



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

TÜRKİYE KANSER KONTROL PROGRAMI



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

TÜRKİYE

KANSER KONTROL PROGRAMI

ANKARA 2021

Yayın Koordinatörleri

Doç. Dr. Tolga TOLUNAY

Doç. Dr. Fatih KARA

Uzm. Dr. Bekir KESKİNKILIÇ

Yayın Komisyonu

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Yayın Komisyonu

Editörler

Dr. Murat TÜRKYILMAZ

Prof.Dr. Seçil ÖZKAN

Prof.Dr. Vahit ÖZMEN

Prof.Dr. M. Tezer KUTLUK

Prof.Dr. A. Serdar KARACA

Doç.Dr. Nejat ÖZGÜL

Uzm. Dr. Makbule ÖZTÜRK

Dr. Fahriye ÜNLÜ

Arş. İsmet DEDE

Sağ. Uzm. Selin DÜNDAR

Hemş. İlkay ATAĞ

ÖNSÖZ

Dünyada ve ülkemizde ikinci sıklıkta izlenen ölüm sebebi olması dolayısıyla, gerekli müdahalelerin yapılmaması, önlemlerin alınmaması durumunda kanserin yakın gelecekte sağlık sistemi üzerinde ciddi bir yük oluşturması kaçınılmazdır. Bu gerçekten hareketle Ulusal Kanser Kontrol Programımız kapsamında kanser kayıtçılığı, epidemiyolojik çalışmalar, kanser önleme ve tarama çalışmalarının yürütülmesi ülkemiz açısından büyük önem arz etmektedir.

Kanser gelişimini ve kansere bağlı ölümleri önlemede en önemli adım; mevcut durumun analizine, önceliklerin saptanmasına, uygun stratejilerin belirlenmesine imkân veren etkin bir kanser kayıt sisteminin hayata geçirilmesidir. Kanser kayıtçılığı; kanser yükünün ve coğrafik dağılımlarının belirlenmesinden kanser nedenlerinin anlaşılmasına, nüfus temelli sağ kalım analizlerinden kanserin teşhis, tedavi ve bakım kalitesinin değerlendirilmesine birtakım yollarla kanser kontrolüne yönelik çok önemli katkılar sağlamaktadır. Veri kalitesi yönünden Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)'nın yeterlik kriterlerini karşılayarak genel olarak her 5 yılda bir yayınlanan Beş Kıtada Kanser İnsidansı Kitabının çeşitli versiyonlarında verilerine yer verilen kanser kayıt merkezi sayımız da günden güne artmaktadır.

Uluslararası Kanser Kayıt Merkezimiz ise IARC'ın altı bölgesel eğitim merkezinden biri olup 30'dan fazla ülkeye eğitim, danışmanlık ve teknik destek sağlamaktadır.

Kanser önleme faaliyetleri kapsamında ilgili kurum, kuruluşlarla iş birliği içerisinde çeşitli araştırmalar yürütülmekte, programlar geliştirilmekte ve kararlılıkla takip edilmektedir. Günümüzde önlenabilir/değiştirilebilir risk faktörlerine (tütün kontrolü, obezite kontrolü, fiziksel aktivite, çevresel etkiler vb) zamanında yapılacak etkin müdahaleler ile kanserlerin 1/3 oranında azaltılması mümkündür.

Dünyada ve Türkiye'de sık görülen kanserlerden; meme, serviks (rahim ağzı), kolorektal (kalın bağırsak) kanserler için tarama standartları belirlenmiş ve tarama kapsamına alınmıştır. Başarılı bir şekilde yürütülen bu tarama programları ile gerek erken teşhisin gerekse yaşam süresi ve kalitesinin artırılması hedeflenmiştir.

Daha önce hazırlamış olduğumuz Faz I ve Faz II Kanser Kontrol Programımızdaki çalışmaların değerlendirilmesi, sonuçlarının raporlanması ve hizmetin devamlılığının sağlanması için Faz III Kanser Kontrol Programımız hazırlanmıştır.

Dr.Fahrettin KOCA

T.C. Sağlık Bakanı

KATKI SAĞLAYANLAR

| | |
|------------------------------|---|
| Dr. Murat TÜRKYILMAZ | <i>HSGM Kanser Dairesi Başkanı</i> |
| Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ | <i>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp. Fak. Hematoloji BD.</i> |
| Prof. Dr. Ali AYHAN | <i>Başkent Ü. Tıp Fak. Jinekolojik Onk. BD</i> |
| Prof. Dr. Sancar BAYAR | <i>Ankara Ün. Tıp Fak. Genel Cerrahi ABD</i> |
| Prof. Dr. Seher DEMİRER | <i>Ankara Ün. Tıp Fak. Genel Cerrahi ABD</i> |
| Prof. Dr. Lütfi DOĞAN | <i>Sağlık Bil. Ün. Tıp Fak. Ankara AY Onkoloji SUAM Cerrahi Onkoloji Klin.</i> |
| Prof. Dr. Mutlu DOĞAN | <i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM, Tıbbi Onkoloji Kliniği</i> |
| Prof. Dr. Gonca ELÇİN | <i>Hacettepe Ün. Tıp Fak. Deri ve Zührevi Hast. ABD</i> |
| Prof. Dr. Ganime DİLEK EMLİK | <i>Necmettin Erbakan Ün. Meram Tıp Fak. Radyoloji ABD</i> |
| Prof.Dr. Aslan GÜZEL | <i>Bahçeşehir Ün. Gaziantep Medikalpark Has, Nrş. Kln.</i> |
| Prof. Dr. A. Serdar KARACA | <i>Başkent Ün. Tıp. Fak. Genel Cerrahi ABD</i> |
| Prof. Dr. Faruk KÖSE | <i>Acıbadem Ün. Atakent Hast. Jinekolojik Onk. BD</i> |
| Prof. Dr. M. Tezer KUTLUK | <i>Hacettepe Ün. Tıp Fak. ve Kanser Enst. Çocuk Onk. BD</i> |
| Prof.Dr. U.Fırat ORTAÇ | <i>Ankara Ün. Tıp. Fak. Jinekolojik Onk. BD</i> |
| Prof. Dr. Ö. Berna ÖKSÜZOĞLU | <i>Ankara Sağ. Bil. Ün. Tıp Fak. AY Onkoloji SUAM Tıbbi Onk. Klin.</i> |
| Prof. Dr. Seçil ÖZKAN | <i>Gazi Ün. Tıp Fak. Halk Sağlığı ABD</i> |
| Prof. Dr. Vahit ÖZMEN | <i>İstanbul Ün. Tıp Fak., Genel Cerrahi ABD</i> |
| Prof. Dr. M. Coşkun SALMAN | <i>Hacettepe Ün. Tıp. Fak. Jinekolojik Onk. BD</i> |
| Prof. Dr. Zahide ŞİMŞEK | <i>Sağ.Bil. Ün. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğt. Arş. Hast. Gastroenteroloji BD</i> |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Prof. Dr. Mustafa TUNAYA KALKAN | <i>İstanbul Aydın Ün. Tıp. Fak. Biyofizik ABD</i> |
| Prof. Dr. Gökhan TULUNAY | <i>TOBB Etü. Ün. Jinekolojik Onk. BD</i> |
| Prof. Dr. Ferah YILDIZ | <i>Hacettepe Ün. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi ABD</i> |
| Prof. Dr. Ülkü YILMAZ | <i>Atatürk Göğüs Hast. ve Göğüs Cer. E.A. Hast. Göğüs Hast. Kln.</i> |
| Prof. Dr. Kunter YÜCE | <i>Jinekolojik Onkoloji</i> |
| Doç .Dr. Hüseyin YÜCE BİRCAN | <i>Başkent Üniversitesi Tıp Fak.Genel Cerrahi ABD</i> |
| Doç. Dr. Murat GÜLTEKİN | <i>Hacettepe Ün. Tıp. Fak. Jinekolojik Onk. BD</i> |
| Doç.Dr.Mehmet Enes GÖKLER | <i>Ankara Yıldırım Beyazıt Ün, Tıp. Fak. Halk Sağlığı ABD</i> |
| Doç. Dr. Nejat ÖZGÜL | <i>Hacettepe Ün. Tıp. Fak. Jinekolojik Onk. BD</i> |
| Dr. Öğrt. Üyesi Hülya ŞİRİN | <i>Sağlık Bil. Ün. Gülhane Tıp Fak. Halk Sağlığı ABD</i> |
| Dr. Öğretim Üyesi İnci YAMAN BAJİN | <i>Hacettepe Ün. Tıp Fak. ve Kanser Enst. Çocuk Onk. BD</i> |
| Uzm. Dr. İrem BİLGETEKİN | <i>SB. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Eğt. Arş. Hast.</i> |
| Uzm. Dr. Fatma BUĞDAYCI BAŞAL | <i>SB. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Eğt. Arş. Hast</i> |
| Uzm. Dr. İbrahim KARADAĞ | <i>SB. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Eğt. Arş. Hast.</i> |
| Op.Dr.Niyazi KARAMAN | <i>Sağ. Bilimleri Ün. Tıp Fak. Ankara AY Onkoloji SUAM Genel Cerrahi Kliniği</i> |
| Uzm. Dr. Cengiz KARAÇİN | <i>SB. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Eğt. Arş. Hast.</i> |
| Uzm. Dr. Serdar KARAKAYA | <i>SB. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Eğt. Arş. Hast.</i> |
| Uzm. Dr. Ayşenur Beyazıt ÜÇGÜN | <i>Hacettepe Ün. Tıp Fak. Halk Sağlığı ABD, Çevre Sağlığı BD</i> |
| Uzm. Dr. Cansu ÖZTÜRK | <i>Keçiören Eğt. ve Arş. Hast. Radyoloji Kln.</i> |

| | |
|-----------------------------|---|
| Bilişim Danışmanı Ufuk ÖZER | <i>Ulusal Mamografi Projesi Koordinasyon Birimi</i> |
| Uzm. Dr. Makbule ÖZTÜRK | <i>Kanser Dairesi Başkanlığı</i> |
| Dr. Fahriye ÜNLÜ | <i>Kanser Dairesi Başkanlığı</i> |
| Arş. İsmet DEDE | <i>Kanser Dairesi Başkanlığı</i> |
| Hemş. İlkay ATAĞ | <i>Kanser Dairesi Başkanlığı</i> |
| Hemş. Öznur KAYA | <i>Kanser Dairesi Başkanlığı</i> |
| Sağ. Uzm. Selin DÜNDAR | <i>Kanser Dairesi Başkanlığı</i> |
| Hemş. Fatma KAYA | <i>Kanser Dairesi Başkanlığı</i> |
| Ebe. Arzu SEVİNÇ | <i>Kanser Dairesi Başkanlığı</i> |

KATKI SAğLAYAN KURUM VE KURULUşLAR

| |
|---|
| TC. S.B HSGM Çevre Sağlığı Dairesi Başkanlığı |
| TC. SB. HSGM Tütün ve Madde Bağımlılığı ile Mücadele Dairesi Başkanlığı |
| TC. S.B. HSGM Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı |

SİMGELER VE KISALTMALAR

-A-

AB: Avrupa Birliği

ABD: Ana Bilim Dalı

ACS: American College of Surgeons (Amerikan Cerrahlar Koleji)

ACTH: Adreno Corticotropic Hormone (Adreno Kortikotrop Hormon)

ADH: Atipik Duktal Hiperplazi

ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi

AFP: Alfa-Fetoprotein

AHBS: Aile Hekimliği Bilgi Sistemleri

AI: Aromataz İnhibitörleri

AJCC: The American Joint Committee on Cancer (Amerika Birleşik Kanser Komitesi)

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase (Anaplastik Lenfoma Kinaz)

ALND: Aksiller Lenf Nodülü Disseksiyonu

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

ALP: Alkalinephosphatase (Alkalenfosfataz)

AML: Akut Myeloid Lösemi

APOCP: The Asian Pacific Organization for Cancer Prevention (Asya Pasifik Kanser Önleme Organizasyonu)

ASCO: American Society of Clinical Oncology (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği)

ASM: Aile Sağlığı Merkezi

ASTRO: American Society for Radiation Oncology (Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği)

ATA: American Thyroid Association (Amerikan Tiroid Derneği)

ATK: Anaplastik Tiroid Kanseri

ATRT: Atipik Teratoid Rabdoid Tümör

- B-

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

BNI: Bölgesel Nodal Işınlama

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BTK: Bilgisayarlı Tomografi ile Kolonografi

BTP: Bahçeşehir Tarama Programı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

-C-

CAR: Chimeric Antigen Receptor (Kimerik Antijen Reseptörü)

CC: Craniocaudal (Kraniyokaudal)

CONCORD Programme: Global surveillance of trends in cancer survival (Kanser sağkalımı eğilimlerinin küresel surveyansı)

CO₂: Carbon dioxide (Karbondioksit)

CR: Computed Radiography (Bilgisayarlı Radyografi)

CT: Computed Tomography (Bilgisayarlı Tomografi)

-Ç-

ÇKBE: Çift Kontrast Baryumlu Enema

-D-

DDBT: Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi

DKİS: Duktal Karsinoma İn Situ

DM: Dijital Mamografi

DM: Diabetes Mellitus

DMG: Dijital Mamografi

DMT: Dijital Meme Tomosentezi

DRM: Dijital Rektal Muayene

DTK: Diferansiye Tiroid Kanserleri

-E-

EFVPTC: Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer (Kapsüllü Folliküler Varyant Papiller Tiroid Kanseri)

EBV: Epstein Barr Virüs

EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

ENCR: The European Network for Cancer Registries (Avrupa Kanseri Kayıt Merkezleri Ağı)

EUROMED: Euro-Mediterranean Partnership (Avrupa-Akdeniz bölgesi tüm Avrupa ülkelerini ve Akdeniz Bölgesi'ndeki ülkeleri kapsayan Kanseri Ağı Projesi)

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

EUSOBİ: European Society of Breast Imaging (Avrupa Meme Görüntüleme Derneği)

EPIC: European Prospective Investigation into cancer and nutrition (Kanseri ve beslenmeye yönelik Avrupa Prospektif Araştırması)

ER: Endoskopik Rezeksiyon

ERCP: Endoscopic Retrograde Choledocopancreatography (Endoskopik Retrograd Koledokopankreatografi)

ESD: Endoskopik Submukozal Diseksiyon

-F-

FAP: Familial Adenomatous Polyposis (Ailesel Adenomatozis Polipozis)

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

FLIPI: Folliküler Lenfoma için Uluslararası Prognostik İndeks

FOB: Fiberoptik Bronkoskopi

FTK: Foliküler Tiroid Kanseri

-G-

GCO: Global Cancer Observatory (Küresel Kanser Gözlemevi)

GGK: Gaitada Gizli Kan

GİST: Gastrointestinal Stromal Tümörler

-H-

HCV: Hepatit C Virüsü

HHV: Human Herpes Virus (İnsan Herpes Virüsü)

HL: Hodgkin Lenfoma

HLA: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

HIP: Health Insurance Plan (Sağlık Sigortası Planı)

HIV: Human Immun Deficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)

HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser)

HPV: Human Papilloma Virus

HR: Hormon Reseptörü

HRT: Hormone Replacement Therapy (Hormon Replasman Tedavisi)

HSBS: Halk Sağlığı Bilgi Sistemi

HSGM: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

HSYS: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi

HUB: Merkez (Metinde bahsedilen “Uluslararası Kanser Kayıtlılığı Bölgesel Merkezleri”)

HTLV-1: Human T Lymphocyte Virus-1 (İnsan T Hücre Lenfosit Virüsü-1)

-I-

IACR: The International Association of Cancer Registries (Uluslararası Kanser Kayıtlıları Derneği)

IARC: The International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)

IASLC: The International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği)

ICNIRP: The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (Uluslararası İyonize Olmayan Radyasyondan Korunma Komisyonu)

IEC: The International Electrotechnical Commission (Uluslararası Elektroteknik Komisyonu)

INHANCE: International Head And Neck Cancer Epidemiology (Uluslararası Baş Boyun Kanseri Epidemiyolojisi)

IMDC: The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (Metastatik Böbrek Kanseri Veri Tabanı Konsorsiyumu)

IPI: International Prognostic Index (Uluslararası Prognostik İndeks)

IPRI: The International Prevention Research Institute (Uluslararası Önleme Araştırmaları Enstitüsü)

ITU: The International Telecommunication Union (Uluslararası Telekomünikasyon Birliği)

-İ-

İDK: İnvaziv Duktal Kanser

İKNİ: İmmün Kontrol Nokta İnhibitör Tedavisi

İLK: İnvaziv Lobüler Kanser

İMK: İnvaziv Mikst Kanser

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

-J-

JME: Japan Molecular Epidemiology (Japonya Moleküler Epidemiyoloji)

JMML: Juvenil Myelomonositik Lösemi

-K-

KazIOR: Kazakhstan Institute of Oncology and Radiology (Kazakistan Onkoloji ve Radyoloji Enstitüsü)

KDB: Kanser Daire Başkanlığı

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

KETEM: Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi

KHK: Kanun Hükmünde Kararname

KİB: Kalın İğne Biyopsisi

KKTC: Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

KML: Kronik Myeloid Lösemi

KRK: Kolorektal Kanser

K-RT: Kemo-Radyoterapi

KRS: Kanser Randevu Sistemi

KRPK: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

KSM: Kontrastlı Spektral Mamografi

KTEM: Kanser Erken Teşhis Merkezi

KKMM: Kendi Kendine Meme Muayenesi

-L-

LAP: Lenfadenopati

LBC: Liquid Based Cytology (Sıvı Bazlı Sitoloji)

LİMK: Lokal İleri Meme Kanseri

-M-

MECC: The Middle East Cancer Consortium (Orta Doğu Kanser Konsorsiyumu)

MEK: Mukoepidermoid Karsinom

MEN: Multiple Endokrin Neoplazi

MEMEDER: Meme Sağlığı Derneği

MG: Mamografi

MI: Mammariya Interna

MIPI: Mantle cell lymphoma international prognostic index (Mantle Hücreli Lenfoma İçin Uluslararası Prognostik İndeks)

MLO: Medyolateral Oblik

MNG: Multinodüler Guatr

MR: Manyetik Rezonans

MRD: Minimal Residual Disease (Minimal Rezidüel Hastalık)

MRCP: Magnetic resonance cholangiopancreatography (Manyetik Rezonans kolanjiopankreatografi)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

MÜSİAD: Müstakil Sanayici ve İş Adamları Derneği

MZL: Marginal Zone Lymphoma (Marjinal Zon Lenfoma)

-N-

NCCN: National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)

NCI: The National Cancer Institute (Ulusal Kanser Enstitüsü)

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

NHS: The National Health Service (Ulusal Sağlık Hizmetleri)

NIFT-P: Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmı (NIFT-P)

NIH: National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)

NLST: National Lung Cancer Screening Trial (Ulusal Akciğer Kanseri Tarama Çalışması)

NMZL: Nodal Marginal Zone Lymphoma (Nodal Marjinal Zon Lenfoma)

NSCLC: Non-Small-Cell Lung Cancer (Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri)

-O-

OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development (Ekonomik Kalkınma ve İş birliği Örgütü)

OPC: Onkoplastik cerrahi

-Ö-

ÖR: Östrojen Reseptörü

-P-

PACT: Programme of Action for Cancer Therapy (Uluslararası Kansere Tedavisi Aksiyon Programı)

PBDE: Polibromine Difenil Eter

PCR: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

PDGFRA: Platelet-derived growth factor receptor alpha (Trombosit Türevli Büyüme Faktörü Reseptör Alfa)

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PMRT: Parsiyel Meme Radyoterapisi

Pthrp: Parathyroid hormone related protein (Paratiroid hormonu ile ilgili protein)

PTK: Papiller Tiroid Kanseri

PTL: Primer Tiroid Lenfoması

Ptx: Profilaktik Tiroidektomi

-R-

RAIT: Radioactive Iodine Therapy (Radyoaktif İyot Tedavisi)

ROLL: Roll Biyopsi

RT: Radyoterapi

-S-

SCCHN: Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Karsinomu)

SHM: Sağlıklı Hayat Merkezi

SEER: The Surveillance, Epidemiology, and End-Results (Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar)

SEEHN: South-Eastern Europe Health Network (Güneydoğu Avrupa Sağlık Ağı)

SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator (Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü)

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

SLL: Small Lymphocytic Lymphoma (Küçük Lenfositik Lenfoma)

SLN: Sentinel Lenf Nodu

SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

SLND: Santral Lenf Nodu Diseksiyonu

SPECT: Single-Photon Emission Computed Tomography (Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi)

SMTK: Sporadik Medüller Tiroid Karsinom

SRS: Stereotactic Radiosurgery (Stereotaktik Radyocerrahi)

SRT: Stereotaktik Radyoterapi

SSO: Society of Surgical Oncology (Cerrahi Onkoloji Derneği)

SSS: Santral Sinir Sistemi

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

-T-

TAIEX: The Technical Assistance and Information Exchange Instrument (Avrupa Komisyonu Teknik Destek ve Bilgi Değişimi Ofisi)

TEMLA: Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy (Transservikal Genişletilmiş Mediastinal Lenfadenektomi)

TBİİAB: Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TCGA: The Cancer Genome Atlas (Kanser Genom Atlası)

TFT: Tiroid Fonksiyon Testleri

TKİ: Tirozinkinaz İnhibitör

TOBB-ETÜ: Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Ekonomi ve Ticaret Üniversitesi

TMHDF: Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu

TMRT: Tüm Memenin Radyoterapisi

TNM: Tümör Nodül Metastaz

TPHD: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

TPO: Tiroid Peroksidaz

TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

TRD: Türk Radyoloji Derneği

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

TSM: Toplum Sağlığı Merkezi

TUR: Transüretral Tümör Rezeksiyonu

TURNOG: Türk Nöroşirürji Derneği Nöroonkoloji Grubu

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

Ttx: Total Tiroidektomi

-U-

UICC: The Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği)

UKKP: Ulusal Kanser Kontrol Programı

UMKVT: Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanı

US: Ultrasonografi

-W-

WHO: The World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ)

-V-

VAMLA: Video-Assited Mediastinal Lymphadenectomy (Video Destekli Mediastinal Lenfadenektomi)

VATS: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi)

VDB: Vakum Destekli Biyopsi

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VMA: Vanil Mandelik Asit

-Y-

YSH: Yaşa Standardize Hız

TABLÖLAR

Giriş: Neden Ulusal Bir Kanser Kontrol Programı

Tablo 1. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2020 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı

Tablo 2. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2020 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı

Bölüm 1: Kanser Kayıtlılığı

Tablo 1. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Türkiye'nin Durumu (Yaş Standardize Hız/100.000 Kişide)

Tablo 2. Türkiye'de Kanser Kayıt Merkezleri ve Referans Tarihleri

Tablo 3. Türkiye'de Aktif Kanser Kayıt Merkezlerinin Raporlarda Bulundukları Yılların Dağılımı

Bölüm 2: Türkiyede En Sık Görülen Erişkin Ve Çocukluk Çağı Kanser Türleri

Tablo 1. 2015 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına Göre Akciğer Karsinomlarının Histopatolojik Subtipleri

Tablo 2. Toraks Kanserlerinin Histolojik Alt Tiplerinin Yüzde Dağılımı

Tablo 3. Tümör, Nod ve Metastaz Evreleme Sisteminin Sekizinci Versiyonuna Göre “T” Tanımları

Tablo 4. Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi

Tablo 5. 18.363 Mide Kanseri Hastasının Başvuru Semptomları

Tablo 6. Endometrium Kanseriinde FIGO (International Federation Of Gynecology And. Obstetrics) Sistemine Göre Evreleme.

Tablo 7. World Health Organization (WHO) Sınıflamasına Göre Uterin Kanserin Histopatolojik Tipleri.

Tablo 8. WHO Matür Lenfoid Neoplaziler Sınıflandırması 2016

Tablo 9. WHO Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma Sınıflandırması 2016

Tablo 10. Klinik Seyir Özelliklerine Göre NHL Sınıflandırması

Tablo 11. Sık Görülen B Hücreli NHL’de Karakteristik İmmünofenotipik Özellikler

Tablo 12. Primer Nodal Lenfomalar İçin Revize Evrelendirme Sistemi (Lugano Sınıflaması)

Tablo 13. Lenfoma Yanıt Değerlendirmesi İçin Lugano Kriterleri

Tablo 14. Agresif NHL İçin IPI Skorlarına Göre Sağkalım Süreleri

Tablo 15. Agresif NHL İçin Aaıpi Skorlarına Göre Sağkalım Süreleri

Tablo 16. NCNN- IPI Skorlaması

Tablo 17. NCCN-IPI Skorlarına Göre Sağkalım Süreleri

Tablo 18. Folliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)

Tablo 19. Mantle Hücreli Lenfoma İçin Uluslararası Prognostik İndeks (MIPI)

Tablo 20. MIPI Skorlarına Göre Sağkalım Süreleri

Tablo 21. PIT Skorlarına Göre Sağkalım Süreleri

Tablo 22. FIGO Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanserlerinde Evre (2013)

Tablo 23. Dünya’da Çocuklarda Yaşa Standardize Kansere İnsidansları ve Vaka Sayıları, IARC, 2018

Tablo 24. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Çocuk Kanseri Dağılımı 2009-2019

Tablo 25. ALL’de Görülen Kromozomal Anomalilerin Prognoz Üzerine Etkisi

Tablo 26. Akut Myeloid Neoplazmlar DSÖ Sınıflaması

Tablo 27. AML’de Sık Görülen Kromozomal Anomalilerin Prognoz Üzerine Etkileri

Bölüm 3: Birincil Koruma

Tablo 1. Kanser Oluşum Sebepleri ve Oranları

Tablo 2. Diyet, Beslenme ve Kanser: Kanıt Düzeyleri

Tablo 3. Türkiye’de 15 Yaş Ve Üzeri Nüfusta Yıllara Göre Alkol Kullanım Sıklığı

Tablo 4. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansına Göre Tanımlanan Karsinojenite Sınıflandırması

Bölüm 4: İkincil Koruma

Tablo 1. Kolorektal Kanser Tarama Programları Dünya Örnekleri

Tablo 2. BI-RADS Sonuç Değerlendirme Kategorileri

Tablo 3. Mamografide Meme Yapıları

Tablo 4. Mamografide Raporlanan Şüpheli Bulguların Anlamı

Tablo 5. Tarama Mamografisi Raporlama Birimi

Bölüm 5: Üçüncül Koruma

Tablo 1. TNM Tanımları

Tablo 2. Klinik Anatomik Evrelendirme

Tablo 3. Klinik Prognostik Evrelendirme Sistemi

Tablo 4. Hormon Reseptörü Pozitif Metastatik Hastalıkta Endokrin Tedavi Seçenekleri

Bölüm 7: Dünyada Ve Türkiyede Kanser Yüğü

Tablo 1. 2017 Yılı Ölüm Nedenleri, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)

Tablo 2. Kıtalara Göre Kanser Dağılımı, IARC 2018

Tablo 3. Dünya’da 2018 Yılında Görülen Kanser Vakaları Ve Ölümleri IARC, 2018

Tablo 4. Dünya’da Her İki Cinsten Sık Görülen 10 Kanser Türü, IARC, 2018

Tablo 5. Dünya’da Her İki Cinsten Sık Öldüren 10 Kanser Türü, IARC, 2018

Tablo 6. Dünya’da Erkeklerde Sık Görülen 10 Kanser Türü, IARC, 2018

Tablo 7. Dünya’da Erkeklerde Sık Öldüren 10 Kanser Türü, IARC, 2018

Tablo 8. Dünya’da Kadınlarda Sık Görülen 10 Kanser Türü, IARC, 2018

Tablo 9. Dünya’da Kadınlarda Sık Öldüren 10 Kanser Türü, IARC, 2018

Tablo 10. Türkiye’de Her İki Cinsten Sık Görülen 10 Kanser Türü, GLOBOCAN, 2018

Tablo 11. Türkiye’de Her İki Cinsten Sık Öldüren 10 Kanser Türü, GLOBOCAN, 2018

Tablo 12. Türkiye’de Erkeklerde Sık Görülen 10 Kanser Türü, GLOBOCAN, 2018

Tablo 13. Türkiye’de Erkeklerde Sık Öldüren 10 Kanser Türü, GLOBOCAN, 2018

Tablo 14. Türkiye’de Kadınlarda Sık Görülen 10 Kanser Türü, GLOBOCAN, 2018

Tablo 15. Türkiye’de Kadınlarda Sık Öldüren 10 Kanser Türü, GLOBOCAN, 2018

ŞEKİLLER

Giriş: Neden Ulusal Bir Kanser Kontrol Programı

Şekil 1. Tüm Kanserlerin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2008-2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 2. Türkiye 2017-2023 Yılları Arası Kanser İnsidansı Projeksiyonu

Şekil 3. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 4. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 5. Bazı Ülkelerde Görülen Tüm Kanserler ve Akciğer Kanserinin Yaşa Standardize Hızları Ve Tütün Kullanım Yüzdeleri, GLOBOCAN 2020

Şekil 6. Tarama Kanserlerinin SEER Özet Evre Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

Şekil 7. Ulusal Kanser Kontrol Programı İçin DSÖ Stratejisi: Kurulum Ölçütleri

Şekil 8. Ulusal Kanser Kontrol Programı

Bölüm 1: Kanser Kayıtlılığı

Şekil 1.1. Dünyada Erkeklerde En Sık Görülen 5 Kanserin Bölge Bazında Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları 100.000 Kişide (GLOBOCAN 2020)

Şekil 1.2. Dünyada Kadınlarda En Sık Görülen 5 Kanserin Bölge Bazında Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları 100.000 Kişide (GLOBOCAN 2020)

Bölüm 2: Türkiyede En Sık Görülen Erişkin ve Çocukluk Çağı Kanser Türleri

Şekil 1. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 2. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 3. Akciğer Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

Şekil 4. Metastatik Olmayan KHDAK de Bölgesel Lenf Bezlerinin Değerlendirilmesi

Şekil 5. Primer Beyin Kanseri (Glioblastoma Multiforme)

Şekil 6. Metastatik (Akciğer Kaynaklı) Beyin Kanseri

Şekil 7. 0-14 Yaş Gruplarındaki Çocuklarda Görülen Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016) (Diğer / Tanımlanmamış Malign Neoplazmlar Hariç)

Bölüm 3: Birincil Koruma

Şekil 1. 2018 Yılı Dünya Geneli Erkek ve Kadınlarda Yeni Tanı Almış Kansere Türleri Vaka Sayıları (Tüm Yaş Grupları)

Şekil 2. Tütün Kullanımında Kansere Oluşma Süreci

Şekil 3. Kansere Taramalarında Sağlığı Geliştirme Modeli: Neyi, Kim, Nasıl Yapar

Şekil 4. Kansere Taramalarında Müdahale Stratejilerinin Etkinliği

Bölüm 4: İkincil Koruma

Şekil 1. Hastalık Evrelerinin ve Tarama Zamanının Şeması

Şekil 2. Meme Kanserinde Tarama Yöntemleri

Şekil 3. Meme Kanseri İçin Yüksek Risk Grubunun Taranması

Şekil 4. Tarama Sonucu BIRADS 5 Olan Olguların Nihai Teşhislerinin Dağılımı

Şekil 5. Tarama Sonucu BIRADS 4 Olan Olguların Nihai Teşhislerinin Dağılımı

Şekil 6. Tarama Sonucu BRADS 0 Olan Olgular

Şekil 7. Dünya’da Serviks Kanseri İnsidansı (GLOBOCAN 2018)

Şekil 8. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 9. Türkiye Servikal Tarama Programı Yeni Algoritması, 2020

Şekil 10. WHO Servikal Kanser Eliminasyon Programı 2030 Hedefleri

Şekil 11. WHO Servikal Kanser Eliminasyon Programı 2030, 2090, 2120 Hedefleri

Şekil 12. Dünya’da Kolorektal Kanser İnsidansı (GLOBOCAN 2018)

Şekil.13. Meme Bölgeleri. Aks:Koltuk Altı. M:Meme Santrali Kısmı

Şekil 14. Tarama Mamografisi Rapor Örneği

Şekil 15.Ulusal Tarama Mamografisi Raporlamasının Ayrıntılı Algoritması

Bölüm 5: Üçüncül Koruma

Şekil 1. Radyoterapi Planlanan Hastada Bilgisayarlı Tomografi (BT) İle Simülasyon

Şekil 2. Hedef Hacim ve Çevre Normal Doku Ve Organların Bilgisayarlı Tomografi (BT) Kesitleri Üzerinde Çizilmesi

Şekil 3. Tedavi Planlaması ve Doz Volüm Histogramı

Şekil 4.Meme Bölgeleri. Aks:Koltuk Altı. M:Meme Santrali Kısmı

Bölüm 7: Dünyada ve Türkiyede Kanser Yükü

Şekil 1. Dünya’da Ölüm Nedenleri, 2011 (Dünya Kanser Raporu, 2014)

Şekil 2. Dünya, Erkek ve Kadın Birlikte, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC

Şekil 3. Dünya, Erkek ve Kadın Birlikte, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

Şekil 4. Dünya, Erkeklerde, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC

Şekil 5. Dünya, Erkeklerde, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

Şekil 6. Dünya, Kadınlarda, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC

Şekil 7. Dünya, Kadınlarda, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

Şekil 8. Türkiye, Erkek ve Kadın Birlikte, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC

Şekil 9. Türkiye, Erkek ve Kadın Birlikte, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

Şekil 10. Türkiye, Erkeklerde, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC

Şekil 11. Türkiye, Erkeklerde, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

Şekil 12. Türkiye, Kadınlarda, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC

Şekil 13. Türkiye, Kadınlarda, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

Şekil 14. Tüm Kanserlerin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2013-2017 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013-2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 15. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 16. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 17. Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

Şekil 18. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|--------------|
| TARİHSEL GELİŞİM..... | 1-6 |
| GİRİŞ..... | 7 |
| Neden Ulusal Bir Kanser Kontrol Programı..... | 7-14 |
| Türkiye Ulusal Kanser Kontrol Programı'nın (UKKP) Gelişim Safhaları..... | 15-17 |
| Ulusal Bir Kanser Kontrol Programının İlkeleri..... | 17-19 |
| BÖLÜM 1: KANSER KAYITÇILIĞI..... | 21-24 |
| 1.1.Türkiye'de Kanser Kayıt Sistemi | 25-30 |
| 1.2.Türkiye'de Yürütülen Aktif Kanser Kayıt Faaliyetleri..... | 30-31 |
| 1.2.1Aktif Kanser Kayıt Sistemi Vasıtasıyla Toplanan Veriler..... | 31-32 |
| 1.2.2Aktif Kanser Kayıt Sisteminde Veri Kaynakları..... | 32-33 |
| 1.2.3.Aktif Kanser Kayıt Sisteminde Kalite Kontrolü..... | 33-34 |
| 1.3.Kanser Kayıt Sisteminde Güvenilirlik ve Kalite Kontrol Değerlendirmeleri..... | 34-37 |
| BÖLÜM 2: TÜRKİYEDE EN SIK GÖRÜLEN ERİŞKİN VE ÇOCUKLUK | |
| ÇAĞI KANSER TÜRLERİ..... | 39 |
| 2.1.Trakea, Bronş, Akciğer Kanseri..... | 40-75 |
| 2.2.Meme Kanseri (Kitap Bölüm) | 76 |
| 2.3.Prostat Kanseri..... | 76-84 |
| 2.4.Kolorektal Kanser (Kitap Bölüm) | 85 |
| 2.5.Tiroid Kanseri..... | 85-106 |
| 2.6.Mesane Kanseri..... | 106-111 |
| 2.7.Mide Kanseri..... | 111-122 |
| 2.8.Uterus Korpusu..... | 122-131 |

| | |
|--|----------------|
| 2.9.Böbrek Kanseri..... | 132-138 |
| 2.10.Non-Hodgin Lenfoma..... | 138-162 |
| 2.11.Over Kanserleri..... | 162-170 |
| 2.12.Larenks Kanseri..... | 171-179 |
| 2.13.Pankreas Kanseri..... | 179-191 |
| 2.14.Beyin ve Sinir Sistemi Kanserleri..... | 191-200 |
| 2.15.Cilt Kanseri..... | 200-212 |
| 2.16.Çocukluk Kanser Türleri..... | 212-249 |
| 3.BÖLÜM: BİRİNCİL KORUMA..... | 251 |
| 3.1.GENEL BİLGİLER..... | 252 |
| 3.2.KANSERİN ETYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ..... | 253 |
| 3.2.1.Tütün Kullanımı..... | 253 |
| 3.2.2.Beslenme ve Obezite..... | 253 |
| 3.2.3.Alkol Kullanımı | 253 |
| 3.2.4.Enfeksiyon Etkenleri..... | 253-254 |
| 3.2.5.Mesleki Riskler ve Hava Kirliliği..... | 254 |
| 3.2.6.İyonize ve Non-iyonize Radyasyon..... | 254 |
| 3.2.7.Küresel Kanser Yüğü..... | 254-255 |
| 3.2.8.Birincil ve İkincil Korunma..... | 255-258 |
| 3.3.KANSER TARAMALARINDA ÜLKE ÖRNEKLERİ..... | 258-261 |
| 3.4.KORUMA STRATEJİLERİ..... | 262 |
| 3.4.1.Birincil Koruma..... | 262-291 |
| 3.5.DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE FARKINDALIK ÇALIŞMALARI..... | 291-299 |

| | |
|--|----------------|
| BÖLÜM 4: İKİNCİL KORUMA..... | 301 |
| 4.1.Kanser Taramaları..... | 302 |
| 4.1.1.Tarama Nedir? Kanser Taraması Neden Yapılır?..... | 302-306 |
| 4.1.2.Meme Kanseri Taramaları..... | 306-333 |
| Ekleme 1-(11.7.2021)-4.1.3.Ulusal Tarama Mamografisi Nedir?..... | 333 |
| 4.1.3.1.Ulusal Tarama Mamografisinde Raporlamalar Nasıl Yapılır?..... | 333-336 |
| 4.1.3.2.Raporlama Algoritması Nasıl İşler?..... | 336 |
| 4.1.3.3.Rapor Sonuçları Nasıl Görünür?..... | 336-339 |
| 4.1.4.Kanser Dairesi Başkanlığı Merkezi Okuma Raporu Sonucu..... | 340-341 |
| 4.1.5.Serviks Kanseri Taramaları..... | 342-361 |
| 4.1.6.Kolorektal Kanser Taramaları | 362-376 |
| BÖLÜM 5: ÜÇÜNCÜL KORUMA..... | 377 |
| 5.1.Tarama Sonrası Teşhis ve Tedavi Merkezleri..... | 378-381 |
| 5.2. En Sık Görülen Kanserlerden Meme Kanseri Tanı, Klinik Evrelendirme ve Tedavi Yöntemleri..... | 381 |
| 5.2.1.Meme Kanseri Tanı..... | 381 |
| 5.2.1.1Anamnez ve Fizik Muayene..... | 381-385 |
| 5.2.1.2.Meme Kanseri Tanısal Radyolojik Yöntemler | 385-388 |
| 5.2.1.3.Meme Kanseri Biyopsi Yöntemleri | 388-393 |
| 5.2.2.Meme Kanseri Klinik Evrelendirme..... | 394-400 |
| 5.2.2.1 Evrelendirme Sonrası Multidisipliner Yaklaşım..... | 400-402 |
| 5.2.3.Meme Kanseri Tedavi..... | 403 |

| | |
|---|----------------|
| 5.2.3.1.Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi | 403-420 |
| 5.2.3.2.Meme Kanserinde Sistemik Tedavi | 420-428 |
| 5.2.3.3 Meme Kanseri Tedavisinde Radyoterapi..... | 428-437 |
| BÖLÜM 6: ULUSLARARASI ORGANİZASYONLAR VE FAALİYETLER..... | 439 |
| 6.1. WHO: Dünya Sağlık Örgütü..... | 440 |
| 6.2. IARC: International Agency for Research on Cancer | 441-442 |
| 6.2.1.IARC-Kanser Kayıtlılığı İçin Batı Asya, Orta Asya ve Kuzey Afrika Bölgesel Merkezi IARC-İZMİR HUB..... | 442-443 |
| 6.3.Avrupa Birliği Bilimsel Komisyonu..... | 443-444 |
| 6.4.UICC: Union for International Cancer Control..... | 444-445 |
| 6.5.ABD Kanser Enstitüsü ve Dünya Kanser Liderleri Toplantıları..... | 445-446 |
| 6.6.IPRI: Uluslararası Önleme Araştırmaları Enstitüsü..... | 446 |
| 6.7.APOCP: Asya Pasifik Ülkeleri Kanser Önleme Organizasyonu..... | 446 |
| 6.8.EUROMED | 447 |
| 6.9.SEEHN: South-Eastern Europe Health Network..... | 447-448 |
| 6.10.Arnautluk Büyükelçiliği – MÜSİAD..... | 448 |
| BÖLÜM 7: DÜNYADA VE TÜRKİYE’DE KANSER YÜKÜ..... | 449-470 |
| BÖLÜM 8: KANSER EYLEM PLANLARI | 471-476 |

TARİHSEL GELİŞİM

1947: Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneğinin kurulması ile kanser konusunda ilk düzenlemeler yapılmıştır.

1955: Ankara Ahmet Andiçen Onkoloji Hastanesi inşaatına başlanmıştır.

1962:

- Ankara Ahmet Andiçen Hastanesi işletilmek üzere Sağlık Bakanlığına devredilmiştir.
- 1962'ye kadar diğer hastalıklar arasında sayılan kanser, Temel Sağlık Hizmetlerinde **Kanser Şube Şefliği kurulması** ile birlikte ayrı olarak değerlendirmeye başlanmıştır.

1967: Bakanlık tarafından Etimesgut Onkoloji Hastanesi kurulmuştur.

1970:

- Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünde **Kanserle Savaş Müdürlüğü** kurulmuştur.
- 1-7 Nisan haftası “Kanser Haftası” olarak kabul edilmiştir.

1972-1976: Ülkemizde Bakanlıkça kanser taraması konusunda hizmet içi eğitim kursları ve halk eğitimleri düzenlenmiştir.

1977: Kanserle Savaş Konseyi kurulmuştur.

1982: Kanser **ihbarı zorunlu** hastalıklar arasına alınmıştır (1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 57. maddesi).

1983:

- Kanserinin bildirimi zorunlu hastalıklar grubuna alınmasıyla ülkemizde kanser kayıtçılığı pasif sistem üzerinden başlatılmıştır.

- 181 sayılı KHK ile Sağlık Bakanlığı bünyesinde Kanserle Savaş Daire Başkanlığı kurulmuştur. (14.12.1983 tarih ve 18251 sayılı RG)
- Kanser Savaş Bilim Kurulu kurulmuştur (14 Mayıs 1983).
- Onkoloji, yan dal olarak kabul edilmiştir.

1989:

- Uluslararası Kanser Savaş Birliği (UICC) Üyeliği gerçekleşmiştir.
- Tıbbi Onkolog sayısı 8'e, Pediatrik onkolog sayısı 7'ye ve Cerrahi onkolog sayısı 4'e ulaşmıştır.

1992: Kanser Kayıt ve İnsidans Projesi ilk olarak İzmir'de başlatılmıştır.

1995: Kanser Tarama Proje çalışmaları başlatılmış, ilk Kanser Erken Teşhis Merkezi (KTEM) İstanbul Bakırköy Devlet Hastanesinde kurulmuştur.

1996: Ankara Ahmet Andıçen ek hizmet binasında (1 Nisan 1996) ve İzmir Narlıdere'de Tülay Aktaş Kanser Erken Teşhis Merkezi hizmete açılmıştır.

1997: Asbest konusunda ilk kez farkındalık çalışmaları yapılmıştır.

1998:

- İlk defa Ankara Onkoloji Hastanesinde KTEM hekim ve diğer sağlık çalışanlarına yönelik eğitim düzenlenmiştir.
- Aktif Kanser Kayıtçılığına 2. İl olarak Antalya ili Kanser Kayıt Merkezi dâhil edilmiştir.

2000:

- **Kanser Erken Teşhis Merkezi Yönetmeliği** (14.12.2000- 24260 sayılı R.G.) yayınlanmıştır.
- **Kanser Kayıt Merkezleri Yönetmeliği** (14.12.2000- 24260 sayılı R.G.) yayınlanmıştır.

2001:

- İllerde “Kendi Kendine Meme Muayenesi” eğitimlerine başlanmıştır.
- Ulusal Kansere Danışma Kurulu, Mezotelyoma, Genetik Geçişli Kansere Kurulu oluşturulmuştur.
- İzmir’ de Asya Pasifik Kansere Önleme Organizasyonu (APOCP) düzenlenmiş, ilk Daire Başkanlığı ve KETEM’ler posterleri sunulmuştur.

2003: Cenevre’de yapılan Orta Doğu Kansere Konsorsiyumu (MECC) Toplantısında ülkemizin üyeliği kabul edilmiştir.

2004:

- Avrupa Birliği hibe fonları ile 11 ilde AB standartlarına uygun Kansere Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) faaliyete başlamıştır. 31 ildeki KTEM, KETEM’lere entegre edilmiştir.
- Kadınlarda Meme Kanseri Taramaları İçin Ulusal Standartlar Genelgesi 2004/99 Nolu yayınlanmıştır. (20.07.2004 4arih ve 1135 sayı)

2005: Ulusal Kansere Danışma Kurulu ve Alt kurullar yönerge ile kurulmuştur.

2006:

- KETEM personeline Eğitim Becerileri Kursu düzenlenmiş olup 5 yılda 26 tur eğitim teori ve pratik olarak gerçekleştirilmiştir.
- Çernobil Nükleer Tesis kazası üzerine Karadeniz kansere ve Kansere risk faktörleri araştırması gerçekleştirilmiştir.

2007:

- Kocaeli Aktif Kansere Kayıt Merkezi kurulmuştur.
- Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanmakta olan “Beş Kıtada Kansere İnsidansı” isimli kitabın 9.baskısında İzmir ve Antalya Kansere Kayıt Merkezlerinin (1998-2002 serisi) verileri yer almıştır.

- Meme, Serviks ve Kolorektal Kanselerde Ulusal Kanser Tarama standartları yayınlanmıştır.

2009:

- 14. 07. 2009'da 81 ilde 88 KETEM' e ilave olarak, İstanbul Büyük Şehir Belediyesinin 34 Kadın ve Aile Sağlığı Merkezi protokol ile KETEM olarak faaliyete başlamıştır.
- Ulusal Kanser Kontrol Programı yayınlanmıştır (Faz I:2009-2015).
- DSÖ ile palyatif bakım merkezlerine ait toplantılar düzenlenmiştir.

2010: Aktif Kanser Kayıt Merkezlerine Gaziantep ve Malatya illeri eklenmiştir.

2011:

- 663 sayılı KHK ile kurulan Türkiye Halk Sağlığı Kurumuna bağlı Kanser Daire Başkanlığı yeniden yapılandırılmıştır (02.11.2011).
- Kanser Daire Başkanlığı (KDB) Uluslararası Kanser Araştırma Ajansına (IARC) üye olmuştur.

2012:

- Mersin ve İstanbul illerinin eklenmesiyle Aktif Kanser Kayıt Merkezi sayısı 13'e yükselmiştir.
- 663 sayılı KHK ile Bakanlığın yeniden yapılandırılması sonrası KETEM'ler Toplum Sağlığı Merkezlerine Bağlı Birim olarak yeniden tanımlanmıştır (19 Mart 2012).
- Akademisyenlerin katılımı ile "Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Plan" çalışmaları başlatılarak yurt geneline yaygınlaştırılmıştır. Programda ülke genelinde mevcut durumun tespiti Faz I, gerekli ıslah çalışmalarının yapılması ise Faz II olarak adlandırılmıştır.

2013:

- 81 ilin tamamında Aktif Kanser Kayıtlılığına geçilmiştir.

- IARC tarafından yayınlanmakta olan “Beş Kıtada Kansere İnsidansı” kitabının 10. Baskısında (2003-2007 serisi) İzmir, Antalya, Trabzon ve Edirne Kansere Kayıt Merkezlerinin verileri yer almıştır.
- İzmir Kansere Kayıt Merkezi, 20 yıllık deneyimi ve sürekliliği nedeniyle IARC tarafından Kuzey Afrika ve Doğu Akdeniz bölgesinde yer alan ülkeler için kansere kayıtçılığı eğitim merkezi (HUB) olmuştur.
- Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliği ile Aile hekimleri kansere tarama programlarına entegre edilmiştir.
- Ülkemizde 81 ilde yapılacak ölçümlerle “Türkiye Radon Haritası” oluşturulması ve sonrasında “Ulusal Radon Kontrol Programı” geliştirilmesi planlanmış, bu çerçevede Genel Müdürlüğümüz ile Türkiye Atom Enerjisi Kurumu projeyi ortaklaşa yürütmek üzere 15.03.2013 tarihinde bir iş birliği protokolü imzalamıştır.
- TOBB-ETÜ Hastanesi ve KESTELLİ ortaklığındaki mobil kansere tarama aracı, illerde tarama yapmak üzere Bakanlığa hibe edilmiştir.
- Meme, Serviks ve Kolorektal Kansere Uygulama Yönetmeliği ile Ulusal Kansere Tarama standartları revize edilerek yayınlanmıştır.

2014:

- Aile Hekimlerinin kullandığı AHBS programının HYBS'ye entegrasyonu gerçekleştirilmiştir.
- HSBS veri tabanı, birinci basamak sağlık hizmet sunucularının kullanacağı şekilde faaliyete geçmiştir.
- Pap-smear testi ile yürütölmekte olan toplum tabanlı serviks kanseri tarama programı yenilenerek HPV-DNA testi eklenmiştir.
- HPV-DNA testlerini değerlendirmek üzere Ankara ve İstanbul'da referans laboratuvarları kurulmuştur.
- Toplum tabanlı kolorektal kansere tarama programı 81 ile yaygınlaştırılmıştır.
- Ulusal Kansere Danışma Kurulu ve alt kurul toplantısı gerçekleştirilmiş olup, kansere raporları düzenlenmiştir.

2015: Kansere Kayıt Merkezleri Yönetmeliği (03.06.2015- 29375 sayılı R.G.) yayınlanmıştır.

2016:

- Birinci basamak sağlık kuruluşlarında mamografi ile yurütölmekte olan toplum tabanlı meme kanseri tarama programının etkinliğinin arttırılması amacıyla Mobil Mamografi Pilot Uygulama ve Merkezi Raporlama Projesi başlamıştır.
- Ulusal Kanser Kontrol Programı yayınlanmıştır (Faz II:2016-2018).

2017:

- Halk Sağlığı Hizmetleri Genel Müdürlüğü kurulmuştur.
- HSGM Hizmet Birimleri ve Görevleri Hakkında 02.10.2017 tarih ve 04.495 tarih sayılı Yönerge ile Kanser Dairesi Başkanlığı kurulmuştur.
- IARC tarafından yayınlanmakta olan “Beş Kıtada Kanser İnsidansı” kitabının 11. baskısında İzmir, Antalya, Trabzon, Edirne, Bursa, Erzurum, Eskişehir ve Samsun Kanser Kayıt Merkezlerinin (2008-2012 serisi) verileri yer almıştır.
- HSYS veri tabanı faaliyete geçmiştir.

2018:

- Küresel Kanser Sağ Kalım Eğilimleri Sürveyansı 2000-14’te (CONCORD-3) 71 ölkeden 322 nüfus tabanlı kanser kayıt merkezinin 18 kanser türüne ait verileri ve sağ kalımları yayınlanmıştır. Bu merkezler arasında ölkemize ait 9 kanser kayıt merkezinin verileri de yer almıştır (Ankara, Antalya, Bursa, Edirne, Erzurum, Eskişehir, İzmir, Samsun ve Trabzon Kanser Kayıt Merkezleri.)
- Tarama sonrası kayıtların düzenli tutulması için Teşhis Merkezleri Modülü çalışmaları başlatılmıştır.

2019:

- Kanser Kayıtcılığı Genelgesi (16.04.2019 tarih ve 23776858-157.99.242 sayı) illere gönderilmıştir.
- Kanser Taramaları için başlatılan Çağrı Merkezi pilot uygulaması Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü tarafından Halk Sağlığı Yönetim Sistemi Kanser Randevu Sistemi (KRS) yazılım çalışmaları tamamlanmış ve 3 ilde pilot uygulamaya geçilmıştir.

GİRİŞ

Neden Ulusal Bir Kanser Kontrol Programı

Kanser, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Gerek dünyada gerekse ülkemizde kanser, ölüm nedenleri içerisinde ikinci sırada yer almaktadır. Dünya genelinde yaklaşık her 6 ölümden biri, ülkemizde ise her 5 ölümden biri kanser nedeniyle gerçekleşmektedir [1,2]. 2018 yılında 18 milyon kişinin kansere yakalandığı tahmin edilirken, 2040 yılına gelindiğinde bu rakamın yaklaşık 30 milyona ulaşacağı düşünülmektedir [3].

Kanserden ölümlerin yaklaşık üçte biri başlıca beş davranışsal ve beslenme ile ilgili risk faktöründen kaynaklanmaktadır: Tütün kullanımı, yüksek beden kitle indeksi (fazla kilolu ya da şişman/obez olma), meyve ve sebzeden fakir beslenme, yetersiz fiziksel aktivite ve alkol tüketimi. Tütün kullanımı, kanser için en önemli risk faktörü olup kanser ölümlerinin yaklaşık %22’sinden sorumludur [1].

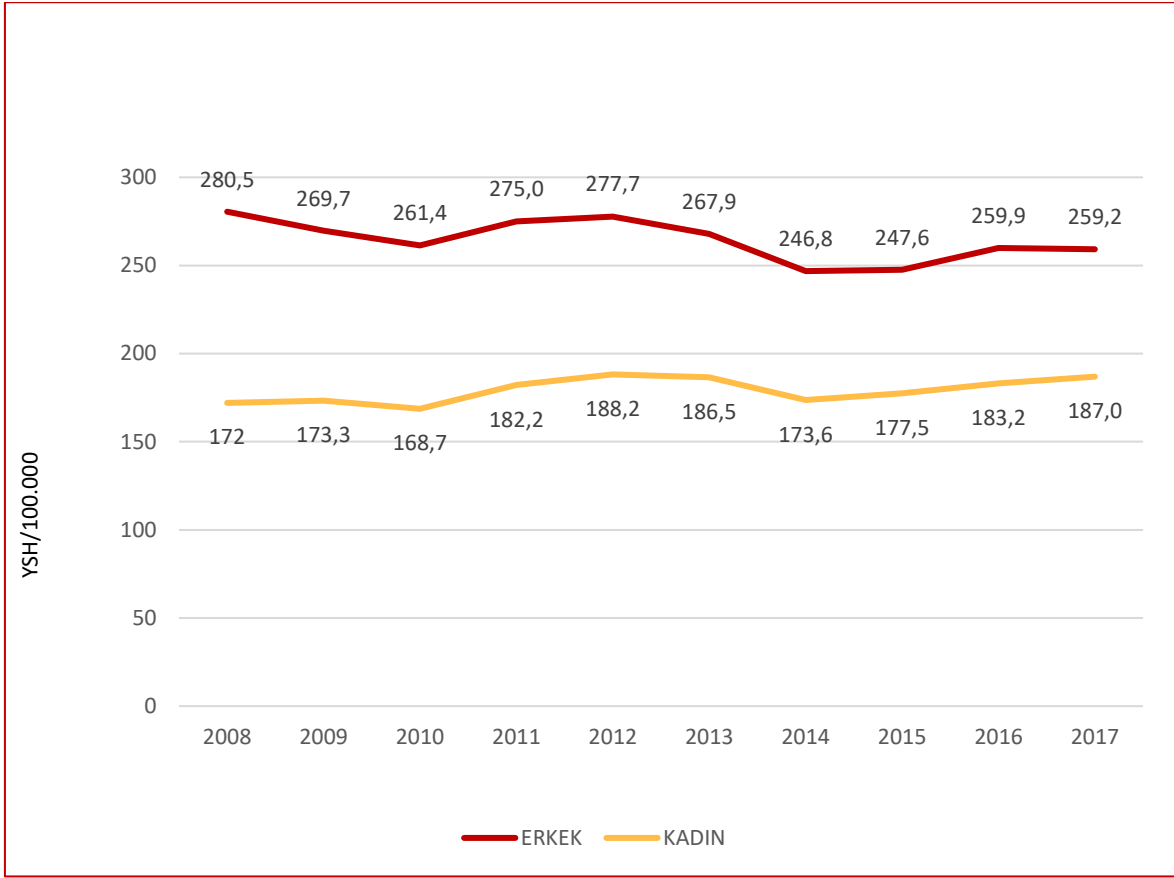
Dünya nüfusunun artması, yaşlanması ve etiyolojik nedenlere daha çok maruz kalması sonucunda görülecek kanser insidanslarındaki artış, beraberinde artmış kanser yükünü de getirecektir [4,5].

Kanser yükünün bu hızlı artışı, halk sağlığı ve sağlık sistemleri için dünya çapında önemli bir kriz teşkil etmektedir. Gelecekte kaynakları bol olan ülkeler de dahil olmak üzere birçok ülke için, tanı alacak çok sayıdaki kanser hastasının tedavisi ile palyatif, destekleyici ve ölüm aşamasındaki bakımları yönünden yeterli ödenek temin etmek önemli bir sorun olacaktır [3].

Oysa kaynak düzeyleri ne olursa olsun tüm ülkelerin kanseri önleme konusunda başarı şansı bulunmaktadır [4]. Günümüzde kanserlerin %30-50’ye yakını, risk faktörlerinden kaçınma ve mevcut kanıta dayalı önleme stratejilerini uygulama yoluyla önlenabilir durumdadır. Ayrıca, erken tanı konmuş ve uygun şekilde tedavi edilmişse birçok kanserin iyileşme olasılığı da yüksektir [1].

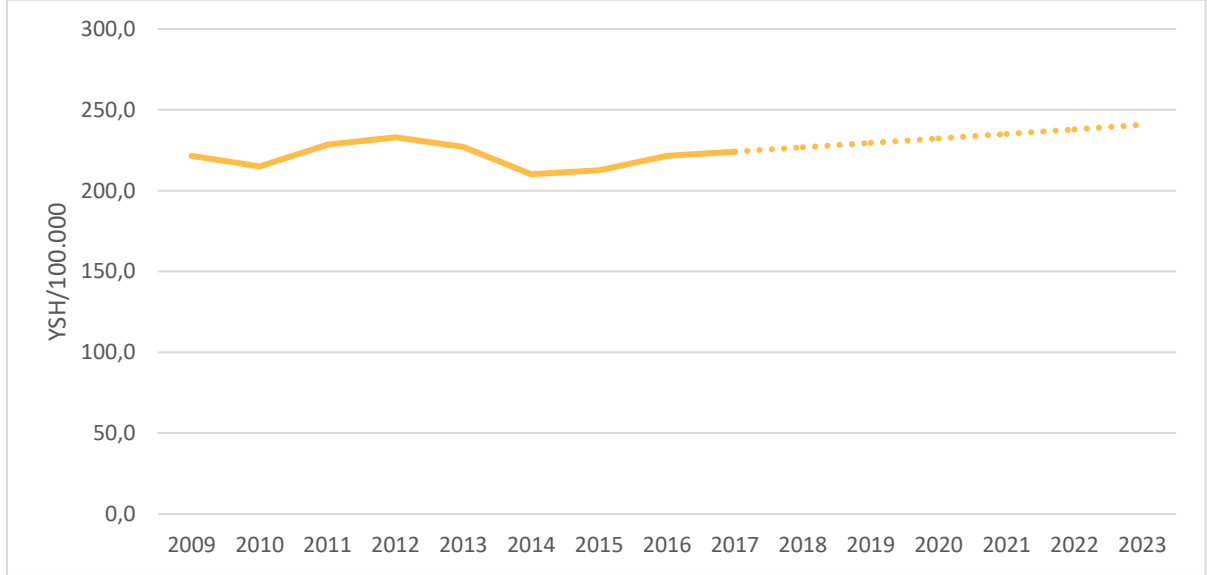
Ülkemizde yıllara göre kanser görülme sıklığındaki değişim Şekil 1’ de sunulmaktadır. 2008-2017 kanser istatistiklerine bakıldığında, her iki cinsiyette de kanser insidanslarının yıllar arası dağılımında benzer trendi takip ettiği görülmektedir. 2017 yılı verileri

değerlendirildiğinde; bir yıl içinde ülkemizde yaklaşık 180.288 yeni kanser vakasının ortaya çıktığı görülmektedir.



Şekil 1. Tüm Kanserlerin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2008-2017) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide)

Ülkemiz 2017-2023 yılları arası kanser insidansı projeksiyonuna bakıldığında da yıllar içerisinde artış olması öngörülmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Türkiye 2017-2023 Yılları Arası Kanser İnsidansı Projeksiyonu

(Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı HSGM Kanser Dairesi Başkanlığı)

Türkiye coğrafi, kültürel, ekonomik ve sosyal farklılıkların gözlenebildiği ülkelerden biridir. Bu farklılıklar, kanser gibi çok sayıda etken ile ilişkili olarak gelişebilen bir hastalığın kontrolü söz konusu olduğunda çok daha karmaşık bir tablo ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Çünkü kanser sadece genetik yatkınlıkla açıklanabilen bir hastalık değil, başta sigara kullanımı olmak üzere beslenme, solunan hava, yaşanılan çevre şartları, sedanter yaşam şekli, teknolojik gelişmeler ve diğer birçok faktör ile ilişkili olarak gelişebilen bir hastalık türüdür.

Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türü dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki örüntü ile benzerlikler göstermektedir (Tablo 1,2) [3,6]. Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri (56,7/100.000 kişiye YSH), kadınlarda ise meme kanseri (47,7/100.000 kişiye YSH) en sık görülen kanser türleridir. Kolorektal kanserler hem kadınlarda hem de erkeklerde üçüncü sırada yer almakta olup, erkeklerde yüz binde 25,1 ve kadınlarda ise yüz binde 14,7 sıklığında görülmektedir (Şekil 3,4).

Tablo 1. Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2020 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanseri Türünün Dağılımı

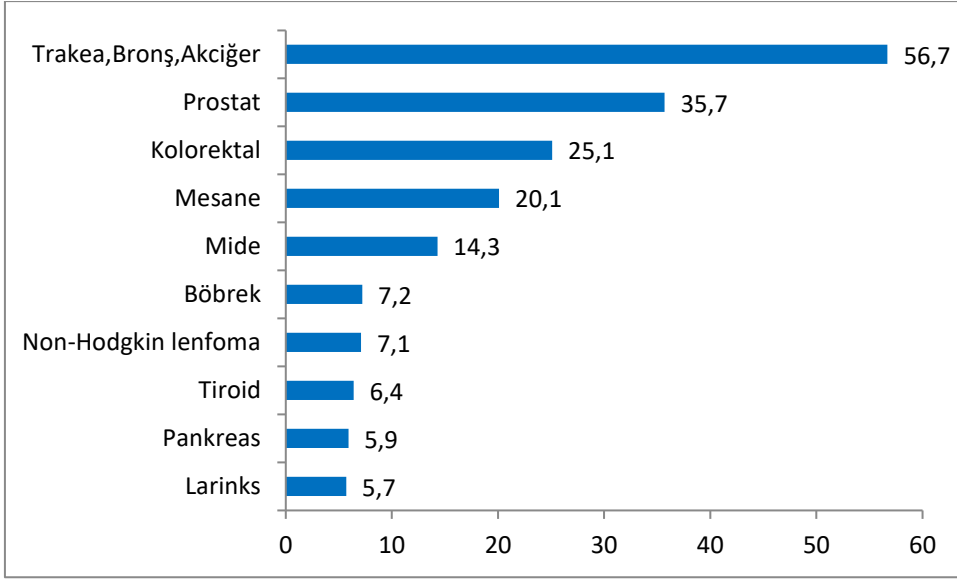
| | Türkiye* | Dünya | Batı Asya | Orta ve Doğu Avrupa | ABD |
|----------|-----------------|--------------|------------------|----------------------------|---------------|
| 1 | Akciğer | Akciğer | Akciğer | Akciğer | Prostat |
| 2 | Prostat | Prostat | Prostat | Prostat | Akciğer |
| 3 | Kolorektal | Kolorektal | Kolorektal | Kolorektal | Kolorektal |
| 4 | Mesane | Mide | Mesane | Mide | Mesane |
| 5 | Mide | Karaciğer | Mide | Mesane | Deri Melanomu |

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017

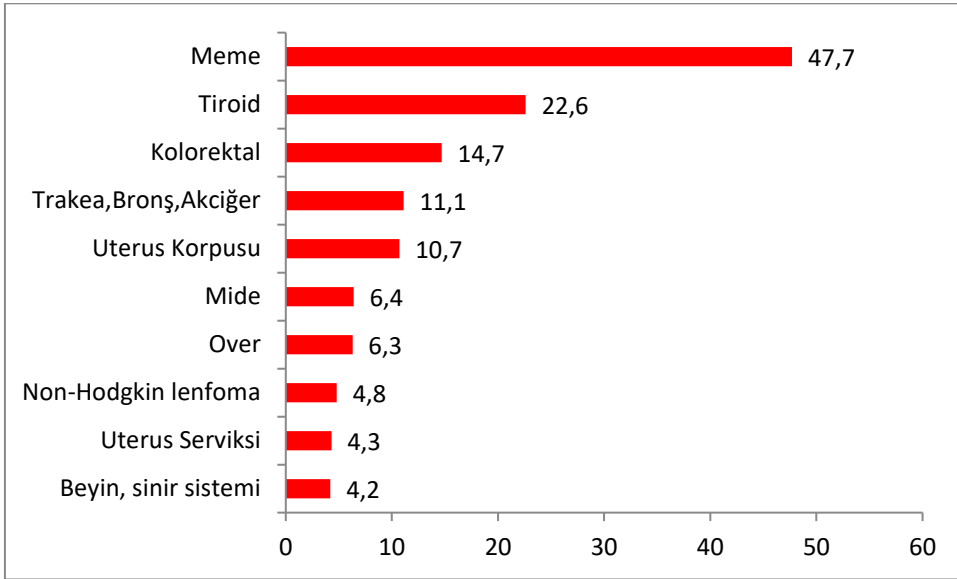
Tablo 2. Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanseri Türünün Dağılımı

| | Türkiye* | Dünya | Batı Asya | Orta ve Doğu Avrupa | ABD |
|----------|-----------------|-----------------|------------------|----------------------------|----------------|
| 1 | Meme | Meme | Meme | Meme | Meme |
| 2 | Tiroit | Kolorektal | Tiroit | Kolorektal | Akciğer |
| 3 | Kolorektal | Akciğer | Kolorektal | Uterus korpusu | Kolorektal |
| 4 | Akciğer | Uterus serviksi | Akciğer | Akciğer | Uterus Korpusu |
| 5 | Uterus Korpusu | Tiroit | Uterus Korpusu | Uterus Serviksi | Deri Melanomu |

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017



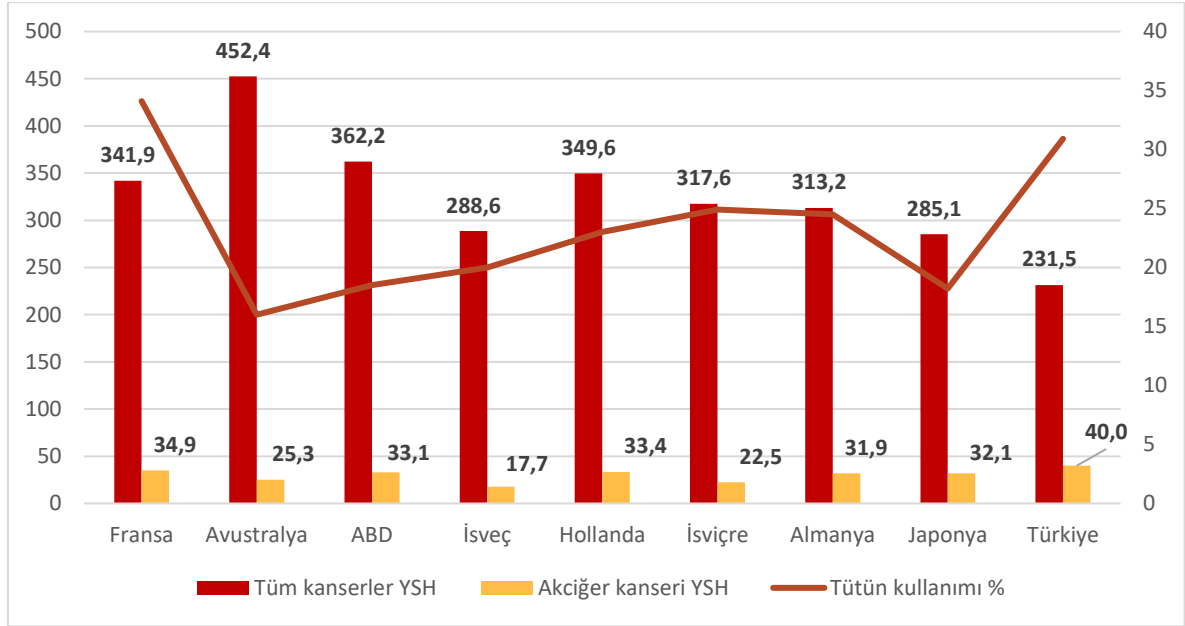
Şekil 3. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserın Yaş'a Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



Şekil 4. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserın Yaş'a Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkeler ile karşılaştırıldığında Türkiye genel kanser insidansının daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir (Şekil 5). Ancak, ülkemiz için özellikle erkeklerde ilk sırada yer alan akciğer kanseri insidansı ile bahsi geçen ülkelerin akciğer kanseri insidansları karşılaştırıldığında ülkemizde bu türün daha sık görüldüğü ortaya çıkmaktadır. Söz konusu

lkeler içerisinde, sigara kullanımının fazla olduğu ülkemizde bu gerçeğe paralel olarak akciğer kanserinin de daha sık oranda görüldüğü dşnlmektedir [7].



şekil 5. Bazı lkelerde Görülen Tüm Kanserler ve Akciğer Kanserinin Yaşa Standardize Hızları ve Tütün Kullanım Yüzdeleri, GLOBOCAN 2020

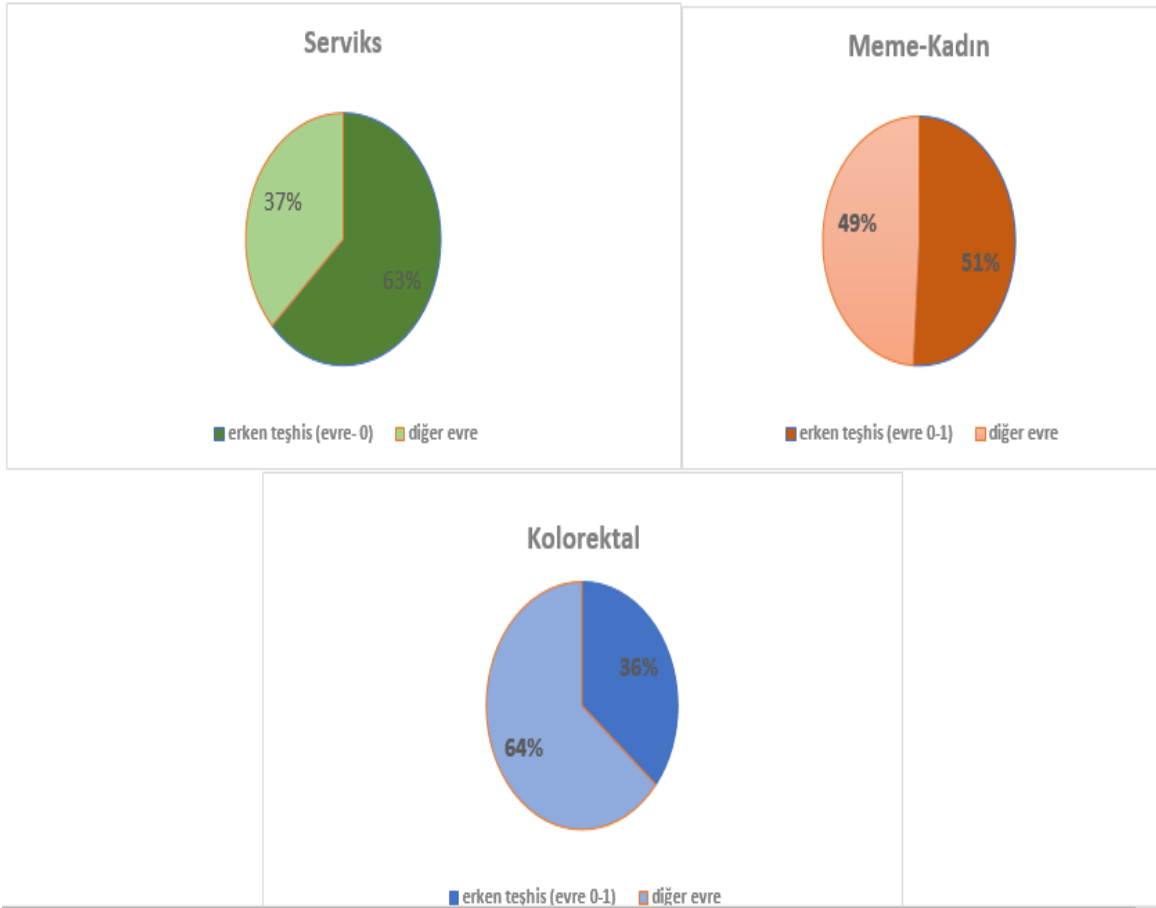
Başlıca risk faktörlerini değiştirmek veya önlemek, kanser yükünü önemli ölçüde azaltabilir. Söz konusu risk faktörleri şunları içermektedir:

- Sigara ve dumansız tütün ürünlerini de içeren tütün kullanımı
- Fazla kilolu veya obez olmak
- Düşük meyve ve sebze alımını içeren sağlıksız beslenme
- Fiziksel aktivite eksikliği
- Alkol kullanımı
- Cinsel yolla bulaşan Human Papilloma Virus (HPV) enfeksiyonu
- Hepatit veya diğer kanserojen enfeksiyonlara maruziyet
- İyonlaştırıcı ve ultraviyole radyasyon maruziyeti
- Kentsel hava kirliliği
- Katı yakıt kullanımından kaynaklanan i mekân dumanı [1].

Bu önlemlerin yanı sıra meme, serviks ve kolorektal kanserlerde olduğu gibi bazı kanserlerde uygun programlar yürütülerek erken teşhis ve tedavi mümkündür. Ülkemizde

sürdürülen kanser tarama programları sayesinde meme, serviks ve kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu lokalize ve bölgesel yayılım düzeyinde tespit edilebilmektedir (Şekil 6).

ABD Ulusal Kanser Enstitüsünce Kanser Kayıt Merkezlerinde kullanılmak üzere geliştirilen ve kanser kayıtçısına tıbbi kayıtlara dayanarak hastalığın yaygınlığını yorumlamada yol gösterici olan SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End-Results/ Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar) Özet Evreleme Türkiye 2017 yılı mevcut verilerine göre; serviks kanserlerinin % 63'ünün Evre 0, kadın meme kanserlerinin % 51'inin Evre 0-1, kolorektal kanserlerin ise % 36'sının Evre 0-1 olduğu görülmektedir (Şekil 6). (Bu noktada serviks kanseri tarama oranının diğer tarama kanserlerinden yüksek olması, bu türde görülen erken evre tespit oranının daha fazla olması sonucunu doğuruyor şeklinde yorumlanabilir.)



Şekil 6. Tarama Kanserlerinin SEER Özet Evre Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

Kanser tanısı sonrası başlayan, tedavi süresince hastalar ile ailelerinin yaşadıkları sorunların giderilmesi ve yaşam kalitelerinin artırılmasına yönelik sunulan sağlık hizmetine *palyatif/destekleyici bakım* denilmektedir. Palyatif bakım, hastalık sürecinin her aşamasında verilen bir hizmet olmakla birlikte, özellikle kanserin ileri evresinde olan hasta ve ailelerinin gereksinimlerinin iyiden iyiye arttığı bir dönemde ihtiyacı karşılayan bir bakım türüdür. Palyatif bakımın amacı; hastaların ağrı ve diğer semptomlarının giderilmesi, beslenme desteği, psikolojik ve sosyal destek, hasta konforunun sağlanması ve bakımı, hasta ve ailesinin eğitimi ve hastanın fonksiyonel durumunun artırılmasına odaklı olup, bahsi geçen bakım hizmeti farklı meslek grupları tarafından oluşturulmuş multidisipliner bir ekipçe sunulmaktadır [8].

Etkin bir kanser kontrolünde erken veya geç teşhis edilen tüm hastaların kaliteli ve uzun yaşam sürmesi ve hastalığın optimal düzeyde tedavi edilmesi için mümkün olan en iyi şekilde palyasyon sağlanmalıdır. Tüm bu önlemlerin belirli bir plan çerçevesinde yürütülebilmesi için ulusal kaynakları ve ihtiyaçları gözeten bir ulusal kanser kontrol programı gereklidir.

Bu bağlamda; ulusal çapta sorunların ortaya konması, mevcut imkânlar ölçüsünde ulusal tarama programının geliştirilmesi ve bölgesel farklılıkların göz önünde bulundurularak ülke genelinde uygulanabilmesi çok önemlidir.

Sonuç olarak, tüm dünyada kabul görmüş olan kanser kontrol basamaklarının etkin şekilde uygulanabilmesi için ülke verileri, sosyo-kültürel özellikler, insan kaynakları ve mali kaynaklar açısından tek tek ele alınarak değerlendirilmeli, yapılacaklar önceliklendirilmeli ve en önemlisi tüm uygulayıcıların katılımı ile genel kabul görmüş bir ulusal program oluşturulmalıdır. Çağın en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olan kanserin tam ve etkin kontrolü ancak dinamik, çok yönlü, bilimsel, multidisipliner ve maliyet etkin bir program ile mümkün olabilecektir.

Türkiye Ulusal Kanser Kontrol Programı'nın (UKKP) Gelişim Safhaları

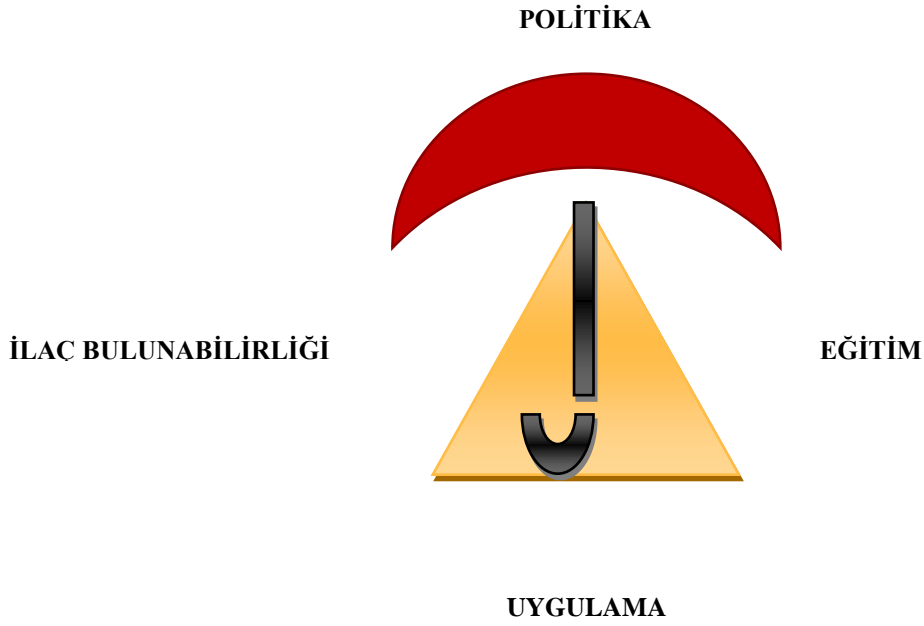
Bakanlığımız, kanser kontrolü konusunda bilimsel gelişmeleri ve dünyadaki iyi uygulamaları yakından takip edebilmek, kimi ülkelere de bu konuda örnek olmak amacı ile çok sayıda ulusal ve uluslararası kurum ve kuruluşla iş birliği içerisinde;

1. WHO (The World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü)
2. IARC (The International Agency for Research on Cancer-Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı)
3. IACR (The International Association of Cancer Registries-Uluslararası Kanser Kayıtcıları Derneği)
4. UICC (The Union for International Cancer Control-Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği)
5. NCI (The National Cancer Institute-Ulusal Kanser Enstitüsü)
6. APOCP (The Asian Pacific Organization for Cancer Prevention-Asya Pasifik Bölgesi Kanser Önleme Kurumu)
7. MECC (The Middle East Cancer Consortium-Orta Doğu Kanser Konsorsiyumu)
8. NHS (The National Health Service-Ulusal Sağlık Hizmetleri)
9. ENCR (The European Network for Cancer Registries-Avrupa Kanser Kayıtcılığı Ağı).

Kanser kontrolünde rol alan ilgili tüm tarafların ve ülkemizin önde gelen bilim insanlarının katılımı ile yazılı bir belge haline getirilerek iç ve dış tüm paydaşlara rehberlik etmesi amaçlanan bu program, T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) iş birliği ile hazırlanmıştır.

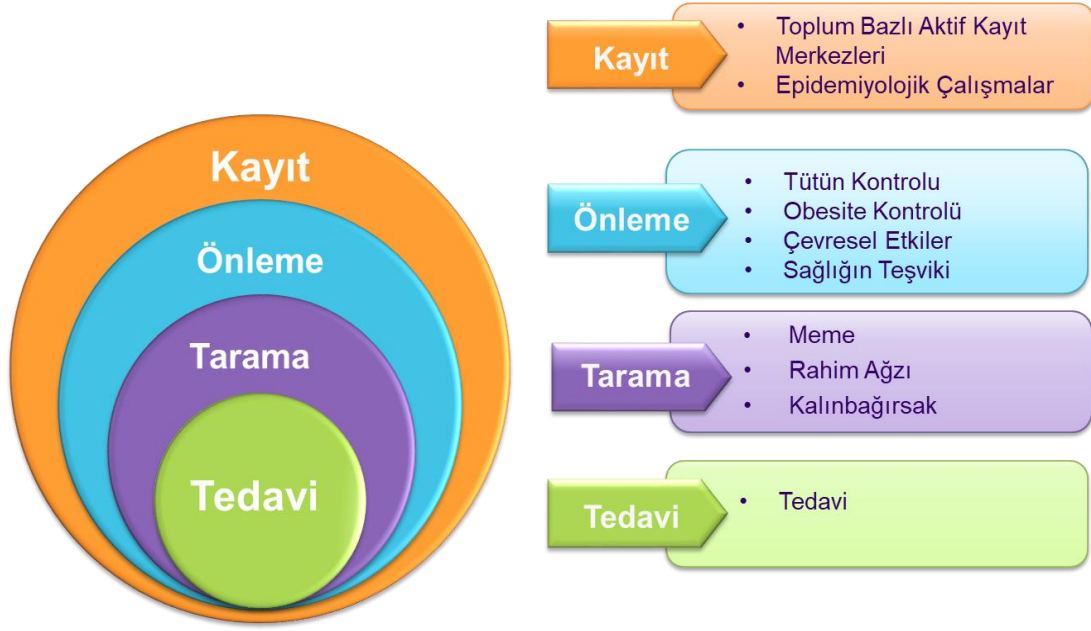
Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Ofisi ve T.C. Sağlık Bakanlığı arasındaki iş birliğine yönelik öncelikler, Türkiye ile DSÖ'nün Avrupa Ofisi arasında imzalanan iki yıllık iş birliği anlaşmasınca düzenlenmiştir. 2008-2009 yılında yapılan İş birliği Anlaşması ile “Sağlık Bakanlığının bulaşıcı olmayan hastalıklara yönelik politikalar geliştirmesi ve uygulamaya yönelik kapasitesini güçlendirmesi” amacıyla beş öncelik belirlenmiştir. Bunlar; kanser kontrolü, koruma, palyatif bakım, obezitenin önlenmesi ve tütün kontrolüdür.

DSÖ T.C. Sağlık Bakanlığı ile, DSÖ'nün mevcut kaynaklarının en iyi şekilde kullanımını sağlayarak koruma, erken teşhis, tedavi ve palyasyona yönelik kanıta dayalı stratejilerin uygulanması yoluyla kanser vakalarını ve kanserden ölümleri azaltmak ve kanser hastalarının yaşam kalitesini artırmak üzere Ulusal Kanser Kontrol Programı (UKKP) (Şekil 7,8) oluşturmak amacıyla, bu konuda uzman kurum ve kişilerin dahil olduğu çalıştaylar düzenlemekte ve finanse etmektedir.



Şekil 7. Ulusal Kanser Kontrol Programı için DSÖ Stratejisi: Kurulum Ölçütleri

Ulusal Kanser Kontrol Programı



Şekil 8. Ulusal Kanser Kontrol Programı

Ulusal Kanser Kontrol programımızın ilk fazı 2008-2012 yılları arasında, ikinci fazı ise 2013-2018 yılları arasında yürütülmüştür. Bu süreçteki tecrübeler doğrultusunda ve uluslararası yeni bilimsel veriler ışığında ulusal kanser danışma kurullarımızın da görüşleri alınarak kanser alanında oldukça etkin uluslararası çok sayıda kurum ve kuruluşu (DSÖ, IARC, Avrupa Birliği Bilimsel Komisyonu gibi) da danışılarak programın 3. Fazı oluşturulmuştur (2019-2023).

Ulusal Bir Kanser Kontrol Programının İlkeleri

Geniş kapsamlı bir Ulusal Kanser Kontrol Programı (UKKP), kanseri kontrol etmek için nüfusun büyük çoğunluğunu kapsayan maliyet etkin çalışmalar yapar. Kanser önleme programlarına önem verilmesi, vakaların erken tespit edilerek tedavilerinin yapılması ve tedavi kılavuzlarının geliştirilmesi kanserin kontrolü sağladığı gibi ileri evredeki hastalara mümkün olduğunca yüksek konforda yaşam kalitesi de sağlar.

Ulusal Kanser Kontrol Programları ülkelerin sosyo-ekonomik ve kültürel yapılarına uygun olacak şekilde tasarlanmaktadır. Bu programlar, politika yapıcılar ve program yöneticilerine mevcut kaynakların elverişli, adil, sürdürülebilir ve verimli stratejilerin

geliştirilmesi için en etkin şekilde kullanılabilmesi konusunda yardımcı olmaktadır. Ulusal Kanser Kontrol Programı ilk olarak en öncelikli olanların, en yüksek faydayı sağlayanların tanımlanması ve üstlenilmesiyle adım adım yürütülmelidir.

DSÖ bakış açısıyla, bütünlük bir Kamu Sağlığı Ulusal Kanser Kontrol Programı kapsamında “Tütünle Mücadele Çerçeve Sözleşmesi”, “Küresel Diyet Stratejisi”, “Fiziksel Aktivite ve Sağlık” başlıkları, bulaşıcı olmayan hastalıkların ve bunun içerisinde yer alan kanserin küresel salgınıyla mücadelesinde çok önemlidir. Günümüzde bunlar en önemli ölüm sebepleridir. Her yıl gerçekleşen 57 milyona yakın ölümün yaklaşık 40 milyonu (%71) bulaşıcı olmayan hastalıklardan ileri gelmektedir. Düşük gelir seviyesine sahip ülkelerde %37, yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde ise %88 oranında bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilgili ölümler izlenmektedir [9].

