, dünya çapında kanser ölümlerinin yüzde 35'inin nedeni olarak dokuz değiştirilebilir risk tanımlandı:

- Sigara tüketimi
- Alkol tüketimi
- Meyve ve sebzelerden fakir diyet
- Obezite
- Sedanter yaşam
- Güvenli olmayan cinsel ilişki
- Kentsel hava kirliliği
- Katı yakıt kullanımı
- Sağlık ortamlarında kontamine enjeksiyonlar (20).

Bazı insan kanserleri için az sayıda nedensel ajan vardır (veya hiç yoktur). Daha yaygın insan kanserleri ile nedensel olarak ilişkili olan ajan sayısında büyük farklılık vardır. 2008 yılında dünya çapında en sık görülen 10 kanser (her iki cinsiyette) meme, prostat, akciğer,

kolorektal kanserler, serviks, mide, karaciğer, endometrium, özofagus ve over kanseridir (21). Bahsedilen kanser alanlarından birçoğu için sadece birkaç nedensel faktör tanımlanmıştır ve prostat kanseri için hiçbir nedensel faktör bulunmamıştır. Az sayıda yaygın kanser, örneğin tiroid ve tükürük bezleri dışındaki ince bağırsak, timus, kalp ve endokrin bezlerinin kanserleri için nedensel faktörler belirtilmemiştir. Yaygın ve nadir görülen insan kanserlerinde ek nedensel faktörleri tanımlamak için etiyolojik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kanser oluşumunda obezite, alkol, tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı, kötü beslenme, virüsler, iyonizan ışınlar maruz kalma, mesleki hastalıklar ve çevresel kirleticiler sayılabilir. Hepatit B, Hepatit C ve HPV gibi virüsler karsinogeneze üzerinde çok çalışılan virüslerdir.

Dünyadaki tüm yeni kanser vakalarının yüzde 17'sinin enfeksiyonlara bağlı olduğu tahmin edilmektedir (22). Virüsler hücre döngüsü kontrolünün bozulması, artan hücre devir hızı, hücresel dönüşüm ve bağışıklık baskılama yoluyla kanser riskini artırabilir (23).

Enfeksiyöz ajanlar ve kanser arasında çoklu bağlantılar kurulmuştur:

- Hepatosellüler karsinom ile HBV ve HCV (16)
- Servikal, anogenital kanserler, baş ve boynun yassı epitel hücreli kanserleri ile HPV (25)
- Kaposi sarkomu, Hodgkin dışı lenfoma ve AIDS ile ilişkili maligniteler ile HIV-1 (26)
- Kaposi sarkomu ve primer efüzyon lenfoması ile HHV-8 (26)
- Burkitt lenfoma ile EBV (26)
- Yetişkin T hücreli lösemi ile HTLV-1 (27)
- Gastrik kanser ve mukozaya bağlı lenfoid doku (MALT) lenfomaları dahil olmak üzere gastrointestinal maligniteleri olan *Helicobacter pylori* bakterisi (28)
- Kolanjiyokarsinom ve hepatosellüler karsinom ile karaciğer parazitleri

Bunların çoğu enfekte kan ve vücut sıvılarıyla temas ile bulaşan virüslerdir, dolayısıyla bulaşın önlenmesiyle bu ajanlara bağlı kanserler önlenebilir. HBV ve HPV için yapılan aşuların faydası açıktır.

Enfekte kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşmayı önleme stratejileri de uygulanmalıdır. Örneğin; sağlık kuruluşlarında tek bir hasta için steril tek kullanımlık iğne değişim programları, iğnelerin kullanımı, dövmenin yapımının denetim altına alınması, kan, organ ve sperm bağışçılarının sürekli taranması ve yapay kan ürünlerinin geliştirilmesi yer alır.

Modern tıbbın amacı kanseri geliştikten sonra tedavi etmektense ortaya çıkmadan engellemektir. Bu nedenle koruyucu önlem olarak sigara başta olmak üzere tütün ürünlerinin

kullanımının bırakılması, alkol tüketimini sınırlamak, fiziksel aktiviteyi arttırmak, taze sebze ve meyveler ile yeterli vitamin ve mineral desteği, çok fazla kırmızı et ve fast food tüketmemek, stresi kontrol etmek ve uzun saatler boyunca güneş ışıklarına maruz kalmamak ve koruyucu önlemleri almak kanserin oluşmasını engellemek açısından önemlidir. Kanser görülme sıklığı arttıkça, sosyal ve ekonomik yükü de artmaktadır (29, 30).

TANI VE EVRELEME YÖNTEMLERİ

Kanser şüphesi olan hastada, öncelikle kanserin varlığını histolojik veya sitolojik olarak kanıtlamak gerekir. (Tablo 4, 5) Daha sonra hastalığın evrelemesini yapmak ve sonrasında hastalığın evresine uygun tedaviyi seçmek gerekir.

Tablo 4. Sitolojik inceleme için örnekler

İnce iğne aspirasyonu
Kan periferik yayması
Kemik iliği aspirasyonu
Malign efüzyonlar (Asit, plevral ve perikardiyal efüzyon)
Fizyolojik sıvılar (Beyin omurilik sıvısı)
Balgam sitolojisi
Sürüntüler (Serviks yayması gibi)
Yıkama ve fırçalama sıvıları (Bronkoalveoler lavaj gibi)
Baskı (imprint) preparatları

Tablo 5. Histopatolojik inceleme için örnek alma yöntemleri

İnsizyonel biyopsi
Eksizyonel biyopsi
Kalın iğne biyopsileri ("tru-cut"), peruktan veya ultrasonografi/bilgisayarlı tomografi yardımıyla
Endoskopik biyopsiler (Laringoskopi, bronkoskopi, gastroduodenoskopi, kolonoskopi, rektoskopi, sistoskopi)
Endoskopik olmayan invaziv girişimler (Laparoskopi, mediastinoskopi, torakoskopi)
Kemik iliği biyopsisi
Peruktan cilt biyopsileri (punch)
Küratif cerrahi operasyonlar
Hücre bloğu

Tanı

Hastaların kanser tanısı, iki parametre ile tanımlanmaktadır. Bunların birincisi kanserin köken aldığı organdır. Kanserın ortaya çıktığı organa göre yapılmış ‘‘International Clasification of Disease for Oncology’’ (‘‘ICD-O’’) isimli sınıflandırma sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Kanser tanısında gerekli olan ikinci parametre ise hücre tipidir. Patologlar raporlarında, organ ve hücre tipini tanımlamalarının yanısıra, kanserin klinik davranışı konusunda klinisyenlere yol gösteren tümör ‘‘grade’’ ini de tanımlamaktadırlar. Grade (derece) tanımlanırken başlıca 2 parametre değerlendirilmektedir. Bunlardan birisi hücre diferansiasyon (farklılaşması), diğeri ise mitoz sayısıdır. Eğer tümör dokusu köken aldığı dokuya morfolojik olarak çok benziyorsa ve kanser hücreleri de o organın normal hücreleri gibi görünüyorsa, bu tümör ‘‘iyi diferansiye’’ (‘‘well diferantiated’’) yani düşük dereceli olarak değerlendirilmektedir. Bu tümörlerde mitozdaki hücre sayısı da oldukça az olmaktadır. Yüksek dereceli tümörlerde ise tümör dokusu, köken aldığı dokuya morfolojik olarak çok az benzemekte, bazen hiç benzememektedir. Bu tümörlerde mitoz sayısı da çok fazla olmaktadır. Yüksek dereceli tümörler, patologlar tarafından az diferansiye, andiferansiye, indiferansiye, kötü diferansiye (‘‘poorly diferantiated’’) gibi eş anlamlı değişik terimlerle ifade edilmektedir. Patologlar tarafından bazı tümörlerde kullanılmakta olan ‘‘anaplastik’’ deyimini ise genellikle ‘‘çok yüksek dereceli’’ anlamına gelmektedir. Orta dereceli tümörlerde ise, tümör ve hücre morfolojisi düşük ve yüksek dereceli arasında kalmaktadır.

Serum Tümör Belirteçleri

Monoklonal antikorlar, spesifik malignitelerle ilişkili serum antijenlerini saptamak için kullanılır. Bu tümör belirteçleri tedaviye yanıtı izlemek ve erken nüksü tespit etmek için kullanışlıdır. Prostat spesifik antijen (PSA) hariç, tümör markerleri taramada kullanım için yeterli sensitivite veya spesifiteye sahip değildir. Kanser antijeni (CA) 27.29 en sık metastatik meme kanseri olan hastalarda tedaviye yanıtı takip etmek için kullanılır. Karsinoembriyonik antijen, kolorektal kanserin nüksmesini tespit etmek için kullanılır ve CA 19-9, pankreatik kitlelerin doğasını belirlemede yardımcı olabilir. CA 125 postmenopozal kadınlarda pelvik kitleleri değerlendirmek, yumurtalık kanseri olan kadınlarda tedaviye yanıtı izlemek ve bu malignitenin nüksünü tespit etmek için yararlıdır. Hepatoselüler karsinom için bir belirteç olan alfa-fetoprotein (AFP) bazen yüksek oranda seçilmiş popülasyonları taramak ve hepatik malignite geliştirme riski taşıyan hastalarda hepatik kitleleri değerlendirmek için kullanılır. İnsan koryonik gonadotropinin (b-hCG) beta alt birimi için test, gestasyonel trofoblastik

hastalığın tanı ve tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Kombine AFP ve b-hCG testi, sineminomatoz olmayan germ hücreli tümörlerin değerlendirilmesi ve tedavisinde ve tedaviye yanıtı izlemede önemli bir yardımcıdır. AFP ve -hCG ayrıca farklılaşmamış metastatik kanserin potansiyel kökenlerinin değerlendirilmesinde de yararlı olabilir. PSA, prostat kanseri taraması, malignitenin nüksünü tespit etmek ve primer bilinmeyen adenokarsinomun spesifik sendromlarını değerlendirmek için kullanılır (28-30).

Evreleme

Hastada sitolojik veya histopatolojik olarak kanser tanısı konulduktan sonra, tümörün yaygınlığını belirlemek için fizik muayene ve laboratuvar yöntemleri (görüntüleme yöntemleri ve varsa tümör belirleyicileri) yapılması gereklidir. Evreleme, objektif bir işlem olduğu için, hastadan alınan anamnezin evrelemeye katkısı dolaylıdır. Anamnezde evrelemeye doğrudan katılan tek bilgi, lenfomalarda (özellikle Hodgkin hastalığında) bulunan B semptomlarıdır. B semptomu (gece terlemesi, ateş, kilo kaybı) bulunan bir hastanın evresinin yanına "B" eklenir (B semptomu yoksa "A" eklenir). Evrelemede sıkça yapılan bir yanlış, kanser tanısı konan bir hastaya tüm görüntüleme yöntemlerinin uygulanması ve bütün serum tümör belirleyicilerinin panel halinde gönderilmesidir. Bugüne kadar, hiçbir tümör markeri, genel popülasyonda randomize kontrollü tarama çalışmalarında hayatta kalma avantajı göstermemiştir. Bununla birlikte, tümör belirteçleri, seçilmiş hasta gruplarında hastalığın saptanmasında ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir rol oynayabilir. Hastaların hastalık nüksü için izlenmesinde, tümör marker seviyeleri sadece anlamlı bir tedavi potansiyeli olduğunda belirlenmelidir(31). Evreleme için görüntüleme yöntemleri hastalığa özgül olarak seçilmelidir. Hastanın hikayesi ve fizik muayenesinden elde edilen veriler varsa, ilave görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır.

Tanı sırasında en sık kullanılan evreleme sistemi TNM (Tümör, Lenf nodu, Metastaz) sistemidir. Bireysel kanserler için evreleme kuralları American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından belirlenir ve yayınlanır. Evreleme için kullanılan elementler tümör yerleşimi, tümör invazyonunun büyüklüğü ve seviyesi (T), nodal metastazların (N) yokluğu veya varlığı ve sistemik metastazların (M) varlığı veya yokluğudur. TNM evreleri belirlendikten sonra, genel bir evre atanır, evre 1, 2, 3 veya 4. Klinik evreleme fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme testlerinin yanı sıra biyopsilerin sonuçlarını kullanır; patolojik evreleme cerrahinin sonuçlarına dayanır. Bazı durumlarda, örneğin Lenfomalar için Ann Arbor evreleme sistemi gibi bazı kanserler için başka sınıflandırmalar kullanılabilir. (32,33).