Ulusal Kanser Kontrol Programımız, bakanlığımızın diğer daire başkanlıklarınca hazırlanan ve yürütülen kontrol programları ile uyumlu olup kanser dışındaki ilgili kronik hastalıklar ile mücadele planlarını da içermektedir.

Örneğin; “Türkiye Obezite Kontrol Programı”, “Tütün Kontrol Programı” ve “Diyabet Kontrol Programı” birbiriyle ilişki içinde olan programlardır. Ulusal Kanser Kontrol Programı da bünyesinde pek çok kurum ve kuruluşu barındırır. Önleme, tarama ve palyatif bakım en önemli yatırımlar olmasına karşın, program kendi başına oluşmamakta, daha geniş sağlık reformlarını da kapsamaktadır. Hizmetlerin sağlıklı olarak sürdürülebilmesi, Türkiye’de Sağlıkta Dönüşüm Programı kapsamında kurulmuş olan Aile Hekimliği Sistemi ile bütünlük şekilde çalışılması ile mümkündür. Hedef kitlenin büyüklüğü göz önüne alındığında bu entegrasyonun önemi daha da iyi anlaşılmaktadır.

Ulusal Kanser Kontrol Programı; toplumun her kesimini kapsayarak, hedef gruplara yönelik gerekli müdahale çalışmaları yürüterek hedeflerine ulaşabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Cancer Key facts 12 September 2018. WHO. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Erişim Tarihi:09.10.2019)
2. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2016. http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083 (Erişim Tarihi:09.10.2019)
3. <https://gco.iarc.fr/today/home> (Erişim Tarihi:12.08.2021)
4. Dünya Kanser Raporu 2008. Ed: Boyle P, Levin B. Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu Yayını, Lyon, Fransa 2008.
5. World Health Organization. Cancer Fact Sheet February 2018. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> Erişim Tarihi: 05.06.2018
6. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2018). Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. 12.08.2021 Tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf adresinden erişildi.
7. WHO (2017) Who Report on the Global Tobacco Epidemic, Monitoring tobacco use and prevention policies.
8. Önsöz. Kanser Hastaları ve Aileleri için Palyatif Bakım Ed: Özçelik H, Fadıloğlu Ç, Uyar M, Karabulut B. İzmir, 2010. s.x
9. http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8575/kanser-hastalari-ve-aileleri-icin-palyatif-bakim-kitabi_01.pdf (Erişim Tarihi:09.12.2019)
10. World Health Organization. The top 10 causes of death May 2018 World Health Organization. 15.02.2019 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> adresinden erişildi.

BÖLÜM 1

KANSER KAYITÇILIĞI

1. KANSER KAYITÇILIĞI

Kanser kayıtçılığı, belirli bir nüfusta ortaya çıkan tüm kanser vakalarıyla ilgili bilgileri toplamak ve bu bilgileri kanserin klinik ve patolojik göstergeleri ile tam olarak belgelemek işlemlerinin tümüdür. Birbirinden farklı kayıt sistemleri vardır. Bakanlığımızca yürütülen nüfus tabanlı aktif kanser kayıt sisteminin amacı toplumumuzda görülen her kanser olgusu ile ilgili bilgiyi toplamaktır. Bu sistem belirli bir nüfusun kanser insidanslarını bulmada altın standarttır [1,2].

Kanser kayıtçılığı; kanser yükünün ve coğrafik dağılımlarının belirlenmesinden kanser nedenlerinin anlaşılmasına, nüfus temelli sağkalım analizlerinden kanserin teşhis, tedavi ve bakım kalitesinin değerlendirilmesine, birtakım yollarla kanser kontrolüne yönelik önemli katkılar sağlamaktadır. Güvenilir kanser kayıt verileri olmazsa kanser kontrolü yanlış yöne kayar ve ulusal kaynaklar boş yere harcanmış olur [2].

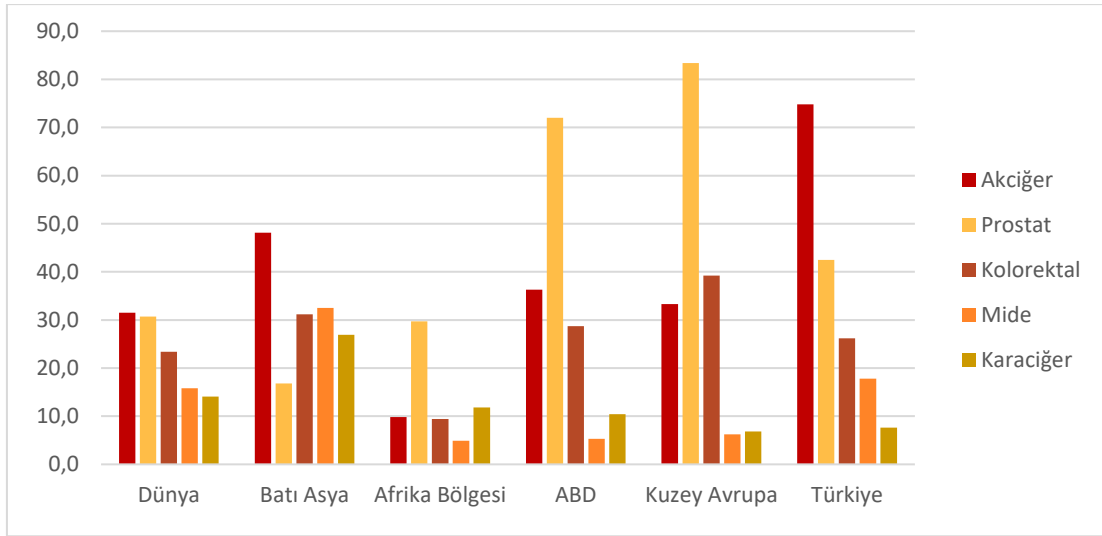
Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin verileri incelendiğinde, kanser insidanslarının ve profillerinin ülkeler arasında farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Örneğin; Türkiye kanser insidansı dünya insidansının üzerinde seyretmektedir. Ülkemizin de içinde yer aldığı Batı Asya bölgesi ortalama kanser insidansları da Türkiye ortalamasından düşüktür (Tablo 1) [3,4].

Tablo 1. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Türkiye’nin Durumu (Yaşa Standardize Hız/100.000 kişi)

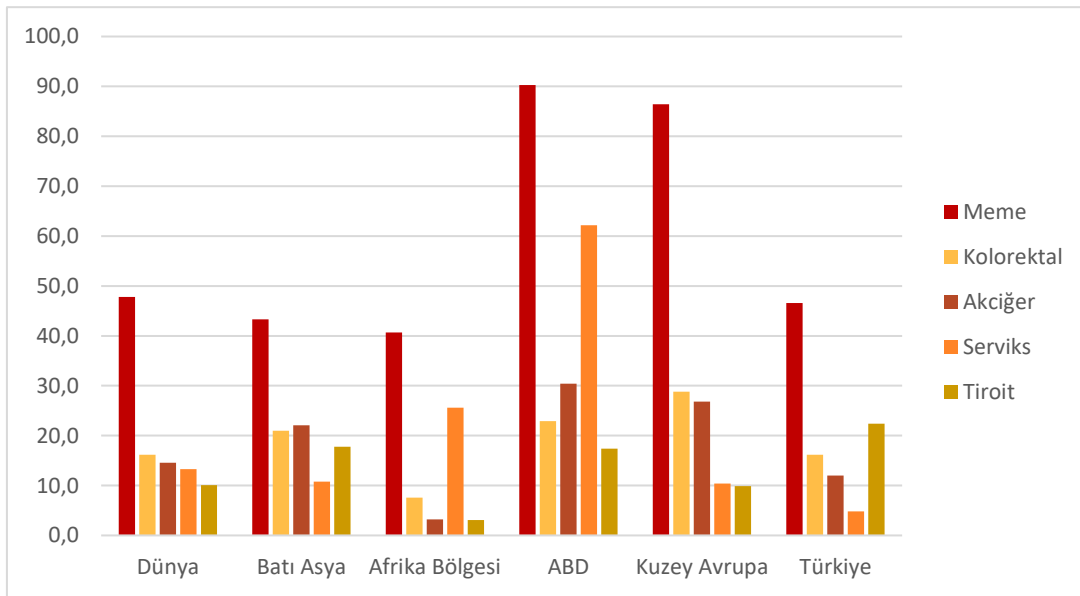
| | Erkek* | Kadın* |
|---------------------|--------|--------|
| Dünya | 222,0 | 186,0 |
| Batı Asya | 198,3 | 162,3 |
| Orta ve Doğu Avrupa | 293,8 | 220,9 |
| ABD | 400,9 | 333,2 |
| Türkiye** | 259,2 | 187,0 |

*Yaşa göre standardize edilmiş hız 100.000 kişiye ** Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017

Öte yandan Kuzey Avrupa ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerin bazı kanser türleri bazında insidanslarının, ülkemize göre yüksek olduğu görülmektedir. **Afrika Bölgesi için özellikle kadınlarda serviks kanserinin yüksekliği dikkat çekmektedir.** Kadınlarda tiroit kanseri görülme sıklığı erkeklerden daha fazla olup, dünyanın birçok bölgesinde tiroit kanser insidansı belirgin bir şekilde artış göstermektedir (Şekil 1.1, Şekil 1.2) [3,4]. Bu durumu değerlendirmek üzere Daire Başkanlığımızca 2016 yılında “Türkiye’de ve Dünya’da Tiroit Kanserleri Raporu” yayınlanmıştır. Raporda; kadın cinsiyet, obezite, iyot eksikliği ve çocukluk çağında radyasyona maruziyet tiroit kanseri ile ilişkisi gösterilen etiyolojik nedenler olarak açıklanmıştır. Raporda (pek çok uluslararası çalışmanın da gösterdiği gibi); artışın daha çok erken evre hastalık oranında olması, ancak bu kanserden ölümlerin artmaması sebebiyle kanser insidansında gerçek bir artış olmayabileceği vurgulanmıştır [5].



Şekil 1.1. Dünyada Erkeklerde En Sık Görülen 5 Kanserin Bölge Bazında Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları 100.000 kişi (GLOBOCAN 2020)



Şekil 1.2. Dünyada Kadınlarda En Sık Görülen 5 Kanserin Bölge Bazında Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları 100.000 kişi (GLOBOCAN 2020)

1.1.Türkiye’de Kanser Kayıt Sistemi

Kanser kayıt faaliyetleri tarihinin çok uzun olmadığı Türkiye’de söz konusu faaliyetlerin kurumsallaşması 1940’larda başladığı halde, kanser kontrol çabalarının 14.09.1982 tarihli ve 5621 sayılı bakanlık genelgesine göre 1982 yılında 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu’nun 57. maddesinde sıralanan bildirilmesi zorunlu hastalıklara kanser vakalarının dâhil edilmesiyle ivme kazandığı söylenebilir. Küresel ölçekteki resme bakıldığında, Hamburg Kanser Kaydı 1926’da kurulmuş olup, 1929 yılında resmi statüye kavuşmuştur. Eksiksiz şekilde işletilen nüfus temelli bir kanser kaydı haline gelmesi ise 1937 yılına denk düşmektedir. Öte yandan Slovenya’daki kanser kayıt sistemi, 1950 yılından beri ülke nüfusundaki insidans, prevalans ve hayatta kalma oranlarını yayınlamaktadır. Örneklerden de anlaşılabileceği gibi, kanser kayıt faaliyetleri küresel ölçekte pek çok gelişmiş ülkede 1900’lerin başında başlamıştır.

Zorunlu kanser bildiriminin getirilmesiyle, kanser kayıt faaliyetlerini yürütmek üzere 181 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile 1983 yılında “Kanserle Savaş Dairesi” kurulmuştur. Kanserle Savaş Dairesi’nin temel görevlerinden birisi nitelikli kanser kayıtlarını güvenilir ve doğru bir biçimde toplamaktır. 1989 yılında Türkiye Uluslararası Kanser Kayıt Merkezleri Derneği’ne (IACR) üye olmuştur.

Pasif sistemle başlayan kanser kayıtçılığında yeterli sayı ve kalitede verinin toplanamaması üzerine 1992 yılında aktif sistemle kanser kayıtlarının toplanmasına geçilmiş ve ilk kez “Kanser Kayıt ve İnsidans Projesi” kapsamında İzmir’de aktif kanser kayıt merkezi kurulmuştur. 1998 yılında ise Antalya Kanser Kayıt Merkezi aktif kanser kayıtçılığı yapmaya başlamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Türkiye’de Kanser Kayıt Merkezleri ve Referans Tarihleri

| | İller | Referans Yılı |
|-----------|--------------|----------------------|
| 1 | İzmir | 1992 |
| 2 | Antalya | 1998 |
| 3 | Bursa | 2000 |
| 4 | Eskişehir | 2000 |
| 5 | Samsun | 2001 |
| 6 | Trabzon | 2003 |
| 7 | Edirne | 2004 |
| 8 | Erzurum | 2005 |
| 9 | Ankara | 2006 |
| 10 | Kocaeli | 2007 |
| 11 | Gaziantep | 2010 |
| 12 | Malatya | 2010 |
| 13 | Mersin | 2012 |
| 14 | İstanbul | 2012 |

2000 yılında “Kanser Kayıt Merkezi Yönetmeliği” çıkarılmıştır. 2004 yılında Türkiye Ortadoğu Kanser Konsorsiyumu’nun (The Middle East Cancer Consortium-MECC) resmi bir üyesi haline gelmiş, faaliyetler MECC ile iş birliği biçimini almıştır.

Ulusal Kanser Danışma Kurulu ve Daire çalışanları 2006 yılında Aktif Kanser Kayıt Sistemi’ni gözden geçirmiştir. Kanser Epidemiyolojisi ve Kanser Kayıt Danışma Alt-Komitesi’nin **05.01.2006 tarihli** kararıyla, aktif kanser kayıt sisteminin çerçevesi altındaki illerin faaliyetlerinin incelenmesi yoluyla, mevcut kaynakların etkin kullanımını sağlamak ve olası en kısa zaman zarfında sonuçlar elde etmek için çok az müdahale ile kaliteli kayıtlar tutabilen iller tanımlanmıştır. Bu kapsamda Ankara, İzmir, Erzurum, Edirne, Eskişehir, Samsun, Trabzon, Antalya, Bursa kanser kayıt merkezlerinin yerinde eğitim/denetim

faaliyetlerinin yapılarak çalışmalarının daha etkin takibinin sağlanması kararı alınmış, bu 9 ilin nüfusları toplamının ülke nüfusumuzun yaklaşık %23'ünü oluşturduğu görülmüştür.

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanmakta olan “Beş Kıtada Kanser İnsidansı” isimli kitapta kanser kayıt merkezlerinin verileri, ancak kalite değerlendirmelerini geçmeleri halinde yer almaktadır. Ülkemizde kanser kayıtçılığı 1992 yılında başlamış olmasına rağmen, aktif merkezlerin verilerinden oluşturulmuş olan insidans raporu ilk kez 2002 yılı serisi ile yayınlanmıştır. İzmir ve Antalya Kanser Kayıt Merkezlerinin 1998-2002 serisi verileri “Beş Kıtada Kanser İnsidansı” kitabının 9. baskısında yer almışken [6], aynı kitabın 10. baskısında ek olarak Trabzon ve Edirne Kanser Kayıt Merkezlerinin 2003-2007 serisi verileri yer bulmuştur [7]. Beş Kıtada Kanser İnsidansı Kitabının 11. versiyonunda ise bu kez Bursa, Erzurum, Eskişehir ve Samsun illeri de eklenerek raporda yer alan il sayımız 8'e ulaşmıştır [8]. Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu içerisinde yer alan kanser veri kalitesi yeterli il sayısı yıllar içinde artarak 14'e ulaşmış (İzmir, Antalya, Bursa, Eskişehir, Samsun, Trabzon, Edirne, Erzurum, Ankara, Gaziantep, Malatya, İstanbul, Mersin ve Kocaeli) ve 2017 Türkiye Kanser İstatistikleri ülke genelinin %50,3'ünü kapsayacak şekilde sunulmuştur (Tablo 3) [4].

Tablo 3. Türkiye’de Aktif Kanser Kayıt Merkezlerinin Raporlarda Bulundukları Yılların Dağılımı

| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| İzmir | √ | √ | √ | √ | √ |
| Antalya | √ | √ | √ | √ | √ |
| Bursa | √ | √ | √ | √ | √ |
| Eskişehir | √ | √ | √ | √ | √ |
| Samsun | √ | √ | √ | √ | √ |
| Trabzon | √ | √ | √ | √ | √ |
| Edirne | √ | √ | √ | √ | √ |
| Erzurum | √ | √ | √ | √ | √ |
| Ankara | √ | √ | √ | √ | √ |
| Gaziantep | √ | √ | √ | √ | √ |
| Malatya | √ | √ | √ | √ | √ |
| İstanbul | √ | √ | √ | √ | √ |
| Mersin | √ | √ | √ | √ | √ |
| Kocaeli | | | | √ | √ |
| TOPLAM | 13 | 13 | 13 | 13 | 14 |
| Örneklemdeki nüfus | 36.463.691 | 37.049.219 | 37.717.263 | 40.048.173 | 40.651.792 |
| Toplam nüfus | 76.667.864 | 77.695.904 | 78.741.053 | 79.814.871 | 80.810.525 |
| Toplam nüfus içindeki % | 47,5 | 47,7 | 47,9 | 50,2 | 50,3 |

2012 yılında ülkemizin tüm bölgelerinden veri akışını sağlamak amacıyla çalışmalara başlanmış ve sayı 2013 referans yılında kademeli olarak 81 ile çıkarılmıştır.

Kanser verileri kalite ve tamlık yönünden kabul gören dokuz il dışında ülkemizde aktif kanser kayıtçılık sistemi ile veri toplayan üç il daha mevcuttur. Bu iller; Gaziantep, Kocaeli ve Malatya’dır. Sayılan illere 2012 yılında İstanbul, Mersin ve Adana eklenmiştir. Bu iller arasından kalite yönünden yeterli görülen Gaziantep, Malatya, İstanbul, Mersin illeri de rapora dâhil edilerek nüfus kapsayıcılığı yaklaşık %50’ye ulaşmıştır. 2017 Türkiye Kanser İstatistikleri, Kocaeli ilini de içine alacak şekilde %50,3 kapsayıcılık ile sunulmuştur [4].

Beş kıtada kanser sağ kalımı, Londra Hıfzıssıhha ve Tropikal Tıp Okulu liderliğinde kanser sağ kalımının dünya çapında sürveyansının yapılabilmesi için kurulmuş küresel bir program olan CONCORD ile değerlendirilmektedir. CONCORD programı; DSÖ Avrupa Ofisi, Ekonomik İş birliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) ve Dünya Bankası da dahil olmak üzere 40 ulusal ve uluslararası kuruluş tarafından onaylanıp desteklenmektedir. Küresel Kanser Sağ kalım Eğilimleri Sürveyansı 2000-14'te (CONCORD-3) 71 ülkeden 322 nüfus tabanlı kanser kayıt merkezinin 18 kanser türüne ait verileri ve sağ kalımları yayınlanmıştır. Sözü geçen yayında ülkemizdeki 9 kanser kayıt merkezinin (Ankara, Antalya, Bursa, Edirne, Erzurum, Eskişehir, İzmir, Samsun ve Trabzon Kanser Kayıt Merkezleri) verileri de yer almıştır [9].

Toplanan kanser kayıt verileriyle; kanser türlerine ilişkin insidansları hesaplamak, bu insidansların yaş gruplarına, cinsiyete, bölgelere göre dağılımlarını saptamak; beklenenden düşük ya da yüksek çıkan insidansları değerlendirerek bölgeye özgü kanser nedenleri hakkında yeni araştırmalara konu olacak tezler ileri sürmek, bilimsel araştırmalar için veri tabanı oluşturmak ve kanserden korunmayı sağlayacak verilere ulaşmak amaçlanmaktadır.

Son yıllarda Başkanlığımız tarafından bu konuda yürütülen faaliyetler yoğunlaştırılmış olup, kanser kontrolünün ilk basamağı olan güçlü bir kayıt sistemi oluşturma çalışmaları devam etmektedir.

3 Haziran 2015 yılında “Kanser Bildirimi ve Kanser Kayıt Merkezleri Yönetmeliği” resmî gazetede yayımlanmıştır. Yönetmeliğin yayımlanmasının ardından yönetmeliğin uygulanması ile ilgili olarak 2019 yılında çıkarılan “Kanser Kayıtlılığı Genelgesi” tüm sağlık kurum ve kuruluşlarına tebliğ edilmiştir.

T. C. Sağlık Bakanlığı Sertifikalı Eğitim Yönetmeliği kapsamında sertifikalı eğitim alanı olarak belirlenmiş olan “Kanser Kayıt Elemanı Sertifikalı Eğitim Programı” Bakanlık Makamının 24.03.2017 tarihli onayı ile yürürlüğe girmiştir.

Kanser Kayıt Elemanı Sertifikalı Eğitim Programı çerçevesinde;

- ✓ İllerde görevlendirilen personele yönelik kanser epidemiyolojisi ve kanser kayıtlılığı ile ilgili temel bilgilerin verildiği “Temel Kanser Kayıtlılığı Eğitimi”,

- ✓ Kanser kayıtçılığında kullanılan verilerin elektronik ortama aktarımının sağlanması, saklanması ve kalite kontrolünün yapılması amacıyla “Can Reg Bilgisayar Programı Eğitimi”,
- ✓ Kanser sorununun yaygınlık ve doğasını araştırmak, tedavinin etkinliğini değerlendirmek, sağ kalımı ölçmek gibi kriterleri kullanma becerileri kazandırmak amacıyla “SEER Özet Evreleme Eğitimi” verilmektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı; WHO (The World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü), IARC (The International Agency for Research on Cancer), MECC (The Middle East Cancer Consortium), IACR (The International Association of Cancer Registries-Uluslararası Kanser Kayıtları Birliği), ENCR (The European Network For Cancer Registries) ve UICC (International Union Against Cancer-Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği), NCI (The National Cancer Institute-Ulusal Kanser Enstitüsü), APOCP (The Asian Pacific Organization for Cancer Prevention-Asya Pasifik Bölgesi Kanser Önleme Kurumu), NHS (The National Health Service-Ulusal Sağlık Hizmetleri) gibi uluslararası kuruluşlara üye olmanın yanı sıra, bu kuruluşlar tarafından kanser kayıtçılığı konusunda düzenlenen kongre ve toplantılara katılmakta, eğitim çalışmalarına katkıda bulunmaktadır. Kanser kontrol programının başlangıç ve en önemli aşaması olan doğru kanser verilerinin elde edilmesi son yıllarda çok daha fazla önemsenmiş ve verilerimizin kalitesinde ciddi düzeltilmeler sağlanmıştır.

1.2.Türkiye'de Yürütülen Aktif Kanser Kayıt Faaliyetleri

81 ilde yürütülen aktif kayıt çalışmalarında aşağıdaki çalışma şeması uygulanmıştır.

- İlk olarak her ilin konu ile ilgili sağlık yöneticileri bilgilendirilmiştir. Bilgilendirme kampanyası Valilik düzeyinden başlamıştır. Konuya yönetimin desteği alınmıştır.
- Her ilin nüfusu ve hastane yapıları ile diğer kaynakları değerlendirilmiş ve kanser kayıt personeli ihtiyaçları tanımlanmıştır.
- İzmir kanser kayıt merkezinin deneyimleri göz önünde bulundurularak IARC ve MECC standartları çerçevesinde Standart Eğitim Programları oluşturulmuştur.
- Kullanılacak Kanser Kayıt Formu revize edilmiştir.
- Personel eğitimleri gerçekleştirilmiştir.

- İllere yapılan ziyaretler sırasında, il yönetimi veya hastane yönetimlerinden kaynaklanan sorunlar tespit edilmeye ve çözülmeye çalışılmıştır.
- Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri içinde bulunan Kanseri Veri Setinde bulunan İlk Tanı Tarihi, Histolojik Tip ve Tümörün Yeri parametreleri zorunlu hale getirilmiştir.
- Sağlık Kurumları Puan Listesinde 4724 sıra numaralı ve işlem adı 9.7.PATOLOJİ (Sitolojik Materyaller, Histopatolojik İncelemeler, Özel Patolojik Tetkikler ve Elektron Mikroskopik İncelemeler) kısmında yer alan SUT kodlarının faturalandırılmasının, Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri içinde yer almasının sağlanması amacıyla geri ödemeye esas olması konusunda SGK ile 1 Ağustos 2019 tarihinden itibaren geçerli olmak üzere Patoloji Kayıt Paketi gönderimi kontrol edilmeye başlanmıştır.
- 2019 yılında illerde kalite kontrolü tamamlanmış, 2017 yılı verileri ile veri havuzu oluşturulmuş ve bu havuzdaki veri tekrar işlenerek (iller arası duplikasyon kontrolü, kalite kontrolü, vb.) analizleri yapılarak Türkiye Kanseri İstatistik Raporu hazırlanmıştır.
- Başkanlık olarak 2018 yılı verileri kalite kontrolü çalışmasına başlanmış, 2021 yılı sonu itibarıyla ilgili istatistiklerin yayımlanması planlanmaktadır.

1.2.1Aktif Kanseri Kayıt Sistemi Vasıtasıyla Toplanan Veriler

Demografik Veriler:

1. İsim(ler): Ad, Soyad, Baba Adı
2. Teşhis tarihinde geçerli olan Adres, Cadde ve Şehir
3. Doğum yeri
4. T.C. kimlik numarası
5. Teşhis sırasındaki yaş
6. Doğum Tarihi
7. Cinsiyet

Tıbbi Veriler:

- Teşhis tarihi:

1. İnsidans yılını ve hayatta kalma süresini belirlemek için kullanılır.
2. Doktorun, hastanın kanser hastası olduğunu açıkladığı tarihtir.

- Teşhis Yöntemi:

1. Anatomik (topografik) yer
2. Histolojik (morfolojik) tip
3. Davranış
4. Derece
5. Lateralite
6. Tümör sırası
7. Teşhis sırasındaki evre

- Tedavi verileri:

1. Cerrahi müdahale
2. Radyoterapi
3. Kemoterapi
4. Hormon terapisi
5. İmmunoterapi
6. Diğer terapiler
7. Tedavi tarih(ler)i
8. Cerrahi müdahale ve radyasyonun sırası

1.2.2Aktif Kanser Kayıt Sisteminde Veri Kaynakları

- Tıbbi kayıtların tutulduğu;
 - Hastaneler
 - Klinikler
 - Doktor muayenehaneleri
 - Patoloji laboratuvarları
 - Radyasyon (onkoloji) terapi merkezleri

- Tıbbi kayıtların tutulduğu;
 - Medikal onkoloji merkezleri
 - Bakımevleri
 - Adli tıp merkezleri
- Ölüm belgeleri

1.2.3.Aktif Kanser Kayıt Sisteminde Kalite Kontrolü

Verili bir nüfusta kanser yükü konusunda doğru sonuçlara varabilmek için doğru ve eksiksiz kanser kayıt verileri gerekmektedir.

1. Karşılaştırılabilirlik

Kanser kayıt merkezinin ürettiği istatistikler, farklı toplumlar ve/veya farklı zaman dilimleri için karşılaştırılabilir olmalıdır. Karşılaştırılabilirliğin temel ön şartı evrensel standartların ve kuralların benimsenmesidir. Veri maddeleri ve ilgili terimler açık bir biçimde tanımlanmalı, “kurallar ve tanımlar” rehberi hazırlanmalı ve yapılan değişiklikler belgelenmelidir.

- ✓ Toplanacak veri kalemleri,
- ✓ Vakanın veri tabanına dâhil edilmesi,
- ✓ Teşhis tarihi,
- ✓ Teşhis yöntemi,
- ✓ Çoğul primer,
- ✓ Primer yeri,
- ✓ Hastalığın evresi vb.
- ✓ Verilerin ve bilgilerin kullanımı (gizlilik) konuları bu belge içerisinde yer almalıdır.

Kuralların oluşturulmasında kullanılan kılavuzlar:

- ✓ **WHO / IARC / IACR** (Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı / Uluslararası Kanser Kayıt Merkezleri Derneği)
- ✓ **ENCR** (Avrupa Kanser Kayıt Merkezleri Ağı)
- ✓ **SEER** (Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar, ABD)
- ✓ **MECC** (Orta Doğu Kanser Konsorsiyumu)

2. Tamlık

Hedef nüfusta ortaya çıkan bütün kanser olgularının kanser kayıt merkezinin veri tabanında ne ölçüde bulunduğunu ifade eder.

Veri tabanı üzerinden tamlık kontrolü iki şekilde olabilmektedir:

- Histolojik doğrulaması olan tanı sıklığının belirlenmesi: Histolojik doğrulaması olan tanı sıklığının veri tabanında %100 olması, muhtemelen klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle tanı konulmakta olan ve cerrahi müdahale edilmemesi gereken vakaların atlandığını göstermektedir. Bu nedenle istenilen bir durum değildir.
- İnsidans hızlarının zaman içindeki değişimlerinin değerlendirilmesi: Kanser insidans hızlarında olağanüstü bir müdahale (tarama programına başlanması, kayıt altına alma durumunda değişiklik vb) olmadığı sürece ani artış ve azalmalar beklenmemektedir. Ancak, özellikle kanser kayıtçılığına yeni başlayan merkezlerde insidans hızlarının toplum dinamiklerini yakalaması zaman almaktadır. Bu nedenle kanser kayıt merkezlerinde sağlıklı kanser kayıtçılığı için süreklilik önem arz etmektedir [10].

3. Geçerlilik

Toplanan verilerin gerçekte olduğu durumu yansıtmasıdır. Veri tabanı üzerinden geçerlilik kontrolü iki şekilde yapılabilmektedir:

- Eksik bilgi sıklığının belirlenmesi
- Tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi

Bu yöntemlerden “tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi”ne göre, histolojik doğrulaması olan tanı sıklığı ile geçerlilik arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur [11].

1.3.Kanser Kayıt Sisteminde Güvenilirlik ve Kalite Kontrol Değerlendirmeleri

Türkiye’de kanser kayıt sisteminde kalite kontrolü ve bilgi güvenilirliği IARC’ın belirlediği yöntemlerle yapılmaktadır. Hâlihazırda Türkiye’nin %50,3’sini temsil eden 14 ilden elde edilen verilerin güvenle kullanabilmesi amacıyla bu illerde de veri güvenilirliği ve kalite kontrol sistemi işletilmeye başlanmıştır. İzmir, Antalya, Ankara, Bursa, Samsun, Trabzon, Eskişehir, Edirne, Erzurum, Gaziantep, Malatya, İstanbul, Mersin, Kocaeli illeri, veri güvenilirlik ve kalite kontrol sisteminin IARC kriterlerine göre detaylı yapıldığı illerdir.

Bu iller düzenli olarak Kanser Daire Başkanlığına inceleme ve değerlendirme raporu göndermektedir. Bu raporların içeriğinde kanser kayıt merkezinin genel durumu, personel, veri, fiziksel koşulları da yer almaktadır. Yine sözü edilen raporlarda kanser kayıtçılığı kontrol çalışmalarıyla ilgili veri analizleri de bulunmaktadır. Kanser kayıt merkezlerinde veriler 5 temel başlık altında değerlendirilmektedir:

1. Veri kaynaklarının kapsama alanının yeterliliği (completeness of cover)
2. Kaynaklardan gelen olguların ayrıntılarının tam olup olmadığı (completeness of detail)
3. Ayrıntıların güvenilirliği ve doğruluğu (accuracy of detail)
4. Veri kodlamanın doğruluğu (accuracy of reporting)
5. Verilerin ve veri kaynaklarının doğru yorumlanması ve değerlendirilmesi (accuracy of interpretation).

Aktif kayıt sistemine son yıllarda katılan illerin de değerlendirmeleri yapılmakta, yeterli kaliteye ulaşan illerin rapora dâhil edilme çalışmaları sürdürülmektedir.

Bu illerin kalite standartlarına uygunlukları majör ve minör hataların var olup olmamasına göre değerlendirilir.

- Major tutarsızlıklar değerlendirme süreci:
 1. Cinsiyet ve tümör yeri arasındaki tutarsızlıklar
 2. Histoloji ve tümör yerleri arasındaki tutarsızlıklar
 3. Tanı tarihi ve doğum tarihi arasındaki tutarsızlıklar
 4. Son kontrol tarihi ve tanı tarihi arasındaki tutarsızlıklar
 5. Hayati durum ile tanı tarihi ve son kontrol tarihi arasındaki tutarsızlıklar
 6. Histoloji ve tanı yöntemi arasındaki tutarsızlıklar
 7. Davranış kodları arasındaki tutarsızlıklar
- Minor tutarsızlıklar değerlendirme süreci:
 1. Tanı tarihindeki sapmalarda kabul edilebilir zaman aralıkları değerlendirilir.

2. Tanı sırasındaki yaşı hesaplanmasında ve tanı tarihinin hesaplanmasında yılın devretmesinden kaynaklı ay hataları değerlendirilir. Hastanın doğum tarihinin bilinmesine karşın ay/gün olarak bilinmemesinden kaynaklı yaş hataları düzeltilir.
3. Doğum yeri ve adres kodlaması yapılırken il bazında kaydın doğru yapılması fakat ilçe, köy, kaza vs kaydında oluşabilecek hatalar değerlendirilir.
4. Tanı sırasındaki özet evre (SEER) değerlendirilir.

Kayıt merkezlerindeki dosya arşivleme sistemi kontrol edilerek verilerin tekrar bulunabilirliği, veri kaçağı ve duplikasyonların tespitine uygunluğu değerlendirilir. Veriler arşivden bulunarak tüm dosyalar incelenir, verilerin güvenilirliği değerlendirilir ve merkeze rapor edilir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye’de Kanser Kayıtlılığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. Ankara, 2011.s.12
2. Bray F, Znaor A, Cueva P, et al. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration In Low- And Middle-Income Settings. IARC Technical Publication No. 43. International Agency for Research on Cancer. France,2015. p. vii-3. <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Technical-Publications/Planning-And-Developing-Population-Based-Cancer-Registration-In-Low--And-Middle-Income-Settings-2014> Erişim Tarihi: 08.06.2018)
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home> Erişim Tarihi:26.08.2019
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Dairesi Başkanlığı, 2017 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu
5. Kanser Dairesi Başkanlığı. Tiroit Kanseri, Dünyada ve Türkiye’de Tiroit Kanseri. Rapor No:5, Ankara, 2012.
6. Curado. M. P., Edwards, B., Shin. et al.eds (2007) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX.IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC
7. Forman D, Bray F, Steliarova-Foucher E, et al (2012). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. Erişim Adresi: <http://ci5.iarc.fr/CI5-X/ci5-X.htm> Erişim Tarihi:10.01.2013.

8. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. <http://ci5.iarc.fr/CI5-XI/Default.aspx> Erişim Tarihi: 28.02.2018
9. Allemani C, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. The Lancet. Published online January 30, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3) (Erişim tarihi: 08.02.2018)
10. Anton-Culver H, Young JL Jr (eds). MECC Kanser Kayıt Merkezleri için Standart İşletim Prosedürleri. Çeviri Ed: Eser S, Yakut İC, Özalan S, Karakılın H. Ankara, Aralık 2008.
11. Young JL Jr, Ward KC (eds). Kanser Kayıtılığında Standartlar İçin El Kitabı. Çeviri Ed: Eser S, Ozalan S. Ankara, 2013.

BÖLÜM 2

TÜRKİYEDE EN SIK GÖRÜLEN ERİŞKİN VE ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSER TÜRLERİ

2.1.Trakea, Bronş ve Akciğer Kanseri

Trakea Tümörleri

Trakea kaynaklı tümörler oldukça nadir gözlenir. Yıllık insidans yüz binde 0,1 olarak bildirilmiştir, trakeal kanserler tüm malign tümörlerin %0,5'inden daha azdır [1]. Raporlanan geniş bir seride 31 yıllık bir süreçte 578 olgu bildirilmiştir. Bu seride ortalama yaş 63 ve olguların %56'sının erkek olduğu bildirilmiştir [2].

Trakeal tümörlerin büyük bir bölümü primerden daha çok akciğer, özofagus, larinks veya tiroid tümörlerinin direk invazyonundan kaynaklanmaktadır. Nadiren meme, kolon, böbrek ve melanomanın hematojen trakea metastazı olabilir.

Primer trakea tümörlerinin 2/3'ü skuamoz hücreli karsinom, ikinci en sık tümörü ise adenoid kistik karsinom olup, tüm olguların %10-15'ini oluşturmaktadır. Daha nadir primer trakeal tümörler ise; mukoepidermoid karsinom, skuamoz hücreli dışı bronkojenik karsinomlar, sarkomlar, karsinoid tümörler, pleomorfik adenomlar ve daha nadir gözlenen tümörlerdir [3, 4].

Primer trakeal malign tümörler içerisinde en sık rastlanan tür olan skuamoz hücreli karsinom %10 oranında multifokal başlangıç gösterebilir. Genellikle başlangıçta intraluminal nodül olarak gözlenir, ardından mediastinal direk invazyon ve lenf metastazı oluşturabilir. Trakeal stenoz ve trakeoözofagial fistüle neden olabilir [1].

Daha nadir izlenen adenoid kistik karsinom, diğer adıyla silendiroma histolojik olarak tükrük bezi kaynaklı adenoid kistik karsinomaya benzer. Trakeobronşiyal ağacın iyi diferansiye, yavaş büyüme özelliği gösteren tümörüdür. Tipik olarak polipoid büyüme özelliği göstermekle birlikte üzerinde bulunduğu kıkırdak yapıya invazyon gözlenebilir, perinöral ve vasküler yapılar boyunca invazyon sık gözlenen özelliğidir (5, 6).

Mukoepidermoid karsinom (MEK); tükrük bezi kaynaklı MEK ile benzerlik gösterir. Histopatolojik olarak skuamoz hücreler, müsin salgılayan hücreler ve intermediyer hücreleri içerir [5, 7]. Mukoepidermoid karsinom trakeadan daha fazla bronşiyal gland ve santral hava yollarında yerleşir. Morfolojik olarak düşük ve yüksek dereceli türleri vardır [5].

Klinik

Trakeal tümörlerde semptomlar, lümen çapında %50 daralma oluşuncaya kadar ortaya çıkmaz. Semptomlar tümörün histolojik tipine ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişir. Skuamoz hücreli karsinomlar sıklıkla mukozal irritasyon ve ülserasyona bağlı olarak hemoptizi yakınmasına neden olur. Yaşamın 6, 7. dekatında, sıklıkla sigara içenlerde, kimi zaman ses kısıklığı ve disfaji ile birlikte gözlenir [8].

Adenoid kistik karsinomlar sıklıkla hırıltılı solunum, efor dispnesi ve daha nadir hemoptiziye neden olabilir. Daha çok kadın ve sigara içmeyen bireylerde gözlenir. Mukoepidermoid karsinom gibi düşük dereceli tümörler tanıdan önce yıllarca asemptomatik kalabilir. Trakeal tümörlerin %18-28'inde başlangıçta göğüs radyografisinde lezyon tespit edilir [9].

Tanı ve Evreleme

Hastalığın semptomları sıklıkla astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pnömoni gibi klinik tablolar ile karışabileceğinden, tanısı sıklıkla gecikir. Düz akciğer grafisinde sıklıkla patoloji yoktur ve hastalar sıklıkla tomografik bulgular ile tedavi için yönlendirilir. Tomografide trakeada polipoid lezyon, fokal stenoz, egsantrik daralma veya çepeçevre duvar kalınlaşması gösterilir. Bundan sonraki aşamada tümörün histolojik tipini, yaygınlığını, cerrahiye uygunluğunu değerlendirmek için fiberoptik bronkoskopi ve biyopsi uygun yaklaşımdır (Resim 1). Pozitron emisyon tomografi (PET)/Bilgisayarlı tomografi (BT) tümörün evrelemesinde, benign etyoloji ile ayırımında önemli bir yaklaşımdır [10].

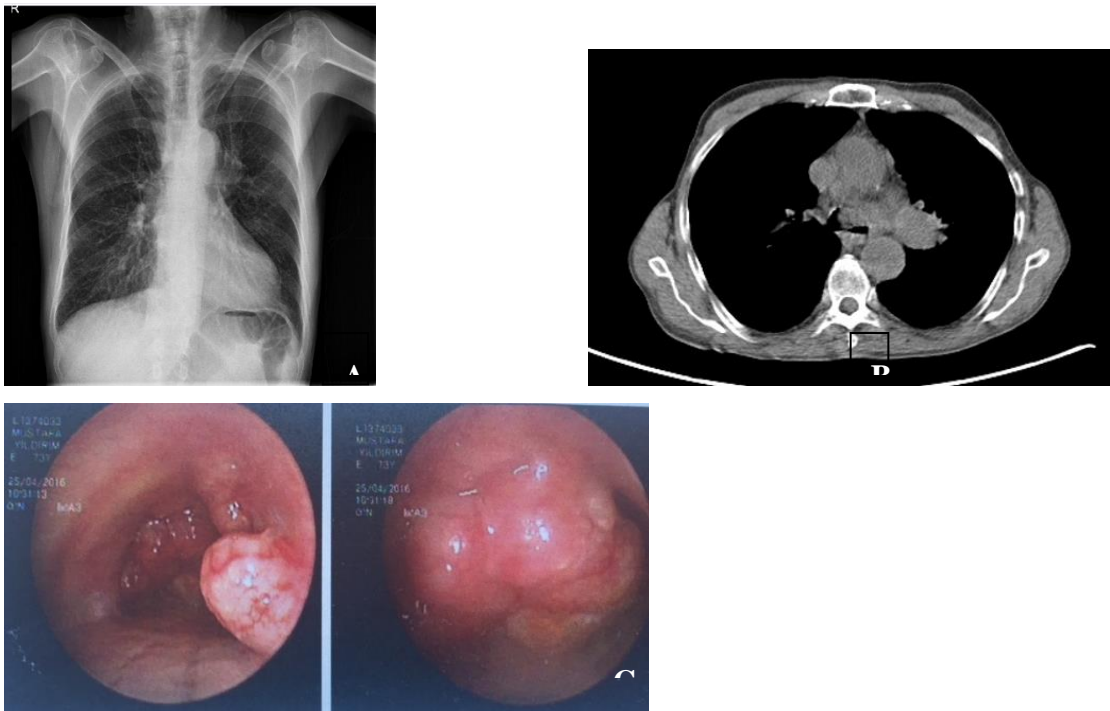
Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanı tarafından önerilen bir evreleme sistemi bazı araştırmacılar tarafından önerilmekle birlikte trakeal tümörlerin evrelemesinde belirlenmiş bir evreleme sistemi yoktur [11]. Tanımlanmış olan evreleme sistemi az sayıda hasta içermesi, farklı histolojik tümörleri içermesi nedeniyle sağ kalım öngörü değeri düşüktür.

Tedavi

Primer malign tümörlerde, uygun olgularda cerrahi rezeksiyon seçkin tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi yaklaşımda maksimum rezeke edilebilecek trakea uzunluğu 5 cm olarak bildirilmektedir. Sanal, multidedektör BT ve fiberoptik bronkoskopi, hastalığın

yaygınlığını ve rezeksiyona uygunluğunu değerlendirmek için uygun yöntemlerdir. Rijid bronkoskopi ile sınırlı rezeksiyon ve/veya stent uygulanımı cerrahi öncesi hazırlık amaçlı uygun yöntemler olabilir [12].

Cerrahi sınırı pozitif hastalar ve cerrahiye uygun olmayan lokalize olgularda kemoradyoterapi seçkin yaklaşımdır. Metastatik skuamöz hücreli karsinomlu olgularda sistemik tedavi uygun yaklaşım olabilir. Adenoid kistik karsinomlu olgularda kemoterapinin hastalığın doğal seyrini değiştirdiğine dair kanıt yoktur. Bu nedenle asemptomatik olgularda gözlem önerilmekte, hasta asemptomatik ise palyatif radyoterapi ve/veya kemoterapi için değerlendirilebilir [13, 14].



Resim 1: Trakeal skuamöz hücreli karsinom A: Olgunun postero-anterior grafisi, B: Olguya ait bilgisayarlı tomografi görünümü C: Olguya ait lezyonun bronkoskopik görünümü. Kliniğimiz arşivinden kullanılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Nouraei SM, Middleton SE, Nouraei SA, et al. Management and prognosis of primary tracheal cancer: a national analysis. Laryngoscope. 2014 Jan;124[1]:145-50.
2. [Urdaneta AI, Yu JB, Wilson LD. Population based cancer registry analysis of primary tracheal carcinoma. Am J Clin Oncol 2011; 34:32-7.](#)

3. [Macchiarini P. Primary tracheal tumours. Lancet Oncol 2006; 7:83.](#)
4. [Ahn Y, Chang H, Lim YS, et al. Primary tracheal tumors: review of 37 cases. J Thorac Oncol 2009; 4:635.](#)
5. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. of the Lung, Pleura, Thymoma, and Heart. In: World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics, IARC Presee, Lyon, France 2004.
6. [Dean CW, Speckman JM, Russo JJ. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: adenoid cystic carcinoma of the trachea. Radiographics 2011; 31:1443-7.](#)
7. [Molina JR, Aubry MC, Lewis JE, et al. Primary salivary gland-type lung cancer: spectrum of clinical presentation, histopathologic and prognostic factors. Cancer 2007; 110:2253.](#)
8. [Sherani K, Vakil A, Dodhia C, Fein A. Malignant tracheal tumors: a review of current diagnostic and management strategies. Curr Opin Pulm Med 2015; 21:322-6.](#)
9. Wu CC, Shepard JA. Tracheal and airway neoplasms. Semin Roentgenol 2013; 48:354-64.
10. [Park CM, Goo JM, Lee HJ, et al. Tumors in the tracheobronchial tree: CT and FDG PET features. Radiographics 2009; 29:55-71.](#)
11. [Bhattacharyya N. Contemporary staging and prognosis for primary tracheal malignancies: a population-based analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 131:639-42.](#)
12. [Honings J, Gaissert HA, Verhagen AF, et al. Undertreatment of tracheal carcinoma: multidisciplinary audit of epidemiologic data. Ann Surg Oncol 2009; 16:246-53.](#)
13. [Gaissert HA, Grillo HC, Shadmehr MB, et al. Long-term survival after resection of primary adenoid cystic and squamous cell carcinoma of the trachea and carina. Ann Thorac Surg 2004; 78:1889-96.](#)
14. [Laurie SA, Ho AL, Fury MG, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. Lancet Oncol 2011; 12:81524.](#)

Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri, tüm Dünya’da kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün 2018 yılı verilerine göre tüm Dünya’da 2,09 milyon hasta akciğer kanseri tanısı almıştır, bu rakam tüm kanserlerin %11,6’sını oluşturmaktadır. Yine aynı yıl için bu hastalığa bağlı ölüm sayısı 1,76 milyon olarak bildirilmiştir ve kansere bağlı ölümlerin %18,4 ile en büyük bölümünü oluşturmaktadır [1]. Belirtilen rakamlar 2012 için

bildirilen yıllık 1,8 milyon olgu ve 1,6 milyon hastalığa bağlı ölüm rakamlarına göre oldukça yüksektir [2]. Akciğer kanseri tüm Dünya verilerine bakıldığında erkeklerde en sık görülen ve en çok ölüme neden olan kanser türüdür, kadınlarda ise meme ve kolorektal kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta görülmekte, kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedeni olmaktadır [3]. Ülkelere göre epidemiyolojik farklılıklar mevcuttur. Akciğer kanseri gelişimine neden olan en önemli risk faktörü sigaradır. Sigara ile iyi mücadele eden gelişmiş ülkelerde, erkeklerde dünya ortalamasının altında, kadınlarda dünya ortalamasının üstünde sorun oluşturur. Örneğin ABD’de görülme sıklığında erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra 2. sıradadır. Ölüm nedeni olarak ise her iki cinste birinci sırada yer almaktadır [4]. Akciğer kanserinde global yük artmakta ve bu artış erkek popülasyonda daha belirgin olmakla birlikte kadınlarda akciğer kanser insidansında artış bildirilmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında akciğer kanser insidansı ve demografik verileri arasında belirgin farklılıklar gözlenmektedir [5]. Gelişmekte olan Çin, Endonezya, Doğu Avrupa, Kuzey ve Doğu Afrika’da bildirilen sigara içme prevalansında artışa paralel olarak akciğer kanser insidansında artış beklenmektedir [4, 6]. Tüm Dünya’da en yüksek sigara içme oranları gelişmekte olan ülkelere bildirilmektedir ve akciğer kanserine bağlı ölümlerin yarısından fazlası da bu bölgelerde meydana gelmektedir [5].

Kadınlarda meme kanseri kanser ilişkili ölümlerin başlıca nedeni olmakla birlikte Kuzey Amerika, Güney/Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda’da akciğer kanseri, kanser mortalitesinde ilk sırayı almaktadır. Yüksek mortalite oranları yüksek sigara kullanım oranlarını yansıtmaktadır [5, 6].

Ülkeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte DSÖ verilerine göre tüm Dünya’da erkeklerin %48’i, kadınların ise %10’u sigara içmektedir [7]. Gelişmekte olan ülkelere, gelişmiş ülkelere göre, kadınlarda sigara prevalansı daha düşüktür, bu ülkelerde akciğer kanseri gelişiminde tütün dışı faktörler önemli rol oynamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan çalışmalarda, kadın ve erkeklerde sigara prevalansında 1965’den beri stabil bir düşme olduğu ortaya konmuştur, bu eğilim devam ederse 2045 yılında kadınlarda akciğer kanser mortalitesinin erkekleri geçmesi beklenmektedir [8].

Ülkemizde toplam 14 ili içerecek ve nüfusun %50,2’sini kapsayacak şekilde kanser kayıtçılığı yapılmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı’nın bu veriler üzerinden yaptığı çalışmada

Türkiye’de ülke genelinde akciğer kanseri erkeklerde en sık kanser türü olarak görülmekte, kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal kanserlerinden sonra dördüncü sırada yer almaktadır. (Şekil 1, 2) [9]. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2018 raporuna göre ülkemizde yılda 34.703 (%16,5) yeni akciğer kanseri tanısı vardır. Bildirilen sayı erkeklerde 29.405 (%24,7), kadınlarda ise 5.298 (%5,8) dir [10].

Moleküler Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri ve Japonyada yürütülen 2 büyük genom çalışmasının (The Cancer Genome Atlas (TCGA) çalışması ve Japan Molecular Epidemiology for lung cancer (JME) çalışması) moleküler epidemiyolojik verilerine göre; adenokanserli olgularda EGFR mutasyonu oranı Asyalılarda beyaz ırktan daha yüksektir. Diğer mutasyonlar ise beyaz ırkta daha yüksek oranda bulunmuştur. Mutasyon oranları beyaz ırkta ve Asyalılarda sırasıyla; EGFR: %14,6 ve %51,1, KRAS: %32,9 ve %9,3, TP53: %45,2 ve %20,7, BRAF: %9,6 ve %1,3, PIK3CA: %5,9 ve %2,6, KEAP1: %17,8 ve %0,5, NF1: %10,9 ve %0,5, STK11: %17,8 ve %0,7, RBM10: %8,7 ve %0,1, MET: %7,8 ve %0,1 olarak bildirilmiştir. Skuamoz kanserli olgularda beyazlarda tüm mutasyon oranları daha yüksektir. Beyaz ırk ve Asyalılar için sırasıyla; TP53: %81,2 ve %49,1, PIK3CA: %14,5 ve 6,8, KEAP1: %12,7 ve %0,9 ve NFE2L2: %15,8 ve %13,6 oranlarındadır [11].

Akciğer Kanseri Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Korunma

Akciğer kanseri etiyojisini konu alan çok sayıda çalışmada çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir.

Tütün ve Tütün Ürünleri

Akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörü; sigaradır. Sigara dumanının içerdiği 4000’den fazla kimyasal madde arasında 50 kadarının kanserojen etkiye sahip olduğu bilinmektedir [12]. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, N-Nitrozaminler, benzen, vinil klorid, arsenik ve krom gibi organik ve inorganik bileşenler sigara dumanında bulunan başlıca kanserojenlerdir. Ayrıca radon ve yıkım ürünleri olan bismut ve polonyum gibi radyoaktif materyal de sigara dumanında mevcuttur.

Sigara içen bireylerde akciğer kanserine yakalanma rölatif riski sigara içmeyenlere oranla 10-30 kat daha fazladır. Sigara içmeyen bir bireyin ömür boyu akciğer kanserine yakalanma kümülatif riski %1’den az, ağır sigara içen bireylerin kümülatif akciğer kanseri

geliştirme riski %30 olarak bildirilmiştir. Sigara içen her altı kişiden biri akciğer kanserine yakalanmaktadır. Akciğer kanser riski, günlük tüketilen sigara miktarı, sigaraya başlama yaşı, inhalasyon derinliği, içilen sigaranın katran ve nikotin içeriği ve fiziksel özellikleri ile ilişkilidir [13]. Sigara tüketim düzeyini belirlemede kullanılan başlıca gösterge; sigara içme sıklığıdır. Güncel kullanımda olan sigaralar daha az katran ve nikotin içermekte, bu nedenle içen bireyler inhalasyon sayı ve sıklığını artırmaktadır. Derin inhalasyon periferik epitelin karsinojenlerden etkilenmesine neden olmakta, akciğer adenokanser gelişimini indüklemektedir [14]. Akciğer kanserlerinin %80'i sigara içenlerde oluşsa da tüm sigara içenlerin %20'sinde akciğer kanseri gelişmektedir. Bu değişkenlik olasılıkla çevresel ve diğer genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır [5]. Sigara kullanımının zararlı etkisi sadece sigarayı içen kişinin zararlanması ile sınırlı kalmamaktadır, sigara içmediği halde sigara dumanını soluyan kişilerde de akciğer kanseri riski yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanserli olguların %10-15'i nin hiç sigara içmemiş kişilerde görüldüğü bildirilmiştir [15].

Çevresel ve Mesleki Risk Faktörleri

Yaşanılan çevrede ve iş ortamında karşılaşılan bazı kimyasal maddeler ve fiziksel etmenler akciğer kanserine neden olabilir. Bu maddeler içerisinde üzerinde en çok çalışılmış olan madde asbesttir. Ülkemizde kırsal alanda çevresel asbest maruziyeti önemli bir sorun oluşturmaktadır. Asbest maruziyeti akciğer kanserinin yanı sıra, akciğer zarının malign tümörü olan mezotelyomaya neden olabilmektedir, ayrıca larinks kanseri ile ilişkisi de ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda asbest maruziyetinin akciğer kanser riskini 5,2 kat, sigara maruziyetinin 10,3 kat, her ikisinin birlikte 28,4 kat artırdığı ortaya konmuştur. [16, 17].

Radon, kimyasal olarak tepkimeye girmeyen renksiz, kokusuz bir gazdır. İnsanlar; yaşam standartlarına, yaşadıkları ortamların fiziksel özelliklerine, coğrafi ve jeolojik şartların değişimine bağlı olarak ortalama 2,8 mSV'lik yıllık doza maruz kalmaktadır.

Radonun reaktivitesi zayıftır, bu nedenle inhale edildiğinde dokulara kimyasal olarak bağlanmaz Radon bozunma ürünleri, toz ve parçacıklara tutunarak radyoaktif aerosoller oluştururlar, bu yolla taşınarak solunum yoluyla alınırlar. Akciğerin dokularına nüfus eden radyoaktif partiküller akciğerde hasara neden olur. Radyasyonun en büyük etkisi yaşayan organizmanın genetik materyali olan DNA da mutasyona neden olmasıdır [18]. İç ve dış

ortam hava kirliliği, içme suyu arsenik kontaminasyonu, mesleki olarak metal maruziyetleri de akciğer kanser etyolojisinde yer almaktadır. Ev içi hava kirliliğinin diğer bir nedeni yemek pişirirken açığa çıkan dumandır. Özellikle uzak doğu mutfağı yemek stili yani kapaksız wog tavası ile yüksek ısıda pişirme şeklinin risk oluşturduğu, uzak doğulu ev kadınlarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [5].

Özellikle endüstrinin yoğun olduğu ve trafiğin kalabalık olduğu yerleşim yerlerinde oluşan kentsel hava kirliliğinin ve iç mekanlarda meydana kapalı ortam hava kirliliğinin akciğer kanseri meydana gelmesinde etkisi vardır [19]. Dizel atıklar, içeriğindeki benzen, formaldehit ve 1,3-butadien ile karsinogenik özelliktedir. Özellikle taşımacılık sektöründe dizel atıklara mesleksi maruziyetin akciğer kanseri rölatif riskinde %30-50 artışa neden olduğu gösterilmiştir [20].

Ailevi, genetik faktörler

Birinci derece yakınlarında akciğer kanseri öyküsü olanlarda akciğer kanseri riski yüksektir. Bununla birlikte akciğer kanseri oluşumunda kesin bir genetik geçiş söz konusu değildir. Aile bireylerinde kanser riskinin yüksek olmasında, kişilerin aynı ortamda yaşamış olmasının ve benzer alışkanlıklara sahip olmasının da rolü olabilir [19].

Diğer faktörler

Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, interstisyel akciğer hastalıkları, geçirilmiş akciğer tüberkülozu, α 1 antitripsin eksikliği bulunan olgularda akciğer kanser riskinin arttığı ortaya konmuştur. Ayrıca Klamidya, Human Papilloma Virus (HPV), Human Immunodeficiency Virus (HIV) ve tüberküloz infeksiyonlarının akciğer kanserine yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir [5].

Akciğer kanseri eğitim düzeyi düşük olan kişilerde, alt sosyoekonomik sınıflardaki kişilerde, zencilerde daha sık görülmektedir. Ancak kanserin fazla oluşunun bu gruptaki kişilerde diğer risk faktörlerinin de sık olması ile ilişkili olması söz konusu olabilir.

Kırmızı et, mandıra ürünleri, doymuş yağ ve lipid içeriği yüksek diyetin akciğer kanser riskini artırdığını gösterilmiştir [21]. Sebze ve meyve tüketiminin antioksidan etki nedeni ile kanser bakımından koruyucu etkisi söz konusudur [22]. Dolayısı ile yeterli miktarda sebze ve meyve tüketmeyenlerin riski yüksek olabilir.

Fizik aktivitenin akciğer kanser riskini azalttığı yönünde bilimsel kanıtlar mevcuttur [23]. Sonuç olarak tütün ve tütün ürünlerinin kullanılmadığı, sağlıklı diyet alışkanlığı, aktif yaşam tarzı ile yeterli kardiyorespiratuvar kapasitenin sağlandığı sağlıklı yaşam tarzı kanser riski, özellikle de akciğer kanser riskini azaltacaktır [24].

Üzerinde çok fazla sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte, günümüzde akciğer kanseri kemoprevensiyonunda etkin ilaç tedavisi mevcut değildir [5].

Akciğer kanseri gelişiminde başlıca risk faktörü sigaradır ve sigaranın bırakılması akciğer kanserinden başlıca korunma yöntemidir. Etkin sigara bırakma programlarının uygulandığı ülkelerde akciğer kanserinin geleneksel modeli değişmekte, sigara içmeyen bireylerde görülen tüm kanserlerin %25'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır. Gelecekte önleyici çabalar ve araştırmalar sigaranın yanı sıra, sigara dışı olası risk faktörlerine yönelecektir. Tütün ve tütün ürünlerinden uzak durmanın yanı sıra sağlıklı kiloda kalmak, sağlıklı beslenmek, fizik aktivitede artış gibi sağlıklı yaşam önerileri akciğer kanserinden korunmada da önem taşımaktadır. Halk sağlığını korumaya yönelik önlemler; sigara karşıtı programların uygulanması, çevresel tütün maruziyetinin önlenmesi, çalışan sağlığına yönelik olarak çevresel karsinogen maruziyetinin önlenmesi, temiz hava sağlamaya yönelik önlemler akciğer kanser riskini azaltma konusunda atılması gereken etkin adımlardır. Hastalığın genetik özellikleri ve karsinogenezin moleküler temeline yönelik olarak yapılacak ileri çalışmalar, etkin önleyici çabaların temelini oluşturacaktır.

Akciğer Kanseri için Tarama Programları

Akciğer kanserli hastalara genellikle hastalığın ileri evrelerinde tanı konduğundan sağ kalım oranları düşüktür, beş yıllık sağ kalım %18 olarak bildirilmektedir. Hastalığın erken evrelerinde, etkin bir tedavi yaklaşımı ile beş yıllık sağ kalım oranları %80'lere çıkabilmektedir [4]. Akciğer kanser taramalarında amaç, akciğer kanseri için risk taşıyan bireyleri belirleyerek, hastalığı tedavi edilebilir, erken evrede tespit ederek, etkin tedavi yaklaşımlarını uygulamaktır [25]. Akciğer kanserinde bugün için etkinliği gösterilmiş tek yöntem düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile yıllık taramadır. Bu yöntemin akciğer kanseri mortalitesini azalttığı ilk kez 2011 yılında gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 53.454 olgu üzerinde yapılan, çok merkezli ulusal tarama çalışması "National Lung Cancer Screening Trial- NLST" de akciğer kanserine bağlı mortalite, kontrol grubuna göre %20 daha düşük bulunmuştur [26]. Geniş kapsamlı olmayan Avrupa çalışmaları DDBT

açısından negatif sonuçlandığından, DDBT tarama Avrupa’da tarama yöntemi olarak kabul görmemiştir. En büyük Avrupa çalışması olan Hollanda-Belçika ortak projesi NELSON çalışmasında 15822 katılımcı çalışmaya alınmış, diğer çalışmalardan farklı olarak tespit edilen nodülün volümetrik analizi de yapılmıştır. Bu çalışmada DDBT ile taramanın erkeklerde mortaliteyi %26 oranında azalttığı gösterilmiştir [27]. Pozitif sonuçlanan NELSON çalışması sonrası kullanma eğilimi giderek artmakla birlikte, dünyada birçok ülkede ve ülkemizde DDBT henüz kitle tarama yöntemi olarak uygulamaya girmemiştir. En uygun risk grubu ve en uygun yöntemin belirsizliği, yüksek yalancı pozitif sonuçlar, pozitif tarama saptanan olgunun yönetimindeki güçlükler, aşırı tanı, radyasyon riski gibi netlik kazanmamış sorunlar DDBT taramanın yaygınlaşmamasının en önemli nedenleridir. En büyük sorun olan yalancı pozitifliği azaltmak için DDBT’nin biyobelirteçlerle kombine edilmesine yönelik çalışmalar sürmekte ve ümit vadetmektedir [28].

Akciğer kanser histopatolojik alt tipleri

Akciğer kanseri tanımı, hava yolları ve pulmoner parankimden kaynaklanan maligniteleri kapsamaktadır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %95’i küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) oluşturmaktadır. Akciğer kanserinin sınıflaması, hastalığın alt tiplerini ve alt tiplerinin histopatolojik tanı kriterlerini ortaya koyarak ortak bir dil kullanmamızı, sonuçta daha iyi bir akciğer kanser yönetimi yapılmasını sağlar. Akciğer kanseri için histopatolojik sınıflamanın kullanılması klinisyen ve patologlar için uluslararası bir standart sağlarken, tedavi planı yapmaya, tedavi sonrası klinik seyri takip etmeye olanak sağlar.

Akciğer kanseri histopatolojik sınıflamasına tarihsel süreç içerisinde gelişmeler doğrultusunda çok sayıda revizyon yapılmış. Son güncelleme 2015 yılında yayınlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2015 yılında güncellemiş olduğu, akciğer kanserlerinin histopatolojik sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir [29, 30].

Ülkemizde en sık görülen KHDAK alt tipi, %47,1 ile adenokarsinomdur. Türkiye Birleşik Veri Tabanı doğrultusunda toraks kanserlerinin histolojik tiplerinin yüzde dağılımı Tablo 2’de verilmiştir [9].

Akciğer Kanserinde Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserli hastalarda semptomlar, kilo kaybı, halsizlik gibi nonspesifik, primer tümörün intratorasik yayımına bağlı, paraneoplastik veya uzak metastaza bağlı semptomlar olabilir [31]. Hastalık erken evrede asemptomatik olabilir. primer tümör ile ilişkili semptomlar; öksürük, dispne, hemoptizi ve göğüste rahatsızlık hissidir. Endobronşiyal Lezyon veya postobstrüktif pnömoniden kaynaklanan ısrarcı öksürük ve dispne akciğer malignitelerinin en sık semtomudur. Kimi zaman hışırtılı solunum ve stridorun da eşlik edebildiği bu semptomlar olguların %60-75'inde mevcuttur. Hemoptizi tabloya eşlik edebilir, nadiren masif niteliklidir [32].

Hastaların %40'ında semptomlar tümörün veya lenfatik yayılımının intratorasik sinirler, göğüs duvarı, plevra, vasküler yapılar ve/veya organlara yayılımı ile ilişkilidir [31-33]. Rekürren laringeal sinir paralizi sol yerleşimli tümörlerde siktir ve ses kısıklığına neden olur. Sağ yerleşimli rekürren sinir paralizi sağda sinirin torasik kavitede seyri kısa olduğundan nadir görülür. Tümörün mediasten tutulumuna bağlı olarak frenik sinir paralizi ortaya çıkabilir, tek taraflı diyafragma yüksekliği ile sonuçlanır [31].

Süperior sulkus tümörleri kimi zaman Pancoast sendromunun tüm klasik bulguları ile kimi zaman da birkaç semptomu ile ortaya çıkar. Pancoast sendromu: tümörün brakial plexus, kot ve vertebra tutulumuna bağlı omuz, kol ve sırt ağrısı, horner sendromu (tek taraflı miyozis, ptozis, enoftalmus ve terleme kaybı) ve C8-T1 sinir kökü dağılımında sempatik zincir ve stellat ganglion tutulumuna bağlı kol ve elde kas zayıflığı, ağrı ve parestezinin oluşturduğu klinik tablodur [31].

Göğüs duvarı invazyonu, kosta destrüksiyonu veya ağırlı yumuşak doku kitlesine neden olabilir. Plevral efüzyon primer tümörün direk yayılımı ile ilgili olabildiği gibi tümörün indirek etkileri ile de paramalign sıvı olarak ortaya çıkabilir, dispne ve göğüs ağrısı bu nedenle gelişebilir [31-33].

Akciğer kanseri kimi zaman klinik olarak nefes darlığı, baş ağrısı, görme bulanıklığı, baş dönmesi, dalgınlık yakınması ile gelen hastada kol, boyun, göğüs üst bölümünde ödem ve venöz distansiyon ile karakterli süperiyor vena kava sendromu ile ortaya çıkabilir [32].

Akciğer kanseri en sık lenf bezleri, karaciğer, adrenal bezler, kemik, beyin ve plevraya metastaz yapar. Sinir sistemi tutulumu en sık intrakranial metastaz ile ortaya çıkar ancak nörolojik semptomlar paraneoplastik sendromlar ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Semptomatik beyin metastazı ile baş vuran hastaların %70'inde primer odağın akciğer olduğu bildirilmiştir [31-33].

Akciğer Kanseri Tanı ve Evreleme

Akciğer kanserli hasta yaklaşımında, tüm diğer kanserlerde olduğu gibi evreleme, etkin tedavi yaklaşımını planlamak ve uygulamak, tedavi sonrası uygulanacak tedavi-takip yöntemini belirlemek, prognozu tahmin etmek için temel öneme sahiptir. Akciğer kanserinde TNM evrelemesi kullanılmaktadır. Bu sistemde T faktörü; tümör boyutu, lokal invazyonu ve tümör ile ilişkili nodülleri içeren tümöre özgü özellikleri, N; lenf bezi tutulumunu, M ise uzak metastazı tanımlamaktadır. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından organize edilen akciğer kanser evrelemesinin sekizinci versiyonu Ocak 2017'de yürürlüğe girmiştir. Tablo 3'te T tanımlayıcı özellikleri, Tablo 4'te ise 8. Evreleme Sistemi verilmiştir [34, 35].

Türkiye verilerine göre KHDAK'nın evrelere göre dağılımı Şekil 3'te verilmiştir, ülkemizde olguların %84,5'i lokal ileri-ileri evrede tanı almaktadır [9].

Küçük hücreli akciğer kanserinde de (KHAK) TNM evrelemesinin kullanılması önerilmektedir. Klinik pratik uygulamada kullanılmakta olan 'sınırlı' ve 'yaygın' tanımlamaları özellikle klinik araştırma sürecine dahil edilen hastalar için uygun değildir [34, 35]..

Bugün için akciğer kanserli bir hastanın başlangıç değerlendirmesinde evreleme için, tüm vücut PET-BT (pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi), kontrastlı beyin MR (manyetik rezonans görüntüleme) veya BT ile klinik evreleme yapılması önerilmektedir [33].

Akciğer kanserinin histopatolojik tanısı için seçkin örnek, rezeksiyon materyalidir. Bununla birlikte olguların ancak %20 kadarı primer cerrahi ile tedaviye uygun olmaktadır, geri kalan %80'lik bölümünde tanının küçük biyopsi örneği ile konması gereklidir. Küçük biyopsi örneği; hastalığın tanı ve evrelemesi için minimum işlem ile alınan,

immünohistokimya ve moleküler çalışma için yeterli, en az 1 mm³ dokudur [36]. Genetik konusunda gelişmeler, her geçen gün yeni moleküler testleri gündeme getirmekte, evre IIIB ve IV hastalarda tedavi gruplarının belirlenmesi için gerekli olan ‘yeterli doku’ daha fazla önem kazanmaktadır. Alınan doku morfolojik değerlendirme, immünohistokimya ve genetik belirteçlerin değerlendirilmesi için yeterli olmalıdır. İleri evre hasta grubunda değerlendirilmesi gereken belirteçler; tüm non skuamöz akciğer kanserli olgularda EGFR, ALK, ROS 1, bu belirteçlerin negatif bulunması durumunda, BRAF, MET, RET, ERB B2 (HER2), KRAS mutasyonu bakılması önerilmektedir [37].

Skuamöz hücreli karsinom varlığında, genetik değerlendirme klinisyen kararına bırakılmıştır. Sürücü mutasyonu olan hastada relaps gelişmesi durumunda EGFR mutant hastada T790M mutasyonu bakılması önerilmektedir.

Tanıya gitmek için seçilecek olan uygun yöntem; primer tümörün boyut ve lokalizasyonuna, mediastinal invazyonun radyolojik bulgularının olup olmamasına, klinik olarak şüphe edilen hücre alt tipine göre belirlenir [38].

Rehber önerilerine göre, radyografik ve klinik bulgular küçük hücreli akciğer kanserini (KHAK) düşündürüyorsa tanı için en kolay uygulanabilecek yöntem seçilmelidir. Söz konusu lezyon küçük hücreli dışı akciğer kanserini (KHDAK) düşündürüyorsa yaklaşım olası evre doğrultusunda belirlenir:

1-Şüpheli lezyonun evresi; T1a-cN0M0 (Evre I): T1a(mi), T1aN0M0, T1bN0M0, T1cN0M0 olgularda uzak metastaz şüphesi düşük olması nedeniyle, periferik yerleşimli <30 mm, mediastinal lenf bezi tutulumu ve uzak metastaz şüphesi taşımayan olgularda önerilen yaklaşım cerrahidir [39].

2- N2/N3 nodal tutulum riski orta olgular: Genel bir yaklaşım olarak, santral tümörlerde, N2 ve N3 tutulumu şüpheli hastalarda mediastinal evreleme önerilir. Klinik şüphe doğrultusunda mediastinal evreleme gereken lezyonlar; santral yerleşimli IA(T1aN0M0), EvreII (T2bN0M0, T3N0M0) veya T1N1M0, T2N1M0 olgulardır. Ayrıca küçük santral lezyon (<3cm), genç yaş, adenokarsinom histolojisi orta risk grubuna dahil edilmektedir [40].

Klinik olarak N1 söz konusu olduğunda ya da santral tümör varlığında N1 tutulum olasılığı yüksek olduğundan PET veya PET-BT de şüpheli N aktivitesi net olarak ayırt

edilemediğinden, yanlış negatiflik oranları %25 üzerindedir. T2 lezyonlar için preoperatif mediastinal evreleme tartışmalıdır ancak %10-15 okült metastaz riski taşımaktadır, bu nedenle pek çok merkezde uygulanmaktadır [41].

3- N2/N3 Nodal tutulum riski yüksek olgular:N2, N3 tutulum bölgelerinde boyutu 1 cm'nin üzerinde olan lenf bezleri, boyutuna bakılmaksızın PET-BT'de yüksek metabolik aktivite varsa veya lenf bezi tutulumu düşünülmesi de T4 (>7 cm) ve T3 (5-7 cm) olgularda N2/N3 tutulum riski yüksektir. Bu olgularda başlangıç biyopsi seçeneği bu lenf bezleri olmalıdır. Bu durumun iki istisnası vardır:

- Mediasteni infiltre eden, konglomere T4 lezyonlar; burada amaç sadece tanısal biyopsidir, Supraklavikuler veya skalen, aynı ya da karşı tarafta N3 düzeyinde tutulum varsa, biyopsi için mediasten yerine bu lenf bezleri tercih edilmelidir [42].

Tanı yönteminin seçimi: Santral yerleşimli lezyonlar

Son yıllarda endoskopik teknikler akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde en seçkin yöntemler olmuştur. Mediastinoskopiye göre mortalite, morbidite ve maliyet etkin olan bu yöntemler yüksek tanısal duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Fiberoptik Bronkoskopi

Nodal evreleme tedavi kararı ve seyrini etkilemeyecek ise santral lezyonu olan tüm hastaların fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile değerlendirilmesi gereklidir. Santral lezyon, ekzofitik endobronşiyal, submukozal yayım gösteren veya dıştan bası olarak izlenebilir. Akciğer kanseri şüpheli hastada endobronşiyal değerlendirme doku tanısına gitmenin yanı sıra, endobronşiyal girişimsel işlem gerekliliği konusunda da fikir verir. Santral lezyonların değerlendirilmesinde fiberoptik bronkoskopinin tanısal duyarlılığı %88 bulunmuştur. Gözlenen endobronşiyal lezyondan direk forseps biyopsi en sık kullanılan yöntem olmuş ve bu işlemin tanısal duyarlılığı da %74 olarak bildirilmiştir [43].

Bronkoskopinin tanısal verimliliğini artırmak, tümörün histopatolojik tanısını koymak ve genotipik değerlendirme için yeterli doku elde etmek için en az beş adet biyopsi alınması önerilmektedir. İşlem sırasında kriyobiyopsi planlanıyorsa tanı ve genetik değerlendirme için iki adet biyopsi alınması yeterlidir [44, 45].

Bronkoskopik yaklaşımda görüntüleme yöntemleri ile sağ ve sol üst paratrakeal, subkarinal patolojik olarak görüntülenen lenf bezi varsa konvansiyonel transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBİAB) denenebilir. Bu amaçla deneyimli bronkoskopistler tarafından sıklıkla tercih edilen lenf bezleri; subkarinal ve sağ paratrakeal lenf bezleridir [46].

Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi

Bu yöntem mediastinal evrelemede BT ve PET'e göre üstün bir yöntemdir. Endoskopik ultrasonografi akciğer kanserinin tanı ve evrelemesi için cerrahi dışı yöntemler ile ulaşılabilen lenf bezi istasyonu sayısını artırma olanağı sağlayan etkin bir yöntemdir. EBUS'da olduğu gibi gerçek zamanlı ultrasonografi ile uygulanmakta, inferior pulmoner ligament, paraözofagial, subkarinal, sol paratrakeal, kimi zaman aortikopulmoner lenf bezleri örneklenebilmektedir. Yöntemin duyarlılığı %89, negatif öngörü değeri %91, özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri %100 olarak bildirilmiştir [47].

Periferik yerleşimli lezyonlar

Bronkoskopinin tanı başarısı, 2 cm'den küçük ve akciğerin proksimal üçte iki bölgesinde yer alan lezyonlarda düşüktür. Periferik akciğer lezyonlarında konvansiyonel bronkoskopideki sorunların aşılması için floroskopi kılavuzluğunda bronkoskopi, ultrathin bronkoskopi, radyal endobronşiyal ultrasonografi ve navigasyonel bronkoskopi veya bu yöntemlerin kombinasyonu gibi yeni teknikler geliştirilmiştir.

Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi:

Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) görüntüleme yöntemleri eşliğinde (sıklıkla tomografi, göğüs duvarına bitişik lezyonlarda ise ultrasonografi) hedef dokudan aspirasyon veya biyopsi yapılması esasına dayanır. Bu yöntem sıklıkla periferik yerleşimli lezyonların tanısı için, lezyona FOB ve EBUS ile ulaşamadığında kullanılır. İşlemin tanısal duyarlılığı çeşitli serilerde %74-90 olarak bildirilmekle beraber, tanısal duyarlılığı <3 cm lezyonlarda düşmektedir [36]. İşlemin tanısal verimliliği yüksek olmakla birlikte, komplikasyonları; kanama ve pnömotorakstır. Pnömotoraks %10-15 olarak bildirilmekte ve amfizem, büllöz hastalık, kronik solunum yetmezliği durumunda risk yüksektir. İşlemin tanısal verimliliğini artırmak, tümörün histopatolojik tanısını koymak ve genotipik

değerlendirme için yeterli doku elde etmek için en az iki adet biyopsi alınması önerilmektedir [48].

Primer tümöre yönelik biyopsi prosedürleri tanısal olmadığında tanı ve evreleme için ek cerrahi girişimler gerekebilir. Bu yöntemler; servikal mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (Video-assisted thoracoscopic surgery: VATS), anterior mediastinotomi, video yardımcı lenfadenektomi (video-assited mediastinal lymphadenectomy: VAMLA) ve transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi dir. (transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: TEMPLA). Bu yöntemler içerisinde VATS, lezyonun göğüs duvarı ve mediasten invazyonu (T), ipsilateral mediastinal lenf bezleri (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ve 14 nolu istasyonlar), plevral nodül veya efüzyonun değerlendirilmesine (M1a) yönelik bilgiler sağlar [49].

Akciğer kanserinin plevral tutulumu; plevral metastaz ve efüzyon, çok sayıda plevral ve/veya plevra tabanlı nodüller, primer tümörün plevraya ve göğüs duvarına yayılımı şeklinde olur. Primer tümörün visseral veya parietal plevraya yayılımı, plevral boşluğa metastatik yayımdan ayırt edilmelidir çünkü direk yayım potansiyel olarak rezeksiyona uygundur. Plevral sıvıda malign hücrelerin gösterildiği plevral tutulum M1a olarak evrelenir ve cerrahi yaklaşıma uygun değildir. Bu nedenle akciğer kanseri şüphesi bulunan olgularda plevral sıvı sitolojisi ve/veya plevral biyopsi gereklidir [50].

Akciğer kanseri şüpheli ve plevral efüzyonu olan hastalarda torasentez endikasyonu vardır. Torasentez mümkünse ultrasonografi rehberliğinde, 20-50 ml plevral sıvı alınmak üzere önerilmektedir. İlk incelemede sitoloji negatif ise biyopsi işleminden önce bir örnekleme daha yapılmalıdır. Torasentezler tanısal değilse doku tanısı için biyopsi gereklidir [51].

Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Akciğer kanserlerinde tedavi kararı başlıca tümör histolojisi, hastalığın evresi ve yaş, pulmoner fonksiyonlar ve ko-morbiditeler gibi hasta ile ilişkili spesifik özellikler doğrultusunda verilir. Tedavi seçeneklerini belirlemek, prognozu ön görebilmek için en önemli aşama evrelemedir. Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) oldukça heterojen bir hastalık grubudur 5 yıllık sağ kalım %18'dir, evre 1 ve 2, anatomik rezeksiyon uygulanan

KHDAK'de ise sağ kalım %60-80 olmaktadır [52]. Lokalize, evre 1 ve evre 2 hastalık tüm KHDAK'nin %30'unu oluşturmaktadır.

Bölgesel tedavi planlanan tüm hastalarda kardiyopulmoner yeterlilik değerlendirildikten sonra risk spesifik modeller ile operasyon sonrası mortalite ve morbidite belirlenmelidir. Özellikle 65 yaş üzeri hastalar yaş ve yaşam stili ile ilgili çok sayıda komorbiditeye sahip olabilir. Cerrahi aday hastalarda operasyon sonrası mortalite ve morbidite, operasyon öncesi birinci saniyede zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi düzeyleri ile öngörülebilir.

Düşük FEV1 ve DLCO sonuçlarına sahip hastalarda egzersiz testi ile ileri değerlendirme yapılmalıdır. Maksimum oksijen tüketimi 10 mL/kg/dk olan hastalarda komplikasyon olasılığı yüksektir. Ön görülen FEV1 ve DLCO %40'ın üzerinde ise cerrahi rezeksiyon kabul edilebilir.

Evre I ve II küçük hücre dışı akciğer kanserinde tedavi:

Medikal olarak cerrahiye uygun, mediasten invazyonu olmayan non metastatik evre I ve II hastalarda standart tedavi yaklaşımı; cerrahidir [52, 53].

Lobektomi; cerrahi olarak bir lobun çıkarılmasıdır ve genellikle erken evre KHDAK'lı hastada optimal prosedür olarak kabul edilir. Erken evre hastalıkta video eşlikli torakoskopik cerrahi (VATS), açık torakotomiye alternatif bir yöntemdir, ayrıca Evre 1 tümörlerde seçkin yaklaşımdır [52]. Bu grupta yer alan hastalarda tedavi yaklaşım algoritması Şekil 4'te sunulmuştur [34]. Akciğer kanser evrelemesinde Ocak 2017 başından itibaren sekizinci evreleme sistemi kullanılmaya başlanmış, bu yeni evreleme sisteminde tümör boyutu; T faktör daha fazla önem kazanmıştır [34]. Son yıllarda özellikle 'National Lung Screening Trial' çalışması sonucunda akciğer kanseri ile ilişkili mortalitede %20 azalma sağlandığının gösterilmesi ve birçok ülkede ulusal tarama programının oluşturulması ile daha küçük nodüller ve bu lezyonlara yaklaşım modelleri çok sayıda araştırmaya konu olmuştur [34]. Radyolojik patolojik klasifikasyonu yeni evrelemeye göre düzenlenmiş ve sub solid nodüllerde nasıl ölçüm yapılması gerektiği, 'T' kodlamasının nasıl yapılacağı bildirilmiştir [35]. Bu düzenlemeye göre; adenokarsinoma in situ; 3 cm den küçük, alveoler yapılar ile sınırlı büyüme paterni gösteren, vasküler, plevral, stromal büyüme göstermeyen

adenokarsinom; Tis, invaziv komponenti 5 mm nin altında olan 3 cm den küçük lepidik paternde adenokarsinom alanlarına minimal invaziv adenokarsinom; T1mi olarak kodlandı. Kısmi solid lezyonlarda T, solid komponent ölçülerek belirlenmekte ancak tüm boyut; buzlu cam ve solid komponent olarak kayıt altına alınmaktadır.

Bu bilgiler ışığında skuamoz hücreli karsinomda lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyona üstündür. Adenokarsinomda lobektomi wedge rezeksiyondan üstündür ancak segmentektomi ile eş değer sonuçlar açıklanmaktadır [54, 55]. Ayrıca adenokarsinom subgruplarında en kötü mikropapiller ve solid adenokarsinomda olmak üzere farklı metastatik, sağ kalım ve nüks özellikleri bildirilmektedir. Radyolojik olarak 2 cm in üzerindeki solid lezyonlarda seçkin yaklaşım halen lobektomiyken, radyolojik olarak buzlu cam dansitesinin izlendiği minimal invaziv adenokarsinom ve adenokarsinoma insitu veya lepidik paternde adenokarsinom alt gruplarında sınırlı rezeksiyonlar yeterli olabilecektir [56].

Erken evre hastada R0 rezeksiyon sınırı elde edildikten sonra en az altı adet lenf bezi /istasyonundan, örnekleme/diseksiyon önerilmektedir. Örnekleme sağ yerleşimli lezyonlarda 10, 4, 7 numaralı, sol yerleşimli lezyonlarda 5, 6, 7 numaralı istasyonları içermelidir [57].

Komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen, periferik yerleşimli lezyonu olan Evre I hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT) seçkin yaklaşımdır. Bu yöntem ile 5 yıllık lokal kontrol oranları %90 olarak bildirilmektedir, akut tedavi toksisite oranları eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı bulunan olgular dışında çok düşüktür, interstisyel patoloji durumunda fatal toksisite gelişebilir [56]. Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan santral (kritik organlara 2cm yakınlıkta) Evre I olgularda özel planlama yöntemleri ile SRT uygulanabilir ancak ultra-santral olarak isimlendirilen, ana bronş ve trakeayı içerebilecek alana uygulamalar için uygun değildir [58].

Rezeksiyon yapılan tüm patolojik Evre II hastalarda, 4 ve cm üzerinde Evre IB hastalarda adjuvan kemoterapi endikasyonu vardır [58]. Adjuvan kemoterapi planlanırken eşlik eden komorbiditeler, operasyon sonrası iyileşme dönemi göz önünde bulundurulmalıdır ve multi-disipliner konseyde tartışılarak karar verilmelidir. Hedefe yönelik tedaviler ya da immünoterapilerin adjuvan tedavi uygulamasında da yeri yoktur.

Evre III Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisi:

Evre III hastalık oldukça heterojen bir gruptur, bu grup hastada tedavi birçok yönü ile tartışmalı olmuştur. Yedinci evrelemeye göre evre III hastalık tümörün ekstrapulmoner yapılara (T3 veya 4), mediastinal lenf bezlerine (N2 veya N3) yayılımını ifade etmekteydi. Sekizinci evreleme sistemine göre bu grubu 5 cm üzerinde tümöre eşlik eden hiler, intrapulmoner ve peribronşiyal lenf bezi tutulumu (T3N1) veya lenf bezi tutulumu olmaksızın 7 cm üzerinde tümör (T4) bu grupta yer alır. Yedinci ve sekizinci evrelemede klinik N tanımlayıcısında farklılık yoktur. Yeni bir tanım olan T3/T4 N3 hastalık evre IIIC olarak tanımlanmıştır [34, 35].

Rezeksiyona uygun lokal ileri evre hastalıkta yaklaşım:

Bu evrede temel yaklaşım; patolojik evrelemede mediastinal lenf bezi tutulumu saptanmadıysa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülüyorsa evre I ve II hastalıkta olduğu gibi primer tümörün rezeksiyonudur [56]. Hastada N2 olduğu ve operasyona uygun, tek istasyon tutulumu düşünülüyorsa mediastenin patolojik evrelemesi mutlaka yapılmalıdır. Bu hastaların tümünde kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRI) olmalıdır [56, 60].

Uluslararası randomize, kontrollü bir çalışmada rezeksiyona uygun N2 hastalar; indüksiyon KRT sonrası cerrahi ve küratif K-RT kollarına randomize edilmiş; her iki grup arasında total sağ kalım farkı bulunmamıştır. Bu çalışmada yapılan operasyonun sağ pnömonektomi olmadığı hasta grubunda progresyonsuz sağ kalım cerrahi grubunda daha iyi bulunmuştur [61]. Bu konudaki uluslararası rehber görüşlerine göre [56, 60] :

- Tüm ayrıntılı evreleme değerlendirmelerine rağmen intraoperatif N2 hastalık tespit edilirse cerrahi rezeksiyon tamamlanmalı ardından kemoterapi uygulanmalıdır (I, A).
- Operasyon öncesi patolojik nodal değerlendirmede tek istasyon N2 olduğu tespit edilebilirse rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon KT sonrası cerrahi, indüksiyon K-RT sonrası cerrahi uygun seçeneklerdir. Post operatif RT standart tedavi değildir ancak lokal ve bölgesel relaps risk olasılığının ayrıntılı değerlendirilmesi sonrası bir alternatif olabilir (IV, C).
- cT4N0 olgularda invaziv yöntemler ile nodal evreleme yapılmalı, R0 rezeksiyon elde edilebilecekse rezeksiyon ardından adjuvan KT uygulanmalıdır.