TNM evresine yansıtılmayan kanserlerin diğer özellikleri, prognoz ve tedavi kılavuzlarının başka bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bazı kanserler için rutin histolojik incelemede görülen patolojik özellikler çok önemlidir; örnek olarak prostat kanseri için Gleason skoru ve sarkom derecesi bulunur. Kanser örnekleri ayrıca uygun olduğunda hedefe yönelik moleküler tanı testleri için gönderilmelidir. Örnekler arasında meme ve mide kanserlerinde HER2 testi, kolorektal kanserlerde K-ras ve BRAF mutasyonları, melanomda BRAF mutasyonları ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), K-ras mutasyonları ve akciğer kanserinde ALK füzyon geni bulunur (32, 34, 35).

ERKEN TANI VE TARAMA

Kanserin sık görüldüğü popülasyonda tarama yapılması anlamlıdır. Amaç, erken tanı ile hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılabilmesidir. Tarama programlarında kullanılan testler emniyetli, ucuz, uygulanabilir olmalı; maksimum sayıda gerçek vakayı yakalayabilmeli ve tekrarlanan testlerde aynı sonucu verebilmelidir. Kanser gelişiminin önlenmesi ve/veya erken tanısı ile uğraşan bilim dalı prevantif (koruyucu) onkoloji olarak bilinir. Kanser gelişmesinin önlenmesine yönelik önlemler birincil, gelişmekte olan kanserin erken yakalanmasını sağlayan yöntemler de ikincil korunma olarak adlandırılır.

Birincil koruma, değiştirilmesi mümkün olan risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya bu risk faktörlerinin vücutta meydana getirebileceği hasarların onarılması ile kanser olgularının önlenmesi esasına dayanan yöntemleri içerir. İkincil koruma açısından uygulanan yöntem sağlıklı insanlara düzenli aralıklarla uygulanması gereken tarama programlarıdır. Burada amaç kanserin erken tanınması ve buna bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltabilmektedir.

Bazı virüsler için, enfeksiyondan sonra kansere ilerlemeyi önlemek veya geciktirmek için müdahaleler mevcuttur.

- HPV aşısı, hem kızlar hem de erkekler için olduğu kadar çocukluk çağında aşılanmamış genç kadınlar ve genç erkekler için önerilir. Ek olarak, rahim ağzı kanseri taraması taramanın yaygın olarak mevcut olduğu rahim ağzı kanseri insidansını önemli ölçüde azaltmıştır (28)
- HIV enfeksiyonu için retroviral tedavi, hastalığın ve ilişkili kanserlerin seyrini büyük ölçüde değiştirmiştir. Antiretroviral tedavinin (ART) AIDS ile ilişkili lenfoma insidansını azalttığı gösterilmiştir (36).

- Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda interferon veya nükleosid / gelgit analogları ile tedavi ile hepatit B viral yükünün azaltılması, hepatom riski ile ilişkili bulunmuştur (37).
- Aşırı alkol kullanımı kronik HBV ve HCV enfeksiyonları olan hastalarda kanser gelişiminde rol oynayabilir ve bundan kaçınılmalıdır. Ön veriler, antiviral tedavinin, HCV RNA'sının azalmasıyla kronik HCV enfeksiyonları olan hastalarda kanser riskini azaltabileceğini, ancak antiviral tedavinin kanser riski üzerindeki uzun vadeli etkisinin bilinmediğini göstermektedir (38).

Kanser konusunda toplumda farkındalık sağlanması, toplum bilincinin geliştirilmesi ve kanser taramaları, kanserle mücadelede en etkili yöntemlerin başında gelmektedir. Ülkemizde de Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği üç kanser türünde tarama yapılmaktadır (34).

Taraması yapılan kanserler:

Kadınlarda meme kanseri tarama programı kapsamında;

- Ayda bir kendi kendine meme muayenesi yapması için danışmanlığın verilmesi: 20 yaşında başlanılmalıdır. Premenopozal kişilerde her ay adet bitiminden 5.günde, postmenopozal kişilerde de ayna karşısından ve yatar
- Klinikte meme muayenesi: 20-40 yaş arasındaki kişilerde 3 yılda bir, 40 yaş üzerindeki kişilerde yılda bir yapılmalıdır.
- 40-69 yaş arası kadınlara 2 yılda bir mammografi çekimi,

Kadınlarda serviks kanseri tarama programı kapsamında;

- 30-65 yaş aralığındaki kadınlardan 5 yılda bir smear ve HPV -DNA testi yapılması

Kolorektal kanser taramaları;

- 50-70 yaş aralığındaki erkek ve kadınlarda 2 yılda bir gaitada gizli kan testi yapılması,
- 50-70 yaş arasında 10 yılda bir Kolonoskopi yapılmaktadır.

Prostat kanser taramaları;

- PSA, prostat kanseri taraması, malignitenin nüksünü tespit etmek ve primeri bilinmeyen adenokarsinomun spesifik sendromlarını değerlendirmek için kullanılır.

Deri kanserleri;

Senede bir olacak şekilde, tüm derinin kişinin kendisi veya hekim tarafından inspeksiyonu bazal hücreli ve skuamoz hücreli karsinom, ve malign melanom taramasında kullanılmaktadır.

Erken melanom'un klinik bulguları ABCD şeklinde özetlenebilir:

A: Asimetrik lezyon (**A**symmetry)

B: Kenar düzensizliği (**B**order)

C: Lezyon içinde renk değişikliği (**C**olor)

D: Çapta büyüme (**D**iameter)

KANSER TEDAVİ PRENSİPLERİ

Hastada kanser tanısı konulduktan ve hastalığın yaygınlığı belirlendikten (evrelemeden) sonra yapılması gereken hastalığa ve evresine uygun tedavi yönteminin seçilmesidir.

Kanser tedavisinde başlıca 3 yöntem vardır;

1. İlaç tedavisi (kemoterapi, hormon tedavisi, immünoterapi ve diğer yeni tedaviler)
2. Cerrahi tedavi (bölgesel)
3. Radyoterapi (RT) (bölgesel)

Her üç yöntemin de iki temel uygulama amacı bulunmaktadır;

1. Küratif (şifaya kavuşturma)
2. Palyatif (hastanın tam şifa şansı yoktur; ancak bu yöntem ile bazı semptomları düzeltiler ve tedavi etkili olursa yaşama süresi uzayabilir)

İlaç Tedavi Prensipleri

Kemoterapi yanıtını ve prognozu belirleyen faktörlerin başında hastalığa ait faktörler gelir ki, bunlar tümörün büyüklüğü, lokal invazyon derecesi, lenfatik, venöz, perinöral invazyonlar, hücre diferansiyasyonu ve büyüme fraksiyonudur. Kemoterapi yanıtını etkileyen tümörün biyolojik davranışına ait faktörler de vardır. Bunların başında performans statüsü (PS) gelir. Hastanın genel durumunu yansıtan PS, en çok ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kriterlerine göre değerlendirilmektedir (Tablo 6). Buna göre PS yükseldikçe, tedaviye yanıt alma ihtimali artmaktadır. Ayrıca hasta yaşı, cinsi de prognostik faktör olabilir. Kemoterapi yanıtını değerlendirmede tam remisyon (hastalık belirti ve bulgularının tamamen kaybolması), parsiyel (kısmi) remisyon (hastalık bulgularının %50'den fazla gerilemesi), stabil hastalık (hastalık bulgularının %50'den az gerilemesi veya %25'den az ilerlemesi) ve progresyon (hastalık bulgularının %25'den fazla ilerlemesi) tanımları kullanılır. Tam remisyon sağlanan hastada, geride tümör hücreleri kalmış olabilir ve nüks olasılığı vardır. Bu nedenle şifa anlamına gelmez. Şifa, hastalığın yaşam boyu nüks etmemesi durumudur.

Kemoterapi 4 ana klinik uygulamada kullanılmaktadır.

1. Primer indüksiyon tedavisi
2. Primer veya neoadjuvan tedavisi
3. Adjuvan tedavi
4. Kaviter ve organ perfüzyonu

Tablo 6. ECOG Performans Skorlaması

0	Semptomsuz
1	Semptomlu fakat ambulatuvar
2	Günün %50'sinden az yatağa bağımlı
3	Günün %50'sinden fazla yatağa bağımlı
4	Tamamen yatağa bağımlı

Kemoteröpatik İlaçlar

Alkilleyici ajanlar DNA'ya kovalent bağlarla yapışma sonucunda, bütünlük bozulur ve sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik etkilere neden olurlar. Herhangi bir siklustaki hücreye etki ederler. Lösemi, lenfoma, testis, over, meme, baş-boyun, mesane, akciğer kanserlerinde ve beyin tümörlerinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. En sık bulantı, kusma, alopesi, myelosüpresyon toksisiteleri görülür.

Antimetabolitler; DNA, RNA veya prekürsörlerinin sentezini inhibe ederek etki yaparlar. Bu yüzden sadece sentez fazındaki hücrelere etki ederler.

Bleomisin, antrasiklinler(doksorubisin, daunorubisin), mitomisin-c, aktinomisin-d, antitümör antibiyotikler grubunda yer alır.

Radyoterapi Prensipleri

Radyasyon Onkolojisi kanser ve kanser dışı seçilmiş bazı hastalıkların tedavisinde iyonlaştırıcı radyasyonların tek başına veya diğer tedavi yöntemleriyle birlikte uygulandığı klinik ve bilimsel bir tıp uzmanlık dalıdır. Bütün evreler birlikte ele alındığında ise, yeni tanı konulmuş kanser hastalarının yaklaşık yarısından daha fazlasının tedavilerinin herhangi bir aşamasında kür ya da palyasyon amaçlı radyoterapi uygulamasına gereksinim duyabileceği öngörülebilir. Genel olarak, sınırlı ya da lokal ve lokal ileri hastalıkta (Evre 1-3) kanser radyoterapisinin amacı, tıpkı cerrahi tedavide olduğu gibi, kanserli hücrelerin yerel bölgesel kontrolü yoluyla yayılmalarını önleyerek kür elde edilmesi, yani sağkalımın uzatılmasıdır. Kür

elde edilmesinin söz konusu olmadığı yaygın hastalıkta (Evre 4) ise ağrı, kanama, obstrüksiyon ve organ fonksiyon bozukluğu gibi kanser semptomlarının palyasyonu ve önlenmesidir. Hastalığın ve hastanın özelliklerine bağlı olarak 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (Three Dimensional Conformal Radiotherapy-3D-CRT), Konformal Proton Işın Radyasyon Terapi (Conformal Proton Beam Radiation Therapy), Yoğunluk Aracılı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy-IMRT), Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (Image Guided Radiotherapy-IGRT) gibi çeşitleri uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin geliştirilmesindeki temel hedef, öldürülmek istenen kanser hücreleri üzerine maksimum etki gösterecek ancak sağlıklı hücrelere de minimum hasarı verecek olan sistemlerin geliştirilmesidir. Aplikatör adı verilen cihazlar kullanılan ve hastanın içine girip tümörlü bölgeyi izole ederek yapılan bir diğer tekniğin adı brakiterapidir. Rahim, prostat ve serviks kanserlerinin tedavisinde etkin şekilde kullanılmaktadır(39, 40). Radyoterapide radyasyon dozu, hedef tümör hacmi içinde ve çevresinde yer alan dokular tarafından absorbe edilen enerjidir. Absorbe edilen doz birimi, grey (Gray) olup, Gy simgesi ile gösterilir. Bir Gy, herhangi bir dokunun bir kg'ında bir joule' lük enerji soğurulmasına yol açan iyonlaştırıcı radyasyon miktarıdır. Yani bir Gy, bir joule/kg 'a eşittir.

Cerrahi Prensipleri

Cerrahi onkoloji prensipleri genel cerrahi prensiplerinden genelde farklılık göstermemektedir. Cerrahi onkolojinin temel prensibi sadece küratif cerrahi işlemlerde rol oynamak değil kanserin tüm sonuçları ile mücadele eden multidisipliner anlayışın bir parçası olarak cerrahi katkıyı sağlamaktır. Tanı, tedavi planının belirlenmesi, cerrahi zamanlama ve strateji, kemoterapi ve radyoterapinin zamanlaması, tedavisi mümkün olmayan tümörlerin palyatif cerrahi tedavilerinin planlaması, radyoterapi ve kemoterapinin acil ve kronik cerrahi problemlerinin çözümlenmesi, metastaz cerrahisi, ablatif yöntemler gibi geniş bir klinik uygulamalar bütünüdür.