- Operasyon öncesi tespit edilen N2 ye yönelik olarak evre küçültmek için verilen indüksiyon KT+/-RT ardından pnömonektomiden kaçınılmalıdır.

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalık:

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri küçük hücreli dışı hastalık; indüksiyon kemoterapisi sonrası veya tanısal işlemler sonrası başlangıçta R0 rezeksiyonun yapılamayacağına multi disiplinler ekip tarafından karar verilmiş olguları kapsar.

Bu hasta grubunda seçkin tedavi kemo-radyoterapidir. Tedavi eş zamanlı ya da ardışık olarak planlanabilmektedir. Ardışık tedavi; indüksiyon kemoterapisinin ardından 60-66 Gy dozun, 30-33 fraksiyonda verildiği, 6-7 hafta süren bir tedavidir. Genel durumu ve pulmoner fonksiyonları uygun hastalarda, sağ kalım oranları daha yüksek olduğundan önerilen seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT dir. Yaşlı, komorbiditeleri olan hastalarda ardışık K-RT önerilmektedir

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalarda rehber önerileri [53, 56]:

- Rezeksiyona uygun olmayan evre IIIA ve IIIB hastalarda seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT dir. Eş zamanlı tedavi yaş ve/veya ko morbiditeler nedeniyle uygun değilse ardışık K-RT önerilir (I, A).
- Bu grup hastada profilaktik kranial RT yeri yoktur (II, A).
- Tedavide uygun kemoterapi seçeneği, uygulanmaması yönünde kontrendikasyon yoksa sisplatinli kombinasyonlardır, tek başına radyoduyarlaştırıcı olarak karboplatin kullanımı yönünde kanıt yoktur (I, A)
- Literatürde kemoterapi olarak; kontrendikasyon söz konusu değilse platin içeren protokoller önerilmektedir (I, A)

Lokal ileri hastalıkta KRT sonrası progrese olmayan hastalarda immün kontrol nokta inhibitör tedavisi (İKNİ); Durvalumab tedavisi önerilmektedir, kimi rehberlerde bu tedavi için Programlanmış hücre ölümü reseptörü ilgili ligandı (PD-L1) %1 üzerinde hastalar için önerilmektedir[53, 62].

İleri evre akciğer kanserinde tedavi:

Evre IV KHDAK'de tedavi hedefi; yaşam kalitesini bozmadan, tedaviye bağlı yan etkileri en az düzeyde tutarak yaşam süresini uzatmaktır. Bu hastalarda tedaviyi yönlendiren ve prognozu belirleyen anahtar özellikler [53, 63].:

- Hastalığın yaygınlığı, metastaz sayı ve bölgesi, metastaz ile ilişkili semptom varlığı,
- Tümörün, Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile belirlenen metabolik aktivitesi [64].
- Skuamoz, non-skuamoz histoloji,
- Adenokarsinomlu olguda sürücü mutasyon varlığı; Epidermal growth factor receptor (EGFR), Anaplastic lymphoma kinase (ALK), ROS1 varlığı,
- Diğer nadir sürücü mutasyonlar; BRAF V600, Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER2), Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase (NTRK), MET ve RET
- Tümörde yüksek düzeyde programlanmış hücre ölüm reseptörü ilgili ligandı (PD-L1) ekspresyonudur

Sürücü mutasyonu olmayan hasta: Bu grup hastada PD L-1 düşük ya da orta derecede eksprese ediliyorsa tedavide başlanan kombinasyon kemoterapisinin (biyolojik ajan; bevacizumab ile birlikte olabilir) en iyi destek tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir[63].

Akciğer kanserli hastalarda moleküler yolakların, sürücü mutasyonların ortaya konması, tedavide büyük çıkır açmış ve ilk aşamada uygulanan hedefe yönelik tedavilerin birinci aşamada kullanılması ile kemoterapiye göre progresyonsuz sağ kalımda belirgin uzama elde edilmiştir.

Oligometastatik hastada yaklaşım:

Potansiyel olarak operasyona uygun primer tümörü olan hastada aynı taraf (T3-T4) veya karşı taraf akciğerde (M1a) nodüler lezyon saptanan hastalarda küratif tedavi planlaması amacıyla PET BT, invaziv mediastinal evreleme, kranial MRI inceleme yapılmalıdır. Rezeksiyona uygun hastada bu hastalarda seçkin tedavi yöntemi rezeksiyondur. Multipl primer akciğer kanseri varlığında her tümör ayrı ayrı evrelenir [65, 66].

İzole beyin metastazı olan hastada, primer lezyon rezeksiyona uygun, N0,1 düzeyinde lenf bezi var ise her iki lezyona yönelik küratif tedavi ardından tüm beyin radyoterapisi seçkin yaklaşımdır [66]. Benzer şekilde klinik evrelemede rezeksiyona uygun primer akciğer lezyonu, N0,1 lenf bezi tutulumu ve izole adrenal metastaz olması durumunda da invaziv mediastinal evremenin ardından her iki lezyona yönelik küratif cerrahi yaklaşım ardından sistemik kemoterapi seçkin yaklaşımdır [65]. Küratif tedavinin ardından, metakron özellikte beyin, sürrenal ve izole kemik metastazı durumunda da sistematik evrelemenin ardından bu lezyonlara yönelik küratif yaklaşım önerilmektedir [53, 66].

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi Yaklaşımları

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %20'si nöroendokrin karsinom, bunların da %14'ü küçük hücreli akciğer kanseridir (KHAK) [67]. Küçük hücreli akciğer kanseri, hızlı iki katına çıkma süresi, yüksek büyüme fraksiyonu ve erken dönemde metastaz yapabilme özelliğine sahiptir, olguların 2/3'ünde tanı sırasında hematojen metastaz söz konusudur.

Cerrahi yaklaşım sadece olguların %2-5'lik kısmında Evre I hastada mümkündür. Bu grup hastada EBUS ve/veya EUS ile mediastinal evreleme gereklidir. Bunun dışındaki hastalarda tedavi yaklaşımını belirlemek için patolojik evrelemeye gerek yoktur [67].

Küçük hücreli akciğer kanserli tüm hastalarda ayrıntılı bir evreleme, radyoterapi için tedavi rehberi oluşturacaktır. Hastalarda bu amaçla toraks, abdomen BT ve kranial MRI planlanmalıdır. Anemi, trombositopeni ve nötropeni varlığında kemik iliği aspirasyonu planlanmalıdır, bu durumlar dışında gerekli değildir. Sınırlı hastalık kararı PET-BT ile verilmelidir. Sınırlı hastalık bir hemitoraksa sınırlı, güvenli RT alanına girebilen lezyondur. Yaygın hastalık malign plevral ve perikardiyal efüzyonu da içeren bir hemitoraksın dışına taşan hastalığı ifade eder. Kontrateral mediastinal ve aynı taraf supraklavikuler lenf bezi sınırlı hastalık kapsamındayken kontrateral hiler ve supraklavikuler LN yaygın hastalık kapsamındadır. Evrelemeye göre Evre I – III küratif RT için uygundur ancak multipl nodül nedenli T3 ve T4 lezyonlar yaygın hastalık kapsamındadır [68].

Toraksa sınırlı hastalık varlığında tedavi hedefi küratiftir ve akselere hiperfraksiyone radyoterapi ile birlikte platin bazlı kemoterapi(sisplatin+etoposid) seçkin yaklaşımdır. Yaygın hastalıkta ise tedavi hedefi palyatiftir. Toraksa sınırlı ve yaygın hastalıkta, kısmi

veya tam yanıt durumunda profilaktik kranial ışınlama önerilmektedir. Yaygın hastalığı olan hastalarda sistemik kemoterapi ile tam ya da tama yakın yanıt alınan olgularda konsolidatif radyoterapinin etkinliği kanıtlanmıştır[68].

Akciğer kanseri tanısı alan tüm hastalarda ilk profesyonel iletişim ile başlayan palyatif tedavi, bu hastalara yaklaşımın en önemli komponentidir.

KAYNAKLAR

1. Global cancer observatory (GCO). Cancer Today. Cancer Fact Sheet. Erişim tarihi: 25 Nisan 2020. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
2. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statis- tics. Adv Exp Med Biol 2016; 893:1–19.
3. 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;68(6): 394–424.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020; 70: 7-30.
5. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med. 2020 Mar;41(1):1-24.
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer sta- tistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65(2):87–108.
7. American Lung Association. Trends in tobacco use. 2011. Available at: <https://www.lung.org/assets/documents/research/tobacco-trend-report.pdf>. Erişim tarihi: 25 Nisan 2020.
8. Jeon J, Holford TR, Levy DT, et al. Smoking and lung cancer mortality in the United States from 2015 to 2065: a comparative modeling approach. Ann Intern Med 2018;169(10):684–93.
9. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2016, T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, 2019.
10. Global cancer observatory (GCO). Cancer Today. Turkey Fact Sheet. Erişim tarihi: 30 Nisan 2020. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-factsheets.pdf>.
11. Izumi M, Suzumura T, Ogawa K, et al. Japan Differences in molecular epidemiology of lung cancer among ethnicities (Asian vs. Caucasian).J Thorac Dis 2019; <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.08.61>.

12. Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA, et al. "IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette main- stream smoke. *Food Chem Toxicol* 2000;38(9): 825–48.
13. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, et al. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ* 2004;328(7431):72.
14. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 1994;54(20):5284–95.
15. Pelosof L, Ahn C, Gao A, et.al. Proportion of Never-Smoker Non–Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions, *J Nat Cancer Inst.* 2017; 109: djb295
16. Metintaş M. Turkish Mesothelioma Working Group Public Health Institute of Turkey Eskişehir Osmangazi University. Turkey Asbestos Control Strategic Plan Final Report. *Turk Thorac J* 2015; 16(Suppl 2); S1-S26.
17. Markowitz SB, Levin SB, Miller A et al. Asbestos, Asbestosis, Smoking and Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(1): 90-96.
18. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330:223.
19. Bilir N. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi. In: Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P, editör. *Göğüs Hastalıkları. 1. Baskı.* Ankara. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi, 2019, ISBN: 978- 605- 89519-4-5.
20. Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1999;89(7):1009–17.
21. Gnagnarella P, Caini S, Maisonneuve P, et al. Carcinogenicity of high consumption of meat and lung cancer risk among non-smokers: a comprehensive meta-analysis. *Nutr Cancer* 2018;70(1):1–13.
22. Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, et al. Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(1):81–96.
23. Pletnikoff PP, Tuomainen TP, Laukkanen JA, et al. Cardiorespiratory fitness and lung cancer risk: a prospective population-based cohort study. *J Sci Med Sport* 2016;19(2):98–102.
24. Laukkanen JA, Pukkala E, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness, lifestyle factors and cancer risk and mortality in Finnish men. *Eur J Cancer* 2010;46(2):355–63.
25. Thomas NA, Tanner NT. *Clin Chest Med* 2020; 41: 87–97.
26. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409.
27. de Koning DB, Van Der Aalst C, de Jong PA, et al. Reduced Lung Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomised Trial. *N Engl J Med* 2020; 382: 503-513.

28. Benzaquen J, Boutros J, Marquette C, et al. Lung Cancer Screening, towards a Multidimensional Approach: Why and How? *Cancers* 2019, 11, 212; doi:10.3390.).
29. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
30. Demirağ F. Akciğer Kanseri Patolojisi. In: Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P, editör. Göğüs Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi, 2019, ISBN: 978- 605-89519-4
31. Ost DE, Yeung SD, Tanoue LT, Gould K. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl): e121S-141S.
32. Pastis N, Bonifazi M, Gasparini S, Silvestri G. Diagnostic workup for suspected lung cancer confined to the chest. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti GV., editors. *Thoracic Oncology*. Colorado: IASLC; 2014.p.335-344.
33. Beckles M, Spiro S, Colice G et al. Initial evaluation of the patients with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123(1 Suppl: 97S-104S.
34. Turna A, Ak G, Kömürcüoğlu BE, Yurt S, Yılmaz Ü. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2017;25(3):484-498.
35. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11:39-51.
36. Lung cancer: diagnosis and management. Nice Guideline. 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122> Erişim tarihi: 3 Mayıs 2020.
37. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Mar;142(3):321-346.
38. Rivera P, Mehta A, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S-165S.

39. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11.
40. O'Connell OJ, Almeida FA, Simoff MJ, et al. A Prediction Model to Help with the Assessment of Adenopathy in Lung Cancer (HAL). *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 195(12): 1651-60.
41. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B, Eloubeidi M. Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. *Ann Thorac Surg.* 2005 Oct;80(4):1207-13.
42. Rivera P, Mehta A, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl): e142S-165S.
43. Rivera P, Mehta A, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl): e142S-165S.
44. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AC, et al Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax* 2016; 71:177–184. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206677
45. Van der Heijden E.H.F.M, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the Acquisition and Preparation of Conventional and Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens for the Diagnosis and Molecular Testing of Patients with Known or Suspected Lung Cancer. *Respiration* 2014; 88:500-17.
46. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systemic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;60(11):949-955.
47. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2016;130(3):710-18.
48. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AC, et al Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax* 2016; 71:177–184.
49. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl): e211S-250S.

50. Rivera P, Mehta A, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl): e142S-165S.
51. Metintaş M. Tanıda invaziv işlemler. In: Metintaş M Göğüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavi rehberi. TTD, TÜSAD Yayını Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi; 2016: 10-12.
52. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer. Chest 2013;143(5) (Suppl):378-313.
53. National Comprehensive Cancer Network guidelines. Nonsmall cell lung cancer Version 3.2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf Erişim tarihi 8 Mayıs 2020)
54. Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G et al. Limited resection versus lobectomy for older patients with early stage lung cancer: impact of histology. J Clin Oncol 2015; 33: 3447–3453^[11]_[SEP]
55. Koike T, Kitahara A, Sato S et al. Lobectomy versus segmentectomy in radiologically pure solid small-sized non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2016; 101: 1354–1360
56. Postmus PE, Oudkerk M, Senan S, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer) NSCLC) ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 28 (Suppl 4): iv1–iv21
57. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141:662.
58. Louie AV, Palma DA, Dahele M et al. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. Radiother Oncol 2015; 114: 138–147. ^[11]_[SEP]
59. Heineman DJ, Daniels JM and Schreurs WH Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy Ther Adv Med Oncol 2017, Vol. 9(9) 599–609.
60. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of Stage III Non-small cell Lung cancer. Chest 2013;143(5) (Suppl):314-340.

61. Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379–386. ^[1]_{SEP}
62. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations> Erişim tarihi 9 Mayıs 2020
63. D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† Originally published in 2018 – *Ann Oncol* (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237. Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee. [Download the current version from esmo.org \(PDF\)](#)
64. Paesmans M, Garcia C, Wong Cy, et al. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data *Eur Respir J* 2015; 46: 1751-61.
65. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11:651-65. ^[1]_{SEP}
66. Kozower BD, Larnier JM, Detterbeck FC, et al Special treatment issues in Non-small cell lung cancer. *Chest* 2013; 143: e369S-399S.
67. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. 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;143: e400S-419S
68. National Comprehensive Cancer Network guidelines. Small cell lung cancer Version 3.2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf Erişim tarihi 9 Mayıs 2020

Tablo 1: 2015 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına göre akciğer karsinomlarının histopatolojik subtipleri [6]

| Adenokarsinom | Skvamöz hücreli karsinom | Nöroendokrin tümörler | Diğer karsinomlar |
|---|--|---|---|
| A. Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ B. Minimal invaziv adenokarsinom (İnvazyonu 5 mm altında baskın lepidik paterni olan tümörler) C. İnvaziv adenokarsinom İnvazyonu 5 mm üzerinde olan baskın lepidik paternli tümörler Asiner baskın tip Papiller baskın tip Mikropapiller baskın tip Solid baskın tip (Müsin oluşturan) D. İnvaziv adenokarsinom varyantları İnvaziv müsinöz adenokarsinom Kolloid Düşük ve yüksek dereceli fetal adenokarsinom Enterik | A. Preinvaziv lezyonlar Skvamöz karsinoma in situ B. Skvamöz hücreli karsinom Keratinize Nonkeratinize Bazaloid | A. Preinvaziv lezyonlar Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi B. Küçük hücreli karsinom C. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom D. Karsinoid tümör | A. Büyük hücreli karsinom B. Adenoskvamöz karsinom C. Sarkomatoid karsinom Pleomorfik, dev hücreli ve spindle hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom D. Sınıflanamayan karsinomlar Lenfoepitelyoma benzeri karsinom NUT karsinoma E. Tükruk bezi kökenli karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom |

Tablo 2: Toraks kanserlerinin histolojik alt tiplerinin yüzde dağılımı [9]

| Histolojik Tip (n=11922) | Yüzde | | |
|---------------------------|-------------|-------|-------|
| AKCİĞER (C34-C35) | 97,5 | | |
| Küçük Hücreli Dışı | 79,3 | | |
| Yassı Hücreli | | | 37,7 |
| <u>Adenokarsinom</u> | | | 47,1 |
| Büyük Hücreli | | | 1,6 |
| NOS | | | 13,6 |
| Küçük Hücreli | 16,3 | | |
| Diğer* | 4,3 | | |
| MEZOTELYOMA (C45) | 2,6 | | |
| Toplam | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

*Bazal hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom, iğsi hücreli karsinom, Melanom, Mukoepidermoid karsinom, sarkom, periferik nöroektodermal tümör

Tablo 3. Tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre “T” tanımları (35).

T (Primer tümör)

Tx: Primer tümörün saptanamaması veya

Balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen, ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör

T0 Primer tümör bulgusu yok

Tis Karsinoma *in situ*

T1 : En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örneğin: ana bronшта olmayan)

T1ami Minimal invaziv (mi) adenokarsinoma

T1a En geniş çapı ≤ 1 cm olan tümör

T1b En geniş çapı >1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör

T1c En geniş çapı >2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör

T2: T2 >3 cm fakat ≤ 5 cm veya

Aşağıdaki özelliklerden en az biri ile birlikte olan tümör

- Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var ancak karina tutulumu yok
- Visseral plevra invazyonu var
- Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren tümör

T2a En geniş çapı >3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör

T2b En geniş çapı >4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör

T3: En geniş çapı >5 cm ancak ≤ 7 cm olan tümör veya göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal plevra'dan herhangi birini direkt olarak invaze eden tümör veya

Aynı lobda ayrı nodül(leri) olan tümör

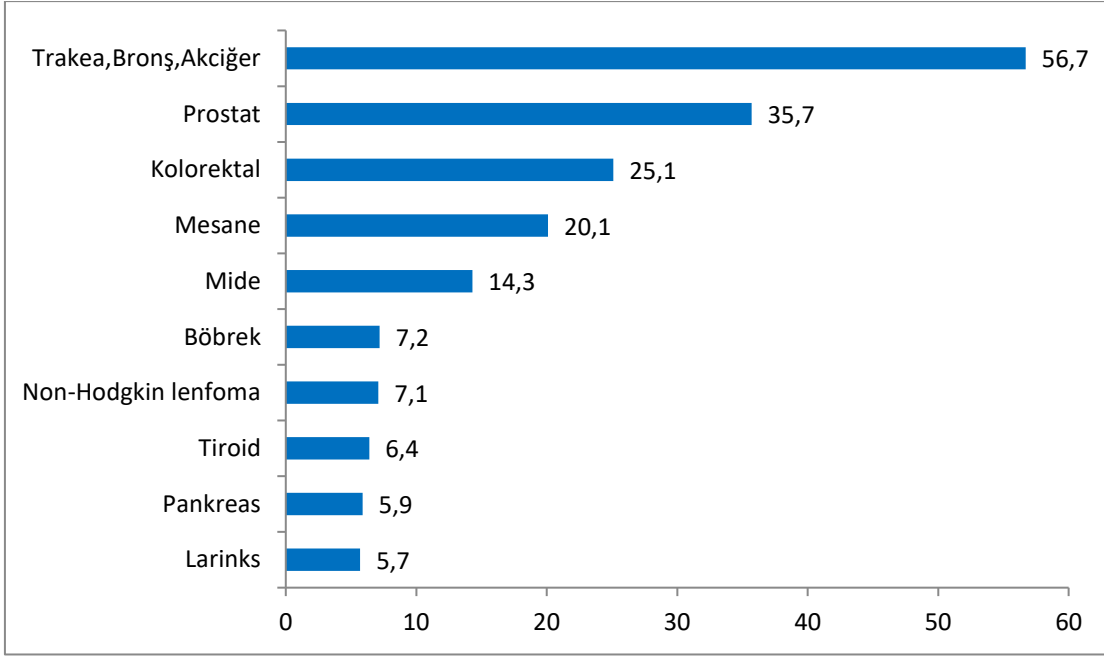
T4: T4 >7 cm tümör veya

Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya aynı taraf farklı lobda ayrı tümör nodül(leri) bulunması

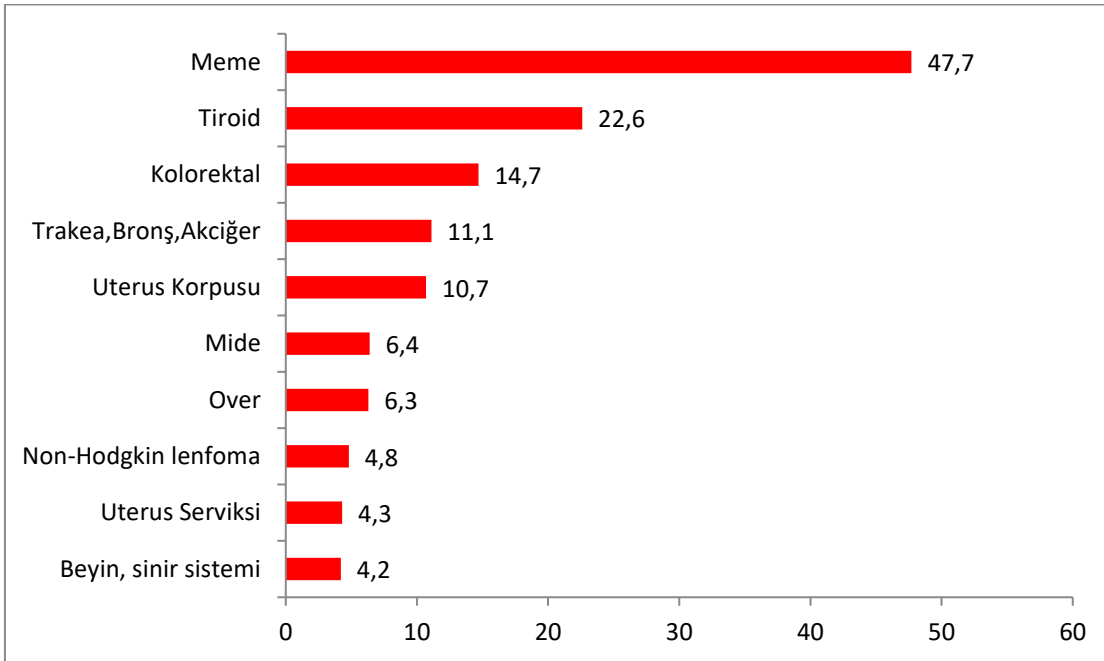
Tablo 4: Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi (35)

| | T | N | M |
|----------------|----------|----------|----------|
| Okült karsinom | Tx | N0 | M0 |
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA1 | T1a(mi) | N0 | M0 |
| | T1a | N0 | M0 |
| IA2 | T1b | N0 | M0 |
| IA3 | T1c | N0 | M0 |
| IB | T2a | N0 | M0 |
| IIA | T2b | N0 | M0 |
| IIB | T1a | N1 | M0 |
| | T1b | N1 | M0 |
| | T1c | N1 | M0 |
| | T2a | N1 | M0 |
| | T2b | N1 | M0 |
| | T3 | M0 | M0 |
| IIIA | T1a | N2 | M0 |
| | T1b | N2 | M0 |
| | T1c | N2 | M0 |
| | T2a | N2 | M0 |
| | T2b | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |

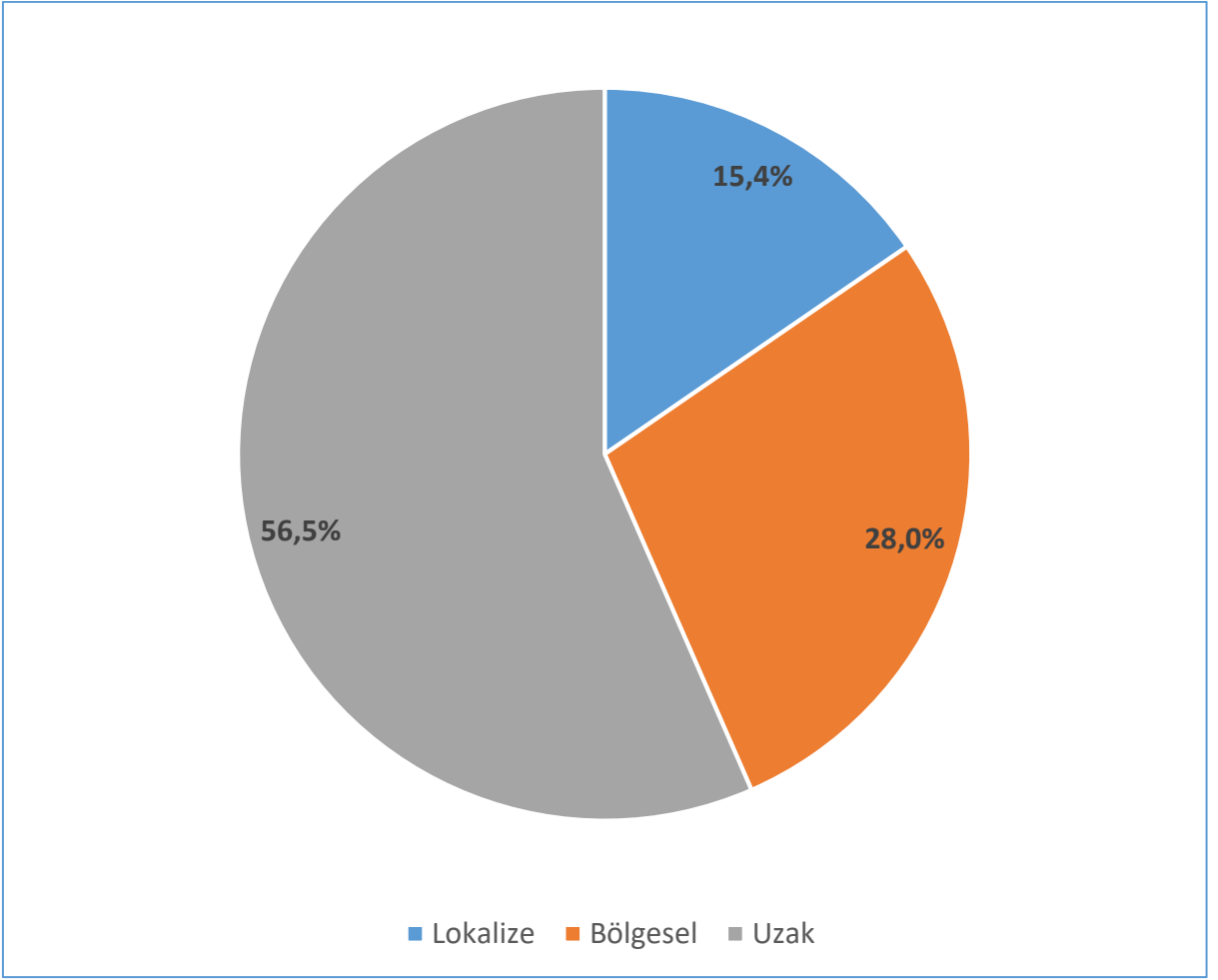
| | | | |
|------|----------------|----------------|-----|
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| IIIB | T1a | N3 | M0 |
| | T1b | N3 | M0 |
| | T1c | N3 | M0 |
| | T2a | N3 | M0 |
| | T2b | N3 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| IIIC | T3 | N3 | M0 |
| | T4 | N3 | M0 |
| IVA | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1a |
| | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1b |
| IVB | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1c |



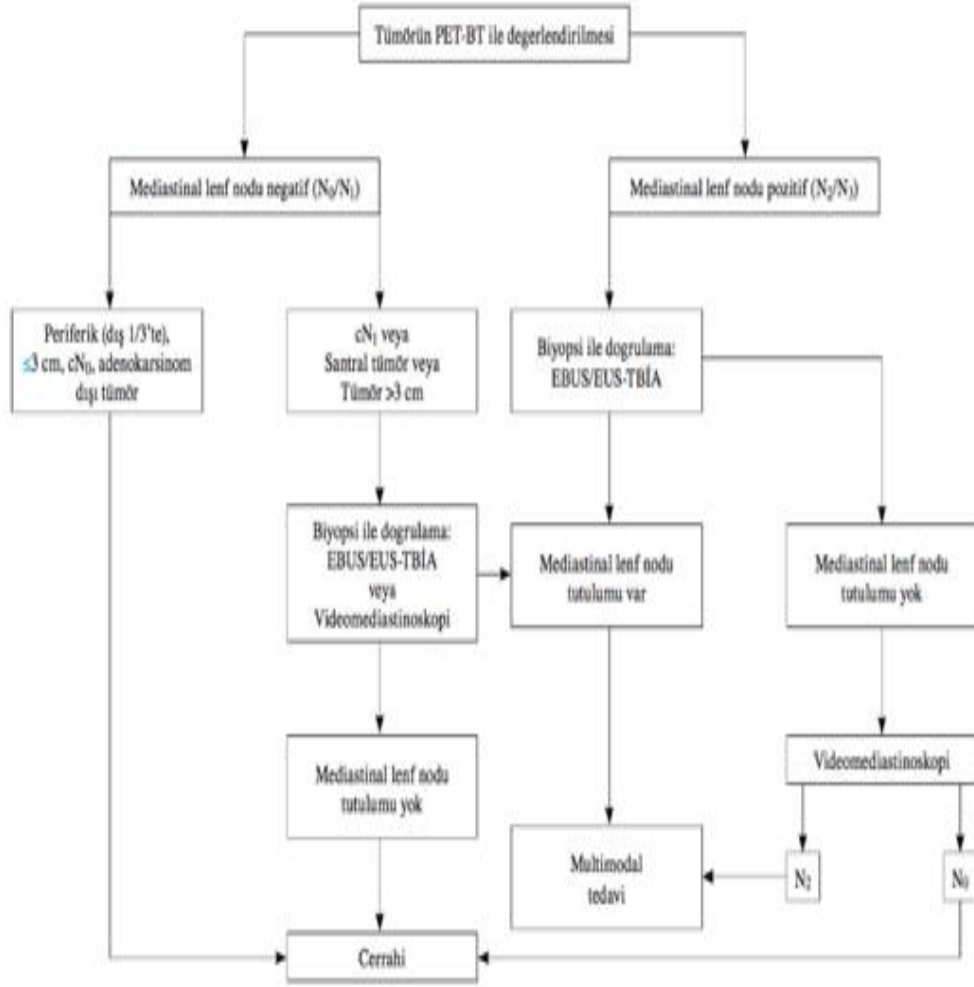
Şekil 1: Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



Şekil 2: Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



Şekil 3: Akciğer Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) [9].



Şekil 4: Metastatik Olmayan KHDAC De Bölgesel Lenf Bezlerinin Değerlendirilmesi (34)

2.2.Meme Kanseri (Bkz.4.Bölüm)

2.3.Prostat Kanseri

Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde görülen en sık ikinci kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin %3,8'ini oluşturmaktadır [1]. Dünya genelinde 2018 yılında toplam 1,276,106 yeni vaka ve 358,989 ölüm bildirilmiştir [1]. Prostat kanseri insidansı ülkeler arasında farklılıklar göstermekte ve gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmektedir [2]. Ülkeler arası bu değişimin kaynağı net olarak bilinmese de prostata özgül antijen (PSA) test sıklığından kaynaklandığı tahmin edilmektedir [2]. Son yıllarda birçok ülkede PSA taramasının daha az uygulanmasına paralel olarak insidans da azalma gözlenmiştir [3]. Ülkemizde prostat kanseri erkeklerde görülen ilk on kanser arasında ikinci sırada yer alır ve insidansı yüz binde 35'tir [4]. Prostat kanser insidansı yaşla birlikte artmaktadır [2]. İnsidans 50 yaşından küçüklerde yaklaşık %0,3 iken 65 yaş üzerinde %60'a kadar yükselmektedir [2, 5].

Hastalığın mortalitesi de ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir [2]. En yüksek mortalite yüz binde 10.7 ile Amerika'da bildirilmiş olsa da gelişmiş ülkelerde son yıllarda prostat kanseri ilişkili ölümler belirgin olarak azalmıştır [2]. Bu durum erken tanı ve gelişmiş tedavilere erişilebilirlik ile ilişkilendirilmiştir [6]. Mortalite yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır [2]. Prostat kanseri nedeniyle ölenlerin yaklaşık %55'ini 65 yaşından büyükler oluşturmaktadır [2]. Hastaların önemli bir kısmı hastalık prostata sınırlıyken tanı almaktadır. Prostat kanserli hastalarda sağkalım hastalık evresine göre değişmekte olup 5-yıllık sağkalım erken evrede yaklaşık %100 iken ileri evrede %31'e düşmektedir [7]. Prostat kanserli hastalar için 5-yıllık sağkalım Amerika'da %98; Avrupa'da ise %83 olarak bildirilmiştir [8, 9].

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Prostat kanserinin etiyolojisine yönelik çok sayıda yapılmış olsa da risk faktörleri açısından diğer kanserlere kıyasla daha az veri bulunmaktadır. Prostat kanseri için bilinen en önemli risk faktörleri yaş, etnik köken, genetik faktörler ve aile öyküsüdür [2]. Obezite, sedanter yaşam, doymuş hayvansal yağ ve kırmızı et tüketimi, inflamasyon, enfeksiyon,

hiperglisemi, çevresel faktörler (kanserojen kimyasal veya radyasyon maruziyeti) de diğer risk faktörlerindendir [2, 10].

Yaş

Prostat kanseri yaşlılarda en sık görülen kanser türüdür [1]. Genel olarak ortalama yaşam süresinin uzaması ve PSA taraması nedeniyle yaşlılarda PSA tanısı artmıştır [2]. Prostat kanser riski özellikle 50 yaştan itibaren artmaya başlamaktadır [11].

Bilinen prostat kanseri tanısı olmayan ve başka bir nedenle ölmüş hastalara yapılan otopsilerde özellikle prostata sınırlı kansere sıkça rastlanmıştır [12]. Yapılan otopsi serilerinde 60-69 yaş aralığındaki erkeklerin %30'unda ve 80-89 yaş aralığındaki erkeklerin %67'sinde prostat kanseri saptanmaktadır [12].

Etnik Farklılık

Prostat kanseri prevalansı ırklar arasında değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en düşük insidans Asya kökenli vatandaşlarda gözlenirken en yüksek insidans Afro-Amerikalılarda görülmektedir [8]. Yüksek insidans oranlarına ek olarak, Afro-Amerikalı erkeklerde prostat kanseri daha erken yaşlarda görülmektedir. 12.000'den fazla vakanın bulunduğu çok merkezli bir çalışmada, siyahların yüzde 8,3'ü ve beyazların yüzde 3,3'ü 50 yaşın altında prostat kanseri tanısı almıştır [13]. Birçok çalışma ırklar arasındaki bu farklılıkta genetik yatkınlığın rol oynayabileceğini öne sürmüştür [14]. Afro-Amerikalı erkekler, artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilen daha yaygın kromozom 8q24 varyantlarına sahip olmasının riski arttırdığı düşünülmektedir [1].

Aile Öyküsü Ve Genetik faktörler

Birçok çalışma kalıtsal genetik bozuklukların artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğunu ve hastalık risklerinin yaklaşık% 5'in de rol aldığını bildirmiştir [2]. Ailesinde prostat kanseri öyküsü olan erkekler -özellikle <65 yaşlarında teşhis edilen birinci derece akrabaları olanlar- prostat kanseri için yüksek risk altındadır [15].

Nadir olarak saptanan *BRCA2*, *ATM*, *PALB2* mutasyonları prostat kanseri riskini arttıran ve tedavi hedefi olabilecek önemli genetik mutasyonlardandır [16]. Daha yaygın varyantlar, genellikle tek nükleotid polimorfizmleri (*SNP*'ler), bir genin düzenleyici veya

protein kodlayıcı bölgelerinde veya DNA'nın intra veya intergenik bölgelerinde tanımlanabilir [17]. *SNP*'ler nispeten yaygındır, popülasyonda yüzde 1 ila 5 oranında alel frekansları vardır, ancak bireysel olarak riskte hafif seviyede artışlara neden olurlar [17].

X kromozomunun, androjen reseptörünü (AR) içerdiği ve Xq26.3-q27.3 bölgesindeki küçük delesyonların sporadik ve kalıtsal prostat kanseri formlarında kaydedildiği için prostat kanseri kalıtımında bir rol oynadığına inanılmaktadır [2].

Diyet ve Obezite

Gelişmekte olan ülkelerden gelişmiş ülkelere göç edenlerde batı-yaşam tarzının kanserle ilişkisi araştırılmış ve bu grupta prostat kanseri insidansının arttığı gözlenmiştir [18]. Yapılan bir çalışmada Çin'de yaşayan Çinlilere kıyasla ABD'de yaşayan Çinlilerde prostat kanseri insidansının 16 kat arttığı gösterilmiştir [19]. Bu durum çevresel faktörlerin kanser riski açısından önemini göstermektedir.

Yapılan çalışmalar, prostat kanseri oluşumu ile yüksek kalorili doymuş hayvansal yağ alımı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir [20]. Doymuş yağ tüketimine bağlı artmış reaktif oksijen türevleri (ROS) kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir [2].

Kırmızı etin fazla tüketilmesi prostat kanseri riskini arttıran nedenlerden biridir [2, 21]. Yapılan bir çalışmada haftada beş veya daha fazla porsiyon işlenmiş et tüketen erkeklerin haftada bir veya daha az porsiyon tüketen erkeklere kıyasla prostat kanseri riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir [22].

Süt ürünleri genellikle yüksek prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir [2]. Günde 2.000 mg'dan fazla kalsiyum alımı prostat kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur [2].

Prostat kanseri insidansının düşük olduğu Asya'da diyetin bir parçası olan soya ve yeşil çayın potansiyel olarak prostat kanserini önlediği düşünülmektedir [2]. Domatesin prostat kanseri riskini azalttığına dair veriler bulunmaktadır [23, 24]. Domateste güçlü antioksidan özelliklere sahip yüksek seviyelerde likopen bulunmaktadır [24]. Likopen ayrıca androjen reseptörlerine etki eder ve dihidrotestosteronun etkilerini tersine çevirir ve ayrıca insülin büyüme faktörü (IGF-I)-stimülasyonunda inhibe eder [24].

Vitamin D yetersizliği prostat kanseri riskini arttıran nedenlerden biri olarak gösterilmiştir [2]. Güneşli ölkelerde daha az güneş alan ölkelere kıyasla prostat kanseri insidansının daha yüksek olmasının da bunun indirek göstergelerinden biri olduğu düşünölmektedir [2]. Vitamin E'nin antioksiadan özelliği nedeniyle kanser riskini düşörebileceği hipoteziyle yapılan çalışmalar olumsuz sonuçlanmıştır [2]. Kanser riskini azaltmaya yönelik Vitamin E ürünleri kullanmanın gereksiz olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [2]. Diğer bir antioksidan özellikli selenyumla ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup bir çalışmada prostat kanseri riskini %50'lere kadar azalttığı gösterilmişken diğer çalışmada prostat kanseri riskinde herhangi bir azalma olmadığı belirtilmiştir [25, 26].

Obezite, sedanter yaşam ile birlikte insölin rezistansına neden olmaktadır [2]. Kronik artmış insölin seviyesiyle birlikte hücre büyümesi ve proliferasyonu tetiklenmektedir. Kontrolsüz hücre proliferasyonunun da prostat kanser riskini ve prognozunu etkilediği düşünölmektedir [2]. Ayrıca yağ dokusundan salınan inflamatuvar hücrelerinde kanser gelişminde rol aldığı düşünölmektedir.

Tarama

Prostat kanseri taramasının değerli olması için, kanseri erken bir aşamada tespit ederek hastalığa özđü morbidite ve / veya mortaliteyi azaltması gerekir [27]. Bununla birlikte, erken evrede yapılan tespit klinik olarak faydalı bir sonuç da doğurmayabilir [27]. Artmış prostat kanseri tespiti bazı hastaların sağkalımını etkilemediği gibi fazladan tekik ve tedavi hastalarda tedavilerle ilişkili morbidite riskini arttırabilmektedir [27]. Taramalar serum PSA ve dijital rektal muayene (DRM) ile yapılabilmektedir [27]. Serum PSA düzeyinin ölçümüyle yapılan taramalarla birlikte prostat kanseri insidansının belirgin olarak arttığı gözlemlenmiştir [27]. Özellikle erken evre hastalıkların tespitinde artış olmuştur [27]. Fakat yapılan bu taramaların uzun dönem sonuçları incelendiğinde sağkalıma herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir [27].

Taramaya karar vermeden önce, bireyler yarar ve zararları klinisyenleriyle tartışmalı ve kendi değerlerini ve tercihlerini karara dahil etmelidir [28]. Revize edilmiş kılavuzlar, taramanın bazı erkeklere prostat kanserinden ölme riskini azaltmak adına küçük bir fayda sunduğunu, diğer birçok erkeğin ise taramadan zarar görebileceğini kabul etmektedir [28].

Bunlar, ek testler ve olası prostat biyopsisini gerektiren yanlış pozitif sonuçları içerir ve gereksiz teşhis ve tedavi; inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi tedavi komplikasyonlarını doğurur [28]. Bireysel vakalarda taramanın uygun olup olmadığının belirlenmesinde, hastanın aile öyküsü, ırk / etnik köken, eşlik eden tıbbi durumlar, taramanın yararları ve zararları ile tedaviye özgü sonuçların değerleri ve diğer sağlık ihtiyaçları göz önünde bulundurulmalıdır [28].

Klinik Bulgular, Tanı, Laboratuvar ve Görüntüleme

Semptom ve Bulgular:

Çoğu prostat kanseri serum PSA yükselmelerinin tespitiyle tanı almaktadır. Obstrüktif işeme semptomları çoğunlukla aynı yaş grubunda ortaya çıkan benign prostat hiperplazisine bağlı görülmektedir [12]. Bununla birlikte, büyük veya lokal ileri prostat kanserleri, obstrüktif işeme semptomlarına neden olabilir. Bunun dışında hastalar nadiren epidural metastaz ve kord kompresyonundan kaynaklanan üriner retansiyon belirtileri veya nörolojik semptomlarla başvurabilirler [12]. Lenf bezi metastazlarına bağlı lenfödem görülebilir. Aksiyel iskelet en sık metastaz bölgesi olduğundan, hastalar sırt ağrısı veya patolojik kırıklarla başvurabilirler [12].

Laboratuvar Bulguları:

En önemli testlerden biri serum PSA düzeyidir. Genellikle hastalarda 4 ng/mL'den daha yüksek seviyelerde saptanmaktadır. Serum PSA değeri 10 ng/mL'den yüksek olanların %50-70'i prostat kanseri tanısı almaktadır [12].

Tanı için önemli olan serum PSA düzeyi aynı zamanda ileri evre hastalıkta hastalığın takibinde de kullanılmaktadır. Tedavi yanıtı değerlendirmesinde serum PSA düzeyindeki azalmalar iyi yanıtla ilişkilidir [12].

Bazı kemik metastazlı olgularda serum Alkalenfosfataz (ALP) ve kalsiyum yüksekliği saptanabilmektedir [12].

Prostat Biyopsisi:

Prostat kanseri tanısında altın standart transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan biyopsidir [12]. Anormal DRM ve/veya artmış serum PSA tespit edilen hastalarda

TRUS eşliğinde prostat biyopsi örnekleri apekten, orta kısımdan ve tabandan alınmaktadır [12]. Toplam en az 10 alandan biyopsi yapılması doğru tanı ve evreleme için gerekmektedir.

Görüntüleme:

Prostat kanseri tanısı konan hastalara yönelik yapılacak olan görüntüleme yöntemleri hastalığın riskine göre belirlenmelidir [12]. Hafif PSA yüksekliği olan Gleason skoru düşük olan, DRM ve USG ile prostata sınırlı olduğu düşünülen hastalık durumunda ek görüntülemeye gerek duyulmaz [12]. Son dönemlerde multiparametrik manyetik rezonansgörüntüleme (MRG) sayesinde daha önceden prostat biyopsisi negatif gelen hastalara yönelik daha spesifik biyopsi yapılma imkânı sağlanmıştır [12]. MRG ayrıca lokal lenf bezi metastazı değerlendirmesinde de kullanılabilmektedir. Prostat kanserinin en sık metastaz yaptığı bölgelerden biri kemik olduğu için özellikle yüksek riskli hastalarda konvansiyonel radyonüklid (teknesyum-99) taramaları ya da PSMA-PET görüntülemesi yapılır. Viseral organ metastazları toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografisi (BT) ya da PSMA-PET ile değerlendirilebilmektedir [12].

Tedavi:

Prostat kanserinde tedavi hastalığın riskine ve hastanın beklenen yaşam süresine göre planlanmalıdır. Hastalık riski, Amerikan “Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı” (NCCN) kılavuzuna göre çok düşük, düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olmak üzere 5 kategoride değerlendirilmektedir [29]. Orta risk grubu da ayrıca iyi ve kötü olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Risk sınıflaması hastalığın T evresi, histolojik derecesi, serum PSA düzeyi, pozitif gelen prostat biyopsi sayısı, tümör yüzdesi ile tümör dansitesine göre belirlenmektedir [29].

Tedavisiz gözlem ya da aktif sürveyans, tipik olarak çok düşük ya da düşük riskli ve yaşam beklentisi 10-15 yıldan az olan uygun seçilmiş hastalar için etkili bir yönetim olabilir [29]. Bu tür hastalar için aktif sürveyans, kanserin derecesini ve yayılımını yeniden değerlendirmek için seri PSA ölçümleri, DRM'ler ve periyodik prostat biyopsilerini içermektedir [29]. Yaşam beklentisi 10-15 yıldan uzun, düşük riskli lokal evreli hastalarda radikal prostatektomi ya da radyoterapi (RT) iyi bir seçenektir [29]. Orta risk grubunda yer alan hastalar için yaşam beklentisi 10 yıldan uzun olanlarda cerrahi ya da RT tedavi yöntemlerinden biri tercih edilirken tedavisiz gözlem ya da aktif sürveyans yaşam beklentisi

10 yıldan az olanlarda bir seçenek olabilir [29]. Yüksek ya da çok yüksek riskli hastalarda yaşam beklentisi 5 yıldan uzun olanlarda mutlaka küratif bir tedavi uygulanmalıdır. Yaşam beklentisi 5 yıldan az olanlar için gözlem, androjendeprivasyon tedavisi (ADT) ya da RT tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır [29].

ADT cerrahi (orşiektomi) ya da medikal olarak yapılabilir. Medikal ADT için luteinize edici hormon salan hormon (LHRH) analogları kullanılmaktadır. ADT’de hedef, total testosteron seviyesini 20 ya da 50 ng/dl’nin altında (kastre düzeyi) tutmaktır [29]. ADT prostat kanseri tedavisinde lokal ileri evre hastalıkta definitif tedavi sonrasında adjuvan olarak kullanıldığı gibi ileri evre hastalıkta hastalık kontrolünü sağlamada tedavinin her aşamasında kullanılmaktadır [29].

İleri evre hastalıkta hormon naif hastalardan seçilmiş bir grupta (metastatik tümör volumu düşük, sınırlı metastazı olan) yalnızca ADT uygulanabilir [29]. Hormon naif ama tümör yükü fazla olan fit hastalarda ADT ile birlikte dosetaksel ya da abirateron asetatın kullanımı yalnızca ADT’ye göre daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlar [29]. Metastatik hastalarda genellikle tedaviye rağmen 12-18 ay içinde androjendeprivasyonuna direnç gelişmektedir. Metastatik hastalıkta uygulanan ADT ile testosteron seviyesi 20-50 ng/dl’nin altında tutulmasına rağmen progrese olan hastalık kastrasyona dirençli prostat kanseri (KRPK) olarak tanımlanmaktadır [29].

Metastatik KRPK tedavisinde sitotoksik kemoterapiler (Dosetaksel ya da Kabazitaksel), hormonal tedaviler (Abirateron Asetat ve Enzalutamid) ve aktif hücresel immunoterapi (Spiuleucel-T) tedavileri uygulanabilmektedir [29]. Hormonal tedavilerden biri olan Abirateron Asetat androjen biyosentez inhibitörü olarak testislerden testosteron, adrenal bezlerden ve prostat kanser hücrelerinden androstenedione, DHEA, DHEA-S salınımını inhibe eder [29]. Diğer hormonal tedavi seçeneği olan Enzalutamide ise testosteronun androjen reseptörü (AR)’ne bağlanmasını, nükleer translokasyonunu ve DNA’ya bağlanmasını önleyerek AR sinyalizasyon kaskadında birden fazla basamakta inhibisyona neden olur [29]. Kanser hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını engeller. Kılavuzlar metastatik KRPK'nin birinci basamak tedavisinde Dosetaksel, AbirateronAsetat, Enzalutamid ve Spiuleucel-T tedavilerinden herhangi birinin kullanılabileceğini belirtmektedir [29].

KAYNAKLAR

1. 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; 68(issue): 394-424.
2. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019; 10(issue): 63-89.
3. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, et al. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. *Cancer Med* 2016; 5(issue): 136-141.
4. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018 [Internet]. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, 2019. Accessed 14 June 2020. Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0>.
5. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, et al. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones* 2016; 48(issue): 228-238.
6. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health* 2018; 12(issue): 1807-1823.
7. Survival Rates for Prostate Cancer [Internet]. American Cancer Society, 2018. Accessed 07 June 2020. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
8. SEER Cancer Statistics [Internet]. 2018. Accessed 07 June 2020. Available from: <https://seer.cancer.gov/explorer/application.php>.
9. Epidemiology of prostate cancer in Europe [Internet]. European Commission, 2015. Accessed 07 June 2020. Available from <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/epidemiology-prostate-cancer-europe>.
10. Markozannes G, Tzoulaki I, Karli D, et al. Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: An umbrella review of the evidence. *Eur J Cancer* 2016; 69(issue): 61-69.
11. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer [Internet]. SEER, 2018. Accessed 07 June 2020. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
12. Schade G. Cancer. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment* 2020. 59 th ed. McGraw-Hill Education, 2019. p. 1674-1675.
13. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology* 2011; 78(issue): 110-115.
14. Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE, et al. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate* 2011; 71(issue): 1054-1063.

15. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA* 2016; 315(issue): 68-76.
16. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(issue): 2115-2121.
17. Chen YC, Page JH, Chen R, et al. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate* 2008; 68(issue): 1582-1591.
18. Chu LW, Ritchey J, Devesa SS, et al. Prostate cancer incidence rates in Africa. *Prostate Cancer* 2011; 2011(issue): 947870.
19. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000; 85(issue): 60-67.
20. Venkateswaran V, Klotz LH. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nat Rev Urol* 2010; 7(issue): 442-453.
21. Gibson TM, Ferrucci LM, Tangrea JA, et al. Epidemiological and clinical studies of nutrition. *Semin Oncol* 2010; 37(issue): 282-296.
22. Rohrmann S, Platz EA, Kavanaugh CJ, et al. Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes Control* 2007; 18(issue): 41-50.
23. van Breemen RB, Pajkovic N. Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Lett* 2008; 269(issue): 339-351.
24. Erdman JW, Jr., Ford NA, Lindshield BL. Are the health attributes of lycopene related to its antioxidant function? *Arch Biochem Biophys* 2009; 483(issue): 229-235.
25. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(issue): 1219-1224.
26. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301(issue): 39-51.
27. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Cd004720.
28. Schade G. Cancer. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment* 2020. 59 th ed. McGraw-Hill Education, 2019. p. 1676-1678.
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate cancer Verison 2.2020 [Internet]. NCCN, 2020. Accesed 8 June 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#prostate.

2.4.Kolorektal Kanseri (Bkz.4.Bölüm)

2.5.Tiroid Kanseri

Tiroid folikül epitelinden 3 çeşit tiroid kanseri gelişir. Bunlar; papiller tiroid kanseri (PTK), foliküler tiroid kanseri (FTK) ve anaplastik kanserlerdir. Aralarındaki pek çok biyolojik farklılığa rağmen PTK ve FTK, diferansiye tiroid kanserleri (DTK) olarak bilinir ve tedavileri de benzerdir. Bu nedenle bir başlıkta incelenecektir. Tiroidin parafoliküler C hücrelerinden gelişen medüller kanserler ve anaplastik kanserler ise diferansiye olmayan tiroid kanserleri grubunu oluşturur.

Diferansiye Tiroid Kanserleri

PTK, tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. FTK'nin görülme oranı ise %12 civarındadır. DTK'nin görülme sıklığı son 3 dekattır dünya çapında artmaktadır [1-3]. Özellikle sahra altı Afrika'da endemik iyot eksikliği bölgelerinde FTK'nin diğer bölgelerden daha sık görüldüğü bildirilmektedir [4]. Tüm dünyada tiroid kanseri insidansında artışlar göze çarpmaktadır. 1990-2013 yılları arasında tiroid kanseri insidansı, düşük gelirli ülkelerde %33, yüksek gelirli ülkelerde %19 oranında artmıştır [5]. Türkiye, yüzbin kişi için %7,8 insidans hızı ile Kuzey Amerika, Çin, Avustralya, İtalya, Almanya, Ukrayna gibi yüksek insidans hızı gösteren ülkeler arasında yer almaktadır. Tiroid kanserine bağlı ölüm hızları ise yüzbin kişi için 0.5-0.7 /yıl arasında değişmektedir [6].

Histolojik olarak TPK'leri, fibrovasküler bir kılıf ile çevrili tümör hücrelerinin oluşturduğu papiller yapılar ile tanınırlar. Kapsülsüz tümörlerdir ve kısmen kistik alanlar içerebilirler. Foliküller ve koloidal materyal içermezler. Büyük ve oval şekilli nukleusları ve tozsuz kromatin yapıları ile tanınırlar. Beslenemeyen papiller yapıların oluşturduğu kalsifiye psammoma cisimciklerinin görülmesi oldukça patognomiktir. Sıklıkla tiroid bezi içerisinde multifokal odaklar oluştururlar ki bu durum intraglandüler metastaz ile açıklanır. Papiller karsinomların bu klasik varyantı dışında foliküler, tall cell (agresif bir formdur ve papiller kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur), insüler ve diffüz sklerozan gibi varyantları da vardır. Papiller mikrokarsinomlar teknik olarak spesifik bir varyant olmamakla beraber 1 cm ve daha küçük papiller karsinomları temsil eder. Bu patolojik tiplendirmenin yanında hasta yaşı, tümör boyutu, invazyon ve metastaz potansiyeli papiller kanserlerin prognozunu belirleyen parametrelerdir. Hasta yaşı ve tümör boyutu ile birlikte hastalığa özgü mortalite de artar.

Histolojik olarak foliküler tiroid kanserleri, epitelin foliküler yapılar oluşturması, kolloidal materyal varlığı, nükleer atipi ve vasküler ve/veya kapsüler invazyon ile karakterizedir. Papiller kanserlere göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkarlar. Tümör boyutu, hasta yaşı, invazyon derecesi ve grade prognozu belirleyen faktörlerdir. Hürthle hücreli ve insüler varyantların prognozunun daha kötü olduğu bilinir [7].

Tarama

DTK görülme sıklığı artmakla beraber erişkin hastalar için tarama konusunda Amerikan ve Avrupa kılavuzlarında bir tarama yöntemi önerilmemektedir [8]. Birinci derece yakınlarında DTK ile bağlantılı olarak saptanmış PTEN mutasyonu, Cowden hastalığı, Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) sendromu, Carney Complex hastalığı, Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) tip 2 sendromu, Werner sendromu gibi patolojilerin varlığında, kişiler bu temelde taranabilirler. Ailesel DTK hastalarında taramanın rekürrens ve ölümü engellediğine ya da azalttığına dair herhangi bir rapor olmadığı için bu gibi kişilerin normal sağlık muayenelerinde öykü ve boyun muayenesi dikkatle yapılmalıdır [9].

Risk Faktörleri

Ailesel yatkınlık ve obezite, tiroid kanserleri için birer risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Semptomatik hale gelmesi beklenmeyen bir tümörün gereksiz yere ortaya çıkarılması ve tedavi edilmeye çalışılması olarak tanımlanabilecek olan aşırı tarama/tanı kavramı son yıllarda tartışılmaya başlanmıştır. Ancak bu kavramın daha çok yüksek gelir grubu ülkeler için geçerli olduğunu ve ülkemiz ve tüm dünya için genellenemeyeceğini unutmamak gerekir. Radyasyon maruziyeti (özellikle çocukluk çağı kanserleri tanısı ve tedavisi ile ilgili süreçler), yanma geciktiriciler, iyot takviyesi, volkanik kül maruziyeti gibi etkenler, çevresel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Ailesel Yatkınlık

Ailesel yatkınlık ve genetik predispozisyon, özellikle medüller tiroid kanserlerinin etyolojisinde önemli bir rol oynar. Bu konuda yapılmış geniş çalışmalar incelendiğinde medüller kanserler dışındaki tiroid kanserleri için de ailesel yatkınlığın bir risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Aile öyküsü bulunan kişilerde, medüller dışı tiroid kanserlerini görülme sıklığının 3 kata kadar artabildiği belirtilmektedir [10].

Aşırı Tetkik/Tarama

Ultrasonografi (USG) ve İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) gibi tanısal araçlarının fazla hatta aşırı kullanımı DTK tanısını artırmaktadır [11,12]. Bunu bir “sorun” olarak gören otörler, klinik önemi olmayan küçük nodüllerin saptanması, biyopsi yapılması ve bunun malign olarak rapor edilmesi üzerine uygulanan tedavilerin, sağkalım ya da rekürrense katkısı olmamasından yola çıkarlar. Ancak artan insidansla beraber hastalığa bağlı ölüm oranlarının artması, aşırı tetkik ve taramanın insidans artışında en azından çok temel bir rolü olmayabileceğini gösterir [13]. Tiroid kanseri için toplumsal bazlı tarama programları uygulanmamaktadır ancak insidental olarak saptanmış olsa bile klinik ve radyolojik olarak şüpheli bir tiroid nodülünün araştırılmaması kabul edilebilir bir yaklaşım değildir. Tiroid kanserlerinin her türünün, çok farklı klinik davranışlara sahip ve hayatı tehdit edebilecek alt tipleri bulunduğu unutulmamalıdır.

Obezite

Obezite, küresel anlamda gitgide artan bir toplumsal sağlık sorunu haline gelmiştir ve artan DTK ile ilişkili olabileceğine dair görüşler vardır [14]. Güney Kore’den ve Avrupa’dan bildirilen çalışmalarda yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile İİAB’de malign aspirat saptanması arasında ilişki gözlenmiştir. Benzer ilişki, daha geniş bel çevresi ve yüksek yağ oranı gibi antropometrik değerlerle de elde edilmiştir. Bu sonuçlar daha çok kadın popülasyon için geçerli olup erkeklerde obezite ile DTK ilişkisi çok daha tartışmalıdır [15-17]. Retrospektif bir analizde VKİ ile nüks hastalık ve kötü prognoz ilişkisi de gösterilmiştir [18]. Obezitenin hangi mekanizmayla DTK üzerine etki ettiği bilinmemekle beraber, artmış insülin direnci, östrojen hormonu ve inflamasyon sorumlu olabilir.

Radyasyon Maruziyeti

Radyasyon maruziyeti dünya çapında bilinen en önemli çevresel tiroid kanseri nedenidir. Tiroid bezi, özellikle çocukluk ve gençlik çağında radyasyon maruziyeti sonucu gelişen kanserlerin başlıca kaynağıdır [19]. 1986 yılında Ukrayna’nın Çernobil reaktöründe yaşanan nükleer kaza, 1945 yılında Japon kentleri Hiroşima ve Nagazaki’ye atom bombası atılması, 1979 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nin Three Miles Adası’ndaki nükleer kaza gibi olaylar göstermiştir ki özellikle ergen ve çocuk popülasyonda tiroid kanseri riski nükleer madde maruziyeti sonrasında defalarca artmıştır [20]. Bilgisayarlı

Tomografi (BT)'nin 1970'lerde kullanıma girmesiyle, medikal amaçlı görüntülemenin özellikle adolesan ve çocukluk çağı için DTK açısından bir risk yarattığı anlaşılmıştır [21].

Yanma geciktiriciler

Elektronik ve mobilya sektöründe yoğun olarak kullanılan bu kimyasallar, özellikle parlayıcı/alev alıcı ürünlerde standartların tutturulması için kullanılırlar ve en yaygın örnekleri polibromine difenil eter (PBDE)' dir. Bu maddelerin tiroid kanserine neden olabileceği düşünülmektedir. PBDE'nin tiroid hormon bozukluğu yaptığı gösterilmiştir. [22].

Volkanik Kül

Havai ve İzlanda adalarında yapılan çalışmalarda volkanik kül ile DTK arasında ilişki kurulmuştur. Buna ek olarak Vanatu, Fransız Polinezyası, Yeni Kaledonya gibi volkanik aktivitenin yüksek olduğu bilinen bölgelerde de tiroid kanseri insidansı yüksek bulunmuştur [23]. Sicilya adası Avrupa'nın en aktif volkanik oluşumlarından olan Etna Yanardağı'na ev sahipliği yapmaktadır. Sicilya'nın Katanya bölgesinde bulunan bu dağın etrafında yerleşik popülasyonda, DTK insidansı adanın şehirleşmiş bölgelerinden daha yüksektir. Volkanik bölgelerde görülen bu artışın nedeni özellikle ağır metallerin bölgede fazla miktarda olması olabilir. Ağır metallerin kanserojen madde özellikleri taşıması, genetik alterasyonlara ve mutasyonlara neden olması ve bölgesel radyoaktivite DTK artış nedenleri olarak suçlanabilir. Tüm bunların yanı sıra dünyamızdaki bütün volkanik aktif bölgelerde aynı hızın gözlenmemesi akla artmış DTK hızının volkanik içerikle ilişkili olabileceği konusunu getirmektedir [24].

Çocukluk Çağında Diferansiye Tiroid Kanserleri

Hastalığın özellikle gidişatında bazı temel ayrımlar olması nedeniyle çocukluk çağında diferansiye tiroid kanserleri, erişikilerden farklı ele alınabilir. Çocukluk çağında görülen DTK'nin bir kısmı, bu dönemde görülen diğer kanserlerin tedavisinde kullanılan radyosyana sekonder olarak gelişir ve erişkin DTK'inden daha kötü seyredebilmektedir. Patolojik sınıflandırma, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün erişkinler için onayladığı kriterlerle aynıdır [25]. Çocukluk çağında olguların %90'ı PTK'dur. Çocukluk çağında tiroid nodüllerinde malignite tespit edilme oranı erişikilere göre daha yüksektir. Ayrıca

çocukluk çağında DTK'lerinde bölgesel lenf nodu tutulumu, pulmoner metastaz ve ekstrasitroidal yayılım da daha fazladır. Buna rağmen benzer evrelerde yetişkinlere göre prognoz çok daha iyidir. FTK, çocukluk çağında PTK'dan daha iyi prognoz gösterir ve tanı esnasında ilerlemiş hastalık olasılığı daha düşüktür. Tiroid nodüllerine yaklaşımda erişkinlerle çocukluk çağı arasında çok fark olmasa da özellikle nodul boyutu İİAB gerekliliği açısından daha az önemsenmelidir. Daha çok nodülün ultrasonografik özellikleri (kanlanma patterni, konturları, mikrokalsifikasyon varlığı gibi) İİAB kararı alırken göz önünde tutulmalıdır [26].

Tiroid nodüllerine yaklaşım

Tiroid kanserleri, tiroid bezinde nodül olarak kendilerini gösterirler. Unutulmamalıdır ki tiroid nodüllerinin ancak %4-6.5'u tiroid kanseridir. Klinik olarak önemli olan tiroid kanserlerini, selim tiroid nodüllerinden ayırtedebilmek ve onları tedavi edebilmektir. Tiroid nodüllerinin toplumda çok sık görülmesi nedeni ile toplumsal tabanlı bir tiroid kanseri taraması maliyet etkin bir yöntem değildir ve pratikte uygulanan örnekleri yoktur. Ancak bazı gruplarda tiroid kanseri prevalansı daha yüksektir. Bu gruplar baş-boyun bölgesine radyasyona maruz kalmış kişiler ve ailesinde başta medüller kanser olmak üzere tiroid kanseri öyküsü olan kişilerdir. Bu gruplar 2. ve 3. Basamak sağlık kuruluşlarında fırsatçı tarama kavramı içerisinde takip edilebilirler [27].

Klinik olarak tiroid nodülü şüphesi taşıyan bir kişiye detaylı anamnez ve fizik muayeneden sonra tiroid ultrasonografisi (USG) yapılmalıdır. Sonucu bilinmesi gereken tek hormon, tiroid stimulan hormondur (TSH). Fizik muayenede tiroide sert ve fiks kitle, solunum yolunu tıkayıcı semptomlar, servikal lenfadenopati ve vokal kord paralizisini düşündüren bulgular saptanması tiroid kanseri lehine yorumlanır. TSH düzeyleri normal ya da yüksek ise tanı için en değerli yöntem nodüllerin ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile patolojik olarak değerlendirilmesidir. TSH seviyesi tiroid kanseri ile ilişkili olmayan bir parametredir. USG'de nodülün radyolojik karakteri her ne kadar İİAB yapılması gereken nodüller hakkında bilgi verse de tek başına ameliyat kararı verdimen için yeterli değildir. İİAB'nin tanı değerini arttırmak için girişimin USG eşliğinde yapılması daha değerlidir. Malignite potansiyeli taşıdığından klinikte sadece 1 cm.den büyük nodüllerin değerlendirilmesi gerektiği gibi bir yaklaşım genel kabul görse de nodülün boyutundan çok radyolojik özelliklerinin malignite kriterleri açısından daha değerli olduğu unutulmamalıdır.

Düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyonlar içeren ve uzun boyutu eninden daha büyük olan nodüller özellikle tiroid kanseri için şüpheli olsa da 1 cm'den büyük, solid ve hipoekoik tüm tiroid nodüllerine İİAB yapılmalıdır. Sonografik olarak malignite kriterleri taşıyan tüm nodüllere de boyutuna bakılmaksızın İİAB yapılmalıdır. Ayrıca aile hikayesi olan bireylere, çocukluk çağında baş-boyun bölgesine radyasyon almış kişilere, 1 cm'nin altında nodülleri olsa da İİAB yapılmalıdır. Sonografik olarak şüpheli kabul edilmeyen (izoeoik, hiperekoik, kistik) 1 cm'nin altındaki nodüller takip edilebilir. Nodül karakterinde değişiklik ve boyutunda artış saptanırsa İİAB yapılmalı ya da tekrarlanmalıdır [28-33].

Foliküler tiroid kanserleri tipik olarak tiroid nodülü şeklinde ortaya çıkar. İİAB tek başına FTK ile foliküler adenomları ayırt edemez. FTK tanısı konabilmesi için tiroidektomi spesmeninde tümörün kapsül ya da vasküler invazyon yaptığıının gösterilmesi gerekir. Ultrasonografi veya diğer görüntüleme yöntemleri sırasında saptanan nonpalpabl nodüllere “tesadüfen saptanan nodüller” veya “insidentalomalar” denir. “Nonpalpabl nodüller” aynı boyuttaki palpabl nodüller ile aynı derecede malignite riski taşır. Başka nedenlerle 18FDG-Pozitron emisyon tomografisi (PET) araştırması yapılan hastaların ortalama %1-2'sinde tesadüfi tiroid nodüllerine rastlanmaktadır. PET incelemesinde yüksek miktarda 18FDG tutan nodüllerin malignite riskinin yüksek olması nedeniyle bu tür lezyonlar da değerlendirmeye alınmalıdır. Multinodüler guatrı (MNG) olan hastalarda sonografik olarak şüpheli nodüllere İİAB yapılmalıdır. Yüksek şüpheli nodül yoksa boyutu en büyük olan dominant nodülden İİAB yapılmalıdır. Tiroid nodüllerinin aydınlatılması için anti-tiroid peroksidaz (TPO) antikorları ya da tiroglobulin gibi biyokimyasal testlerin yapılmasının tanıya katkısı yoktur [34-36].

Diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisi

Tiroid nodülü nedeniyle yapılan İİAB sonucu ile “malignite” ya da “malignite için kuşkulu sitoloji” tanısı alanlarda tedavi cerrahidir. Hasta, ameliyat öncesi ameliyat alanının belirlenmesi için mutlaka boyun ve tiroid USG ile değerlendirilmelidir. Preoperatif değerlendirmede; Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve 18 FDG-PET de nadiren gerekebilir [37].

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı, tümör ve tiroid dokusunun mümkünse tamamını çıkarmak, boyunda metastatik lenf nodu bırakmamak ve yumuşak doku invazyonu düşünülüyorsa bu alanların da çıkarılmasıdır. Tiroid dışına uzanımı olan veya lenf nodlarında saptanmış metastazı olan veya uzak metastazı olan hastalarda total tiroidektomi (TTx) ve santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) gereklidir. Tümörü 4 cm'den büyük olan hastalarda, santral bölgede peroperatif şüpheli lenf nodları saptanması halinde TTx'ye bilateral SLND eklenmelidir.

Tümörü 1 cm'den büyük, ancak 4 cm'den küçük olup, tiroid dışı uzanımı olmayan, klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazı olmayan hastalarda TTx yeterlidir. Değişik kılavuzlarda bu grup düşük riskli papiller ve folliküler karsinomlu hastalara lobektomi de uygulanabileceği belirtilmektedir [38]. Ancak hastaların takipten çıkma ihtimali, lobektomi sonrası ömür boyu radyolojik takip gerekliliği ve takibin TTx sonrası daha kolay ve güvenilir olacağı göz önüne alınarak bu hastalara da TTx yapılması önerilebilir [37].

Tümörü 1 cm'den küçük, düşük riskli hastalar tercihen önce lobektomi ile opere edilmelidir. Tümörü 1 cm'den küçük olan, tek odaklı, tiroid dışına invazyonu ve klinik lenf nodu metastazı olmayan hastalarda; baş-boyun radyoterapi (RT) öyküsü, ailesel tiroid kanseri öyküsü ve karşı lobun alınması için net bir endikasyon yok ise lobektomi yeterlidir. Önemli komorbid durumları olan, ileri yaşlı ve/veya tiroid dışı nedenlerle opere olamayacak olan hastalar dışında, DTK tanısı alan tüm hastaların opere edilmeleri uygundur.

Bunun yanında, kapsüler veya vasküler invazyon yapmamış olan folliküler varyant papiller kanser (EFVPTK) in prognozu çok iyidir ve yakın zamanda “kanser” kabul edilmemesi ve histopatolojik isimlendirmesinin “papiller-benzeri nükleer özellikleri olan noninvazif folliküler tiroid neoplazisi” (NIFTP) olarak değiştirilmesi önerilmiştir.

Profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) yaklaşımı hala tartışmalıdır. T1 veya T2, kötü prognostik özelliklere sahip tümörü olmayan, klinik olarak metastatik lenf nodu bulunmayan PTK ve çoğu folliküler kanserde TTx yapılması yeterlidir. Ancak, T1 ve T2 tümörlerin de bir kısmında santral lenf nodu metastazı olabileceği de unutulmamalıdır. T3 ve T4 tümörlerde klinik olarak lateral lenf nodu tutulumu olanlarda santral bölgede lenfadenopati (LAP) izlenmemiş olsa bile ipsilateral veya bilateral profilaktik SLND yapılmalıdır. Santral ya da lateral boyun kompartmanlarında operasyon öncesi kanıtlanmış

metastatik tutulum varlığında ve/veya cerrahi sırasında şüphelenildiğinde, ilgili kompartmanlara yönelik terapötik diseksiyon yapılmalıdır. Tiroid kanseri cerrahisinde, metastatik lenf nodlarını tek tek çıkarmak (“pick up”) değil, fonksiyonel kompartman disseksiyonu yapılmalıdır.

Lobektomi sonrası tümör saptanan hastalarda; eğer tümör çapı 1 cm’den büyük, çok odaklı tümör, tiroid dışı yayılım, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, baş boyuna yönelik RT hikayesi, olumsuz prognoza işaret eden histopatolojik alt tipler söz konusu ise tamamlayıcı tiroidektomi ve klinik tutulum saptanan hastalarda terapötik SLND da yapılmalıdır.

Cerrahi Sonrası Değerlendirme

Cerrahi sonrası, patolojik değerlendirme ve evreleme yapılmalıdır. AJCC/TNM evreleme sistemi mortalite riskini gösterdiğinden, DTK nüks veya rekürens riskini belirlemede American Thyroid Association (ATA) tarafından önerilen düşük, orta ve yüksek riskli hasta şeklindeki sınıflandırmanın da yapılması önerilir [39]. Cerrahi sonrası risk değerlendirmesi, prognozu öngörme yanında cerrahi sonrasında Radyoaktif iyot (RAI) tedavisine karar verme ve TSH süpresyon düzeyini belirlemede yol göstericidir.

Radyoaktif İyot Tedavisi (RAI)

Cerrahi sonrasında; bakiye dokunun ablasyonu, nüksü/mortaliteyi azaltmak için ve tedavi (persistan hastalığı olanlarda) amaçlı RAI tedavisi yapılabilir. Bu tedavi öncesinde hastanın TSH düzeyinin 30 mU/mL üzerinde olması gerekir. Endojen hipotiroidi oluşturmak için farklı metodlar mevcuttur. RAI tedavisi, cerrahi sonrasında dört ile altıncı haftadan itibaren uygulanabilir. Tüm hastalarda tedavi dozu vermeden önce TSH, Tiroglobulin (Tg) ve anti-Tg ölçülmelidir. Tg’nin önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. RAI tedavisi alacak hastalar radyokontrast ve yüksek iyot içeriği olan ilaçlardan korunmalıdır. Cerrahi sonrası RAI ilk kez uygulanacak hastalarda, tiroid yatağındaki tutulum derecesini belirlemek amacıyla çok düşük doz ¹³¹I ile iyot tutulum incelemesi yapılabilir. Ancak yararı halen tartışmalıdır. Bunun yerine, postoperatif birinci aydan sonra boyun US ile ve/veya 99mTc sintigrafisi ile bakiye doku varlığı değerlendirilmesi önerilir.

Tedavi dozunda RAI verildikten sonra, 5-8. günler arasında tüm vücut tarama (TVT) yapılmalıdır. TVT, özellikle tiroid bölgesinde tutulumun %2’den küçük olduğu hastalarda

lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların belirlenmesinde değerlidir. Bu durumda ¹³¹I tedavisinden sonraki TVT, hastalığın kesin evresi hakkında radyodirençli nadir tümörler dışında kesin bilgi verecektir. Kalan doku ablasyonu amacıyla düşük riskli ve orta riskli hastalarda önerilen RAI dozu 30 mCi'dir. Geride tümör varlığında ise önerilen dozlar 100-200 mCi'dir. Genellikle lenf nodu metastazı varlığında 150 mCi, organ metastazı varlığında 200 mCi dozlar seçilmektedir.

RAI tedavisine bağlı erken dönemde gelişebilecek komplikasyonlar, radyasyon tiroiditine ek olarak, tat duyusunda değişiklik ya da kayıp, sialadenit, radyasyon hastalığına bağlı bulantı, kusma olarak özetlenebilir [40].

Erken Dönem Takip

Cerrahi ve gerekli ise RAI tedavisi sonrasında tiroid hormon (LT4) dozu hastanın risk grubuna göre ayarlanmalıdır; Başlangıç tedavisi sonrasında LT4 dozunu ayarlama ilk yıl için hedef TSH; TTx yapılmış, ablasyon tedavisi almış ya da almamış, Tg düzeyi 0,2 ng/mL altında olan veya lobektomi yapılmış olan düşük riskli hastalarda 0,5-2 mU/mL arası, ablasyon tedavisi almasına rağmen, hafif düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli hastalarda 0,1-0,5 mU/mL arası, yüksek riskli hastalarda 0,1 mU/mL altında olmalıdır. Yüksek riskli hastalarda sT3 ve sT4 normal sınırlarda olmalı, hastada iatrojenik tirotoksikoza sebep olunmamalıdır.

Uygun doza ulaşıldıktan sonra TSH ölçümleri 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. DTK takibinde serum Tg konsantrasyonu tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Takip sırasında hastanın risk derecesine göre, anti-Tg de 6-12 ay aralıklarla ölçülmelidir. Süregelen anti-Tg antikor pozitifliği, devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır. Anti-Tg antikoru pozitifliğinde Tg güvenle kullanılamayacağı için, takipte, boyun US ile TVT kullanılabilir. Metastaz kuşkusunda BT, MRG, 18FDG-PET/BT yöntemleri kullanılabilir [41].

Postoperatif uzun dönemde hastaların tedavi cevabının mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve indetermine olarak dört grupta değerlendirilmesi önerilmiştir [38].

Bazal Tg düzeylerinin ikiye katlanma süresi (<1 yıl, 1-3 yıl veya >3 yıl) ya da bazal Tg'nin yükselme hızı ($\geq 0,3$ ng/mL/yıl) yapısal olarak gösterilebilir lokal bölgesel hastalık ya da uzak metastaz gelişimi açısından artmış riskli hastaları tanımlar.

Uzun Dönemde Takip

DTK'nin uzun dönem takibi yıllık fizik muayene (FM), LT4 tedavisi altında TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri ve boyun US ile yapılır. Lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, stimule Tg ve/veya TVT ve gerekirse ileri görüntüleme yöntemlerinin (BT, MRG, 18FDG-PET/BT) verilerine göre cerrahi, RAI, RT, multikinaz inhibitörleri gibi tedavi seçenekleri hastaya göre değerlendirilir [41].

Düşük riskli grupta, başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirme ile remisyon doğrulanmış ise TSH'nin 0,5-2mU/mL aralıkta tutulması önerilmektedir. Orta riskli grupta, mükemmel cevap sağlanan hastalarda, TSH hedefi 0,5-2 mU/mL olacak şekilde LT4 doz azaltılması önerilmektedir. Yüksek riskli grupta, ilk tedaviden sonra 9-12 ay arasında yapılan değerlendirmede, stimule Tg düzeyine göre mükemmel cevap kabul edilen hastalarda, tam süpresyonun kaldırılması ancak TSH'nin en az beş yıl 0,1-0,5 mU/mL arası tutulması önerilmektedir [38]. Tüm biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olanlarda Tg düzeylerinin yıllar boyu en az 6-12 ayda bir ölçülmesi gereklidir. Yapısal yetersiz cevabı olan hastalarda her zaman TSH 0,1 mU/mL altında tutulmalıdır.

DTK tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda LT4 kullanılması, kardiyak komplikasyonları (supraventriküler aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığının alevlenmesi), protrombotik süreci ve kemik kaybını tetikleyebilir. Hastaların uzun dönem takibinde, boyun USG geride kalan ya da nüks eden hastalığı değerlendirmede en duyarlı yöntemdir. USG rehberliğinde yapılan İİAB ve sitolojiyle birlikte aspirasyon sıvısında Tg ölçümü değerli bir yol göstericidir.

Tekrarlayan ve Metastatik Hastalığı Olanlar

Yaygın rekürren nodal hastalıkta, havayolu veya özefagus invazyonu şüphesi olduğunda, boyun USG'nin değerlendirmeyi yeterli yapamadığı nodal nükslerde kontrastlı veya kontrastsız BT ya da MRG yapılabilir. Yüksek riskli hastalarda RAI görüntülemeden bağımsız pulmoner parankimi görüntülemek için kontrastsız, mediasteni değerlendirmek için kontrastlı toraks BT yapılabilir. Boyun ve toraks görüntüleme sonuçları negatif olan, Tg düzeyi 10 ng/mL üzeri veya anti-Tg antikörlerinin giderek yükseldiği yüksek riskli

hastalarda 18FDG-PET/BT, beyin MRG, abdomen BT/MRG ve kemik sintigrafisi yapılabilir.

Boyun bölgesindeki nüksün tedavisinde cerrahi ve RAI tedavi seçenekleri kullanılabilir [41]. Cerrahi eksizyonun mümkün olmadığı hastalarda, tümör dokusunda RAI tutulumu düşükse özellikle 45 yaş üzerinde RT uygulanabilir. Akciğer metastazları varlığında, ¹³¹I tutulumu olduğu sürece, RAI vermek önerilmektedir. Seçilecek dozlar 200 mCi ya da “dozimetri” ye göre hesaplanan daha yüksek ve güvenli dozlar olabilir [40]. İyot tutulumu devam ettiği sürece, yeni dozların ilk 2 yıl için 6 aydan önce verilmemesi önerilmektedir. Tedavi cevabını değerlendirmede serum Tg düzeylerinde anlamlı azalma olması ve/veya metastazların büyüklüğünde azalma veya büyüme hızında yavaşlama olması dikkate alınır.

¹³¹I tedavisinin üst doz sınırı yoktur. RAI tutulumu olduğu ve yarar tespit edildiği sürece uygulanabilir. Bazı hastalarda toplamdan 1.000 mCi üzerinde RAI vermek gerekebilmektedir. Fakat 600 mCi sonrasında lösemi ve sekonder kanserlerin sıklığında artış olduğu bilinmelidir [40]. Ayrıca, 70 yaş üzerindeki hastalarda ampirik dozlarda bir defada 150 mCi’den yüksek doz verilmesinden kaçınılmalıdır. Tükürük bezi hasarı ya da nazolakrimal kanal obstrüksiyonu, tekrarlayan RAI dozlarından sonra daha sıktır. 400 mCi ve üzeri dozların hipospermiye yol açabileceği dikkate alınarak, tekrarlayan tedavi öncesi erkek hastalarda sperm, kadınlarda ovum örneği saklanması önerilebilir. Tümör farklılaşmasının kaybolduğu vakalarda, iyot tutulumunun kaybolmasına ek olarak Tg sentezi de azalabilir. Bu nedenle, serum Tg düzeylerinde azalma olmasına rağmen RAI tutulumunun azalması ve tümör büyüklüğünde azalma olmaması veya büyüme olması RAI tedaviye direnç olduğunu gösterir. DTK’de %15-20 oranında RAI tedavisine direnç görülür.

Kemik metastazlarının tedavisinde ¹³¹I ya da palyatif amaçla ve ağrı kontrolü için RT uygulanabilir. Kemik metastazlarında eğer lezyon cerrahi eksizyon için uygun ve izole ise cerrahi, değilse bisfosfonat infüzyonu, denosumab, embolizasyon ya da kemik çimentosu injeksiyonu yapılabilir. Yaygın kemik metastazlı hastalarda tirozinkinaz inhibitor (TKİ) tedavi verilecekse veya alıyorsa bile, zoledronik asit iv. infüzyon tedavisi üç ayda bir uygulanması önerilmektedir [42]. Beyin metastazları seyrekler. Uygun olduğunda cerrahi eksizyon, cerrahi olarak çıkarılamayan ve RAI tutmayanlarda eksternal RT seçilebilir. Bası semptomları olan kemik ya da beyin metastazlarında RAI ya da eksternal RT sırasında glukokortikoid uygulanması önerilir.

Yapısal olarak görülen RAI dirençli DTK dört grupta sınıflandırılır;

- a) Malign/metastatik doku hiçbir zaman RAI tutmaz.
- b) Daha önce RAI tutmasına rağmen, artık RAI tutulumu yoktur.
- c) Bazı lezyonlar RAI tutarken, bazıları tutmaz.
- d) Metastatik hastalık önemli düzeyde RAI tutmakla birlikte progresyon göstermektedir.

Bu hastalarda artık RAI tedavisi verilmesinin anlamı yoktur. RAI dirençli metastatik DTK'si olan, ancak asemptomatik, stabil veya minimal progresif hastalar TSH supresyonu altında izlenebilirler.

Progrese hastalarda 18FDG-PET/BT, BT, MRG ile ilerleme düzeyi saptanarak, eğer hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamında %20 üzerinde artış oluyorsa, yeni metastatik lezyonlar çıkıyorsa ve hastalıkla ilişkili yeni semptomlar beliriyeorsa sistemik ve/veya yönlendirilmiş tedavilere geçiş düşünölmelidir.

Son yıllarda tiroid karsinogenezinin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile tirozin kinaz reseptörünün aktivitesini inhibe eden ve antiproliferatif etki oluşturan ilaçların kullanıma girmesi RAI dirençli DTK'de sistemik tedaviye yeni bir boyut kazandırmıştır. Axitinib, dovitinib, motesanib, pazopanib, selumetinib, sunitinib, vandetanib ile tamamlanmış faz II ve cabozantinib ile tamamlanmış faz I çalışmaları vardır. TKİ kullanan hastalarda, tümör büyümesi ilaç kullanımı ile aylarca önlenmesine rağmen sonra tekrar büyüme görölebilir ve sebebin TKİ'ye direnç gelişmesi olduğu düşünölmektedir. Ancak, TKİ'lerin toplam sağ kalıma etkisi gösterilememiştir ve ciddi yan etkileri de vardır [42].

Doksorubisin ya da doksorubisin ve sisplatin kombinasyonu şeklinde sitotoksik kemoterapi günümüzde TKİ'ye cevap vermeyen hastalarda ve kötü diferansiye tiroid kanserinde önerilmekle birlikte cevap oranları %10-20 düzeyindedir. Anjiogenez inhibitörler, immünmodölatör ilaçlar, apoptoz tetikleyicilerini kullanan deneysel çalışmalar ve gen tedavisi çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. European Network of Cancer Registries Factsheets. https://www.encreu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Thyroid_2017.
2. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol 2016; 12(11): 646–653.

3. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: a population-based study in 29 European countries from EUROCare-5. *Eur J Cancer* 2017; 77: 140–152.
4. Quayson, JN, Clegg-Lamprey EK, Wiredu R, et al. Thyroid Disorders in Accra, Ghana: A Retrospective Histopathological Study at the Korle-Bu Teaching Hospital *Journal of Medical and Biomedical Sciences* 2013; 2(1): 1-7.
5. Fitzmaurice, C. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015; 1:505–527.
6. Kim J, Jessica E, Gosnell A. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer *Nature* 2020; 16:72-81.
7. Bryan R, Erik K, Alexander C, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer *Thyroid* 2016; 26:20-26.
8. Filetti S, Durante C, Hart D. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 2019; 30: 1856–1883.
9. Richards ML. Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid* 2010; 20:707–713.
10. Fallah M. Risk of thyroid cancer in first-degree relatives of patients with non-medullary thyroid cancer by histology type and age at diagnosis: a joint study from five Nordic countries. *J. Med. Genet* 2013; 50: 373–382.
11. Ahn HS, Kim, HJ, Welch, HG. Korea's thyroid-cancer 'epidemic' — screening and overdiagnosis. *N. Engl. J. Med* 2014; 371:1765–1767.
12. Vaccarella S. World wide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N. Engl. J. Med* 2016; 375:614–617.
13. Lim, H, Devesa S, Sosa, JA, Check D, Kitahara C. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States *JAMA* 2017; 317:1338–1348.
14. Nig, M. Global, regional, and national prevalence of over weight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study *Lancet* 2014; 384:766–781.
15. Han JM. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population. *Eur. J. Endocrinol* 2013; 168:879–886.
16. Rinaldi S. Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study. *Int. J. Cancer* 2012;131: 1004–1014.
17. Engeland A, Tretli S, Akslen LA, Bjørge T. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women. *Br. J. Cancer* 2006;95: 366–370.

18. Trésallet C. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. *Surgery* 2014; 156: 1145–1152.
19. Refetoff S. Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood. *N. Engl. J. Med* 1975; 292:171–175.
20. Heidenreich WF. Time trends of thyroid cancer incidence in Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat. Res* 1999; 151:617–625.
21. Mathews D. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346:2360.
22. Mughal B, Demeneix A. Endocrine disruptors: flame retardants and increased risk of thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol* 2017; 13: 627–628.
23. Kung M, Nig, L, Gibson B. Volcanoes and carcinoma of the thyroid: a possible association. *Arch. Environ. Health* 1981; 36:265–267.
24. Ferlay J. Global cancer observatory: cancer today. Available at: <https://gco.iarc.fr/>. (Accessed: August 2019).
25. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs World Health Organization Classification of Tumours, Volume 8. IARC Press, Lyon, France 2004
26. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2012; 120:342–350.
27. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26:1.
28. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol.* 2004; 60:21.
29. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 317:1882.
30. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:696.
31. Tang AL, Falciglia M, Yang H, et al. Validation of American Thyroid Association Ultrasound Risk Assessment of Thyroid Nodules Selected for Ultrasound Fine-Needle Aspiration. *Thyroid* 2017; 27:1077.

32. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid* 2016; 26:144.
33. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14:587.
34. Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA* 2018; 319:914.
35. Burch HB, Burman KD, Cooper DS, et al. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2853.
36. Huang TW, Lai JH, Wu MY, et al. Systematic review of clinical practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid nodules and cancer. *BMC Med* 2013; 11:191.
37. Murat Faik Erdogan, Mehtap Cakır, Alptekin Gursoy, et al. *Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu* 2019. ISBN: 978-605-4011-37-7
38. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
39. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2692-700.
40. Freitas J, McDougall IR, Dauer LT, et al. American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2011;21(4):335-46.
41. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid*. 2015;25(1):15-27.
42. Viola D, Valerio L, Molinaro E, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: ten years of experience. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23:185-205.

Diferansiye Olmayan Tiroid Kanseri

Medüller Tiroid Kanseri

Tiroid bezinin parafoliküler ya da C hücrelerinden kaynaklanan nöroendokrin tümördür. Kalsitonin üretmesi ile karakterizedir ve tüm tiroid kanserlerinin %1-2'sini

oluşturur [1]. Çoğunluğu sporadik olarak ortaya çıkar ancak %25 kadarı Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) 2 sendromunun bir parçası olarak ailevi geçiş gösterir. Sporadik medüller tiroid karsinom (MTK) tipik olarak hayatın 4-6. dekatlarında ortaya çıkar. En sık soliter bir tiroid nodülü şeklinde belirti verirler. Parafoliküler C hücreleri tiroid bezinin üst polünde yer aldıkları için nodüller de üst pol yerleşimli olarak saptanırlar. Tanı anında servikal lenf nodu metastaz oranı oldukça yüksektir (yaklaşık %70). Yine hastaların %10-15'inde üst havayolu ya da sindirim kanalına invazyonu düşündüren disfaji veya ses kısıklığı bulguları vardır. Tanı anında uzak metastaz oranı ise %5-10'dur [2,3]. Karaciğer, akciğer ve kemikler hastalığın en sık metastaz yaptığı organlardır. Multifokal hastalıkta servikal lenf nodu metastaz oranı daha yüksektir [4].

İlerlemiş hastalıkta tümörden sekrete edilen kalsitonin, kalsitonin gene-related peptid gibi hormonların etkisi ile daire ve flushing görülebilir. Nadiren adreno-kortikotrop hormon (ACTH) salgısına bağlı olarak Cushing sendromu bulguları olabilir. MTK'nın çoğu aynı zamanda karsino-embriyonik antijen (CEA) de salgırlar. CEA hastalığın tanı ve takibinde bir tümör belirteci olarak kullanılabilir. Tiroid fonksiyon testleri (TFT) ise çoğunlukla normaldir.

MEN2 sendromu RET proto-onkogenindeki farklı mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve otozomal dominant geçiş gösteren bir sendromdur. MEN2A ve MEN2B olarak iki alt tipi vardır ve her ikisi de MTK ile ilişkilidir. Ailesel geçiş gösteren ve hiperparatiroidizm ve feokromasitoma ile ilişkisi olmayan ailevi MTK'ları da artık MEN2A sendromunun bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Herediter MTK'ları tipik olarak bilateral ve multisentrik olma eğilimindedirler. MTK, feokromasitoma ve primer paratiroid hiperplazisi ile karakterize MEN2A sendromunda MTK'nun penetransı %100'e yakındır. MEN2B sendromunda ise kalıtım predispozisyonu MTK ve feokromatisomadır. Hiperparatiroidizm bulunmaz. MTK tüm hastalarda mevcuttur ve hastalarda marfanoid görünüm, mukozal nörinomlar ve intestinal ganglionöromatosis bulunur. Herediter MTK'da tıpkı sporadik vakalar gibi tiroid nodülü ve/veya servikal lenfadenopatiler ile ortaya çıkarlar. Risk altındaki aile üyelerinin taranması ve erken tanılar hayat kurtarıcı olabilir. İndeks vakada germline RET mutasyonu saptanırsa 1. ve 2. derece aile bireyleri genetik olarak taranır. Mutasyon saptanan bireylerde MEN2 ilişkili tümörler araştırılır. Henüz kanser gelişmemiş taşıyıcı bireylere profilaktik cerrahi girişimler uygulanır.

MTK tanısı nodülden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile konur. Tekniğin sensitivitesi immunhistokimyasal olarak kalsitonin boyası yapıldığında artar. Ayrıca İİAB materyalinden kalsitonin wash-out ölçümü tanıya yardımcı olabilir. Serum kalsitonin seviyelerinin ölçümünün spesifitesi yüksek olmadığı için serum kalsitonin ölçümü, tiroid nodüllerinin aydınlatılmasında kullanılan rutin bir yöntem değildir. Ancak klinik, radyolojik ve İİAB ile MTK şüphesi oluşan hastalarda bakılabilir. MTK dışında hiperkalsemi, hipergastrinemi, nöroendokrin tümörler, böbrek yetmezliği, papiller ve foliküler tiroid kanserleri, guatr ve otoimmün kronik tiroiditi olan hastalarda da kalsitonin yüksek olarak saptanabilir. Ayrıca kalsitonin heterofilik antikor seviyeleri yüksek kişilerde kalsitonin seviyeleri yüksek bulunabilir. Uzun süreli beta-bloker, omeprazol ve glikokortikoid kullanımı da hiperkalsitoninemi ile ilişkilidir [5]. Bazı Avrupa ülkelerinde pentagastrin ile stimüle kalsitonin seviyeleri tanı amacıyla rutin olarak kullanılsa da ülkemizde ve dünyadaki pek çok ülkede rutin tanısal çalışmaların bir parçası değildir. CEA seviyeleri de inflamatuvar barsak hastalıkları, selim akciğer hastalıkları ve tiroid dışı malignitelerin varlığında yüksek bulunabilir. Sigara alışkanlığı da CEA seviyelerini arttırabilir. Dolayısıyla CEA'nın tanı değeri düşüktür ancak takipler esnasında nüks ve relapsların tanınmasında yardımcı olabilir.

Medüller tiroid kanserinde tedavi

Ameliyat öncesi sonografik değerlendirmede, boyun lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz saptanmayan olgularda total tiroidektomi (TTx) önerilmektedir [6]. Lateral kompartman diseksiyonu bazal Kalsitonin (KT) değerlerine göre düşünülebilir. Servikal lenf nodu metastazı olan hastalara TTx ile beraber santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) ve ipsilateral boyun kompartmanlarına diseksiyon uygulanmalıdır. Bazal KT değeri 200 pg/mL'nin üzerinde ise ipsilateral lenf nodu diseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun diseksiyonu da uygulanabilir [6]. Uzak metastaz varlığında sesi, nefes yolunu ve yutkunma ve paratiroid işlevlerini koruyan daha az agresif cerrahi yapılarak, santral boyun morbiditesini önlemek için lokal bölgesel hastalık kontrolü sağlanmalıdır.

Yaygın uzak metastazı olan hastalarda palyatif boyun girişimleri, ağrı varlığında veya trakeal tıkanıklığı açarak güvenli havayolu sağlamak amacıyla gerekli olabilir. Bazen lobektomi sonrası da MTK tanısı konulabilmektedir. Böyle herediter MTK'de diğer tiroid lobu da çıkarılmalıdır, çünkü gelecekte diğer tiroid lobunda da MTK gelişme

riski %100'e yakındır. Sporadik MTK hastalarında bilateral MTK oranı düşüktür, bu hasta grubunda tamamlayıcı tiroidektomi yapıp yapılmaması konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Sporadik MTK düşünmeden lobektomi uygulanmış düşük evreli hastalardan; *RET* mutasyonu taşıyanlar, postoperatif serum KT düzeyi yükselmiş olanlar veya reziduel MTK'ye işaret eden görüntüleme bulguları olanlarda tamamlayıcı tiroidektomi ve SLND önerilmektedir.

Hereditör Vakalara veya Taşıyıcılara Yaklaşım

En yüksek risk kategorisinde bulunan çocuklara hayatlarının ilk yılı içerisinde hatta ilk aylarda profilaktik tiroidektomi (PTx) uygulanmalıdır. Yüksek risk kategorisinde bulunan çocuklara 5 yaşında PTx uygulanmalıdır. SLND, KT düzeyi 40 pg/mL üzerinde olan ya da görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş lenf nodu metastazı bulunan çocuklara uygulanabilir. Orta risk kategorisinde çocuklar FM, boyun USG ve serum KT düzeyi ölçümleri ile periyodik takibe alınarak tiroidektomileri 5 yaşından sonraya ertelenebilir. MEN 2B taşıyıcılarında KT düzeyi 30-60 pg/mL olsa bile mümkün olan en erken dönemde TTx önerilmektedir. Bazal KT değeri 30-60 pg/mL üzerinde ise mutlaka SLND da yapılmalıdır.

MTK Olgularının Cerrahi Sonrası Takipleri

MTK folliküler bir neoplazm olmadığından postoperatif takipte TSH süpresyonuna gerek yoktur. Ancak, postoperatif erken dönemde hastayı ötiroid seviyelerde tutacak LT4 replasmanına başlanmalıdır. Hastalar hipokalsemi açısından takip edilmelidir. Genellikle, özellikle SLND uygulandığında erken postoperatif geçici hipokalsemiler görülmektedir. Semptomatik hipokalsemi ve persistan uzamış hipokalsemisi olanlarda oral kalsiyum preparatları ve kalsitriol tedavisi başlanmalıdır. Olgunun ailesel veya sporadik olmasına göre takip önemli fark gösterir. MTK hastalarında postoperatif izlemde en önemli parametreler; TNM evresi, lenf nodu metastazları ve postoperatif KT düzeyleridir. Serum KT ve CEA düzeyleri postoperatif 3. ayda değerlendirilmelidir. Postoperatif olarak KT değerleri düşmemiş ise hastada bir seri görüntüleme yöntemlerinden sonra, sebep olan odak lokalize edilebilirse ve çıkarılabilirse hasta tekrar opere edilebilir. Eğer lokalizasyon çalışmaları negatif, ancak bazal ve/veya uyarılmış KT düzeyleri yüksek ise hasta yakından takibe alınır ve bekle-gör politikası uygulanır.

Postoperatif RAI tedavisinin MTK tedavisinde yeri yoktur. Cerrahi sonrası persistan hastalıkta seri KT ve CEA ölçümleri ile bu parametrelere ait ikilenme zamanları (“doubling time”) hesaplanabilir. KT ikilenme zamanı, prognoz açısından önemli bir belirteçtir.

İkilenme zamanı kısa (6 ay altında) olan hastalarda, 5-10 yıllık sağ kalım oranları çok düşüktür ve bu hastalar için agresif tedavi yaklaşımları gerekir. İkilenme zamanı 2 yıldan uzun olan düşük riskli hastalarda, 6 ayda bir KT ve CEA ölçümleri ile takibe devam edilebilir, bekle-gör politikası uygulanır ve sağ kalım süreleri uzundur. İkilenme zamanı 6 ay-2 yıl arasında olan hastalarda, 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları göz önünde bulundurulduğunda bu hastalarda da ek tedavi düşünülmelidir.

Hastalıkta ilerleme görülüyorsa veya cerrahi şansı olmayan bir olgu ise tirozinkinaz inhibitor (TKİ)’ler protokoller dahilinde kullanılabilir. Kemoterapi ve RT gibi palyatif tedavi modaliteleri devreye girebilir. MTK açısından MEN 2 olgularında takip ve tedavi sporadik olgulardan farklı değildir. Ailesel MTK vakaları nesiller boyu sadece MTK görülen ailelerdir. Ancak bunlarda görülen mutasyonlar genellikle MEN 2A aileleri ile ortak olduğu için bu ailelerin nesiller boyu takibi gerekir.

Metastatik MTK Tedavisi

Karaciğer metastazları ilerlemiş MTK olgularının %45’inde görülmektedir. Büyük, boyut artışı olan ve semptomatik metastazlarda tedavi endikasyonu bulunmaktadır. İzole büyük hepatik metastazlara cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Karaciğerin 1/3’ünden azını etkileyen 30 mm’den küçük yaygın metastatik lezyonlara ise kemoembolizasyon uygulanabilir.

Akciğer metastazları genelde çok odaklıdır ve mediastinal lenf nodu metastazları ile sıklıkla birliktelik gösterir. Havayolu basısı yapan ve kanayan metastatik lezyonlara cerrahi uygulanmalıdır. Periferik ve küçük metastazlara radyofrekans ablasyon uygulanabilir. Boyut artışı gösteren multiple metastatik lezyon varlığında sistemik tedaviler düşünülebilir.

Kemik metastazı bulunan hastalarda vertebroplasti, cerrahi rezeksiyon, termoablasyon, çimento injeksiyonu ve RT uygulanabilecek tedavi alternatifleridir. Spinal kord basısı mevcut ise cerrahi dekompresyon uygulanmalıdır. Ağrılı kemik metastazları var ise denosumab veya bisfosfanat tedavileri önerilmektedir. Metastatik MTK olgularında nörolojik semptomlar belirirse beyin görüntülemesi mutlaka yapılmalıdır. MTK’de nadiren kütanoz metastazlar da görülebilmektedir.

Sistemik Tedavi

Persistan veya rekürren MTK olgularında, düşük yanıt oranları nedeni ile tekli ya da kombine sitotoksik kemoterapotik tedavi modaliteleri, ilk basamak tedavide önerilmemektedir. TKİ'lerin aktivasyonu ile ilişkili yolaklar MTK gelişiminde etkilidir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR1 ve VEGFR2) MTK'de hem tümör hücrelerinde hem de tümörü besleyen damarların endotelinde sıklıkla eksprese edilmektedir. TKİ'ler bu reseptörlerin kinaz fonksiyonunu hedefleyip inaktive ederek, MTK tedavisinde etkili olabilir. Bu tedavilerle tümör boyutunda anlamlı küçülmeler sağlanmakla birlikte, tam remisyon veya kür sağlanamamaktadır. Günümüzde MTK için tamamlanmış Faz 3 çalışmaları olan ve FDA tarafından onaylanmış iki TKİ; vandetanib ve kabozantinibdir.

Anaplastik Tiroid Kanseri

Anaplastik tiroid kanseri (ATK) bulunan hastalar genellikle 60 yaş üzeridir, hızlı büyüyen boyunda kitle ve çevre yapılara lokal invazyon klinik bulguları ile başvururlar. Ses kısıklığı, yutma güçlüğü, dispne ve ağrı sıklıkla karşılaşılan klinik semptomlardır. Bölgesel lenf nodu tutulumu sıktır ve akciğer metastazları tanı anında hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur. Bu hastalığın hızlı progresyon gösteren doğası gereği tedavisi bir hayli sorunludur.

ATK'nin iyi diferansiye tümörlerin dediferansiyasyonu sonucu geliştiği de düşünülmektedir ve bu nedenle RAI tutulumu görülmez. Agresif bir tümördür ve prognozu kötüdür. Ayırıcı tanıda Riedel tiroiditi de akla gelmelidir. Tüm anaplastik tümörler boyutuna bakılmaksızın Evre IV hastalık olarak sınıflandırılır. Hastaların çoğu tanıdan sonra aylar içerisinde lokal hastalıktan kaybedilirler. Hastalığın lokal olarak çevre dokuya invazyon yapma eğiliminden dolayı çoğu hastaya tanı anında cerrahi girişim yapma imkanı olmaz. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), tanıda yardımcı olamayabilir ve açık biyopsi gerekebilir. Hastaların çoğunda cerrahi tedavi havayolu tıkanıklığına bağlı ölümü önlemek, havayolu sağlamak amaçlı yapılır. Bunun için gerekirse parsiyel tiroidektomiler yapılabilir [7]. Küçük hacimli hastalığı olan ve uzak metastaz saptanmayan nadir seçilmiş olgularda agresif cerrahi düşünülebilir. Hastaların çok az bir kısmına tiroidektomi ve komplet rezeksiyon yapma imkânı vardır. Bu hastalar, tiroidektomi imkânı bulamayan hastalara göre daha uzun sağkalım gösterirler ATK, radyoterapiye (RT) duyarlı değildir, ancak kemoterapi ve hiperfraksiyone RT kombine rejimleri, hastalık palyasyonu açısından bazı yararlar

göstermektedir. Doxorubicin, en etkili kemoterapotik ajandır ve RT ile sinerjistik etki gösterir. Ortalama yaşam süresi 1 yılın altında olan bu hastalarda en uzun yaşam süreleri 60 yaşından genç, tiroide sınırlı hastalığı olan ve cerrahi yapılabilen hastalarda elde edilmiştir [8].

Primer Tiroid Lenfoması

Primer tiroid lenfoması (PTL), genellikle kronik tiroidit zemininde görülen nadir bir hastalıktır. PTL bu kadar nadir olmakla birlikte, lenfoma sebebiyle kaybedilen hastaların %10'unda tiroid tutulumu saptanabilir. PTL sıklığı artmaktadır. Hastalığın Hashimoto tiroiditi ile ilgisi gayet iyi bilinmekle birlikte, bu ilişkinin nedeni açıklanamamıştır. Ortalama yaş 62 civarındadır. Sıklıkla B hücreli lenfomalardır. Bir kısmı MALT lenfoma sınıfına dahildir. Nadiren foliküler lenfoma ve Hodgkin lenfoma da bildirilmiştir [9]. Tiroid lenfomaları, boyunda hızlı büyüyen kitleler olarak belirti verirler ve havayolu tıkanıklıkları ve yutma güçlüğüne neden olabilirler. En çok anaplastik kanser ile karıştırılır. Kesin tanı açık biyopsi veya kalın iğne biyopsisi ile konur. Hastaların yaklaşık yarısında hastalık tiroide lokalizedir, diğer yarısında ise boyun lenf bezlerinde tutulum vardır.

Tedavide radyoterapi (RT), kemoterapi ve cerrahi kullanılabilir. Cerrahi genellikle tanı amaçlı veya havayolunu açmak, basıyı gidermek amaçlı kullanılabilir. Boyuna lokalize hastalık varlığında cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanır. Cerrahi sonrası RT veya kemoterapi kombine edilir. Kemoterapi nüks vakalarda kullanılabilir. Kemoterapi rejimleri genellikle siklofosamid, adriamisin, vinkristin ve prednizolon içerir. RT ile kombine edildiğinde nüksleri azalttığı da görülmüştür. Ancak, lokal veya uzak nüks halinde kemoterapi ile sağ kalım çok da değişmemektedir. Rituximab'ın da tedavide başarı ile kullanıldığı bildirilmiştir [10].

KAYNAKLAR

1. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25:567.
2. Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ. Medullary thyroid carcinoma. In: Werner & Ingbar's The Thyroid, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.967.
3. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22:475.

4. [Kwon H, Kim WG, Sung TY, et al. Changing trends in the clinicopathological features and clinical outcomes of medullary thyroid carcinoma. J Surg Oncol 2016; 113:152.](#)
5. [Yang JH, Lindsey SC, Camacho CP, et al. Integration of a postoperative calcitonin measurement into an anatomical staging system improves initial risk stratification in medullary thyroid cancer. Clin Endocrinol. 2015; 83:938.](#)
6. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015 Jun;25(6):567-610.
7. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer.. Thyroid. 2012;22(11):1104-39.
8. [Ito K, Hanamura T, Murayama K, et al. Multimodality therapeutic outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: improved survival in subgroups of patients with localized primary tumors. Head Neck 2012; 34:230.](#)
9. [Katna R, Shet T, Sengar M, et al. Clinicopathologic study and outcome analysis of thyroid lymphomas: experience from a tertiary cancer center. Head Neck 2013; 35:165.](#)
10. Cha H, Kim JW, Suh CO, et al. Patterns of care and treatment outcomes for primary thyroid lymphoma: a single institution study. Radiat Oncol J 2013; 31:177.

2.6.Mesane Kanseri

Epidemiyoloji:

Mesane kanseri genitoüriner sistemin en sık görülen ikinci kanseridir. Mesane kanseri, tahmini 549.000 yeni vaka ve 200.000 ölüm ile Dünya’da en yaygın 10. kanser türüdür. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan daha yaygındır, insidans ve mortalite oranları sırasıyla erkeklerde 100.000’de 9.6 iken kadınlarda 3.2’dir. Bu nedenle erkekler arasında altıncı en yaygın kanser olup, yine erkeklerde mortalite açısından ise dokuzuncu sıradadır [1]. Coğrafi dağılıma göre mesane kanseri Batı Avrupa ve Kuzey Amerika’da yüksek insidansa sahipken Asya ve doğu Avrupa’da düşük insidans oranları vardır [2]. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü 2016 yılı istatistiklerine göre 2012-2016 yılları arası 22.612 vaka saptanmış olup erkeklerde en sık görülen dördüncü kanser mesane kanseridir. Kadınlarda ise en sık görülen ilk on kanser arasında mesane kanseri yer almamaktadır [3]. Mesane kanseri tipik olarak daha çok yaşlılarda teşhis edilir, ortalama yaş erkeklerde 69 ve kadınlarda 71’dir [4].

Risk Faktörleri

Çevresel kanserojenlere maruz kalınması sonucu ortaya çıkan kimyasal karsinogenez mesane kanseri oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Sigara dahil tütün ürünleri, mesane kanseri insidansına katkıda bulunan en önemli çevresel faktördür. Sigara içenlerde tanı yaşı daha düşük olup sigara içmeyenlere göre ortalama 4 kat daha fazla risk mevcuttur[5]. Sigarada 60'tan fazla bilinen kanserojen madde vardır. Yapılan çalışmalarda 30 paket yıldan daha fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek dereceli ve kas invazyonu olan mesane tümörleri görülmektedir [6]. Sigarayı bırakmanın bile tanı sonrası nüks oranını azalttığı gösterilmiştir [7].

Sigara dışında mesleki ve çevresel kimyasal bileşenlere maruziyet de mesane kanser gelişimine neden olmaktadır. Özellikle metal işçileri, lastik endüstrisi, deri, tekstil ve elektrik işçileri, madenciler, çimento, nakliye işçileri halı imalatçıları ve ressamalar çeşitli boya plastik ve kimyasallara bağlı olarak artmış kanser riski ile ilişkilendirilmiştir [8,9]. Arsenik ve aristolojik asit içeren bazı bitkisel ürünlerinin de kullanımı mesane kanser riskinde artışa sebebiyet vermektedir [10].

Kronik ve tekrarlayan mesane enfeksiyonları, insan papilloma virüs enfeksiyonları (HPV), Afrika ve Orta Doğu'da görülen Schistosoma Hematobium isimli tatlı su parazite bağlı enfestasyonlar da artmış mesane kanseri riskiyle ilişkilidir [11]. Birçok farklı tür kanserin tedavisinde kullanılan alkilleyici kemoterapatik ajanlardan siklofosamid ve ifosfamid ile de mesane kanser riskinde artış söz konusudur. Siklofosamidin metaboliti olan akrolein maddesinin hem kanamalı mesane enfeksiyonuna hem de mesane kanserine yol açtığı gösterilmiştir [12].

1980'lerin sonuna kadar yaygın olarak kullanılan ağrı kesici *Phenacetin* de mesane kanser riskinde artışa sebep olduğu için kullanımı bırakılmıştır. Tip2 Diabetes Mellitus tedavisinde kullanılan Pioglitazon ilacı ile mesane kanseri arasındaki ilişki daha önce yapılan birçok farklı çalışmada çelişkili bulunmuştur. Bu nedenle özellikle risk altındaki hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Yapılan birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma; mesane kanseri gelişiminde çevresel maruziyet ile birlikte genetik yatkınlığın da önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Kanserojen; onkogenlerin, tümör baskılayıcı genlerin, çeşitli büyüme faktör ve

reseptörlerinin karmaşık etkileşimlerinin sonucu dış maruziyetler ve aile öyküsüyle birlikte kompleks bir sürecin sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Klinik, Tanı ve Evreleme

Tanı alındığı zaman mesane tümörlerinin yaklaşık %75'i yüzeysel mesane mukozasına sınırlı olup yüzeysel mesane kanseri olarak tanımlanır. Geri kalan kısım ise mesane kas tabakasına invaze olmuş ve invazif mesane kanseri olarak adlandırılır [13]. Mesane kanserinde en sık rastlanan semptom genellikle aralıklı, kaba, ağrısız ve miksiyon boyunca mevcut olan hematüridir. Hematüri birçok farklı benign hastalıkta da olmasına rağmen özellikle ileri yaşlarda sebebi bilinmeyen asemptomatik vakalarda mesane kanseri şüphesi nedeniyle ileri tetkik gerektirmektedir. Tümörün üreter obstrüksiyonuna sebep olabilmesiyle ortaya çıkan yan ağrısı, mesane çıkış obstrüksiyonuna ve tümörün çevre dokulara yayılmasıyla suprapubik ve/veya pelvik ağrı, abdominal organ veya kemik metastazlarına bağlı olarak yaygın vücut ağrıları görülebilmektedir. Ayrıca aralıklı, sık, yanıcı tarzda, irritatif idrar yapma bulguları da karşımıza çıkmaktadır. İleri evrelerde halsizlik, kilo kaybı, bilateral üriner tıkanıklığa bağlı böbrek yetmezliği görülebilmektedir. Fizik muayenede ileri evre hastalarda pelvik veya abdominal kitleler, inguinal bölge lenf nodları ele gelebilmektedir.

Açıklanmayan hematüri ile başvuran hastalarda diğer benign nedenleri ve renal patolojileri elemek için tam bir ürolojik değerlendirme yapmak gerekir. Mikroskopik inceleme ve dipstick kimyasal test ile yapılan tam idrar tetkiki sonrası yapılan sistoskopi ilk tanı ve evrelemede altın standart yöntemdir. Fleksibl sistoskop ile yapılan kanama ve enfeksiyon yönünden minimal risk içeren bu yöntemle hem mesane içerisi görüntülenip, transüretral tümör rezeksiyonu (TUR) yapıp kesin patolojik tanı ve evreleme için (kas invazyonu olup olmadığı) tümör alınmış olur hem de tümörün ilk tedavisi rezeksiyon ile tamamlanmış olur.

Üriner sistemin görüntülenmesi evreden bağımsız olarak tüm vakalarda önerilmektedir. Pelvik ve abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) genellikle tercih edilen yöntemdir [14]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), invaziv veya lokal olarak ilerlemiş hastalığın evrelendirilmesi için BT kadar güvenilir ve mesanenin tabanında ve kubbesinde tümörlerin değerlendirilmesinde daha iyi olabilmektedir. Lokal ileri hastalarda metastaz

riski yüksek olduğu için olası uzak metastazların tespitinde abdominal ve torasik BT sıklıkla kullanılmaktadır. Açıklanamayan serum alkalenfosfataz yüksekliği olan veya semptomatik ağrısı olan hastalarda kemik lezyonları için radyonüklid tarama sintigrafileri gündeme gelmelidir. Şüpheli vakalar BT, MR veya gerektiğinde biyopsi yapıp patoloji ile konfirme edilir.

Hastalık evresi, progresyonsuz ve genel sağkalım için en önemli bağımsız prognostik faktördür. Evrelemede tümör, nod, metastaz (TNM) sisteminin sekizinci baskısı (2017) kullanılmaktadır. Evrelemede önemli prognostik belirleyici, tümörün mesaneye sınırlı ($\leq T2$) veya mesane dışı tutulum ($\geq T3$) olup olmadığıdır. Akciğer, karaciğer kemik gibi yaygın metastazların olması durumunda küratif tedavi şansı olmayıp hastaların uzun süreli prognozları kötü seyretmektedir.

Tedavi

Kas invazyonu olmayan yüzeyel mesane kanserlerinde temel tedavi TUR operasyonudur. Düşük dereceli tümörü olan bazı hastalarda, tüm görünür lezyonları çıkarmak için iki veya daha fazla rezeksiyon gerekebilir. Perioperatif tek doz intravezikal kemoterapi (genellikle mitomisin C ile) düşük dereceli tümörleri olan hastalarda verilebilir. Yüksek riskli yüzeyel mesane kanseri olan hastalarda da rezidü ve rekürrens riski nedeniyle kontrol sistoskopi mutlaka yapıp gerektiğinde yeniden rezeksiyon uygulanır. TUR sonrası 6 hafta boyunca haftalık intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi, orta ve yüksek riskli hastalığı olan hastalarda endike olup genellikle idame tedavisi ile hasta takip edilir.

Kas invazyonu olan mesane kanserinde veya TUR ve intravezikal tedavilere yanıtız yüzeyel kanserlerde ise tercih edilen yöntem radikal sistektomi ve üriner diversiyondur [14]. Kas invaziv mesane kanserinde yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda ameliyat öncesi neoadjuvan platin bazlı kemoterapi verilmesinin sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir; bu nedenle medikal yönden fit hastalarda standart olarak uygulanır. Neoadjuvan tedavi almadan opere olan hastalarda ise adjuvan tedavi genellikle verilir ancak adjuvan tedavinin erkinliği neoadjuvan tedavi kadar kanıtlanamıştır.

Kasa invaziv mesane kanserinde operasyona uygun olmayan veya opere olmayı reddeden hastalarda TUR sonrası eş zamanlı verilen kemo-radyoterapi temel tedavi

seçeneğidir. Cerrahi ve küratif kemo-radyoterapinin randomize karşılaştırmalı etkinlik çalışması bulunmamaktadır. Kemoradyoterapi sonrası nüks eden vakalarda mümkünse radikal sistektomi önerilmektedir.

Tedavi sonrası hastalar nüks riski açısından dikkatli bir şekilde takip edilir. İlk yıl 3 ayda bir, ikinci ve üçüncü yıl 6 ayda bir daha sonra yıllık idrar sitolojisi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler ile kontrol edilir. İlk üç yıl 6 ayda bir daha sonra beşinci yıla kadar yılda bir BT görüntüleme (göğüs, karın ve pelvis) ile takip önerilmektedir.

Kür şansı olmayan ileri evre metastatik hastalıkta sistemik tedavi sağ kalımı uzatan yöntemdir. Platin bazlı kemoterapiler tercih edilen temel tedavilerdir.Çoklu platin bazlı rejimlere yanıt alınsa da hastalıkta progresyon kaçınılmazdır. Son yıllarda kanser hücrelerine karşı immün sistemi tetikleyen immünoterapi ajanlarının hızla onkoloji pratiğine girmesiyle birlikte kemoterapi sırasında veya sonrasında progrese olan metastatik mesane kanseri hastaları için tercih edilen yaklaşım immunoterapi olmaya başlamıştır. Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab gibi etkinliği kanıtlanmış ve kullanımı onaylanmış ilaçlarla daha uzun süre sağ kalım avantajları elde edilebilmektedir. İleri evre mesane kanserinde hedefli molekül olan FGFR inhibitörleri (örn: erdafitinib gibi) başta olmak üzere gelecek vaadeden çok sayıda çalışma devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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;68:394–424
2. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3(6):327.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2016 Türkiye Kanser İstatistikleri Ankara 2019
4. Lynch CF, Cohen MB Urinary system. *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):316.
5. Freedman ND, Abnet CC, Caporaso NE et al. Impact of changing US cigarette smoking patterns on incident cancer: risks of 20 smoking-related cancers among the women and men of the NIH-AARP cohort. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):846.

6. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, Malkowicz SB Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation. *Urology*. 2015;86(5):968.
7. Chen CH, Shun CT, Huang KH et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2007;100(2):281.
8. Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. 2003;14(10):907.
9. Smailyte G, Kurtinaitis J, Andersen A
10. Mortality and cancer incidence among Lithuanian cement producing workers. *Occup Environ Med*. 2004;61(6):529.
11. Lai MN, Wang SM, Chen PC Population-based case-control study of Chinese hereditary bladder cancer containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):179. Epub 2009 Dec 21.
12. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):97.
13. Pedersen-Bjergaard J, Ersbøll J, Hansen VL Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1988;318(16):1028.
14. N Engl J Med. 1988;318(16):1028.
15. Jemal A, Bray F, Melissa M. Global Cancer Statistics *Ca Cancer J Clin* 2011;61:6990
16. Chang SS, Bochner BH, Chou R et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol*. 2017;198(3):552. Epub 2017 Apr 26.

2.7.Mide Kanseri

Mide kanseri; mide mukoza epitelinden kaynaklanan, lümen içine ve/veya intramural yayılım gösteren, etyolojisi multifaktoriyel ve dünyada yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Tümör yerleşim olarak; %30 antrum, %30 korpus, %30 fundus-kardia ve % 10 diffüz olarak lokalizasyon göstermektedir (1,2).

Son yıllarda, birçok popülasyonda mide kanseri oranlarında kademeli bir azalma olmuştur. Bununla birlikte, tüm mide kanseri türleri azalmamaktadır; kardiya ve özofagogastrik bileşkenin tümörleri artan sıklıkta görülmektedir. 40 yaşın altındaki kişilerde mide kanseri görülme sıklığında açıklanamayan bir artış bildirilmektedir [3].

Mide kanseri olan hastaların çoğu semptomatiktir ve başvuru anında ileri evre hastalık mevcuttur. Yine de tıp alanındaki ilerlemelere rağmen, başvuruda hastaların

yaklaşık yüzde 50'sinde metastaz saptanmaktadır ve metastatik tümörü olmayanların ise sadece yarısı küratif rezeksiyon şansına sahiptir [4].

Epidemiyoloji

Küresel kanser araştırması GLOBOCAN verilerine göre mide kanseri, dünyada beşinci en yaygın kanser türüdür ve kanser sebepli ölümler arasında üçüncü sıradadır. 2018'de tanı konulan kanserlerin %5,7'si mide kanseridir. Kansere bağlı ölümlerin ise % 8,2'si mide kanserinden kaynaklanmaktadır. Mide kanserinin coğrafi dağılımı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Son 5 yılın kanser prevalanslarına göre vakaların %76,4' ü Asya bölgesinden, %12,3'ü Avrupa bölgesinden, %5,6'sı Latin Amerika ve Karayip bölgesinden rapor edilmiştir. Erkekler mide kanseri gelişimi bakımından, kadınlara göre daha dezavantajlıdır. Küresel ölçekte yaşa standardize mide kanseri oranı 100.000 nüfus için kadınlarda 7,0 iken erkeklerde 15,7 olarak bulunmuştur [5].

Sosyoekonomik durum ve etnik kökenin kanserin kaynaklandığı anatomik bölge ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verileri ile yapılan bir araştırmada 77.881 mide kanseri vakası incelenmiş, kardiyaya tipi mide kanseri gelişen bireylerin Hispanik olmayan beyaz gruba ait olma olasılığı yüksek bulunmuştur. Diğer yandan nonkardiyaya tipi mide kanseri gelişen bireylerin sıklıkla Hispanik gruplar ile Hispanik olmayan grupların içinde siyahi, Asya ve Pasifik adalı ve Hint kökenli Amerikalı ve Alaska doğumlulardan olduğu gösterilmiştir [6].

Türkiye'de mide kanseri; yeni vaka insidansı bakımından en sık görülen 5. sıradaki kanser türüdür. Mortalite oranlarına göre ise en sık ölüme sebep olan 2. sıradaki kanser türü olarak göze çarpmaktadır. Türkiye'de 2018'de kanser ölümlerinin %8,6' sını mide kanseri nedeniyle meydana gelmiştir [7].

Etyo-Patogenez

Mide kanseri etyolojisinde çevre ve konağa ilişkin pek çok faktör etkilidir. Mide kanserlerinin %75-90'ı H.pylori ilişkili nonkardiyaya tipidir. Kalabalık ortamda yaşam, düşük sosyoekonomik düzey gibi faktörler bu kanser tipinin gelişmesine neden olmaktadır. Son zamanlarda nonkardiyaya tipi mide kanseri sıklığında görülen azalma; gıda saklama koşullarının iyileşmesi, daha iyi beslenme imkanlarına sahip olmak gibi sebeplerle

açıklanmaktadır. Sıklığı artmakta olan kardiya tipi mide kanserleri ise genellikle sedanter yaşam, obezite, ve fazla kilo ile ilişkilendirilmektedir [8].

Uluslararası Kanser Araştırmaları Birliği (International Agency for Research on Cancer- IARC) tarafından; ‘‘ H. pylori enfeksiyonu, tütün kullanımı, X ve γ ışını maruz kalımı ve kauçuk üretim sanayisinde çalışmak’’ mide kanseri için sınıf 1 kanser yapar listesinde gösterilmiştir. Asbest maruz kalımı, Epstein Barr Virüs enfeksiyonu, kurşunlu bileşikler, ağız yoluyla inorganik nitrat ve nitrit alımı, salamura sebze, işlenmiş et ve tuzlu gıda tüketimi etyolojide suçlanan çevresel faktörlerdir [9].

Kanser oluşumunda suçlanan nitratlı bileşikler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar kırmızı et pişirme ve tütsüleme işlemleri ile oluşmaktadır. Ayrıca düşük taze meyve ve sebze alımı ve alkol kullanımı da davranışsal risk faktörleri arasında gösterilmektedir [10].

Mide kanseri etyolojisinde birçok genetik faktör rol oynamaktadır. En önemlilerinden biri E-cadherin gen mutasyonudur. Bu mutasyon diffüz tip mide kanserine sebep olmaktadır [11]. Herediter diffüz kanserlerin ortalama %30-40’ının patogeneğinde CDH1 germline E-Cadherin mutasyonu görülmektedir. Ek olarak TP-53, HER2, CD44, ERB B2 gibi genlerin varlığı tanı, prognoz ve tedavi cevabında etkili bulunmuştur. Cag A (Sitotoksin ilişkili gen) varlığı H. pylori ilişkili mide kanseri türlerinde tanısal önem taşımaktadır [12].

Nadir herediter gastrik kanser sebepleri arasında Lynch sendromu, FAP, Li-Fraumeni sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, Jüvenil polipozis, Cowden sendromu bulunmaktadır [13].

Gastrik cerrahi sonrası mide kanseri riski artmaktadır: Billroth II prosedürü (gastrojejunostomi) Billroth I prosedüründen (gastroduodenostomi) daha yüksek risk taşımaktadır. Artan riskin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, safra ve pankreas salgısının (Billroth II prosedüründen sonra Billroth I prosedürüne kıyasla daha fazla) yetersizliği nedeniyle olduğu düşünülmektedir [13].

Kanser mide mukoza epitelinden in situ olarak başlar, giderek derinleşir. Atrofi/hiperplazi, metaplazi, displazi ve nihai kanser hücresi oluşur. Son zamanlarda, mide

kanseri gelişiminde stem hücrelerin merkezi bir rol oynadığı ve tümörün, midedeki ve/veya kemik iliğinden kaynaklanan stem hücrelerden türemiş olduğu düşünülmektedir (13,14).

Prognoz

Prognozu belirleyen faktörler; tümörün T evresi, N evresi, kansere bağlı komplikasyon varlığı (perforasyon, stenoz, hemoraji), tümörün hücre tipi ve histolojik diferansiasyonudur. Prognozu etkileyen en önemli faktör hastalığın evresidir (1, 2, 15).

Beş yıllık sağ kalım oranı Japonya’da % 90’a ulaşmakla birlikte diğer bölgelere göre nispeten iyi olduğu söylenebilir. Bu oran Avrupa ülkelerinde ~% 10 ile % 30 arasında değişmektedir. Japonya’da yüksek sağ kalım oranı muhtemelen endoskopik muayeneler ile erken tanı ve ardışık erken tümör rezeksiyonu ile sağlanmaktadır (16,17). Endoskopik rezeksiyon uygulanan hastalar ile cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar arasında sağ kalım oranları (sırasıyla %94-%96) benzerdir (18).

Ameliyat sonrası nüks oranı Kore ve Japonya raporlarında yaklaşık yüzde 1 ile 5 ve Batı merkezlerinden yapılan çalışmalarda yüzde 5 ile 15’tir (19,20). Endoskopik rezeksiyon uygulanan hastalarda nüks oranlarının yüzde 0 ile 30 arasında olduğu bildirilmiştir (21).

Sınıflama

Mide kanser tanımlamasında Borrmann ve Lauren sınıflaması kullanılır.

Borrmann sınıflamasında makroskopik görünüm esas alınır, tümör dört ayrı tipte sınıflandırılır: Tip 1, polipoid tümörler; Tip 2, sınırlı çöküntülü tümörler; Tip 3, ülser tümörler ve Tip 4, diffüz infiltrate tümörler. Erken mide kanseri (EMK), orijinal Borrmann sınıflandırmasında yoktur fakat son yıllarda Japon mide kanseri sınıflandırmasında tip 0 olarak sınıflandırılır. Japon sınıflandırması EMK’ni üç tipe ayırır: Tip I (protrüde tip), Tip II (süperfisial tip) ve Tip III (ekskavate tip) (22).

Lauren sınıflaması da sıklıkla kullanılan bir sınıflama olup bu sınıflamaya göre mide tümörleri intestinal ve diffüz tip olarak ikiye ayrılmaktadır. İntestinal tip kronik atrofik gastrit, intestinal metaplaziyle birlikte kronik atrofik gastrit, displazi ve invaziv karsinom gibi bir dizi öncü lezyonlardan gelişebilir (atrofi metaplazi, displazi, karsinom silsilesi), oysa taşlı yüzük hücreli karsinom gibi diffüz mide karsinomları intestinal metaplaziden bağımsız şekilde gelişir (23).

Diffüz tip mide kanseri; Daha fazla metastatik özelliğe sahip kanserler olup, hızlı progresyon ve kötü prognoza sahiptir. Mide duvarını daha fazla invaze eder, bazen distal özofagus ve duodenuma invaze olur, bazen de linitis plastikaya neden olur. İntestinal kanserler gibi, H. pylori ile indüklenebilir. E-cadherin genindeki somatik mutasyonlar, sporadik diffüz mide kanserinde %40-83 sıklığında bulunmaktadır [14].

İntestinal tip mide kanseri; Yüksek riskli popülasyonlarda en yaygın olan tiptir. Daha yüksek olasılıkla sporadik özellik göstermektedir. H.pylori, diyet, sigara içimi ve alkol kullanımı gibi çevresel faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca son yıllarda en belirgin şekilde azalan tiptir (24,25).

Midenin stroma ve mezenkiminden kaynaklanan nadir mide kanseri tipleri;

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST): Bu neoplazmalar çoğunlukla mide ve proksimal ince bağırsakta bulunur, ancak sindirim sisteminin herhangi bir kısmında bazen omentum, mezenter ve peritonda ortaya çıkabilirler. GIST'ler sıklıkla KIT veya trombosit türevli büyüme faktörü reseptör alfa (*PDGFRA*) genlerinde aktive edici mutasyonlar içerirler (26).

Mide lenfomaları: Mide neoplazmalarının %5 inden azını oluşturur. Non Hodgkin lenfoma, lenf nodları dışında en sık midede görülür. Makroskopik görünüm polipoid, ülseratif veya infiltratif olabilir. Endoskopik biyopsi ile tanı konulur. MALT tipi lenfomaların H. pylori ile yakın ilişkisi bilinmektedir. Bu hastaların bir kısmında H. pylori eradikasyon tedavisiyle kür sağlanmaktadır (27).

Mide sarkomları: Midenin malign tümörlerinin %13'ünü kapsar. En sık rastlanan leiomyosarkom olup daha seyrek olarak anjiosarkom, fibrosarkom ve liposarkom görülür (26).

Mide karsinoidleri: Çok nadir görülen bu tümör gastrointestinal sistemdeki enterokromafin hücrelerinden kaynaklanırlar. Tüm karsinoid tümörlerin %3'ü mide yerleşimlidir. Serotonin ve histamin salgısına bağlı yüzde ateş basması, çarpıntı, ishal, ağrı ve bulantı gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Bütün karsinoidler potansiyel olarak maligndirler ve metastaz yapabilirler (26).

Belirti Ve Bulgular

Hastaların çoğu başvuru anında semptomatiktir. Kilo kaybı ve geçmeyen karın ağrısı başlangıç tanısında en sık görülen semptomlardır (Tablo-5). Özgün bir semptomatoloji yoktur. Hastaların yaklaşık yüzde 25'inde mide ülseri öyküsü vardır (28).

Hastalar ayrıca uzak metastatik hastalık semptomları ile başvurabilirler. En yaygın metastaz bölgeleri karaciğer, peritoneal yüzeyler ve bölgesel olmayan veya uzak lenf nodlarıdır. Daha az yaygın olarak, overler, merkezi sinir sistemi, kemik, akciğer ve yumuşak doku metastazları görülür.

Lenfatik yayılımı olan hastalarda, fizik muayenede sol supraklaviküler lenf nodu (Virchow nodülü) (metastatik hastalığın en yaygın fizik muayene bulgusudur), periumbilikal bir nodül (Sister Mary Joseph nodülü), sol aksiller lenf nodu (Irish nodülü), over tümörü (Krukenberg), rektal muayenede kitle (Blummer's shelf) ile ortaya çıkabilir (29-32).

Peritoneal karsinomatozun ilk belirtisi asit olabilir. Sarılık veya karaciğer yetmezliğinin bir bulgusu görülürse ileri metastatik hastalık düşünülmelidir. Ayrıca, komplikasyona bağlı (perforasyon, obstrüksiyon, hemoraji) ve paraneoplastik semptomlara bağlı mikroanjiyopatik hemolitik anemi, membranöz nefropati ve hiperkoagulasyon durumları (Trousseau sendromu) görülebilir. Çoğu ileri gastrointestinal malignitede olduğu gibi, mide kanseri hastalarında pulmoner emboli, Poliartitit nodoza gelişebilir. Akantozis nigrikans (aksiller ve perine renk değişikliği) ve periferik nöropati gözlenebilir (33).

Tablo 5. 18.363 Mide Kanseri Hastasının Başvuru Semptomları (28)

| Semptom | Sıklık (%) |
|---------------------------------------|------------|
| Kilo kaybı | 62 |
| Karın ağrısı | 52 |
| Bulantı | 34 |
| Yutma güçlüğü | 26 |
| Siyah renkli cıvık dışkılama (melena) | 20 |
| Erken doyma | 18 |
| Ülser benzeri ağrı | 17 |

Tanı

Endoskopi, endoskopik ultrasonografi (EUS) ve bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde biyopsi alınarak mide kanseri kesin tanısı patolojik olarak konulur (34). EMK tespiti için beyaz ışık endoskopinin bildirilen doğruluğu yüzde 90-96 arasında değişmektedir, ancak bazı çalışmalarda daha düşük değerler bulunmuştur (35). Endoskopide EMK, ince bir polipoid çıkıntı, yüzeysel bir plak, mukozal renk değişikliği veya ülser olarak görülebilir (36).

Endoskopi sırasında şüpheli görünen mide ülseri **biyopsisi** yapılmalıdır. Malign ülserlerin yüzde 5 kadarı benign görüldüğünden, tüm bu lezyonların biyopsi ile histolojik olarak değerlendirilmesi zorunludur. Tek bir biyopsi, mide kanserini teşhis etmek için yüzde 70 duyarlılığa sahipken, ülser kenarından ve tabanından yedi biyopsi örneği almak, duyarlılığı yüzde 98'in üzerine çıkarmaktadır (37).

Serum tümör belirteçlerden CEA, CA 125, CA 19-9 ve CA 72-4 serum seviyeleri gastrik kanserli hastalarda yükselebilir. Düşük duyarlılık ve özgüllük oranları, bu serolojik belirteçlerin herhangi birinin mide kanseri için teşhis testleri olarak kullanılmasını önler. Serum tümör belirteçleri seçilen hastalarda sınırlı fayda sağlar (38).

Patolojik olarak kanser tanısı almış hastalarda tümör yayılımı ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-CT) ile değerlendirilir. Endoskopinin yaygın olarak kullanılması ile mide kanserinin erken tanı sıklığı artmaktadır (34).

Korunma ve Tarama

Mide kanseri sıklığında son zamanlarda görülen azalma sanitasyon olanaklarının sağlanması, buzdolabı kullanımının yaygınlaşması, gıda saklama koşullarının iyileşmesi ve H.pylori enfeksiyonunu etkin şekilde eradike eden antibiyotik kullanımına bağlanmaktadır (39). Buradan hareketle kanserin önlenmesine yönelik stratejiler, H. pylori enfeksiyonunun ortadan kaldırılmasına, günlük taze meyve ve sebzelerin alımının ve fiziksel aktivitenin artırılmasına, tuz tüketiminin, obezitenin ve tütün kullanımının azaltılmasına dayanmaktadır. Mide mukozasında geniş atrofik veya metaplastik değişikliklere sahip hastalarda kanser riski artmaktadır. Bu hastalarda periyodik endoskopik sürveyans önerilmektedir (40). İnkomplet metaplazi veya displazi tanınırsa, bu tür bir sürveyans gereklidir. Lezyonların topografik olarak açıkça tanımlanması durumunda endoskopik rezeksiyon geçerli bir stratejidir. Japonya'da, bu tür lezyonların endoskopik rezeksiyonu ile 5 yıllık sağ kalım % 90'a kadar yükselmektedir (41).

Japonya'da tarama için üst gastrointestinal radyografi kullanılmıştır, fakat gastroskopi EMK'ni saptamak için en kullanışlı araçtır. Yüksek riskli popülasyonlarda (ailede mide kanseri öyküsü olanlar, yüksek insidanslı bölgelerden gelen göçmenler, bilinen gastrik atrofi, intestinal metaplazisi veya displazisi olan hastalar) gastrik topografik biyopsi haritalaması düşünülmelidir (42,43).

Tedavi

Mide kanserinde tedavi şekli TNM evrelemesi baz alınarak belirlenir; Evre I: Erken evre mide kanseri (<2 cm), Evre II, III: Lokal İleri mide kanseri ve Evre IV: Metastatik mide kanseridir (2,44). Mide kanserin temel tedavisi cerrahidir. Cerrahi; rezeksiyon ve rekonstrüksiyon olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Ancak erken evre mide kanserinde endoskopik rezeksiyon (ER) mukozal ve submukozal neoplastik lezyonların ve intramukozal kanserlerin cerrahi rezeksiyonuna endoskopik bir alternatiftir. ER, displastik lezyonların trampet rezeksiyonunu içeren endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve submukoza lezyonlarını incelemek için endoskopik araçların kullanıldığı endoskopik submukozal

diseksiyonu (ESD) içerir. ER hem teşhis hem de tedavi olanağı sunar (45,46) . EMR ve ESD tecrübeli endoskopistler tarafından yapılmalıdır (47). Lokal ileri evre kanserde cerrahi öncesi (neoadjuvan) ve sonrası (adjuvan) kemoradyoterapi ve biyolojik tedavi (akıllı ilaç) ilave edilebilmektedir. Neoadjuvan tedavide temel amaç cerrahi olarak tümöral dokuyu rezektabl hale getirmektir (48).

Tümör lokalizasyonuna göre hem subtotal hem de total gastrektomi kullanılmaktadır. Total gastrektomi, midenin üst 1/3 kısmında bulunan lezyonlar için uygulanırken, subtotal gastrektomi midenin alt 2/3 kısmında bulunan lezyonlarda uygulanmaktadır. Midenin orta 1/3'lük kısmında EMK saptanan hastalarda pilor-koruyucu gastrektomi ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (49,50). Açık gastrektomi, dünya çapında mide kanseri için standart cerrahi tedavi olarak kalırken, laparoskopik gastrektomi, yüksek hacimli merkezlerde artan sıklıkta yapılmaktadır. Laparoskopik mide kanseri cerrahisi en sık endoskopik rezeksiyona uygun olmayan erken mide kanserleri için yapılır. Rezektabl olmayan olgularda komplikasyonlara yönelik palyatif tedaviler uygulanır (4,48,51,52).

KAYNAKLAR

1. Dharmarajan S, Halpin VJ, Hawkins WG. Stomach. The Washington Manual of Surgery. 5th Edition. Washington, 2008;168-80.
2. Zinner MJ, Ashley SW. Maingots Abdominal Operations. 12th ed. London, 2013;463-89.
3. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF Jr, et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. JAMA. 2010; 303:1723-8.
4. İnternet: [Mansfield F Paul](#). Surgical management of invasive gastric cancer. UpToDate Erişim: 20.05.2020.
5. İnternet: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf> Erişim: 19.05.2020.
6. [Gupta, Samir, et al. Race/ethnicity-, socioeconomic status-, and anatomic subsite-specific risks for gastric cancer. Gastroenterology, 2019, 156.1: 59-62. e4.](#)
7. İnternet: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf> Erişim: 19.05.2020.
8. Arnold, Melina, et al. "Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory." *European journal of cancer* 51.9 (2015): 1164 1187. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.002>
9. İnternet: https://monographs.iarc.fr/wpcontent/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf Erişim: 20.05.2020

10. IARC (2012). Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 100B:1–441.
Available from: <http://publications.iarc.fr/119>
11. Cristescu, R., Lee, J., Nebozhyn, M. *et al.* Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 21, 449–456 (2015).
<https://doi.org/10.1038/nm.3850>
12. [Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors \(2020\). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>.](#)
13. Annie On On Chan, et al. Risk factors for gastric cancer. UpToDate 17 May 2020.
14. İnternet: [Richard M Goldberg](#), et al. Pathology and molecular pathogenesis of gastric cancer. UpToDate. Erişim: 17.05.2020.
15. Gu L, Chen M, Guo D, Zhu H, Zhang W, Pan J, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182692.
16. Stock M, Otto F. Gene deregulation in gastric cancer. *Gene*. 2005;360(1): 1–19.
17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74–108.
18. [Pyo JH, Lee H, Min BH, et al. Long-Term Outcome of Endoscopic Resection vs. Surgery for Early Gastric Cancer: A Non-inferiority-Matched Cohort Study. Am J Gastroenterol 2016; 111:240.](#)
19. [Choi JJ, Lee JH, Kim YI, et al. Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection. Gastrointest Endosc 2015; 81:333.](#)
20. [Hiki Y, Shima H, Mieno H, et al. Modified treatment of early gastric cancer: evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. World J Surg 1995; 19:517.](#)
21. [Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. Endoscopy 2013; 45:703.](#)
22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd English edition. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24.
23. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004; 203: 681-7.
24. Henson DE, Dittus C, Younes M, et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:765.

25. Locke GR 3rd, Talley NJ, Carpenter HA, et al. Changes in the site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterology* 1995; 109:1750.
26. internet: Morgan jeffrey, et al. Local treatment for gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract. UpToDate Erişim: 23.05.2020.
27. internet: S freedman arnold, et al. Treatment of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). UpToDate Erişim: 23.05.2020.
28. [Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583.](#)
29. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg* 1979; 138:703.
30. Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--Sister Joseph nodule. *Urology* 1986; 27:558.
31. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:1364.
32. Winne BURCHARD BE. Blumer's shelf tumor with primary carcinoma of the lung. A case report. *J Int Coll Surg* 1965; 44:477.
33. [Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32.](#)
34. Gao LM. The book of Gastric Cancer: Diagnosis and treatment of gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:54.
35. Ballantyne KC, Morris DL, Jones JA, et al. Accuracy of identification of early gastric cancer. *Br J Surg* 1987; 74:618.
36. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11:127.
37. [Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Özofagus ve mide karsinomu tanısında biyopsi sayısının prospektif değeriendirilmesi. *Gastroenteroloji* 1982; 82: 228.](#)
38. [Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, vd. Rezektabl gastrik kanserli hastaların takibinde CEA, CA 19-9 ve CA 72-4'ün klinik kullanımı. *Ben J Surg* 2001; 181: 16.](#)
39. Crew, K. D., Neugut, A. I. Epidemiology of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2006, 12.3: 354. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i3.354>
40. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:493–8.
41. Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, et al. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22:1435–42.

42. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc* 2016; 84:18.
43. Taylor VM, Ko LK, Hwang JH, et al. Gastric cancer in asian american populations: a neglected health disparity. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:10565.
44. Ergüney S, Yavuz N. Mide Tümörleri. *Basic Surgical Dördüncü Baskı*. Ankara, 2010; 1277-92.
45. Sydiuk A. Current practice for gastric cancer treatment in Ukraine. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:47.
46. İnternet: [Gunaratnam](#) T Naresh, et al. Overview of endoscopic resection of gastrointestinal tumors. UpToDate Erişim: 20.05.2020.
47. Şenates E, İnce Aİ. Erken Mide Kanseri. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15(3):161-66.
48. Kumagai K. Current Status and Future Views of Gastric Cancer Treatment in Elderly Patients. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2016;43(9):1058-62.
49. Folli S, Dente M, Dell'Amore D, et al. Early gastric cancer: prognostic factors in 223 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 952-6.
50. Morita S, Katai H, Saka M, et al. Outcome of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 1131-5.
51. Lazăr DC, Tăban S, Cornianu M, Faur A. New advances in targeted gastric cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(30):6776-99.
52. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017 ;20 (1):1-19.

2.8.Uterus Korusu

Uterin maligniteler, hormon duyarlı gland epitelinden kaynaklanan endometrial kanserler ve stromadan kaynaklanan sarkomlar olmak üzere iki kısımda incelenir. Endometrial kanser, en sık görülen jinekolojik malignitedir ve uterin kanser olarak da isimlendirilir.¹ Sarkomlar ise tüm uterin malignitelerin %3 gibi az bir kısmını oluşturur, tedavisi ve prognozu endometrial kanserden tamamıyla farklıdır [2].

Risk Faktörleri

1. Artmış estrogen seviyeleri (obezite, Diabetes ve yağlı beslenme),
2. Erken menarş,
3. Geç menopoz,
4. Lynch sendromu,

5. İleri yaş (≥ 55 y)
6. Tamoksifen kullanımı

Epidemiyoloji:

Dünya genelinde yaşam beklentisinin ve obezitenin artması ile birlikte endometrial kanser insidansı da artmaktadır [3,4]. Ülkemizde 2016 yılı istatistiklerine göre kadınlarda 10.5/100.000 insidans hızı ile en sık görülen 4. kanser türüdür.⁵ Yine aynı verilere göre dünya ile de uyumlu olarak hastalar çoğunlukla (%73.9) erken evrede (I/II) tanı almakta, %18.1 hastada bölgesel (Evre III), %8 hastada ise uzak metastaz (Evre IV) saptanmaktadır [5].

Endometrium kanserinde 5 yıllık genel sağkalım %80 olup prognoz genellikle iyidir. Fakat, tanı anında olan (en sık extrauterin yayılım) pelvik lenf nodu metastazı (LNM) varlığında genel sağkalım %50'ye düşmektedir [6,7]. Tedavi sonrasında, erken evre (I-II) endometrial kanserli olgularda rekürens riski yaklaşık %15'tir[8]. Nüks olgularının yaklaşık yarısı lokal (vajen/pelvis) iken, %30'u sistemik nüks, geri kalanlar ise hem lokal hem de sistemik nüks şeklindedir. Hastalık rekürrenslerinin çoğu (%68-100) tedavi bitiminden sonraki ilk 3 yıl içinde gerçekleşir [9]. İzole lokal nükste hasta daha önce RT almamış ise küratif RT, almış ise cerrahi öncelikli seçenektir[10,11]. Sınırlı sistemik rekürrens varlığında, geride tümör bırakılmadan yapılır ise, cerrahi düşünülürken yaygın sistemik hastalığı olanlarda kemoterapi ve/veya hormonal tedavi önerilmektedir[12,13].

Endometrium Kanserinin Bulguları

1. Anormal kanama, lekelenme: Özellikle menopoz dönemindeki kanamalara dikkatle yaklaşılmalıdır. Her 10 endometrium kanserli kadından 9'unun değişik tiplerde anormal kanamaları olur.
2. Kilo kaybı,
3. Pelvik ağrı
4. Kitle.

Endometrium Kanserinde Evreleme

Günümüzde endometrium kanserinin evrelemesi cerrahi olarak yapılır ve 2009 yılında güncellenen FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) sistemi

kullanılır [14]. Evrelemenin parçası olarak total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve seçilmiş hasta grubunda lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Jinekolojik onkolojide ve özellikle endometrium kanserinde sentinel lenf nodu (SLN) konsepti gittikçe popülerlik ve işlevlik kazanmaktadır. Bu prosedürde ameliyattan hemen önce servikse bir boya enjekte edilmekte ve genellikle minimal invaziv metodlarla (robotik veya laparoskopik) yapılan cerrahide boyayı tutan lenf nodları çıkarılmaktadır. Böylelikle sistemik lenf nodu diseksiyonu yapılmadan $\leq 5\%$ yanlış negatiflik oranları ile metastatik lenf nodları tesbit edilebilmektedir. SLN önündeki iki handikap ise işlemin başarısı için cerrahın tecrübesinin gerekliliği ve uzun dönem sağkalımlar ile ilgili literatürün henüz olgunlaşmamasıdır [15].

Endometrial kanser postmenopozal dönemde daha sık görülmekle birlikte hastaların %4'ü 40 yaşın altında tanı almaktadır. Bu yaş grubunda fertilitatesini korumak isteyen ve şartları karşılayan (düşük gradeli histoloji-tercihen Grade 1 ve görüntülemeye myometrial invazyon saptanmamış) hastalara histerektomi uygulanmadan hormonal tedavi verilebilir. Fakat hasta fertilitatesini tamamladıktan sonra veya hormonal tedaviye yanıtızsız ise klasik tedavi uygulanmalıdır [16].

FIGO evrelemesine göre, Evre 1 hastalıkta tümör uterin korpusta sınırlıdır. Evre II'de tümör serviksin stromal tabakasına geçmiştir fakat uterus dışına yayılmamıştır (yeni evrelemede serviks glandüler tutulumu dikkate alınmaz). Evre III'te bölgesel dokulara (uterin seroza, adneks, vajen, parametrium) ya da bölgesel lenf nodlarına (pelvik ve/veya paraaortik) yayılım söz konusudur. Evre IV hastalıkta ise uzak metastaz ve/veya mesane/rektum mukoza tutulumu mevcuttur [14]. Eski evrelemeye dahil edilen sitoloji yeni evrelemede bulunmamakla birlikte prognostik önemi bulunmaktadır (Tablo-6).

Endometrium kanseri histolojik sınıflaması ise World Health Organization (WHO) sistemine göre yapılır [17]. En sık (%77) görülen alt tip endometrioid karsinomdur. Diğer tipler sıklık sıralamasına göre mixed tip, seröz, berrak hücreli ve müsinöz karsinomdur.¹⁶ Karsinosarkomlar eskiden sarkom grubunda yer alırken yeni sınıflamada epitelyal komponentin (karsinom) mezenkimal transformasyon göstererek sarkom alanları oluşturduğu gösterilmiş ve artık karsinom sınıfında incelenmektedir (Tablo-7).

Endometrium kanseri klinik, patolojik ve moleküler özelliklere göre 2 alt sınıfa ayrılır [18]. Tip 1 kanserler, endometrium kanserlerinin çoğunluğunu oluşturur ve FIGO grade 1-2 endometrioid karsinomları içerir, düşük gradeli tümörlerdir. Bu tümörler östrojen duyarlıdır, hastalarda obezite daha sıktır, patogeneizde prekürsör lezyon (atipik endometriyal

hiperplazi) mevcuttur. Moleküler olarak mikrosatellit instabilitesi, ras ve PTEN mutasyonları daha sıktır. Tip 1 tümörlerde tanı sıklıkla erken evrede konulur ve prognoz iyidir. Tip 2 tümörler ise FIGO grade 3 endometrioid karsinom ve non-endometrioid histolojileri içerir, yüksek gradeli tümörlerdir. Moleküler olarak p53 mutasyonu daha sıktır. Bu tümörler östrojen duyarlı değildir, obezite ile ilişkisi yoktur, genellikle atrofik endometrium zemininde gelişirler. Tip 2 tümörlerde tanı anında uterus dışı hastalık daha sıktır ve prognoz kötüdür. Tip 1 ve 2 endometrium kanserlerinin preoperatif yönetimi, cerrahi yaklaşımı ve adjuvan tedavisi birbirinden farklıdır.

Endometrium Kanseri Tanısal Yöntemler

Endometrium kanserinde hastaların %90'ı, özellikle menopozal dönemde daha sık olmak üzere, anormal vajinal kanama ile başvururlar [19]. Tanı genellikle poliklinik koşullarında dahi alınabilen endometriyal biyopsi ile konulur [20]. Şikayetleri devam eden ve endometrial biyopsisi normal gelen hastalarda anestezi altında fraksiyone küretaj önerilmektedir. Histeroskopi ise kanaması olan ve ultrasonografide (USG) fokal lezyon (polip, myom) tesbit edilen hastalarda yardımcıdır. Anormal uterin kanaması olan hastada ilk yapılacak radyolojik görüntüleme pelvik USG'dir. Bu sayede kanamaya neden olan fokal lezyonlar saptanabileceği gibi endometrial kalınlığı <5mm ölçülen hastalarda, hemen endometrial biyopsi yapmaya alternatif olarak, hastanın takip edilmesi de sağlanabilir [21]. Fakat kanama tekrarlırsa biyopsi şarttır. Endometrial kanser tanısı genellikle endometrial biopsi materyali ile konulsa da bazen benign sebeplerle yapılan histerektomi spesimeninde insidental olarak da kansere rastlanılmaktadır. Mezenkimal tümörler (sarkom) uterin duvardan kaynaklandığı için endometrial örnekleme ile genellikle tanı konulamaz, benzer şekilde histerektomi materyali ile tanı alırlar.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 rehberi önerilerine göre endometrial kanser tanısı konulduktan sonra direkt grafi (X-ray) ile akciğer görüntülemesi yapılır [15]. Eğer tümörün primeri (serviks veya uterin kanser) belirlenemiyorsa ya da hastalığın lokal yayılımı değerlendirilmek isteniyorsa pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istenebilir. Yüksek gradeli tümörlerde metastatik hastalığı değerlendirmek için toraks/abdomen/pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir. İnsidental olarak endometrial kanser saptanan hastalarda histerektomi spesimeninde patolojik risk faktörlerinden herhangi biri (yüksek gradeli histolojik tip, \geq %50 myometrial invazyon, servikal stromal invazyon, lenfovasküler invazyon, >2cm tümör çapı) mevcutsa

toraks/abdomen/pelvik BT ile metastaz taraması yapılmalıdır. Eğer fertilite koruyucu tedavi uygulanacak ise myometrial invazyonu dışlamak için pelvik MRG önerilir; USG de alternatif olarak kullanılabilir. Abdomen/pelvis BT veya MRG görüntülemeleri kontrastlı önerilirken toraks görüntülemesinde kontrasta gerek yoktur [15].

Tip 2 endometrial kanser tanısı olan hastalarda serum CA125 tetkiki istenebilir, diğer tümör belirteçleri ise anlamlı değildir. Artmış CA125 seviyeleri ile LNM arasında ilişki gösterilmekle birlikte rekürrensi öngörmeye değerli bir tetkik değildir fakat klinik yanıtın izleminde başlangıçta artmış değerleri olan hastalarda anlamlıdır [22,23].

Önleme ve Korunma

Doğum kontrol ilaçlarının riski azaltıcı etkisi vardır. Bu koruma ilaçların kullanımından sonraki 10 yıl devam eder. Şeker hastalığının kontrol altına alınması, uygun vücut ağırlığının yakalanması endometrium kanseri riskini azaltır. Eğer menopozal belirtileriniz varsa ve östrojen replasman tedavisi almayı düşünüyorsanız doktorunuzdan endometrium kanseri riski hakkında bilgi alınız.

Birçok endometrium kanseri yıllar içerisinde ve çoğu daha zararsız olan problemlerin devamı olarak oluşur. Hiperplazi endometriumun artmış büyümesi sebebiyle olan daha az ciddi bir durumdur. En fazla görülen basit hiperplazi ilaçla tedavi edilebilir ve çok az oranda endometrium kanserine sebep olabilir. Ancak diğer hiperplazi tiplerinde kanser gelişme riski fazladır.

Ne yazık ki endometrium kanserinin erken tanısı için kullanılabilecek bir tarama testi ve tarama programı yoktur.

Endometrium Kanseri Nasıl Tedavi Edilir?

Tedavi kesinlikle kanserle ilgilenen jinekologlar (jinekolog onkolog) tarafından planlanıp yapılmalıdır. Endometrium kanseri tanısı konulduktan sonra başlıca 4 tedavi seçeneği vardır. Cerrahi, radyoterapi, hormonal tedavi ve kemoterapi. Cerrahi tedavi bir çok endometrium kanserinde ana ve ilk tedavi yöntemidir.

Ancak bazen bu tedavi yöntemlerinin kombinasyonu kullanılabilir. Tedavi seçimi kanserin evresine göre değişir.

1) Cerrahi tedavi: Endometrium kanseri tedavisinde değişik cerrahi tedavi yöntemleri vardır. Temel cerrahi yaklaşım rahim ağzının, rahmin, yumurtalıkların ve tüplerin

çıkarılmasını içeren cerrahi yöntemdir ki buna abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi denir

Endometrium kanserinin evre 1A ve 1B dışındaki evrelerinde lenf nodu örnekleme (büyük damarlar etrafındaki lenf bezlerinin bir kısmının alınması) yapılır ve lenf nodlarında kanser hücreleri araştırılır.

Yan etkiler: Tüm bu cerrahi yöntemler hastanın bir daha çocuk sahibi olmasını engeller. Cerrahi tedavinin diğer yan etkileri kanama, yara yeri enfeksiyonu, idrar yolları ve barsak yaralanmasıdır.

2) Radyoterapi: Radyoterapi yüksek enerjili ışınlar sayesinde kanserli hücrelerin öldürülmesidir. Vücut dışında uygulanabileceği gibi (eksternal radyoterapi), hazneden de uygulanabilir (brakiterapi).

Eksternal radyoterapinin başlıca komplikasyonları deride renk değişiklikleri, ishal, idrar yolu problemleri, haznede daralma ve cinsel ilişki sırasında ağrı, erken menopoza, pelvik kemiklerde zayıflamadır.

Radyoterapi kullanım nedenleri genelde rahmin gövdesi dışına yayılmış olmasıdır. Ayrıca tümörün, rahmin dış zarına yaklaşmış veya burayı tutmuş olması, tekrarlama riski yüksek hücre tipinden gelişmiş olması radyoterapi uygulamasının diğer nedenleri olarak sayılabilir.

3) Kemoterapi: Endometrium kanserinde kemoterapi ileri evrelerde (özellikle evre III ve evre IV) bir tedavi seçeneğidir. Cerrahiden sonra radyoterapiyle beraber kullanılabilir. Kemoterapi kanser hücrelerini öldürmek için kullanılan ilaçlardır. Kullanılan ilacın tipine göre değişmekle birlikte bulantı, kusma, saç dökülmesi, enfeksiyonlara yatkınlık, kolay yorulma gibi yan etkileri vardır. Birçok yan etki tedavi sonrası geçer.

4) Hormonal tedavi: Hormonal tedavide progesteron benzeri ilaçlar kullanılır. Bu hastaların tedavisinde uygulanan yumurtalıkların alınması tedavisi veya radyoterapi sonrası yumurtalıkların baskılanması östrojen miktarını azaltır ve kanser hücrelerinin büyümesini azaltır.

Doğurganlığı Koruyucu Tedavi

Endometrium kanseri hasta eğer doğurganlık döneminde ve çocuk doğurmak istiyorsa, doğurganlığı koruyucu tedavi bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak bu tedavi seçeneği belli şartlarda uygulanmalı ve riskleri kesin olarak bilinmelidir. Bu tedaviye karar verecek olan tüm riskleri anladıktan sonra hastanın kendisidir. Eğer bu tedavi seçilmiş ise tedavi bir an önce başlanmalı ki burada tedavi tam küretaj dediğimiz rahim iç zarının alınması gereken kesiminin tümüyle alınması ve yüksek doz hormonal tedavidir, tedavi sonrası bu hastaların takibi özellik istediğinden bunlar yakından izlenmelidir. Tedavi sonrası gebelik süreci olabildiğince erken başlatılmalı ve gebelik sonrası endometrium kanserinin tedavisi kesin olarak yapılmalı; yukarıda bahsedilen rahim çıkartılması ve ek cerrahi tamamlanmalıdır.

Hastalığın Tekrarlamasında Uygulanması Gereken Tedavi

Her kanserde olduğu gibi endometrium kanserinin de tekrarlama riski vardır. Tekrarlama riski hastalığın evresine, köken aldığı hücre tipine ve hücrelerin derecesine göre değişir. Hastalığın nerede tekrarladığı ve ilk tedavinin ne olduğu nüksteki tedavi sürecini belirleyecektir. Buna göre tekrar cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tek başına veya değişik birlikteliklerle kullanılabilir. Ancak cerrahi uygulanacaksa arkasından kemoterapi veya radyoterapi uygulanmalıdır.

Tedavi Sonrası Takip

Tedavi sonrası takipler çok önemlidir. İlk 3 yılda takipler 3-6 ayda bir yapılır. Tekrar ortaya çıkan hastalıkların %75'i ilk 3 yıllık takiplerde teşhis edilmektedir.

Takip vizitleri pelvik muayene ve büyümiş lenf bezleri açısından muayeneyi kapsamaktadır ayrıca doktor tarafından şikayetlerin sorgulanması da yapılır. Pap smear testi vajinanın üst kısımlarındaki olası kanser hücrelerini gözetmek için faydalı olabilir.

Yapılan muayene kanserin tekrarladığına işaret ederse bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, CA125, kan sayımı veya biyopsi gibi testler gündeme gelir. Çalışmalar herhangi bir şikayeti olmayan hastaların takiplerinde rutin kan sayımı ve görüntüleme testlerine gerek olmadığını göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7-30.
2. D'Angelo E, Prat J. Uterin sarcoma: a review. *Gynecol Oncol* 2010; 116:131-139.
3. Kitchener HC, Trimble EL. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:134-140.
4. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013:583891.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı THSK. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2019.
6. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005; 366:491–505.
7. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010; 116:1141–1149.
8. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006 Jun;101(3):520-9.
9. Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006; 103:709-713.
10. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1366-1372.
11. -Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 75:99-9102.
12. Altman AD, Thompson J, Nelson G, Chu P, Nation J, Ghatage P. Use of aromatase inhibitors as first and second line medical therapy in patients with endometrial adenocarcinoma; a retrospective study. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34:664-672.
13. Awtrey CS, Cadungog MG, Leitao MM, Alektiar KM, Aghajanian C, Hummer AJ, et al. Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2006. 102(3):480-8.
14. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103-104.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2019-December 17,2018.

16. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125:477.
17. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. Fourth Edition, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds), World Health Organization, 2014. p.126, 150.
18. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*. 2000 Mar;13(3):295-308.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106(2):413.
20. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. ACOG Committee Opinion No.440. *Obstet Gynecol*. 2009; 114:409.
22. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HW. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Nov;155(5):1097-102.
23. Patsner B, Orr JW Jr, Mann WJ Jr. Use of serum CA 125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb;162(2):427-9.

Tablo 6: Endometrium Kanseriinde FIGO (International Federation Of Gynecology And. Obstetrics) Sistemine Göre Evreleme.

| | |
|---|--|
| Evre I: Tümör uterin korpus ile sınırlı | |
| IA | Tümör endometrium ile sınırlıya da myometriumda <%50 invazyon mevcut |
| IB | Tümör myometriumda ≥%50 invazyon yapmış |
| Evre II: Tümör uterusda sınırlı, fakat serviks stromal dokusunu invaze etmiş | |
| Evre III: Tümör uterin seroza, adneks, vajen, parametrium ya da bölgesel lenf nodlarını tutmuş | |
| IIIA | Uterin seroza ve/veya adneks tutulumu |
| IIIB | Vajen ve/veya parametrium tutulumu |
| IIIC | Bölgesel (pelvik ve/veya paraaortik) lenf nodu tutulumu |
| IIIC1 | Pelvik lenf nodu tutulumu |
| IIIC2 | Paraaortik lenf nodu tutulumu (pelvik lenf nodu tutulumu olabilir veya olmayabilir) |
| Evre IV: Uzak metastaz veya mesane/rektum tutulumu | |
| IVA | Tümör mesane/rektum mukozasını invaze etmiş |
| IVB | Uzak metastaz (inguinal lenf nodları, intraperitonyal hastalık, akciğer, karaciğer veya kemik metastazı dahil) |

Tablo 7: World Health Organization (WHO) Sınıflamasına Göre Uterin Kanserin Histopatolojik Tipleri.

| | |
|---------------------------------------|--|
| Epitelyal tümörler (Karsinom) | Endometrioid, müsinöz, seröz, berrak hücreli, nöroendokrin tümörler (düşük/yüksek dereceli), mixed, undiferansiye, dediferansiye |
| Mezenkimal tümörler (Sarkom) | Leiomyosarkom, Endometrial stromal sarkom (düşük/yüksek dereceli), Rabdomyosarkom |
| Mikst epitelyal – mezenkimal tümörler | Adenosarkom, karsinosarkom |
| Lenfoid ve myeloid tümörler | Lenfomalar, myeloid neoplaziler |
| Sekonder tümörler | |

2.9.Böbrek Kanseri

Böbrek Kanseri (Renal Hücreli Karsinom)

Epidemiyoloji

Böbrek kanseri, genitoüriner sistemin prostat ve mesane kanserinden sonra 3. en sık görülen tümörüdür. Böbrek kaynaklı en sık görülen solid tümör renal hücreli karsinom olup; renal korteksten kaynaklanır ve tüm böbrek kanserlerinin %80-85'inden sorumludur. Renal hücreli kanserlerin en sık görülen tipi berrak hücreli adenokanserdir. Daha az sıklıkta papiller ve kromofob tümörler görülür. Renal pelvis kaynaklı tranzisyonel hücreli karsinom ise yaklaşık %8 oranında görülür. Uluslararası kanser araştırma ajansı istatistikleri (GLOBOCAN) en son 2018 yılı verilerini yayınlamıştır. Böbrek kanseri Globocan 2018 verilerine göre tahmini 403,000 yeni vaka ve 175,000 ölüm ile dünyada kanser sıralamasında 16.sıradadır. Böbrek kanseri erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülür. İnsidans ve mortalite oranları sırasıyla; erkeklerde 100.000'de 6.0 ve 2,6 iken; kadınlarda 100.000'de 3,1 ve 1,1dir [1]. Böbrek Kanserinin insidansı Dünya genelinde bölgeler arası farklılık göstermekle birlikte, en sık Çek Cumhuriyeti ve Kuzey Amerika'da görülür [2]. Amerika Birleşik Devletlerinde Kızılderililer, Alaska yerlileri, Hispanik Latinlerde ve Beyazlarda daha fazla görülür [3]. Ülkemizde, Türkiye Kanser İstatistikleri 2016 verilerine göre; kanserlerin cinsiyete göre yaşa standardize edilmiş hız dağılımına (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 kişi) bakıldığında erkeklerde böbrek kanseri 100.000 de 7.4 oranında görülürken; kadınlarda 100.000 de 3.7 oranında görülür. Böbrek kanseri erkeklerde en sık görülen ilk 10 kanser içinde 6. sırada iken; kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanser içinde yer almaz [4]. Renal hücreli kanser, en sık 6-8.dekatlar arasında görülür. 2003-2007 National Cancer Institute (NCI) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) kanser verilerine göre ortalama tanı yaşı 64 tür [5]. Hastalık 2009-2015 yıllarını kapsayan SEER kayıtlarından elde edilen verilere göre; %65 oranında lokalize, %17 bölgesel, %16 metastatik ve %3 oranında da evrenmemiş hastalık olarak görülür [6]. Renal hücreli kanser insidans/mortaliteye oranla 3 kattan daha fazla artmıştır. Bunun nedeni tümörlerin erken evrede daha küçük boyutlarda (<4 cm) saptanabilmesi ve küratifi tedavi seçeneklerinin olmasıdır [6,7].

Risk Faktörleri

Sigara böbrek kanserini arttıran bir risk faktörüdür. Risk aktif sigara içenlerde en fazladır ve bu grupta ileri evre hastalık görülme oranı yüksektir [8]. Hipertansiyonda antihipertansif kullanımı ve obeziteden bağımsız olarak böbrek kanseri oluşumunda artmış risk oluşturur [9]. Artmış vücut ağırlığı hem kadınlarda hem de erkeklerde böbrek tümörü riskini artırır [10]. Uzun süreli diyalize giren hastalarda edinsel kistik hastalık oluşma riski artar. Kronik böbrek hastalığı ve edinsel kistik hastalık da renal hücreli kanser riskini yaklaşık 30 kat artırır [11]. Polikistik böbrek hastalığı kansere eğilimi arttıran bir renal hastalıktır. Kadmiyum, asbest petrol ürünleri ile mesleki maruziyet de riski artırır [12]. Von Hippel Lindau hastalığı 3 p kromozomunda mutasyon görülen otozomal dominant bir hastalıktır. Bu kromozomdaki delesyon berrak hücreli kanser riski ile ilişkilidir. Özellikle sporadik kanser vakalarına neden olur [13]. Uzun süreli fenasetin ve aspirin kullanımı kronik renal yetmezliğe sebep olup; renal pelvis ve ürotelyal kanser riskini artırır [14]. Çocukluk döneminde kanser tedavisi için sitotoksik kemoterapi almış olanlar, otoimmün hastalığı olanlar ve kemik iliği nakli yapılan hastalar böbrek kanseri oluşma riski taşır [15]. Yapılan bir epidemiyolojik çalışma kronik hepatit C enfeksiyonunun böbrek kanseri riskini arttığını göstermiştir [16]. Orak hücreli anemisi olan hastalarda da böbrek medüller kanser riski artar. Böbrek taşı hikayesinin hem renal hücreli kanser hem de üst üriner sistemden kaynaklanan tranzisyonel hücreli kanser için artmış riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir [17].

Klinik Bulgular, Tanı ve Evreleme

Klinik Bulgular

Tanı anında hastaların yaklaşık %25' i lokal ileri ya da metastatik evrededir. Hastalar ileri evre hastalığa kadar asemptomatikler. En sık görülen semptomlar; hematüri, abdominal kitle ve ağrıdır. Bu triad hastaların %9' unda görülür ve genellikle lokal ileri evre hastalığa işaret eder [18]. Tek taraflı ani gelişen varikozel, vena kava inferior ve vena renal isinvazyonunu gösterir ve nadir olarak karşılaşılan bir durumdur [19]. Metastatik hastalıkta en yaygın tutulum bölgeleri arasında akciğerler, lenf düğümleri, kemik, karaciğer ve beyin gelir. Tanıda renal kitle tomografi ile değerlendirilir ve en uygun kolay ulaşılabilecek bölgeden tanısal biyopsi yapılır.

Klinik olarak böbrek kanserli hastalar ektopik hormon üretimine bağlı oluşan paraneoplastik semptomlar ile de başvurabilirler. Kronik hastalık anemisi görülebilir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluğuna bağlı ateş, kilo kaybı, yorgunluk görülür ve bu durum kötü bornoza işaret eder.[20]. Nefrektomi hepatik disfonksiyonda düzelme sağlayabilir. Böbrek kanserli hastaların %15' inde laboratuvar değerlerinde kalsiyum yüksekliği görülebilir. Bu durum litik kemik metastazlarına, Parathyroid hormon related protein (PTHrp) salınımına bağlı görülebilir [21]. Eritropoietin üretimine bağlı %1-5 oranında eritrositoz görülebilir. Ayrıca nadiren hipertansiyon, amiliz, trombositoz veya polimyaljia romatika ile prezente olabilir.

Tanı

Evreleme

Komşu organlara yayılımı göstermede tomografi oldukça önemlidir. Diğer görüntüleme yöntemlerinden kemik sintigrafisi kemik ağrısı ve serum alkalen fosfataz yüksekliği durumunda endikedir. Böbrek kanserinde kemik metastazları daha çok litik özelliktedir. Kemik sintigrafisi, litik metastazlar blastik olanlara nazaran daha sık olduğu için, yanlış negatif sonuç verebilir. Akciğer tomografisi akciğer metastazını ve mediastinal lenf bezlerini değerlendirmek için yararlı olur. Vena kava inferior ya da sağ atrium tutulumunu değerlendirmede MR ile görüntüleme daha uygundur [22]. Pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) görüntülemesi de primer lezyonu göstermede oldukça spesifiktir.

Evrelemede; tümör, nod, metastaz (TNM) sisteminin sekizinci baskısı (2017) kullanılmaktadır. TNM sistemi Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından desteklenir [23]. Prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir.

Bu sistemde, böbrek ile sınırlı tümörler boyuta göre T1 veya T2 olarak sınıflandırılır (T1 <7 cm; T2>7 cm). T3 tümör renal ven veya perinefritik dokulara (böbrek üstü bezine ve perinefritik yağlı dokuya) uzanır. T4 tümör ise Gerotafasyasını aşar. Nodal tutulum ya da metastaz varlığına göre evre değişir.

Prognozda TNM evrelemesi dışında hastanın performans skoru, ve yaygın olarak kullanılan nükleer boyut, kontur ve nükleol yapısının değerlendirildiği Fuhrman gradlama sistemi de önemli rol oynar [24].

Metastatik Böbrek Kanseri Veri tabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk modeli evre 4 hastalıkta anti vasküler endotelyal growth faktör (Anti-VEGF) ile tedavi edilenlerde kullanılan 6 faktörden oluşan risk modelidir. Bu skarlama sisteminde risk faktörleri; Karnofsky performans skorunun <80 olması, tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin <12 ay olması, hemogloblin değerinin normalin alt sınırından daha düşük olması, serum kalsiyum değerinin normalin üst sınırından daha yüksek olması, mutlak nötrofil sayısının normalin üst sınırının üstünde olması ve trombosit sayısının normalin üst sınırından fazla olmasıdır. Hiç risk faktörü yoksa olumlu ya da düşük riskli hastalık, bir veya iki risk faktörü varsa orta riskli, üç ile altı risk faktörü varsa kötü ya da yüksek riskli hastalık olarak tanımlanır. Bu risk skoru Anti-VEGF tedavisine direnci gösterip; 2. basamak tedavi için yol gösterici olur. Ayrıca immünoterapi tedavi seçiminde de prognostik risk skorlaması önem arz eder [25].