Kanser cerrahisinde küratif cerrahi girişimin en temel prensibi hastalıklı organ ya da bölgenin sağlam cerrahi sınırlarla rezeke edilmesi, bu sırada tümörün bütünlüğünün bozulmaması, lenfatik drenaj bölgelerinin aynı sırada disseke edilerek makroskopik ve mikroskopik hastalığın tamamen temizlenmesi sağlamaktır. Cerrahi sınır, lenfatik tutulum ve mikroskopik hastalık hakkındaki her bilgi ek tedavi protokollerini değiştireceği için patolojiye gidecek materyali patologların hakim olacakları şekilde deforme olmadan gönderilmelidir.

Sitoredüktif cerrahide amaç büyük tümör kitlesinin rezeke edilmesi ile kemoterapi cevabının daha etkin olmasını sağlamaktır. Sitoredüktif cerrahi uygulanacak vakalar titizlikle incelenmelidir:

1. Sitoredüktif cerrahi sonrası organ fonksiyonlarında iyileşme ve yaşam kalitesinde düzelme olmalıdır.
2. Cerrahi risk değerlendirmesi yapılmalı ve survey belirlenmelidir.
3. Tümör kemoterapi ya da radyoterapi uygulamaya uygun değil veya kemoterapi ya da radyoterapi seçenekleri tükenmiş ise yapılacak cerrahi işlem sitoredüktif cerrahi olmamalıdır.
4. Sitoredüktif cerrahi sonrası kalıntıların miktarı net olarak belirlenmelidir.
5. Sitoredüktif cerrahi sonrası ikinci ve üçüncü cerrahi işlemlerin yanıtı göre planlanması gerekir.

Palyatif cerrahi sağkalım süresini uzatabilecek veya yaşam kalitesini düzelterek tüm cerrahi işlemlerin genel adıdır. Palyatif cerrahi küratif amaçlı olmayan tüm rezeksiyonları da kapsamaktadır.

Metastaz cerrahisinin kararı tüm kanser tedavilerinde olduğu gibi onkoloji konseyi ile verilmelidir. Yapılacak metastaz cerrahisi küratif amaçlı bir işlemdir, bu nedenle hastanın cerrahi sonrası alması gereken tedavileri engellememeli ve geciktirmemelidir.

Biyolojik Tedaviler

Biyolojik tedavilerin amacı biyolojik maddeler kullanarak kanserin tedavi edilmesidir. Monoklonal antikolar, kanser aşılı, anti tümörojenikler, anti anjiyogenikler, interferonlar, interlökinler ve gen terapi biyolojik tedavinin alt grupları olarak sınıflandırılabilirler.

- Sitokinler
- İnterferonlar
- İnterlökinler
- Antisens tedavi
- Antianjiyogenik tedavi: Bevasuzimab, Sorafenib, Sunitinib, Talidomid, Lenalidomid
- Monklonal antikolar: Rituximab (CD20), Transtuzumab (HER2), Alemtuzumab (CD52), Cetuximab (EGFR), Pannitumumab (EGFR)
- Koruyucu kanser aşılı: HBV aşısı, HPV aşısı

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yaptığımız çalışma Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1). Çalışmamız 1 Ocak 2016 – 30 Nisan 2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji servisinde yatarak tedavi almış ve yatış sürecinde ölen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde 278 kanser tanılı hastanın dosya kayıtları incelenerek medikal onkoloji servisinde yatarken öldüğü tespit edildi. Hasta dosya verileri eksik olduğundan 77 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Veri toplanması sırasında Medikal Onkoloji arşiv kayıtlarından, hastane dosyalarından, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sisteminden ve Ölüm Bildirim Sistemi verilerinden faydalanıldı. Tanı tarihi, patolojik tanı zamanı ya da operasyon öncesi tanısı olmayan hastalarda operasyon zamanı olarak alındı. Hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, primer tümör sahası, tanı tarihi, ölüm tarihi, son kemoterapi tarihi, son yatış tarihi, hastaneye yatış nedeni, hastanede yatış süresi, hastaneye yatış ve ölüm anındaki laboratuvar değerleri (hemoglobin, lökosit, mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı, trombosit sayısı, ALT, AST, INR, PTZ, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, LDH, CRP), son yatışta kemoterapi alıp almadığı, kanıtlanmış derin ven trombozu varlığı, DIC gelişip-gelişmediği, antikoagulan tedavi alıp-almadığı, eşlik eden komorbiditeler, RT verilip verilmediği, cerrahi operasyon yapılıp yapılmadığı, tanı evresi, metastaz sahaları, verilen kemoterapi rejimleri tespit edildi.

Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı. Standart sapma (\pm) olarak belirtildi. Parametrik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması bağımsız değişken t testi ile yapıldı.

Parametrik olmayan değişkenlerin birbiri ile ilişkileri Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier analizleri kullanıldı. Çok değişkenli analiz için Cox Regresyon analizi yapıldı. Güvenilirlik aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak kabul edildi. Tüm veriler SPSS 22.0 paket programında kodlanarak girildi



BULGULAR

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Servisinde 1 Ocak 2016 -31 Nisan 2019 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş ve yatışı ölüm ile sonuçlandığı tespit edilen 278 hastadan dosya verileri tam olan 201 vaka üzerinden yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 74'ü (%36,8) kadın, 127 (%63,2)'si erkektir. Tüm hastaların, ölüm sırasındaki yaşlarının ortalaması 63'tür (SD: 11) (Tablo 7). Hastalara ait post-progresyon yaşam süresi ortanca 8,57 (%95 GA 6,73-10,40) hafta olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda gastrointestinal kanser tanısı olan hasta sayısı 64 (%31,8)'dir. Bu grup içerisinde mide kanseri 21 (%10,4), rektum kanseri 6 (%3,0), pankreas kanseri (%9,5), kolon kanseri 17 (%8,5), özofagus kanseri 1 (%0,5) sıklığındadır. Torasik kanser tanısı alan hastalar çalışmaya alınan hastaların 56 (%27,8)'sını oluşturmaktadır. Bu gurubun içerisinde akciğer kanseri olan hasta sayısı 53 (26,4), malign mezotelyoma tanısı olan hasta sayısı 3 (%1,5)'tür. Genito üriner kanser tanısı olan hasta sayısı 33 (%16,4)'tür. Bu gruptaki hastalarda prostat kanseri 5 (%2,5), mesane kanseri 4 (%2,0), over kanseri 10 (%5,0), Renal hücreli kanser 6 (%3,0), endometrium kanseri 3 (%1,5), serviks kanseri 4 (%2,0), testis kanseri 1 (%0,5) sıklığındadır. Meme kanseri tanısı olan hasta sayısı 17 (%8,5)'dir. Hepatobiliyer kanser tanısı olan hasta sayısı 7 (%3,5)'dir. Bunların içinde kolanjiyoselüler kanser 5 (%2,5), hepatoselüler kanser 2 (%1,0) sıklığındadır. Baş boyun kanseri tanısı olan hasta sayısı 7 (%3,5)'dir ve bu hastalardan oral kavite kanseri 2 (%1,0), larinks kanseri 4 (%2,0), nazofarinks kanseri 1 (%0,5) sıklığındadır. Primeri bilinmeyen kanser tanısı olan hasta sayısı 7 (%3,5)'dir. Yumuşak doku kanseri tanısı olan hasta sayısı 2 (%1,0)'dir. Tiroid kanseri tanısı olan hasta sayısı 2 (%1,0)'dir. İnsülinoma ve paraganglioma tanısı olan hasta sayısı 2 (%1,0)'dir. Hastaların 6 (%3,0)'ünde çift primer tümör mevcuttu, bu tümör birliktelikleri

malign mezotelyoma-malign melanoma, prostat-pankreas kanseri, kolon-akciğer kanseri, kolon-mide kanseri, akciğer-mesane kanseri ve rektum-prostat kanseri şeklinde metakron tümör olarak raporlandı (Tablo 7).

Hastaların 84'ünde (%41,8) hipertansiyon, 37'sinde (%18,4) diabetes mellitus, 27'sinde (%13,4) hiperlipidemi, 24'ünde (%11,9) kronik iskemik kalp hastalığı, 24'ünde (%11,9) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 10'unda (%5,0) astım bronşiale, 10'unda (%5,0) periferik arter hastalığı, 7'sinde (%3,5) Kronik HBV enfeksiyonu, 6'sında (%3,0) epilepsi, 4'ünde (%2,0) kronik atrial fibrilasyon, 3'ünde (%1,5) kalp yetmezliği, 3'ünde (%1,5) kronik böbrek hastalığı, 3'ünde (%1,5) Parkinson hastalığı, 2'sinde (%1,0) demans, 2'sinde (%1,0) hipotiroidi, 1'inde (%0,5) iskemik serebrovasküler hastalık, 1'inde (%0,5) myastenia gravis, 1'inde (%0,5) inflamatuvar barsak hastalığı, 1'inde (%0,5) romatoid artrit, 1'inde (%0,5) myelofibrozis maligniteye eşlik eden kronik hastalıklardı. Hastaların 69'unda (%34,3) malignite tanısına eşlik eden bir kronik hastalık yoktu (Tablo 7).

Hastalarda trombotik olay gelişme sıklıklarına bakıldığında: 14 (%7,0) derin ven trombozu, 18 (%9,0) pulmoner tromboemboli ve 32 dissemine intravasküler koagulopati vakası tespit edilmiştir (Tablo 7).

Hastaların 96'sında (%47,8) karaciğer, 76'sında (%37,8) kemik, 48'inde (%23,9) akciğer, 20'sinde (%10,0) beyin, 19'unda (%9,5) böbrek üstü bezi, 11'inde (%5,5) periton, 5'inde (%2,5) dalak, 4'ünde (%2,0) böbrek, 4'ünde (%2,0) pankreas, 4'ünde (%2,0) kemik iliği, 3'ünde cilt (%1,5), 2'sinde mide (%1,0), 1'inde (%0,5) tiroid ve 1'inde (%0,5) spinal kord metastazı saptanmıştır (Tablo 7).

Hastalarımızın 44'ü (%21,9) hiç kemoterapi almamışken, 52'si (%25,9) 1 seri, 54'ü (%26,9) 2 seri, 24'ü (%11,9) 3 seri, 27'si (%13,4) 4 seri kemoterapi almıştır (Şekil 4).

Hastalarımızın 151'i (%75,1) terminal dönem kanser hastası olup palyatif bakım için yatırılmıştır. Diğer 50 (%24,9) hastamızın 8'i (%4,0) kemoterapi verilmek üzere yatırılırken, 24'ü (%12,0) enfeksiyonlar, 8'i (%4,0) akut böbrek yetmezliği, 6'sı (%3,0) elektrolit bozuklukları, 2'si (%1,0) gastrointestinal kanama, 2'si (%1,0) vena cava superior sendromu nedeniyle yatırılmıştır. Enfeksiyon nedeniyle yatan hastalarımızın 10'u (%5,0) pnömoni, 8'i (%4,0) febril nötropeni, 4'ü (%2,0) yumuşak doku enfeksiyonu, 2'si (%1,0) üriner sistem enfeksiyonu tanıları ile yatırılmıştır.