Tedavi

Böbrek kanserinde cerrahi adayı olanlar muhtemel kür sağlanabilecek hastalardır. 7 cm'den büyük tümörler de radikal nefrektomi uygulanırken; 7 cm in altındaki tümörlerde ve postoperatif diyalize girme riski olan kronik böbrek hastalığı varlığında parsiyel nefrektomi tercih edilir. Radikal nefrektomi yapılan hastalarda retroperitoneal lenf nodudiseksiyonu da yapılmalıdır. Vena cava inferior tutulumunda trombektomi de yapılabilmesi için cerrahi tercih edilir.

Cerrahiye uygun olmayan hastalarda semptomların da kontrol altına alınabilmesi için primer tümörün embolizasyonu yapılabilir [26]. Özellikle yaşlı ve komorbiditesi fazla olan hastalarda embolizasyon avantajlı bir tedavidir. Metastatik hastalıkta metastaz bölgesi lokal tedaviye uygunsa lokale cerrahi radyoterapi ya da embolizasyon gibi yöntemlerle tedavi edilebilir.

Komple rezeke edilmiş böbrek kanserinde adjuvan tedavi önerilmez. Sadece yüksek riskli hastalarda hastalıksız sağkalım açısından fayda sağlayabileceği gösterilen hedefli bir tedavi ajanı sunitinib düşünülebilir[27].

Metastatik berrak hücreli böbrek kanser tedavisinde immünoterapi ve /veya moleküler hedefli tedaviler kullanılmaktadır. Hedefli tedavide kanlanması fazla olan böbrek tümöründe vasküler endotelyal büyüme faktörü ve mammaliantarget of rapamisin (m TOR yolağı)en önemli hedeflerdir. Antianjiyogenik ajanlar sunitinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib ve monoklonal antikor olan bevasizumabtır [28]. Son yıllarda kullanılmaya başlayan immünoterapiler özellikle böbrek kanseri gibi immünojenik tümörlerde iyi tedavi sonuçları ile onkolojik tedavide gündemini oluşturmaktadır. Bu tedavideki temel mekanizma immün sistemin aşırı ve kontrolsüz cevabını önleyen kontrol noktalarının inhibe edilerek immün sistemin tümör hücresine karşı aktif olmasını sağlamak üzerinedir. Tedavi naif iyi risk grupta olan asemptomatik hastalıkta aktif izlem bir seçenektir. Sınırlı hastalık yükü olan bu hasta grubunda tek ajan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri ile anti-anjiyogenik hedefe yönelik tedavi kullanmak da bir tedavi seçeneğidir. Ancak hasta semptomatikse ve hızlı ilerleyen bir hastalıksa tedavide immünoterapi kombinasyon rejimleri için tercih edilen seçenekler arasında nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu veya pembrolizumab ve aksitinib kombinasyonu bulunur. Orta ve kötü risk grubundaki hastalarda ise başlangıç döneminde immünoterapi ile kombine tedaviler önerilir.

KAYNAKLAR

1. 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; 68:394–424.
2. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7:245.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10.
4. Sağlık Bakanlığı Ankara İl Sağlık Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2016, Ankara 2019.
5. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients- is there a difference? *J Urol* 2008; 180:1262.
6. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S et al. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1331.
7. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997, National Cancer Institute, Bethesda 2000.

8. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, et al. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* 2016; 70:458.
9. Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2017; 35:1333.
10. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006; 118:728.
11. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, et al. Acquired renal cystic disease: Implications for the urologist. *Br J Urol* 1991; 67:342.
12. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995; 61:601.
13. Yao M, Yoshida M, Kishida T, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1569.
14. Sørensen HT, Nørgård B, Friis S, et al. [Non-steroidal anti-inflammatory agents and prevention of colorectal cancer and other types of cancer]. *Ugeskr Laeger* 2003; 165:1260.
15. Argani P, Laé M, Ballard ET, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol* 2006; 24:1529.
16. Gordon SC, Moonka D, Brown KA, et al. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1066.
17. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2015; 108:205.
18. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:1165.
19. Pinals RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J* 1962; 38:507.
20. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, et al. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol* 1978; 119:468.
21. Lytton B, Rosof B, Evans JS. Parathyroid hormone-like activity in a renal carcinoma producing hypercalcemia. *J Urol* 1965; 93:127.
22. Semelka RC, Shoenut JP, Magro CM, et al. Renal cancer staging: comparison of contrast-enhanced CT and gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo and gradient-echo MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3:597.
23. Rini BI, McKiernan JM, Chang SS, et al. Kidney. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.739.

24. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in Renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6:655.
25. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol 2015; 16:293.
26. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. The British journal of radiology. 2007; 80:96-102.
27. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. Eur Urol 2018; 73:62-68.
28. Atkins MB. Management of advanced renal cancer. Kidney Int 2005; 67:2069.

2.10. Non-Hodgkin Lenfoma

Tanım

Lenfomalar, lenfoid dokularda doğal olarak bulunan hücrelerden gelişen, yavaş klinik seyirden çok agresif seyre kadar geniş bir kliniğe sahip bir dizi kötü huylu lenf bezi hastalığını içerir [1].

Epidemiyoloji

Tüm lenfomaların yaklaşık %15'i Hodgkin lenfoma %85'i Hodgkin dışı lenfoma'dır (Non-Hodgkin lenfoma= NHL) [1]. İnsidansı 100.000'de 17'dir [2]. Türkiye kanser istatistiklerine göre, 2015 yılında Türkiye'de 10.847 NHL olgusu görülmüştür [3]. Her yaştaki ve ırktaki kişilerde görülebilir. Burkitt lenfoma ve lenfoblastik lenfoma genellikle genç hastalarda ortaya çıkmasına rağmen, NHL hastalarında tanıdaki ortalama 60 yaş ve üzeridir [1].

Hastalık Etiyolojisi

Hodgkin dışı lenfomalar; B hücre öncülleri, T hücre öncülleri, olgun B hücreleri, olgun T hücreleri veya nadiren doğal öldürücü (NK) hücrelerden köken alabilir. En sık B lenfosit köken alan NHL olguları görülür (%85'i B hücre, %15'i T veya NK hücre kökenlidir). Çeşitli enfeksiyonların, immün yetersizlik ve/veya otoimmün hastalık durumlarının, kronik inflamasyon, ailevi zemin, çevresel etkenler ve kromozomal anomalilerin lenfoma gelişmesinde etkili olduğuna dair bulgular mevcuttur [2,4-6].

1. Çevresel faktörler: Lastik sanayi işçilerinde, arsenik ve asbeste maruz kalanlarda lenfoma sıklığı daha fazla rapor edilmiştir. Benzer şekilde, radyasyona maruz kalan kişilerde, radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda lenfoma sıklığının arttığı bildirilmiştir.

2. İmmün bozukluklar: Konjenital (doğuştan gelen) ve edinilmiş (sonradan kazanılan) immün yetmezlik ile seyreden sendromlar lenfoma için risk faktörüdürler. İmmünsüpresif (bağışıklık sistemini baskılayan) tedavi alan hastalarda NHL görülme sıklığında artış saptanmıştır.

3. Otoimmün hastalıklar: Romatoid artrit, Çölyak hastalığı, Sjögren sendromu, Hashimoto troiditi gibi otoimmün hastalıkların lenfoma için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

4. Enfeksiyöz ajanlar: Çeşitli enfeksiyöz etkenler bazı NHL alt tipleri ile ilişkilendirilmiştir: Epstein Barr Virüs (EBV) (Burkitt lenfoma), İnsan T Hücre Virüsü (HTLV-1) (Erişkin T hücreli lösemi-lenfoma), İnsan Herpes Virüs (HHV)-8 (primer efüzyon lenfoması, post-transplant lenfoproliferatif hastalık), Hepatit C Virüs (HCV) (splenik marginal zon lenfoma), İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) (Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Burkitt lenfoma), Helikobakter Piloni (gastrik MALT lenfoma), Borrelia Burgdorferi (kutanöz MALT lenfoma)

5. İlaçlar, kimyasallar: Çeşitli çalışmalarda fenitoin, metotreksat, kemoterapotik ilaçlar, saç boyası lenfoma için risk faktörü olarak suçlanmıştır.

6. Sitogenetik ve moleküler bozukluklar: NHL alt tiplerinde görülebilen bazı genetik değişiklikler şunlardır:

t (14,18) (Foliküler lenfoma)

t (8,14), t(2,8), t(8,22) (Burkitt lenfoma)

t (11,14) (Mantle hücreli lenfoma)

t (2,5) (Anaplastik büyük hücreli lenfoma)

t (11,18) (MALT lenfoma)

Sınıflama

Günümüzde en sık kullanılan sınıflama, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından düzenlenen ve histoloji, immünofenotip ve genotipin yanında yaş ve tutulum yerini de dikkate

olarak sınıflandıran bir sistemdir [2]. Matür hücreli lenfomaların WHO sınıflandırması Tablo 8’de, lenfoblastik lenfoma sınıflandırması ise Tablo - 9’de özetlenmiştir [7,8].

Tablo 8. WHO Matür Lenfoid Neoplaziler Sınıflandırması 2016 [7]

| Matür (Olgun) B Hücreli Lenfomalar |
|--|
| B hücreli kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma |
| Monoklonal B hücreli lenfositoz |
| B hücreli prolenfositik lösemi |
| Lenfoplazmositik lenfoma |
| Splenik marginal zon B hücreli lenfoma |
| Tüylü Hücreli Lösemi |
| Önemi belirlenemeyen monoklonal gammopati |
| Plazma hücreli myeloma |
| Kemik plazmasitomu |
| Kemik dışı plazmasitom |
| Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marginal zon B hücreli lenfoması (MALT lenfoma) |
| Nodal marginal zon B hücreli lenfoma |
| Foliküler lenfoma |
| Primer kutanöz folikül merkez lenfoma |
| Mantle hücreli lenfoma |
| Diffüz büyük B hücreli lenfoma |
| T hücre ve histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma |
| Merkezi sinir sisteminin Diffüz büyük B hücreli lenfoması |
| Primer kutanöz Diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi |
| Kronik inflamasyon ilişkili Diffüz büyük B hücreli lenfoma |
| Lenfomatoid granülomatozis |

| |
|--|
| Mediastinel büyük B hücreli lenfoma |
| Intravasküler büyük B hücreli lenfoma |
| ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma |
| Plazmablastik lenfoma |
| Primer effüzyon lenfoması |
| Burkitt lenfoma / Burkitt hücreli lösemi |
| B hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve klasik Hodgkin lenfoma arası özellik gösteren |
| Matür (Olgun) T ve NK Hücreli Neoplaziler |
| T hücreli prolenfositik lösemi |
| T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi |
| Agresif NK hücreli lösemi |
| Erişkin T hücreli lenfoma/lösemi |
| Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip |
| Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma |
| Hepatosplenik T hücreli lenfoma |
| Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma |
| Mukozis Fungoides |
| Sezary Sendromu |
| Primer kutanöz CD30+ T-hücreli lenfoproliferatif bozukluklar |
| Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK pozitif |
| Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif |
| Periferik T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan |
| Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma |

ALK, anaplastik lenfoma kinaz

Tablo 9. WHO Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma Sınıflandırması 2016 [8]

| |
|---|
| B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma |
| B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan |
| Tekrar eden genetik anomaliler ile birlikte olan B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma t (9;22)(q34.1;q11.2) ; BCR-ABL1 ile birlikte olan B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma t(v;11q23.3);KMT2A yeniden düzenlenmesi ile birlikte olan B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 ile birlikte olan B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma Hiperdiploidi ile birlikte olan B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma Hipodiploidi ile birlikte olan B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma t(5;14)(q31.1;q32.3) ile birlikte olan B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1 ile birlikte olan B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma |
| Provizyonel antite: BCR-ABL1 benzeri B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma |
| Provizyonel antite: iAMP21 ile birlikte olan B-lenfoblastik lösemi/ lenfoma |
| T- lenfoblastik lösemi/ lenfoma |
| Provizyonel antite: Erken T hücre prekürsör lenfoblastik lösemi/ lenfoma |
| Provizyonel antite: NK hücreli lenfoblastik lösemi/ lenfoma |

WHO sınıflandırmasında, lenfoid malignitelerin klinik seyirleri göz önünde bulundurulmamıştır. Bununla birlikte, bazı klinik çalışmalar, lenfoid maligniteleri klinik davranışına göre sınıflamıştır. Klinik seyirlerine göre NHL indolen (yavaş seyirli), agresif ve çok agresif olmak üzere 3 gruba ayrılabilir.

- İndolen lenfomalar: Bu hastalar tedavi edilmediklerinde bile sağkalımları genellikle yıllar ile ölçülür. NHL'ların %35-40'ını oluştururlar [9].
- Agresif lenfomalar: Bu hastalar ise tedavi edilmediklerinde sağkalımları genellikle aylar ile ölçülür. NHL'ların yaklaşık yarısını oluştururlar [9].
- Çok Agresif: Bu hastalar tedavi edilmediklerinde sağkalımları genellikle haftalar ile sınırlıdır. NHL'ların %5'i çok agresif özellik gösterir.

İndolen, agresif ve çok agresif lenfomalar Tablo -10'te özetlenmiştir [10].

Tablo 10. Klinik Seyir Özelliklerine Göre NHL Sınıflandırması

| |
|--|
| İndolen Lenfomalar |
| B hücreli neoplaziler |
| Küçük lenfositik lenfoma /B hücreli kronik lenfositik lösemi |
| Lenfoplazmositik lenfoma (± Waldenstrom's makroglobulinemi) |
| Hairy cell lösemi |
| Foliküler lenfoma (grade I ve II) |
| Marjinal zon B-hücreli lenfoma |
| Mantle hücreli lenfoma |
| Plazma hücreli myeloma/plazmasitoma |
| T hücreli lenfomalar |
| T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi |
| Mikozis Fungoides |
| T hücreli prolenfositik lösemi |
| NK hücreli neoplaziler |
| NK hücreli büyük granüler lenfositik lösemi |
| Agresif Lenfomalar |
| B hücreli neoplaziler |
| Foliküler lenfoma (grade 3) |
| Diffüz büyük B hücreli lenfoma |
| Mantle hücreli lenfoma* |
| T hücreli neoplaziler |
| Periferik T hücreli lenfoma |
| Anaplastik büyük hücreli lenfoma |

| Çok Agresif Lenfomalar |
|--|
| B hücreli neoplaziler |
| Burkit lenfoma |
| Prekürsör B hücreli lösemi/lenfoma |
| T hücreli neoplaziler |
| Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma |
| Prekürsör T lenfoblastik lösemi /lenfoma |

*Mantle hücreli lenfoma indolen bir seyir gösterebildiği gibi agresif bir klinik ile de ilişkili olabilir.

Klinik

Agresif veya çok agresif lenfomalar genellikle hızla büyüyen bir kitle ile başvururlar. Ateş, gece terlemesi ve/veya kilo kaybı olabilir. Indolen lenfomalar genellikle sinsidir, aylar veya yıllar boyunca yavaş büyüyen lenfadenopati (lenf düğümünün boyut ve karakterindeki anormallik), hepatomegali (karaciğer büyümesi), splenomegali (dalak büyümesi) ve / veya sitopeni (kan sayımında azalma) ile kendini gösterir. Hastaların çoğunda bir ya da daha fazla periferik lenf bezi bölgesinde yüzeyel, asimetrik, lastik kıvamında, hareketli, ağrısız lenf büyümesi görülür [2]. Lenf nodu dışı hastalık (ekstranodal) olarak kemik iliği, cilt, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve kemik tutulumu olabilir. Tutulan organa bağlı fonksiyon bozukluğu ya da lenfadenopatiye bağlı bası semptomları görülebilir (barsak obstruksiyonu, obstruktif üropati, spinal kord basısı gibi). Cilt tutulumu sıklıkla NK/T hücre kökenli lenfomalarda görülür. Eritemden papüler, nodüler lezyonlara hatta vaskülit benzeri tabloya kadar birbirinden farklı görünümde birçok cilt bulgusuna yol açabilirler. Hastaların %5-10'unda orofarengeal lenfoid yapılarda var olan hastalık; boğaz ağrısına, gürültülü solunuma ve nefes darlığına neden olabilir. Anemiye bağlı semptomlar (halsizlik, kalp çarpıntısı, soluk görünüm), nötropeni kaynaklı enfeksiyonlar veya trombositopeniye bağlı mukoza ve cilt altı kanamaları özellikle Diffüz kemik iliği tutulumu olan hastalarda başlangıç belirtisi olabilir [2].

Tanısal İşlemler

Ayrıntılı öykü ve fizik muayene önemlidir. Hastalığın yaygınlığı ve yeri araştırılmalıdır. Olası tutulumu gösteren belirtiler ayrıntılı araştırılmalıdır. Periferik lenf bezleri, dalak ve karaciğer, lenf nodu dışı tutulum alanları muayene edilmelidir. Ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi gibi B semptomları araştırılmalıdır. Eşlik eden hastalıklar değerlendirilmelidir. Tüm hastalarda tam kan sayımı, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler, LDH, ürik asit bakılmalı, viral serolojik değerlendirme (HBV, HCV, HIV-1/2) yapılmalıdır. Kemik iliği tutulumunu dışlamak için tek taraflı kemik iliği biyopsisi önerilir. Merkezi sinir sistemi tutulumu şüphesi olan hastalarda lomber ponksiyon ve sitoloji yapılmalıdır. Görüntüleme amaçlı PA-akciğer grafisi, göğüs, karın ve pelvis kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya Pozitron Emisyon Tomografi (PET) önerilir. PET/BT evrelendirme, prognoz tayini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde değerli invaziv olmayan görüntüleme yöntemidir. Lüzum halinde gastrointestinal endoskopi/kolonoskopi, beyin tomografisi yapılabilir. Tanı ve hastalığın histolojik alt tipini belirlemek için eksizyonel lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. İmmünohistokimya ve genetik çalışmalar için yeterli materyal sağlanmalıdır. Doğru tanı için mikroskopik inceleme, immünohistokimya, immünohistokimya, konvensiyonel sitogenetik, moleküler genetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi teknikler kullanılarak elde edilen sonuçlar klinik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir. Gerek kemik iliğinden (tutulum varlığında) gerekse lenf bezi biyopsisinden sadece morfolojik değil, aynı zamanda genetik ve moleküler çalışmalar da yapılmalıdır. Bu durum tanısal açıdan olduğu kadar prognoz açısından da önemlidir. Lenfomaların ayırıcı tanısı, prognoz ve tedavi belirlenmesinde immünohistotip tayini son derece önemlidir. Sık görülen B hücreli NHL’de karakteristik immünohistotip özellikleri Tablo 11’de özetlenmiştir [2].

Tablo 11. Sık Görülen B Hücreli NHL’de Karakteristik İmmünofenotipik Özellikler [2]

| | sIg | CD20 | CD5 | CD10 | CD23 | BCL6 | MUM1 |
|-----------------|-------|------|-----|------|------|------|------|
| SLL/KLL | zayıf | + | + | - | + | - | - |
| LPL | + | + | - | - | - | - | + |
| MALT lenfoma | + | + | - | - | +/- | - | +/- |
| FL | + | + | - | + | +/- | + | - |
| MCL | + | + | + | - | - | - | - |
| DLBCL, GCB | +/- | + | - | - | | + | - |
| DLBCL, ABC | +/- | + | - | - | | - | + |
| Burkitt lenfoma | + | + | - | + | - | + | - |

ABC, aktive B hücre tipi; DLBCL, Diffüz büyük B hücreli lenfoma; FL, Folliküler lenfoma; GCB, germinal merkez B hücre tipi; KLL, kronik lenfositik lösemi; LPL, lenfoplazmasitik lenfoma; MALT, mukoza ilişkili lenfoid doku; MCL, mantle hücreli lenfoma; MUM1, lenfosit spesifik transkripsiyon faktörü; SIg, yüzey immünglobulin; SLL, küçük lenfositik lenfoma

Evreleme

Tedaviye başlamadan önce evreleme yapılması gereklidir. Hastanın aldığı evreye göre tedavi yaklaşımı belirlenir. Tablo 12’de NHL evrelendirmesinde kullanılan Lugano Sınıflaması verilmiştir [11].

Tablo 12. Primer Nodal Lenfomalar İçin Revize Evrelendirme Sistemi (Lugano Sınıflaması)

| EVRE | HASTALIK BÖLGELERİ |
|------|--|
| I | Tek bir lenf nodu bölgesi |
| IE | Nodal tutulum olmaksızın tek bir ekstralenfatik tutulum |
| II | Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi |
| IIIE | Evre I veya II'ye ek olarak sınırlı ekstralenfatik tutulum |
| III | Diyafragmanın her iki yanında lenf nodu bölgelerinde tutulum |
| IV | Bir veya daha fazla ekstralenfatik organda LN tutulumu ile birlikte olan veya olmayan Diffüz tutulum |

Tedavi yaklaşımı

Tanı için, hastalığın tuttuğu yerden yeterli bir biyopsi örneği alınarak patolojik inceleme yapılması gerekir çünkü lenfomaların klinik belirtileri, seyri ve tedavisi lenfoma tipine göre büyük ölçüde değişir. Tedaviye başlanmadan önce özellikle ileri yaş ve ek hastalığı olanlar olmak üzere tüm hastalara kardiyak açıdan değerlendirme yapılması önerilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi yapılmalıdır. İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili danışmanlıklar verilmeli, çocuk doğurma potansiyeline sahip hastalar için doğurganlık sorunları ve sperm bankacılığının tartışılması, eğer kemoterapi veya pelvik radyoterapi düşünülüyorsa sperm dondurma ve saklaması düşünülmelidir. Hastanın performans durumu (ECOG skorlaması ya da Karnofsky indeksi) belirlenmelidir. Solunum fonksiyon testi lüzum halinde yapılmalıdır.

1. İzle-Gör

Erken evre ve semptomu olmayan bazı indolen lenfomalı hastalar tedavisiz takip edilebilir.

2. Kemoterapi

Tedavi genellikle tümör hücrelerine karşı bir monoklonal antikor ile kemoterapi ilaçlarının beraber kullanıldığı bir kombinasyon şeklindedir [11]. En sık görülen agresif NHL olan Diffüz büyük B hücreli lenfoma tedavisinde ilk basamak tedavide rituximab, siklofosfamid, adriablastin, vinkristin ve prednizolon (R-CHOP) kombinasyonunun kullanılması halen standart yaklaşım olmaya devam etmektedir.

3. Monoklonal Antikor Tedavisi

NHL olgularının %85'i B hücre orijinlidir ve bu hastalarda CD20'ye karşı antikorların tedaviye eklenmesi yanıt oranlarını ve sağkalımı iyileştirir. Rituksimab, ilk kullanılan ajandır ve intravenöz veya cilt altı kullanılabilir. Ofatumumab ve obinituzumab da anti-CD20 spesifik antikorlardır. CD30'a karşı antikorlar Anaplastik büyük hücreli lenfomalarda da kullanılır [2].

4. Radyoterapi

Lenfomalarda semptom oluşturan hastalık bölgelerine palyasyon amacıyla ya da evre 1-2 yavaş seyirli lenfomalarda radyoterapi (ışın tedavisi) uygulanabilir. Primer beyin lenfomaları ile leptomeningeal tutulumlarda kraniyal ışınlama tedavinin önemli bir parçasıdır.

5. Kök Hücre Nakli

Nüks/dirençli lenfomalarda önce kurtarma tedavisi ve ardından yüksek doz kemoterapi ile birlikte otolog kök hücre nakli ve seçilmiş vakalarda allogeneik kök hücre nakli yapılmalıdır. Otolog kök hücre nakli bazı agresif lenfomalarda ilk remisyonda uygulanabilir.

6. Dirençli vakalarda tedavi seçenekleri

Lenalidomid (immün düzenleyici), ibrutinib (bruton tirozin kinaz inhibitörü), bortezomib (proteozom inhibitörü), venetoclax (bcl-2 inhibitörü), acalubrutinib, idelalisib (fosfoinositid 3- kinaz inhibitörü), obinituzumab (anti-CD20 monoklonal antikor), ofatumumab (anti-CD20 monoklonal antikor), inotuzumab ozogamicin (anti-CD20 monoklonal antikor), fostamatinib (Syk inhibitor) kemoterapi rejimlerine alternatif olarak ya da birlikte kullanılabilecek ilaçlardır. Son yıllarda geliştirilen hedef antijenlere yönelik

genetik mühendislik ürünü olarak üretilmiş hücresel tedavi yöntemleri (örneğin CAR-T hücreleri) ile umut vaat edici sonuçlar bildirilmiştir.

Tedavi Yanıtını Değerlendirme

Bilgisayarlı tomografide büyümüş lenf nodlarının tedaviye verdiği boyut azalması cevabına ve kemik iliği tutulumunun tedaviye verdiği yanıtın değerlendirilmesi esasına dayanır. Tedaviye yanıt değerlendirme Lugano kriterlerine göre yapılır [11]. Yanıt kategorileri; tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtsız ya da stabil hastalık ve progresif (ilerleyici) hastalık olarak ayrılır.

Günümüzde agresif NHL’larda yanıt değerlendirmesinde PET/BT kullanılır. PET incelemesi değerlendirilirken 5 puanlı Deauville kriterleri kullanılması önerilmektedir. Tablo 13’de Lugano kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 13. Lenfoma Yanıt Değerlendirmesi İçin Lugano Kriterleri [11]

| Yanıt ve Bölge | PET/BT-bazlı yanıt | BT-bazlı yanıt |
|---|--|--|
| Tam yanıt | Tam metabolik yanıt | Tam radyolojik yanıt (aşağıdakilerin hepsi) |
| Lenf Nodları ve Ekstralenfatik Bölgeler | Rezidüel kitlenin varlığından bağımsız 5 puanlı skalada skor 1, 2, 3* olması | Tutulu nodların uzun çapının (LDi) ≤ 1.5 cm’e gerilemesi Ekstralenfatik bölge tutulumunun olmaması |
| Ölçülemeyen Lezyonlar | Uygulanamaz | Yok |
| Organ büyümesi | Uygulanamaz | Normale dönmüş olmalı |
| Yeni Lezyonlar | Yok | Yok |
| Kemik İliği | Kemik iliğinde FDG tutulumu olmamalı | Morfolojik olarak normal olmalı |
| Kısmi | Kısmi metabolik yanıt | Kısmi remisyon (aşağıdakilerin hepsi) |

| | | |
|---|---|---|
| Lenf Nodları ve Ekstralenfatik Bölgeler | Herhangi boyuttaki reziduel kitle ve bazale göre azalmış uptake olan skor 4, 5 lezyon Ara değerlendirmede bu yanıtli hastalık anlamına gelir. Tedavi sonunda ise reziduel kitle anlamına gelir. | 6'ya kadar olan ölçülebilir nodal ve ektranodal bölgenin SPD boyutunda \geq %50 azalma |
| Ölçülemeyen Lezyonlar | Uygulanamaz | Yok/normal, gerileme, artış yok |
| Organ büyümesi | Uygulanamaz | Dalak boyu normale göre $>$ %50 azalmış olmalı |
| Yeni Lezyonlar | Yok | Yok |
| Kemik İliği | Normal bir kemik iliğine göre daha fazla oranda FDG tutulumu var ama bazale göre azalmış | Uygulanamaz |
| Yanıtsız ya da stabil hastalık | Metabolik yanıtsız | Stabil hastalık |
| Lenf Nodları ve Ekstralenfatik Bölgeler | Ara ya da tedavi sonrası değerlendirmeye göre FDG tutulumunda belirgin değişiklik olmadan skor 4-5 | 6'ya kadar olan dominant ölçülebilir nodal ve ektranodal bölgenin SPD boyutunda $<$ %50 azalma ve progresif hastalık kriterlerinin olmaması |
| Ölçülemeyen Lezyonlar | Uygulanamaz | Progresyon ile uyumlu artış yok |
| Organ büyümesi | Uygulanamaz | Progresyon ile uyumlu artış yok |
| Yeni Lezyonlar | Yok | Yok |
| Kemik İliği | Bazale göre değişiklik yok | Uygulanamaz |

| Progresif hastalık | Progresif metabolik hastalık | Progresif hastalık olması için aşağıdakilerden en az birinin olması gerekir. |
|-----------------------|---|---|
| Nodal kitleler | Bazale göre FDG tutulum yoğunluğu artmış skor 4 veya 5 lezyonlar ya da yeni gelişen lezyonlar | PPD progresyonu |
| Ekstranodal lezyonlar | Ara değerlendirmede ya da tedavi sonunda lenfoma ile uyumlu yeni FDG tutulumları | <p>Tutulum kabul edilmesi için lezyonun: uzun çap (LDi) >1.5 cm ve PPD nadirin \geq%50 artması ve</p> <p>Uzun (LDi) veya kısa çapın (SDi) boyutunda nadire göre artış</p> <p>\leq2 cm lezyonlar için 0.5 cm</p> <p>>2 cm lezyonlar için 1.0 cm</p> <p>Splenomegali varlığında bazale göre artmış uzunluğunun >%50 artması.</p> <p>Eğer önceden splenomegali yok ise bazale göre en az 2 cm artması.</p> <p>Yeni ya da tekrar eden splenomegali</p> |
| Ölçülemeyen Lezyonlar | Yok | Yeni gelişen lezyonlar ya da daha önceden var olan ölçülemeyen lezyonların progresyonu |

| | | |
|----------------|--|--|
| Yeni Lezyonlar | Lenfoma ile uyumlu yeni FDG tutulumu | Daha önceden gerilemiş olan lezyonların tekrar büyümesi Herhangi bir ekseninde >1.5 cm yeni lenf nodu Herhangi bir ekseninde >1.0 cm yeni ektranodal alan Kesin olarak lenfomaya atfedilebilen her boyutta değerlendirilebilir hastalık |
| Kemik İliği | Yeni ya da tekrar etmiş kemik iliği tutulumu | Yeni ya da tekrar etmiş kemik iliği tutulumu |

FDG, flurodeoksiglukoz; LDi, bir lezyonun en uzun yatay çapı; PET, pozitron emüsyon tomografi; PPD, LDi ve dikey çapın çapraz ölçümü; SDi, LDi'ye dikey en kısa çapı; SPD, birden fazla lezyonun dikey çaplarının toplamı
* Birçok hastada skor 3, özellikle ara değerlendirmede, standart tedaviyle iyi bir prognozu gösterir. Bununla birlikte, deeskalasyonun araştırıldığı PET'i içeren çalışmalarda, skor 3'ün yetersiz yanıt olarak kabul edilmesi tercih edilebilir (yetersiz tedaviden kaçınmak için).

Prognoz

Tedaviye yanıt açısından yüksek ve düşük riskli hastaların önceden tanımlanması, tedavi yaklaşımını belirlemede büyük önem taşımaktadır. Uygulama kolaylığı açısından rutin tetkik ve muayene bulguları ile elde edilebilecek verilerden oluşan prognostik indeksler geliştirilmiştir.

1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Kullanılan Prognostik Skorlamalar

1. 1. Uluslararası prognostik indeks (IPI)

1. Yaş >60
2. Serum LDH düzeyi normalin üzerinde
3. ECOG performans statüsü ≥ 2
4. Ann Arbor evre 3 ya da 4
5. Lenf nodu dışı tutulu alan sayısı >1

Yukarıdaki kriterlerin varlığında her biri 1 puan alır.

CD20 pozitif agresif lenfomalı 1063 hasta rituximab ve CHOP ya da CHOP benzeri kemoterapi aldığıında IPI skorlarına göre elde edilen sağkalım süreleri Tablo 14’te verilmiştir [12].

Tablo 14. Agresif NHL İçin IPI Skorlarına Göre Sağkalım Süreleri

| Skor | Risk grubu | 3-yıllık PFS | 3-yıllık OS |
|------|------------------|--------------|-------------|
| 0-1 | Düşük risk | %87 | %91 |
| 2 | Düşük-orta risk | %75 | %81 |
| 3 | Yüksek-orta risk | %59 | %65 |
| 4-5 | Yüksek risk | %50 | %59 |

OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım

1.2.Yaşa Göre Düzeltilmiş Uluslararası Prognostik İndeks (aaIPI)

1. Serum LDH düzeyi, normalin üzerinde
2. ECOG performans statüsü ≥ 2
3. Ann Arbor evre 3 ya da 4

Yukarıdaki kriterlerin varlığında her biri 1 puan alır. aaIPI skorlarına göre sağkalım süreleri Tablo 15’te verilmiştir [13].

Tablo 15. Agresif NHL İçin Aaıpi Skorlarına Göre Sağkalım Süreleri

| Skor | Risk grubu | TR oranı | 5-yıllık OS |
|------|--------------|----------|-------------|
| 0 | Düşük | %91 | %56 |
| 1 | Düşük-orta | %71 | %44 |
| 2 | Düşük-yüksek | %56 | %37 |
| 3 | Yüksek | %36 | %21 |

OS, genel sağkalım; TR, Tam yanıt

1. 3. Ulusal kapsamlı kanser ağı IPI skorlaması (NCCN-IPI)

2000-2010 yılları arasında yedi NCCN kanser merkezinde tedavi edilen de novo Diffüz büyük B hücreli lenfomalı 1650 hastanın verilerinden yola çıkılarak üretilmiştir. NCCN-IPI kriterleri Tablo 16’da,NCCN-IPI skorlarına göre sağkalım süreleri Tablo 17’de özetlenmiştir [14].

Tablo 16. NCNN- IPI Skorlaması

| Risk faktörleri | Puan |
|--|------|
| Yaş | |
| 41-60 | 1 |
| 61-75 | 2 |
| > 75 | 3 |
| ECOG \geq 2 | 1 |
| LDH | |
| > 1-3 | 1 |
| > 3 | 2 |
| Kİ, SSS, KC, GIS veya akciğer tutulumu | 1 |
| Evre III veya IV | 1 |

Kİ, kemik iliği; SSS, santral sinir sistemi; KC, karaciğer; GIS, gastrointestinal sistem

Tablo 17. NCCN-IPI Skorlarına Göre Sağkalım Süreleri

| Skor | Risk grubu | 5-yıllık PFS | 5-yıllık OS |
|----------|-------------|--------------|-------------|
| 0-1 | Düşük | %94 | %96 |
| 2-3 | Düşük-orta | %72 | %77 |
| 4-5 | Yüksek-orta | %54 | %56 |
| \geq 6 | Yüksek | %35 | %38 |

OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım

2. Folliküler lenfoma için uluslararası prognostik indeks (FLIPI)

FLIPI kriterleri:

1. Yaş >60 yıl
2. Serum LDH düzeyi, normalin üzerinde
3. Hemoglobin düzeyi < 12 g/dL
4. Ann Arbor evre 3 ya da 4
5. Nodal tutulu alan sayısı >4

Yukarıdaki kriterlerin varlığında her biri 1 puan alır. Bu şekilde hastalar 0-5 arası puan alır.

2004-2007 yılları arasında tanı konulan ve %68'i rituksimab alan 2192 Folliküler lenfoma hastasının uzun süreli sağkalım çalışmasında elde edilen sonuçlara göre sağkalım süreleri Tablo 18'de verilmiştir [15].

Tablo 18. Folliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)

| Skor | Risk grubu | 2-yıllık PFS | 2-yıllık OS |
|-------------------|------------|--------------|-------------|
| 0-1 | Düşük risk | %84 | %98 |
| 2 | Orta risk | %72 | %94 |
| 3 veya daha fazla | Yüksek | %65 | %87 |

OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım

3. Mantle hücreli lenfoma için uluslararası prognostik indeks (MIPI)

MIPI skorlamasında hastalar 0-12 arasında puan alır (Tablo 19). MIPI 'ye Ki-67 oranı da eklenerek biyolojik MIPI belirlenmektedir. 1996 ile 2004 yılları arasında Mantle hücreli lenfoma tanısı konan 455 hastanın uzun süreli sağkalım çalışmasında elde edilen MIPI skorlarına göre sağkalım süreleri Tablo 20'de verilmiştir [16].

Tablo 19. Mantle Hücreli Lenfoma İçin Uluslararası Prognostik İndeks (MIPI)

| Puan | Yaş | Performans durumu (ECOG) | Serum LDH/normalin üst sınırı | Lökosit (10 ⁹ /L) |
|------|-------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 0 | <50 | 0-1 | <0,67 | <6,7 |
| 1 | 50-59 | - | 0,67-0,99 | 6,7-9,9 |
| 2 | 60-69 | 2-4 | 1-1,49 | 10-14,9 |
| 3 | ≥ 70 | - | ≥1,5 | ≥15 |

ECOG, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu; LDH, laktat dehidrogenaz; WBC, beyaz kan sayımı; MCL, mantle hücreli lenfoma; OS, genel sağkalım

Tablo 20. MIPI Skorlarına Göre Sağkalım Süreleri

| Skor | Risk grubu | Ortanca sağkalım | 5-yıllık OS |
|------|-------------|------------------|-------------|
| 0-3 | Düşük risk | Ulaşılamamış | %60 |
| 4-5 | Orta risk | 58 ay | %35 |
| 6-12 | Yüksek risk | 37 ay | %20 |

OS, genel sağkalım; PFS, progresyonsuz sağkalım

4. Periferik T hücreli lenfoma için uluslararası prognostik indeks (PIT)

- 1) Yaş: >60 yaş
- 2) LDH : yüksek LDH
- 3) PS: >1 ECOG
- 4) Kemik iliği tutulumu: pozitif

Yukarıdaki kriterlerin varlığında her biri 1 puan alır. PIT skorlarına göre sağkalım süreleri Tablo 21’de verilmiştir [17].

Tablo 21. PIT Skorlarına Göre Sağkalım Süreleri

| Puan | 5-yıllık OS |
|------|-------------|
| 0 | %62 |
| 1 | %53 |
| 2-3 | %33 |
| >3 | %18 |

OS, genel sağkalım

Takip

Tedavi sonunda tam bir yeniden evreleme yapılmalıdır. PET/BT tedavi sonrası değerlendirme agresif lenfomalar için önerilir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi başlangıçta hastalık tutulumu olan olgularda tedavi sonunda tekrarlanır. Tedavinin tamamlanmasından sonra hastaya özgü duruma göre değişmekle birlikte ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Nükslerin çoğu tedavi sonrası ilk 2 yılda görüldüğü için, bu zaman diliminde dikkatli klinik değerlendirme hastalık ilerlemesine ve nükse ait herhangi bir bulguyu yakalamak için önemlidir.

Sık görülen NHL histopatolojik alt tipleri

1. B hücreli lenfomalar

1. 1. Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL)

Tüm lenfomaların %4-5 ini oluşturur. CD5 (+) ve CD23(+), CD43(+) ve CD10 (-)'tir. Kanda lenfosit sayısı <5000/ μ L olmalıdır. Akım sitometri ile ZAP-70 in saptanması önemli bir prognostik belirteçtir. Olguların %80'inde hipogamaglobulinemi tespit edilebilir. Daha agresif olan Diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşebilir (Richter transformasyonu) [2,4,5].

1. 2. Folliküler Lenfoma

Farklı orandaki küçük sentrositler ve büyük sentroblastlar ile birlikte sıklıkla Folliküler büyüme paterni olan germinal merkez hücrelerinden oluşur. Batı ülkelerinde lenfomaların %20-30'unu oluşturur. Tümör hücreleri genellikle B-hücre antijenlerini

(CD19, CD20 ve CD22) yanında sık olarak yüzey immünglobulin ve CD10 eksprese ederler. Hücreler aynı zamanda CD5(-), CD23(-), CD43(-) ve CD11c (-) fenotipi gösterirler. Anti-apoptotik bcl-2 gen ekspresyonu hastaların %90-100'ünde vardır. Olguların %80'inde t(14;18) (q32;21) görülür. Histopatolojik transformasyon Folliküler lenfomalı hastaların %60-80'ninde görülür [2,4,5].

1. 3. Mantle Hücreli Lenfoma

Tüm lenfomaların %5-8'ini oluşturur. Erkeklerde ve 60 yaş civarında daha sıktır. Genellikle tanı anında yaygın hastalık gözlenir. Waldeyer halkası ve kemik iliği tutulumu olabilir. Özellikle gastrointestinal sistem (lenfomatöz polipozis) olmak üzere lenf nodu dışı tutulumla birlikte olabilir.

Tümör hücreleri yüzey immünglobulinlerinden genellikle IgM'yi ve beraberinde sıklıkla IgD'yi B-hücre antijenleriyle (CD19, CD20, CD22) birlikte eksprese ederler. Tümör hücre fenotipi CD5(+), CD10(-), CD23(-) ve CD43(+)'tir.

Immünoglobülin ağır zincir bölgesiyle bcl-1 bölgesi arasındaki t(11;14) (q13;q32) (CCND1/BCL1 (11q13) geni; Ig ağır zincir (IgH) (14q32) geni) translokasyonu olguların %70-100'ünde tespit edilir. Bu translokasyona sekonder CCND1 geni aşırı ekspresyonu gelişir. PRAD1CCND1 geninin aşırı ekspresyonu bir hücre siklusu düzenleyici proteini olan siklin D1 aşırı ekspresyonu neden olur. MHL olgularında SOX11 (+) olabilir [2,4,5].

1. 4. Marginal Zon Lenfoma (MZL)

Nodal marginal zon lenfoma (NMZL): Hastalık lenf nodu tutulumu ile karakterizedir (sınırlı veya yaygın). Kan tutulumu nadirdir. Ekstranodal marginal zon lenfomada en sık gastrointestinal sistem (en sık mide) tutulur. Bunu sıklıkla deri, tükürük bezi, akciğerler, orbita, tiroid, baş-boyun tutulumları izler. Splenik marginal zon lenfomada tutulum alanı dalaktır. Bazı olgular hepatit C virüsü pozitifdir ve antiviral tedaviye yanıt verirler. Olguların çoğunda tümör hücreleri yüzey immünglobulin, sitoplazmik immünglobulin ve B-hücre antijenlerini taşır ancak CD5, CD10, CD23 eksprese etmezler. Bcl-1 ve bcl-2 gen yeniden düzenlenmesi görülmez. t(11;18), t(1;14), t(14;18) ve t (3;14) marginal zon lenfomalar ile ilişkilendirilmiştir. MALT lenfomalı hastaların çoğu kronik antijen stimülasyonu veya otoimmün hastalık öyküsüne sahiptir. Gastrik MALT lenfoma Helikobakter pilori ile ilişkilidir [2,4,5].

1. 5. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma

En sık görülen NHL tipidir. Olguların %60-65'i nodal, %35-40'ı lenf nodu dışı başlangıçlıdır. Ekstranodal olarak en sık gastrointestinal sistem tutulur ve kemik, santral sinir sistemi, böbrek ve testis tutulumları olabilir. Gastrointestinal sistemde en sık mide tutulumu tespit edilir. Tümör hücreleri sıklıkla yüzey ve sitoplazmik immünglobulin, B hücre antijenlerini eksprese ederler. Fenotipleri CD20 (+), CD45 (±), CD5 (±) ve CD10 (±) olabilir. Çeşitli kombinasyonlarda Bcl-2, Bcl-6, c-myc pozitifliği görülebilir. Bunların pozitifliğine göre double hit, tripple hit lenfoma olarak adlandırılırlar. Double HİT lenfoma FISH ile hem myc hem de bcl-2 (ve/veya bcl-6) yeni dizilimi gösteren Diffüz büyük B hücreli lenfoma vakalarını içerir. Double HİT lenfoma hastaları tüm Diffüz büyük B hücreli lenfoma vakalarının \leq %10 kadarını oluştururlar. Eğer FISH yerine hem myc hem de bcl-2 (ve/veya bcl-6) immünohistokimyasal olarak gösterilirse double ekspresör lenfoma denilir [2,4,5].

1. 6. Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma

Tüm Diffüz büyük B hücreli lenfoma olgularının %7 sini oluşturur. Orta yaş kadınlarda daha sıktır. Sıklıkla anterior mediastende kitle şeklinde kendini gösterirler. Vena Kava Süperior sendromu ve hava yollarına bası sık görülür [2,4,5].

1. 7. Burkitt Lenfoma

Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Erişkinlerde daha nadirdir. B hücrelerinden kaynaklanan agresif bir lenfoma türüdür. Erkeklerde daha sıktır.

i) Endemik Burkitt lenfoma: Orta Afrika da yaygındır. En çok çene kemiklerinden başlar. Olguların %100'ünde EBV enfeksiyonu bulunur.

ii) Sporadik Burkitt lenfoma: Afrika dışında görülür. Karın bölgesi (distal ileum, çekum veya mezenter) tutulumu sıktır. EBV pozitifliği %20 civarındadır.

iii) AIDS ilişkili Burkitt lenfoma: Erişkinlerde daha sıktır.

Tümör yuvarlak çekirdek, birden çok çekirdekçik ve bazofilik sitoplazması olan orta büyüklükte monomorfik hücrelerden oluşur. Sitoplazmik lipid vakuelleri ve yıldızlı gök manzarası tipiktir. Patolojik olarak lenf bezlerinde yıldızlı gökyüzü manzarası çok önemlidir. Tümör artmış mitoza bağlı yüksek proliferasyon hızına sahiptir ve yüksek oranda spontan hücre ölümü gösterir. Bu nedenle spontan tümör lizis sendromu gelişebilir.

İmmünfenotipik olarak, B hücre antijenleri CD19, CD20, CD22 ve CD10 eksprese eder. Hücrelerde yüzey IgM pozitifdir. CD5(-) ve CD 23(-) dir. Bcl-6 eksprese ederler. Olguların çoğunda kromozom 8'deki c-myc geninin kromozom 14'teki Ig ağır zincir bölgesin translokasyonu sonucu t(8;14) (q24;q32) (%80), kromozom 22'deki hafif zincir lambda bölgesine translokasyonu sonucu t(8;22) (q24;q11) (%15) ve kromozom 2'deki hafif zincir kappa bölgesine translokasyonu sonucu t(2;8) (q11;q24) (%5) translokasyonu gözlenir. Bu nedenle olguların %100 ünde c-MYC onkogeni pozitifdir [2,4,5].

2. T hücreli lenfomalar

Tüm NHL olguların % 10-15'ni oluşturmaktadır.

2. 1. Periferik T Hücreli Lenfoma-NOS

T hücreli lenfomaların büyük çoğunluğunu oluşturur. Tüm lenfomaların %3.7'sini oluşturur. Erkeklerde ve 60 yaş üzerinde daha sıktır. Asıl olarak nodal tutulum tipiktir ancak lenf nodu dışı tutulumlar da görülebilir. Tanı anında sıklıkla ileri evrededirler (Evre III/IV: %69) ve kemik iliği tutulumu olguların %22'sinde tespit edilir. Çoğu vakada CD4+/CD8 (-) fenotipi bulunur. Olguların %30'unda 9p, 5q, 12q kayıpları izlenebilir [2,4,5].

2. 2. Anjioimmünoblastik T-Hücreli Lenfoma

T Hücreli lenfomaların %18-20'sini oluşturur. Hastalar sıklıkla B semptomları (%68-85), yaygın lenfadenopati (%76-97) ile başvururlar. Ciltte döküntü, asit, hepatosplenomegali, plevral efüzyon, artrit, immün yetmezlik, otoimmün olaylar tespit edilebilir. Tanı anında olguların %89'u evre 3-4 dür. Kemik iliği tutulumu olguların %29 tespit edilir. Anemi (%40-57), eozinofili (%39), pansitopeni ve poliklonal hipergamaglobunemi görülebilir [2,4,5].

2. 3. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Tüm lenfomaların %2-8'ni oluşturur. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geni pozitif ve negatif olarak iki alt gruba ayrılır. Çoğunluğu CD30 eksprese eder. Klinik belirtiler bazen büyük tümör kiteli mediastinal Hodgkin hastalığından çok az farklılık gösterir. Bu durumlarda tanı koymak oldukça güçtür. Ancak CD15 (-) özellik gösterirler. ALK+ anaplastik büyük hücreli lenfoma erkeklerde ve hayatın ilk 30 yılında daha sıktır. Çoğu hasta evre 3-4 hastalık ve B semptomları ile başvurur. Değişen oranlarda T hücre antijenlerini

eksprese eder. En sık görülen genetik değişiklik t(2,5) (p23;q35)'dir (%50). ALK (+) Anaplastik büyük hücreli lenfoma daha iyi prognostik özellik gösterir [2,4,5].

2. 4. Lenfoblastik Lenfoma

Çocukluk yaş grubu ile adölesan dönemde daha sık görülür. Sıklıkla T hücre kökenlidir (%80-90). Genelde hızlı büyüyen mediastinal tümörle başvururlar. Mediastinal kitleye bağlı plevral effüzyon ve vena kava süperior sendromu görülebilir. %60 olguda kemik iliği infiltrasyonu ve lösemik transformasyon gelişir. Kemik iliği ve sinir sistemi infiltrasyonu kötü prognoza işaret eder. Mitozlar sıktır. Tümör lizis sendromu görülebilir. Tümörlerde T-hücre fenotipi (CD7+, CD3+, CD1a+, TdT+) hakimdir [2,4,5].

KAYNAKLAR

1. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. April 20, 2018.
2. Hoffbrand AV, Higgs DR, Keeling DM, Mehta AB. Postgraduate Hematology, 7 th edition, Wiley Blackwell; 2016, p.669-758.
3. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri-2015.pdf (29.06.2020 tarihinde erişilmiştir.)
4. Hoffman R, Silberstein L, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, eds. Hematology Basic Principles and Practice, 6 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2013.p.1112-1303.
5. Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, eds. Non-Hodgkin Lymphomas, 2nd ed., Philedelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins;2010.p.196-373.
6. Diumenjo MC, Abriata,G, Forman D, Sierra MS. Etiology of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. In: Cancer in Central and South America. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016 (<https://gco.iarc.fr/resources.php>, 30.06.2020 tarihinde erişilmiştir.)
7. Swerdlow SH, Campo E, Stefano A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-2390.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20):2391-2405.
9. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780-2795. doi:10.1200/JCO.1998.16.8.2780
10. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory

- Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17:3835.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27):3059-67.
 12. Ziepert, M, Hasenclever, D, Kuhnt, E, et al. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28:2373.
 13. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329:987.
 14. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014; 123:837.
 15. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. Ann Oncol 2013; 24:441.
 16. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008; 111:558.
 17. Piccaluga PP, Agostinelli C, Gazzola A, et al. Prognostic Markers in Peripheral T-Cell Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep (2010) 5:222–228.

2.11.Over Kanserleri

Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanseri

Over kanseri jinekolojik maligniteye bağılı ölümlerin ölkemizde en önde gelen nedenlerinden birisidir. Over kaynaklı malignitelerin %95 i epitelyal kökenli olup kalan kısmı diğeri over hücrelerinden gelişen germ hücreli tümör ve seks kord stromal tümördür. Türkiye’de yıllık yeni epitelyal over-tubaperiton kanseri insidansı 2016 verilerine göre 6.4/100.000 dir[1]. Epitelyal over-tuba-periton kanseri sıklığı yaş ile artmakta olup en sık 50-70 yaş arasında izlenmektedir. Ortalama görülme yaşı 63 olup hastaların %70’i tanı anında evre 3C ve üzeridir [2].

Epidemiyoloji

Dünyada 2008 yılında 225000 yeni over kanseri vaka sayısı ve 140000 over kanserine bağılı ölüm bildirilmiştir [3]. US National Cancer Database Surveillance,

Epidemiology, and End Results (SEER) datanın verilerine göre ırksal farklılıklar arz etmekle beraber yıllık over kanseri insidansı 10/100000 olarak verilmiştir [4]. Aynı kuruluşun verilerine göre hayat boyu over kanseri görülme riski 1.4% olarak bildirilmiştir

Risk Faktörleri

1. Kesintisiz Ovulasyon: Tekrarlayan sürekli ovulasyon over epiteli üzerinde minor travmaya yol açarak epitelyal over kanseri insidansını artırmaktadır. [5].
2. Gonadotropin maruziyeti: Overlerin kronik gonadotropin maruziyeti ve artmış östrojen konsantrasyonu karsinojenik olarak kabul edilmektedir [6].
3. Yaş: Epitelyal over kanseri insidansı yaş artışı ile birlikte artmaktadır. Amerikan Nurses' Health Study (NHS) e göre 50 yaş altında her bir yaş artışı ile epitelyal over kanserine yakalanma riski %2; elli yaş sonrasında herbir yaş artışı ile risk %11 oranında artmaktadır [6].
4. Nulliparite: Nullipar kadınlarda epitelyal over kanseri karşılaşma riski artmaktadır. [7].
5. Erken menarş-Geç menopoiz: Bazı çalışmalarda erken menarş ile epitelyal over kanseri risk artışı gösterilmiştir [8].
6. Endometriyozis: Endometriyozis ile belli histolojik tiplere bağlı over kanseri sıklıklarında artış olduğu gösterilmiştir. 8000 kadını içeren bir meta analizde clear cell karsinom, endometrioid karsinom ve low-grade seroz karsinom riski artmaktadır. (10-11)
7. Polikistik over sendromu: 8 çalışmayı içeren bir metaanalize göre istatistiksel olarak anlamlı bir miktarda artış mevcuttur [12].
8. Genetik sebepler: Birçok over kanseri ilişkili gen tanımlanmıştır. BRCA1, BRCA2, BRIP1, RAD51C, RAD51D, mismatch repair genleri (Lynch syndrome) epitelyal over kanseri gelişiminde rol almaktadırlar. Hayat boyu over kanseri görülme riski BRCA1 mutasyonlarında %20-%60 arasında değişmektedir (13, 14, 15). BRCA mutasyonlarına bağlı olarak görülen over kanserleri sıklıkla 40 yaş öncesinde görülmemektedir. BRCA1 mutasyonuna bağlı over kanseri ortalama 54 yaş civarında BRCA2 mutasyonuna bağlı over kanseri ise 62 yaş civarında görülmektedir (16). BRCA ilişkili over kanserleri sıklıkla epitelyal olup çoğunlukla high grade seroz ve undiferansiye histolojidedir (17, 18,19,20, 21). Herediter non-polipozis kolorektal

kanser (HNPKK) sendromu Lynch sendromu olarak da bilinip otozomal dominant geçişlidir. Bu kalıtsal kanser sendromuna kolorektal, mide, hepatobiliyer, endometriyal, overyan, genitouriner sistem kanserleri eşlik etmektedir. Lynch sendromu DNA mismatch tamir genlerinden birinde meydana gelen hasar sonucu oluşmaktadır. Bu genler MLH1,MSH2,MSH6 ve PMS2 dir(22, 23, 24). Lynch sendromuna bağlı over kanserleri ise çoğunlukla endometrioid ve berrak hücreli histolojiye sahiptir. BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2, ve BARD1 gen mutasyonuna sahip kişilerde over kanseri görülme sıklığı normal popülasyona oranla 5 ile 12 kat arasında artmış olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (25).

9. Sigara: Sigara içimi epitelyal over kanserleri içerisinde musinöz tipte bir artış sağlamakta iken diğer histolojik tiplerde bir artışa yol açmamaktadır (26).
10. Talk-Asbestos: Talk pudrası ve asbest kullanımına bağlı epitelyal over kanseri gelişiminde artış olduğunu gösteren sınırlı kaynak olmak ile beraber perineal talk pudrası kullanımında epitelyal over kanseri gelişimini gösteren 16 çalışmayı içeren bir meta-analiz bulunmaktadır (27).
11. Obezite: Yüksek vucut kile indeksi ile over kanseri ilişkisi çok kuvvetli olmamak ile beraber bulunmaktadır. 28 çalışmayı içeren bir derlemede BMI 30 kg/m² ve üzeri hastalarda over kanseri gelişme riski 1,3 olarak bulunmuştur (28).

Histolojik Alt Tipler

Over –tuba-periton kanserinde temel olarak 4 alt tip bulunmakla beraber (Seroz, endometrioid, berrak hücreli, musinöz) ensik seröz hücreli karsinom izlenmektedir. 2016 NCCN önerilerine göre high grade seroz ve endometrioid karsinom musinoz, berrak hücreli ve düşük grade endometrioid karsinomdan farklı yönetilmektedir. Seroz karsinomlar high grade ve low grade olarak tanımlanmıştır. High grade seröz karsinomlar kötü prognozlu kemoterapiye yanıtı tümörler olmak ile beraber; low grade seröz karsinomlar prognozu iyi kemoterapiye yanıtı tümörlerdir.

Şüpheli Over-Tuba-Periton Kanseri Olgusuna Yaklaşım

Over-tuba-periton kanserli hastalarda tanı için sıklıkla cerrahi eksplorasyona ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle erken evre hastalarda tümörün parçalanmadan çıkarılması hastanın evre ilerlemesini engelleyeceği için oldukça önemlidir. Bu yüzden over biyopsisi hastalığı tanımlamak için önerilen bir yöntem değildir. Cerrahi evreleme için uygun olmayan

hastalarda ise (tümörün yaygınlığı veya genel performanstan dolayı) neoadjuvan kemoterapi öncesinde parasentez, torasentez veya doku biyopsileri uygulanabilir Değerlendirmede adneksiyal kitleden süphelenmek ve bunu görüntüleme ile göstermek en önemli kısımdır. Semptomlar, laboratuvar bulguları ve risk faktörleri malignitenin klinik şüphesine destek olan bulgulardır. Adneksiyal kitleyi tanımlayabilmek amaçlı Transvaginal –transabdominal USG abdominopelvik tomografi veya magnetik rezonans görüntülemelerden faydalanılabilir. Tümör belirteci olarak CA 125, HE4, CA19-9, Ca 15-3 ilk olarak kullanılabilir. Kolon kanserinin adneksiyal metastazını ekarte etmek için CEA diğer over kaynaklı tümörleri ekarte etmek için (germ hücreli- seks kord stromal) inhibin, LDH, hcg, AFP den yararlanılabilir. Klinik muayene, semptomlar, tümör belirteçleri ve görüntüleme ile over-tuba-periton tümörü düşünülen hastalarda preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme esnasında hastanın evreleme cerrahisini tolerasyonu ve tümörün yaygınlığı değerlendirilmelidir. Hasta eğer muhtemel bir evreleme cerrahisinden fayda göremeyecekse tümöral dokudan biyopsi alınarak histopatolojik tanımlama yapılmalıdır.

Cerrahi Evreleme

Over-tuba-periton kanseri International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2013 evreleme sistemi ile evrenmektedir [29]. Bu evreleme sistemi ile over, tuba ve periton kanseri aynı şekilde evrenmekte olup histopatolojik alt tipler arasında evrelemede farklılık bulunmamaktadır. Total ekstrasfasyal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, infrakolik veya infragastrik omentektomi, batin yıkantı sıvısı örnekleme over-tuba-periton kanserinin standart evreleme cerrahisi prosedürüdür. Üst abdomen, tüm peritoneal yüzeyler, ince–kalın barsak mezenterinin değerlendirilmesi prosedüre eklenmelidir. Appendektomi de prosedüre eklenebilir. Laparotomi genellikle kullanılmakla beraber çok özel durumlarda laparoskopi de uygulanabilir (Tablo.22).

Primer Tedavi

1. Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapi tanımlayıcı cerrahi öncesinde sistemik tedavinin uygulanmasıdır. Neoadjuvan kemoterapi uygulaması ile perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve cerrahi yapıldığı esnada komplet rezeksiyon oranlarını artırmak

amaçlanmıştır. Hangi hasta grubuna neoadjuvan kemoterapi verilmesi gerekliliği net olarak belirlenememiş olmak ile beraber neoadjuvan kemoterapi sadece ileri evre over kanserli hastalarda (Evre 3c-4b) arasında uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir. Neoadjuvan kemoterapi uygulanacak hasta seçiminde ilk kriter hastanın performansının değerlendirilmesidir. Hasta komorbid durumları ile primer sitoreduktif cerrahiyi tolere edemeyecekse neoadjuvan kemoterapiye uygun bir adaydır. İkinci kriter ise cerrahi olarak rezeke edilemeyecek bölgelerde tümör varsa neoadjuvan kemoterapi uygulaması düşünülmelidir. Bu bölgeleri belirlerken Bilgisayarlı tomografi, Magnetik rezonans, PET ve gerekirse diagnostik laparoskopiden faydalanılabilir [30].

2. Primer Sitoreduktif Cerrahi

Cerrahi sitoreduksiyon over tuba periton kanserinde artmış sağkalım ile birliktelik gösterir. Sitoreduktif cerrahi sonrası rezidü tümör miktarı sağkalım ile ters orantı göstermektedir [31]. Amaç cerrahi sitoreduksiyon sonrası rezidü hastalık kalmayacak şekilde opere etmektir [32].

- **Komplet sitoreduksiyon:** Görünür hastalık bulunmaması
- **Optimal sitoreduksiyon:** Rezidü hastalığı en fazla 1cm
- **Suboptimal sitoreduksiyon:** 1 cm'den büyük rezidü tümör

11 retrospektif çalışmayı içeren sistemik bir derlemede optimal opere hastalarda (1cm) oranla ortalama sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada komplet sitoreduksiyon yapılan hastalarda (tümör yok) optimal sitoreduksiyon yapılan hastalara oranla (<1 cm tümör) yine istatistiksel olarak anlamlı oranda sağ kalım artmıştır [33].

Sitoreduksiyon sağkalım avantajına rağmen, ciddi morbidite ve potansiyel kemoterapiye başlama gecikmeleri ile beraberlik gösterebilmektedir. Bu hastalarda uzun süreli hastane yatışları ve kemoterapiye başlamada gecikmeler görülebilmektedir [34].

3. İnterval Sitoreduksiyon

Neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda ortalama 4 kür kemoterapiden sonra uygulanan sitoreduktif cerrahidir. Neoadjuvan kemoterapiye yanıt veren veya stabil hastalığı bulunan hastalar interval sitoreduksiyona aday hastalardır. İnterval sitoreduksiyondaki cerrahi prosedür primer sitoreduksiyona benzemekte aynı kuralları

içermektedir. Maksimal sitoredüksiyon için maksimal hedef harcanmalı herhangi bir şüpheli peritoneal tutulumlar mutlaka eksize edilmelidir.

Kemoterapi

Over kanserli hastalar cerrahi tedavilerini tamamladıktan sonra Evre 1A ve 1B hariç bütün evrelerde kemoterapi görmek durumundadır. Başlangıç tedavisi olarak 6 kür 3 haftada bir Paclitaksel (Taxol)+ Carboplatin tedavisi alırlar. Tedavinin sonunda yapılacak görüntüleme testleri ve tümör marker ölçümleri normal ise tedavi kesilir ve hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir, her şey normal ise ikinci 2 yıl 6 ayda bir ve sonrasında ömür boyu yılda bir takip edilir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı THSK. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2019.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332. Epub 2016 Jan 7
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69.
4. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (Accessed on April 24, 2012)
5. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, et al. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2008; 11:301.
6. Kammerman S, Demopoulos RI, Ross J. Gonadotropin receptors in experimentally induced ovarian tumors in mice. Cancer Res 1977; 37:2578.
7. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, et al. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. Gynecol Oncol 2013; 128:260.
8. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. Curr Treat Options Oncol 2009; 10:67.
9. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Br J Cancer 2011; 105:1436.
10. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Lancet Oncol 2012; 13:385.
11. Van Gorp T, Amant F, Neven P, et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18:349.

12. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009; 19:398.
13. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 17:33–5.
14. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, et al. A Genetic Epidemiological Study of Carcinoma of the Fallopian Tube. *Gynecol Oncol* 2001; 80:341–345
15. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ et al. Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinomas Associated With BRCA Mutations. *J Clin Oncol* 2003; 21:4222–4227
16. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al: Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 283:2260–2265, 2000
17. Evans DGR, Young K, Bulman M, et al. Probability of BRCA1/2 mutation varies with ovarian histology: results from screening 442 ovarian cancer families. *Clin Genet* 2008; 73:338–45.
18. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004; 10:2473–81
19. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104:2807–16.
20. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68:700–10
21. Shaw PA, McLaughlin JR, Zweemer RP, et al. Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21:407–11.
22. Rebbeck TR et al (2005) Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 23(31):7804–7810
23. Lu KH et al (2000) Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 18(14):2728–2732
24. Aarnio M, Sankila R, Pakkula E, et al: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch repair genes. *Int J Cancer* 81:214–218, 1999
25. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol* 2015; 33:2901

26. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1122.
27. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010; 171:45.
28. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007; 43:690.
29. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124:1.
30. Vergote I, du Bois A, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* 2013; 128:6.
31. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248
32. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013; 130:493.
33. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;; CD007565.
34. Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, et al. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *ObstetGynecol* 2012; 120:871

Tablo 22. FIGO Epitelyal Over-Tuba-Periton Kanserlerinde Evre (2013)

| | |
|--------------|--|
| Evre IA | Tek overe sınırlı tümör, kapsül intakt, yüzeyde tümör yok, batın yıkama ya da asit negatif |
| Evre IB | Evre 1 a özelliklerinde iki overde de tümöral tutulum |
| Evre IC | Tümör bir ya da iki overde |
| Evre 1CI | Cerrahi sırasına yayılım |
| Evre 1C2 | Cerrahi öncesi kapsül rüptürü, over yüzeyinde tutulum |
| Evre 1C3 | Periton sıvısında ya da asit sıvısında malign hücreler |
| Evre IIA | Uterus ya da fallop tüplerine yayılım ya da implant |
| Evre IIB | Uterus ve fallop tüpleri dışında diğer intraperitoneal pelvik organlara yayılım |
| Evre IIIA | Pozitif retroperitoneal lenf nodu ya da pelvik mikroskopik metastazlar-pelvis sınırlı tümör |
| Evre IIIA1 | Pozitif retroperitoneal lenf nodu |
| Evre IIIA1i | <10 mm lenf nodu |
| Evre IIIA1ii | >10 mm lenf nodu |
| Evre IIIA2 | Mikroskopik, ekstrapelvik peritoneal yayılım +/-pozitif peritoneal lenf nodu |
| Evre IIIB | Makroskopik, ekstrapelvik peritoneal metastaz, <2 cm +/- retroperitoneal lenf nodu, karaciğer ve dalak kapsül tutulumu olabilir. |
| Evre IIIC | Makroskopik, ekstrapelvik, peritoneal metastaz >2 cm +/- pozitif retroperitoneal lenf nodu, Karaciğer ve dalak kapsülü tutulumu olabilir. |
| Evre IVA | Plevral efüzyonda pozitif sitoloji |
| Evre IVB | Hepatik ve/ya da dalakta parankimal metastaz, ekstraabdominal organlarda metastaz (inguinal lenf nodu ve abdominal kavite dışında lenf nodu metastazı) |

2.12.Larenks Kanseri

Epidemiyoloji:

Baş ve boyun kanserleri dünyada yılda 650.000'den fazla vaka ve 330.000 ölümün sebebidir [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde baş boyun kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık yüzde 3'ünü oluşturur [2]. Baş boyun kanserleri erkeklerde kadınlara göre bölgesel farklılıklar da olmak üzere 4:1 veya 2:1 oranında daha sık rastlanır. Larenks karsinomu, baş ve boyun kanserlerinin en sık rastlanan alt-grubudur ve tüm kanserlerin %1 ila % 5'ini oluşturur.[3]. Tüm dünyada erkekler arasında en sık görülen kanser formlarından 11.sıradadır [4]. Larenks kanseri erkeklerde 100.000'de 5,8 oranında görülürken kadınlarda 100.000'de 1,2 oranında görülür [5]. Ülkemizde 2012-2016 yılları arasında bildirilen 6916 vaka olmakla birlikte erkeklerde en sık 9.kanserdir ve kadınlarda ilk 10 kanser arasında yer almamaktadır [6]. Larenks kanserinin ırksal ve coğrafi farklılıklara göre dağılımı değişirken Afroamerican ırkta %50 oranında daha sık gözlenir [7]. Ayrıca, larenks kanserinin mortalitesinin Human Papilloma Virus (HPV) insidansının düşük olduğu Afroamerican ırkta daha yüksek olduğu gözlenmiştir [8].

Risk Faktörleri

Çevresel kanserojenlere maruz kalınması sonucu ortaya çıkan kimyasal kanserogenez larenks kanseri oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Sigara dahil tütün ürünleri larenks kanseri etyolojisinde en çok suçlanan ajandır. Yapılan çalışmalarda larenks kanserli hastaların yaklaşık %97'sinin sigara içtiği belirtilmiştir [9,10]. Sigara içenlerle içmeyenler kıyaslandığında en az 10 yıl yarım paket sigara içenlerin larenks kanseri riski 30 kat yüksek bulunmuştur [11]. Yine sigara içenlerde doza bağlı olarak sigara içim miktarı arttıkça larenks kanseri riski arttığı gösterilmiştir [12]. Sigara içmeyi bırakanlarda ise risk oranın azaldığı çok sigara tüketimi olan grupta 10 yıllık bırakma periyodunda larenks kanseri riskinin 13.4 kattan 3 kata, 16 yıllık sürecin ardından 2.5 kata düştüğü gösterilmiştir [11,12]. Larenks kanseri için tütünün sigara olarak içilmesinin, çiğnenmesinden 7-10 kat daha fazla karsinojenik olduğu gösterilmiştir [13].

Alkol tüketimini larenks kanseri oluşumu açısından diğer bir önemli risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda alkol tüketimi ile 4-22 kat larenks kanseri riski arttığı bildirilmiştir [12,14]. Genel olarak baş boyun kanserlerinde günlük 50 gr/gün üzerinde alkol alanlar ile

10 gr/gün altında alkol alanlar kıyaslandığında yüksek alkol tüketimi olan grupta kanser riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir [15]. Alınan alkol miktarı arttıkça larenks kanseri riski artmaktadır.

HPV'nin baş boyun tümörlerinin etyolojisinde yer alındığı bilinmektedir. HPV ürettiği E6 proteini ile tümör supressör gen olan p53 i baskılayarak larenks kanserine sebep olur [16]. Yapılan 148 çalışmanın metaanalizinde larenks kanserinde HPV prevelansı %22 saptanırken en sık HPV tip 16 gözlenmiştir [17]. HPV pozitif olan vakalar negatif olanlarla kıyaslandığında daha iyi prognozlu seyretmiştir [8,18].

Solid organ transplantasyonu yapılan ve immünyetmezliği olanlarda larenks kanseri sıklığı artar [19]. Mesleki olarak asbest çimento tozu, katran ve odun tozu gibi maddelerin larenks kanser riskini 1.5-5,1 kat arttırdığı bilinmektedir [13,20]. Genel anlamda sebze ve meyve tüketiminin baş boyun kanserlerinden koruyucu etkisi gözlenirken baş boyun tümörü olan hastalarda A vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. A ve C vitamini eksikliklerinde baş boyun skuamöz hücreli karsinomu 2-3 kat yüksek bulunmuştur [21]. Yine oral hijyeni bozuk periodental hastalığı, gastroözefageal reflü hastalığı olanlarda veya radyasyon maruziyeti ile larenks kanseri riski arttığı gözlenmiştir [22-24].

Larenks kanserinde çevresel faktörlerden en önemlileri sigara ve alkol tüketimi olarak öne çıkmaktadır. Birbirleri üzerinde sinerjistik etki gösterirler. Bu iki risk faktöründen kaçınmakla diğer birçok tümör tipinde olduğu gibi larenks kanseri riskinde de ciddi azalma sağlanabilir.

Klinik, Tanı ve Evreleme

Larenks supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere üç kısımdan oluşur. Larenks kanserlerinin %60-65'i glottik, %30-35'i supraglottik iken %5'i infraglottik kaynaklıdır. Larinks kanseri ile ilişkili semptomlar tutulum yerine bağlıdır. Kalıcı ses kısıklığı glottik kanserlerde temel şikâyet olabilirken; disfaji, kronik öksürük, hemoptizi ve stridor gibi semptomlar klinikte gözlenebilir. Supraglottik kanserler genellikle glottik tümörlere göre daha geç tanı alırlar. Supraglottik kanserler genellikle solunum yolu tıkanıklığı veya ele gelen metastatik lenf düğümleri ile tanı alırlar. Primer subglottik tümörler nadirdir. Etkilenen hastalar genellikle efor dispnesi ile başvururlar. Glottik tümörler bölgesel lenf noduna yayılmadan ve ses kısıklığı ile semptom verdiğinden çoğu zaman erken evrede tanı alırlar.

Bu nedenle glottik tümörler %80-90 gibi mükemmel bir kür oranına sahiptirler. Bunun aksine supraglottik tümörler daha zengin lenfatik drenaja sahip olduklarından bölgesel lenf nodlarına yayılırlar. Bu nedenle, supraglottik kanser tanıda genellikle lokal ileri hastalıktır.

Primer tümörün ilk değerlendirmesi, kapsamlı bir öykü ve muayene, palpasyon, indirekt ayna muayenesi ve doğrudan fleksible laringoskopi kombinasyonu ile yapılmalıdır. Tümör değerlendirilmesinde bölgesel lenf nodları dikkatle değerlendirilmelidir ve lenf nodu tutulumu olan hastalar metastatik hastalık ve ikinci primer akciğer kanseri açısından, özellikle de tütün ve alkol kullanımı olan hastalar için, değerlendirilmelidir. Özellikle larenks tümörleri için genellikle anestezi altında bir inceleme, tümörün boyutunu en iyi karakterize etmek, senkron ikinci primer tümörleri aramak ve doku tanısı için biyopsiler almak için yapılır. Genel olarak, ağır alkol veya tütün kullanımı öyküsü olan hastalarda, primer tümörün karakterizasyonu veya erken evre hastalıkta uzak hastalık aramak için evrelemenin bir parçası olarak PET veya panendoskopi ile ikinci primer tümörler için ekstra bir çalışma önerilmektedir. Baş boyun tümörlerinin en sık uzak metastaz yerleri akciğer, karaciğer ve kemiktir. İkinci primer yerleri ise baş-boyun, akciğer ve özefagustur. Bu nedenle görüntüleme çalışmaları bunları içine alacak şekilde yapılmalıdır.

Tümörün patolojik tanısı için dokudan ya da metastatik lenf nodundan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sıklıkla kullanılır. Bu teknik yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir [25,26]. Genel evrelemenin doğruluğunu arttırmak için bir diğer umut verici bir strateji, sentinel lenf bezi biyopsisidir [27-30]. Bu prosedür genellikle tümörün cerrahi rezeksiyonu ile aynı zamanda yapılır. Kutanöz melanom gibi bu teknik de preoperatif lenfosintigrafi, intraoperatif mavi boya ve el tipi gama probu kullanır. Sentinel lenf nodu biyopsisi, baş boyun tümörlerinde klinik ve radyolojik olarak N0 hastalığı evrelemek için güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Orta hat maligniteleri ve ipsilateral lenfbezi pozitif ve kontralateral boyun lenf bezi klinik olarak negatif olan hastaların belirlenmesinde de kullanılabilir.

Görüntüleme çalışmaları (BT, manyetik rezonans görüntüleme [MRI], PET ve entegre PET/BT) lokal invazyon derecesini, bölgesel lenf bezlerinin tutulmasını ve uzak metastazların veya ikinci primer tümörlerin varlığını değerlendirmek için önemlidir.

Evrelemede tümör, nod, metastaz (TNM) sisteminin sekizinci baskısı (2017) kullanılmaktadır. Genel olarak, evre I veya II hastalığı nodal tutulumu olmayan nispeten küçük (T1 ve T2 tümörler) bir primer tümörü tanımlar. Evre III veya IV kanserler genellikle komşu yapıları istila edebilen ve/veya bölgesel lenf düğümlerine yayılabilen daha büyük primer tümörler içerir. Evre büyüdükçe hastalık prognozu kötüleşmektedir.

Tedavi

Larenks kanseri tedavisi cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapiyi (KT) içeren multimodal yaklaşım gerektirir. Karsinoma in situ tedavisinde endoskopik rezeksiyon, lazer veya radyoterapi tercih edilebilir [31,32].

Erken evre glottik veya supraglottik kanserler için, 2009 yılında yayınlanan sistematik bir derleme, cerrahi veya radyoterapinin benzer etkinliğe sahip olduğunu gösterdi [33]. Yine T2 tümörlerde 48 çalışmayı içeren bir metaanalizde transoral cerrahi ile radyoterapinin 5 yıllık lokal kontrol oranları benzerdi [34]. Tedavi yönteminin seçimi, beklenen fonksiyonel sonuca, hastanın isteklerine, takip etmenin güvenilirliğine ve genel tıbbi duruma bağlıdır [35]. Eğer primer cerrahi olarak tedavi edilecekse total larenjektomi önerilmektedir. Performans durumu iyi olan lokal ileri evre hastalık için fonksiyonel organ koruyucu yaklaşımda kemoterapi ve radyoterapinin kombine kullanımı total larenjektomi artı radyoterapinin yerini almıştır. Ancak seçilmiş hasta grubunda vokal kord fonksiyonlarını korumak için koruyucu cerrahi teknikler kullanılabilir. Pulmoner fonksiyonlar cerrahi öncesi değerlendirilmelidir. Adjuvan tedavi, olumsuz özelliklerin varlığına veya yokluğuna bağlıdır. T1-2 N0 hastalar için cerrahi sınır pozitifliği ile re-rezeksiyon yapılmış iyi seçilmiş hasta grubunda adjuvan tedavi uygulanabilir.

Rezektabl, ileri evre glottik veya supraglottik larenks kanserleri genellikle kombine modalite yaklaşımıyla yönetilir. Bu grupta total larenjektomi yapılabileceği gibi laringeal korunma yapılabiliriyorsa, Intergroup trial RTOG 91-11'in sonuçlarına göre eş zamanlı sistemik tedavi ile birlikte radyoterapi önerilir [36,37]. Intergroup trial RTOG 91-11 çalışması 3 kolluydu; birinci kol indüksiyon üç kür CF (sisplatin+ 5-fluorouracil) sonrası radyoterapi, ikinci kol sisplatin eş zamanlı radyoterapi, üçüncü kol yalnızca radyoterapi idi. Her 3 kolda verilen radyoterapi dozu benzerdi. İki yıllık lokal hastalık kontrolü istatistiksel anlamlı şekilde eş zamanlı sisplatin kolunda (%88), indüksiyon kemoterapi koluna (%74) ve

yalnız radyoterapi koluna (%69) göre, daha üstündü. Bu sonuçlar ışığında eş zamanlı kemoradyoterapi T3N0 ve nod pozitif supraglottik kanserler ve en fazla T3 ve herhangi bir N pozitif glottik kanseri için laringeal koruma elde etmek için bir tedavi seçeneği olarak tanımlandı. Bu çalışmanın 10 yıllık sonuçlarında da benzer sonuçlar elde edilirken üç kol arasında 10 yıllık sağ kalım farkı gözlenmedi. Ancak kanser dışı ölümler kemoradyoterapi kolunda daha fazlaydı [36] RTOG 91-11'in uzun süreli güncellemesine dayanarak, indüksiyon kemoterapisi T1-2N0 dışında total larenjektomi gerektiren hastalar için halen bir seçenek olmayı korumaktadır [36]. Laringeal kanserli hastalar için indüksiyon kemoterapisi ile tam veya kısmi yanıtta sonra, tek başına RT önerilir (kategori 1); kısmi yanıtta sonra kemoradyoterapi de (kategori 2B öneri) uygulanabilir [36-40]. Yapılan faz II TREMPIN çalışmasında laringeal ve hipofarengeal kanserli hastalarda sekansiyel olarak indüksiyon üç kür KT sonrası RT+Sisplatin ve RT+Setuksimab kollarına ayrıldı [41]. Lokal kontrol sisplatin kolunda daha üstündü, ancak laringeal koruma, laringeal fonksiyon ve genel sağkalım, sisplatin ve setuksimab kollarında iki tedavi grubu için (sırasıyla %95'e vs %93, %87'ye vs %82 ve %89'a vs 92) benzerdi. Bu çalışma sonucunda indüksiyon tedavisinde sisplatin alan hastalara RT ile birlikte sisplatin verilmesinin toksisiteyi belirgin arttırdığı gözlenirken Setuksimab platin almaya uygun olmayan hastalar için seçenek olabilir. Definitif radyoterapi ve anti-EGFR hedefli tedavi setuksimab ise sistemik kemoterapi için uygun olmayan veya istemeyen hastalar için seçenek olabilir.

Glottik ve supraglottik T4a tümörleri olan hastalar için önerilen tedavi yaklaşımı total larenjektomi ile birlikte tiroidektomi ve boyun diseksiyonu (nod tutulumuna bağlı olarak) ardından adjuvan tedavidir (RT veya sistemik tedavi / RT) [42].

Metastatik larenks karsinomunda ise tek ajan kemoterapi ile yanıt oranları %15 35 arasındadır [43-45]. Tek ajan olarak sisplatin, karboplatin ve taksanlar gibi sık kullanılan ajanlara ek olarak skuamöz hücreli nazofarenks-dışı baş boyun tümörlerinde %90 oranında eksprese edilen EGFR üzerine etkili setuksimab tek veya platinlerle kombine olarak kullanılabilir. Kombine rejimlerle elde edilen yanıtlar daha iyidir. Nüks veya metastatik skuamöz hücreli karsinomlu 442 hastanın faz III randomize çalışması (EXTREME), setuksimab+sisplatin/5-FU veya karboplatin/5-FU'nun standart sistemik doublet KT ile kıyaslandığında ortalama sağkalımı geliştirdiğini gösterildi [46]. Genel olarak non nazofarengeal metastatik skuamöz hücreli baş boyun tümörlerinde kategori 1 düzeyinde

sisplatin veya kaboplatine 5-FU ve setuksimab eklenmesi önerilir. Alternatif olarak platin+taksan, sisplatin+setuksimab, sisplatin+5-FU ve platin+taksan+setuksimab kullanılabilir [46-50].

KAYNAKLAR

1. 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; 68:394.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7.
3. Le HJ, Chen SY, Li Y et al. 2019;33(11):1017-1021. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.11.003
4. National Cancer Institute, US National Institutes of Health. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, Cancer Statistics Branch, released April 2007, based on the November 2006 submission
5. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*. 2002; 7(suppl 4): 2– 8.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye kanser istatistikleri 2016
7. DeSantis C, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for African Americans, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:15
8. Settle K, Posner MR, Schumaker LM, et al. Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2:776
9. Maier, H., Gewelke, U., Dietz, A., & Heller, W.-D. (1992). Risk Factors of Cancer of the Larynx: Results of the Heidelberg Case—Control Study. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 107(4), 577–582.
10. DeStefani E, Correa P, Orregia F, et al. Risk Factors for laryngeal cancer. *Cancer* 1987; 60: 3087-3091
11. Wyncler EL, Bross IJ, Day E. A study of the environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer* 1956; 9: 89-110
12. Falk RT, Pickle LW, Brown LM et al. Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in coastal Texas. *Cancer Res* 1989; 49: 4024-4029.
13. Jayant K, Balakrishnan V, Sanghvi LD, et al. Carcinoma of the nose and paranasal sinuses in woodworkers in the state of Victoria Australia. *Cancer* 1975; 36: 1115-1121.
14. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 1991; 10 (supp 53): 1-78.

15. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, et al. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998; 34:99.
16. Salam MA, Rockett J, Morris A. General primer-mediated polymerase chain reaction for simultaneous detection and typing of human papillomavirus DNA in laryngeal squamous cell carcinomas. *Clin Otolaryngol* 1995; 20: 84-88.
17. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15:1319
18. Tian S, Switchenko JM, Jhaveri J, et al. Survival outcomes by high-risk human papillomavirus status in oropharyngeal head and neck squamous cell carcinomas: A propensity-scored analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2019; 125:2782.
19. Rabinovics N, Mizrahi A, Hadar T, et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck* 2014; 36:181.
20. Morgan RW, Shelligara PT. Occupational asbestos exposure, smoking and laryngeal carcinoma. *Ann NY Sci* 1976; 271: 308-310.
21. Guenel P, Chastang J-F, Luce D et al. A study of the interaction of alcohol drinking and tobacco smoking among French cases of laryngeal cancer. *J Epidemiol Commun Health* 1988; 42: 350-354.
22. Boffetta P, Hayes RB, Sartori S, et al. Mouthwash use and cancer of the head and neck: a pooled analysis from the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Eur J Cancer Prev* 2016; 25:344.
23. Hashim D, Sartori S, Brennan P, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol* 2016; 27:1619
24. Glanz H, Kleinsasser O. Chronic laryngitis und carcinom. *Arch Otolaryngol* 1976; 212: 57-75.
25. Feldman PS, Kaplan MJ, Johns ME et al. Fine-needle aspiration in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1983; 109:735.
26. Pisharodi LR. False-negative diagnosis in fine-needle aspirations of squamous-cell carcinoma of head and neck. *Diagn Cytopathol* 1997; 17:70.
27. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2459.

28. Barzan L, Sulfaro S, Alberti F, et al. An extended use of the sentinel node in head and neck squamous cell carcinoma: results of a prospective study of 100 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004; 24:145.
29. Stoeckli SJ, Broglie MA. Sentinel node biopsy for early oral carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20:103.
30. Thompson CF, St John MA, Lawson G, et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270:2115.
31. Rodel RM, Steiner W, Muller RM, et al. Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. *Head Neck* 2009; 31:583-592.
32. Zouhair A, Azria D, Coucke P, et al. Decreased local control following radiation therapy alone in early-stage glottic carcinoma with anterior commissure extension. *Strahlenther Onkol* 2004; 180:84-90.
33. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, et al. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266:1333-1352.
34. Warner L, Lee K, Homer JJ. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic review of local control outcomes. *Clin Otolaryngol* 2017; 42:629-636.
35. Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW. Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review. *Head Neck* 2014; 36:1807- 1819.
36. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:845-852
37. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2091-2098
38. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, +/- docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2016;108
39. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:498-506.
40. Semrau S, Schmidt D, Lell M, et al. Results of chemoselection with short induction chemotherapy followed by chemoradiation or surgery in the treatment of functionally inoperable carcinomas of the pharynx and larynx. *Oral Oncol* 2013; 49:454-460.

41. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2013; 31:853.
42. Stokes WA, Jones BL, Bhatia S, et al. A comparison of overall survival for patients with T4 larynx cancer treated with surgical versus organ-preservation approaches: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer* 2017; 123:600-608.
43. Molin Y, Fayette J. Current chemotherapies for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Anticancer Drugs* 2011; 22:621-625.
44. Hoffmann TK. Systemic therapy strategies for head-neck carcinomas: Current status. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2012;11: Doc03.
45. Price KA, Cohen EE. Current treatment options for metastatic head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13:35-46.
46. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-1127.
47. Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2007; 25:182- 188.
48. Bossi P, Miceli R, Locati LD, et al. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2017; 28:2820-2826.
49. Guigay J, Fayette J, Dillies A-F, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEx) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03 [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 15): Abstract 5505.
50. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23:5578-5587.

2.13.Pankreas Kanseri

Epidemiyoloji

Pankreas kanseri dünyada hem erkek hem kadınlarda 8. Sırada görülen kanserdir [1]. Erkeklerde kadınlara göre, siyah ırkta beyaz ırka göre daha fazla görülür [2]. Ülkemizde 2016 istatistik verilerine göre erkeklerde 10. sırada yer almaktadır. Kadınlarda ilk 10 kanser

arasında değildir. Yaş artışı ile 7. dekada doğru gidildikçe hem erkeklerde hem kadınlarda 6. sıraya oturur. Her yıl ülkemizde erkeklerde yılda 100000 kişide 5.7, kadınlarda 3,6 oranında artış göstermektedir [3]. Pankreas kanseri daha çok batı ve endüstrileşmiş ülkeleri etkiler. En sık Kuzey Amerika, batı ve orta Avrupa'da görülür [1]. Hastalık 45 yaşın altında nadir görülür fakat 45 yaşından sonra artarak görülür. Erkeklerde 65-69 yaş arasında kadınlarda 75-79 yaş arasında pik yapar [1].

Risk Faktörleri

Pankreas kanseri gelişiminde birçok çevresel risk faktörleri mevcuttur. Sigara, diyet, alkol kullanımı, yüksek kalorili diyet çevresel risk faktörleridir. 2017 Global hastalık Yüklü çalışma verilerine göre pankreas kanserine bağlı ölümler sigara, yüksek plazma glukozu ve yüksek beden kitle indeksi ile ilişkili bulunmuştur [1]. Yapılan çalışmalarda sigaranın pankreas kanseri gelişim riskini en az 1,5 kat arttırdığı gösterilmiştir [4]. Sigaranın bırakılması pankreas kanseri riskini en az %25 azaltabilir [5, 6].

Obezite ve fiziksel inaktivite pankreas kanseri riskini artırır [7, 8]. Yapılan bir çalışmaya göre beden kitle indeksi 30 olan kişilerde pankreas kanseri gelişim riski, beden kitle indeksi 23 olan kişilere göre 1,7 kat daha fazladır [9]. Ayrıca obez ve aşırı kilolu kişilerde pankreas kanseri daha erken yaşlarda görülür ve daha kısa yaşam süresi ve daha az sağkalım oranları ile ilişkilidir [8, 10].

Diyet ve pankreas kanseri ilişkisi henüz net olmamakla beraber birçok çalışmada yüksek oranda doymuş yağ alımı, et, işlenmiş ve tutsülenmiş et gibi batı tarzı yemeklerin pankreas kanseri gelişimini arttırdığı gösterilmiştir [11-13]. Fakat tüm çalışmalarda bu sonuç elde edilmemiştir [14]. Bazı vaka kontrol çalışmalarında taze sebze ve meyve alımının pankreas kanserinden koruduğu gösterilse de ileriye dönük çalışmalarda bu henüz ispatlanmamıştır [15, 16]. Amerika 2005 Diyet Kılavuzlarında meyve, sebze, kepekli tahıllar, süt, et, fasulye, hidrojenize edilmemiş bitkiler ve balıklarda bulunan yağların pankreas kanseri riskini azalttığı belirtilmiştir. Ek olarak katı yağ, alkol ve ilave şekerden daha düşük diyetin de koruyucu etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Bitkilerde bulunan karotenoid ve selenyum eksikliğinin de pankreas kanseri gelişim riskini arttırdığı bulunmuş fakat diyet ya da takviye gıdalarla bu riskin azaltılabildiği belli değildir [17, 18].

Alkol ve kahve alımının pankreas kanserini arttırdığına dair bilgiler tartışmalıdır. Yapılan havuzlanmış bilgilerden oluşan iki araştırmada küçük sınırlı bir grupta ağır alkol içicilerin riskinin arttığı gösterilmiştir [19]. Alkol kullanımı ve pankreas kanseri ilişkisi çoğu zaman sigara kullanımı ile karıştırılır. Kahve alımı ile pankreas kanseri ilişkisi de tartışmalıdır [20].

Laboratuvar çalışmalarında aspirin ve diğer steroidal olmayan anti-inflamatuar ilaçların pankreas tumorigenezisini baskıladığı gösterilse de epidemiyolojik veriler tam tersidir [21, 22]. Yaklaşık 89000 hastanın 18 yıl izlenerek yapılan bir araştırmada düzenli aspirin kullanımının pankreas kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir [23]. En az 4 yıl boyunca haftada en az 14 tablet aspirin alan kişilerde, aspirin kullanmayanlara göre 1,8 kat riskin arttığı gösterilmiştir [23]. Fakat öte yandan 20 yıl boyunca ayda en az 30 tablet aspirin alan kişilerde artan bir risk bulunamamıştır [24].

Helikobakter pilori ve pankreas kanseri arasında zayıf da olsa istatistiki anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca hepatit B ve C enfeksiyonu ile pankreas kanseri arasında da karaciğerin esas kanseri kadar yüksek oranda olmasa da ilişki bulunmuştur [25].

Birçok sayıda araştırmada diabetesmellitus (DM) ile pankreas kanseri arasında ilişki bulunmuştur [26, 27]. 88 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz sonuçlarına göre DM tanısı olan kişilerin pankreas kanserine yakalanma riskinin DM tanısı olmayanlardan 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir [27]. Etiyolojik faktörler arasında anormal glukoz metabolizması ve insülin direnci de mevcuttur [7, 28].

Pankreas kanserli hastaların yaklaşık %5-10'unda aile hikayesi mevcuttur. Bazı ailesel pankreatik kanserler olabileceği gibi farklı genetik yatkınlık sendromlarının dahilinde pankreas kanseri görülebilir. Örneğin BRCA 1 gen mutasyonu taşıyan kişilerde pankreas kanseri görülme riski 2-3 kat artarken BRCA2 taşıyıcılarında bu risk 3,5 ile 10 kat arasındadır [29]. Ayrıca A B O kan grupları pankreas kanseri dahil diğer gastrointestinal sistem tümörleri ile ilişkilidir [30]. Yapılan çalışmalara göre O grubu dışı A, B, AB kan gruplarında pankreas kanseri görülme sıklığı daha fazladır [31]. Bunun yanında kistik fibrosizli hastalarda da pankreas kanseri görülme riski yüksektir [32].

Kronik inflamasyon pankreas kanseri için risk faktörüdür. Bu nedenle kronik pankreatitli hastaların uzun dönem içinde pankreatitin nedeninden bağımsız olarak artmış pankreas kanseri riski olduğu gösterilmiştir [33].

Klinik tanı ve evreleme

Pankreas kanseri Amerika Birleşik Devletlerinde ölüme 4. sırada neden olan oldukça ölümcül bir kanser tipidir. Cerrahi kesin tedaviyi sağlar ancak hastaların %15-20'si pankreatektomi adaydır. Tam olarak rezeke edilse bile prognozu kötüdür. Cerrahi sınır negatif olarak rezeke edilmiş lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda bile 5 yıllık sağkalım oranı %30'dur [34].

Pankreas kanserinin %85'ini duktus epitelinden kaynaklanan duktal adenokarsinom oluşturur. Pankreas bezi endokrin ve ekzokrin olmak üzere iki farklı hücre tipi içerir. Asiner ve duktal hücrelerden oluşan kanserler ekzokrin pankreas kanseri içinde değerlendirilir. Endokrin hücrelerden oluşan nöroendokrin tümörler ise tüm pankreas tümörlerinin %5'ini oluşturmakta olup tedavisi ve klinik gidişatı farklıdır [35].

Pankreas kanserinin kliniğe yansıyan semptomları genellikle ağrı, sarılık ve kilo kaybıdır. Ayrıca halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, kusma, koyu renkli idrar, sırt ağrısı, ishal, yağlı dışkılama ve damarda pıhtılaşma ve iltihap (tromboflebit) ile de kendini gösterebilir [36]. Klinik bulguları ise sarılık, hepatomegali, sağ üst kadranda ağrısı, kaşeksi, epigastrik kitle ve asit olabilir [36].

Başlangıçta kliniğe yansması tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Ekzokrin pankreas kanserleri en sık pankreas başında, daha sonra gövdede ve daha az sıklıkta kuyruk bölümünde görülür [37]. Pankreas başında gelişen tümörler genellikle sarılık, yağlı dışkılama ve kilo kaybı ile kliniğe yansır [38].

Ağrı en sık görülen semptomlardan biri olup kitle 2 cm iken bile olabilir [39]. Ağrı genellikle epigastrik bölgeden başlayıp iki taraftan sırtta doğru yayılır. Yemekle artan, aralıklı ve öne eğilince geçen tarzdadır. Genellikle geceleri artar. Bazen pankreatikduktusun kitleye bağlı tıkanması sonucu akut pankreatit atakları ile ağrı hızla kliniğe yansıyabilir [40].

Sarılık genelde pankreas başındaki kitlenin pankreatik safra yollarını tıkaması sonucu ortaya çıkan erken bir bulgudur ve progresiftir. Bazen de karaciğerde metastazlarına bağlı

sarılık olabilir [41]. Pankreas kanseri tanısı alan kişilerde eş zamanlı ya da 1-2 yıl öncesinde DM tanısı konabilir. Pankreas kanseri başlama yaşı ile DM başlama yaşı benzer olsa da %25 hastada pankreas kanserinden 1-2 yıl önce DM başlayabilir. Bu nedenle yeni başlangıçlı DM tanılı hastaların pankreas kanseri açısından taranması ile ilgili çalışma yapılmış fakat sonuçsuz kalmıştır [42, 43].

Açıklanamayan yüzeysel bazen gezici tromboflebitler pankreas kanserinin pıhtılaşma sistemine etkisini gösterir. Özellikle ileri hastalık bulgusu olup hem arter hem venlerde gözlenir. Çoklu arteriyeltromboflebit kalpte endokardite sebep olabilir. Genellikle kuyruk ve gövdedeki hastalıkta tromboflebit görülür [44].

Metastatik hastalık ile kliniğe yansımalar olabilir. Sıklıkla karaciğer, periton ve akciğerler daha az sıklıkla kemik etkilenir. Bunlara bağlı olarak fizik muayenede karında kitle ve asit, sol supraklavikuler lenf nodu büyümesi, göbek etrafında ele gelen kitle olabilir. Bazen de başka bir nedenle çekilen tomografide rastlantısal olarak saptanabilir [45].

Pankreasta kitle saptandığında öncelikle kistik solid ayrımı yapılmalı, solid kitle ise ekzokrin pankreas kanseri, endokrin pankreas kanseri, lenfoma, metastatik kanser, fokalpankreatit ve otoimmunpankreatit ayırıcı tanıları yapılmalıdır.

Tanısal testlerde ilk önce laboratuvar değerlerine başvurulur. Serumda aminotransferaz ve alkalenfosfataz ile bilirubin sonrasında pankreatitekartasyonu için lipaz ve kanser belirteci olarak karbohidrat antijen 19-9 (CA19-9) bakılabilir. Sarılıklı bir hastada öncelikle ultrason görüntüleme (USG) duyarlılığı yüksek olması itibarıyla uygundur [46]. Koledok kanalında taş şüphesi olan hastalar için endoskopik retrograd koledokopankreatografi (ERCP) ve manyetik rezonansolanjiopankreatografi (MRCP) düşünülebilir. Sarılığı olmayan epigastrik ağrı ve kilo kaybı ile başvuran hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirme önerilir [47].

Radyolojik görüntülemelerde kitle görüldükten sonra eğer kitle şüpheli görünümde değilse ve rezeke edilebilir hastalık olduğu düşünülüyorsa öncesinde biyopsiye gerek yoktur. Fakat kitle şüpheli ve rezeke edilebilirliği kesin değilse ek prosedürlere ihtiyaç vardır. Bazı vakalarda yayılımı ve metastazı değerlendirmek için manyetik rezonans (MR) daha uygun olabilir. Sadece koledok kanalındaki taşlar için değil, pankreas başında kitlesi olan vakalar için de ERCP ile değerlendirme gerekebilir [48]. Stent uygulaması ile bilirubin drenajı

sağlanır. ERCP'yitilere edemeyen hastalarda MRCP seçenек olabilir fakat tedavi uygulanamaz [49]. Endoskopik USG bazen tanı için çoğu zaman evreleme için kullanılır [50].

Bir tümör belirteci olarak CA19-9 duyarlılığı %70-92 arasında özgülüğü %68-92 arasında değişmektedir [51, 52]. Duyarlılığı tümör boyutu ile alakalıdır. Küçük tümörlerde duyarlılığı sınırdadır [51]. Kan grubu tipine göre Lewis antijeni negatif %5-10'luk hasta grubunda CA19-9 yardımcı bir belirteç değildir [53]. Sadece pankreas kanserinde değil iyi huylu pankreatikobiliyer hastalıklarda da yükselebilir. Yapılan bir çalışmada 37 ünite/ml kesme değerinin kanser ve iyi huylu lezyonların ayrımı için kullanılabileceği gösterilse de CA19-9 taramada kullanılmaz [54]. Klinik semptomları ve pankreatik kitlesi olan hastalarda test edilebilir. Her ne kadar belirgin kesme değeri olmasa da genellikle kanser hastalarında CA19-9 yüksektir ancak benign lezyonlarda bile 10.000 ünite/ml.ye dek yükseldiği gösterilmiştir. [55]. CA19-9 belirtecinin yükselme hızı uzun dönem hastalık gidişatı hakkında bilgi verir. Hastalık başında ve operasyon sonrası yükselmeler hastalık prognozunu gösterir. Ayrıca tanıdaki yükselme hızı yapılacak cerrahi evreleme ve tedavi konusunda yönlendirici olabilir [56, 57].

Tanı için perkütan biyopsi ve endoskopik USG eşliğinde biyopsi yapılabilir. Perkütan biyopsi USG veya BT eşliğinde yapılabilir. Tümörün boyutu ve biyopsiyi yapan kişinin deneyimine göre seçim yapılabilir. Teorik olarak düşünöldüğünde yapılan perkütan biyopsinin periton içine dökölen tümör hücreleri ile tümör ekimi olabileceği düşünölebilir fakat böyle bir risk yok denecek kadar azdır [58]. Endoskopik USG eşliğinde biyopsi, görüntölemelerde iyi değerlendirilemeyen tümörler için uygundur. Peritona tümör ekimi ihtimali daha düşük olup barsak perforasyonu riski taşır. Duyarlılık (%90) ve özgülüğü (%96) yüksektir [59].

Evrelemede tüm ekzokrin ve endokrin pankreas kanserler Amerikan ortak kanser komitesi (AmericanJointCancerCommittee- AJCC) ve internasyonel kanser kontrol birimi (Unionfor International Cancer Control-UICC) kombinasyonu ile Tümör Nod Metastaz (TNM) Sisteminin 8. edisyonuna göre (2017) evrelenir [34]. Evreleme hastalığın yayılımını anlamak ve hangi hastanın rezeke edileceğine karar vermek için gereklidir.

Evreleme için üç fazlı kontrastlı multidetektörlü ince kesit helikal BT önerilmektedir. Ana pankreatik kanal ve küçük tümörleri görmek için uygundur [60]. Venöz ve arteryal fazlar görüntülenebilir. Bu sayede rezeksiyon kararı için önemli olan superior mezenterik ven ve arter ile çölyak aks görüntülenir [61]. Ayrıca karaciğer metastazlarını saptamada duyarlılığı yüksektir fakat periton ve lenf nodu tutulumunda yeterli başarıyı gösteremez [62, 63]. Pankreas kanseri tanı ve evrelemesinde pozitron emülsiyon tomografinin (PET) yararlılığı şüphelidir. Başlangıçta kullanımında duyarlılığı %73-94 ve özgüllüğü %60-89 arasında değişmektedir. Helikal tomografinin kaçırdığı düşük volümlü metastazların yakalanmasında faydalıdır [64, 65]. Hiperglisemik hastalarda yanlış negatif olabileceği gibi stente bağlı lokal inflamasyon, enfekte psödokist, pankreatit durumlarında yanlış pozitif olabilir [65].

Pankreas kanserli hastalarda çoğunlukla tanıda rezeke edilemeyen hastaların varlığı nedeniyle gereksiz laparotomiden kaçınmak amacıyla laparoskopik cerrahi evreleme yapılır. Laparoskopik evreleme ileri damar tutulumu olan fakat tam tıkanma olmamış hastalarda, pankreas gövde ve kuyrukta kitlesi olup sarılığı olmayan, laparotomi planlanan fakat CA19-9 1000 unit/ml üzerinde olan ve neoadjuvan tedavi başlanacak olan hastalarda önerilmektedir [66]. Peritoneal sitoloji laparoskopi esnasında yapılan ve rezeksiyon kararını etkileyen bir işlemdir. Çünkü pozitif olması karaciğer, omentum veya pelviste metastaz varlığını göstermekte ve TNM evrelemesine göre metastatik olarak kabul edilmektedir [67].

Son olarak pankreas kanseri tanısı almış kişilerde Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu (American Society of Clinical Oncology-ASCO) iyi bir aile hikayesi ile kişinin bireysel ve ailesel faktörlerinin değerlendirilmesini ve ailesel pankreatik kanser düşünülen vakalarda germline mutasyon bakılmasını önermektedir [68].

Tedavi

Cerrahi rezeksiyon tek küratif tedavi yöntemidir fakat hastalığın geç prezentasyonu nedeniyle ancak %15-20 hasta pankreatektomiye aday olabilmektedir [34]. Sınırdaki rezeke edilebilen hastalar mevcuttur. Teknik olarak opere edilebilen hastalar olsa bile uzun dönemde prognozu düşünmek gerekir. Sınırdaki rezeke edilebilen ya da rezeke edilemeyen lokal ileri hastalığı olan fakat uzak metastazı olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi düşünülebilir [69]. Tümörün pankreastaki yerleşimi ve damar tutulumuna göre cerrahi yöntem değişmektedir.

Pankreas kanserinde en önemli prognostik faktör evredir. Ayrıca ek olarak cerrahi sınır durumu, tümör diferansiyasyonu, lenfatik invazyon, cerrahi öncesi ve sonrası CA19-9 düzeyi ve sigara hikayesidir [70-72]. Lenf nodu tutulumunun da prognostik önemi mevcuttur [34].

Metastatik hastalıkta platin bazlı kombinasyon kemoterapileri, genetik mutasyonu olan hastalarda hedefe yönelik bazı ilaçlarla idame tedavi planlanarak sağkalımlar uzatılmaktadır. Her hastaya kendi klinik ve patolojik özellikleri değerlendirilerek tedavi planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Collaborators GBDPC. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4(issue): 934-947.
2. Sağlık bakanlığı Ankara İl Sağlık Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2016, Ankara 2019
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/ (Accessed on May 01, 2020).
4. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170(issue): 403-413.
5. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(issue): 1510-1516.
6. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156(issue): 2255-2260.
7. Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, et al. The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(issue).
8. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301(issue): 2553-2562.
9. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286(issue): 921-929.

10. Yuan C, Bao Y, Wu C, et al. Prediagnostic body mass index and pancreatic cancer survival. *J Clin Oncol* 2013; 31(issue): 4229-4234.
11. Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP, et al. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(issue): 1458-1465.
12. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(issue): 1710-1719.
13. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2012; 106(issue): 603-607.
14. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol* 2003; 157(issue): 1115-1125.
15. Howe GR, Jain M, Miller AB. Dietary factors and risk of pancreatic cancer: results of a Canadian population-based case-control study. *Int J Cancer* 1990; 45(issue): 604-608.
16. Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, et al. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000; 11(issue): 915-923.
17. Burney PG, Comstock GW, Morris JS. Serologic precursors of cancer: serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(issue): 895-900.
18. Han X, Li J, Brasky TM, et al. Antioxidant intake and pancreatic cancer risk: the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. *Cancer* 2013; 119(issue): 1314-1320.
19. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control* 2010; 21(issue): 1213-1225.
20. Turati F, Galeone C, Edefonti V, et al. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(issue): 311-318.
21. Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 1994; 5(issue): 138-146.
22. Anderson KE, Johnson TW, Lazovich D, et al. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(issue): 1168-1171.
23. Schernhammer ES, Kang JH, Chan AT, et al. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(issue): 22-28.
24. Jacobs EJ, Connell CJ, Rodriguez C, et al. Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(issue): 524-528.

25. Huang J, Magnusson M, Torner A, et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with hepatitis C or hepatitis B virus infection: a nationwide study in Sweden. *Br J Cancer* 2013; 109(issue): 2917-2923.
26. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, et al. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 1998; 9(issue): 403-410.
27. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, et al. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(issue): 2453-2462.
28. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005; 294(issue): 2872-2878.
29. Klein AP, Hruban RH, Brune KA, et al. Familial pancreatic cancer. *Cancer J* 2001; 7(issue): 266-273.
30. Risch HA, Yu H, Lu L, et al. ABO blood group, *Helicobacter pylori* seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(issue): 502-505.
31. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(issue): 424-431.
32. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19(issue): 758-767.
33. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328(issue): 1433-1437.
34. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2017; 265(issue): 185-191.
35. Klimstra DS. Noductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol* 2007; 20 Suppl 1(issue): S94-112.
36. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7(issue): 189-197.
37. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4(issue): 82-84.
38. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(issue): 317-325.

39. Furukawa H, Okada S, Saisho H, et al. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. A collective study. *Cancer* 1996; 78(issue): 986-990.
40. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000; 21(issue): 329-332.
41. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56(issue): 397-402.
42. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129(issue): 504-511.
43. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013; 42(issue): 198-201.
44. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004; 5(issue): 655-663.
45. Goodman M, Willmann JK, Jeffrey RB. Incidentally discovered solid pancreatic masses: imaging and clinical observations. *Abdom Imaging* 2012; 37(issue): 91-97.
46. Karlson BM, Ekbom A, Lindgren PG, et al. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* 1999; 213(issue): 107-111.
47. Brand R. The diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer J* 2001; 7(issue): 287-297.
48. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7(issue): 66-86.
49. Varghese JC, Farrell MA, Courtney G, et al. Role of MR cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173(issue): 1527-1533.
50. Wang W, Shpaner A, Krishna SG, et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointest Endosc* 2013; 78(issue): 73-80.
51. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, et al. Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1989; 110(issue): 704-709.
52. Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, et al. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg* 2006; 141(issue): 968-973; discussion 974.
53. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987; 47(issue): 5501-5503.
54. Kim JE, Lee KT, Lee JK, et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(issue): 182-186.

55. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(issue): 1941-1946.
56. Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(issue): 1286-1292.
57. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(issue): 2541-2556.
58. Johnson DE, Pendurthi TK, Balshem AM, et al. Implications of fine-needle aspiration in patients with resectable pancreatic cancer. *Am Surg* 1997; 63(issue): 675-679; discussion 679-680.
59. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45(issue): 387-393.
60. Smith SL, Rajan PS. Imaging of pancreatic adenocarcinoma with emphasis on multidetector CT. *Clin Radiol* 2004; 59 (issue): 26-38.
61. Wong JC, Raman S. Surgical resectability of pancreatic adenocarcinoma: CTA. *Abdom Imaging* 2010; 35(issue): 471-480.
62. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoteric acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2011; 260(issue): 446-453.
63. Reddy KR, Levi J, Livingstone A, et al. Experience with staging laparoscopy in pancreatic malignancy. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(issue): 498-503.
64. Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(issue): 2465-2471.
65. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, et al. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(issue): 794-804.
66. Fong ZV, Alvino DML, Fernandez-Del Castillo C, et al. Reappraisal of Staging Laparoscopy for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Contemporary Analysis of 1001 Patients. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(issue): 3203-3211.
67. Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161(issue): 26-29; discussion 29-30.
68. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, et al. Evaluating Susceptibility to Pancreatic Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2019; 37(issue): 153-164.

69. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy with Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. Ann Surg 2016; 264(issue): 457-463.
70. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. Am J Surg 1993; 165(issue): 68-72; discussion 72-63.
71. Kinsella TJ, Seo Y, Willis J, et al. The impact of resection margin status and postoperative CA19-9 levels on survival and patterns of recurrence after postoperative high-dose radiotherapy with 5-FU-based concurrent chemotherapy for resectable pancreatic cancer. Am J Clin Oncol 2008; 31(issue): 446-453.
72. Yuan C, Morales-Oyarvide V, Babic A, et al. Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer Survival. J Clin Oncol 2017; 35(issue): 1822-1828.

2.14.Beyin ve Sinir Sistemi Kanseri

Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalması olarak tanımlanan, vücudun değişik organ veya sistemlerini tutan en önemli sağlık sorunlarından biridir. Etkilediği organ veya sistemlerin, hastalığa cevapları, klinik seyirleri ve tedavileri de farklılık gösterir.

Sinir sisteminin kanserden etkilenen bölgesi diğer sistemleri doğrudan veya dolaylı etkileyerek vücudun diğer kanserlerinden farklılık gösterir. Bu kanserler, ya direkt beyinden kaynaklanır (primer) veya başka organlardan köken alıp, beyine yayılma (metastaz) gösterirler. Genelde tüm beyin kanserlerinin klinik tabloları yakın benzerlik gösterir.

Genel görülme sıklıkları ortalama yüz binde 3-7 arasında değişir. Uygulanan kombine tedavilerle (ameliyat, radyoterapi, kemoterapi, gama knife, gen tedavileri) bu hastaların yaşam süre ve kalitelerinde olumlu gelişmelere rağmen; bunların çok büyük kısmı tekrar ederek veya yayılarak ortalama 6-18 ayda kaybedilmektedirler. Son yıllarda yeni biyokimyasal ve genetik çalışmalar umut vaat etse de henüz kür ile sonuçlanan klinik çalışmalar bildirilmemiştir.

Bu yazıda çeşitli kaynaklardan yararlanılarak ülkemizde ve dünyadaki beyin kanserleri ile ilgili genel güncel bilgiler derlenmiştir [1-8].

Ülkemizde ve Dünyadaki İstatistikler: Genel olarak sinir sistemi kanserleri terimi beyin, omurilik kanserlerini, az da olsa periferik sinir kanserlerini de içerir. Bu tümörler; primer

(glioblastoma multiforma, anaplastik astrositom, medulloblastom v.b) ve metastazlar olarak ağırlıklı grubu oluşturdıklarından yazıda daha çok bu tümörler özellikle işlenecektir.

Dünyada olduğu gibi, ülkemizde de beyin kanserli hasta sayısı yıllara ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Beyin kanserleri ülkemizde görülen erişkin kanserler içinde ortalama 10. sırada iken, çocukluk çağı beyin tümörleri ise lösemiden sonra 2.en sık görülen tümörler grubunu oluşturur.

Erişkinde primer kanserler içinde gliomalar en çok görülür ki bunların da en sık görüleni glioblastoma multiformedir. Ülkemizde tüm beyin tümörleri içindeki oranları %22,4 olup, erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedirler (E/K: yüz binde 7/5). Bu tümörlerin diğer ülkelerdeki insidansı ise yüz binde 3-6 arasında değişmektedir. Çocuklarda ise durum farklı olup, en sık medulloblastomalar görülür ve tüm primer pediatrik beyin/beyincik/beyin sapı tümörlerinin yüzde 20'sini oluştururlar.

Metastazlar ise genel olarak erişkinlerde tüm beyin tümörleri içinde gliomalardan sonra 2. sıklıkta görülen grubu oluştururlar ve bazı serilerde klinik olarak ilk sırada yer alan erişkin beyin kanserleridir. Sıkça da akciğer ve meme, barsak, prostat, cilt gibi organlardan beyine yayılmaktadırlar.

Ülkemizin beyin ve sinir sistemi diğer kanserleri (T.C Sağlık Bakanlığı kayıtlarında beyin ve meninkslerden kaynaklı olarak geçiyor) T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre son yıllarda tüm kanser ölüm oranları içinde artış göstermiştir. 2012'deki ölüm oranları içinde görülme sıklığı %0,9 iken, 2016'da bu oran %7 olarak belirtilmektedir.

Çocukluk çağında ise sinir sistemi tümörleri (en çok medulloblastom, ependimom, astrositom) tüm tümörler içinde %30'luk oranla tüm kanserler içinde lösemiden sonra 2. en çok görülen tümörlerdir.

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda genel olarak beyin kanserlerinin (glial tümörler, metastatik tümör) görülme sıklığı yerleşim bölgeleri ile de ilişkili olarak ortalama yüz binde 3-7 arasında bildirilmiştir.

Ülkemizde beyin kanseri teşhisi konan olguların bölgelere göre dağılımı açısından en kapsamlı klinik çalışma Türk Nöroşirürji Derneği Nöroonkoloji Grubu (TURNOG)

çalışmasıdır. Bu çalışmada beyin tümörlerinden özellikle yüksek dereceli glioma teşhisi konan olgu sayıları bölgelere göre ortaya konmuştur. Örneğin, Trabzon'da yüksek derece gliomların diğer beyin tümörleri içindeki oranı %57 saptanmışken, Hatay' da ise bu oran % 7 olarak saptanmıştır.

Özellikle beyin kanserleri ile ilgili kayıt sistemi insidans belirlemede çok önemlidir. Tanı koymadaki teknolojik gelişmişlik, hastalıklardaki artış mevcut oranı belirleyici en etkili faktörlerdir. Bu konuda Sağlık Bakanlığı bünyesindeki ilgili kanser kurumlarının çalışmalarıyla birlikte sağlam verilerin derlenmesi ile önümüzdeki dönem için de somut sonuçlar ortaya koymak mümkün olabilir [1,3-5, 7-15, 17].

Risk Faktörleri: Beyin kanserlerinin gelişiminde olası risk faktörleri arasında iyonize radyasyon, ailesel (genetik) yatkınlık, evveliden alınmış radyoterapi, kemoterapinin de rol oynadığı belirtilmektedir Ayrıca; alerjik bünyeli (astım, ekzema benzeri hastalıklar) insanlarda daha sık görüldüğü, cep telefonları ve benzeri cihazların yaydığı manyetik dalgaların da rolü olabileceği konusunda da lehte bazı çalışmalar vardır. Metastatik akciğer kanserlerinde en çok sigara, kolon kanserlerinde diyetin rolü, cilt kanserlerinde ise aşırı güneşte kalmanın riski önemli faktörleridir. Tüm kanserli hastaların yaklaşık %15-30'unda beyin metastazı görüldüğü bildirilmiştir [4,5,16,17,18].

Beyin Kanserlerinde Bulgular ve Semptomlar: Belirtiler ve bulgular, tümörün çeşidine, büyüklüğüne, yerleşim yerine, büyüme hızına göre değişmektedir. Genellikle beyindeki tümörün kafa içi basıncı artırmaya bağlı olarak en çok baş ağrısı, bulantı ve kusmalar (özellikle sabahları) sık görülen yakınmalardır. Ayrıca bu yakınmalara eşlik eden veya bunlardan bağımsız da görülen havale (sara nöbetleri), göz problemleri (bulanık görme, çift görme, görme alanının daralması), vücudun yarısında (kol ve bacakta) ya da tüm vücutta görülen güçsüzlük ve duyu bozuklukları, hafıza, algılama, düşünme ve konsantrasyon sorunları, denge bozuklukları, davranış, kişilik değişiklikleri, işitme problemleri, idrar veya gaita yapma problemleri gibi yakınma ve belirtiler de olabilir Ancak bu yakınmaların bir kısmının diğer bazı hastalıklarla da ilgili olabileceği akılda tutulmalıdır.

Özellikle çocukluk çağı beyin tümörlerinde bulgular erişkinlere göre farklılıklar gösterebilir. Çocukların kendilerini yeterince ifade edememeleri nedeniyle yakınmalar,

bulgular gözden kaçabilir. Onun için özellikle çocukluk çağı baş ağrıları mutlaka ciddiye alınmalıdır. Beyine basıya bağlı belirtiler varsa fonksiyon kaybına neden olmadan gerekli uygun müdahale yapılarak yaşam kalite ve süresinin seyri olumlu yönde değiştirilebilir.

Bazen de beyin tümörleri belirti vermeyebilir, kimi zaman genel vücut halsizliği gibi tipik olmayan bazı yakınmaların nedenleri araştırılırken veya tetkik amaçlı çekilen görüntüleme tetkikleri sırasında tesadüfen de saptanabilirler.

Metastatik beyin tümörlerin seyir ve şiddeti genellikle primer organdaki şiddetine paralel olarak beyni o derece etkilemektedirler. Bazen de primer organda belirti olmaksızın direkt yayılım sonucu ilk belirtilerle sadece beyinde görülebilirler [1,3,10-12,16,19].

Beyin ve Sinir Kanserlerinin Önlenmesi ve Korunma ve Tedavi: Korunma konusunda erken teşhis önemlidir, şu ana kadar nedenler arasında en çok radyoaktif maddelerin rol oynadığı belirtilmiştir. Nörofibromatozis tip I, optik glioma varlığı, kısmen de olsa genetik faktörün rolünü desteklemektedir.

Tanı konduktan sonra takip durumu, ameliyat, ameliyat sonrası tedaviler konusunda çeşitli protokoller geliştirilmiş ve tıbbi yeniliklere göre bazen değişkenlik gösterse de multidisipliner ekip çalışması (nöroşirürji medikal onkoloji ve radyasyon onkoloji uzmanları) çerçevesinde bazı protokoller standardize edilmiştir.

Beyin tümörü tedavisi için birçok yöntem mevcuttur. Cerrahi tedavinin yanı sıra genel ışın tedavisi (radyasyon), lokal radyocerrahi (ışınsal tedavi), tıbbi tedavi (kemoterapi) gibi yöntemler de ayrı ayrı veya kombine şekilde uygulanmaktadır. İmmünoterapi tedavisi de uygulanmaya başlanmış, gelecek için umut vaat etmektedir [2,4,6,9, 16- 20].

Beyin ve Sinir Kanserlerinde Tanı: Laboratuvar, Görüntüleme, Biyopsi: Kendi dokusu veya vücudun başka yerindeki tümörün kan yoluyla beyine yayılması sonucu geliştikleri duruma göre tanı yaklaşımı da farklı olabilir. Birinci grup beynin kendi dokusundan gelişen yüksek dereceli tümörleri kapsar. Bilgisayarlı beyin tomografi (BBT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanı için en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir (**Şekil 5: Örnek olgu, primer beyin tümörlerinden, glioblastoma multiformenin MRG görüntüsü**), ikinci grupta ise vücudun başka yerinde gelişip beyine kan yoluyla yayılan metastazlardır (**Şekil: 6: Örnek olgu, akciğer kanserinin beyne kanser metastazının MRG görüntüsü**).

Tanıda BBT ve MRG en sık başvuru tanı yöntemleri olmakla beraber özellikle metastaztatic beyin tümörlerinde tümörün kaynaklandığı odak, yayılım gösterdiği organ ve bölgelerin tespiti için, direkt grafi, ultrasonografi, pozitron emission tomography (PET), single pozitron emission tomography (SPECT) ve tüm vücut kemik sintigrafisi gibi görüntüleme tetkikleri de çokça başvuru tetkiklerdir. Her ne kadar ileri görüntüleme tetkikleri tanıyı çok önemli oranda destekleseler de halen günümüzde kesin tanıda histopatolojik inceleme halen en kesin tanı koydurucu yöntem olarak kabul edilir.

Histolojik tanıda stereotaksik biyopsi; burr hole (kafaya açılan delikten parça alınması) ile veya kraniotomi (kafatası kemiğinin bir bölümü kaldırılıp yerine konması) ile alınan tümör dokusunun incelenmesinde saptanan sonuç tedavide temel esas alınır ve bu sonuçlar yaşam kalite ve süreleri üzerinde doğrudan etkilidir. Metastazların tanısında ise öncelikle primer organ incelemesine yönelik tetkikler tanı ve tedavide esas teşkil eder [12,16, 18, 19].

Beyin ve Sinir Kanserlerinde Evreleme: Glial tümörler; düşük dereceli (grade I, II) ve yüksek dereceli (grade III, IV) glial tümörler olarak derecelendirilir ve IV. derece en ağır olarak kabul edilmektedir.

Düşük dereceli tümörler genellikle yüksek dereceli tümörlere göre daha yavaş büyürler ve beyinle sınırları çok belirgin olmasa da bütüne yakını alındıktan sonra bile tekrar etme veya vücudun başka yerine yayılmaları da mümkündür, fakat büyüme ve tekrarları genellikle yüksek evreli tümörlere göre ere göre daha yavaştır. Ameliyat sonrası kemoterapi ya da radyoterapiye gereklilik durumu daha düşüktür. Ancak bazen algoritmalar ve kişiye yönelik ek hastalık veya başka tıbbi sebeplerden dolayı yaklaşım farklılıkları olabilir. Bazen de her hastaya planlanan tedavi kişiye özel tedavi şeklinde farklılık gösterebilir.

Metastatik beyin tümörleri genellikle ileri evre tümörleri olarak kabul edilmektedir. Kötü huylu (malign), tümör hücrelerinin beyine yayılması neticesinde burada tekli veya çoklu ekimler yaparak yerleşir. Akciğer, meme, cilt, kalın bağırsaklar, prostat, cilt gibi organ kanserlerinin kan yoluyla beyine sıçramaları sonucu gelişirler. Bunlar, iyi huylu tümörlere göre daha hızlı büyüme gösterirler. Beyinle sınırları ve renk değişikliği beyinle her zaman belirgin farklılık gösteremeyebilir. Ameliyatla tamamen çıkarılmaları mümkün olamayabilir, tüme yakın alınmaları halinde bile tekrarlama ihtimalleri yüksektir. Beynin

aynı yerinden tekrar edebildikleri gibi, beyin diğer bölgelerine; omuriliğe veya vücudun başka bölgelerine de yayılabilirler.

Yeniden oluşmalarını kısmi de olsa engellemek veya mevcudu durdurmak, yok etmek amacıyla radyoterapi, kemoterapi genellikle/mutlak gereklidir. Son yıllarda immünoterapi uygulamaları ile ilgili klinik bazı çalışmalar da gelecek için umut verici şekilde devam etmektedir [4,6,9,17,19,23,24].

Beyin ve Sinir Kanserlerinin Tedavisi: Cerrahi, Onkolojik Tedavi, Takip:

Her hastaya uygun tedavi, fonksiyonel ve bilişsel durum, eşlik eden hastalıklar göz önünde tutularak multidisipliner yaklaşım şeklinde planlanmalıdır. Uygun tedavi için öncelikle kesin teşhisin konulması şarttır, bunun için de ya beyindeki tümörün mümkün olduğunca hastaya ek soruna yol açmaksızın çıkarılabilen tümör kısmının alınması amaçlanır. Genellikle beyine bası varsa ve de hasta cerrahiye uygunsu basıyı azaltmak ya da ortadan kaldırmak yanında kesin tanıyı koymak amacıyla da cerrahi önceliklidir. Cerrahi sonrası orta ve yüksek dereceli glial tümörler ve metastazlar onkoloji bölümünü tarafından da takip, tedavi edilirler. Son yıllarda glioblastoma multiforma (glial tümör derece IV)'nin de kendi içinde moleküler, genetik incelemeler sonucu alt tiplendirmeleri olduğu ve bunların moleküler tanı belirteçlerinin sağ kalım üzerinde ciddi etkileri olduğu saptanmıştır. Mortalite ve morbiditeleri yüksektir. Cerrahi ve onkolojik tedavinin birlikte uygulanması halinde bile genel olarak ortalama yaşam süresi 1-1,5 yıldır Daha uzun süre yaşayan olgular da olabilmekte, ancak bunlarda da 5 yıllık için sağ kalım ortalaması % 3-5 'tir. Hastaların takibi genellikle 1, 3, 6 aylık sürelerle yapılmakta, ancak sağ kalım uzunsu bazı olgular için daha uzun süreli takip de uygun olabilir.

Hastanın durumu ağır, lezyon küçük, derinde ya da hızlı yayılım özelliği nedeniyle lezyonu tümenden çıkarmadan çok tanıya yönelik seçenek de çok önemlidir. Hasta cerrahiye kaldıracak durumda değilse gerekiyorsa sadece biyopsi ile tanı koyma yoluna gidilmelidir. Bu da küçük kraniotomi ya da kafaya bir delik açmak suretiyle biyopsi gerçekleştirilebilir. Gelişen teknoloji sayesinde küçük lezyonlarda dahi gerekiyorsa stereotaktik cerrahi ya da nöronavigasyonla lezyona kolay ve daha az komplikasyonla biyopsi alınabilir.

Tedaviye yanıt, tümörün büyüklüğü, köken aldığı odak/organ, yayılma durumu (yayılan bölge, organ sayısı), lezyon sayısı, hastanın yaşı, eşlik eden diğer hastalıkların durumu gibi faktörlere de bağlıdır [5,6,9,18-20].

Beyin ve Sinir Kanserlerinde Prognoz: Beyin kanserlerinin doğal seyri genel olarak kötüdür. Ancak bunların sağ kalım süresinin uzatılması öncelikli amaçtır. Bunda da başarı tümörün cinsine, büyüklüğüne, derecesine, tutulum gösterdiği bölgeye göre değişir. Genel olarak sağ kalım primer tümörlerde ortalama 1 yıldır, ancak genç yaş hastanın nörolojik durumunun iyi olması, uygulanan cerrahiyle mümkün olduğunca sorunsuz alınması, ileri histopatolojik, genetik, göstergelerin lehte oluşu sağ kalım süresini olumlu etkiler.

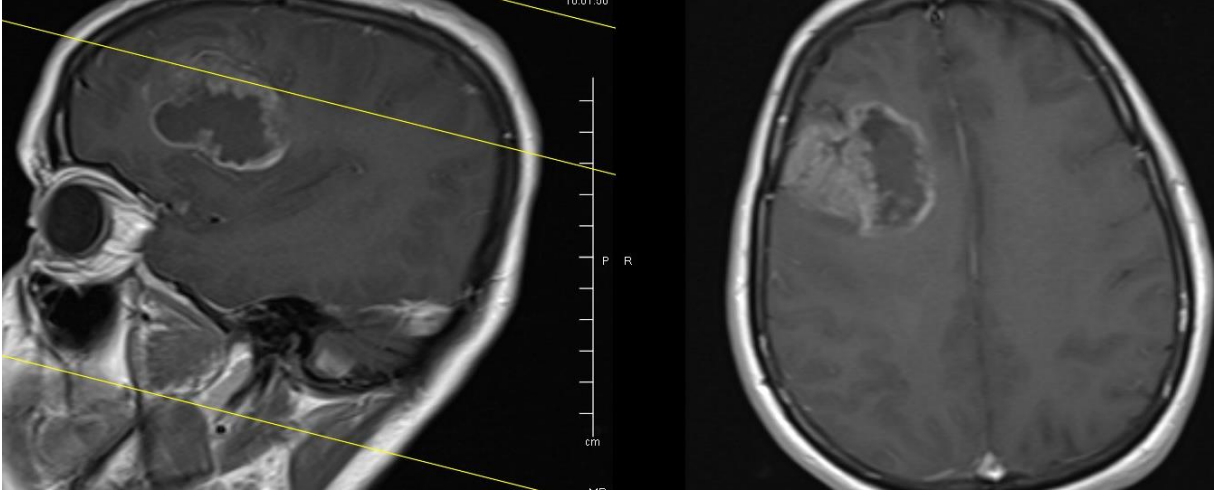
Metastaslarda ise tedavisiz hasta aylar içinde kaybedilebilirler, kombine tedavilerle süre anlamlı şekilde artabilmektedir. Endikasyonuna göre ameliyat öncesi veya sonrası uygulanan gama knife, kemoterapi, radyoterapinin birkaç (3-5) ay sağ kalımı olumlu etkilemektedir. Primer beyin kanserlerinde ise sağ kalım oranı ortalama 1 yıldır. İki yıllık sağ kalım %30, üç yıl ve üzerinde sağ kalım oranı ise % 1-5 arasındadır [3, 4, 8, 9, 21].

Sonuç: Günümüzde beyin kanserleri için henüz kalıcı bir çözüm geliştirilememiştir. Kombine tedavilere rağmen bunların seyri hala ağır bir tablolar ile sonuçlanmaktadır. Devam eden klinik ve deneysel çalışmalar (immünolojik, biyokimyasal ve genetik) geleceğe yönelik umutlarımızı canlı tutmaktadır.

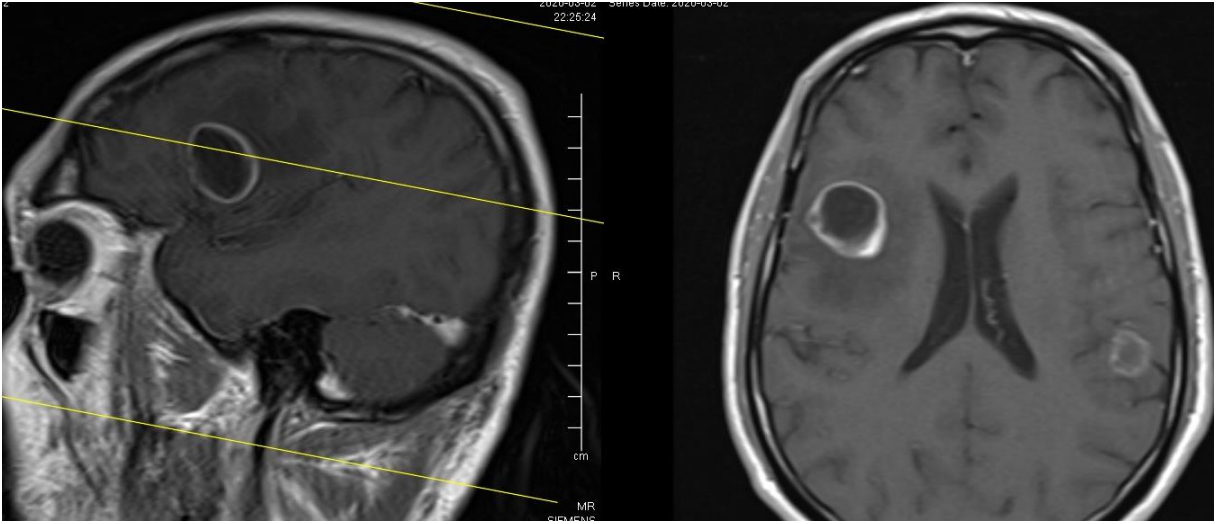
Mevcut hasta kayıt sistemlerinin titizlikle yapılıp, daha düzenli hale getirilmesiyle öncelikle objektif durum saptama yanında geleceğe yönelik planlamalara da ciddi katkılar sağlayacaktır.

Ülkemizde yaş, cinsiyet ve coğrafi özelliklere göre değişikliklerin kayıt altına alınması gelecekteki beyin kanserleri ile ilgili bilimsel çalışma ve stratejileri belirlemede (tanı, tedaviler ve takipte) çok önemlidir.

Bu konuda ülkemizdeki kanser araştırma, kayıt ve izleme merkezlerine beyin ve sinir cerrahisi ve kanserle ilgili diğer branşların bu olguları düzenli biçimde kayıt altına alıp, verileriyle destek olmaları ve de bu merkezlerle iş birliği içinde bulunmaları gelecekteki planlamalara da ciddi katkılar sağlayacaktır [3, 4, 9, 17, 25].



Şekil 5. Primer Beyin Kanseri, (Glioblastoma Multiforme)



Şekil 6. Metastatik (Akciğer Kaynaklı) Beyin Kanseri

KAYNAKLAR

1. Greenberg MS. Cerebral Metastases. Handbook of Neurosurgery, Fifth edition, New York, Thieme p.2001, 463-469.
2. Silantyev AS, Falzone L, Libra M, et al. Current and Future Trends on Diagnosis and Prognosis of Glioblastoma: From Molecular Biology to Proteomics. Cells. 2019; 9;8(8).
3. Türkiye Kanser Kontrol Programı (ISBN): 978-975-590-593-8, T.C. Editörler: Keskinç B, Gültekin M, Koca AS ve ark. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 987, 1. Baskı, Ankara, 2016. <https://docplayer.biz.tr/9581327-Turkiye-kanser-kontrol-programi.html> (08.03.2020).

4. Oktar N, Akakın A, Hakan T, ve ark. TURNOG Yüksek Evreli Gliomlar Çalıştayı 2.grup. TURNOG sempozyumu, İstanbul, 1-2. 12. 2006.
5. Düşük Dereceli Glial Tümörler ve Tedavi Algoritması. TURNOG (Türk Nöroşirürji Derneği Nöroonkolojik Cerrahi Öğretim ve Eğitim Grubu) Bülteni sayı 7 s.10.2009. <http://www.turnog.com/turnogDATA/Books/2/bulten-7.pdf> (08.03.2020).
6. Bekar A, Ceçener G, Tunca B, et al. Investigation of mutations and expression of the FHIT gene in Turkish patients with metastases brain derived from non-small cell lung cancer Tumori. 2007; 93: 604-607.
7. Erdis E, Yucel B, Urvay S, et al. Overview of Survivaland Related Parameters in Malignancies with Brain Metastasis, Turk J Oncol 2016;31(3):97-103
8. Dobes M, Khurana VG, Shadbolt B, et al. Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of Schwannoma (2000-2008): Findings of a multicenter Australian study.Surg Neurol Int. 2011; 2:176.
9. <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/cancer/cancer-types-in-adults/malignant-brain-tumour-cancerous> (27.03.2020).
10. Philips A, Henshaw DL, Lamburn G, et al. Authors' Comment on "Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995-2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor". J Environ Public Health. 2018; 25;20;1-3.
11. Thust SC, Heiland S, Falini A, et al. Glioma imaging in Europe: [A survey of 220 centres and recommendations for best clinical practice](#) Eur Radiol. 2018; 28(8): 3306–3317.
12. Kamran N, Alghamri MS, Nunez FJ, et al. [Current state and future prospects of immunotherapy for glioma](#) Immunotherapy. 2018 Feb; 10(4): 317–339.
13. Patricia S. [Targeting metastasis](#). Steeg Nat Rev Cancer. 2020 Mar 4.Nat Rev Cancer. 2016 Apr; 16(4): 201–218. doi: 10.1038/nrc.2016.25.
14. Stoyanov GS, Dzhenkov D, Ghenev P, et al. [Cell biology of glioblastoma multiforme: from basic science to diagnosis and treatment](#). Med Oncol. 2018 Jan 31;35(3):27. doi: 10.1007/s12032-018-1083-x.
15. Stoyanov GS, Sarraf JS, Matev BK, et al. A Comparative Review of Demographics, [Incidence, and Epidemiology of Histologically Confirmed Intracranial Tumors in Brazil and Bulgaria](#) Cureus. 2018; 10(2): 2203; 2-8.
16. Abadin SS, Zoellner NL, Schaeffer M, et al. Racial/ethnic differences in pediatric brain tumor diagnoses in patients with neurofibromatosis type 1. J Pediatr. 2015; 167:613–620.

17. Cheng J, Meng J, Zhu L, et al. Exosomal noncoding RNAs in Glioma: biological functions and potential clinical applications Mol Cancer. 2020; 19: 66. Published online 2020 Mar 25. doi: 10.1186/s12943-020-01189-3.
18. Qie S, Li Y, Shi H, et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus whole brain radiotherapy plus SRS in patients with 1 to 4 brain metastases from non-small cell lung cancer stratified by the graded prognostic assessment.A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. Journal List Medicine (Baltimore) 97(33); 2018.
19. Batash R, Asna N, Schaffer P, et al. Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment: Recent Literature Review. Curr Med Chem. 2017;24(27):3002-3009. doi: 10.2174/0929867324666170516123206.
20. T.C Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri (EditörlerKara F, Keskinlik B) 2016, ISBN: Basılmamış kitap verileri) Ankara, 2019 (izin alınarak veriler kullanıldı). Mart 2020.
21. Oktar N. Yüksek Dereceli Glial Tümörler. Temel Nöroşirürji, Cilt 1 (Editörler: Korfalı E, Zileli M ve ark, Türk Nöroşirürji Derneği yayınları No:10, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 1049-1056s, 2010, Ankara
22. Berkman MZ. Medulloblastom, PNET, Serebellar Astrositom, Ependimom, Hemanjioblastom. Editörler: Korfalı E, Zileli M ve ark, Temel Nöroşirürji, Cilt 2, Türk Nöroşirürji Derneği yayınları No:10, Ankara, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2010, 1057-1100.
23. Çobanoğlu S, Hamamcıoğlu MK, Metastatik Beyin Tümörleri. Editörler: Korfalı E, Zileli M ve ark, Temel Nöroşirürji, Cilt 2, Türk Nöroşirürji Derneği yayınları No:10, Ankara, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2010, 1117-1132.
24. Keleş E, Aydın S, Mandel NM ve ark, Düşük Dereceli Glial Tümörler. Editörler: Korfalı E, Zileli M ve ark, Temel Nöroşirürji, Cilt 1, Türk Nöroşirürji Derneği yayınları No:10, Ankara, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2010, 1019-1036.
25. Türkyılmaz M, T.C sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı, Ulusal Kanser Kontrol Merkezi verileri, Ocak 2020.

2.15.Cilt Kanseri

Kanser istatistikleri her yıl kaç kişinin kansere yakalandığını ve kanserden öldüğünü, kaç kişinin kanser tanısı sonrası yaşadığını hesaplar ve yaş, cinsiyet, ırk, coğrafik bölge gibi özelliklere göre sınıflamalar yapar. Deride izlenen kanserlerin %80-90 gibi büyük kısmını oluşturan Bazal hücreli karsinom çok sık görülmesine karşılık, mortalitesinin çok düşük

olması ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının%100'e yakın seyretmesi nedeniyle diğer kanserlerden çok farklıdır. Bu durum bazal hücreli karsinomun diğer kanserler ile birlikte değerlendirilebilmesini engellemektedir. Hesaplamalarda dengesizliğe yol açabileceği için kanser istatistikleri yapılırken bazal hücreli karsinom vakaları bu hesaplamaların dışında tutulmaktadır.

T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2014 yılı değerlendirmelerinde cinsiyetten bağımsız olarak Türkiye'de en sık görülen ilk 10 kanser sırasıyla meme kanseri, tiroid kanseri, kolorektal kanserler, rahim kanseri, mide kanseri, Hodgkin dışı lenfomalar, serviks kanseri ve pankreas kanseri olarak yer almaktadır. Ama biz biliyoruz ki insanda en sık görülen kanser deri kanseridir. Dünya genelinde her yıl diğer kanserlerin tümünün toplamından daha fazla sayıda deri kanseri tanısı konmaktadır [1].

Son 20 yılda deri kanseri görülme sıklığında gözle görülür artış olduğu sürekli vurgulanmaktadır. Beş kişiden birinde 70 yaşına kadar en az 1 deri kanseri gelişeceği düşünülmektedir. Deri kanserlerindeki bu artış ozon tabakasındaki incelme nedeniyle atmosferin güneş ışığını filtreleme görevindeki azalma ve bu nedenle daha fazla ultraviyole radyasyonunun yeryüzüne ulaşması ile ilişkilendirilmektedir. Bunun yanı sıra toplumun güneş alışkanlıkları da değişmektedir. Deniz veya havuz kenarındaki şezlonglarda gün boyu güneşlenmek, vücudu sergileyen kıyafetler giymek, koşu, tenis, yüzme gibi güneş altında yapılan sporlara olan ilginin artması deri kanserindeki artışın nedenleri arasında düşünülmektedir.

Güneş yanığı, özellikle de çocukluk çağında yaşanan güneş yanığı, ilerleyen yıllarda gelişecek deri kanseri için en önemli risklerden biri olarak tanımlanmıştır [2]. Tam da bu nedenle deri kanseri bütün kanserler arasında korunma önlemleriyle sıklığı en yüksek oranda kontrol altına alınabilecek kanserler arasındadır. Çünkü güneşe maruz kalmak tümüyle değiştirilebilir bir risk faktörüdür [2]. Güneşten korunmanın çocuklar sokakta oynama yaşına gelmeden önce hayata geçirilmesi önemlidir.

Deri kanserlerinin erken tanı açısından şansı çok yüksektir. Çünkü deri kanseri deriye yerleşir ve derinin tamamı çıplak gözle görülebilir. Bunun için tek şart soyunmaktır. Deri kanserleri gözümüzün önünde büyürler. Böyle bakıldığında deri

kanserinde kontrolü sağlamanın diğer kanserlerden daha kolay olabileceği düşünülebilir. Bunun önündeki en büyük engel ise toplumdaki deri kanseri farkındalığının oldukça düşük olmasıdır.

Deri kanserlerinin %95'inden fazlasını “*Melanom Dışı Deri Kanserleri*” ve yaklaşık %1-5'ini ise “*Melanom*” oluşturur. Deri kanserlerinin sadece %1-5'ini oluşturmalarına rağmen deri kanseri nedeniyle ölümlerin yaklaşık %90'undan melanom sorumludur. Melanom derinin en ölümcül kanseridir. Melanomun erken tanısı hayat kurtarır.

Melanom dışındaki bütün diğer deri kanserleri “Melanom Dışı Deri Kanserleri” başlığı altında incelenir. Bu gruptaki kanserlerin %95'ini bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom birlikte oluşturmaktadır. Son yıllarda derinin epidermis tabakasındaki keratinositlerden kaynaklanmaları nedeniyle bu iki kanser “Keratinosit Karsinomlar” adıyla da anılmaktadırlar. Hem bazal hücreli karsinom hem de skuamöz hücreli karsinom en sık baş boyun derisine yerleşir ve lokal destrüksiyon yaparak ilerler, deriden komşuluk yoluyla çevre yumuşak doku, kıkırdak ve kemik dokuya ilerleyerek bu dokularda da destrüksiyon yapabilirler. Destruktif biyolojik davranışları nedeniyle özellikle burun derisine, kulak derisine, periorbital ve perioral deriye yerleşen bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom'ların erken tanısı ve uygun şekilde tedavi edilmeleri önemlidir. Bu kanserlerin erken tanısı ve kür sağlayacak şekilde tedavi edilmeleri burun, göz, kulak, ağız gibi çok kıymetli organlarda ortaya çıkabilecek şekil ve fonksiyon kayıplarını önleyebilir. Bazal hücreli karsinom %99 oranında lokal hastalık yapar ve neredeyse hiçbir zaman bölgesel lenf nodlarına ve/veya uzak organlara metastaz yapmaz. Belli özellikleri taşıyan skuamöz hücreli karsinom ise bölgesel ve uzak metastaz yaparak ölümcül seyredebilir. Bu durum özellikle immünsüpresif hastalarda belirgindir. Skuamöz hücreli karsinom, melanom ile karşılaştırıldığında 10larca kat daha sık görülen bir kanser olması nedeniyle metastaz yapabilme kapasitesi göz ardı edilemez. Bu nedenle skuamöz hücreli karsinomun metastaz riskini artıran faktörler iyi bilinmelidir. Ayrıca skuamöz hücreli karsinomun öncü lezyonu aktinik keratozların tanınması ve tümünün uygun şekilde tedavisi de ayrıca önemlidir.

Deri Kanseri Risk Faktörleri

Deri kanseri açısından bilinen en önemli 2 risk faktörü olarak ilk sırada ultraviyole ve ikinci sırada da bireye ait fenotipik özellikler sıralanabilir.

Ultraviyole hücresel düzeyde DNA hasarı yaparak deri kanserine yol açmaktadır. Ultraviyolenin oluşturduğu DNA hasarını onaran bazı enzimlerin genetik olarak eksik veya yok olduğu hastalıklarda (örn: Kseroderma pigmentozum) deri kanserleri çok erken yaşta oluşmaktadır. Ultraviyolenin doğal kaynağı güneştir. Bunun dışında tedavi amacıyla kullanılan fototerapi cihazları ve ticari amaçla kullanılan solaryum cihazları da yapay ultraviyole kaynaklarıdır.

Bireyin fenotipik özellikleri ultraviyoleye olan duyarlılığını belirlemektedir. Beyaz tenli bireyler güneş altında esmer bireylerden daha kısa sürede güneş yanığı geliştirebilirler. Bu nedenle açık tenli; mavi, yeşil, ela göz renkli, kıvrık veya sarı saçlı, çilli bireylerde ultraviyole hasarı daha kolay gelişebilir. Deri kanseri açısından bu fenotipik özellikleri sergileyen bireyler daha risklidir.

Kutanöz Melanom

Melanom derideki melanositlerden kaynaklanan bir kanserdir. Melanositlerin malign proliferasyonu melanomu oluşturur. Melanositlerin benign proliferasyonları ise halk arasında “ben” adıyla anılan nevüsleri oluşturur. Bu nedenle benler ve melanomlar klinik olarak birbirlerine çok benzeyebilirler. Özellikle de melanomlar erken dönemlerinde sıradan bir benden çıplak gözle ayırt edilemeyebilir. Benler erişkin bireylerde en sık rastlanan iyi huylu tümörlerdir. Hemen hemen herkesin derisinde en az birkaç tane ben vardır. Melanom erken tanısı için melanomu sıradan benlerden ayıran özelliklerin bilinmesi önemlidir. Hatırlamayı kolaylaştırmak amacıyla melanomu benden ayıran özelliklerin baş harflerinden oluşan bir anımsatıcı kullanılmaktadır. **ABCDE** melanomu benden ayıran özellikleri tanımlayan İngiliz dilindeki Asymmetry_Border_Color_Diameter_Evolution kelimelerinin baş harflerinden oluşan bir anımsatıcıdır. Bu anımsatıcıyla sıradan benlerin renk dağılımı ve şekil olarak simetrik olduğu, melanomun ise renk ve şekil yönünden asimetrik olduğu; sıradan benlerin sınırları düzenliken melanomun sınır düzensizliği içerdiği; sıradan benler tek renkliken, melanomun renk alacası içerdiği; sıradan benlerin genellikle çapları 6 mm’den küçükken melanomların çaplarının 6 mm’den büyük olduğu ve sıradan benler değişmezken melanomların değiştikleri, dönüştükleri hatırlatılmaktadır. Bu hatırlatma hem toplumdaki bireyler hem hekimler hem de dermatoloji uzmanları için uygulama kolaylığı sağlayarak ve melanomun erken tanısına hizmet etmektedir. Toplumdaki bireylerin diğer

benlerine benzemeyen, çirkin ördek yavrusu gibi diğer benlerinden farklı görünen, asimetrik, sınırları düzensiz, birden fazla rengi olan, büyüyerek değişen benlerinde bir sorun olabileceğini anlamaları önemlidir. Melanom sıklığının ülkemizde de artıyor olması bu bilginin halkımıza ulaştırılmasını zorunlu kılmaktadır.

Melanomda sağ kalımı belirleyen en önemli faktör tümörün kalınlığıdır. Tümörün kalınlığı tümörün invazyon derinliği veya Breslow kalınlığı olarak adlandırılır ve patoloğ tarafından mikroskopik inceleme sırasında belirlenir. Ölçüm tümörün tamamı incelenerek, tümörün en derine uzanan, en kalın yerinden yapılır. Bu nedenle doğru bir ölçüm için patoloğa tümörün tamamının gönderilmesi önemlidir. İdeal şartlarda melanom şüphesi ile biyopsi yapılırken lezyonun dar sınırlarla total eksize edilmesi önerilir. Total eksizyonun özellikle dar cerrahi sınırlar ile yapılmasının nedeni derideki lenfatik drenajın bozulmasını engellemektir. Şayet şüpheli lezyon gerçekten bir melanomsa sonrasında lenf nodunda hastalık olup olmadığını belirlemek için yapılacak tetkiklerin olumsuz etkilenmesini önlemek amacıyla tanı için yapılan total eksizyonun dar sınır ile yapılması önemlidir.

Melanom henüz epidermiste sınırlı olduğunda melanoma *in situ* olarak isimlendirilir ve bu durumda tümör kalınlığı yani Breslow kalınlığı sıfır olarak kabul edilir. Melanoma *in situ*, melanom için Evre 0'ı temsil eder. Evre 0 melanomda 10 yıl sağ kalım %99-100 arasındadır. Breslow kalınlığı 0.8 mm'nin altında tanı alan ve patolojik incelemesinde ülser olmayan melanomlar Evre 1A olarak tanımlanır ve 5 yıllık sağ kalım %97 olarak beklenir. Buna karşılık Breslow kalınlığı arttığında bölgesel lenf noduna ve uzak organlara metastaz ihtimali yükselir ve metastatik hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranları %20'ye kadar düşer. Resim 1 ve 2'de nefes darlığı şikâyeti ile hastaneye başvuran ve detaylı tetkik sonucunda akciğerde yaygın melanom metastazı saptanarak Onkoloji Bölümünden Dermatolojiye derideki primer melanomun bulunması ricası ile konsülte edilen bir hastanın muayenesi sırasında saçlı derisinde izlenen melanom (Resim 1) ve postauriküler lenf nodunda metastaz (Resim 2) görülmektedir. Hasta tanıdan çok kısa bir süre sonra metastatik melanom nedeniyle kaybedilmiştir.



Resim 1. Saçlı deride melanom



Resim 2. Melanoma ait nodal metastaz

Bazal hücreli karsinom

Dünyada en sık görülen kanserdir. Sıklığı artmaya devam etmektedir. Geçmişte güneşten korunmayan ve ultraviyoleye yoğun olarak maruz kalan nüfus nedeniyle dünya genelinde sıklığının 2040 yılına kadar artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir.

Bazal hücreli karsinom sıklığı yaşla artmaktadır ve 40 yaş ile 70 yaş arasında görülme sıklığı 2 katına çıkmaktadır. Bazal hücreli karsinom erkeklerde daha sık görülmektedir.

Hastalık en çok baş ve boyun bölgesinde ortaya çıkmaktadır. Yavaş büyüyen, iyileşmeyen ve aralıklı olarak kanayan bir kabarıklık en sık rastlanan ilk bulgulardır. Resim 3'te sağ kulak heliksinde bazal hücreli karsinom izlenmektedir (Resim 3). Bazal hücreli karsinom sıklıkla deri rengine veya şeffaf izlenir ancak bizim ülkemiz insanı gibi esmer tenli bireylerde bazal hücreli karsinom nadir olmayarak siyah renkte de izlenebilir. Pigmente bazal hücreli karsinom olarak isimlendirilen bu klinik form, melanom ile ayırıcı tanısı yapılması gereken bir durumdur.



Resim 3. Kulak heliksinde bazal hücreli karsinom

Bazal hücreli karsinom ölümcül bir kanser değildir. Bu deri kanseri sıklıkla burun, kulaklar, göz kapakları, dudak çevresine yerleşerek bu alanlarda doku hasarı yaratır. Tanı gecikirse hastada yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyecek düzeyde doku hasarı gelişebilir. Tedavisi cerrahidir. Cerrahi küratiftir. Ancak cerrahi tedavi sonrasında özellikle baş ve boyuna yerleşen bazal hücreli karsinomun tekrarlaması nadir değildir. Kanserinin tekrarlaması yani ilk cerrahinin küratif olamaması, tümör tamamıyla eksize edilemediği durumlarda ortaya çıkar. Bazal hücreli karsinom çoğu zaman çıplak gözle

dışarıdan görüldüğünden daha geniş bir alana yayılır. Bu özelliğiyle bir buz dağına benzetilebilir. Bir ağacın toprağın üzerinde gövdesi ve toprak altında kökleri olması gibi, bazal hücreli karsinomun da deri altında uzantıları bulunur. Kür sağlamak için tümörü tüm uzantılarıyla birlikte eksize etmek önemlidir. Yüze özellikle de burun, göz, kulak, dudak çevresine yerleşen bazal hücreli karsinomda fonksiyon kaybı yaratmadan kür için önerilen cerrahi marjinlerin uygulanması oldukça zordur. Mohs mikrografik cerrahisi bu alanlara yerleşen yüksek riskli bazal hücreli karsinomlar için altın standart tedavi yöntemidir [3].

Mohs Mikrografik Cerrahisi

Melanom dışı deri kanserlerinin ve son yıllarda melanomun tedavisinde de kullanılan mikroskop kontrollü bir cerrahi yöntemdir [4]. Normal dokuyu en yüksek oranda korurken en yüksek kür oranlarını sağlamaktadır. Tüm cerrahi sınırların tek bir lam üzerinde mikroskop altında incelenebilmesine olanak sağlayan bu yöntem aslında cerrahi olarak standart eksizyondan belirgin fark içermez. Cerrahi dar sınırlar ile gerçekleştirilir çünkü Mohs cerrahisi %100 mikroskopik sınır kontrolü sağladığı için afaki güvenlik marjinlerine duyulan ihtiyaç ortadan kalkar. Mohs cerrahisinde asıl farkı yaratan adım eksizyon sonrasında mikroskopik inceleme öncesinde makroskopi sırasında gerçekleşmektedir. Bu aşamada eksize edilen dokunun yan ve derin cerrahi sınırları tek düzleme indirilir, renklerle kodlanır, haritalanır ve ters çevrilerek frozen cihazında dondurulur. Dakikalar içinde gerçekleşen bu işlem sonrasında mikroskopta incelenen lam üzerinde tümör varsa işlem bir kademe daha sadece tümörün izlendiği alan için tekrarlanır. Lam üzerinde tümör izlenmediğinde tümörün bütün uzantılarıyla deriden çıkarıldığı anlaşılır ve cerrahi onarım aşamasına geçilir.

Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom

Bazal hücreli karsinomdan sonra en sık izlenen ikinci melanom dışı deri kanseridir. Deri kanserlerinin %20'sini oluşturur. Cerrahi eksizyon ile kür sağlanan bir kanserdir ancak bir grup kutanöz skuamöz hücreli karsinom cerrahi sonrası lokal rekürrens, metastaz ve ölüm ile sonlanabilmektedir. Agresif kutanöz skuamöz hücreli karsinom olarak isimlendirilen bu gruba ait özelliklerin bilinmesi önemlidir.

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom için en temel 4 risk faktörü ultraviyole, yaş, açık ten-renkli göz fenotipi ve immünsüpresyondur. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom en sık 60'lı yaşların ortalarında ve erkeklerde izlenir. Solid organ transplant hastaları genel popülasyona göre 65-250 kat artmış risk taşırlar. İnsan papiloma virüsü (HPV) onkojenik tipleri HPV 16 ve HPV 18 periungal ve anogenital skuamöz hücreli karsinomların gelişmesinde rol oynarlar. [5] Resim 4'te periungal yerleşimli bir skuamöz hücreli karsinom izlenmektedir (Resim 4)



Resim 4. Periungal skuamöz hücreli karsinom

Hastalık spesifik mortalite tanı anında tümör çapının 2 cm'nin üzerinde olması ile yakından ilişkilidir. Nodal metastaz ve ölüm riski perinöral invazyon ile yakından ilişkilidir. Tümör kalınlığı lokal rekürrens ve metastaz ile ilişkili faktörlerdir. Tümör kalınlığı 2 mm'nin üzerinde olan kutanöz skuamöz hücreli karsinomlarda lokal rekürrens riski 10 kat artarken, tümör kalınlığı subkutan yağın ötesine ilerlemiş tümörlerde metastaz riski daha ince tümörlere göre 11 kat artmıştır [5].

Aktinik keratozlar skuamöz hücreli kanser için öncü lezyonlardır [6]. Kronik ultraviyole hasarı intraepitelyal bir neoplazi olan aktinik keratozları oluşturur. Oluşan aktinik keratozlar dışında ultraviyole hasarı aktinik keratoza komşu deriyi de etkiler,

buna alan kanserizasyonu adı verilir. Aktinik keratozların çoğu immün sistem tarafından yok edilir ancak bir kısmı ilerleyerek invazif skuamöz hücreli kansere dönüştüğü için prensip olarak her aktinik keratoz tedavi edilmelidir. Dermoskop hem aktinik keratozların hem skuamöz hücreli kanserin erken tanısında yararlı bir yöntemdir.

Dermoskobik İnceleme

Dermoskobik inceleme deri hastalıklarının tanısında kullanılan invazif olmayan bir tanı tekniğidir ve dermoskop adı verilen bir alet ile gerçekleştirilir. Bu alet temel olarak odaklanabilir bir büyütme merceği ve özel bir aydınlatmadan oluşur, el büyüklüğündedir ve deri üzerinde incelenmek istenen lezyon üzerine temas edecek kadar yaklaştırılarak kullanılır. Dermatoskop çıplak göz ile görülemeyen morfolojik yapıların horizontal düzlemde epidermisten papiler dermise kadar izlenmesine olanak vermektedir. Klinikte gözle gördüğümüz makroskobik görüntü, dermoskop ile izlenen yapılar ve biyopsi sonrası mikroskop altında incelediğimiz histopatolojik görüntü aynı deri lezyonunun farklı yansımalarıdır ve birbirleriyle tam bir korelasyon içindedirler. Bu korelasyonun tanımlanması dermatolojide neredeyse bir devrim niteliğindedir ve yepyeni bir çalışma alanını oluşturmaktadır. Dermoskop dermatologların günlük pratiğinin önemli bir parçası olmuştur ve en belirgin faydayı deri kanserlerinin erken tanısında sunmaktadır. Dermoskoplar deri kanseri açısından klinik şüphe uyandıran lezyonlardan alınan biyopsi sayısında belirgin azalmaya neden olmuştur [7]. Klinik olarak şüphe bile uyandırmayacak kadar erken evredeki deri kanserlerinin tanı alabilmesini de olanaklı kılmıştır. Bu anlamda dermoskobik inceleme maliyet etkin bir deri kanseri tarama stratejisi sağlamaktadır.

Teknolojideki ilerlemeler dijital dermoskopların geliştirilmesini sağlamıştır. Dijital dermoskop; video kameralı bir el dermoskobu, gerçek zamanlı görüntüyü ekrana yansıtan bir monitör ve görüntülerin saklanması ve yönetilmesini sağlayan bir bilgisayar sisteminden oluşmaktadır. Oldukça pahalı sistemler olan dijital dermoskopların en büyük avantajı aynı lezyonun farklı zamanlarda kaydedilen dermoskobik görüntülerinin karşılaştırılmasına olanak vermesidir. Bu sayede ilk muayenede melanom açısından yeterli ipucu vermeyen pigment lezyonların zaman içinde gösterdikleri değişimler fark edilebilmekte ve melanomun erken tanısı sağlanabilmektedir. Dijital dermoskoplar “ben haritalama” işlemi için de

kullanılmaktadır. Ben haritalama; vücudun tüm anatomik bölgelerinin izlenebileceği şekilde fotoğraf makinesi ile fotoğraflanması ve bu alanlardaki tüm melanositik nevüslerin dijital dermoskop ile dermoskobik görüntülerinin kaydedilmesi işlemidir. Son derece emek yoğun, zaman alıcı, fiziksel güç ve cihazla ilgili teknik bilgi gerektiren bu işlem, çok sayıda melanositik nevüsü olan melanom hastalarının takibi için ideal bir yöntemdir.

Deri kanserinde kontrolü sağlamak için öneriler

Deri kanserinde kontrolü sağlamanın en iyi yolu erken tanıdır. Melanomda erken tanı önündeki en büyük engel erken melanomların sıradan benlere benzemesidir. Melanomu benden ayıran en belirgin özellik melanomun yavaş fakat kararlı bir şekilde büyüklük, renk, şekil ve simetri olarak değişmesidir. Toplumumuzun acilen “değişen ben” için doktora gitmek gerekliliğini fark etmesi sağlanmalıdır. Benlerin değişip değişmediğini fark edebilmek için toplumumuzun kendi derisini muayene etmeyi öğrenmesi de önemlidir. 50’den fazla beni olan bireyler melanom için 10 kat fazla risk taşıdıklarını bilmelidir. Çok benli hastalar ailelerinde melanom öyküsü varlığında ben haritası ile izlenmelidir. Çocukların güneş yanığı geçirmesinin önlenmesi anne-babaların önemli bir sorumluluğu olmalıdır, aileler güneşten korunma yolları konusunda bilgilendirilmelidir.

Bazal hücreli karsinom yavaş büyüyen bir kanser olması nedeniyle erken tanı açısından göreceli olarak avantajlıdır. Bazal hücreli karsinomda morbiditeyi artıran en önemli faktör tedavi sonrasında lokal rekürrenslerdir. Endikasyonu olan hastalarda Mohs Mikrografik Cerrahisi kullanılabilir.

Skvamöz hücreli karsinomun immünsüprese hastalarda ölüm nedeni olabileceği unutulmamalı, immünsüprese hastalarda aktinik keratozların erken tanısı ve uygun şekilde tedavisi sağlanmalıdır. Deri kanserlerinde en önemli risk faktörü olan ultraviyoleten korunma toplumun her ferdine öğretilmeli ve doğru güneş alışkanlıkları yazılı ve sözlü basında, sosyal medyada özendirilmelidir.

Güneşten Korunma

1. adım: Güneşten korunma, güneş yanığını önler. Güneş yanığı kutanöz melanom için belirgin artmış risk yaratan bir durumdur. Güneşten korunmanın en kolay ve en kestirme yolu güneşin dik geldiği saatlerde güneş altında olmamaktır. Ülkemizde yaz aylarında saat 10.00-16.00 arasında güneş yeryüzüne dik gelmektedir. Bu saatlerde güneş altında olmak yerine koyu gölgede kalmak tercih edilmelidir. Sahilde şezlong kenarına yerleştirilen şemsiyeler koyu gölge yaratamaz ve güneşten korunma sağlayamaz.

2. adım: Güneş ışığı sıkı dokunmuş kumaşların altına geçemez. Bu nedenle giysiler güneşten korunma sağlar. Uzun kollu bluzlar, gömlekler, uzun paçalı pantolonlar güneşten korunmak için ideal giysilerdir. Koyu renkler ışığı emdiği için açık renklerde ortaya çıkan ışığın yansıması durumu koyu renk giysilerde ortadan kalkmaktadır. Bu nedenle özellikle lacivert, kahverengi ve siyah renkler güneşten korunmada tercih edilmelidir.

3. adım: Güneş gözlüğü, şapka, eldiven, fular gibi aksesuarlar güneşten korunmada oldukça etkilidir. Güneş gözlüklerinin özellikle gün doğarken ve gün batarken göze dik gelen güneşi engellemek için kullanılması önemlidir. Şapka seçilirken siperinin en az 7 cm uzunlukta olmasına ve şapkanın çepeçevre siperli olmasına dikkat edilmelidir. Bazal hücreli karsinom ve kutanöz skuamöz hücreli karsinom özellikle baş ve boyuna yerleştiği için şapkanın ense, boyun lateralleri, yanaklar ve kulakları gölgede bırakacak uzunlukta bir siperi olması önemlidir.

4. adım: Yukarıda sıralanan ve güneşten korunmanın temelini oluşturan adımlara ek olarak güneşten koruyucu kremler de güneşten korunmaya destek olur.

KAYNAKLAR

1. Guy GP, Machlin S, Ekwueme DU ve ark. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the US, 2002–2006 and 2007–2011. Am J Prev Med. 2015; 48: 183–187.
2. Dowd MD. Treatment and Prevention of Pediatric Sunburn. Pediatr Ann. 2019; 48(6): e213-e214.
3. Bobotsis R, Guenther L. How Mohs surgery transformed into a first-line treatment for skin cancer. J Cutan Med Surg. 2017; 21(1): 40-41.

4. Ellison PM, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for melanoma: A prospective multicenter study. J Am Acad Dermatol. 2019;81(3):767-774.
5. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. J Am Acad Dermatol. 2018;78(2):237-247.
6. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31: 5-7.
7. Thomas L, Puig S. Dermoscopy, digital dermoscopy and other diagnostic tools in the early detection of melanoma and follow-up of high-risk skin cancer patients. Acta Derm Venereol. 2017; 97: 14-21.

2.16.Çocukluk Çağı Kanseri Türleri

Epidemiyolojisi

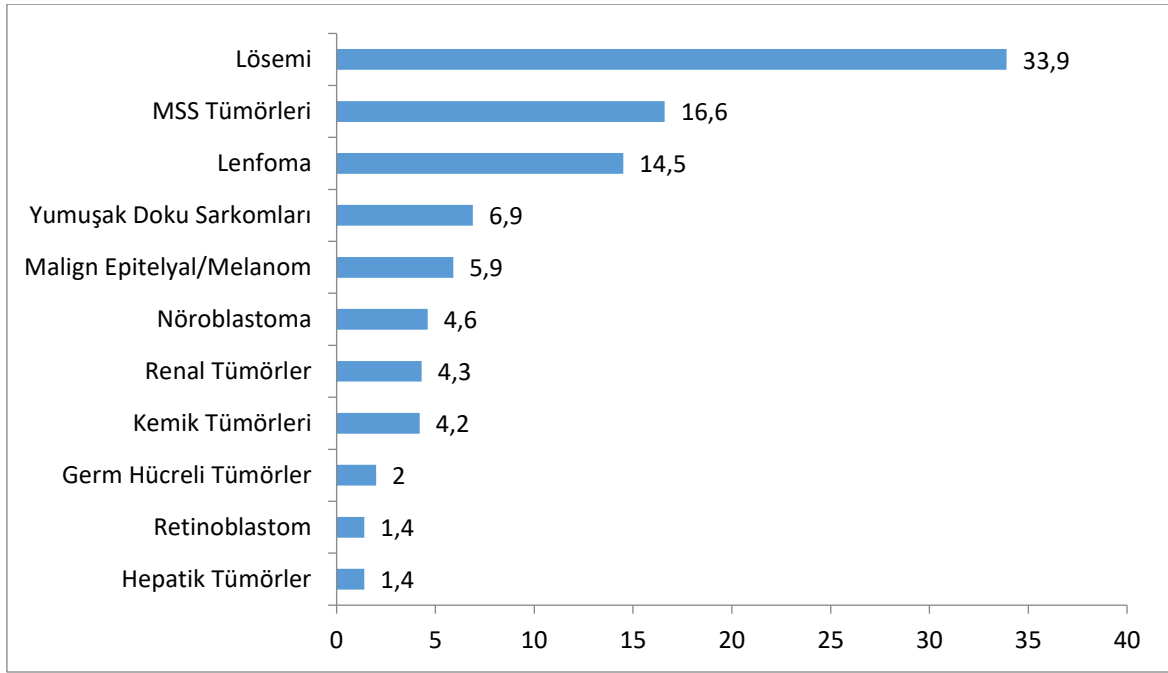
Çocuk ve gençlerde her yıl 0-14 yaş grubunda dünyada 277 bin civarında kanser görülmektedir. 15-19 yaş grubu da dahil edilirse bu rakam 300 bini aşmaktadır. Kanser insidansı 0-14 yaş grubunda milyonda 140.6; 15-19 yaş grubunda 185.3'tür. En sık görülen tümörlerde üçte birini lösemiler, beşte birini beyin tümörleri, %15 kadarını lenfomalar oluşturmaktadır. Tablo 23'de Dünya sağlık örgütü Uluslararası kanser araştırmaları ajansının (IARC) verileri görülmektedir. Şekil 7 ve Tablo 24'de verilen Sağlık Bakanlığı verileri ile TPOG/TPHD verilerinde de ilk üç sırayı lösemiler, beyin tümörleri ve lenfomaların aldığı görülmektedir.

Tablo 23. Dünya’da Çocuklarda Yaş Standardize Kanser İnsidanları Ve Vaka Sayıları, IARC, 2018

| Tümör tipi | İnsidans | Sayı | % |
|-------------------------------|-----------------|-------------|----------|
| Lösemi | 49.1 | 91,463 | 32.95 |
| Lenfoma | 15.5 | 30,410 | 10.96 |
| SSS tümörleri | 30.4 | 57,457 | 20.70 |
| Sempatik sistem tümörleri | 10.9 | 19,235 | 6.92 |
| Retinoblastoma | 4.7 | 8,132 | 2.93 |
| Böbrek tümörleri | 8.3 | 14,871 | 5.36 |
| Karaciğer tümörleri | 2.6 | 4,578 | 1.65 |
| Kemik tümörleri | 5.7 | 11,597 | 4.18 |
| Yumuşak doku sarkomu | 9.1 | 17,327 | 6.24 |
| Germ hücreli/gonadal tümörler | 5.3 | 10,230 | 3.69 |
| Epitelyal tümörler/Melanoma | 5.1 | 10,332 | 3.72 |
| Diğer ve spesifik olmayan | 1.1 | 1,977 | 0.71 |

Tablo 24. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Çocuk Kanseri Dağılımı 2009-2019

| Kanser | Sayı | % |
|----------------------------|--------|------|
| Lösemi | 4,570 | 25.7 |
| Lenfoma | 3,477 | 19.5 |
| SSS ve spinal | 2,493 | 14.0 |
| Sempatik sistem tümörleri | 1,426 | 8.0 |
| Retinoblastom | 348 | 2.0 |
| Böbrek tümörleri | 905 | 5.1 |
| Karaciğer tümörleri | 304 | 1.7 |
| Kemik tümörleri | 1,209 | 6.8 |
| Yumuşak doku sarkomları | 1,221 | 6.9 |
| Germ hücreli tümörler | 1,165 | 6.6 |
| Diğer epitelyal ve melanom | 533 | 3.0 |
| Diğer ve spesifik olmayan | 119 | 0.7 |
| Toplam | 17,770 | 100 |



Şekil 7. 0-14 Yaş Gruplarındaki Çocuklarda Görülen Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016) (Diğer / Tanımlanmamış Malign Neoplazmlar Hariç)

Lösemiler

Lösemiler çocukluk çağında en sık görülen kanserlerdir, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansının (IARC) 2018 verilerine göre 2018 yılında Dünya’da 91463 vaka bildirilmiş olup, çocukluk çağında görülen tüm kanserlerin üçte birini (%32,95) oluşturur. Ülkemizde ise Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2009-2019 verilerine göre tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25,7’sini, Sağlık Bakanlığı 2016 yılı verilerine göre %33,9’ünü lösemiler oluşturmaktadır. Lösemi kemik iliği aspirasyonunda blast denilen malign hematopoetik hücrelerin %25’den fazla oranda bulunması olarak tanımlanır. Hematopoietik bir hücrenin kontrolsüz klonal proliferasyonu sonucunda gelişir, kemik iliği kontrolsüz çoğalan bu hücre grubu ile infiltre olur, normal kemik iliği fonksiyonu bozulur ve kemik iliği yetmezliği gelişir. Klinik özellikler, laboratuvar bulguları ve tedavi cevapları lösemi tiplerine göre farklılıklar gösterir.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı lösemilerinin %77’sini, akut myeloid lösemi (AML) %11’ini, kronik myeloid lösemi (KML) %2-3’ünü ve juvenil myelomonositik lösemi

(JMML) %1-2'sini oluşturur. Kalan vakalar klasik ALL, AML, KML ve JMML tanımlarına uymayan çeşitli akut ve kronik lösemilerden oluşur.

Akut Lenfoblastik Lösemi

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi (ALL) en sık görülen çocukluk çağı kanseridir, çocukluk çağında görülen tüm lösemilerin dörtte üçünden sorumludur. Altta yatan farklı genetik anomalilerin farklı klinik davranış ve tedavi cevaplarına yol açtığı heterojen bir malignansi grubunun ortak adıdır. ALL sınıflaması kemik iliğindeki malign hücrelerin morfoloji, hücre yüzeyi belirteçlerin ölçülmesi ile belirlenen fenotip ile sitogenetik ve moleküler genetik özelliklerinin belirlenmesine göre yapılır. ALL vakalarının %85'ini B-lenfoblastik lösemi (prekürsör B-ALL veya pre-B-ALL), %15'ini T-lenfoblastik lösemi ve yaklaşık %1'ini matür B hücre lösemi oluşturmaktadır. Matür B hücre lösemiye Burkitt lösemisi de denir ve diğer ALL subtiplerinden farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Lösemili çocukların küçük bir yüzdesi hem lenfoid hem de myeloid kökenden kaynaklanabilir. Kromozomal anomaliler ALL'yi prognostik alt gruplara ayırmak için kullanılır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) teknikleri moleküler genetik anomalilerin belirlenmesini sağlar ve tanı anında ve takipte çok küçük miktarlardaki malign hücrelerin (minimal rezidüel hastalık [MRD]) saptanmasını sağlar. DNA mikrozincir tekniğinin geliştirilmesi ile lösemi hücresindeki binlerce genin ekspresyonu incelenebilmektedir. Bu teknik ALL'nin temel biyolojisinin anlaşılmasına ve tedavi yaklaşımına katkı sağlayacaktır.