Hastalarımızın yatışlarından ölümlerine kadar geçen süre ortancası 10 gün (minimum:0 gün, maksimum:13gün), ortalama 14 gündür (SD ± 13,5). Palyatif bakım için yatırılan terminal dönem kanser hastalarının ortalama yatış süresi 10 gün ve diğer sebeplerle yatan hastaların

ortanca yatış süresi 9,5 gün olup yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,93$)

Hastaların ortalama giriş hemoglobin değeri (gr/dl) 10.2 ± 1.9 , ortalama son hemoglobin değeri (gr/dl) 10.4 ± 5.0 'dır. İstatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır ($p=0.735$). Ortalama giriş lökosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 12.6 ± 8.3 , ortalama son lökosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 14.1 ± 11.7 'dir; giriş ve son lökosit değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ortalama giriş lenfosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 1.43 ± 1.63 , ortalama son lenfosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 1.20 ± 1.63 'tür; giriş ve son lökosit değerleri arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.050$). Ortalama giriş nötrofil değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 10.3 ± 8.1 , ortalama son nötrofil değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 12.5 ± 12.6 'dır; giriş ve son nötrofil değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$). Ortalama giriş nötrofil/lenfosit oranı 14.00 ± 18.54 , ortalama son nötrofil/lenfosit oranı 24.41 ± 36.38 'dir; giriş ve son nötrofil/lenfosit oranı arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ortalama giriş trombosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 228.9 ± 168.7 , ortalama son trombosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 156.5 ± 143.4 'tür; giriş ve son trombosit değerleri arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ortalama giriş ALT değeri (U/L) 74.9 ± 127.0 , ortalama son ALT değeri 228.9 ± 168.7 (U/L)'dir; giriş ve son ALT değerleri arasındaki artma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ortalama giriş AST değeri (U/L) 97.0 ± 151.2 , ortalama son AST değeri (U/L) 192.1 ± 387.1 'dir; giriş ve son AST değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ortalama giriş INR değeri 1.36 ± 0.59 , ortalama son INR değeri 1.60 ± 1.24 'tür; giriş ve son INR değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.009$). Ortalama giriş albumin değeri (gr/dl) 2.64 ± 0.53 , ortalama son albumin değeri (gr/dl) 4.36 ± 28.1 'dir; giriş ve son albumin değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.390$). Ortalama giriş total bilirubin değeri (mg/dl) 3.19 ± 5.06 , ortalama son total bilirubin değeri (mg/dl) 4.90 ± 7.32 'dir; giriş ve son total bilirubin değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ortalama giriş üre değeri (mg/dl) 70.77 ± 49.43 , ortalama son üre değeri (mg/dl) 97.91 ± 63.39 'dur; giriş ve son üre değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ortalama giriş kreatinin değeri (mg/dl) 1.14 ± 0.94 , ortalama son kreatinin değeri (mg/dl) 1.62 ± 1.60 'tır; giriş ve son kreatinin değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ortalama giriş LDH değeri (U/L) 1055.38 ± 1676.38 , ortalama son LDH değeri (U/L) 1453.76 ± 2765.66 'dır; giriş ve son LDH değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$). Ortalama giriş sodyum değeri (mmol/L) 134.46 ± 6.04 , ortalama son sodyum değeri (mmol/L) 137.02 ± 7.74 'tür; giriş ve son sodyum değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ortalama giriş CRP

(mg/L) 133.15±112.57, ortalama son CRP değeri (mg/L) 156.54±109.61'dir; giriş ve son CRP değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$). Ortalama giriş potasyum değeri (mmol/L) 4.32±0.80, ortalama son potasyum değeri (mmol/L) 4.40±0.94'tür; giriş ve son potasyum değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.285$) (Tablo 9).

Çalışmaya alınan hastaların ölüm sebepleri sıklıkları sırasıyla, enfeksiyon 37 (%18,5), karaciğer yetmezliği 23 (%11.5), çoklu organ yetmezliği 12 (%6.0), böbrek yetmezliği 15 (%7.5), kanser progresyonu 13 (%6.5), gastrointestinal kanama 6 (%3.0), febril nötropeni 5 (%2.5), ileus 4 (%2.0), aspirasyon 3 (%1.5), tümör lizis sendromu 2 (%1.0), akut pankreatit 1 (%0.5), akut serebrovasküler hastalık 1'dir (%0.5). 79 (%39.5) hastanın ölüm sebebi bilinmemektedir (Tablo 8).

Tablo 7. Hastalara ait klinik ve demografik özellikler

Yaş, yıl Ortalama ± standart sapma	63±11
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	74 (36.8)
Erkek	127 (63.2)
Komorbiditeler, n (%)	
Hipertansiyon	84 (41.8)
Diabetes mellitus	37 (18.4)
Hiperlipidemi	27 (13.4)
Kronik İskemik kalp hastalığı	24 (11.9)
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	24 (11.9)
Astım bronşiale	10 (5.0)
Periferik arter hastalığı	10 (5.0)
Kronik hepatit-HBV+	7 (3.5)
Epilepsi	6 (3.0)
Kronik atriyal fibrilasyon	4 (2.0)
Kalp yetmezliği	3 (1.5)
Kronik böbrek hastalığı	3 (1.5)
Parkinson hastalığı	3 (1.5)
Demans	2 (1.0)
Hipotiroidi	2 (1.0)
İskemik serebrovasküler olay	1 (0.5)
Myastenia gravis	1 (0.5)
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	1 (0.5)
Romatoid artrit	1 (0.5)
Myelofibrozis	1 (0.5)

Tablo 7 (devamı). Hastalara ait klinik ve demografik özellikler

Trombotik olay gelişimi, n (%)	
Derin ven trombozu	14 (7.0)
Pulmoner tromboemboli	18 (9.0)
Dissemine intravasküler koagülopati	32 (15.9)
Primer malignitesi, n (%)	
Gastrointestinal kanserler	64 (31.8)
Torasik kanserler	56 (27.8)
Genitoüriner kanserler	33 (16.4)
Meme kanseri	17 (8.5)
Hepatobiliyer kanserler	7 (3.5)
Baş-boyun kanserleri	7 (3.5)
Primeri bilinmeyen kanserler	7 (3.5)
Yumuşak doku kanserleri	2 (1.0)
Diğer (tiroid+insulinoma)	4 (2.0)
Metastaz bölgeleri, n (%)	
Karaciğer	96 (47.8)
Kemik	76 (37.8)
Akciğer	48 (23.9)
Beyin	20 (10.0)
Böbrek üstü bezi	19 (9.5)
Periton	11 (5.5)
Dalak	5 (2.5)
Böbrek	4 (2.0)
Pankreas	4 (2.0)
Kemik iliği	4 (2.0)
Cilt	3 (1.5)
Mide	2 (1.0)
Tiroid	1 (0.5)
Spinal kord	1 (0.5)

Tablo 8. Hastaların ölüm sebepleri

	N (%)
Enfeksiyon	37 (18.5)
Karaciğer yetmezliği	23 (11.5)
Çoklu organ yetmezliği	12 (6.0)
Böbrek yetmezliği	15 (7.5)
Kanser Progresyonu	13 (6.5)
Gastrointestinal kanama	6 (3.0)
Febril nötropeni	5 (2.5)
İleus	4 (2.0)
Aspirasyon	3 (1.5)
Akut pankreatit	1 (0.5)
Akut serebrovasküler hastalık	1 (0.5)
Tümör lizis sendromu	2 (1.0)
Bilinmiyor	79 (39.5)

Tablo 9. Hastaneye yatış sırasında laboratuvar değerlerindeki değişim

	Yatış zamanı	Sonlanım	<i>p</i> değeri
Hemoglobin (gr/dl)			
Ortalama±SD	10.2±1.9	10.4±5.0	0.735
Lökosit (10 ³ /μL)			
Ortalama±SD	12.6±8.3	14.1±11.7	<0.001
Lenfosit (10 ³ /μL)			
Ortalama±SD	1.43±1.63	1.20±1.63	0.050
Nötrofil (10 ³ /μL)			
Ortalama±SD	10.3±8.1	12.5±12.6	0.004
Trombosit (10 ³ /μL)			
Ortalama±SD	228.9±168.7	156.5±143.4	<0.001
ALT			
Ortalama±SD	74.9±127.0	229.8±165.6	<0.001
AST			
Ortalama±SD	97.0±151.2	192.1±387.1	<0.001

Tablo 9 (devamı). Hastaneye yatış sırasında laboratuvar değerlerindeki değişim

INR			
Ortalama±SD	1.36±0.59	1.60±1.24	0.009
Albumin			
Ortalama±SD	2.64±0.53	4.36±28.1	0.390
Total Bilirubin			
Ortalama±SD	3.19±5.06	4.90±7.32	<0.001
Üre			
Ortalama±SD	70.77±49.43	97.91±63.39	<0.001
Kreatinin			
Ortalama±SD	1.14±0.94	1.62±1.60	<0.001
LDH			
Ortalama±SD	1055.38±1676.38	1453.76±2765.66	0.002
Sodyum			
Ortalama±SD	134.46±6.04	137.02±7.74	<0.001
CRP			
Ortalama±SD	133.15±112.57	156.54±109.61	0.004
Potasyum			
Ortalama±SD	4.32±0.80	4.40±0.94	0.285
Nötrofil/lenfosit oranı			
Ortalama±SD	14.00±18.54	24.41±36.38	<0.001



Şekil 4. Kemoterapi alan hastaların sayı ve yüzdeleri

TARTIŞMA

Kanser, bulaşıcı olmayan hastalıklar içerisinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ikinci ölüm nedeni olması açısından önemli bir halk sağlığı problemidir. 2012 yılında tahmin edilen toplam kanser ölüm sayısı 1,75 milyon, erkeklerde %56 ve kadınlarda ise bu oran %44'tür. Çıkan sonuçlar cinsiyetin, kanser insidansında ve tedaviye yanıtta önemli rol oynadığını göstermektedir (41). Dünya Sağlık Örgütü Global Kanser Veri Komitesinin 2018 (GLOBOCAN) verilerine göre sırasıyla akciğer (%11.6), meme (11.6), kolorektal kanserler (%10.2), prostat (%7.1), mide (%5.7), karaciğer (%4.7), özofagus (%3.2), serviks uteri(%3.2) her iki cinsiyette en sık görülen kanser tipleridir (42). Türkiye Kanser Daire Başkanlığı 2015 verilerine göre en çok ölüme sebep olan kanserler, erkeklerde sırasıyla akciğer, mide, prostat ve kolorektal kanserler iken, kadınlarda akciğer, meme, mide ve kolorektal kanserler olarak rapor edilmiştir (43).

Çalışmamıza onkoloji servisimizde yatış sırasında ölen 201 hastamızı dahil ettik ve bu hastaların kanser tanıları sırasıyla gastrointestinal (%31,8), torasik (%27,8), genitoüriner (%16,4), meme (%8,5), hepatobiliyer (%3,5), baş-boyun (%3,5), primeri bilinmeyen (%3,5) yumuşak doku (%1) şeklindeydi. Bizim çalışmamızda, çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların 74'ü (%36,8) kadın ve 127'si (%63,2) erkekti. Mustafa Altınbaş ve arkadaşlarının yaptığı kanser hastalarının ölüm sebeplerinin araştırıldığı bir çalışmada 46 kanser tanılı hastadan oluşan bir popülasyonda bu hastaların 34'ünün (%79,9) erkek ve 12'sinin (%26,1) kadınlardan oluştuğu bildirilmiştir (44).

Yatarak tedavisi planlanan ancak yatışı ölüm ile sonuçlanan hastalarımızda komorbidite riskini arttıracak kronik hastalık sıklıkları incelenmiş ve hastaların 84'ünde (%41,8) hipertansiyon, 37'sinde (%18,4) diabetes mellitus, 27'sinde (%13,4) hiperlipidemi, 24'ünde

(%11,9) kronik iskemik kalp hastalığı, 24'ünde (%11,9) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tespit edilmiştir. Hastaların 69'unda (%34,3) malignite tanısına eşlik eden bir kronik hastalık olmadığı görülmüştür.

Kozlowski ve arkadaşlarının (45) yaptığı retrospektif bir çalışmada kolorektal kanser tanılı 100 hastada hipertansiyon prevalansı %62 olarak bulunmuştur. Bu hasta grubu içerisinde 65 yaş üzeri hastalarda ise hipertansiyon prevalansı %78 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada diabetes mellitus prevalansı %23 kronik böbrek hastalığı prevalansı %15 olarak saptanmıştır (41). Bizim çalışmamızda ise hipertansiyon çalışmaya alınan 201 hastanın 84'ünde (%41,8) mevcuttu. Çalışmaya aldığımız 65 yaş üstü hastalarda ise 92 hastadan 51'inde (%55,4) hipertansiyon mevcuttu. Diabetes mellitus 37 (%18,4) hastada mevcuttu. Çalışmaya aldığımız hastaların 3'ünde (%1,5) kronik böbrek hastalığı mevcuttu.

Kronik böbrek hastalığının kanser hastalığına özgü mortalitesinin araştırıldığı bir çalışmada toplam 8223 hastadan oluşan bir kohort grubunda kronik böbrek hastalığının toplam 1051 (%12,8) hastada olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada hipertansiyon, kanser tanılı hastaların 1090'ında (%13,3), Diabetes mellitus 1598'inde (%19,4), kardiyovasküler hastalık 1074'ünde (%13,1) saptanmıştır. Kronik böbrek hastalığı bu hasta grubundaki komorbiditelerden hipertansiyona 222 (%21,1), diabetes mellitusa 287 (%27,3) ve kardiyovasküler hastalığa 233 (%22,2) vakada eşlik etmektedir. En sık kronik böbrek hastalığı görülen kanser sahası 172 (%16,4) vaka ile karaciğerdir (46). Bizim çalışmamızda hastaların 3'ünde kronik böbrek hastalığının olduğunu tespit ettik. Bu hastaların 2'sinin (%1) tanısı prostat kanseri ve 1'inin (%0,5) tanısı pankreas kanseriydi.

Yeni akciğer kanseri tanısı alan hastalarda KOAH prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, 294 hastanın 151'inin (%51,4) erkek ve 143'ünün kadınlardan oluştuğu bir popülasyonda kadınların 75'inin (%52,5) ve erkeklerin 110'unun (%72,8) KOAH tanısı olduğu bildirilmiştir (47). Bizim çalışmamızda tüm kanser bölgelerine KOAH prevalansı 24 (%11,9) idi. Kadınlardaki ve erkeklerdeki KOAH prevalansı sırası ile %2,7 ve %17,3 olarak saptanmıştır. KOAH tanısı olan hastaların 15'inin (%62,5) primer tümör sahası akciğerdir.

Kanser sağkalımına komorbitenin etkisini araştıran bir derlemede; komorbiditeleri olan kanser hastaların sağkalımlarının komorbiditesi olmayanlara göre daha kötü olduğu, genel olarak komorbiditelerin daha agresif seyreden kanser tipleri ya da tümör biyolojisindeki diğer değişiklikler ile ilişkili olarak görülmediği; bazı ağır komorbidite veya psikiyatrik bozuklukların varlığının kanser tanısının gecikmesi ile ilişkiliyken, düzenli klinik takip gerektiren komorbiditelerin varlığının daha erken kanser teşhisi ile ilişkili olduğu;

komorbiditeleri olan kanser hastalarının cerrahi, kemoterapi , radyoterapi gibi standart kanser tedavilerini komorbiditesi olmayan hastalar kadar sık alamadıkları ve bir kanser tedavi serisini tamamlama ihtimallerinin komorbiditesiz kanser hastalarına kıyasla daha düşük olduğu; postoperatif komplikasyonlar ve mortalitenin komorbiditeleri olan kanser hastalarında daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Komorbid hastalıkların kanser hastalarında negatif prognostik etkilerinin, komorbiditeye bağlı ölümlerden dolayı mı yoksa komorbiditenin kanser spesifik mortaliteye etkisine mi bağlı olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur. Bununla birlikte komorbiditenin kanser biyolojisine etkisi, komorbiditenin süre ve şiddetinin kanser prognozuna etkisi önemli araştırma konuları olmaya devam etmektedir (48).

Sonuç olarak, kanser prognozu ve komorbiditeler arasındaki ilişki hakkındaki soruların çoğu cevapsız kalmıştır. Bu sorulara yeterli cevapları bulabilmek için, genel olarak komorbiditeler veya spesifik hastalıklar ya da hastalık kombinasyonlarının daha kötü sağkalım ile ilişkili olup olmadığını aydınlatacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, daha spesifik odaklı, tek bir komorbiditenin etkisinin araştırıldığı homojen kanser hasta popülasyonlarının dahil edildiği yüksek sayıda hasta içeren prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

Kanser hastalarının, %4-20'sinin venöz tromboz geçirdikleri tahmin edilmektedir. Genel popülasyonda venöz tromboz yıllık insidansı %0,1 iken kanser hastalarında %0,5'tir. Kanser hastalarında venöz tromboemboli riskinin 4-7 kat fazla olduğu bilinmektedir. Venöz tromboembolizm ve trombotik komplikasyonlar kanser hastalarında mortalitenin en sık ikinci sebebidir (49).

Meme kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı venöz tromboembolinin incelendiği bir çalışmada 500 hastanın 11'inde venöz tromboemboli saptandığı bildirilmiştir (%2,2) (50). Khorana ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında 66.106 nötropenik kanser hastasına ait 88.074 hastane yatışı incelenmiş ve hastaların %8'inde tromboemboli, %5,4'ünde venöz tromboemboli geliştiği rapor edilmiştir. Hastane yatışı ile ilişkili mortalite venöz trombozu olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (51).

Alcalay ve arkadaşları, kolorektal kanser hastalarında venöz tromboemboli insidansının tanıdan itibaren ilk 6 ay içerisinde %5,0; devam eden 7.-12. aylar arasında %1,4 ve 13.-24. aylar arasında %0,6 olduğunu göstermiştir. Venöz tromboembolinin varlığı açık bir biçimde metastatik kanser ve kanserin evresi ile ilişkilendirilmiştir (52).

İdiopatik trombotik komplikasyonların görüldüğü hastaların %10'unda trombotik olaydan itibaren birkaç yıl içerisinde malignite saptanmıştır ve bu hastaların da %40'ının tanı

anında metastatik evrede olduğu gösterilmiştir. Sonuç itibariyle venöz tromboemboli bazen okült kanserin ilk bulgusu olabilir (49).

Bizim çalışmamızda DVT öyküsü olan hasta sayısı 14'tü (%6,97) ve bunların, 4'ü (%28,6) kolorektal, 3'ü (%21,4) akciğer, 1'i (%7,1) mesane, 1'i mide, 1'i meme, 1'i pankreas, 1'i over, 1'i serviks kanseri, 1'i ewing sarkomu idi.

Dentali ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde şüphelenilmeyen pulmoner emboli insidansının kanser hastalarında kanser olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırası ile %3.2 ve %2.5) (53). Shingare ve arkadaşları 13,783 kanser hastasından oluşan retrospektif bir bir kohortta en yüksek şüphelenilmeyen pulmoner emboli insidansını sırası ile pankreas (%4.9), hepatobiliyer (%4.8), üst gastrointestinal kanal (%3.7) ve kolorektal kanserde (%2.6) tespit etmiştir (54).

Beklendiği üzere, pulmoner emboli insidansı, yatarak tedavi gören hastalarda, daha ileri evre kanser hastalarında ve performans durumu daha kötü olan hastalarda daha yüksektir (55). Bir çalışmada 19 malignite tipinde 40.787.000 hastanın 827.000'inde (%2.0) venöz tromboemboli geliştiği gösterilmiştir, Bu oran malignite tanısı olamayan hastalara göre 2 kat daha yüksektir. Bu hastalar içinde en yüksek venöz tromboemboli insidansı pankreas kanseri vakalarında, 1.176.000 hastanın 51.000'inde (%4,3) ve en düşük insidanslar mesane kanseri, oral kavite kanseri ve farenks kanseri vakalarında görülmüştür. Pulmoner emboli ve derin venöz tromboembolinin toplam insidansı da kanser olmayan hastalara göre iki kat fazladır. Bu çalışmada bahsedilen kanser insidansları yaş bağımlı değildir (56).

Bizim çalışmamızdaki hastalardan 18'inde (%8,96) pulmoner emboli öyküsü vardı. Bu hastalardan 4'ü (%22,2) mide kanseri, 4'ü (%22,2) akciğer kanseri, 3'ü (%16,7) pankreas kanseri tanılıydı. Servisimizde yatırılarak takip edilen ve yatışı ölümlü sonuçlanan hastalarımızda venöz tromboemboli ve pulmoner emboli sıklığı, hem genel olarak malignitelere görülme sıklığından hem de sağlıklı popülasyonda görülme sıklığından numerik olarak daha yüksek değerlerde saptadık. Bu veriler, yatışı yapılan kanser hastalarında emboli riskinin artmasıyla mortalite riskinin de artabileceğini düşündürmektedir.

Akut dissemine intravasküler koagülasyon kanser hastalarında nadir görülen bir koagülopatidir; ancak geliştiğinde hızlı bir biçimde ölüme sebep olabilir. Klinik olarak aşikar tromboembolinin ne kadarının malignite ilişkili dissemine intravasküler koagülasyona bağlanabileceği net değildir. Neredeyse ilerlemiş malign hastalığı olan bütün hastalarda prokoagulan duruma işaret eden çok sayıda kanıt olmasına rağmen aşikar DIC'nin insidansı çok daha düşüktür (57). Bir çalışmada DIC insidansı solid tümörü olan hastalarda %7 olarak

saptanmış iken, akut lösemi ve özellikle lösemide hastaların %15-20'si DIC tanısı alabilmektedir (58).

Bizim çalışmamızdaki hastaların son yatışlarında 32 (%15,92) hastada DIC gelişmiştir. Bu hastaların 6'sı (%18.8) meme kanseri, 6'sı (%18.8) akciğer kanseri, 5'i (%15,6) pankreas kanseri, 4'ü (%12.5) mide kanseri, 4'ü (%12.5) kolorektal kanser, 3'ü (%9.4) genitoüriner sistem kanseriydi. Çalışmamızda DIC sıklığını daha önce yapılan çalışmalara göre daha yüksek saptadık. DIC bulguları, yatarak takip edilen kanser hastalarında mortalite riskini arttırabileceğinden, erken tanı için gerekli tetkikler ve tedavilerin yapılması önemlidir.

Kanser metastazı kanser morbidite ve mortalitesinin başlıca sebebidir ve kanser ölümlerinin %90'ından sorumludur (59). Akciğer kanseri tanılı hastalarda metastaz paternlerini inceleyen bir çalışmada, hastaların tanı anındaki yaşının, cinsiyetinin, kanserin histolojik alt tipinin metastaz bölgeleri ve sağkalım için belirleyici olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada karaciğer ve kemik metastazlarının, santral sinir sistemi metastazları ile karşılaştırıldığında daha kötü sağ kalıma işaret ettiği gösterilmiştir. En sık rastlanan metastaz bölgelerinin sinir sistemi, kemik, karaciğer, solunum sistemi ve adrenal gland olduğu bildirilmiştir. Karaciğer (%35) ve sinir sistemi (%47) metastazları küçük hücreli akciğer kanserinde, kemik (%39) ve solunum sistemi (%22) adenokarsinomda yaygın olarak saptanmıştır. Kadınlarda (%43'e %35) ve genç hastalarda santral sinir sistemine metastaz daha sık görülmüştür. Ölen tüm akciğer kanseri hastalarının %38'inin yalnızca bir metastatik sahası var iken, %19'unun 2 ve üzerinde metastaz bölgesi olduğu rapor edilmiştir (60).

Kolon ve rektum kanseri hastalarında metastaz paternlerini inceleyen bir çalışmada, En sık görülen metastaz sahalarının, karaciğer (%62), toraks (%8), diğer gastrointestinal bölgeler (%5), periton (%4), kemik (%3), sinir sistemi (%2) olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kolon ve rektum kanseri hastalarının sırası ile %30 ve %31'inde en az bir metastaz sahası bildirilmiştir. Yine bu çalışmada hem rektum hem kolon kanserinde karaciğer ve toraks en sık iki metastaz sahası iken rektum kanserinde üçüncü en sık metastaz yerinin kemik; kolon kanserinde en sık metastaz yerinin periton olduğu belirtilmiştir. Sinir sistemi metastazları ise kolon kanserinin %5 ve rektum kanserlerin %8'inde mevcuttur (61).

Bizim çalışmamızda en sık saptadığımız metastaz yerleri 96 (%47,8) hastada karaciğer, 76 (%37,8) hastada kemik, 48 (%23,9) hastada akciğer, 21 (%10,4) hastada beyindir. Kliniğimize yatışı ölümlü sonuçlanan hastalarımızda karaciğer, kemik, akciğer ve beyin metastazlarının daha sık görülmüş olması bu metastazların mortalite ile ilişkisine işaret etmektedir.

Servisimizde ölen hastalarımızın 44'ü (%21,9) hiç kemoterapi almamışken, 52'si (%25,9) 1 seri, 54'ü (%26,9) 2 seri, 24'ü (% 11,9) 3 seri, 27'si (% 13,4) 4 seri kemoterapi almıştır. Hastalarımızın %52'si yalnızca bir veya iki seri kemoterapi alabilmişlerdir. Bu da yatan hasta popülasyonunun daha çok kemoterapi dirençli hastalardan oluştuğuna işaret etmektedir.