Epidemiyoloji

Onbeş yaş altı çocuklarda tüm kanserlerin %25'inden ALL sorumludur. Tüm dünyada insidansı senede 1:25000'dir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 3000 çocuk yeni tanı alır. En sık tanı alma yaşı 4 yaştır ve hastaların %85'i 2-10 yaş arasında tanı almaktadır. Her yaş grubunda erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir.

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Her ne kadar birçok genetik ve çevresel faktör çocukluk çağı lösemileri ile ilişkilendirilse de ALL etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. PAX5, ETV6 ve TP53 GENLERİNDEKİ GERMLİNE MUTASYONLAR ALL'YE YATKINLIK

OLUŞTURUR VE ARD5B, CDKN2A, and IKZF1 genlerindeki polimorfik varyantlar lösemi riskinin artışına sebep olur. Eş yumurta ikizlerinde ilk ikizin lösemi olması durumunda ikinci ikizin hasta olma riski normal popülasyondan fazladır. Eğer ikizlerden birisi yaşamın ilk yılında ALL tanısı alırsa ve ikizler aynı (monokoryonik) plasentayı paylaşmışsa risk %70'in üzerindedir. Anne karnında ve çocukluk çağında radyasyon maruziyeti, alkilleyici ajanlar, epidofilotoksinler, benzen maruziyeti artmış ALL insidansı ile ilişkilidir. Ayrıca Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonları ile B-hücre ALL (B-ALL) arasında da bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

Assosiyе Hastalıklar

ALL, Down Sendromu, Bloom sendromu, ataksi telenjiyektazi ve Fankoni aplastik anemisi Diamond-Blackfan anemisi, Kostman sendromu, paroksizmal noktörsal hemoglobinüri, Li-Fraumeni sendromu gibi hastalıklarda görölme sıklığı artmıştır.

Down sendromu olan çocuklarda akut lösemi normal popülasyona göre 15-20 kat daha sık gözlenir. Down sendromlu çocuklarda ALL geliştiğinde tedavi yanıtı diğer çocuklara göre biraz daha kötüdür, bu fark ETV6-RUNX1 ve trizomiler gibi iyi prognostik özelliklerin olmaması ile IKZF1 gibi kötü prognostik genetik anomalilere bağlıdır. Down sendromu olan hastalarda metotreksat ve diğer antimetabolitlere karşı ciddi bir hassasiyet vardır bu nedenle standart dozlar verildiğinde önemli düzeyde toksisite oluşmaktadır bu nedenle bu hastalarda tedavi dozları bu durum göz önüne alınarak düzenlenmektedir.

Belirti ve Bulgular

ALL'nin başlangıç bulguları kemik iliği üretimindeki azalmaya bağlı olarak, kırmızı kan hücreleri (RBC), beyaz kan hücreleri (WBC) ve trombositlerin azalmasına bağlı olarak ya da ekstramedullar (kemik iliği dışında) bölgelerdeki lösemik infiltrasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Genellikle halsizlik, keyifsizlik, irritabilite mevcuttur. Aralıklı hafif ateş sıklıkla gözlenir. Çoğu hasta morluklar ya da solukluk şikâyeti ile başvurur. Hastaların %43'ünde kas-islelet ağrısı mevcuttur. Nadiren eklem ödemi görülebilir. Kemik ağrısı şiddetlidir hastayı gece uyandırabilir. Hastalık ilerledikçe solukluk, yorgunluk, egzersiz intoleransı, morarma, oral mukozal kanama veya epistaksis ve enfeksiyon veya hastalığa bağlı gelişen ateş ile beraber kemik iliği yetmezliği belirginleşir. Organ infiltrasyonu lenfadenopati, hepatosplenomegali, testiküler büyüme veya santral sinir sistemi (SSS)

tutuluma (kraniyel nöropati, başğarı, nöbet) yol açabilir. Hepatomegali hastaların %64'ünde, splenomegali %61'inde mevcuttur. Lenfadenopati hastaların yarısında mevcuttur, servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde lokalize ya da yaygın olabilir. Hastaların %1'inden azında testisler lösemik infiltrasyona ikincil olarak tek taraflı ya da iki taraflı büyüyebilir. Mediastinal adenopatilerin superior vena cavaya basısı nedeniyle 'Superior vena cava sendromu' gelişebilir. Göğüs üst kısmında kollateral ven genişlemeleri nedeniyle venöz yapılarda belirginleşme gözlenir. Yüz pletorik görünebilir ya da periorbital bölgeler ödematöz görülebilir. Mediastinal kitle takipne, ortopne ya da respiratuar distrese sebep olabilir. Kraniyal sinirlerin lösemik tutulumu kraniyal sinir paralizi ve hafif ense sertliğine neden olabilir. Optik funduslarda lösemik infiltrasyon ya da trombositopeniye bağlı kanama görülebilir. Anemi nedeniyle üfürüm, taşikardi ve nadiren de konjestif kalp yetmezliği gözlenebilir.

Tanı

ALL'de kemik iliği yetmezliğini gösteren periferik kan bulguları mevcuttur. Çoğu hastada anemi ve trombositopeni görülür. Periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi yapılarak tanı kesinleştirilmelidir. Tanının konfirme edilmesi ve lösemi tipinin sınıflanabilmesi için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, akım sitometrisi, sitogenetik ve moleküler incelemeler yapılır. Kemik iliği incelemesinde >%25 homojen lenfoblast popülasyonu saptandığında ALL tanısı konur. Lenfoblastlar tipik olarak iki eritrosit çapında sitoplazmaları belirsiz ve genellikle granülsüzdür. Tipik olarak çekirdeklerinde çekirdekçik bulunmaz ya da bir tane küçük ve belirsiz bir çekirdekçik olabilir. Akım sitometri ile ALL blastlarının immünofenotiplendirilmesi yapılır ve prekürsör B hücreli ALL, T hücreli ALL ve AML birbirinden ayırt edilebilir. Hastaların yaklaşık %5'i SSS lösemisi ile prezente olur, SSS tutulumu beyin omurilik sıvısının (BOS) sitosantrifüjünde beyaz küre sayımının >5/ μ L olması ve spesimde blastların görülmesi olarak tanımlanır. İlk LP deneyimli biri tarafından yapılmalıdır çünkü travmatik LP santral sinir sistemi (SSS) relapsı riskini arttırmaktadır. SSS tutulumu ek sistemik ve intratekal tedavi gereksinimi doğurur.

Erken Tanı için Öneriler ve Ayırıcı Tanı

Halsizlik, iştahsızlık huzursuzluk şikâyeti olan bir çocukta ukudan uyandıran kemik ağrısı olması durumunda lösemiden şüphelenilmelidir. Kan sayımında anemi,

trombositopeni ve artmış WBC ile yaymada blastlarının görülmesi ve kemik iliğinin değerlendirilmesi ile bu hastalarda tanı kolayca konabilir. Laktat dehidrogenaz (LDH) artışı genellikle ALL tanısı için bir ipucudur. Ayırıcı tanıda akut gelişen ateş, hepatosplenomegali ve lenfadenopatisi olan enfeksiyöz mononükleozis ve ateş, sıklıkla hassasiyet olmadan kemik ağrısı ve eklem ödemi olan juvenil idiyopatik artrit düşünülmelidir. Ayrıca kemik iliğini tutan diğer malignitelerden de (AML, nöroblastom, rabdomyosarkom, Ewing sarkomu ve retinoblastomun gibi) ayırımı önemlidir.

Tedavi

ALL'de son yıllarda multi-ajan kemoterapi rejimleri sayesinde genel sağkalımda belirgin gelişme sağlanmıştır. Sağkalım oranları yaşa ve alttıpe bağlı olarak değişmektedir. Güncel tedavi yaklaşımı bazı risk faktörleri gözönüne alınarak belirlenir bunlar; tanı yaşı, tanıdaki WBC sayısı, blast popülasyonunun immünofenotipik ve sitogenetik özellikleri, erken tedavi cevabının hızı (örn. lösemik hücrelerin kan ve kemik iliğinden temizlenme hızı) ve indüksiyon tedavisi sonrası MRD değerlendirmesine bağlıdır. Bir yaş altı ve on yaş üstü çocuklar ve tanıda lökosit sayısı >50,000/ μ L olan çocuklar yüksek riskli kabul edilir. Sonucu olumsuz etkileyen diğer faktörler T-hücre immünofenotipi veya başlangıç tedavisine yavaş yanıtıdır. Hipodiploidi, Philadelphia kromozomu ve KMT2A (MLL) gen dizileri kötü prognozu gösterir. IKZF1 geni gibi diğer genlerdeki mutasyonlar kötü prognozla ilişkilidir ve gelecekte tedavi algoritmaları için önemli olabilir. En olumlu özellikler tedaviye hızlı cevap, hiperdiploidi, özellikle trizomiler (4, 10 ve 17) ve ETV6-RUNX1 (daha önce TEL-AML1) dizilimleridir. Tanıda 1-10 yaş arasında olan, beyaz küre sayısı 50000/ μ L 'nin altında olan ve kötü biyolojik özellikleri (t(9;22) ya da 11q23 gen düzenlenmesi) olmayan bir pre B hücreli ALL hastası 'standart risk' olarak tanımlanır ve beyaz küre sayısı tanıda 50000/ μ L 'nin üzerinde olan ya da 10 yaş ve üzerinde olan 'yüksek riskli' bir hastadan daha az yoğunlaştırılmış tedavi alır. Tanıda 1 yaşın altında olan bir infant çok yüksek riskli olarak değerlendirilir ve daha da yoğun kemoterapi alır. Ayrıca minimal rezidüel hastalık (MRD) takibi ile değerlendirilen hastanın tedavi yanıtı da çok önemlidir. Riske bağlı tedavi yaklaşımı ile daha kötü prognozlu özellikleri olan hastalarda erken tedavi intensifikasyonu ile kür oranları yükselirken daha iyi prognozlu özellikleri olan hastalarda ise tedavi ilişkili toksisite minimize edilmiş olur. Infantlarda ve t(4;11) gibi kromozomal anomalileri olan hastalarda yoğun tedaviye rağmen relaps riski çok yüksektir. Philadelphiya kromozomu

pozitif t(9;22) ALL’de kemoterapiye BCR-ABL kinazı inhibitörü imatinib eklenmesinin prognozu çarpıcı şekilde iyileştirdiği saptanmıştır. Bu yaklaşım ile olaysız sağkalım %30-70 artmıştır.

Tedavinin ilk ayını indüksiyon oluşturur ki hastaların %95’inde indüksiyon sonunda kemik iliği aspirasyonu morfolojik açıdan remisyona girer. İndüksiyonda en sık kullanılan ilaçlar oral prednizon ya da deksametazon, intravenöz vinkristin, daunorubisin, intramüsküler ya da intravenöz asparajinaz ve intratekal metotreksattan oluşur.

Tedavinin ikinci safhasını konsolidasyon oluşturur. Konsolidasyonu birkaç ay süren yoğunlaştırılmış kemoterapiden oluşan intensifikasyon safhası izler. İdame tedavi günlük oral merkaptopürin, haftalık oral metotreksat ve sıklıkla aylık intravenöz vinkristin ve oral prednizon ya da deksametazon püşelerinden oluşur. Intratekal kemoterapi yalnız metotreksat ile ya da sitarabin ve hidrokortizon ile kombine edilerek genellikle her 2-3 ayda bir uygulanır. Tedavi süresi ‘‘COG’’ çalışmalarında kızlar için 2,2 sene erkekler için ise 3,2 sene kadardır. ALL tedavisi prognostik faktörlere ya da risk gruplarına göre düzenlenir.

Hematopoetik kök hücre nakli ALL tedavisinde nadiren ilk tedavi olarak kullanılır, çünkü hastaların çoğu sadece kemoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Blastları bazı belirli kromozomal anormallikler, hipodiploidi (<44 kromozom) gösteren hastalar ve tedaviye çok yavaş cevap veren hastalar insan lökosit antijen (HLA)-DR- uyumlu kardeş donör ya da tam uyumlu akraba dışı donörden kök hücre nakli yapılması ile sadece intensif kemoterapiye göre daha iyi iyileşme oranları gösterirler. Hematopoetik kök hücre nakli, relaps olan ve transplant öncesi kemoterapi ile remisyona giren hastaların %50’sinde kür sağlar. Kemoterapi tamamlandıktan 1 yıl sonra relaps gelişen (geç relaps) çocuklar kök hücre nakli olmadan intensif kemoterapi ile tedavi edilebilir.

Tirozin kinaz inhibitörleri ve immünotoksinler gibi bazı yeni biyolojik ajanlar günümüzde değişik araştırma geliştirme fazlarında kemoterapötik çalışmalarda araştırılmaktadır. Bu tedavilerden bazıları yüksek riskli ya da relaps hastalarda gelecek tedaviler için uygulanabilir. Ayrıca Imatinib, Philadelphia kromozomu (Ph+) protein ürününe karşı geliştirilen bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI), Ph+ ALL tanılı çocuk hastalarda yoğunlaştırılmış ALL tedavisine eklenmesinin de bu hasta grubunda EFS’yi artırdığı saptanmıştır.

Gelecekte tedavi lösemik hücrelerin gen ekspresyon profillerine göre şekillendirilebilecektir. Özellikle kemoterapi ajanlarına maruz bırakılma sonucu indüklenen gen ekspresyonu dizileri hangi hastaların ilaca dirençli ALL'si olduğunun belirlenmesini sağlayacaktır. Kimerik antijen reseptör (CAR) T-hücre teknolojisi ile ALL relapsı yaşayan bazı hastaların tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Prognoz

Tedavideki gelişmeler ile sağkalım oranlarında belirgin iyileşme sağlanmıştır ve güncel verilere göre yaşları 1 ila 10 yaş arasında olan ve tanıda lökosit sayısı 50000 / μ L nin altında olan standart risk hastalarda EFS %90 civarında iken, 10 yaş ve üstü çocuklarda %88 kadardır. Ayrıca blastlarında hiperdiploidi (normal 46 yerine 50 kromozomu olan) olan, kromozom 4 ve 10'un trizomileri ve blastlarında t(12;21) ve ETV6-AML1 rearanjmanı olan hastalarda kür şansı bu özellikleri olmayan hastalara göre daha yüksek olup, EFS %95-%97'ye ulaşmıştır.

Ancak, sağ kalanlarda kardeşlerine göre muskuloskeletal, kardiyak ve nörolojik durumlar gibi ciddi kronik sağlık sorunları olma olasılığı daha fazladır. Sonuç olarak, ALL sonrası uzun dönem takibi çocuklar ve adölesanların bakılabildiği ve bu özgün hasta grubunda gözlenebilecek zorlukları çözebilecek çeşitli uzmanların bulunduğu kliniklerde yapılmalıdır.

Tablo 25. All’de Görülen Kromozomal Anomalilerin Prognoz Üzerine Etkisi

| KROMOZOMAL ANOMALİ | GENETİK DEĞİŞİKLİK | PROGNOZ |
|---------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Trizomi 4, 10 ve 17 | - | Olumlu |
| t(12;21) | ETV6-RUNX | Olumlu |
| t(1;19) | TCF3-PBX1 | Hiçbiri |
| t(4;11) | KMT2A(MLL)-AF4 | Olumsuz |
| t(9;22) | BCR-ABL | Olumsuz |
| t(8;14) | IGH-MYC | Hiçbiri |
| Hiperdiploidi | - | Olumlu |
| Hiperdiploidi | - | Olumsuz |
| t(10;14) | TLX1/HOX11 | Olumlu |
| 11q23 | KMT2A (MLL) yeniden düzenlemeleri | Olumsuz |

Akut Myeloid Lösemi

AML’nin karakteristik özelliği kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinden hazırlanan kesitlerde kemik iliği hücrelerinin>%20’sinin myeloid-monosit-megakaryosit serilerinin erken dönem diferansiyasyon karakterinde blast hücresi içermesidir. Güncel klinik yaklaşımda akım sitometrisi ile hücre yüzey antijenleri belirlenir ve kromozomal ve genetik tekniklerin yardımıyla tanı konur. Günümüzde DSÖ sınıflaması kullanılmaktadır. İmmünohistokimya, sitogenetik ve moleküler analizler AML tanısını doğrulama, terapötik ve prognostik farklılıklara sahip biyolojik olarak farklı alttiplerine göre sınıflamada giderek artan öneme sahiptirler. Sitogenetik anomaliler AML hastalarının %80’inde görülür ve genellikle pronozu gösterir.

Tablo 26. Akut Myeloid Neoplazmlar DSÖ Sınıflaması

Rekürren genetik anomaliler içeren akut myeloid lösemi

- AML, t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
- AML, inv(16)(p13.1q22); CBFβ-MYH11
- APL, PML-RARA
- AML, t(9;11) (p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
- AML, t(6;9) (p23;q34.1); DEK-NUP214
- AML, inv (3) (q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.1;q26.2); GATA2, MECOM
- AML (megakaryositik), t(1;22) (p13.2;q13.3); RBM15-MKL1
- Geçici ön bilgi: AML, BCR-ABL1
- AML, mutasyona uğramış NPM1
- AML, biallelik CEBPA mutasyonları
- Geçici ön bilgi: AML, mutasyona uğramış RUNX1

Myelodisplaziye bağlı değişiklikler içeren AML

Tedaviye bağlı myeloid değişiklikler

Akut myeloid lösemi, aksi belirtilmedi ise

- Az diferansiye AML
- Maturasyonu olmayan AML
- Maturasyonu olan AML
- Akut myelomonositik lösemi
- Akut monoblastik/monositik lösemi
- Saf eritroid lösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi
- Akut panmyelozis ve myelofibrozis

Myeloid sarkom

Down sendromu ilişkili myeloid proliferasyonlar

- Transiyent anormal myelopoiezis
- Down sendromu ilişkili myeloid lösemi

Blastik plazmasitoid dendritik hücre neoplazmı

AML, akut myelojenik lösemi; APL, akut promyelositik lösemi.

Epidemiyoloji

Akut myeloid lösemi (AML) Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukluk çağı lösemilerinin %11'ini oluşturur, her yıl 370 çocuğa tanı konmaktadır. AML insidansı adölesan dönemde artar ve 15-19 yaş lösemilerinin %36'sını oluşturur. AML çocuk ve adölesanlarda lösemiden ölümlerin üçte birinden sorumludur.

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

AML ile ilişkili birçok kromozomal anomali belirlenmiştir, ancak çoğu hastada predispozan genetik veya çevresel bir faktör saptanamamıştır. Buna rağmen içlerinde iyonizan radyasyon, kemoterapötik ajanlar (alkilleyiciler, epidofilotoksin), organik çözücüler etiyolojide suçlanmaktadır.

Assosiyе hastalıklar

Down sendromu, Fankoni anemisi, Bloom sendromu, Kostmann sendromu, Shwachman-Diamond sendromu, Diaomod-Blackfan sendromu, Li-Fraumeni sendromu ve Nörofibromatozis tip 1 hastalarında AML görülme riski artmıştır. Down sendromu olan çocuklarda AML, Down sendromu olmayan AML hastası çocuklara göre %80'in üzerinde uzun dönem sağkalımla çok daha iyi sonuçlara sahiptir. İndüksiyon tedavisinden sonra bu hastalara daha az yoğunlukta tedavi verilerek mükemmel kür oranları sağlanırken toksisite azaltılır.

Belirti ve Bulgular

AML'deki semptom ve bulguların oluşmasına kemik iliğinin malign hücrelerle işgal edilmesi ve bunun sonucu gelişen ikincil kemik iliği yetmezliği yol açar. AML'nin klinik bulguları arasında anemi (%44), trombositopeni (%33), nötropeni (%69) bulunur. Bulgular az, silik ya da hayatı tehdit edici olabilir. Tanıda median hemoglobin değeri 7g/dL ve trombosit genellikle 50000/ μ L'in altındadır. Sıklıkla absolut nötrofil sayısı 1000/ μ L'in

altındadır ancak tanıda beyaz küre sayısı hastaların %25’inde 100000 / μ L’in üzerindedir. Buna ek olarak, AML’li hastalarda ALL’de nadir görülen, subkütanöz nodüller veya “yaban mersinli mufin” lezyonları, gingiva infiltrasyonu, yaygın intravasküler koagülasyon bulgu ve laboratuvar değerleri (özellikle APL belirtisidir) ve kloroma veya granülositik sarkomlar görülebilir. Bu kitleler belirgin kemik iliği tutulumu olmadan oluşabilir ve tipik olarak t(8;21) translokasyonu ile ilişkilidir. Kloromalar orbita ve epidural boşlukta da görülebilir.

Hiperlökositoz hayatı tehdit edici komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Venöz staz ve blastların küçük damarlarda kümelenmesi en belirgin olarak akciğer ve SSS’de olmak üzere hipoksi, hemoraji ve enfarkta sebep olur. Bu klinik tablo bir medikal acildir ve lökosit sayısını düşürmek için lökoferez gibi acil müdahale gerektirir. Tanıda SSS lösemisi hastaların %5-15’inde bulunur ve bu oran ALL hastalarında tanı anındaki SSS tutulumu oranından yüksektir. M4 ve M5 gibi bazı alt tiplerde meningeal infiltrasyon diğer alt tiplere göre daha sıktır. Ayrıca klinik olarak belirgin koagülopati M3, M4 ya da M5 alt tiplerinde tanıda görülebilmektedir. Bu problem kanama ile ya da dissemine intravasküler koagülasyon taramasında anormallikle saptanabilir ve tedavi ile koagülopati geçici de olsa artacağından tedavi öncesinde kısmen de olsa düzeltilmelidir.

Tanı

AML’li hastalarda kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinin incelenmesi sonucunda tipik olarak tek tip hücre içeren hiperselüler kemik iliği gözlenir. Akım sitometri ve özel boyamalar myeloperoksidaz içeren hücrelerin saptanmasını sağlar. Bazı kromozomal anomaliler ve moleküler genetik belirteçler belli alt tipler için karakteristiktir.

Tedavi

AML, ALL’ye göre tedaviye daha az yanıtlıdır ve daha yoğun kemoterapi gerektirir. Tedaviye bağlı toksisite sıktır ve hayatı tehdit edici olabilir bu nedenle tedavinin yalnızca tersiyer onkoloji merkezlerinde yapılması önerilir.

Birçok farklı indüksiyon kemoterapi protokolü vardır, tipik olarak antrasiklin ve yüksek doz sitarabin kombinasyonu içerirler. Genetik belirteçlere yönelik hedef tedaviler faydalı olabilir). Hastaların %5’i remisyon sağlanamadan önce enfeksiyon veya kanama nedeniyle kaybedilir. Remisyon sonrası tedavi hem löseminin kombine sitogenetik ve

moleküler belirteçlerine hem de indüksiyon tedavisine cevaba (MRD değerlendirilmesi) göre seçilir. Olumlu prognostik özelliklere [t(8;21); t(15;17); inv(16)] sahip ve sadece kemoterapi ile iyi sonuç alınan seçilmiş hastalarda kök hücre nakli sadece relaps sonrası önerilir. Ancak, olumsuz özelliklere (örn. monozomi 7 ve 5, 5q- ve 11q23 anomalileri) sahip kemoterapiden daha kötü sonuç alınan hastalarda ilk remisyon sonrası kök hücre nakli yapılması önerilir. Destek tedavideki gelişmeler sayesinde kök hücre nakli yapılan ve yapılmayan AML hastalarında eşleştirilmiş karşılaştırmalarda mortalite açısından artık belirgin bir fark yoktur.

Retinoik asit reseptörünü [t(15;17); PML-RARA]] içeren gen yeniden dizilimi ile karakterize akut promyelositik lösemi all-trans-retinoik asit (ATRA, retinoin) ile antrasiklin ve sitarabin kombinasyonuna çok iyi cevap verir. Bu hastalığı olan hastalarda tedavinin başarılı olması ilk remisyon sonrası kemik iliği nakli gereksinimini ortadan kaldırır. Arsenik trioksit APL için etkili toksik olmayan bir tedavidir. APL’de toksik ilaçlar olmadan kombine ATRA/arsenik başlangıç tedavisinin erişkinlerde yapılan çalışmaları umut vericidir ve çocuklardaki yeni protokol çalışmalarını desteklemektedir. AML hastalarında daha fazla destek tedavisine ihtiyaç vardır çünkü aldıkları yoğun tedavi uzun süre kemik iliği baskılanması ile özellikle viridans streptokok sepsisi ve fungal enfeksiyon gibi ciddi enfeksiyonların yüksek insidansla görülmesine yol açar. Bu hastaların uzun süre hastanede yatmaları, filgrastim (granülosit koloni stimüle edici faktör) ve profilaktik antimikrobiyaller gerekebilir.

Prognoz

Prognoz AML alttipine göre değişmektedir. Günümüzde t(8,21), t(15;17), inv16 ve Down sendromu olan AML hastaları en iyi prognoza sahip olup, kemoterapi ile uzun dönem sağkalım oranları %65-75 kadardır. En kötü sonuçlar ise monozomi 7 ya da 5, 7q, 5q-, 11q23 sitogenetik anomalileri ya da FLT3 mutasyonu ya da Internal tandem duplikasyon olan AML hastalarında görülür. Agresif çoklu ajan kemoterapisi yaklaşık %85-90 hastada remisyonu indükler. Sağkalım günümüzdeki modern tedavi yöntemleri ile %60-70’e çarpıcı bir şekilde yükselmiştir.

Değişik merkezlerden bildirilen sonuçlara göre kök hücre nakli için tam uyumlu kardeş donörü olmayan hastalarda ilk remisyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranları %50-60

arası değişmektedir. Tam uyumlu kardeş donörü olanlarda bu oran hafifçe daha iyi olup, allojenik kök hücre nakli sonrası 5 yıllık sağkalım %60-70 kadardır.

Tablo 27. Aml’de Sık Görülen Kromozomal Anomalilerin Prognoz Üzerine Etkile

| KROMOZOMAL ANOMALİ | GENETİK DEĞİŞİKLİK | PROGNOZ |
|--------------------|--------------------------------|---------|
| t(8;21) | RUNX1-RUNX1T1 | Olumlu |
| inv(16) | CBFB-MYH11 | Olumlu |
| t(15;17) | PML-RARA | Olumlu |
| 11q23 anomalileri | KMT2A(MLL) yeniden dizilimleri | Olumsuz |
| FLT3 mutasyonu | FLT3-ITD | Olumsuz |
| del(7q), -7 | Bilinmeyen | Olumsuz |
| | | |

Kronik Myeloid Lösemi

Kronik myeloid lösemi (KML) çocukluk çağı lösemilerinin %2-3’ünü oluşturan hematopoietik dokunun klonal bir bozukluğudur. Vakaların yaklaşık %99’u Philadelphia kromozomu olarak da bilinen BCR-ABL2 füzyon geni ile sonuçlanan t(9;22) (q34;q11) translokasyonu ile karakterizedir.

KML’nin başvuru semptomları ateş, yorgunluk, kilo kaybı ve anoreksi olabilir. Splenomegaliye bağlı ağrı olabilir. Artmış beyaz küre sayısı ile periferik kanda ve kemik iliğinde myeloid serinin tamamında diferansiyasyonun tüm evrelerinden hücrelerin bulunması tanıyı düşündürür. Sitogenetik ve moleküler çalışmalarla karakteristik Philadelphia kromozomunun ve BCR-ABL gen diziliminin gösterilmesi tanıyı kesinleştirir. Bu traslokasyon KML için karakteristik olsa da ALL’li hastaların da küçük bir yüzdesinde bulunabilir.

Hastalık malign klonun oluşturduğu matür formun baskın olduğu artmış lökosit sayısı ve ayrıca artmış immatür granülositlerle karakterize ilk kronik faz ile karakterizedir. Lökositoya ek olarak kan sayımında hafif anemi ve trombositoz olabilir. Tipik olarak başlangıçtan 3-4 yıl sonra kronik faz sona erer ve KML hızlanmış veya “blast krizi” fazına

geçer. Bu noktada, kan sayımı çarpıcı şekilde artar ve klinik tablo akut lösemiden ayırır edilemez. Hiperlökositozun kan viskozitesini arttırması ve azalmış SSS perfüzyonu sonuncu oluşan nörolojik semptomlar gibi ek bulgular gözlenebilir.

BRC-ABL tirozin kinazı inhib etmesi için tasarlanan bir ajan ol imatinib erişkinlerde ve çocuklarda kullanılmaktadır ve %70'in üzerinde hastada majör sitogenetik cevap oluşturduğu gösterilmiştir. Çocuklardaki deneyim erişkinlerdeki ile karşılaştırılabilecek düzeyde güvenle kullanılabileceğini göstermektedir. Dasatinib ve nilotinib gibi ikinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörleri erişkinlerde remisyon oranlarını arttırmış ve bu popülasyona için ilk aşama tedavi protokollerine eklenmiştir. Tirozin kinaz inhibitörüne karşı cevap beklenirken KML'nin fonksiyon bozucu ve hayatı tehdit eden semptom ve bulguları lökosit sayısını kademeli olarak normale düşüren hidroksiüre ile kontrol edilebilir. Çocuklarda KML'de standart yaklaşım tirozin kinaz inhibitörü ile tedavidir.

Juvenil Myelomonositik Lösemi

Juvenil myelomonositik lösemi (JMML), nadir görülen hematopoietik kök hücrelerin klonal bir bozukluğudur. Çocukluk çağı lösemilerinin 1%'ini oluşturur. JMML hastaları döküntü, lenfadenopati, splenomegali ve hemorajik bulgularla başvurur. Periferik kanın incelenmesinde artmış lökosit sayısı, artmış monosit, trombositopeni ve eritroblast varlığında anemi saptanır. Kemik iliği myelodisplastik görünümündedir ve blastlar tüm hücrelerin %20'sinden azını oluşturur. JMML hastalarının çoğunda RAS onkogen yolunu aktive eden NRAS, NF1 ve PTPN11 mutasyonları vardır. Nörofibrinomatosis tip 1 ve Noonan sendromu olan hastalar bu tip lösemiye yatkındır. JMML'li çoğu hastada kök hücre nakli kür için en iyi şans olsa da prognoz kötüdür, sağkalım oranları %30'dan düşüktür.

Lenfomalar

Çocuklarda sık görülen tümörlerdendir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansının (IARC) 2018 verilerine göre 2018 yılında Dünya'da 30410 lenfoma bildirilmiş olup, %10,96 ile lösemi ve beyin tümörlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2009-2019 verilerine göre %19.5 ile ikinci sırada yer alırken, Sağlık Bakanlığı 2016 yılı verilerine göre %12 ile üçüncü sırada yer almaktadır. Bu durum düşük grade'li beyin tümörlerinin pediatrik onkoloji merkezlerine refere edilmemesi ile ilişki olabilir.

Lenfomalar iki gurup altında incelenir.

Hodgkin Lenfoma (HL)

Epidemiyolojisi

Tüm pediatrik tümörlerin %6-8'ini oluşturur. Lenfomaların %40 kadarını oluşturur. Beş yaşın altında nadir görülür, ergenlerde daha sık görülür. Erken yaşlarda erkeklerde daha sık görülürken ergen yaşlarda belirgin bir farklılık görülmez. Klasik Hodgkin lenfoma'nın histopatolojik alt tipleri nodüler sklerozan, karışık hücreli, lenfositten zengin ve lenfositten fakir gruplardır. Diğer ana grup ise nodüler lenfositten zengin grup olup, Hodgkin lenfomaların %10'unu oluşturur.

Etyoloji ve Risk faktörleri

Etyolojisi tam olarak anlaşılmış değildir. En azından bazı vakalarda Epstein Barr virusunun ilişkili olduğu bilinmektedir. Klasik Hodgkin lenfoma'da ailevi vakalar tüm vakaların %4 kadarını oluştururlar.

Belirti ve bulgular

Başlıca belirti ağrısız supraklavikuler ya da servikal bölgede adenopatidir. Hastaların üçte ikisinde değişik derecelerde mediastinal lenf nodlarının tutulumu görülür. Büyük mediastinal kitlelerle de gelirler. Abdominal tutulum nadir görülür. Belirti ve bulgular tutulum bölgesine göre bası ile ilişkili bulgular olabilir. Sistemik semptomlar da ortaya çıkabilir. B semptomlar prognoz ile ilişkili olup, 38 dereceyi geçen açıklanamayan ateş, son 6 ayda vücut ağırlığının %10'dan fazla kilo kaybı, çamaşır değiştirecek kadar yoğun gece terlemelerinden oluşur.

Kaşıntı yine HL'da görülen görülebilen bulgulardandır. Evrelendirmede Ann Arbour evrelendirme sistemi kullanılır.

Tanı

Öyküde adenopatinin ne zamandan beri var olduğu, nerelerde olduğu, sistemik semptomları ve B semptomların varlığı sorgulanır. Fizik muayenede lenfadenopatinin yerleşimi, büyüklüğü, simetrisi, ağırlı olup olmadığı, karaciğer dalak büyüklüğünün olup

olmadığı, akciğer dinleme bulguları önde gelen dikkat edilmesi gereken bulgulardır. Laboratuvar incelemelerde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, sedimentasyon, CRP tetkikleri yapılır. Görüntüleme yöntemleri ultrasonografi, BT, MRI, PET BT vakaya göre planlanarak yapılır. Kemik iliği biyopsisi ileri evre düşünülen vakalarda yapılır. Kesin tanı biyopsi ile konulur.

Ayırıcı tanı'da tümör dışı lenfadenopati nedenleri (enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenler), Hodgkin dışı lenfomalar, daha az olarak nazofarinks kanseri, yumuşak doklu tümörleri ve diğer tümörler akılda tutulmalıdır.

Erken tanı ve tarama için öneri yoktur. Sağlam çocuk ve ergen muayenelerinin düzenli olması ve ailelerin farkındalıkları yoluyla tanı ve tedavide gecikmelerin önlenmesi önemlidir.

Tedavi ve prognoz

Tedavide kemoterapi ve radyoterapi kullanılır. Radyoterapi ileri evre hastalar ile erken evrelerde tedaviye iyi cevap vermeyen hastalarda kullanılır. Kemoterapide tarihsel gelişim sürecinde MOPP, COPP, ABVD, OPPA, OEPA gibi protokoller ve kombinasyonları kullanılmaktadır. Uzun süreli tedavi başarıları %90'ların üzerindedir. Tedavinin geç etkileri dikkatle izlenmelidir. Kardiyak ve pulmoner etkiler, endokrin etkiler, sekonder kanserler açısından uzun süreli takip önerilir.

Non-Hodgkin lenfoma (NHL)

Epidemiyolojisi

Tüm çocuk kanserlerinin %7 kadarını oluşturur. Hodgkin lenfomadan daha sık görülür. Beş yaş altında daha az görülür. 5-10 yaş grubunda daha sık görülür. Erkeklerde kızlardan 3-4 kat daha sık görülür. İmmatür ya da matür B, T ve Natural killer hücrelerinden köken alırlar. Başlıca histopatolojik alt tipleri aşağıda verilmiştir.

Histopatolojik alt tipleri

- Prekürsöre lenfoid tümörler
 - T-lenfoblastik lenfoma %15-20
 - B lenfoblastik lenfoma %3

- Matür B hücreli lenfomalar
 - Burkitt lenfoma %35-40
 - Difüz büyük hücreli lenfoma %15-20
 - Primer mediastinal B hücreli lenfoma %1-2
 - Pedaitri folliküler lenfoma Nadir
 - Pediatrik nodal marjinal zon lenfoma Nadir
- Matür T hücreli lenfomalar
 - Anaplastik büyük hücreli lenfoma. %15-20
 - Periferik T hücreli lenfoma Nadir

Etyoloji ve risk faktörleri

Etyolojisi bilinmemektedir. Burkitt lenfoma ile EBV ilişkisi özellikle Afrika’da görülen vakalarda daha belirgindir. Bazı immün yetmezliklerde de lenfomalar daha sık görülmektedir.

Belirti ve bulgular

Belirti ve bulgular farklı histopatolojik alt tiplerde farklılık göstermele birlikte özellikle boyunda, mediastende, abdomende, yaygın lenfadenopati/kitle ve bununla ilişkili belirti ve bulgulardan oluşur. Mediasten vakalarından kitle basısına bağlı vena kava superior sendromu, abdominal ve torakal asit varlığında bası bulguları, tümör volümünün/yükünün fazla olduğu durumlarda metabolik /biyokimsayal bozukluklar ve tümör lizis sendromu önemlidir. Kemik iliği tutulumu varsa ona bağlı belirti ve bulgular gelişir. Ateş kilo kaybı gibi sistemik semptomlar da görülebilir. Evrelendirme de St Jude evrelendirme sistemi kullanılır.

Tanı

Öyküden adenopati ve kitle ile ilişkili belirti ve bulgular, bası bulguları dikkatle sorgulanır. Muayenede kitlenin yeri, büyüklüğü, komşulukları, yaygınlığı, asit/efüzyon varlığı, kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumu var olup olmadığına dair bulgular dikkatle incelenir. Ayırıcı tanıda Hodgkin lenfoma, diğer lenf nodu tutulumu yapan hastalıklar ve tutulum bölgesine göre diğer tümörler düşünülmelidir.

Hodgkin dışı lenfoma şüphesi olan hastalar tümörün hızlı büyüme potansiyeli nedeni ile gecikme olmaksızın pediatrik onkolog/hematolog ile konsülte edilmelidir. Bası bulguları ve tümör lizis sendromu varlığı acil girişim ve tedavi gerektirirler.

Laboratuvar incelemelerde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, sedimentasyon, CRP, LDH tetkikleri yapılır. Görüntüleme yöntemleri ultrasonografi, BT, MRI, vakaya göre planlanarak yapılır. Kemik iliği aspirasyonu evrelendirme için gereklidir. Kesin tanı biyopsi ile konulur. Asit sıvısı, kemik iliği, BOS incelemeleri gerek sıvılarda gerek dokularda immunofenotip tayinleri önemlidir.

Tedavi ve prognoz

Tümör alt gruplarına göre ve evreye göre risk gruplamaları yapılmakta ve tedavi planları yapılmaktadır. B hücreli lenfomalarda LMB ve BFM protokolleri merkezlere tercihine göre kullanılan protokollerdir. Yakın yıllarda B hücreli lenfomalarda tedavi süresi ileri evrelerde 6 aya kadar düşmüştür. İleri evre vakalarda rituximab önerilmektedir. Tedavi başarıları %90'ların üzerine çıkmıştır. T hücreli lenfomalarda ise BFM ağırlıklı protokoller öne çıkmıştır, tedavi başarıları %85'leri aşmıştır.

Beyin Tümörleri

Epidemiyolojisi

Beyin tümörleri çocukluk çağının en sık görülen solid tümörleridir, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kansere Araştırmaların Ajansının (IARC) 2018 verilerine göre 2018 yılında Dünya'da 57457 vaka bildirilmiş olup, %20,7 ile lösemilerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 1500-2000 çocuk yeni tanı almaktadır. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2009-2019 verilerine göre ülkemizde %14 ile üçüncü sırada yer alırken, Sağlık Bakanlığı 2016 yılı verilerine göre %18,3 ile ikinci sırada yer almaktadır. On dört yaş altı çocuklarda kanserden ölümlerin en sık sebebi beyin tümörleridir. Erkeklerde daha sık görülür.

Sınıflama

DSÖ 2016 yılında santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırmasını güncellemiş olup, yeni sınıflamaya göre tümörler sadece histopatolojik özelliklerine göre değil moleküler parametreleri de göz önüne alarak sınıflandırılmıştır. Çocuk ve adölesanlarda beyin tümörlerinin yarısını gliomlar oluşturur. Astrositomlar ve ependimomlar bu gruptadır. Medulloblastom çocuklarda en sık görülen malign beyin tümörlerindendir tüm beyin tümörlerinin %6-7'sini oluşturur. ATRT ve PNET medulloblastom dışındaki embriyonel beyin tümörlerini oluşturur. Sellar bölgede pituitier tümörler ve kraniofarenjiom gelişir. Nöronal ya da mikst nörono-gliyal tümörler ise tüm beyin tümörlerinin % 7 kadarından sorumludur. Yüzde 3-4 vakada pineal ve suprasellar bölgede yerleşen germ hücreli tümörler görülebilir. Çocuklarda beyin tümörlerinin % 60 kadarı supratentoryal yerleşir. Spinal yerleşim beyin tümörlerinin % 8 kadarında görülmektedir.

Etyoloji ve risk faktörleri

Hastaların bir kısmında genetik yatkınlık mevcuttur. Beyin tümörü hastalarının %8'inde yeni kuşak sekanslamalar ile altta yatan genetik bir mutasyon saptandığı görülmüştür. Nörofibromatozis, tüberoskleroz, Von Hippel Lindau, Gorlin, Turcot ve Li Fraumeni sendromunda beyin tümörlerine yatkınlık artmıştır. Ayrıca iyonize radyasyon maruziyetinin de beyin tümörü riskini artırdığı gösterilmiştir. Tüm gliom ve menenjiomlu hastalar NF-1 açısından taranmalıdır. NF-1'in cilt bulguları olmayan menenjiomlu çocuklarda Nörofibromatozis tip 2 ve Von Hippel Lindau sendromu düşünülmelidir. Atipik teratoid rabdoid tümörlerde (ATRT) ve koroid pleksus karsinomlarında kalıtsal germline mutasyonlar görülebilir. Bu tümörlerde aile hikayesi dikkate alınmalı ve genetik danışma verilmelidir.

Belirti ve bulgular

Tanıda klinik bulgular çocuğun yaşına ve tümörün yerleşim yerine göre değişir. Klasik triad olan sabah baş ağrısı, kusma ve papilödem tanı anında hastaların %30'undan azında bulunur. Okul başarısızlığı ve kişilik değişiklikleri büyük çocuklarda sıktır. İrritabilite, büyüme, gelişme geriliği beyin tümörü olan küçük çocuklarda sıktır. Yeni gelişen başta eğilme posterior fossa tümöründen kaynaklanabilir. İki yaşından küçük çocuklarda daha çok infratentoriyal tümörler görülür. Bu çocuklar genellikle kusma, dengesizlik, letarji

ve irritabilite gibi nonspesifik bulgular ile başvururlar. Makrosefali, ataksi, hiperrefleksi, kranial sinir palsisi görülebilir. Optik gliom gibi optik sinir yolağını tutan tümörlerde parmak izleyememe gibi göz bulguları ve görme bozuklukları görülebilir. Küçük çocuklarda görülen optik glioma genellikle nörofibromatozis ile ilişkilidir.

Büyük çocuklarda daha çok supratentoryal tümörler görülür ve baş ağrısı, görme bozuklukları, nöbet ve fokal nörolojik semptomlara sebep olur. Başvuru bulguları genellikle nonspesifiktir. Okul başarısızlığı kişilik değişiklikleri genellikle sıktır. Baş ağrısı sıktır, migren ile karıştırılabilir. İnfratentoryal tümörü olan büyük çocuklar genellikle sabah baş ağrısının progresif olarak kötüleşmesi, kusma, dengesiz yürüme, çift görme ve papilödem gibi hidrosefali belirti ve bulguları ile prezente olurlar. Serebellar astrositomlar yavaş büyür ve semptomlar aylar içinde kötüleşir.

Posterior fossa ependimomları 4. Ventrikülün yanında kusma merkezinden köken alır ve sabah kusmaları tek bulgu olabilir. Beyin sapı tümörü olan çocuklar fasiyal ve ekstraoküler kas palsileri, ataksi ve hemiparezi ile başvurabilir, hastaların %25'inde tanıda hidrosefali mevcuttur.

Tanı

Pediyatrik beyin tümörleri için tercih edilen tanı yöntemi manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Tanı tümör biyopsisi ile konur, spinal görüntüleme çalışmaları ile de yayılım olup olmadığı araştırılır. Beyin sapı, pons gibi bölgelerin tümörlerinde biyopsi alınamadığı durumlarda radyolojik olarak da tanı konulabilir. Tümör rezeksiyonu sonrası rezidüyü değerlendirmek için ameliyata bağlı oluşan değişikliklerden kaçınmak için ameliyattan sonraki 48 saat içinde görüntüleme yapılmalıdır. Medulloblastom, ependimom, pineal bölge tümörlerinin tanıda tutulum bölgeleri araştırılırken spinal görüntüleme yapılmalı ve BOS sitolojisi bakılmalıdır. Dördüncü ventrikül ya da serebellumun orta hat tümörlerinde ameliyat öncesinde tüm çocuklara spinal MRG çekilmelidir. BOS örneği tanısız cerrahi sırasında ya da bu mümkün değilse ameliyattan 7-10 gün sonra alınmalıdır. Tüm pineal ve suprasellar tümörlerde kanda ve BOS'ta beta human koryonik gonadotropin (β -HCG) ve alfa-fetoprotein (AFP) bakılmalıdır.

Tedavi ve prognoz

Düşük grade astrositomlar çoğu vakada sadece tam cerrahi eksizyon ile kür olurlar. Düşük grade astrositomlarda kemoterapi % 40-50 oranında etkilidir, faydalı olmadıklarında bile en azından radyoterapiyi geciktirmeye yarar. Çocuklarda beyin sapını diffüz olarak infiltre eden ve primer olarak ponsu tutan tümörlerde (diffüz intrensek pontin gliomalar) uzun dönem sağ kalım yüzdeleri %5'in altındadır. Beyin sapı tümörleri genellikle doku tanısı olmadan tedavi edilir. Tüm tümörlerde tercih edilen başlangıç yaklaşımı tümörün mümkün olduğu kadar geniş eksize edilmesidir. Tümörün başlangıçta cerrahi olarak tamamının çıkarılamadığı durumlarda kemoterapi sonrası second-look cerrahi giderek daha çok kullanılmaktadır. Düşük dereceli ve tamamen çıkarılan tümörlerde prognoz iyidir. Nöral aks tutulma riski yüksek olan tümörlerde (medulloblastom gibi) kraniyospinal ışınlama 3 yaş üzeri çocuklarda hala standart tedavi yaklaşımıdır. Medulloblastom gibi tümörler için kraniyospinal ışınlama dozunu azaltmaya yönelik halen devam etmekte olan çalışmalar mevcuttur. Radyoterapi küçük çocuklarda belirgin nöropsikososyal, entellektüel ve endokrinolojik sekellere yol açabildiğinden 3 yaş altında çocuklarda kullanılmamaktadır bu da bazı hastalarda prognozu olumsuz etkilemektedir. Kemoterapi düşük dereceli tümörler, malign astrositom ve medulloblastomların tedavisinde etkilidir. Pediatrik nöroonkolojide en heyecan verici gelişme medulloblastom ve ependimomanın biyolojik ve klinik alt tiplerinin tanımlanmasıdır. Glial tümörlerde de moleküler çalışmalar hız kazanmıştır. Bu gelişme sayesinde bu belirlenen biyolojik alt tiplere göre yeni jenerasyon hedef tedavilerin kullanılması mümkün olabilecektir.

Nöroblastoma

Epidemiyolojisi

Çocukluk çağının ekstrakranial en sık görülen solid tümörüdür. Sempatik sistemin öncül hücrelerinden, nöral krest hücrelerinden köken alır. Tüm çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %8 kadarını oluşturur. 2018 yılında IARC veritabanına göre Dünya'da görülen vaka sayısı 19,235 olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6,92'sini oluşturmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinin içinde, sağlık bakanlığı verilerinde %5'ini, TPOG/TPHD verilerine göre %8'ini oluşturmaktadır. Nöroblastom en andiferansiye formu olup, daha diferansiye formu, ganglionnöroblastom ve benign formu ise ganglionöromdur. Çocuklarda

erişkinlerde görülen feokromositoma ve paraganglioma son derece nadir görülürler. Erkeklerde hafif fazla görülmesine rağmen (1,2 kat) fark çok belirgin değildir. En sık 2 yaş civarında görülür. %36'sı 1 yaş altında, %80'i 4 yaş altında, %97'si 10 yaş altında görülür.

Etyoloji ve risk faktörleri

Etyolojisi bilinmemektedir. Nörofibromatosis, Hirshsprung hastalığı gibi hastalıklarla assosiasyonu bilinmektedir. N-myc onkogeninin amplifikasyonu ve 1p36 delesyonu en bilinen genetik değişikliklerdir. Ailevi vakalar tüm vakaların %1-2'sini oluştururlar.

Belirti ve bulgular

Vakaların %65'i abdominal yerleşimde (%35 surrenal, %30 surrenal dışı), %20'si torakal, geride kalanı, pelvik, servikal ve diğer yerleşimlerde. Primer tümörün yerleşimine ve metastazların varlığına göre belirti ve bulgular değişir. Abdominal vakalarda üst kadranda kitle saptanması, kemik metastazlarında ağrı ve ele gelen kitleler, kafa kemiklerinin tutulumuna bağlı kranial kitleler, orbital kemiklerin tutulumuna bağlı "raccoon eye" görünümü, deri bulguları, abdominal ya da torakal vakalarda spinal kanala girmişse basıya bağlı nörolojik bulgular kuvvet azlığı/kaybı, idrar ve dışkılama sorunları ortaya çıkabilir. Kemik iliği tutulumu varsa ona bağlı bulgular görülebilir. Ateş, ağrı, solukluk, kilo kaybı, iştahsızlık gibi belirti ve bulgular görülür. Paraneoplastik sendromlar inatçı ishaller ve opsomyklonus varlığıdır. Üst torakal ve servikal vakalarda sempatik ganglionların tutulumuna bağlı Horner sendromu görülür. Özellikle torakal vakalarda tesadüfen başka nedenlerle çekilen X ray'lerde de saptanabilir. Evrelendirmede Uluslararası Nöroblastoma evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. Evre 4S nöroblastoma özgü bir durum olup, lokal evresi I-2 olup, sınırlı kemik iliği (%10'un altında), karaciğer, deri tutulumu gibi metastatik hastalık olmasına rağmen prognoz iyidir.

Tanı

Primer kitle ve metastazlarından kaynaklanan kitle, ağrı, ateş, bası bulguları, nörolojik belirti ve bulgular hastalığı düşündürür. Ayırıcı tanısında abdominal vakalarda Wilms tümörü, karaciğer tümörü ve diğer tümörler akılda tutulmalıdır.

Direk grafiler, kemik surveyi, ultrasonografi, BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleri ile tümör ve metastazlarının yerleşimi, büyüklüğü, bası varlığı gibi değerlendirmeler yapılır. Tanı biyopsi ile konulur ancak idrarda vanil mandelik asit (VMA), kemik iliği aspirasyonu (tutulum ve rozet varlığı açısından) gibi yöntemler her hastada yapılır. MIBG sintigrafisi ile hastalığın yaygınlığı, kemik tutulumları değerlendirilir.

Tedavi ve prognoz

Nöroblastoma erken evrelerde ve yenidoğanlarda özel durumlarda uygun vakalarda izle-gör politikası ile takip edilen sınırlı sayıda hastanın dışında cerrahi ve kemoterapi ile tedavi edilir. Tanı anında rezektabl olanlarda rezeksiyon yapılır, ancak büyük, rezeksiyonu riskli vakalarda kemoterapi ile küçültülmesi ve sonrasında cerrahi uygulanır. Rezidüel hastalık varlığında radyoterapi uygulanır. Kemik iliği nakli seçilmiş ileri evre vakalarda uygulanabilir. Çoğu protokolda tedaviye diferansiye edici ilaç olan retinoik asit eklenir. Erken evrelerde %90-100 arasında, evre III-IV vakalarda ise %10-50 arasındadır. Yakın yıllarda hedefe yönelik anti GD2 antikolları ile ileri evre vakalarda survival %15-20 arttırılabilmektedir. N-myc amplifikasyonu, 1p delesyonu, yaş (18 ayın üstü), ileri evre kötü prognostik faktörlerdir. Erken evrelerde yaşam şansı daha yüksek olduğundan erken tanı önemlidir.

Retinoblastom

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırmaların Ajansının (IARC) 2018 verilerine göre 2018 yılında Dünya’da 8132 retinoblastom vakası bildirilmiş olup, tüm çocuk kanser vakalarının %4,7’sini oluşturur. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2009-2019 verilerine göre ülkemizde tüm çocukluk çağı kanserlerinin %2’sini, Sağlık Bakanlığı 2016 yılı verilerine göre %1,3’ünü oluşturmaktadır.

Epidemiyolojisi

Retinoblastom embriyonik retinal hücrelerden köken alır. Çocuklarda en sık görülen intraoküler tümördür ve çocukluk çağı körlük sebeplerinin %5’ini oluşturur. Erken çocukluğun bir tümörü olup %90’ına 5 yaşından önce tanı konulur. Çocukların %20-30’unda tanı bilateral tutulum söz konusudur ve tipik olarak daha erken tanı konulur (ortalama yaş 14 ay). Buna karşın unilateral hastalıkta ortalama 23 ayda tanı konulur.

Etyoloji ve risk faktörleri

Retinoblastom, retinoblastom genine bağlı (*RB1*) kalıtsal kanserlerin prototipidir ve kromozom 13'ün uzun kolunda lokalizedir (13q14). Tümör baskılayıcı gen olarak bilinir ve hücre büyümesini kontrol eder. Kontrol edilemeyen hücre büyümesi tümör oluşumuna sebep olur. Her iki *RB1* allellerinin aynı hücrede inaktive edilmesi tümör oluşumu ile sonuçlanır.

Retinoblastomun kalıtsal olan ve olmayan formları vardır. İki formun da farklı klinikler ile görülmesi nedeniyle, Knudson retinoblastom tümör gelişimi hakkında ‘‘çift vuruş- two hit’’ hipotezini geliştirmiştir. Bir hücrenin tümör potansiyeli kazanabilmesi için iki bağımsız olayın gerçekleşmesi gerektiğini belirtmiştir. *RB1* lokusundaki mutasyonlar spontan ya da kazanılmış olabilir. Kalıtsal olan vakalarda, ilk mutasyon gametogenez sırasında oluşup, diğeri de spontan (%90) ya da ebeveynlerden geçişle (%10) oluşabilir. Bu mutasyon tüm retina hücrelerinde, diğer tüm somatik ve germ hücrelerinde de bulunur. Germline mutasyonu taşıyan bireylerin %90'ında retinoblastom gelişir. Tümör oluşumu için hücredeki tek allel kaybı yeterli değildir, diğer *RB1* allelinin de kaybı gerekir. İkinci mutasyon somatik retina hücrelerinde meydana gelir. Kalıtsal olmayan vakalarda (%60) her iki mutasyon gametogenezden sonra oluşur.

Tanı

Retinoblastomu olan hastalar genellikle tümör göz küresi içinde sınırlıyken başvururlar. Lökokori en yaygın bulgudur (%60 hastada görülür). Ebeveynler gözde bulanıklık farkeder. Makula tutulumunda ya da santral görmenin kaybında şaşılık da görülebilir. Çok nadir olarak (%7 hastada) glokom ile beraber kırmızı göz, hifema ya da propitozis başlangıç bulgusu olabilir. Tek ya da birçok tümör odağı, tek ya da her iki gözde tanı anında görülebilir.

Tedavi ve Prognoz

Görmenin korunabilmesine göre her bir göz ayrı tedavi edilir. Tedavi seçimi intraoküler lezyonun yeri, boyutu ve lezyon sayısına göre yapılır. Günümüzde en güncel tedavi yaklaşımı intrarteriyel melfalan ve topotekan uygulamasıdır. Bu tedavi hem çok etkindir hem de sistemik kemoterapinin getireceği yan etkilerden kaçınmayı sağlar. Enükleasyonun kesin endikasyonları; görme kaybı, neovasküler glokom, göz muayenesinde

tümörün optik sinire doğru büyümesinin saptanmasıdır. Kriyoterapi, intravitreal kemoterapi uygulamaları lokal tümör kontrolünde kullanılabilecek diğer seçeneklerdir. Metastatik hastalığı olanlara kemoterapi verilir. Retina ile sınırlı hastalığı olan çocuklarda (unilateral ya da bilateral olması farketmez) prognoz çok iyidir, 5 yıllık sağ kalım oranı %90'dan fazladır. Mortalite optik sinir tutulumu, tümörün orbitaya uzanımı, masif koroid tutulumu ile direk ilişkilidir. Lamina kribroza yanında optik sinir tutulumu olan hastalık durumunda, yoğun kemoterapi ve otolog KİT ile uzun dönem sağ kalım sağlanmasına rağmen 5 yıllık sağ kalım sadece %40 oranındadır.

Retinoblastomda erken tanı ile yaşamın kurtarılmasının yanı sıra görmeyi de ciddi oranda korumak mümkün olduğundan ailelerin fotoğraf çekildiğinde göz bebeğinin beyaz görülmesi, birinci basamak pratisyen hekim, aile hekimi ve çocuk hekimlerinin bebeklik döneminde göz muayeneleri önemlidir.

Germline mutasyonu olan (kalıtsal form) hastaların ikinci tümör geliştirme riski belirgin olarak yüksektir. Bu tür tümörlerde osteosarkom %40 oranında görülür.

Wilms tümörü

Epidemiyolojisi

Böbrek tümörlerin çocuk tümörlerinin %5 kadarını oluştururlar. 2018 yılında IARC verilerine göre Dünya'da 14,871 böbrek tümörü vakası görülmüştür. Erkek ve kızlarda sıklığı benzerdir. En sık 3-4 yaşlarda görülür. Vakaların %75'i 1-5 yaşlar arasındadır. Çocuklarda en sık görülen böbrek tümörü Nefroblastoma (Wilms tümörü) olup, daha az görülenleri böbreğin berrak hücreli sarkomu, malign rabdoid tümörü ve renal hücreli karsinomdur. Yeni doğan döneminde 3 aya kadar olan bebeklerde görülen benign, konjenital mezoblastik nefromadır.

Etyoloji ve risk faktörleri

Genetik etyolojinin bilindiği embriyonik tümörlerdir. 11 no'lu kromozomdaki tümör supressor genin delesyonu ile hastalığın ortaya çıktığı bilinir. WAGR sendromu, genitoüriner anomaliler, psödohermafroditizm, Drash sendromu, konjenital aniridia (11p13 delesyonu), konjenital hemihipertrofi bilinen assosiye anomalilerdir. Genellikle sporadiktir. %1'i ailevidir.

Belirti ve bulgular

Karın şişliği ve karında kitle saptanması (anne veya doktor tarafından) farkedilirler. Sistemik belirtileri nöroblastom kadar belirgin değildir. Hematüri, hipertansiyon sık görülmesi de tanıyı destekler. Ayırıcı tanıda nöroblastoma, karında kitle yapan diğer benign ve malign nedenler düşünülmelidir.

Tanı

Standard kan tetkiklerine ek olarak, ultrasonografi ve abdominal/torakal tomografilerle primer tümörün durumu, metastazların varlığı araştırılır. İdrar tetkiki ve kan basıncı unutulmamalıdır. Klinik radyolojik değerlendirmeyi takiben erken evre ve böbrek tümörü düşünülüyorsa tanı ve tedavi amaçlı nefrektomi ve tümör rezeksiyonu yapılır. Evrelendirmede Wilms tümörü evrelendirmesi kullanılır. Evre I,2,3,4 ve bilateral böbrek tutulumu varsa evre 5 olarak adlandırılır. Karaciğer, kemik, akciğer metastazlarının olup olmadığı dikkatle incelenir. Bebeklerde Hemihipertrofi, aniridi, Beckwith Wiedeman sendromu varlığında, 6 yaşına kadar 3 ayda bir muayene 6 ayda USG ile Wilms tümörü gelişimi açısından yakın takip edilirler.

Tedavi ve prognoz

Klinik radyolojik değerlendirmeyi takiben erken evre ve böbrek tümörü düşünülüyorsa tanı ve tedavi amaçlı nefrektomi ve tümör rezeksiyonu yapılır. Büyük tümörlerde cerrahi riskli ise tümörün preoperatif kemoterapi ile 4-12 hafta arası kemoterapi ile küçültülmesi ve sonrasında cerrahi uygulanır. Cerrahide nefrektomi ve tümör rezeksiyonu yapılır. İleri evre ve metastatik hastalıklarda radyoterapi de kullanılır. Evre, anaplazi varlığı, blastemal alt tipler yüksek riskli gruplardır. Tedavide standart, intermediate ve yüksek risk gruplarmaları yapılır ona göre tedavi tercihleri yapılır. Tedavi başarıları erken evrelerde %90-%100; ileri evrelerde bile %90'lar civarındadır. Bu açıdan bu hastaların deneyimli merkezlere bir an önce gönderilmesi son derece önemlidir.

Primer Karaciğer tümörleri

Epidemiyolojisi

Çocukluk çağında karaciğer tümörleri nadir görülürler. %80'ini hepatoblastom, %15-20 kadarını hepatosellüler karsinom, %5'inden azını da diğer nadir karaciğer tümörleri (rabdoid tümör, sarkomlar, benign tümörler) oluşturmaktadır. Karaciğer tümörleri gerek Dünya genelini yansıtan IARC serisinde, gerekse Türkiye'den Sağlık bakanlığı ve TPOG/TPHD verilerinde tüm çocukluk çağı kanserlerinin %1.7 kaadarını oluşturmaktadır. 2018 yılında Dünya'da 4578 vaka bildirilmiştir. Hepatoblastom bebekler ve oyun çağı çocuklarında, hepatosellüler karsinom ise okul çağı çocuklar ve ergenlerde daha sık görülmektedir.

Etyoloji ve risk faktörleri

Hepatoblastoma'nın sebebi bilinmemektedir. Fötal alkol sendromu, hemihipertrofi, Beckwith-Wiedeman sendromu, Li-Fraumeni sendromu, glukojen depo hastalıkları, familial adenomatöz polip, trizomi 18 ile assosiasyonları bilinmektedir. Hepatosellüler karsinom'da da yine, glukojen depo hastalıkları, familial adenomatöz polip, hereditör tirozinemi, nörofibromatosis, ataksi telangiektazi, Fanconi anemisi, hepatit B ve C, konjenital karaciğer hastalıkları ile ilişkilidir.

Belirti ve bulgular

Hepatoblastomlar çoğunluklar karın sağ üst kadranda asemptomatik kitle ile gelirler. Bazen halsizlik, ateş, ağrı, iştah eksikliği ve kilo kaybı da olur. Assosiye hastalıkların belirtileri de görülür. Hepatosellüler karsinomlar ise yine sağ üst kadranda kitle ile gelirken sistemik belirti ve bulgular daha belirgindir. Karın şişliği, asit, ileri evrelerde yaygınlığa bağlı belirti ve bulgular görülür.

Tanı

Karın şişliği ve sağ üst kadranda kitle ile gelen vakalarda karaciğer tümörleri akılda tutulmalıdır. Birlikte görülen hastalıklara, hastalığın yaygınlığına bağlı görülen belirti ve bulgulara dikkat edilir.

Tam kan sayımı, biyokimya analizi, AFP ölçümü, hepatit markerları, USG, yerleşime göre BT, MR tetkikleri planlanır. Tanı biyopsi ile konur.

Evrelendirmede karaciğer sektör ve loplaraının tutulumunun, damar tutulumlarını, komşuluk ve uzak metastazların varlığını dikkate alan SIOP PRE-TEXT evrelendirmesi kullanılır. Özellikle Akciğer metastazlarının varlığı da araştırılmalıdır. Ayırıcı tanıda karaciğeri büyüten tümör dışı nedenler, karaciğerin diğer benign ve malign tümörler düşünülmelidir.

Tedavi ve prognoz

Klinik radyolojik olarak şüphelenilen vakalarda tru cut biyopsi ile tanı konulan vakalarda çok erken yakalanan vakalarda primer cerrahi rezeksiyon yapılabilir, ancak çoğu vaka büyük ya da yaygın hastalıkla geldiğinden önce kemoterapi ile tümör küçültülmeli ve sonrasında cerrahi planlanmalıdır. Rezeksiyonun mümkün olmadığı, metastatik olmayan hastalıklarda karaciğer nakli kullanılmaktadır. Kemoterapi de evre ve risk gruplarına göre SIOP grubu PLADO tabanlı protokolleri kullanırken, COG grubu yüksek riskli vakalarda 5-FU'da eklemektedir. Genel yaşam hepatoblastomlarda %60-70'ler, hepatosellüler karsinomlarda %25-20'ler civarındadır.

Kemik Tümörleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kansere Araştırmaların Ajansının (IARC) 2018 verilerine göre 2018 yılında Dünya'da 11597 kemik tümörü vakası bildirilmiş olup, tüm çocuk kanser vakalarının %4,18 'ini oluşturur. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 650-700 çocuk yeni tanı almaktadır. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2009-2019 verilerine göre ülkemizde tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6,8'ini, Sağlık Bakanlığı 2016 yılı verilerine göre %5,3'ünü oluşturmaktadır.

Osteosarkom

Epidemiyolojisi

Osteosarkom, vakaların %60'ını oluşturur ve çoğunlukla adolesanlarda ve genç erişkinlerde görülür. Uzun kemiklerin metafizleri daha fazla etkilenmektedir. %40'tan fazla

vakada distal femur tutulumu ve azalan sıklıkta proksimal tibia, proksimal humerus, orta ve proksimal femur tutulumu belirtilmiştir. Erkeklerde daha sık görülür.

Etyoloji ve risk faktörleri

Adolesanlardaki pik zamanı ile büyüme patlamasının aynı zamanda izlenmesi, hızlı kemik büyümesi ve malign dönüşüm ile açıklanmaktadır. Radyoterapi almış olanlarda daha sık görülür ayrıca alkileyici kemoterötik almış olanlarda da daha sık görülmektedir. Paget hastalığı, fibröz displazi ve kronik osteomyelit de osteosarkom riskini artırmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda osteosarkomlu hastaların %18'inde altta yatan genetik bir mutasyon saptanmıştır. Bunların çoğu RB1 geni (retinoblastom ile ilişkili) ya da TP53 (Li Fraumeni sendromu ile ilişkili) geninde saptanmıştır.

Belirti ve bulgular

Hastalar tutulan bölgede yumuşak doku kitlesinin eşlik ettiği veya etmediği ağrı ile başvurur. Belirtiler çoğunlukla birkaç ay öncesinden başlar. Sistemik semptomlar (ateş, kilo kaybı) nadirdir. Laboratuvarında ALP ve LDH seviyelerinde yükselme olabilir.

Tanı

Radyolojik olarak normal trabeküler kemik yapısı yerine sınırları belli olmayan ve etrafa yayılım gösteren kemik yıkımı görülür. Bu duruma ek olarak periosteal yeni kemik oluşumu ve kemik korteksinin kalkması ile Codman üçgeni görünümü de izlenebilir. Yumuşak dokuda ‘‘radyal ya sunburst ‘‘ görünümünde kalsifikasyon odakları sıklıkla eşlik eder. En sık metastaz görülen yer akciğerler (yeni tanı hastaların \leq %20) ve diğer kemiklerdir (%10). Metastatik hastalık taraması için toraks BT ve kemik taraması yapılması esastır. PET-BT tedavi cevabını değerlendirmede kullanılabilir. Radyolojik görüntülerin karakteristik bulgusu dışında tanı koymak için doku örneklenmesi gerekir. Biyopsi yapılan yerin seçimi kritik önem arzeder, nihai cerrahi operasyonu yapacak cerrahın biyopsi alma işlemini yapması gerekmektedir.

Tedavi ve Prognoz

Kemoterapi çoğunlukla cerrahi öncesi (neoadjuvan kemoterapi) başlanır. Bu şekilde mikrometastatik hastalığın kontrolü ve tümörün küçültülmesi hedeflenir. Cerrahi öncesi

kemoterapi ile kemoterapiye histolojik cevabın ayrıntılı değerlendirmesi de sağlanır. Histolojik cevap kötü olması (>%10 canlı tümör doku) kötü prognostik faktördür. Osteosarkomda etkinliği gösterilen ilaçlar; doksorubisin, sisplatin, yüksek doz metotreksat, ifosfamid ve etoposiddir. Neoadjuvan kemoterapiye histolojik cevap klinik gidişle ilgili en iyi yol gösterici belirteçtir. %90 veya üzeri tümör nekrozu içeren lokalize hastalıkta uzun dönemde %70-75 hastalıksız sağ kalım beklenir. Diğer olumlu prognostik faktörler; distal iskelet lezyonları, semptomların uzun süredir olması, yaşı 20'nin üstünde olması, cinsiyetin kız olması, diploide yakın tümör DNA indeksinin olması. Tanı esnasında metastatik hastalık olması veya multifokal kemik lezyonları kötü prognostik faktörlerdir

Ewing Sarkom

Epidemiyolojisi

Ewing sarkom ikinci en sık görülen kemikten köken alan malign tümördür, oyun çocuğundan genç erişkine kadar olan her yaşta görülebilir. Erkeklerde daha sıktır.

Ewing sarkom primer kemik tümörlerinin sadece %30'unu oluşturur, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 200'den az yeni vaka görülür. Genellikle kemiğin tümörü olarak görülse de primer olarak yumuşak dokudan da kaynaklanabilir. (Ektraosseoz Ewing sarkoma veya periferik nöroektodermal tümör-PNET).

Etyoloji ve risk faktörleri

Ewing sarkomlu küçük bir hasta grubunda TP53 geni, RET geni, ya da PMS2 geninde mutasyon gösterilmiştir. Ayrıca Ewing sarkomun fıtığı (özellikle umbilikal fıtık) olan çocuklarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir ancak bunun nedeni bilinmemektedir.

Belirti ve bulgular

Tutulan bölgede yumuşak doku şişliğinin veya kızarıklığın eşlik ettiği veya etmediği ağrı genel başvuru semptomudur. Semptomlar çoğunlukla birkaç ay öncesinden başlar. Tümör ilişkili olarak ateş, kilo kaybı görülebilir.

Tanı

Ewing sarkomun radyolojik görüntüsü, uzun kemiklerin diyafizlerinde görülmesine rağmen osteosarkom ile karışır. Tanıda %25 hastada metastatik hastalığa rastlanır. Akciğer (%38), kemik (özellikle omurgalar) (%31) ve kemik iliği (%11) en sık metastaz bölgeleridir. Toraks BT, kemik taraması ve bilateral kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi evreleme için yapılması gereklidir. PET-BT tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabilir. Tanı koymak için biyopsi yapılmalıdır. Sitogenetik olarak t(11;22) varlığı Ewing sarkom ve PNET ile uyumludur ve %85- 90 tümörde izlenir. Bu tümörler *c-myc* protoonkogeni eksprese eder.

Tedavi ve Prognoz

Tedavi genellikle biyopsiden sonra kemoterapi verilmesi ile başlanır. Lokal kontrol, cerrahi ve radyoterapi ile ya da her ikiside kullanılarak sağlanabilir. Ewing sarkomunun tedavisinde daktinomisin, vinkristin, doksorubusin, siklofosamid, etoposid ve ifosfamid ilaçlarının kullanıldığı kombine tedaviler kullanılır. Küçük lokalize primer tümörü olan hastaların uzun dönemde %70-75 oranında hastalıksız sağkalım beklenmektedir. Metastatik hastalıkta sağkalım beklentisi kötüdür. Yüksek riskli hastalıkta otolog hematopoetik kök hücre nakli tedavinin bir parçası olarak kullanılabilir.

Yumuşak doku Tümörleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kansere Araştırmaların Ajansının (IARC) 2018 verilerine göre 2018 yılında Dünya’da 17327 yumuşak doku sarkomu vakası bildirilmiş olup, tüm çocuk kanser vakalarının %9,1’ünü oluşturur. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2009-2019 verilerine göre ülkemizde tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6,9’ini, Sağlık Bakanlığı 2016 yılı verilerine göre %6,1’ünü oluşturmaktadır. En sık görülen yumuşak doku sarkomu rabdomyosarkomdur, diğer yumuşak doku sarkomları arasında sinoviyal sarkom, fibrosarkom ve malign fibröz histiyositom sayılabilir.

Rabdomyosarkom

Epidemiyolojisi

Rabdomyosarkom çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku sarkomudur ve çocuklarda görülen solid tümörlerin %10'unu oluşturur. En sık görüldüğü yaş aralığı 2-5 yaş arasındır. Hastaların yüzde 70'inde tanı 10 yaşından önce konur. İkinci daha sık görüldüğü yaş grubu adölesan yaş olup ekstremitelerde tümör görülür. Erkeklerde kızlardan daha fazla görülür.

Etyoloji ve risk faktörleri

Rabdomyosarkomun patogenezi bilinmemesine rağmen genetik yatkınlığı tanımlanan nadir vakalar mevcuttur. Li-Fraumeni sendromunda görülme riski artar. Alveolar rabdomyosarkomda iki karakteristik kromozomal translokasyon [$t(2;13)$ ve $t(1;13)$] tanımlanmıştır. $t(1;13)$ metastatik alveolar rabdomyosarkomda iyi prognoz göstergesidir, buna karşın $t(2;13)$ ile kötü gidiş beklenmektedir.

Belirti ve bulgular

Rabdomyosarkomun başlangıç belirti ve bulguları tümörün yerleştiği yere göre değişir. Örneğin, orbital rabdomyosarkomlu bir hasta propitozis ile gelirken, mesane rabdomyosarkomu olan bir hasta hematüri, pelvik kitle ve üriner sistem basısına bağlı glob ile başvurabilir.

Tanı

Düz radyografi ve BT ve /veya MR primer tümörün uzanımını ve lokal lenf nodu tutulumunu göstermek için kullanılmalıdır. En sık metastaz görülen akciğerlerde, pumoner metastaz olup olmadığını göstermek için toraks BT yapılmalıdır. Kemik metastazını göstermek için kemik taraması yapılır. Bilateral kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu kemik iliği tutulumunu dışlamada kullanılır. Özel durumlarda bunların dışında da tetkikler yapılabilir. Örneğin, parameningeal primer tümörlerde lomber ponksiyon ile SSS tutulumu açısından değerlendirme yapılabilir.

Rabdomyosarkom vücudun herhangi bir yerinde görülebilir.

Rabdomyosarkom patolojik özelliklerine göre alt gruplara ayrılır; embriyonal (%60-80), botroid tip embriyonel rabdomyosarkomun bir alt grubudur, alveolar (~%15-20), undiferansiye sarkom (%8), pleomorfik (%1) erişkinlerde görülür ve diğerleri (%11). Bu alt tiplerin hepsi kendine özgü tutulum alanlarına sahiptir ve değişik metastatik potansiyelleri ve klinik seyirleri mevcuttur

Tedavi ve Prognoz

Rabdomyosarkomun optimum yönetim ve tedavisi karışıktır ve kombine tedavi modalitelerini kullanmayı gerektirir. Uygun olduğunda da tümör çıkarılmalıdır, fakat bu tümörün yerleşimi ve köken aldığı bölge nedeniyle çoğunlukla mümkün olmayabilir. Radyoterapi lokal tümörün hem mikroskobik hem de gros hastalık kalıntısının kontrolü için kullanılır. Lokalize tamamen çıkarılan tümör dışında tüm hastalarda uygulanır. Tanı anında tamamı çıkarılan dahil tüm rabdomyosarkomlar için kemoterapi kullanılır. Primer tümör lokalizasyonu, grup, tümör lenf nodu metastazı sınıflaması ile evreleme yapılır ve hangi rejimin ne kadar süre verileceği belirlenir. Vinkristin, daktinomisin ve siklofosfamid rabdomyosarkomun tedavisinde en etkin ilaçlar olarak gösterilmiştir. Tanı anından itibaren uzun dönemde hastalıksız sağ kalımı etkileyen faktörler; hastanın yaşı, tümörün tanı esnasındaki yayılımı, primer tümörün yeri, patolojik alt tip, tedaviye cevaptır. Tanı esnasında lokalize hastalığı olan çocuklar %70-75 üç yıllık hastalıksız sağ kalım hızına sahipken, metastatik hastalığı olanlarda daha kötü durum söz konusudur (üç yıllık hastalıksız sağ kalım %39).

Germ Hücreli Tümörler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kansere Araştırmaların Ajansının (IARC) 2018 verilerine göre 2018 yılında Dünya’da 10230 germ hücreli tümör vakası bildirilmiş olup, tüm çocuk kanser vakalarının %5,3’ünü oluşturur. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2009-2019 verilerine göre ülkemizde tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6,6’sını, Sağlık Bakanlığı 2016 yılı verilerine göre %2,1’ini oluşturmaktadır.

Epidemiyolojisi

Çocuklarda malign gonadal tümörlerin çoğu germ hücreli tümörlerdir. Sakrokoksigeal tümörler en çok 1 yaş altı kızlarda görülür. Testiküler germ hücreli tümörler en çok 4 yaş altında ve puberteden sonra görülür. İnmemiş testis varlığında testiküler kanser riski artar.

Etyoloji ve risk faktörleri

Germ hücreli tümörler primordiyal germ hücrelerinden gelişir, farklı bölgelerinde benign ve malign kısımlar içerebilir. Germ hücreli tümörler histolojik olarak teratom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom gibi farklı tiplerden oluşur.

Belirti ve Bulgular

Germ hücreli tümörlerin kliniği yerleşim yerine bağlıdır. Ekstragonadal germ hücreli tümörler orta hatta beyinde suprasellar ve pineal bölgede mediastende orta hatta, abdomende retroperitoneal ve sakrokoksigeal bölgelerde yerleşebilir. AFP endodermal sinüs tümörlerinde artar, yaşamın ilk 8 ayında AFP normalden yüksek bulunur bu nedenle yüksekliği yaşa göre değerlendirilmelidir. β -HCG koryokarsinom ve germinomda artar.

Tanı

Germ hücreli tümörler kemosensitif ve radyosensitif olduğundan intrakraniyal germ hücreli tümörlerde tanı için biyopsi yeterlidir, diğer bölgelerde mümkünse total rezeksiyon önerilir. Tanı patoloji sonucu ve AFP, B-HCG değerleri ile konur.

Tedavi ve Prognoz

Intrakranial germ hücreli tümörler ifosfamid, platin, etoposid içeren rejimler ile tedavi edilir kemoterapi ve radyoterapiye çok iyi yanıt veririler, diğer bölgelerde cerrahi rezeksiyon sonrasında kemoterapi ve radyoterapi kullanılır, bleomisin, etoposid ve platinler en çok tercih edilen ajanlardır. Kür oranları %90'ların üzerindedir. Total eksizyonu mümkün olmayan vakalarda prognoz daha kötüdür.

Diğer tümörler

Zaten nadir olan çocukluk çağı kanserlerinin alt grupları arasında çocuklarda çok daha nadir görülen tümörlerde bulunmaktadır. Başlıcaları adrenokortikal karsinom, tiroid karsinomu, nazofaringeal karsinom, malign melanom, deri kanserleri, nadir görülen karsinomlar, pulmoner blastom gibi tümörler çocukluğu çağının nadir tümörlerine örnek olarak verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Philip A. Pizzo MD, David G. Poplack MD, Principles and Practice of Pediatric Oncology, ed 7, Wolters Kluwer, 2016
2. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, et al, editors: nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, ed 6, Philadelphia, 2003, Saunders.
3. Robert M. Kliegman & Joseph St. Geme , Nelson Textbook of Pediatrics, International Edition, ed 21, Elsevier, 2019
4. Buhtoiarov IN. Pediatric Lymphoma Pediatrics in Review 2017; 38(9):410-423.
5. Kara F, Kesinkılıç B (Eds) Türkiye Kanser İstatistikleri, 2016. Sağlık Bakanlığı, 2019
6. Atun R, Bhakta N, Avram Denburg A, et al. The Lancet Oncology Commission Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission Lancet Oncol 2020 21: e185-e224,2020
7. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. Lancet Oncol 2017; 18(6): Published Online April 11, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9)
8. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2019 (TPOG & TPHD). ASCO 2020 Annual meeting. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr e22513) DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e22513

BÖLÜM 3

BİRİNCİL KORUMA

3.1. GENEL BİLGİLER

Kanser ve kansere bağılı sağlık sorunları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erken ölümler nedeniyle kaybedilen yaşam yılları, verimliliğin düşmesi, hastalık ve tedavi ile ilgili maliyetler nedeniyle oluşan ekonomik yük, kanserin ve tedavisinin hayatta kalanların yaşam kalitesi üzerine uzun vadeli etkileri toplum düzeyinde olumsuz etkilere yol açmaktadır. Toplumlarda bireylerin beklenen yaşam süresi uzadıkça ve bununla ilişkili olarak kimi kanser türlerinin görülme sıklığı arttıkça kanserin halk sağlığı üzerindeki etkisi her geçen gün artmaya devam edecektir.

Kanser; insanlarda yerleşim yeri, morfoloji, moleküler özellikleri, klinik davranışı ve tedaviye verdiği yanıt ile farklılık gösteren, anormal hücre artmasına neden olan heterojen bir hastalık grubudur. İyi ve kötü huylu (benign ve malign) olarak sınıflandırılmaktadır. İyi huylu kanserler, baskın olarak normal özelliklere sahip lokal doku büyümeleri diye tanımlanabilir. Birçoğu hafif semptomlara neden olur ve cerrahi tedaviye uygundur. Beyin tümörü gibi basıya bağılı bulgulara yol açan ve ameliyatın kolayca yapılamadığı organlarda meydana geldiklerinde ya da hormon veya diğer maddeler salgıladıklarında (feokromasitoma gibi) ise sistemik etkileri nedeniyle ölümcül olabilirler. Malign neoplazmlar, normal dokuya göre yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile anormal hücrelerin progresif büyümesi ile karakterizedir. Malign tümörlerin özelliği, çevre dokuyu istila etme ve kan ve/veya lenfler yoluyla diğer organlara göç ve çoğalma yeteneğidir.

Kanserler fenotipik (reseptör, gen varlığı) ve genetik değişikliklere (gen mutasyonu vb) göre moleküler düzeyde farklılıklar gösterir. Son yıllarda karsinogenezisin moleküler ve hücresel mekanizmalarının anlaşılması alanında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

Uzun dönemde kanserler ile ilgili yapılan çalışmalar, sağlıklı bireylerde henüz klinik bulgu vermemiş kanserlerin erken tespiti için tarama yaklaşımlarının geliştirilmesi ve uygulamaların önemini haklı çıkarmaktadır. Kanser epidemiyolojisinin gelişimi, kanserin belirleyicilerinin tanımlanması ile olası nedenler ve olası önleyici stratejiler hakkında bilgi için temel oluşturmuştur. Epidemiyolojik çalışmalar ile kanserin gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin incelenmesi, kanser ile mücadelede büyük önem taşımaktadır. Yapılan analitik çalışmalar bazı malign neoplazmların etyolojisinde spesifik maruziyetlerin nedensel rolünü göstermiştir [1].

3.2.KANSERİN ETİYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ

3.2.1.Tütün Kullanımı

Tütün, dünya çapında insan kanserlerinin majör nedenlerinden birisidir [2].

Tütünle ilgili kanserler arasında; akciğer, burun boşluğu, larinks, ağız boşluğu, farinks, özefagus, mide, karaciğer, pankreas, kolorektal, yumurtalık, rahim, serviks, böbrek ve mesane kanserleri ile miyeloid lösemi bulunur.

IARC Monograf Programı tarafından tütün dumanında 70'in üzerinde kanserojen madde bulunduğu ve bunlardan 16'sının insanlarda kansere sebep olduğu (Grup 1) bildirilmektedir [3].

3.2.2.Beslenme ve Obezite

Son yıllarda önemli araştırmalar yürütülmekle birlikte beslenme faktörünün insanda kansere neden olma veya kansere karşı korunmadaki kesin rolü büyük ölçüde belirsizdir. Ancak, aflatoksine maruz kalma ile karaciğer kanseri riskinin arttığına dair yeterli kanıt bulunmaktadır. Beslenme ve kanser üzerine yapılan bir metaanalize göre, işlenmiş etin yanı sıra yüksek miktarlardaki kırmızı et tüketiminin kolorektal kanser riskinde artışla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [4].

Ayrıca, kilo alımının özefagus (adenokarsinom), pankreas, kolorektum, menopoz sonrası meme kanseri, endometriyum ve böbrek kanseri riski ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [5].

3.2.3 Alkol Kullanımı

IARC tarafından, alkol içmenin grup 1 karsinojen olarak tanımlanması konusunda yeterli kanıt olduğu düşünülmektedir. Yüksek seviyelerde alkol kullanımı; ağız boşluğu, farinks, gırtlak, özofagus, karaciğer, pankreas, kolorektum ve kadın meme kanseri riskini artırmaktadır [6].

3.2.4.Enfeksiyon Etkenleri

Enfeksiyöz ajanlar, dünyada kanser riski açısından en önemli ikinci faktör olarak kabul edilmektedir. Dokuz enfeksiyöz ajan grup 1 kanserojen (yüzde 8,1) olarak sınıflandırılmıştır. Bunlardan 6'sının belirli insan kanseri türleri ile ilişkisi saptanmıştır: Epstein–Barr Virus (EBV) nazofaringeal kanser, Hodgkin Lenfoma ve Non-Hodgkin

Lenfoma için; Human Papilloma Virus (HPV) anogenital kanser, ağız ve orofarengeal kanserler için; Hepatitis B Virus (HBV) ve Hepatitis C Virus (HCV) karaciğer kanseri için; Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Non-Hodgkin Lenfoma ve Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Non-Hodgkin Lenfoma; Helikobakter Piloni mide kanseri için; Schistosoma Haematobium paraziti mesane kanseri için ve Opisthorchis Viverrini karaciğer kanseri için risk oluşturmaktadır [7].