Çalışmaya aldığımız hastalarımızın 151'i (%75,1) terminal dönem kanser hastası olup palyatif bakım için yatırılmışken, 50 (%24,9) hastamız, kemoterapi verilmek üzere, enfeksiyonlar nedeniyle ya da diğer metabolik bozukluklar nedeniyle yatırılmıştır. Yatış esnasında ölen hastalarımızın çoğunun terminal dönem kanser hastası olması bu hastaların ölüm için ev yerine sağlık kuruluşlarını tercih ettiğine bir gösterge olabilir. Bu hasta grubu için nitelikli palyatif bakım ünitelerinin artırılması, kanser tedavisi devam etmekte olup destek tedaviye ihtiyaç duyan hastaların tıbbî bakımlarının iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anemi, kanser tedavisinde bir negatif prognostik faktördür. Kanser hastalarında anemi nedenleri multifaktöriyel olabilir. Birçok hastada altta yatan kanser tanısı konmadan önce ya da myelosupresif radyoterapi veya kemoterapi başlanmadan önce kronik hastalık anemisi görülebilmektedir; bu şekilde görülen aneminin hastalığın kendisine bağlı olduğu kabul edilir (62). Aneminin kanser tedavisi üzerine etkilerinin ele alındığı bir derlemede, bazı verilerin, aneminin önemli bir prognostik faktör olmadığını öne sürdüğü, ancak çok sayıda retrospektif ve prospektif analizlerin ve prelinik invitro çalışmaların hemoglobin düzeyinin kanser tedavisinin sonuçlarını etkileyebileceğini gösterdiği belirtilmiştir. Aneminin sonucu olan hücrel hipoksinin kanser hücrelerinde genetik instabilite ile ilişkili olduğu, ayrıca hipoksik durumların radyoterapi ve kemoterapi direncinde artış, daha yüksek metastaz potansiyeli, azalmış apoptoz ve anjiogenez ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (63).

Radyoterapi alan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında bağımsız prognostik faktörlerin araştırıldığı, 456 kişilik ilk kez radyoterapi alan bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada, çok değişkenli analizlerde hemoglobin düzeyinin 12.7 gr/dl üzerinde olmasının bağımsız olarak sağkalıma katkısı olduğu gösterilmiştir (p:0.006) (64). Radikal radyoterapi tedavisi gören 605 serviks kanseri hastasından oluşan bir grupta anemi ve kan transfüzyonunun etkisinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada, başlangıç hemoglobin düzeyi, RT boyunca ortalama haftalık en düşük hemoglobin değeri ve kan transfüzyonu yapılmasının; hastalığın lokal kontrolü, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. 5 yıllık sağ kalım oranları, haftalık ortalama en düşük hemoglobin düzeyi 12 gr/dL ve üzerinde olan hastalar için %74, 11-11.9 gr/dL arasında olan

hastalar için %52, 11 gr/dL'nin altında olan hastalar için %45 olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Her hemoglobin düzeyi için, kan transfüzyonu ile hemoglobini belli bir düzeyde tutulanların sağkalım oranlarında spontan olarak aynı hemoglobin düzeyinde olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hemoglobin düzeyi 12 gr/dL ve üzerinde olanlarda, 12 gr/dl'den düşük olanlara kıyasla pelvik ve uzak rekürrens oranında bariz azalma olduğu görülmüştür (sırası ile $p < 0.0001$ ve $p < 0.0005$) (65).

Bizim çalışmamızda hastaların ortalama giriş hemoglobin değeri (gr/dl) 10.2 ± 1.9 , ortalama son hemoglobin değeri (gr/dl) 10.4 ± 5.0 olup istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır ($p = 0.735$). Malignite grubunun heterojen olması ve hasta popülasyonunun küçük olması, hastalarımızın içinde kan bileşenleri transfüzyonu yapılan hastaların varlığı yatış süresince saptanabilecek değişimleri maskeleyebilir.

Hematolojik malignitelerde olduğu gibi, solid tümörlerde beyaz kan hücresi sayımının prognostik değeri olduğu rapor edilmiştir. Serviks kanserinde tedavi öncesi lökositoz (lökosit $> 10.000/\mu\text{l}$) olmasının serviks kanseri hastalarında sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (66). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, lökosit sayısının, sistemik tedavi öncesinde ve preoperatif olarak prognostik değerinin araştırıldığı bir çalışmada, her iki durum için de yüksek lökosit sayısının genel sağkalım ve progresyona kadar geçen süre için istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olduğu rapor edilmiştir (67).

Bizim çalışmamızda, ortalama giriş lökosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 12.6 ± 8.3 , ortalama son lökosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 14.1 ± 11.7 'dir; giriş ve son lökosit değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). Yatış anından ölüm anına kadar geçen sürede lökosit sayısında saptanan değişim lökositozun kötü prognoz açısından bir belirteç olabileceğine işaret etmektedir.

Sistemik inflamatuvar yanıtın gelişiminden sorumlu birçok hücre ve aracı, tümöral mikro-çevre içerisinde mevcuttur. Bu faktörlerin konak anti-tümör aktivitesini etkileyerek, tümör büyümesini ve progresyonunu desteklediği düşünülmektedir; bu da kanser inflamatuvar yanıtı ile ilişkili belirteçlerin tanımlanmasının ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Nötrofiller, bahsedilen bu inflamatuvar cevabın merkezinde önemli rolleri olan hücrelerdir. Mutlak nötrofil sayısının prognostik önemi geniş bir biçimde çalışılmış ve kanser progresyonun takibinde, muhtemel komplikasyonların tahmin edilmesinde ve hastanın tedaviye toleransının belirlenmesinde nötrofillerin önemli bilgiler sağladığına dair kanıtlar elde edilmiştir (68).

Kanser ile inflamasyon arasındaki ilişki, papillomavirüs enfeksiyonu ile ilişkisi olduğuna dair deliller olduğundan, özellikle serviks kanserinde kapsamlı bir biçimde ele

alınmıştır. Bir çalışmada, sağlıklı bireylerin oluşturduğu kontrol grubunda, preinvaziv ve mikroinvaziv serviks kanseri olan hastalarda ve invaziv serviks kanseri hastalarında nötrofil sayısı ve fonksiyonları analiz edilmiş ve nötrofil ve ileri evre serviks kanseri arasında ilişki ve invaziv kanser grubunda nötrofil migrasyonunda bozulma rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, defektif nötrofillerin tümör gelişimi ve bozulmuş konak immün yanıtı ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir (69). 338 evre III ve IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasında yapılan başka bir çalışmada, tedavi öncesi yüksek nötrofil sayısının ($4.500/mm^3$ ve üzeri), genel sağkalım ($p=0.0008$) ve progresyonsuz sağkalımda ($p=0.024$) azalma ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (70).

Bizim çalışmamızda, ortalama giriş nötrofil değeri ($10^3/\mu l$) 10.3 ± 8.1 , ortalama son nötrofil değeri ($10^3/\mu l$) 12.5 ± 12.6 'dır ve giriş ve son nötrofil değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$). Bir inflamasyon belirteci olan mutlak nötrofil sayısının yatış ve ölüm arasında geçen süre içerisinde yükselmesi bu süreç içerisinde gelişen enfeksiyonlar, organ yetmezlikleri, metabolik bozukluklara eşlik eden inflamasyona işaret ediyor olabilir.

Birçok malignite tipinde nötrofil/lenfosit oranının sağkalım için prognostik bir belirteç olduğu çok defa gösterilmiştir. Kolorektal kanser hastalarında yapılan bir çalışmada (bazıları yalnızca palyatif bakım alan, bir kısmı cerrahi rezeksiyon yapılan ve başka bir grubu palyatif cerrahi operasyonu geçiren hastalar), tedavi öncesi yüksek nötrofil/lenfosit oranı kötü genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur; ancak bu evreden bağımsız değildir (71). Meme kanseri hastalarında uzun ve kısa dönem mortalite için nötrofil/lenfosit oranının prediktif değerinin araştırıldığı bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranının 3,3 ve üzerinde olmasının kısa ve uzun dönem mortalite için meme kanserinde bağımsız bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (72). Kolon kanserinde preoperatif nötrofil/lenfosit oranı yüksekliğinin rekürrens riskinin tahminindeki değerinin araştırıldığı bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranının sadece cerrahi tedavi yapılan evre IIA kolon kanseri hastalarında bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir (73).

Bizim çalışmamızda, ortalama giriş nötrofil/lenfosit oranı 14.00 ± 18.54 , ortalama son nötrofil/lenfosit oranı 24.41 ± 36.38 'dir ve giriş ve son nötrofil/lenfosit oranı arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Nötrofil/lenfosit oranının hastalarımızda ölümle sonuçlanan bu süreçte yükselmesi literatürde belirtildiği üzere nötrofil/lenfosit oranının kötü prognoz belirteci olduğunu desteklemektedir.

Anjiogenez, tümör büyümesinde, progresyonunda ve metastazında önemli bir basamak olarak görülmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiogenezin bilinen potent bir uyarıcısıdır ve buna ek olarak, trombositlerin bir VEGF kaynağı olduğu gösterilmiştir (74). Bu nedenle araştırmacılar, kanser hastalarında serum VEGF konsantrasyonu ve trombosit sayısı arasında güçlü bir pozitif korelasyon ve aynı zamanda trombosit sayısı başına daha yüksek VEGF konsantrasyonu olan hastalarda kötü prognoz bildirilmiştir (75).

Trombosit sayısının prognostik önemi ile ilgili birkaç malignitede çalışmalar yapılmış ve klinik sonuçlar ile ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir. Cerrahi olarak rezeksiyon yapılan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, artmış preoperatif trombosit sayısının, trombositozu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, azalmış sağ kalım ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (76). Periferik kandaki trombosit sayısı aynı zamanda malign mezotelyoma hastalarında da araştırılmıştır. 1989 yılında, Ruffie ve arkadaşları, trombosit sayısının $400,000/\mu\text{l}$ ve üzerinde olmasını, mezotelyomada önemli bir kötü prognoz belirteci olarak tanımlayan ilk çalışmalardan birini yapmıştır (çok değişkenli analizde $p=0.001$; $n=328$) (77). Trombositlerin kanser ile ilişkisini ele alan bir derlemede, mide kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri, renal karsinoma ve prostat kanserinde trombositoz ile kötü prognoz arasındaki ilişki vurgulanmıştır (78) Yüksek trombosit sayısı ve kötü prognoz arasındaki yaygın ilişkiye rağmen, tüm kanserlerde bu bağlantı bulunamamıştır; örneğin pankreas kanserinde düşük trombosit sayısının kötü prognoz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (79).

Bizim çalışmamızda, ortalama giriş trombosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 228.9 ± 168.7 , ortalama son trombosit değeri ($10^3/\mu\text{l}$) 156.5 ± 143.4 'tür; giriş ve son trombosit değerleri arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Hasta grubunun heterojen olması, dolayısıyla farklı histolojik kanser gruplarının trombosit düzeyi ile ilişkisinin de farklı olması, hastaların belli bir kısmında DIC'ye bağlı trombosit sayısının azalması yatıştan ölüme kadar geçen süre içerisinde trombosit sayısında saptadığımız düşüşü açıklayabilir.

Tedavi alan kanser hastaları ile ilgili prognostik belirteçler, klinisyenler için bilinçli kararlar vermede ve hastaları belli bir müdahaleden fayda görecektir gruplara ayırmada yararlı araçlardır. Güncel bir çalışmada, kemoterapi alan ileri veya metastatik evre kanser hastalarının ilk seri tedavi sonrasındaki sağkalımlarını değerlendirmek amaçlı oluşturulmuş, lenfosit sayısının da dahil olduğu bir prognostik skoru doğrulamıştır. Bu prospektif çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğu meme, akciğer ya da over kanseri tanılarına sahipti ve hastaların çalışmaya dahil olduktan sonra aldıkları tedaviler kemoterapi, immünoterapi, radyoterapi ve destek tedavisiydi. Bu metastatik hastalardan oluşan kohortta, mutlak lenfosit sayısının

700/ μ l'den küçük olmasının azalmış sağkalım için bağımsız bir prediktif faktör olduğu bildirilmiştir (80). Mide kanserinde mutlak kan hücre sayılarının prognostik değerlerinin incelendiği bir çalışmada, mutlak nötrofil sayısındaki azalmanın kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (81). Bu bahsedilen çalışmalar lenfositlerin kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi boyunca konağın kanser karşıtı immün yanıtında rolü olduğuna işaret etmektedir. Kanser ile ilgilenen klinisyenlerin bu tam kan sayımı parametresini, tedavi kararları alırken dikkate alması ve muhtemel sonuçları tahmin etmekte bir araç olarak konağın bağıklık durumunu yakından izlemesi önemlidir.

Çalışmamızda, ortalama giriş lenfosit değeri ($10^3/\mu$ l) 1.43 ± 1.63 , ortalama son lenfosit değeri ($10^3/\mu$ l) 1.20 ± 1.63 'tür; giriş ve son lökosit değerleri arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.050$). Hastalarımızın mutlak lenfosit sayısında saptadığımız düşüş, literatürde verilen bilgiler ile paralellik gösterir biçimde kötü prognoza işaret ediyor olabilir.

Enfeksiyonlar kanser hastalarında en sık görülen komplikasyondur ve çoğunlukla altta yatan malignitenin neden olduğu doğal anatomik bariyerlerin bozulması ya da obstrüksiyon veya tedavide kullanılan çeşitli modalitelerin sonucu olarak meydana gelir (82).

2 yıl içerisinde ölen kanser hastalarının ölüm sebeplerinin postmortem otopsi bulguları ile incelendiği bir çalışmada %26'sı genitoüriner, %18'i gastrointestinal, %13'ü akciğer, %12'si baş ve boyun, %10'u meme, %9'u melanoma, %5'i kemik ve yumuşak doku, %7'si diğer malignitelerden oluşan 816 hastanın en sık ölüm sebeplerinin sırasıyla enfeksiyonlar (%47), organ yetmezliği (%25), enfarktüs (%90), hemoraji (%62) ve karsinomatozis (%10) olduğu belirtilmiştir (83).

Kanser hastalarının ölüm sebeplerinin incelendiği başka bir çalışmada 11'inin (%23,9) akciğer kanseri, 9'unun (%19,6) mide kanseri, 8'inin (%17,4) kolorektal kanser, 4'ünün (%8,7) pankreas kanseri, 4'ünün (%8,7) genitoüriner kanser, 4'ünün (%8,7) jinekolojik kanser, 3'ünün (%6,5) meme kanseri, 2'sinin (%4,3) prostat kanseri, 5'inin (%10,9) diğer malignite hastalarından olduğu bir grupta belirlenen ölüm sebeplerinin 17 hastada (%37) solunum yetmezliği, 8 hastada (%17,4) karaciğer ve böbrek yetmezliği, 6 hastada (%13) enfeksiyonlar, 4 hastada (%8,7) kardiyak yetmezlik ve kardiyak olaylar iken 11 hastanın (%23,9) ölüm sebebinin bilinmediği rapor edilmiştir (44).

Bizim çalışmamızdaki hastaların ölüm sebepleri 37 (%18,5) hastada enfeksiyonlar, 23 (%11,5) hastada karaciğer yetmezliği, 15 (%7,5) hastada böbrek yetmezliği, 13 (%6,5) hastada kanser progresyonu, 12 (%6,0) hastada çoklu organ yetmezliği, 6 (%3,0) hastada gastrointestinal kanama, 5 (%2,5) hastada febril nötropeni, 4 (%2,0) hasta ileus, 3 (%1,5)

hastada aspirasyona bağlı asfiksi, 2 (%1,0) hastada tümör lizis sendromu, 1 hastada akut serebrovasküler hastalık, 1 hastada akut pankreatitti. Hastaların 79'unun (%39,5) lm sebebi bilinmemektedir. Hastaların büyük bir kısmında ölüm sebeplerinin saptanamaması ölüm kayıtlarının oluşturulmasındaki aksaklıklardan kaynaklanmakta olabilir. Saptanan lm sebepleri içerisinde enfeksiyonların ön planda olması, bizim hasta grubumuza benzer hasta gruplarında enfektif süreçler açısından dikkatli olunması ve uygun tedavi ve müdahalelerin zamanında başlanmasının önemine işaret etmektedir.

Çalışmamızın en önemli zayıf noktaları, hasta sayısının az ve popülasyonun heterojen olması ve çalışmamızın retrospektif olmasıdır. Dosya sisteminde kayıtlı verilerinin standartize olmaması kısıtlılık oluşturan faktörlerden biriydi. Hastaların lm bildirim sistemine yapılan kayıtlarda belirtilen tanılarda yapılan yanlışlıklar nedeniyle hastaların ölüm sebebinin belirlenmesinde bu verilerden yeteri kadar yararlanılamamıştır. Bu da çalışmamızdaki kısıtlılıklardan birini teşkil etmiştir. Ölen hastaların hiçbirine otopsi yapılmaması da ölüm sebeplerinin kesin bir biçimde belirlenmesini zorlaştırmıştır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılan çalışmamızın amacı, medikal onkoloji servisinde tedavi almaktayken ölen hastaların ölüm sebeplerinin belirlenerek, bu hastalara ait klinik ve demografik verilerin değerlendirilmesiydi.

Çalışmamız ile şu sonuçlara ulaştık;

1. Servisimizde yatarak tedavi almaktayken ölen hastalarımızın %63,2'si erkek, %36,8'i kadındı ve ölüm sırasındaki yaş ortalaması 63 olarak saptandı.
2. Hastaların servisimize en sık yatış sebebi palyatif bakım ihtiyacı olup bunu enfeksiyonlar izlemiştir.
3. Hastalarımızın servise yatışlarından ölümlerine kadar geçen süre ortalama 14 gündür.
4. Medikal onkoloji servisinde yatırılarak tedavi edilen hastalarda en sık görülen primer tümör sahaları sırasıyla gastrointestinal kanal, toraks, genitoüriner sistem, meme, hepatobiliyer sistem ve baş ve boyun olarak saptanmıştır.
5. Yatarak tedavi gören hastalarımızın kanserlerine en sık eşlik eden komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon ve diabetes mellitus olarak saptanmıştır.
6. Hastalarımızda görülen en sık metastaz bölgeleri sırasıyla karaciğer, kemik, akciğer, beyindir.
7. Hastaların giriş ve ölüm anındaki laboratuvar değerleri karşılaştırılmış; lökosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, INR, LDH ve CRP değerlerinde artış saptanmıştır.
8. Hastalarımıza ait yatış ve ölüm anındaki laboratuvar değerlerinden lenfosit sayısı ve trombosit sayısında düşüş tespit edilmiştir.

9. Kliniğimizde yatırılarak tedavi verilen verilen ve yatışı ölümlle sonuçlanan hastalarımızın %50'den fazlası bir veya iki seri kemoterapi alabildiği tespit edilmiştir.
10. Hastalarımızın tespit edilen ölüm sebepleri sıklık sırasıyla enfeksiyonlar, karaciğer yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, böbrek yetmezliği, kanser progresyonu, gastrointestinal kanama, febril nütropeni, ileus, aspirasyon, TLS, akut pankreatit ve akut serebrovasküler hastalıktır.



ÖZET

Kanser, bulaşıcı olmayan hastalıklar içerisinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ölüm sebebidir. Kanser hastalarında en sık ölüm sebepleri enfeksiyonlar (dolaşım yetmezliğine sebep olan), solunum yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğidir. Bu retrospektif çalışmada hastanemiz medikal onkoloji servisinde ölen hastaların ölüm nedenleri ve sağ kalıma etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

1 Ocak 2016 – 30 Nisan 2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji servisinde yatarak tedavi almış ve yatış sürecinde ölen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 201 hastaya ait demografik veriler, komorbiditeler, primer tümör sahaları ve metastaz yerleri, kemoterapi verilip verilmediği, yatış ve ölüm tarihleri, yatış nedenleri, yatış süreleri, yatış ve ölüm anındaki laboratuvar verileri incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda en sık primer tümör sahaları 64 (%31,8) hastada gastrointestinal sistem, 56 (%27,8) hastada toraks, 33 (%16,4) hastada genitoüriner sistem, 17 (%8,5) hastada memedir. Hastaların 96'sında (%47,8) karaciğer, 76'sında (%37,8) kemik, 48'inde (%23,9) akciğer, 20'sinde (%10,0) beyin metastazı saptanmıştır. Yatarak tedavi gören hastalarımızın kanserlerine en sık eşlik eden komorbiditelerin hipertansiyon ve diabetes mellitus olduğu tespit edilmiştir. Yatarak tedavi gören ve yatışları ölüm ile sonuçlanan hastalarımızın 44'ü (%21,9) hiç kemoterapi alamamışken 105'i (%52,2) yalnızca bir veya iki seri kemoterapi alabilmiştir. Çalışmaya aldığımız hastaların 151'i (%75,1) palyatif bakım ihtiyacı nedeniyle yatırılmış, 50'si (%24,9) başta enfeksiyonlar olmak üzere diğer sebeplerle yatırılmıştır. Hastaların yatış sürelerinin ortalaması 14 gün olup terminal dönem kanser hastaları ve kanser tedavisi devam eden hastalar arasında yatış süreleri açısından anlamlı farklılık yoktur. Hastaların giriş ve ölüm anındaki laboratuvar değerleri karşılaştırılmış; lökosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, INR, LDH

ve CRP değerlerinde artış; lenfosit ve trombosit sayılarında azalma olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda en sık görülen ölüm sebepleri sırasıyla 37 (%18,5) hastada enfeksiyon, 23 (%11,5) hastada karaciğer yetmezliği, 12 (%6,0) hastada çoklu organ yetmezliği, 15 (%7,5) hastada böbrek yetmezliği, 13 (%6,5) hastada kanser progresyonudur. 79 (%39,5) hastanın ölüm sebebi saptanamamıştır.

Sonuç olarak medikal onkoloji servisinde ölen hastalarda en sık saptadığımız ölüm sebepleri sırasıyla enfeksiyonlar, karaciğer yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, böbrek yetmezliği ve kanser progresyonudur. Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması, hastaların kayıtlarındaki aksaklıklar nedeniyle verilerimiz yetersizdi. Yeni tedavi ve palyatif bakım stratejilerini geliştirmek için daha fazla hasta gruplarının olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kanser, ölüm sebepleri, kanser ile komorbiditeler

DEATH CAUSES OF HOSPITALIZED CANCER PATIENTS IN MEDICAL ONCOLOGY CLINIC

SUMMARY

Cancer is the most common cause of death among the non-communicable diseases after cardiovascular diseases. Infections that lead to circulatory failure, respiratory failure, liver failure and renal failure are the most common causes of death in cancer patients. In this retrospective study we aim to research the death causes and factors that affect the survival of patients who died in Medical Oncology clinic of our hospital..

Our study included patients who were hospitalized in medical oncology clinic of Trakya University and died during hospitalization between January 1st, 2016 – April 30th, 2019. Demographic data, comorbidities, primary tumor sites, sites of metastases, chemotherapy administration status, dates of hospitalization and death, duration of hospitalization, reasons of admission, laboratory findings in the moment of admission and in the moment of death were investigated in 201 patients.

The most frequent primary tumor sites of patients who are included in the study were gastrointestinal system in 64 (31.8%) patients, thorax in 56 (27.8%) patients, genitourinary system in 33 (16.4%) patients, breast in 17 (8.5%) patients. Reported sites of metastases in these patients were liver in 96 cases (47.8%), bone in 76 cases (37.8%), lungs in 48 cases (23.9%), brain in 20 cases (10.0%). Hypertension and diabetes mellitus were the most frequent comorbidities in the hospitalized patients who were included in the study. Of the patients who were admitted to our clinic and died during their hospitalization, 44 (21.9%) patients did not

receive chemotherapy whereas 105 (52.2%) patients received only first or second line chemotherapy. 151 (75.1%) of the patients who were included in the study were admitted to our clinic had terminal disease and were hospitalized for palliative care whereas 50 (24.9%) patients were admitted for other reasons. Mean duration of hospitalization for all patients was 14 days and no significant difference between hospitalization durations of terminally ill patients and patients who were receiving cancer treatment. Compared between admission and death, leukocyte count, absolute neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio, INR, LDH and CRP were found to be increased while platelet count and lymphocyte count were decreased. Most common death causes of the patients who were included in the study were infections in 37 (18.5%), liver failure in 23 (11.5%), MODS in 12 (6.0%), renal failure in 15 (7.5%), progression of cancer in 13 (6.5%) meanwhile death causes of 79 (39.5%) patients were unknown. In conclusion, most common causes of death were infections, liver failure, MODS, renal failure and progression of cancer. Our data were insufficient since our study was retrospective and lacked enough number of patients and due to inaccuracy of available records. New studies with more patient groups are needed to develop new treatment and palliative care strategies.

Key words: Cancer, death causes, cancer and comorbidities

KAYNAKLAR

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* (London, England), 392(10159), 1736–1788.
2. Turkey Health Report. February 2004 Ankara. Publication number: SB-HM2004/01,(http://www.sabem.saglik.gov.tr/forum/ezadmin/htmlarea/files/documents/1252_7türkiye_saglik_raporu_2003.pdf).
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313]. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
4. Altınbaş, M., Hepşen, S., İmamoğlu, İ., Sarı, E., Köse, N., Karataş, F., ... & Ersoy, U. (2015). Death Reasons and Factors That Affect on Survival of Cancer Patients. *Sakarya Tıp Dergisi*; Cilt: 5 Sayı: 1; 5-9.
5. Can N, Yolcu S, Beceren NGÇ, Tomruk Ö. Acil Servisimize Başvuran Kanser Hastalarının Sosyodemografik Özelliklerinin Ve Acil Başvuruları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Bozok Tıp Derg*. 2013;3(2):6-11.
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
7. Brawley OW. Avoidable cancer deaths globally. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:67.
8. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010; 15:556.
9. Integrative Oncology Physician Consultations at a Comprehensive Cancer Center: Analysis of Demographic, Clinical and Patient Reported Outcomes Ivyspring international publisher , *Journal of Cancer* 2017;8(3):395-402.doi: 10.7150/jca.17506

10. Socio-demographic characteristics of cancer patients: Hospital based cancer registry in a tertiary care hospital of India, Departments of Community Medicine and Radiotherapy, Government Medical College and Hospital Sec 32, School of Public Health, Post Graduate Institute of Medical Sciences and Research, Chandigarh, India
11. Detels R. Epidemiology: the foundation of public health, Ed: Detels R, Gulliford M, Karim QA, Tan CC. Oxford Textbook of Global Public Health, Sixth Edition, Volume: 2, Section 5, Oxford University Press 2015 U.K : 403,4
12. Gültekin, Murat, and Güledal Boztaş. "Türkiye kanser istatistikleri." Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 43 (2014): 12-32.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018 Sep 12.
14. Gultekin, M. B. G., et al. "Türkiye Kanser İstatistikleri (Cancer Statistics in Turkey)." TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (Turkish Organization for Public Health), Ankara, Turkey (2015).
15. Şencan, İ. K. B., et al. "Türkiye Kanser İstatistikleri (Cancer Statistics in Turkey)." TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (Turkish Organization for Public Health), Ankara, Turkey (2017).
16. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. World J Clin Oncol. 2016;7(1):54-86.
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65(1):5-29.
18. Harvard Report on Cancer Prevention Volume 2: Prevention of Human Cancer. Cancer Causes and Control 1997; 8:S1.
19. Grundy A, Poirier AE, Khandwala F, et al. Cancer incidence attributable to lifestyle and environmental factors in Alberta in 2012: summary of results. CMAJ Open 2017; 5:E540.
20. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Lancet 2005; 366:1784.
21. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 100, A Review of Human Carcinogens. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2011. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>. Accessed November 2, 2011.
22. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2005. American Cancer Society, Atlanta, GA 2005.
23. Mueller N. Infectious Agents. In: Cancer Prevention: The Causes and Prevention of Cancer, Colditz G, Hunter D (Eds), Springer, 2000. p.63.

24. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Hepatitis Viruses, Lyon, France 1994. Vol 59.
25. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruses, Lyon, France 1995. Vol 64.
26. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter Pylori, Lyon, France 1994. Vol 61.
27. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses, Lyon, France 1996. Vol 67.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Cervical Cytology screening. Number 45, August 2003. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83:237.
29. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C ve ark. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-27. 2. Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I. Human cancer databases (review). *Oncol Rep.* 2015 Jan;33(1):3-18.
30. Chan DW, Beveridge RA, Muss H, Fritsche HA, Hortobagyi G, Theriault R, et al. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2322-8.
31. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, Motzer RJ, Chaganti RS. Cancer of the testis. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al., eds. *Cancer, principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:1491-518.
32. National Comprehensive Cancer Network. <http://www.nccn.org> Siegel RL et al. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer*
33. American Society of Clinical Oncology. <http://www.asco.org> Department of Health and Human Services.
34. Jett JR et al. Treatment of small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143
35. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari> World Health Organization Cancer Prevention, World Health Organization Cancer Screening.2015
36. Little RF. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: etiology, epidemiology, and impact of highly active antiretroviral therapy. *Leuk Lymphoma* 2003; 44 Suppl 3:S63.
37. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:1067.

38. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147.
39. Wan B, Lang J, Wang P, Ma CM. Treatment optimization with concurrent SBRT and intracavitary brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *J Appl Clin Med Phys*. 2016;17(1):5610.
40. Peters M, van der Voort van Zyp JR, Moerland MA, Hoekstra CJ, van de Pol S, Westendorp H ve ark. Development and internal validation of a multivariable prediction model for biochemical failure after whole-gland salvage iodine-125 prostate brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Brachytherapy*. 2016. pii: S1538-4721(16)00013-1.
41. Gabriele L, Buoncervello M, Ascione B, Bellenghi M, Matarrese P, Carè A. The gender perspective in cancer research and therapy: novel insights and on-going hypotheses. *Ann Ist Super Sanita*. 2016 Apr-Jun;52(2):213-22.
42. Bray, Freddie, et al. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* 68.6 (2018): 394-424.
43. KARACAN, RIDVAN, and ZİŞAN KILIÇKAN. "Türkiye'de Kanser Hastalığının Bütçeye Getirdiği Yük Bakımından Tarama ve Tedavi Edici Sağlık Harcamalarının Karşılaştırılması." *Finans Politik ve Ekonomik Yorumlar Dergisi* 53.613 (2016): 45-52.
44. ALTINBAŞ, Mustafa, et al. "Kanser Hastalarının Ölüm Nedenleri ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler." *Sakarya Tıp Dergisi* 5.1 (2015): 5-9.
45. Kozłowski L, Kozłowska K, Małyszko J. Hypertension and chronic kidney disease is highly prevalent in elderly patients with colorectal cancer undergoing primary surgery. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Oct;28(10):1425-1428.
46. Na, Sun Young, et al. "Chronic kidney disease in cancer patients: an independent predictor of cancer-specific mortality." *American journal of nephrology* 33.2 (2011): 121-130.
47. Young, Robert P., et al. "COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history." *European Respiratory Journal* 34.2 (2009): 380-386.
48. Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol*. 2013 Nov 1;5(Suppl 1):3-29.
49. Karimi, Mehran, and Nader Cohan. "Cancer-associated thrombosis." *The open cardiovascular medicine journal* 4 (2010): 78.
50. Demirağ, Mustafa Kemal, and Yasemin Türkmen. "Meme kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı venöz tromboemboli." *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 21.3 (2013): 654-658.
51. Khorana, Alok A., et al. "Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients." *Journal of Clinical Oncology* 24.3 (2006): 484-490.

52. Alcalay, Allison, et al. "Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival." *Journal of Clinical Oncology* 24.7 (2006): 1112-1118.
53. Dentali, F., et al. "Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis." *Thrombosis research* 125.6 (2010): 518-522.49.
54. Shinagare, Atul B., et al. "Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism." *Lung cancer* 78.2 (2012): 161-166.
55. Abdel-Razeq, Hikmat N., Asem H. Mansour, and Yousef M. Ismael. "Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome—a comprehensive cancer center experience." *Vascular health and risk management* 7 (2011): 153.
56. Francis, Charles W. "Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer." *Journal of clinical oncology* 27.29 (2009): 4874.
57. Pasquini E, Gianni L, Aitini E, Nicolini M, Fattori P, P, Cavazzini G, Desiderio F, Monti F, Forghieri M, E, Ravaioli A: Acute Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome in Cancer Patients. *Oncology* 1995;52:505-508.
58. Levi, Marcel. "Disseminated intravascular coagulation in cancer patients." *Best Practice & Research Clinical Haematology* 22.1 (2009): 129-136.
59. Xiangming Guan, Cancer metastases: challenges and opportunities, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, Volume 5, Issue 5, 2015, Pages 402-418, ISSN 2211-3835.
60. M. Riihimäki, A. Hemminki, M. Fallah, H. Thomsen, K. Sundquist, J. Sundquist, K. Hemminki, Metastatic sites and survival in lung cancer, *Lung Cancer*, Volume 86, Issue 1, 2014, Pages 78-84, ISSN 0169-5002.
61. Qiu M, Hu J, Yang D, Cosgrove DP, Xu R. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget*. 2015;6(36):38658-38666.
62. Mercadantes S, Gebbia V, Marrazzo A. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000;26:303/11.
63. Simon Jean-Pierre Van Belle, Véronique Cocquyt, Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 47, Issue 1, 2003, Pages 1-11, ISSN 1040-8428.
64. Ohlhauser C, Bülzebruck H, Ebert W, Drings P, Wannemacher M: Prognostic Factors for Survival in Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multivariate Regression Analysis of 456 Patients with Radiation Therapy. *Onkologie* 1997;20:126-131.
65. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, Portelance L, Crook J, Jones KD. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1999 Oct 15;86(8):1528-36.
66. Mabuchi S, Matsumoto Y, Isohashi F, et al., Pre-treatment leukocytosis is an indicator of poor prognosis in patients with cervical cancer, *Gynecol Oncol*, 2011;122(1):25–32.

67. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, et al., A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials, *Cancer*, 2006;107(4):781–92.
68. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ, Inflammation and cancer: causes and consequences, *Clin Pharmacol Ther*, 2010;87(4):504–8.
69. Fernandes PC Jr, Garcia CB, Micheli DC, et al., Circulating neutrophils may play a role in the host response in cervical cancer, *Int J Gynecol Cancer*, 2007;17(5):1068–74.
70. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al., Pre-treatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03, *Eur J Cancer*, 2009;45(11):1950–8.
71. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al., Neutrophil–lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer, *J Surg Oncol*, 2005;91(3):181–4.
72. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, et al., Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients, *Ann Surg Oncol*, 2011;1:217–24.
73. Ding PR, An X, Zhang RX, et al., Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer, *Int J Colorectal Dis*, 2010;25(12):1427–33.
74. Banks RE, Forbes MA, Kinsey SE, et al., Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: significance for VEGF measurements and cancer biology, *Br J Cancer*, 1998;77(6):956–64.
75. Kim SJ, Choi IK, Park KH, et al., Serum vascular endothelial growth factor per platelet count in hepatocellular carcinoma: correlations with clinical parameters and survival, *Jpn J Clin Oncol*, 2004;34(4):184–90.
76. Tomita M, Shimizu T, Hara M, et al., Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer, *Anticancer Res*, 2009;29(7):2687–90.
77. Borasio P, Berruti A, Bille A, et al., Malignant pleural mesothelioma: clinicopathologic and survival characteristics in a consecutive series of 394 patients, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008;33(2):307–13.
78. GF Nash, LF Turner, MF Scully, AK Kakkar, Platelets and cancer, *The Lancet Oncology*, Volume 3, Issue 7, 2002, Pages 425-430, ISSN 1470-2045.
79. Roderich E Schwarz, Platelet counts and prognosis of pancreatic cancer, *The Lancet*, Volume 353, Issue 9170, 1999, Pages 2158-2159, ISSN 0140-6736.
80. Trédan O, Ray-Coquard I, Chvetzoff G, et al., Validation of prognostic scores for survival in cancer patients beyond first-line therapy, *BMC Cancer*, 2011;11:95.
81. Feng, F., Zheng, G., Wang, Q. et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 18, 148 (2018).

82. Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther.* 2017 Mar;6(1):69-83.
83. Inagaki, Jiro, Victorio Rodriguez, and Gerald P. Bodey. "Causes of death in cancer patients." *Cancer* 33.2 (1974): 568-573.



EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARASTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2020/154	
	PROTOKOL ADI	Medikal Onkoloji Servisinde Takip Edilen Kanser Tanılı Hastaların Ölüm Sebepleri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Sernaz UZUNOĞLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 07/03		Tarih: 13.04.2020
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sernaz UZUNOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Muhammet Emin KIZILCAN'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevduatın oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi	

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rügül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Öye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Öye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Öye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Öye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Öye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Öye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşim ÖNAL Öye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Öye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Öye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Öye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Avukat Emine NURLU Öye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Öye		Serbest Öye	E	E H	E H	Mazeretli

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan
Dekan Yrd