3.2.5.Mesleki Riskler ve Hava Kirliliği

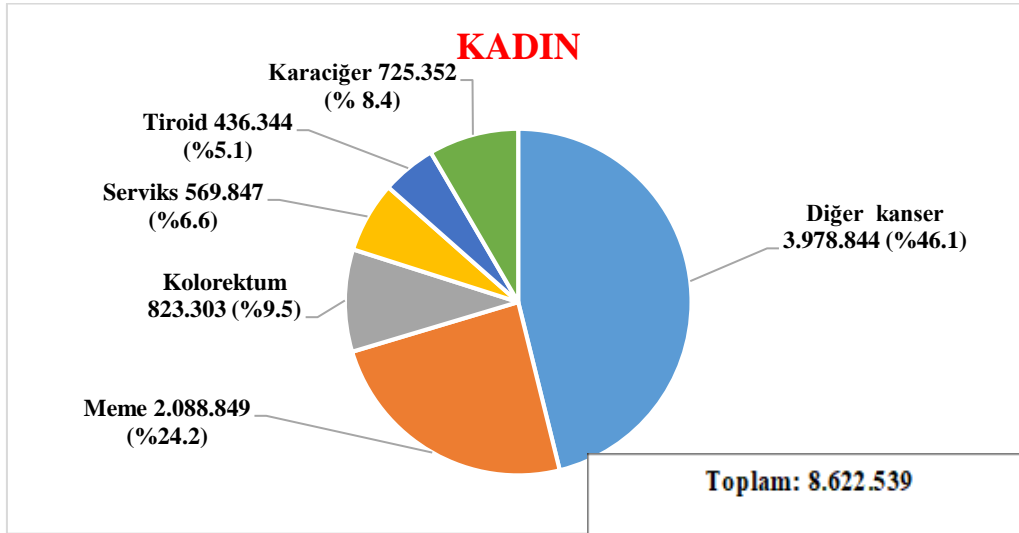
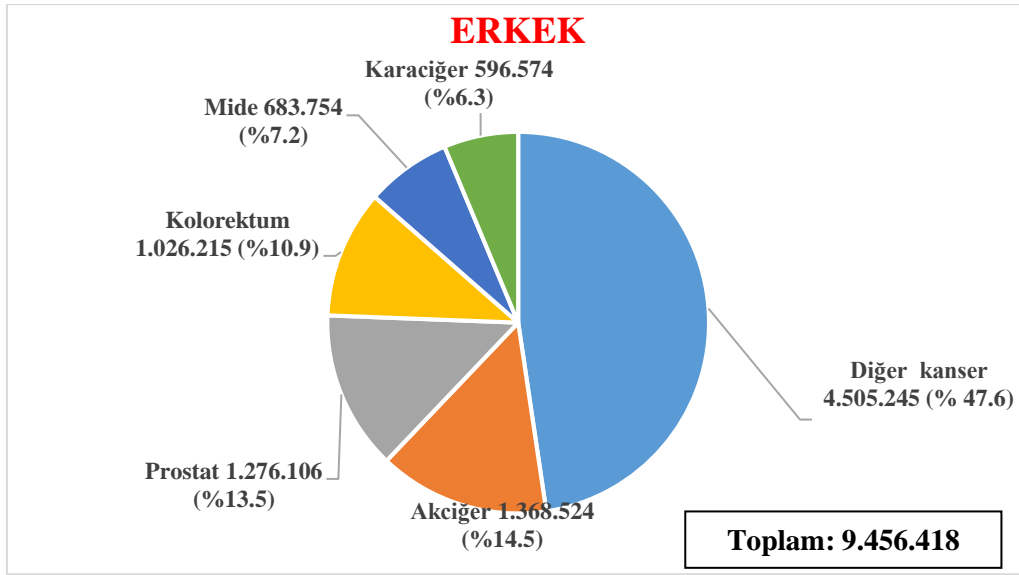
Günümüzde asbest, arsenik ve silika gibi kanserojenlere maruz kalma hala yaygın olarak görülmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde mesleğe atfedilen küresel kanser yükü tahminleri yüzde 2-3 oranındadır [8].

3.2.6.İyonize ve Non-iyonize Radyasyon

İyonize radyasyonun yüksek gelirli ülkelerde kanser sebepleri içerisindeki payı yüzde 3–5 kadardır [8]. Bu türden radyasyona maruziyete bağlı olarak; akut lenfositik lösemi, akut ve kronik miyeloid lösemi ve meme, akciğer, kemik, beyin ve tiroid kanserleri oluşabilmektedir [9].

3.2.7.Küresel Kanser Yüğü

Dünya genelinde 2018 yılı içerisinde yaklaşık 18 milyon 78 bin kişi yeni kanser tanısı almıştır. Yine aynı yıl kansere bağlı yaklaşık 9 milyon 550 bin ölüm gerçekleşmiştir (5 milyon 385 bin erkek ve 4 milyon 169 kadın olmak üzere). Erkeklerde en sık izlenen kanserler akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanserleri şeklinde sıralanırken kadınlarda bu sıralama meme, kolorektal, akciğer, serviks ve tiroid kanserleri şeklinde idi [10]. 2018 yılı dünya geneli erkek ve kadınlarda yeni tanı almış kanser türleri dağılımı Şekil 1’de gösterilmektedir [11].



Şekil 1. 2018 Yılı Dünya Geneli Erkek Ve Kadınlarda Yeni Tanı Almış Kanser Türleri Vaka Sayıları (Tüm Yaş Grupları)

3.2.8.Birincil ve İkincil Koruma

Birincil Koruma

Malign neoplazmların oluşumunda rol alan birçok belirleyici (UV radyasyonu, iyonlaştırıcı radyasyon, tütün ve alkol tüketimi, obezite, bazı virüs ve parazitler, bazı kimyasallara maruziyet vb) birincil koruma yani hastalığın oluşmadan önlenmesi için yeterince iyi tanımlanmıştır. Yapılan çok sayıda çalışmanın da gösterdiği gibi bazı ajanlara maruziyetin azaltılması, hatta tamamen ortadan kaldırılması ile kanserlerin görülme sıklığını büyük oranda düşürmek mümkündür.

Günümüzde kanserden korunma stratejileri, yoğun bir çevre ve yaşam tarzı yaklaşımı yerine halk sağlığı müdahaleleri ile bireysel odaklı bir modele dönüşmüş; önleme, erken tanı ve tedavideki gelişmelerle kanser ile mücadele daha büyük bir güç kazanmıştır.

İkincil Koruma

Birçok kanserin birincil koruma ile önlenmesinin hala kısıtlı olduğu göz önüne alınarak ve birçok kanserin erken dönemde tanınmasının prognozunun da o kadar iyi olduğu gerçeğine dayanarak erken tanı yöntemleri bizlere önemli bir seçenek sunmaktadır. Elbette bu durum hastalık için etkili bir tedavinin var olduğu ve kanserin kliniğinin bulunduğu hallerde söz konusudur.

Bir tarama programının uygulanabilmesi için bir dizi şartın karşılanması gerekmektedir. Her şeyden önce, hasta ve sağlam bireyleri doğru şekilde tanımlayacak bir tarama testi olmalıdır. Başka bir deyişle, hem hassasiyeti (sensitivity) hem de özgüllüğü (specificity) yüksek olmalı, yüzde 100'e yaklaşmalıdır. Yüksek duyarlılık önemli olmakla birlikte, tarama amacının mümkünse toplumdaki saptanabilir klinik öncesi evre tüm kanser vakalarını toplamak olduğu düşünülürse, baskın rol oynayan özelliği özgüllük özelliğidir. Başka bir deyişle, teşhis çalışmasında gerçek bir kanser olduğu ortaya çıkan her vaka için (yüzde 100 duyarlılık varsayılarak) yanlış olarak tanımlanmış ve sonuçta kanser olmadığı tespit edilen 5-50 vaka olacaktır. Çok yüksek psikolojik ve ekonomik maliyetler nedeniyle bu durumun kabul edilemez olduğu kanıtlanmaktadır. Daha iyi test veya test kombinasyonları geliştirerek ya da belirli bir testin pozitiflik kriterini değiştirerek spesifiteyi-özgüllük (bu durumda sensitivite-duyarlılık azalır) arttırmak bu durumlarda bir çözüm olabilir. Buna ek olarak, gerçek pozitiflerin sayısını artırmak için nispeten yüksek prevalanslı kanserler (“yüksek riskli” gruplar) seçilebilir. Hangi gruplar üzerinde hangi tarama programları uygulanırsa uygulansın tarama programı için testin güvenli, kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilir olması ve toplum tarafından geniş anlamda kabul edilebilir olması da gereklidir. Kanser tarama testinin ucuz olması bir diğer gerekliliktir. Ancak, ucuz veya değil, bir kanser vakasını veya ölümü önlemenin farklı yolları maliyet etkinlik analizleri ile daha iyi değerlendirilmelidir [12].

Sonuç

Kanserler, karmaşık dağılımları ve farklı etiyolojik nedenleri olan çeşitli hastalıklardan oluşan bir hastalık grubudur. Kanserlerin nedenleri hakkındaki bilgi ve kontrol stratejilerinin geliştirilmesi, bunların önlenmesi için aşağıda yer alan “Kansere Karşı Avrupa Kodu” öneri listesi [13] gibi listelerin hazırlanmasına yol açmıştır.

Kansere Karşı Avrupa Kodu

Kanser riskinizi azaltmanın 12 yolu:

1. Sigara içmeyin. Hiçbir bir tütün ürününü kullanmayın.
2. Evinizde sigara içmeyin. Tütünsüz işyeri politikalarını destekleyin.
3. Sağlıklı vücut kilosunda olmak için harekete geçin.
4. Günlük yaşamda fiziksel olarak aktif olun. Oturarak geçirdiğiniz zamanı sınırlandırın.
5. Sağlıklı beslenin:
 - Tahıl, bakliyat, sebze ve meyveyi bol tüketin.
 - Yüksek kalorili yiyecekleri (yüksek şekerli ve yağlı yiyecekler) sınırlandırın, şekerli içeceklerden kaçınin.
 - İşlenmiş et ürünlerinden uzak durun, kırmızı eti sınırlı tüketin, çok tuzlu yiyeceklerden uzak durun.
6. Eğer alkol kullanıyorsanız, kullanımınızı sınırlandırın. Kanserden korunmak için alkol kullanmamalısınız.
7. Özellikle çocukları aşırı güneşten uzak tutun. Güneş koruyucu kullanın. Solaryum kullanmayın.
8. İşyerlerinde sağlık ve güvenlik kurallarına uyarak kansere yol açan maddelerden kendinizi koruyun.
9. Evinizde yüksek radon seviyelerinden kaynaklı radyasyona maruz kalmadığınızdan emin olun. Yüksek radon seviyesini düşürmek için önlemler alın.
10. Kadınlar için:
 - Emzirmek annenin kanser riskini azaltmaktadır. Bebeğinizi emzirin.
 - Hormon tedavileri kanser riskini arttırmaktadır. Hormon kullanımını sınırlandırın.
11. Çocuklarınızın aşılarını yaptırın:

- Hepatit B aşısı (yenidoğanlarda).
- İnsan papillomavirus aşısı (HPV) (kızlarda).

12. Ulusal Kanser Tarama Programları kapsamında taramalarınızı yaptırın:

- Bağırsak kanseri (erkek ve kadınlarda)
- Meme kanseri (kadınlarda)
- Rahim ağzı kanseri (serviks kanseri) (kadınlarda).

Kanser kontrolü için geliştirilecek kapsamlı politikalar ile kanserlerin büyük bir kısmı önlenmektedir. En büyük fayda ise tütün kontrolü programları uygulanan ülkelerde akciğer kanserini önlemede en maliyet etkin müdahaleyi oluşturmaktadır.

Kanserler önümüzdeki yüzyılda da insanoğlu için önde gelen ölüm sebepleri içerisinde yer alacaktır. Etkili terapötik yaklaşımlar geliştirmek için kamusal ve özel alanlarda önemli çabalar sarf edilmektedir. Özellikle sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde bilinen kanser nedenlerinin önlenmesi, kanserin sonuçlarını azaltmada en önemli yaklaşım olmaya devam etmektedir. Tütün ve dumansız tütün ürünlerinin kontrolü, alkol alımında sınırlama, aşırı kilo ve obezitenin azaltılması, fiziksel aktivitenin artırılması, güneşin zararlı ışınlarına maruz kalmanın önlenmesi, mesleki kanserojenlerin kontrolü ve kanserojen enfeksiyöz ajanlara karşı aşılama uygulamaları kanser ile mücadelede temel yaklaşımlardır.

3.3.KANSER TARAMALARINDA ÜLKE ÖRNEKLERİ

ABD: Ulusal düzeyde hiçbir kanser taraması ücretsiz olarak sunulmamaktadır. Ulusal Kanser Enstitüsü;

1. PAP smear testi (21-65 yaş arası 2 yılda 1)
2. Gaitada gizli kan testi (50 yaş ve üzeri yılda 1)
3. Kolonoskopi (50-75 yaş arasında 10 yılda 1)
4. Mamografi (40-74 yaş arası yılda 1) tarama önermektedir.

Düşük gelirli olanlar için hazırlanmış ‘Medicaid’ programı ise genelde tüm kanser taramalarını ücretsiz olarak kapsamaktadır.

Kanada da tarama testlerini ulusal düzeyde ücretsiz olarak sunmaktadır.

1. PAP smear testi (25-69 yaş arası 3 yılda 1)
2. Gaitada gizli kan testi (50-74 yaş arası 2 yılda 1)

3. Mamografi (50-74 yaş arası 2 ya da 3 yılda 1)

Hali hazırda Avustralya ulusal olarak koordine edilen tarama programları yürütmektedir.

1. Meme kanseri taraması için mamografi (50-74 arası 2 yılda 1 davet mektubu ile. 40-49 ve 74 yaş üstü de ücretsizdir fakat mektup yollanmamaktadır).
2. PAP smear (18-70 yaş arası 2 yılda 1)
3. Gaitada gizli kan testi (50-74 yaş arası 2 yılda 1).

Yeni Zelanda'da National Screening Unit (NSU) (Ulusal Takip Birimi) ulusal olarak yürütülen tarama programından sorumludur;

1. Meme kanseri
2. Serviks kanseri
3. Antenatal HIV

Birleşik Krallık: Ulusal tarama programı alanında uzman birçok kişi tarafından, tarama politikasının ve uygulanmasının tüm yönlerini yönetmesinden dolayı en iyi tarama sistemi olarak değerlendirilmektedir. Birleşik Krallık'ta yürütülen programlar;

1. Meme kanseri; 50 -70 yaş arası kadınlara 3 yılda 1
2. Serviks kanseri taraması:
 - a. 25 – 49 yaş arası kadınlara 3 yılda 1 ve
 - b. 49-64 yaş arası kadınlara 5 yılda 1 tüm Birleşik Krallık devletlerinde
3. Kolorektal kanser taraması; 60-74 yaş arası 2 yılda 1

İspanya'da NHS (National Health System) organizasyonu merkezi değildir. Bu nedenle 17 özerk bölgenin bölgesel sağlık sistemlerine dağıtılmış şekilde programlar yürütülmektedir.

Meme kanseri taraması, en eski programdır. Kolorektal kanser için, 2015'te oldukça etkili bir tarama programı uygulamasına geçilmiştir. Serviks kanseri tarama programı şu anda uygulanmakta; son 3 yılda test edilmemiş kadınlara davetiye göndererek tarama erişimindeki eşitsizlikleri azaltmayı amaçlamaktadır.

Avrupa Birliği

Avrupa Birliği 2003 yılından itibaren toplum tabanlı meme, serviks ve kolorektal kanser taramasının yapılmasını önermekte ve politikaların gerçekleştirilmesi için temel kriterleri belirlemektedir. O tarihten beri tüm AB lkeleri farklı uygulama modelleriyle de olsa tarama programlarını yürürlüğe koymuştur.

Meme kanseri (45-49 yaş arası 2 ya da 3 yılda 1, 50-69 2 yılda 1, 70-74 3 yılda 1)

- Bulgaristan, Hırvatistan ve Slovak Cumhuriyeti dışındaki tüm AB lkelerinin bir yasa veya resmi bir tavsiye ile zorunlu kılınan ulusal meme kanseri tarama politikası mevcuttur.
- Meme Kanseri Tarama programı Lüksemburg'da kamu tarafından desteklenmezken Portekiz'de kısmen kamu desteği ile yürütülmektedir. Geri kalan tüm diğer AB lkelerinde meme kanseri tarama programı kamu tarafından finanse edilmektedir.

Serviks Kanseri (lkeden ülkeye değişmekle birlikte 3-5 yıllık aralıklarla)

- Bulgaristan, Kıbrıs ve Lüksemburg dışındaki tüm ye Devletlerde, yasa veya resmi tavsiye ile zorunlu kılınan ulusal bir serviks kanseri tarama politikası bulunmaktadır.
- Diğer tüm ülkelerde, tarama testlerinin ücretsiz olarak yapıldığı, kamu tarafından finanse edilen nüfus temelli tarama programları vardır.

Kolorektal Kanseri (50-74 yaş arası 2 yılda 1)

- Bulgaristan, Romanya ve Slovakia Cumhuriyeti dışındaki tüm AB lkelerinde, yasa ile zorunlu kılınan bir kolorektal kanser tarama politikası veya resmi bir öneri söz konusudur.
- Program, kamu tarafından finanse edilmekte ve testler masrafları sağlık sigortası yoluyla geri denen Hırvatistan haricinde herkes için ücretsiz olarak sağlanmaktadır.

Mısır'da sadece mammografi ulusal düzeyde tarama programı olarak yürütülmektedir.

Çin'de ulusal düzeyde rutin olarak uygulanan herhangi bir kanser tarama programı bulunmamaktadır. Ancak, 2009'da başlatılarak 100 milyon kadına serviks kanseri taraması yapılan ve 30 milyondan fazla kadına meme kanseri taraması sağlayan programın 2022 yılına kadar tüm kadınların %80'ini kapsayacak şekilde genişletilmesi planlanmaktadır.

Hindistan hükümeti ise ülkenin meme ve serviks kanseri için ilk tarama programını 100 farklı bölgede yaşayan, 30 yaşından büyük kadınları kapsayacak şekilde 2016 yılında uygulamaya geçirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ligiou, P., Trichopoulos, D., and Adami, H.O. (2008). Concepts in cancer epidemiology and etiology. In H.O. Adami, D. Hunter, and D. Trichopoulos (eds.) Textbook of Cancer Epidemiology, pp.
2. International Agency for Research on Cancer (2004). IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Volume 83. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
3. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100E-6.pdf>
4. Chan, D. S., Lau, R., Aune, D., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., & Norat, T. (2011). Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. PloS one, 6(6), e20456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020456>
5. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (2007). Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: AICR.
6. Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., et al. (2007). Carcinogenicity of alcoholic beverages. The Lancet Oncology, 8, 292–3.
7. Parkin, D.M. (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. International Journal of Cancer, 118, 3030–44.
8. Doll, R. and Peto, R. (2005). Epidemiology of cancer. In D.A. Warell, T.M. Cox, and J.D. Firth (eds.) Oxford Textbook of Medicine (4th ed.), pp. 193–218. Oxford: Oxford University Press.
9. International Agency for Research on Cancer (2000). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 75. Ionizing Radiation, Part 1: X-radiation and Gamma-radiation, and Neutrons.
10. GLOBOCAN 2018; <https://gco.iarc.fr/today/home>.
11. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
12. Oxford Textbook of Global Public Health, 2015, Cancer Epidemiology, 923.
13. https://www.europeancancerleagues.org/wp-content/uploads/ecac_turkish.pdf

3.4.KORUMA STRATEJİLERİ

Kanser, son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de en önemli toplumsal sağlık problemlerinden biridir. Dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan kanserin 2030 yılına kadar hızla artarak birinci sıraya yerleşeceği öngörülmektedir [1]

3.4.1.Birincil Koruma

Kanser Risk Faktörleri

Kanser, diğer bulaşıcı olmayan hastalıklar gibi oluşma sebepleri arasında birçok faktörün yer aldığı bir hastalık grubudur. Bu nedenler arasında %5-10 genetik, %90-95 çevresel faktörler bulunmaktadır. Bu faktörlerden (tütün ve tütün ürünleri hariç) en önemlileri diyet-kilo-fizik aktivite bileşenlerinden oluşan, obeziteye neden olan yaşam tarzıdır. Birçok araştırmada obezitenin erkeklerde özofagus, kolon, böbrek, tiroid, karaciğer ve prostat kanseri, kadınlarda endometrium, özofagus, böbrek, over, safra kesesi, postmenapozal meme, pankreas ve tiroid kanseri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle obeziteyi önlemeye yönelik, yeterli ve dengeli beslenmeyi ve fiziksel aktiviteyi artırmaya yönelik çabalar arttığı takdirde, kilo kontrolünün sağlanması ile kanser sıklığı da azalacaktır [2].

Beslenme

Sağlıklı beslenme, vücudumuzu oluşturan hücrelerin doğru ve düzenli çalışabilmesi için gerekli olan makro ve mikro besin öğelerini (karbonhidrat, protein, yağ, vitamin, mineral ve su) yeterli ve dengeli miktarda almaktır. Bu besin öğelerinin eksik ya da dengesiz kullanılması birçok sağlık probleminin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Günümüzde beslenme alışkanlıkları hızla değişime uğramaktadır. Gıda güvenliği ile ilgili sorunlar ve kötü beslenme, ülkeden ülkeye ve hatta ülkelerin kendi içlerinde bile farklılıklar göstermektedir. İşlenmiş gıdalar daha kolay erişilebilir hale gelmekte ve geleneksel gıdalar ve yeme alışkanlıklarının yerini almaktadır [3]. Kentleşme, sanayileşme, çalışma standartları ve küreselleşmenin etkisi ile geleneksel yeme alışkanlıkları da değişmektedir. Yemek yemeye ayrılacak sürenin azalmasıyla hızlı hazır yemek kültürü ön plana çıkmıştır. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) raporunda dünya ülkelerinin hepsinde değişen seviyelerde yetersiz beslenme, aşırı beslenme ve/veya mikro besin eksikliklerinin mevcut olduğu belirtilmektedir.

Tüm kanserlerin yaklaşık 1/3'ünün oluşumunda beslenme alışkanlıkları yer almaktadır [4]. Kanser oluşumunda beslenme alışkanlıkları %35 ile en fazla etkili iken, besin katkı maddelerinin de %1 oranında etkili olduğunun saptandığı çalışmalar vardır [5] (Tablo 1).

| Kanser Oluşum Sebepleri | Oranı (%) |
|--------------------------------|------------------|
| Beslenmede yanlışlıklar | 35 |
| Sigara kullanımı | 30 |
| Enfeksiyon | 10 |
| Meslek Hastalıkları | 4 |
| Alkol Kullanımı | 3 |
| Çevre Kirliliği | 2 |
| Besin Katkı Maddeleri | 1 |
| İdiyopatik | 15 |

Tablo 1. Kanser Oluşum Sebepleri Ve Oranları

Normal koşullarda doğal diyet bileşenlerinin kanser başlatıcı etkileri bulunmamaktadır. Bununla birlikte gerek besinlerin bozulmasını engellemek için alınan bazı önlemler gerekse besinlerin pişirilme yöntemleri sonucunda kanser oluşturabilen bazı maddeler açığa çıkmaktadır. Özellikle tarımda zararlı organizmaları engellemek, kontrol altına almak ya da zararlarını azaltmak için kullanılan pestisitler ile kanser gelişimi arasında doğrudan net bir ilişki gösterilememiştir. Ancak özellikle tarım işçilerinde pestisit maruziyetine bağlı olduğu bilinen mesane ve kolon kanseri sıklığının yaklaşık 2 kat arttığına dair bulgular mevcuttur.

Katkı maddeleri genellikle besinlerin uzun süre bozulmadan kalmalarını sağlamak, işlenmiş ürünlerde raf ömrünü uzatmak amacıyla kullanılan maddelerdir. Kötü koşullarda saklanan besinlerde üreyebilecek zararlı mikroorganizmalar, bu maddelerin

yaratabileceğinden çok daha fazla hastalık riski taşımaktadır. Örneğin küf vb. mantarların üremesini engelleyen katkı maddeleri gerçekte kansere karşı bir koruma da sağlar. Eğer bu dönemde gerekli önlemler alınıp mantar ve küf ajanlarının çoğalması engellenmez ise üreyen bu organizmaların üreteceği aflatoksinin daha sonraki ambalajlama işlemlerinde ortadan kaldırılması mümkün olamamaktadır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'na göre potansiyel karsinojenler listesinde yer alan nitrat ve nitritler nitrozaminlere dönüştüğünde kanseri başlatabilmektedir. Özellikle kalın barsak kanseri riskini artırdığı düşünülen bu koruyucu maddelerin yasal olarak izin verilen dozlarında kanser riskini artırdığına dair bir veri bulunmamaktadır. Yasal olarak izin verilen dozlarda besinlere eklendiğinde midede ve yüksek ısılarda bu maddelerin kansere yola açabilecek nitrozamin konsantrasyonunun altında kalması gerekmektedir. Gıdalara eklenen renklendirici, aroma katan ve tatlandırıran katkı maddelerinin yasal olarak kullanılmasına izin verilen dozlarda kanser riskini artırdığını gösteren bir kanıt yoktur. Tatlandırııcılardan sakkarinin hayvanlarda çok yüksek dozlarda kullanıldığında kanser riskini artırdığı gösterilmiştir. İnsanlarda bu miktarlarda sakkarin tüketilmemektedir. Düşük dozlarda ve uzun süre kullanıldığında kanserojen etki gösterilememiştir. Ancak uzun süreli kullanımın kanser açısından güvenliği ile ilgili çalışmalar yeterli değildir.

Besinleri hazırlama ve saklama yöntemleri de gıda maddelerinde karsinojen maddelerin oluşması açısından büyük önem taşır. Odun ve kömür ateşinde ızgara, tütsüleme, tuzlayarak saklama yöntemleri ile hazırlanan gıda maddelerinde kanser başlatıcı maddelerin meydana gelme olasılığı son derece yüksektir. Gıdaların kızartılması veya yüksek ısıda (120°C'nin üzerinde) hazırlanması heterosiklik aminlerin meydana gelmesine neden olur. Bunların da başta özofagus kanserleri olmak üzere bazı kanser türlerini artırdığına ilişkin epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle nişastalı yiyeceklerin (patates cipsleri vb) yüksek ısıda (kızartma dahil) hazırlanması akrilamid oluşumuna neden olur. Akrilamid kansere neden olan bir kimyasaldır, ancak toplumlarda yiyeceklerde oluşan akrilamid ile kanser riskinin arttığını gösteren bir kanıt henüz bulunmamaktadır. Fakat bu tür yiyeceklerin kanserle ilişkisini araştırmak teknik olarak zor olduğundan, tüketilmeleri konusunda özellikle çocuklar açısından dikkatli olunmalıdır.

Heterosiklik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar, yüksek karsinojenik potansiyeli olan maddelerdir. Yüksek ısıda pişirilmiş gıdalarda meydana gelir. Özellikle kızartılmış et, ekmek, yanmış, közlenmiş sebzelerde, tütsülenmiş, kömür/odun ateşinde pişirilmiş et ve et

ürünleri ile balıklarda heterosiklik aminler oluşur. Heterosiklik aminler IARC listesinde yer alan önemli kanserojenlerdir. Tütsülenmiş (füme) et ve balık ürünlerinde tütsüleme işlemi sırasında polisiklik aromatik hidrokarbonlar oluşmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda tütsülenmiş yiyeceklerin kolon ve mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Tuzlu ve tuz içeriği yüksek salamura yiyecekler (turşu, asma yaprağı, beyaz peynir vb.) özellikle mide kanseri açısından risk taşımaktadır. Diyetteki tuzun özellikle Helikobakter pilorinin etkisini potansiyalize ederek mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir [6].

Kötü koşullarda saklanan besinlerde oluşan toksinler de kanser başlamasına neden olabilmektedir. Özellikle uygun koşullarda saklanmayan gıda ürünlerinde oluşan mantarların ürettiği aflatoksin, karaciğer kanseri açısından risk taşımaktadır. Daha çok tropikal ve nemli bölgelerde önemli bir sorun olmakla birlikte ülkemizde de uygun koşullarda saklanmadığı takdirde başta tahıl ürünleri olmak üzere birçok gıdada aflatoksin üreten mantarların çoğalması söz konusu olabilmektedir [7].

Beslenme ile ilişkisi kanıtlanmış kanserler aşağıda yer almaktadır:

Ağız boşluğu, farinks ve özofagus kanserleri: Aşırı kilo/obezite, özofagusun adenokarsinomu için belirlenmiş bir risk faktörüdür. Gelişmekte olan ülkelerde ağız boşluğu, farinks ve özofagus kanserlerinin %60'ının kısıtlı beslenmeden kaynaklı düşük sebze meyve ve hayvan ürünleri tüketimi nedeni ile meydana gelen mikrobese eksiklikleri olduğu düşünülmektedir. Çeşitli mikrobese rolleri çok açık değildir. Ancak riboflavin, folat, çinko ve C vitamini eksiklerinin tümü etken olabilir. Ayrıca çok yüksek sıcaklıkta içecek ve yiyecek tüketmenin bu kanser riskini artırdığına dair tutarlı kanıtlar mevcuttur.

Mide kanseri: Mide kanserinin meydana gelmesinde başka etiyolojik faktörlerin yanı sıra beslenmenin de önemli olduğu düşünülmektedir. Vaka kontrol çalışmalarından elde edilen kanıtlar, yüksek tuz içeriği olan salamura besinlerin, etlerin, turşuların ve tuzun fazla tüketilmesinin mide kanseri riskini artırdığını ve beslenmede sebze-meyve alımının artırılmasının C vitamini içeriği nedeni ile mide kanserini azalttığını göstermektedir.

Kolorektal kanser: Kolorektal kanser insidansları gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere 10 kat daha fazladır. Ülkeler arasındaki bu insidans farklarının %80 kadarının beslenmeyle ilgili faktörler ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür. Beslenmeyle ilgili en iyi bilinen risk faktörü aşırı kilo/obezitedir. Yüksek sıcaklıklarda etin pişirilmesi sırasında mutajenik heterosiklik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar ortaya çıkabilir ve

tütsülenmiş, salamura ve bazı işlenmiş et ürünlerinde bulunan nitritler kalın barsakta kanserojen N-Nitrozo bileşiklerine dönüşebilir. Ek olarak kalın barsaktaki yüksek demir seviyeleri mutajenik serbest radikallerin oluşumunu artırabilir. Kişi başı yağ tüketimi ile kolorektal kanser mortalitesi arasında güçlü ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır. Olası mekanizmalar, yüksek yağ alımının kalın barsağın lümeninde sitotoksik serbest yağ asitlerinin veya ikincil safra asitlerinin seviyesini artırmasıdır. Lifli gıdaların dışkı hacmini artırıp gıdanın kolondan geçişini hızlandığı, böylece bağırsak içeriğini seyreltip karsinogenlerin kolon mukozası tarafından emilimini azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca yeterli folat ve kalsiyum alımının kolorektal kanser riskini azalttığını gösteren çalışmalar olsa da bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

Karaciğer kanseri: Mikotoksin ve aflatoksin ile kontamine gıdaların yenmesi, aşırı alkol tüketilmesi beslenme ile ilgili risk faktörlerindendir.

Pankreas kanseri: Fazla kilo ve obezite muhtemelen pankreas kanseri riskini artırmaktadır.

Meme kanseri: Fazla kilo ve obeziteye bağlı olarak postmenapozal kadınlarda serbest östradiol meme kanseri riskini muhtemelen %50 artırmaktadır. Meme kanseri için gösterilmiş bir diğer risk faktörü alkoldür. Tüketim miktarına bağlı olarak her gün alkol alınması meme kanseri riskinde %7'lik artışa neden olmaktadır. Yüksek yağ alımının da meme kanseri riskini artırdığını gösteren birçok çalışma bulunmakla birlikte beslenme ile alınan yağın dolaşımdaki östrojen seviyelerini değiştirip değiştirmediği konusundaki veriler sınırlıdır.

Endometriyum kanseri: Endometriyum kanseri obez kadınlarda zayıf kadınlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir.

Böbrek kanseri: Fazla kilo ve obezite, böbrek kanseri için belirlenmiş risk faktörüdür ve hem kadınlarda hem erkeklerde böbrek kanserlerinin %30'undan sorumlu olabilir.

Tablo 2'de beslenme ve kanser ilişkisi kanıt düzeylerine göre sunulmuştur.

Tablo 2. Diyet, Beslenme Ve Kanseri: Kanıt Düzeyleri

| Kanıt düzeyi | Azalmış risk | Artmış risk |
|-------------------|--|--|
| İkna edici | Fiziksel aktivite (kolorektum) | Fazla kilo ve obezite (özofagus, kolorektum, meme, endometriyum, böbrek) |
| Olası | Sebze ve meyveler (oral kavite, özofagus, mide, kolorektum*) Fiziksel aktivite (meme) | Konserve et, kırmızı et (kolorektum) Tuzlanmış gıdalar ve tuz (mide) Çok sıcak içecekler ve gıdalar (oral kavite, farinks, özofagus) |
| Yetersiz | Lif, soya, balık, karotenoidler, vitaminler Çinko, selenyum gibi mikro besin öğeleri | Hayvansal yağlar, heterosiklik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler |

*Birçok vaka-kontrol çalışmasında meyve ve sebzelerin koruyucu etkisi gösterilmişken birkaç büyük çalışma aynı etkiyi desteklememiştir [8].

Kanserle mücadelede beslenme ile ilgili Türkiye’de yürütülen faaliyetler

- **Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER-2015):** Bu beslenme rehberiyle yaşa, cinsiyete, fizyolojik duruma ve fiziksel aktivite düzeyine göre gereksinim duyulan enerji ve besin öğelerine erişimin sağlanmasında besinlere dayalı yaklaşımlarla halkın anlayabileceği bilgiler sunulmaktadır. Rehberde besin çeşitliliğine dayalı sağlıklı beslenme ilkesiyle besin grupları, günlük tüketilmesi gereken miktarları ve porsiyon ölçüleri yaşa, cinsiyete göre verilmiş, şekillerle de tanımlanmıştır.
- **Çölyak Hastalığında Aile Hekimleri İçin Tanı-Tedavi-İzlem Rehberi**
- **Toplu Beslenme Sistemlerinde Ulusal Menü Planlama ve Uygulama Rehberi**
- **Eğitimler:** Obezite-sağlıklı beslenme-diyabet konularında sağlık çalışanlarına ve topluma yönelik eğitimler yapılmaktadır.

- **Sektörler arası iş birliği ile yapılan düzenlemeler**

- Sağlık Bakanlığı ile Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından ekmek, salça, pul biber, peynir ve zeytinde tuz azaltılması.
- **Reklam düzenlemesi:** Genel beslenme diyetlerinde aşırı tüketimi tavsiye edilmeyen gıda ve maddeler içeren yiyecek ve içeceklerin ticarî iletişimine, çocuk programlarıyla birlikte veya bu programların içerisinde yer verilmemesi.
- **Etiket yönetmeliği:** Besin öğeleri ve içerikleri ile 100 gr'daki trans yağ miktarlarının %2'nin üzerinde olması durumunda yazılmasının zorunlu olması.
- **Sağlıklı Beslenme Hareketli Hayat İş Birliği Platformu:** Tuz ve şeker tüketiminin önemli yer tuttuğu lokanta, kebabçı ve pastane vb. toplu beslenme yapılan yerlerde de aşırı tuz ve şeker kullanımının azaltılması.
- **Ulusal Beslenme Konseyi (UBK) oluşturulması:** Ülke genelinde doğrudan veya dolaylı olarak beslenme ve yiyecek/içeceklerden kaynaklı sağlık durumu ve hastalıklarla ilgili politika ve stratejilerin belirlenmesi amacı ile.
- **Sağlığı Geliştiren Belediye (SAGEB) İş Birliği Protokolü**
- **Beslenme Dostu ve Fiziksel Aktiviteyi Destekleyen İşyeri Programı İş Birliği Protokolü:** Yetişkinlerde sağlıklı yaşam davranışlarını destekleyen bir çevre oluşturarak sağlığı korumak ve geliştirmek amacı ile oluşturulmuş protokol.

Alkol

Alkol kullanımı kanser için potansiyel bir risk faktörüdür [9]. Yüksek riskli alkol kullanımını kanser yönünden potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü şeklinde ele almak kanser yükünü azaltmada uygun bir stratejidir. Örneğin; 2012'de tüm yeni kanser vakalarının %5,5'inin ve dünyadaki tüm kanser ölümlerinin %5,8'inin alkole atfedilebileceği tahmin edilmektedir [10]. Amerika Birleşik Devletleri'nde, tüm kanser ölümlerinin %3,5'inin alkol içmeye bağlı olduğu tahmin edilmektedir [11].

Kansere yakalanma riski içilen alkol miktarına göre artmaktadır [12].

Epidemiyolojik vaka kontrolü ve kohort çalışmalarında alkol tüketimi ile kanser riski arasındaki ilişki kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Dünyada konuyla ilgili kanıtların

kapsamlı sistematik incelemesinde, Dünya Kanseri Araştırma Fonu/Amerikan Kanseri Araştırma Enstitüsü (AICR) raporu; alkol içmenin oral kavite, farinks, gırtlak, özofagus, meme ve kolorektum (erkeklerde) kanserlerinin oluşmasında bir neden olduğuna dair kanıtları inandırıcı olarak değerlendirdi [13]. Ayrıca, alkolün karaciğer kanseri ve kolorektal kanser riskinin (kadınlarda) yüksek olası bir nedeni olduğuna karar verildi [13]. Karaciğer kanseri ile alkol tüketimi arasındaki kanıt düzeyi de ikna edici bir durum olarak değerlendirildi [14]. DSÖ'nün bir birimi olan Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı (IARC) da söz konusu kanıtları değerlendirdiğinde hemen hemen aynı sonuçlara ulaştı: Alkol ağız boşluğu, farinks, larinks, özofagus, kolorektum, karaciğer (yani hepatoselüler karsinom) ve kadınlar için meme kanserlerinin nedenidir [15]. Özofagus kanseri için, alkol kullanımına bağlı ilişki büyük ölçüde yassı hücreli tipe özgüdür.

Alkolün kanser riskini artırmasının olası nedenleri sağlıklı hücrelerin DNA'sına zarar verebilecek kimyasallarla (etanol, asetaldehit) ilişkili olabilir. Alkol, kandaki östrojen hormonunun parçalanmasını etkileyebilir. Vücutta normalden fazla östrojen bulunması meme, yumurtalık ve uterus kanserleri için bir risk faktörüdür. Bu, menopoz öncesi kadınlar ve menopozal hormon tedavisi alan kadınlar için özel bir endişedir.

Alkol içmek vücut için önemli olan Vitamin A, C, D, E, Folat ve Karotenoidlerin işlenme ve emilmesini bozmaktadır. Bunların yanı sıra kilo alımına da yol açabilir ki bu da kanser riskini artırmaktadır [16]. Tablo 3'te ülkemizde yıllara göre alkol kullanım sıklığını gösteren veriler yer almaktadır.

Tablo 3. Türkiye’de 15 Yaş Ve Üzeri Nüfusta Yıllara Göre Alkol Kullanım Sıklığı

| Alkol Kullanım Sıklığı (%) | | | | |
|---|------|--------|-------|-------|
| Kaynak Araştırma | Yıl | Toplam | Erkek | Kadın |
| TÜİK-Sağlık İstatistikleri Yıllığı | 2010 | 12.6* | 21.1 | 4.4 |
| TÜİK-Türkiye Sağlık Araştırması | 2012 | 10.4* | 17.2 | 3.8 |
| TÜİK-Türkiye Sağlık Araştırması | 2014 | 14.9* | 24.3 | 5.8 |
| TÜİK-Türkiye Sağlık Araştırması | 2016 | 12.2* | 19.3 | 5.3 |
| Türkiye Hane Halkı Sağlık Araştırması (Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı, 2017) | 2017 | 8.0** | 13.1 | 3.0 |

*Son 12 ay içindeki kullanıma ilişkin veridir.

**Son 30 gün içinde alkollü içki tüketimine ilişkin veridir.

2011 Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması verilerine göre; 15 yaş üzeri nüfusta bir günde 5 ve üzeri standart içki tüketen ve riskli alkol kullanımı kategorisinde değerlendirilenlerin oranı kadınlarda %1, erkeklerde %8 olup nüfusun genelinde %7’dir. 2017 yılında yapılan Türkiye Hane Halkı Sağlık Araştırması (Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı) verilerine göre son 30 gün içinde, en az bir kere tek bir seferde 6 ya da daha fazla standart içki tüketimi kadınlarda %1,6, erkeklerde %8,7 olup ortalama %5,2’dir [17].

Kanserle mücadelede alkol ile ilgili Türkiye’de yürütülen faaliyetler

Sektörler arası iş birliği ile yapılan düzenlemeler

1. **Kanun Düzenlenmesi:** Başta çocuk ve gençlerimiz olmak üzere tüm toplumun alkolün zararlı etkilerinden korunması hedeflenmiştir [18].
2. “Alkollü İçki Ambalajları Üzerine Konulacak Uyarı Mesajlarıyla İlgili Tebliğ”: Bu tebliğ kapsamında ülkemizde satışa sunulan tüm alkollü içkilerde 4 adet sağlık uyarısının yer alması hükme bağlanmıştır [19].
3. **Fiyat ve Vergilendirme Sistemi kapsamında** alkollü içkilere yönelik vergi düzenlemesi yapılmaktadır [20].

Tütün ve Tütün Ürünleri

Tütün kullanımı en önemli önlenabilir ölüm nedenidir [21].

Yapılan araştırmalara göre küresel çapta 15 yaş ve üstü 942 milyon erkek ve 175 milyon kadın halen sigara içmektedir. Sigara içen erkeklerin yaklaşık dörtte üçü orta veya yüksek insani gelişme endeksine (HDI) sahip ülkelerde yaşarken, kadın sigara içicilerinin yarısı çok yüksek HDI ülkelerinde yaşamaktadır. Bazı ülkelerde tütün kullanımı prevalansında düşüşler saptanmasına rağmen, gençler arasında ve düşük gelirli ülkelerde endişe verici eğilimler izlenmektedir [22].

Ülkemizde 2008 yılında %31,2 olan ülke geneli tütün ürünü kullanım sıklığı 2012 yılında %27,1’e gerilemiştir. Araştırma sonuçları, 2008 ile 2012 arasındaki 4 yıllık süreçte 2,2 milyon kişinin tütün ürünü kullanmayı bıraktığını göstermektedir. 2014 yılında %32,5 olan tütün ürünü kullanım sıklığının 2016 yılında yapılan Küresel Yetişkin Tütün Araştırması’nda yeniden düşme eğilimine girerek %31,6’ya, yine 2016 yılında yapılan Türkiye Sağlık Araştırması’nda %30,6’ya gerilediği belirlenmiştir [23].

1950’lerin sonunda sigara içimini akciğer kanseri ve diğer kanserlerle ilişkilendiren kanıtlar ile tütün dumanındaki karsinojenler tanımlandı [24]. Diğer taraftan sigara dumanı materyalinin farelerin derisine boyandığında tümörlere neden olduğu gösterildi. O tarihten beri, tütün içimine atfedilebilen ölümlerin sayısı önceki yıllardaki ağır sigara içme modellerini yansıtır şekilde keskin bir şekilde arttı [25]. Diğer taraftan artık günümüzde sigaranın yanı sıra nargile, pipo, puro vb. gibi diğer tütün ürünlerinin de kansere yol açtığı

bilinmektedir [25]. Tütün dumanını solumak da tütün içmek de kullanıcıları 7000'den fazla toksik maddeye ve en az 70 kanserojene maruz bırakarak tüm vücuda zarar vermektedir [22].

Sigara içen gebeler; konjenital bozukluk, kanser, akciğer hastalıkları ve ani ölüm riski daha yüksek bebekleri doğurabildiğinden, tütünün zararları doğumdan önce başlamaktadır. Ayrıca, ikinci el veya çevresel tütün dumanına maruz kalma da artan kanser riski ile ilişkilidir [22].

ABD Halk Sağlığı Birimi, sigara içen biriyle yaşamamanın sigara içmeyenlerde akciğer kanseri geliştirme riskini %20-30 oranında artırdığını bildirmiştir [27].

Tütün kullanımı, birçok yönden bir hastalık risk faktörünün prototipi olarak hizmet etmektedir. Sigara içmek kansere bağlı ölümün önde gelen nedeni olup tüm kanserlerin en az %15'inin sigaraya bağlı oluşu tahmin edilmektedir [28]. Bu oran erkeklerde %25 olup kadınlardan (%4) daha yüksektir [29]. Ayrıca ortalama sigara içme süresi arttıkça zamanla sigara içimi ile ilişkili ölüm riski de artmaktadır [30].

Günümüzde tütün içiminin gelişmiş ülkelerdeki tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu, mevcut sigara içme paternlerinin bu haliyle devam etmesi durumunda gelişmekte olan ülkelerde tütün içimine atfedilebilecek bir kanser salgınının meydana gelmesi öngörülmektedir [30].

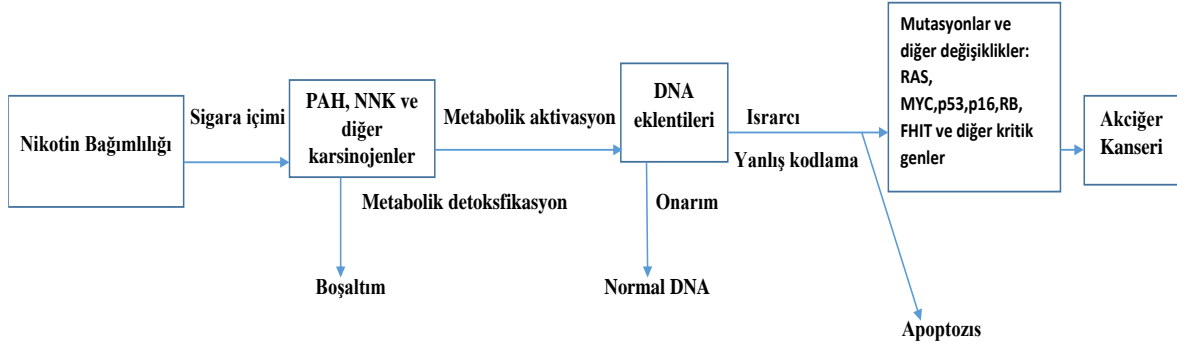
Tütün kullanımı kansere nasıl yol açar?

Sigara dumanındaki kanserojenler; polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar), N-nitrozaminler, aromatik aminler, aldehitler, uçucu organik hidrokarbonlar ve metaller dahil olmak üzere birçok kimyasal sınıfa aittir. Bu iyi bilinen kanserojenlerin yanında görece daha az araştırılanlar arasında alkile PAHlar, oksidanlar, serbest radikaller ve etile edici ajanlar bulunmaktadır. Bilimsel kanıtlar, sigara içmenin neden olduğu kanserlerde PAH'ların, N-nitrozaminlerin, aromatik aminlerin ve bazı uçucu organik ajanların önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Sonuç olarak PAH, N-nitrozaminler, aromatik aminler, 1,3-bütadien, benzen, aldehidler ve etilen oksit, kanser yapma gücü ve sigara dumanındaki seviyeleri bakımından en önemli kanserojenlerdir [31].

Diğer taraftan, bu kimyasalların çoğu dna'ya zarar verebilir. Hasarlı dna'lar, hücrelerin olması gerekenden farklı büyümesine neden olarak bu farklı hücrelerin kansere dönüşmesine neden olabilmektedir [21].

Mevcut veriler ışığında, tütün kullanımı ile kanser gelişimi arasındaki en muhtemel süreç şekil 2'de özetlenmiştir [32].

Şekil 2. Tütün Kullanımında Kanser Oluşma Süreci



* PAH: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar, NNK: Nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3 piridil)-1-butanon,

RAS: G-Proteini türünde bir proto-onkogen ve bunu kodlayan gen, MYC: Transkripsiyon faktörlerini kodlayan bir regülatör gen ve proto-onkogen ailesi, RB: Retinoblastom geni, FHIT: Frajil histidin triad geni.

Sigara kullanmak hangi kanserlere neden olur?

Sigara tüm dünyada kanserin en önemli önlenabilir nedenidir. Türkiye'deki kanser kaynaklı ölümlerin yaklaşık ¼'ünden sorumlu olup, tüm kanserlerin neredeyse beşte birine karşılık gelmektedir. Beş akciğer kanseri vakasının dördünden daha fazlası sigaradan kaynaklanmaktadır. Akciğer kanseri tüm kanserler içinde hayatta kalma oranı en düşük kanser türüdür. Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme olasılığı 20 kat daha fazladır. Türkiye'deki kanser ölümlerinin en yaygın olanıdır ve bu ölümlerin çoğu sigaranın vaktinde bırakılması ile önlenebilmektedir [33,34].

Sigara ve kanser arasındaki bağlantı çok nettir. En az 15 farklı kanser türüne neden olduğu bilinmektedir: Ağız, farenks (üst yutak), burun ve sinüsler, larinks (gırtlak), özofagus (yemek borusu), karaciğer, pankreas, mide, böbrek, bağırsak, yumurtalık, mesane, serviks ve bazı lösemi türleri gibi diğer kanserlere yol açmaktadır [35].

Türkiye’de tütün ile mücadelede yürütülen faaliyetler

- Tütünle mücadelede ilk uluslararası anlaşma olan “Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (TKÇS)” 28 Nisan 2004 tarihinde ülkemiz tarafından imzalanmıştır [33].
- Bakanlıklar, üniversiteler ve sivil toplum örgütlerinin iş birliği ile hazırlanan ilk “Ulusal Tütün Kontrol Programı” 07 Ekim 2006 tarihinde Başbakanlık Genelgesi ile yayımlanmıştır. “Ulusal Tütün Kontrol Programı Eylem Planı 2008–2012”, “Ulusal Tütün Kontrol Programı Eylem Planı 2015-2018”, “Tütünle Mücadele Gençlik Eylem Planı”, “İl Tütün Kontrol Kurulları” yapılandırılmıştır. 2007’de Tütün ve Madde Bağımlılığı ile Mücadele Dairesi Başkanlığı kurulmuştur. ALO 171 Sigara Bırakma Danışma Hattı hizmete açılmıştır. Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurumu (TAPDK) Kurul Kararı doğrultusunda sigara paketleri üzerinde resimli sağlık uyarıları kullanılmaya başlanmıştır [23].
- "Tütün Ürünlerinin Yasadışı Ticaretinin Önlenmesine Yönelik Uluslararası Protokol", imzalanmıştır. 2013 ve 2019” Küresel Tütün Epidemisi Raporu”nda Türkiye’nin M-POWER kriterlerinin tamamını yerine getiren ülke olduğu raporlanmıştır [23].
- 2018 yılında kurulan “Bağımlılık ile Mücadele Yüksek Kurulu” Tütün Kontrolü Strateji Belgesi ve Eylem Planı hazırlamıştır. Bu plan; Tütün Ürünlerine Talebin Azaltılması, Tütün Ürünlerine Ulaşılabilirliğin Azaltılması ve Tütün Kontrolünde Koordinasyon, İzleme ve Değerlendirme başlıklarında ayrıntılandırılmıştır [23].

Çevresel Risk Faktörleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlığa atıfla **çevreyi** kişinin dışındaki tüm fiziksel, kimyasal ya da biyolojik faktörler ve bunlarla ilişkili tüm davranışlar olarak tanımlamakta, ancak mantiken değiştirilemez doğal çevreleri bu tanımın dışında tutmaktadır [36]. Bu haliyle tanımlama, gerçekte çevrenin sağlık üzerine etkilerini azaltmak için prensipte değiştirilebilir çevre bileşenlerine sınırlanmış olup (hava kirliliği, elektromanyetik alanlar, mesleki riskler, bina/yapısal çevre ya da tarımsal yöntemler gibi) alkol ya da tütün kullanımı gibi çevreyle ilişkili olmayan davranış ve hayat tarzlarını dışladığı gibi sosyal ya da kültürel çevre, genetik ve değiştirilemez doğal çevre bölümlerini de hariç tutmaktadır. Bu sebeple

çevresel müdahaleler, kanser insidansı ve mortalitesini azaltmada –iş yerlerini de içerecek şekilde- bireysel korunma önlemleri yoluyla çevresel karsinojenlere maruziyeti engelleme ya da azaltmada başlıca rol oynayan anahtar konumundadır. Kanser gelişimi yönünden risk taşıyan çevresel etkenler tipik şekilde, bireysel olarak doğrudan kontrol edilemeyen maruziyetler yoluyla genel toplumu etkilemektedir. Bu etkenler çevrede fiziksel olarak bulunabilir (radon ya da ultraviyole radyasyona maruziyet gibi iyonize ya da iyonize olmayan radyasyon), kimyasal (asbestoz, dioksinler ve endüstriyel emisyonlarda bulunan diğer kirletici maddeler ve pasif içicilik, gıdalarda ve içme sularında bulunan pestisit kalıntıları, arsenik ya da aflatoksin gibi kirleticiler veya doğal bileşenler) ve belli bazı virüsler gibi biyolojik karsinojenler olabilir. İnsanlarda karsinojenik etkiler; radyasyona maruz kalma, hava kirliliği, gıda ya da su içeriğindeki bileşenler ya da kirletici maddeler yoluyla ortaya çıkabileceği gibi insan yapımı tüketici ürünleri (bina boyaları, bahçe ya da oyun alanlarında uygulanan pestisitler, ev ve okulların temizliğinde kullanılan kimyasallar, oyuncaklar vb gibi) ile de gelişebilir.

Su: Suda en sık karşılaşılan kanserojenler ağır metallerdir. Ağır metaller ise; arsenik, kurşun, cıva, bakır, çinko gibi metallerdir. Arsenik, vücutta son derece zararlı etkilere sahiptir. Bunun yanı sıra vücutta eser miktarda bulunması gereken ağır metaller (selenyum, bakır, çinko) vardır. Bu ağır metallerin fazlalığı kadar eksikliği de zararlı etkilere neden olabilmektedir. Çevre teknolojilerinin gelişmesi sayesinde artık birçok kirlilik sudan, topraktan ve havadan etkili bir şekilde uzaklaştırılabilmektedir. Trihalometanlar (THM) kloroform, diklorobromometan (DCBM), klorodibromometan (CDBM) ve bromoform (TBM), doğal organik içeren su klorlama yan ürünleridir. İçme suyu arıtımının çoğunluğunda dezenfektan olarak klor kullanıldığından, arıtılmış sularda THM'ler oluşmaktadır. THM'ler kloroform dışında laboratuvar hayvanlarında ve ayrıca insanlarda da kansere neden olurlar [37,38].

Elektromanyetik Alan: “Elektronik Haberleşme Cihazlarından Kaynaklanan Elektromanyetik Alan Şiddetinin Uluslararası Standartlara Göre Maruziyet Limit Değerlerinin Belirlenmesi Kontrol ve Denetim Hakkındaki Yönetmelik”e göre baz istasyonlarına insanların yaşadığı mekanlar ve tüm bina, bahçe ve müstemilatıyla birlikte okul öncesi ve temel eğitim kurumlarının güvenli alanda bulunabilmesi halinde güvenlik sertifikası düzenlenmekte olup güvenlik mesafesi içinde hiçbir kuruluş ve yaşam alanının bulunmasına izin verilmemektedir [39].

Bu türden maruziyetler gerek ev yaşamında gerekse okul ya da işyerlerinde yaşam boyunca çeşitli vesileler ve sürelerle gerçekleşebilir. Çocuklar genel olarak çevresel tehlikelere karşı erişkinlerden daha hassastırlar. Ek olarak ebeveynlerin mesleki maruziyetleri çocuklarında kanser gelişme riskini arttırabilmektedir (pestisitler, benzen, asbest ve iyonize radyasyon çalışmalarının gösterdiği gibi.) Maruziyet, hava kirliliğinde olduğu gibi yaygın şekilde ya da belli bir endüstri bölgesi yakınında yer almak gibi sınırlanmış bir alanda gerçekleşebilir. Bu tür maruziyetlerin bir dizi farklı neoplazmla ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte esas olarak akciğer kanseri, cilt kanseri veya lösemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Mesleki sağlık riskleri de çevrede bulunan fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlerle doğrudan ilişkili olup sıklıkla pasif maruziyet ve davranışlarla ilgilidir. Mesleki maruziyetle en sık ilişkilendirilmiş ve güçlü kanıtlar bulunan kanser türleri arasında akciğer, mesane, mezotelyoma, larinks, lösemi, karaciğer anjiosarkomu, burun ve nazal kavite ve cilt kanserleri yer almaktadır [36].

Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı bir kuruluş olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)'nın Monograf Programı, insanlar için kanserojen tehlikeleri olan çevresel faktörleri tanımlar. Monograflar Programı; kimyasallar (örn. formaldehit), karmaşık karışımlar (örn. hava kirliliği), mesleki maruziyetler (örneğin kok üretiminde çalışma), fiziksel ajanlar (örneğin güneş radyasyonu), biyolojik ajanlar (örn. Hepatit B virüsü) ve kişisel alışkanlıklar (örn. tütün kullanımı) gibi farklı türde ajan ya da maddeleri değerlendirmektedir [40].

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) karsinojen maddeleri kanıt düzeyine göre 4 gruba ayırmaktadır (Tablo 4).

| Tablo 4. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansına Göre Tanımlanan Karsinojenite Sınıflandırması | | |
|--|--|--|
| Grup | Tanım | Kanıt Düzeyi |
| 1 | İnsanlar için karsinojenik | Yeterli kanıt var |
| 2A | İnsanlar için muhtemel karsinojenik | İnsanlar için sınırlı kanıt, hayvan deneylerinde yeterli kanıt var |
| 2B | İnsanlar için şüpheli karsinojenik | İnsanlarda sınırlı kanıt varlığı ve hayvan deneylerinde yeterli kanıt yokluğu ya da insanlarda yetersiz kanıt ya da kanıt yokluğu ve deney hayvanlarında yeterli kanıt varlığı |
| 3 | İnsanlar için karsinojen olarak tanımlanamaz | Herhangi başka bir grupta sınıflandırılmaz |
| 4 | İnsanlar için muhtemelen karsinojenik değil | İnsanlar ve deney hayvanlarında karsinojenite yönünden kanıt yok |

Bugüne dek 900'den fazla olası ajan incelenmiş olup bunlardan 120'si Grup1, 83'ü Grup 2A, 314'ü Grup 2B ve 500'ü Grup 3 olarak değerlendirilmiştir [40].

ABD Ulusal Toksikoloji raporunda insan sağlığını etkilemesi en muhtemel karsinojenler aşağıdaki gibidir:

- Aflatoksinler
- Aristoloşik Asitler
- Arsenik
- Asbestoz
- Benzen
- Benzidin
- Berilyum

- 1,3 Butadiyen
- Kadmiyum
- Kömür katranı ve kömür katranı zift
- Kok fırını emisyonları
- Silika kristali (solunabilir boyutta)
- Eriyonit
- Etilen oksit
- Formaldehit
- Heksavalan krom bileşikler
- Kömürün ev tipi yanmasından kaynaklanan iç ortam emisyonları
- Mineral yağlar: İşlenmemiş veya az işlenmiş
- Nikel bileşikler
- İkinci el tütün dumanı (çevresel tütün dumanı)
- İs
- Sülfürik asit içeren güçlü inorganik asit sisleri
- Toryum
- Trikloretilen
- Vinil klorit
- Talaş

Hava Kirliliği: İster ev içi ister dış ortam kaynaklı olsun, **hava kirliliği** gelişmekte olan ülkeler kadar gelişmiş ülkeler için de önemli bir çevre sağlığı sorunudur. Uçucu organik bileşikler, azot içeren ve halojenli organik bileşikler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), toksik metaller ve eksik yanmanın birçok yan ürününün tümü (örn. dioksinler) havayı kirleten birer karsinojendir. IARC dış ortam hava kirliliğini insanlar için karsinojen (Grup1) olarak sınıflandırmıştır. IARC değerlendirmesi, partikül madde ve hava kirliliğine artan oranlarda maruziyetle artmış akciğer kanseri riskini göstermiştir. Çalışmalar son yıllarda özellikle büyük nüfus yoğunluğuna sahip, hızla sanayileşmekte olan ülkeler olmak üzere dünyanın bazı bölgelerinde maruziyetin arttığını ve son verilere göre dünya genelinde hava kirliliği nedeniyle 223.000 akciğer kanserine bağlı ölüm gerçekleştiğini ortaya koymaktadır [41].

Kentsel yerleşimlerde dış ortam hava kirliliği: Havayı kirleten toksinlerin birçoğu madencilik faaliyetleri ve diğer endüstriyel tesisler, sıklıkla gelişmiş ülkelerde olmak üzere enerji üretiminde kömür ya da diğer fosil yakıtların kullanımı sonrası ya da belediyelerin atık sahalarından havaya salınır. Kentsel yerleşim bölgelerinde motorlu araçlar da hava kirliliğine önemli ölçüde katkıda bulunur. Araç egzozlarındaki bazı maddeler IARC tarafından insanlar için karsinogenik (Grup 1) ya da muhtemel karsinogenik (Grup 2A) kabul edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar şehirlerde yaşayan bireylerle sanayi bölgelerine yakın yaşayanlarda akciğer kanseri riskinin kırsal bölgelerde yaşayanlardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Benzin istasyonu ve araç içlerinde bulunan benzen'in Akut Miyeloid Lösemiye yol açtığı gösterilmiş olup akut ve kronik lenfoblastik lösemi, Hodgkin Lenfoma ve Multiple Myeloma ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir [36].

İç ortam hava kirliliği: Düşük ve orta gelirli birçok ülkede yemek pişirme veya ısıtmada kömür, odun veya diğer biyokütlelerin kullanımı oldukça yaygın uygulamalar olup bunlar iç ortam hava kirliliğini yüksek seviyelere çıkartmakla kalmayıp dış ortam hava kirliliğine de önemli ölçüde katkıda bulunur. Evlerde fosil yakıt ve odun yakılması polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) üreterek akciğer kanseri ve diğer türde kanserlerin gelişme riskini artırır. Biyokütlenin (başlıca odun) ev içi yanmasına bağlı kapalı mekân emisyonu PAH ve odun dumanındaki diğer karsinogenik bileşiklerin varlığı ile odun dumanının neden olduğu mutajenite ve sitogenetik hasara yol açtığına dair mekanik kanıtlar dolayısıyla IARC tarafından Grup 2A olarak kabul edilir. Yüksek ısıda kızartmalar esnasında yemeklik yağ emisyonlarının kansere zemin hazırlayıcı tehlike barındırdığına dair epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar mevcuttur. Solit yakıt kullanımı ile larinks-farinks-nazofarinks-nazal kavite ve paranazal sinüs kanserleri arası ilişkiyi gösteren bir dizi çalışma da vardır [36].

Pasif içicilik, sigara dumanındaki bileşenlerin birçoğunu içerir (arsenik, benzen, 1,3-butadiyen, kadmiyum, PAH vs). Bunların 69'u karsinogenik olup akciğer kanseriyle olağan ilişkisi gösterilmiştir. Diğer bazı kanser türleriyle (larinks, farinks, nazal kavite, paranazal sinüsler, serviks, meme ve gastrointestinal sistem) birlikteliğini gösteren sınırlı kanıtlar da mevcuttur. Pasif içicilik hem kapalı mekân hem dış ortam hava kirliliğine katkıda bulunur [36].

Asbest: Asbest, doğal olarak oluşan bir inorganik lifli silikatlar grubunun genel adıdır [42].

Bu lifler dünyanın birçok yerindeki toprak ve kayalarda bulunur. Esas olarak silikon ve oksijenden yapılırlar, ancak başka elementler de içerirler. Başlıca iki ana asbest türü vardır: **Krizotil Asbest** ve **Amfibol Asbest**. Her iki asbest türü de kanserle bağlantılıdır.

Asbest, antik zamanlardan beri bir yalıtım malzemesi olarak kullanılmıştır. Sanayi devriminden bu yana asbest; fabrikaları, okulları, evleri ve gemileri yalıtım ve otomobil freni ve debriyaj parçaları, çatı izolasyonu, tavan ve yer karoları, çimento, tekstil ve yüzlerce başka ürün yapmak için kullanılmıştır.

2005 yılından bu yana Avrupa Birliği'nde asbest kullanımı yasaklanmıştır, ancak yasak hâlihazırda mevcut olan asbestin çıkarılmasını/uzaklaştırılmasını kapsamamakta ve bazı ülkelerde yoğun asbest kullanımı da devam etmektedir.

Asbestin tüm formları insanlar için karsinogeniktir ve asbestin tüm formlarının kullanımını durdurmak asbestle ilişkili hastalıkları ortadan kaldırmanın en etkili yoludur [43,44].

Krizotil dâhil olmak üzere asbest maruziyeti akciğer, larinks ve yumurtalık kanserine ve ayrıca mezotelyoma (plevral ve peritoneal tabakaların kanseri) neden olur. Hâlihazırda, dünyada yaklaşık 125 milyon kişi işyerinde asbeste maruz kalmaktadır. Mesleki kanser ölümlerinin yaklaşık yarısına asbestin neden olduğu tahmin edilmektedir [42,44,45].

Asbest maruziyeti ile larinks, mide ve kolorektal kanserler arası ilişkiyi gösteren bazı kanıtlar da mevcuttur [36].

İyonize Olan ve İyonize Olmayan Radyasyona Fiziksel Maruziyetler: Radyasyon, çevremizde her zaman her yerde bulunur ve doğal ya da insan yapımı kaynakları vardır. IARC tarafından Grup 1'de sınıflandırılan kanserojenler içerisinde en yoğun çalışılanlardan biri olan iyonlaştırıcı radyasyona dair bulgular; madencilik, askeri ve endüstriyel uygulamalardan elde edilen sonuçlar veya tıbbi kullanımlardan gelir. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon; statik alanlardan radyo dalgalarına kadar elektromanyetik alanlar ile mikrodalgalar, kızılötesi, ultraviyole ve görünür radyasyonu kapsar [36]. İyonlaştırıcı radyasyon, elektromanyetik spektrumun yüksek enerjili ucundaki elektromanyetik dalgalar (x-radyasyonu ve y-radyasyonu) ile enerjik atom altı parçacıklardan (nötronlar, β -parçacıklar ve alfa-partiküller) oluşur [46]. Bu tip radyasyon, elektronları atomlardan kurtarmak için yeterli enerji taşır ve böylece kimyasal bağları kırabilir. İyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik etkileri, maruz kalan organ veya doku tarafından emilen enerjinin miktarına göre değişkenlik gösterir.

Doğal radyasyona maruz kalma dört ana kaynakla gerçekleşir: Kozmik radyasyon, karasal radyasyon, toprakta ve zeminde bulunan radyonüklitlerin yutulması ve radonun solunması. Kozmik radyasyona maruziyet yüksek rakımlarda daha yüksektir. Doğal radyonüklitlere maruz kalma jeolojik alana göre bölgeden bölgeye değişir. Radon, toprakta doğal uranyumun bozulması sırasında oluşan bir gazdır. İç mekân radonuna maruz kalma jeolojik bölgeye, bina inşaatına ve hane halkı yaşam tarzına bağlı olarak değişir. Dünya genelinde doğal radyasyon maruziyetinin yaklaşık yarısı radonun solunmasına bağlı olarak gerçekleşir.

Günümüzde iyonizan radyasyon; tıp, nükleer enerji, araştırma, imalat ve inşaat gibi oldukça geniş bir alanı kapsar ve bu durum çevresel, mesleki ve tıbbi maruziyetlere yol açabilir. Çevresel maruziyetler; silah denemelerinden kaynaklanan nükleer atıkları, nükleer santral kazaları (Chernobyl ve Fukushima gibi) ve nükleer tesislerden rutin salınımları içerir. Tıbbi radyasyona maruz kalma; radyografi, nükleer tıp ve komputarize tomografi gibi bazı tanısal prosedürlerden ya da sıklıkla kanser tedavisi için uygulanan radyoterapi olmak üzere tedavinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte radyasyonun tıbbi kullanımları hızla artmış ve geniş çapta yayılmıştır.

Radyasyonun karsinojenik değişikliklere yol açabilme mekanizmaları arasında mutasyonlar, gen yapısında ya da kromozomlarda değişiklik ve gen ifadesinde farklılaşma yer alır.

İyonlaştırıcı radyasyonun insanlarda kansere neden olabileceğine ilişkin kanıtlar epidemiyolojik çalışmalardan, özellikle terapötik nedenlerle radyasyon almış hastalarla gerçekleştirilen çalışmalardan ve atom bombası atılması sonrası sağ kalanların incelendiği çalışmalardan gelmektedir. İyonize radyasyona maruz kalma ile kanser riskinde aşırı artış oluşması arası süre birkaç yıldan birkaç on yıla kadar değişir. Ayrıca, konakçının maruziyet yaşı, eriştiği yaş ve cinsiyeti doz-risk ilişkisine etki eder.

Radyofrekans Elektromanyetik Alanlar: Radyofrekans elektromanyetik alanlar (RF-EMF/ Radiofrequency Electromagnetic Fields) çeşitli kaynaklardan yayılmaktadır. Toplum açısından günlük yaşamda en yaygın karşılaşılan kaynaklar kablosuz iletişim cihazları ve vericileridir.

Vücuda yakın şekilde kullanılan kablosuz telefonlar ve diğer cihazlar, özgül soğurma oranı (doku ağırlığının kilogram başına watt olarak ifadesi) ile karakterize, 1

elektromanyetik alana yakın maruziyet üretir. Kablosuz yerel bölge ağlarında yer alan daha uzaktaki vericiler gibi, kablosuz ve mobil telefonların baz istasyonları, yayın vericileri ve diğer insanların mobil telefonları uzak alan kaynaklarıdır ve en yaygın maruz kalma ölçümü kazai elektrik alanıdır (metre başına volt cinsinden).

Kansere Yol Açma Mekanizması: RF-EMF elektromanyetik spektrumun iyonize olmayan kısmında yer aldığından foton enerjisi molekülleri iyonize edemeyecek kadar zayıftır. Böylelikle doğrudan DNA hasarına neden olmaz. RF-EMF emiliminin biyolojik dokularda ısı artışına yol açtığı bilinmektedir. Ancak, düzenleyici sınırların altındaki minimal ısı artışlarının kanser riskini artırması beklenmemektedir. Çok sayıdaki araştırmaya rağmen bugüne dek karsinogenezle ilişkili bir mekanizma tutarlı bir biçimde tanımlanamamıştır.

Araştırma belirsizlikleri göz önüne alındığında, ihtiyati önlemlerin alınması yerinde olacaktır. Cep telefonları en olası maruziyet kaynağı olduğundan ve RF-EMF'nin gücü kaynaktan uzaklaşılmasıyla hızla azaldığından, iletim sırasında mobil telefonların vücuttan uzak tutulması alınabilecek en etkin önlemdir. Bu, maruziyette hızlı bir düşüşle sonuçlanacaktır [46].

Güneş ışınları ve ultraviyole radyasyon: Güneş radyasyonu, elektromanyetik spektrumdaki foton enerjisinin geniş bir dalga boyu alanını kapsar. İçerisinde iyonize radyasyon, ultraviyole (UV) radyasyon, görünür ışık ve kızılötesi radyasyon yer alır [47].

UV radyasyon klasik olarak üç türe ayrılır: UVA (315-400 nm dalga boyu aralığı), UVB (280-315 nm dalga boyu aralığı) ve UVC (100-280 nm dalga boyu aralığı).

Güneş UV radyasyonun vitamin D sentezini mümkün kılmak gibi yararlı biyolojik etkileri olmakla birlikte güneş yanığı, güneş lekeleri gelişimi, immunosupresyon ve cilt kanserlerini indüklemek (uyarmak) gibi istenmeyen etkileri de söz konusudur.

Ultraviyole radyasyon direkt ve indirekt yollarla DNA lezyonlarına neden olur. Bu da mutasyona sebep olur, tümör büyümesine aracılık eden inflamasyon ve immunosupresyonu tetikler.

Fotokarsinogenezis, dipirimidin foto ürünlerinin oluşumuyla başlatılan karmaşık, çok aşamalı bir süreç olup kendisi de mutasyon oluşumuna (başlangıç fazı) öncülük eder. Bu ürünler ultraviyolenin uyardığı immunosupresyonu tetikleyerek kanser hücrelerinin

büyüme ve ilerlemesini etkinleştirir. Cilt kanserlerinin insidansı özellikle yaşlı bireylerde olmak üzere tüm dünyada artmaktadır.

İnsanlar için “ultraviyole radyasyon” maruziyetinin ana kaynağı güneş radyasyonudur. İlave olarak, birçok kişi yapay UV radyasyon kaynakları olan bronzlaşma cihazları (güneş lambası ve güneş yatakları gibi); bazı mesleki durumlarda polimerizasyon amacıyla (tipik olarak reçine sertleştirilmesi ve kaplamasında) UV lambaları; antiseptik UV lambaları (dezenfeksiyon amaçlı kullanılmaktadır. Vitiligo vulgaris, sedef hastalığı ve atopik dermatit gibi belirli cilt hastalıklarının tedavisinde de özel UV lambalar kullanılmaktadır.

Kaynak yapma işlemi esnasında ultraviyole radyasyon salınımı olduğundan kaynakçılar kişisel koruyucu ekipman kullanmalıdırlar.

Stratosferdeki ozon tabakası, güneş UV radyasyonun 300 nm'den daha kısa dalga boylarını emer. Bu nedenle sadece UVA radyasyonu ve dalga boyu 300 nm'den daha uzun olan UVB Dünya yüzeyine ulaşır. Dünya yüzeyine ulaşan radyasyon büyük ölçüde UVA'dan oluşur (%95). UVB bileşeni sadece küçük bir kısmını oluşturur (%5).

IARC Monografları UV yayan bronzlaşma cihazlarını (güneş lambaları ve güneş yatakları) insanlar için kanserojen (Grup 1) olarak sınıflandırmıştır. Amerika'daki bazı eyaletlerde, Avustralya'daki tüm eyalet ve bölgelerde ve bazı başka ülkelerde ticari bronzlaşma cihazları yasaklanmış olduğu halde birçok insan bunları kullanmaya devam etmektedir.

Cilt kanseri insidansını azaltmanın en etkili yolu gereksiz güneşe maruz kalmaktan kaçınmak ve koruyucu giysiler giymek, şapka takmak, güneş kremi sürmek ve gölgede kalmak gibi kişisel önlemler olarak güneş ışığından korunmaktır. Güneş ışığı yoğunluğunun maksimum seviyede olduğu 9:00-15:00 saatleri arasında dışarıda geçirilecek zamanı sınırlamak, güneşin yol açacağı zarar riskini belirgin şekilde azaltacaktır.

Özetle cilt kanseri insidansını azaltmada en etkili yol gereksiz güneş ışığı maruziyetinden kaçınmak, güneşte kalındığında koruyucu önlemler almak ve bronzlaşma cihazlarından uzak durmaktır [47].

Radon: Toprakta ve kayalarda bulunan doğal radyoaktif uranyumun çürümesi sonucu oluşan radon; renksiz, kokusuz, tatsız radyoaktif bir gaz olup sular da bulunabilmektedir [48,49].

Binalardaki radon kaynağının büyük kısmı binanın temelindeki toprak ve kayaçlardır. Radon, radyumun mevcut olduğu tüm toprak ve kayaçlardan gelmekte olup toprak boyunca yükselerek binanın altında hapsolmakta ve basınç oluşturmaktadır. Oluşan basınç farkı ile bina altındaki radon gazı, beton zemin ve duvarlardaki çatlaklardan, zemin ve döşeme arasındaki boşluklardan, tuğla duvar gözeneklerinden, tesisat boru boşluklarından bina içlerine sızmaktadır. Özellikle bodrum katlarda ve madenlerde radon gazı yoğun olarak birikebilmektedir [49,50].

Başta yeraltı suları olmak üzere bütün sular belirli miktarlarda uranyum içerdiğinden, sulara radon gazı bulunur. Buna ek olarak, suyun temas halinde olduğu toprak ve kayaçlarda bulunan radon; gözenek ve çatlaklardan sızarak suya karıştığı için suyun radon içeriğini artırabilir. Bu anlamda yeraltı suları daha uzun süre kaya ve toprakla temas ettiği için radon konsantrasyonu yüzey sularındakinden daha yüksektir. Bu durum içme ve temizlik amaçlı kuyu ve kaynak suyu kullanılan bölgelerde mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve suların radon içeriği mutlaka ölçülmelidir [51]. Bugüne kadar gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, radon içeren içme suyu tüketimi ile mide kanseri riski arasında bir ilişki bulamamıştır. İçme suyunda çözünen radon iç mekân havasına salınabilir. Havalandırma veya granül aktif karbon filtreleri kullanarak içme suyu kaynaklarındaki radon konsantrasyonunu azaltmak için basit ve etkili teknikler mevcuttur [48]. Yapı malzemeleri kapalı alanlarda radon düzeyini artırıcı etkenlerden biri olmaktadır. Yapılan çalışmalar “dış solunum” adı verilen mekanizma ile bina duvarlarından ve yapı aksamından sürekli olarak difüzyon yolu ile iç ortama radon gazı salınımı olduğunu ve bina içi ortamda radon miktarını arttırdığını göstermektedir. Ayrıca taş, tuğla veya betondan yapılan evlerde, bölgenin yüzey jeolojisine bağlı olarak dış ortam gama ışınlarının duvarlar tarafından etkili bir şekilde soğurularak ev içine aktarıldığı, bu şekilde de ev içi radon konsantrasyonunun daha da arttığı ortaya konulmuştur [51].

Radon yerden kolayca havaya karışır, burada çürür ve daha fazla radyoaktif parçacık üretir. Nefes aldığımızda parçacıklar hava yollarını kaplayan hücreler üzerinde birikir, burada DNA'ya zarar verebilir ve potansiyel olarak akciğer kanserine neden olabilirler. Radon, sigaradan sonra akciğer kanserinin en önemli nedenidir. Ortalama radon düzeyine ve bir ülkedeki sigara içme prevalansına bağlı olarak ülkedeki tüm akciğer kanserlerinin%3-14'üne neden olduğu tahmin edilmektedir [48]. Akciğer kanserine neden olabileceğine dair

yeterli sayıdaki kanıtlara dayanarak, IARC radonu “insanlar için kanserojen” (Grup 1) olarak sınıflandırmıştır [52].

Çevresel faktörlerle mücadelede Türkiye’de yürütülen faaliyetler

- **Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı hazırlanmıştır.** Asbest maruziyetinin önüne geçmek amacıyla yapılan ilk çalışmalar 2009 yılında başlamıştır. Bu dönemde Sağlık Müdürlükleri Çevre Sağlığı ekipleriyle birlikte köylere gidilerek muhtar ve vatandaşlarla görüşülmüş ve toprakla temasın olabileceği yerler tespit edilmeye çalışılmıştır. Toprak örneklerinden asbest tespit edilen yerlerin birçoğunda evlerin boyanması, yolların asfaltlanması, asbestli toprağın getirildiği yerlerin kapatılması ve halkın bu toprağı kullanmaması için Müdürlük, Valilik, Belediye, Kaymakamlık ve ilgili Bakanlıkların İl Müdürlüklerince çalışmalar yürütülmüştür. Özellikle birçok evin boyanması sağlanmış, maddi durumu olmayan vatandaşlarımız Kaymakamlıkların yapmış olduğu maddi yardımlarla evlerini boyamış, birçok köy yolu asfaltlanmış, birçok yerde asbestli toprağın (“ak toprak”) kullanımı engellenmiş, farkındalık ve eğitim çalışmaları yürütülmüştür.
- 2012 yılında ise çok sayıda akademisyenin katılımı ile **“Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Plan”** çalışmaları başlatılarak yurt geneline yaygınlaştırılmıştır. Programda ülke genelinde mevcut durumun tespiti Faz I, gerekli ıslah çalışmalarının yapılması da Faz II olarak isimlendirilmiştir. Genel Müdürlüğümüz sorumluluğunda yürütülen Faz I çalışmaları tamamlanmış olup Faz II çalışmaları için Çevre ve Şehircilik Bakanlığı ile görüşmeler sürdürülmektedir.
- **Türkiye Radon Haritalaması ve Ulusal Radon Kontrol Programı** geliştirilmiştir. Türkiye’deki evlerde ve yapı malzemelerinde radon konsantrasyonunu saptamak üzere Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) tarafından ölçümler yapılmıştır. Dünya genelinde esas tartışma konusu kullanılan yapı malzemelerinden çok ev içerisindeki Radon gazı seviyeleridir. Bu nedenle ülkeler DSÖ’nün önerdiği şekilde; önce mevcut durumu tespit etmeli, ülke genelinde haritalandırma yapmalı ve takip eden dönemde yüksek riskli bölgelerde önleme programları başlatmalıdır. Yeterli havalandırma, fan tesisi, farkındalık faaliyetleri gibi önlemler, ev içi Radonu <300 Bq/m3 düzeyinde tutmaya yeterli olabilecek önlemlerdir. **“Türkiye Radon Haritası”** oluşturulması ve sonrasında **“Ulusal Radon Kontrol Programı”** geliştirilmesi kapsamında DSÖ tarafından belirlenen standart değerlerin üstünde

radon ölçümü yapılan yerlerde ilgili taraflar ile ıslah çalışmalarına başlanacak, toplum genelinde ise farkındalık, eğitim vb. faaliyetler yürütülecektir.

- **Elektromanyetik Alanların Sağlık Etkilerinin İzlem ve Değerlendirilmesi:**
Türkiye, IARC'ın 24 aktif üyesinden biri olarak konu ile ilgili bilimsel gelişmeleri yakından takip etmekte ve kamuoyu ile paylaşmaktadır. Teknolojinin ilerlemesine bağlı olarak bir yandan cihazların iletişim için gerekli alan şiddetleri azalırken diğer yandan yeni gelen sistemlerle farklı frekans ve şiddetlerdeki iletişim araçlarının gündeme taşınacağı öngörülmektedir. Bu cihazların yayacağı alan şiddetlerinin artması ile olası kanser gibi sağlık sorunları nedeniyle bilim dünyasındaki çalışmalar ile WHO, ICNIRP, IARC ve BTK'nın çalışmaları yakından izlenmektedir.
- **Hava Kalitesinin Sağlık Maliyeti Programı**
- **Akciğer Kanseri Taramasında Elektronik Burun Testleri Kullanımı:**
 - Akciğer kanseri dünya genelinde kanser ölümlerinin her iki cinsten de başlıca nedenidir.
 - Akciğer kanseri, tanı aldıktan sonra en gelişmiş tedavi yöntemleriyle bile hastaların %86'sında 5 yıl içerisinde ölümle sonuçlanan bir kanser türüdür. Erken tanı ile Evre 1'de tanı konulanlarda 5 yıllık survival %70 iken, Evre 3'te tanı alanlarda bu değer %20'ye kadar düşmektedir. Bu nedenle akciğer kanserinde erken teşhise yönelik tarama testi çalışmaları birçok araştırmaya konu olmuş, bu alanda yapılan çalışmalarda PCR bazlı balgam analizi, Tomografi, Floresan Bronkoskopi gibi birtakım tetkikler ile Elektronik Burun da yer almıştır.
 - Tarama testi olarak balgam sitolojisi ve akciğer radyografisinin kullanılmasına dair yapılmış çalışmalarda bu yöntemlerin taramada kullanılması ile survival süresinin uzadığı gösterilmiş olsa da her iki yöntemle de akciğer kanserine bağlı mortalitede azalma sağlandığı sonucuna ulaşılamamıştır. Bu nedenle bu yöntemlerin akciğer kanseri taramasında kullanılması uygun görülmemektedir. Bunların haricinde düşük doz akciğer tomografisi, birtakım kan belirteçleri, bronkoskopik tetkiklerin de akciğer kanseri taramasındaki etkinlikleri çeşitli araştırmalara konu olmuş, bu yöntemler arasında bronkoskopinin akciğer kanseri taramasında yüksek

sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu, ancak invaziv bir yöntem olması dolayısıyla tarama için uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

- Elektronik Burun analizinin akciğer kanseri taramasında kullanılmasında öne sürülen birtakım avantajları şu şekilde özetlenebilir:
 - Non invaziv bir yöntemdir.
 - İleri evredeki hastalar da dâhil olmak üzere herkese kolaylıkla uygulanabilmektedir.
 - Kısa aralıklarla tekrar edilebilme özelliğine sahiptir.
- Elektronik Burun yöntemiyle exhale edilen havanın analizi avantajlarının yanı sıra analiz edilmesi gereken birçok bileşik içermesi ve oldukça karmaşık bir işlem olması nedeniyle dezavantaj da taşımaktadır.
- Elektronik Burun testleri ile akciğer kanseri taraması yapılmasına dair; Hacettepe Üniversitesi, ODTÜ, TÜBİTAK MAM, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı ve Kütahya Dumlupınar Üniversitesi iş birliği içerisinde oluşturulan “Akciğer Kanserin Erken Teşhisinde Elektronik Burun” 1003 TÜBİTAK Projesi kabul edilmiş, başlayan çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. 2013-2018 Ulusal Kanser Kontrol Planı. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.http://www.iccpportal.org/sites/default/files/plans/ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf 8.3.2016. 2. Globocan 2.
2. Cappellani A, Di Vita M, Zanghi A, Cavallaro A, Piccolo G, Veroux M, Berretta M, Malaguarnera M, Canzonieri V, Lo Menzo E. Diet, obesity and breast cancer: an update. Front Biosci (Schol Ed). 2012; 4:90-108.
3. Dünyada Gıda Güvenliği ve Beslenme Durumu 2017 Raporu
4. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-beslenme-ve-kanser-86295.html>.
5. Özcan Y., Demir G. Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme Sempozyum Dizisi, No:42, 2004; (2):45-57
6. Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, Zhang F, Washington MK, Peek RM Jr, Algood HM, Cover TL. High dietary salt intake exacerbates Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis. Infect Immun. 2013;81(6):2258-67.
7. Prof. Dr. Hakan Akbulut/Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tüba-Gıda, Beslenme ve Kanserin Önlenmesi Sempozyumu Raporu, 2015.

8. Diet, nutrition and the prevention of cancer, Timothy J Key at all, Public Health Nutrition: 7(1A), 187–200.
9. Noelle K. LoConte et. al Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology.
10. Praud D, Rota M, Rehm J, et al: Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. Int J Cancer 138:1380-1387, 2016.
11. Nelson D.E., Jarman DW, Rehm J, et al: Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. Am J Public Health 103:641-648, 2013.
12. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/490584/COC_2015_S2_Alcohol_and_Cancer_statement_Final_version.pdf
13. Van't Veer P, Kampman E: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007.
14. World Cancer Research Fund: Continuous update project report: Diet, nutrition, physical activity and liver cancer. wcrf.org/liver-cancer-2015.
15. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Personal habits and indoor combustions, in A Review of Human Carcinogens. Lyon, France, 2009).
16. <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/alcohol>.
17. https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/WHO_Turkey_Risk_Factors_A4_TR_19.06.2018.pdf
18. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/06/20130611-1.htm>
19. <https://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=9.5.18711&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=>
20. https://www.gib.gov.tr/fileadmin/haberler/BANDROL_TEBLIG_TAS.htm
21. <https://www.cdc.gov/cancer/tobacco/index.htm>.
22. <https://tobaccoatlas.org/>
23. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tutun-mucadele-bagimlilik-db/tutun/Tutun_Faaliyet_Raporu_2018_20.08.2019.pdf.
24. Doll R. Uncovering the effects of smoking: historical perspective. Stat Methods Med Res 1998; 7:87–117. Tobacco and Cancer: Recent Epidemiological Evidence.
25. P. Vineis, et al Journal of the National Cancer Institute, Vol. 96, No. 2, January 21, 2004.
26. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161991/9789241508469_eng.pdf.
27. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center

- for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Coordinating Center for Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
28. 28].Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994; 59: 494–504.
29. Molarius A, Parsons RW, Dobson AJ et al. Trends in cigarette smoking in 36 populations from the early 1980s to the mid- 1990s: findings from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health* 2001; 91: 206–12.
30. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case–control studies. *BMJ* 2000; 321: 323–9.
31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53010/>.
32. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1194–210.
33. <http://www.kanservakfi.com/sigara-ve-kanser-132.html>
34. <https://www.fda.gov/tobacco-products/health-information/tobacco-use-and-mens-health>.
35. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/smoking-and-cancer/how-does-smoking-cause-cancer>.
36. An Overview of the Evidence on Environmental and Occupational Determinants of Cancer. International Conference on Environmental and Occupational Determinants of Cancer: Interventions for Primary Prevention, Asturias, Spain, 17-18 March 2011, WHO. https://www.who.int/phe/news/events/international_conference/Background_science.pdf (Erişim Tarihi: 13.02.2020).
37. <https://www.uplifers.com/suda-bulunan-agir-metaller-ve-etkileri-ictiginiz-su-ne-kadar-saglikli/Oya-Milli-SÜLÜN>.
38. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-agir-metaller-ve-kanser-riski-77344.html>
39. Elektronik Haberleşme Cihazlarından Kaynaklanan Elektromanyetik Alan Şiddetinin Uluslararası Standartlara Göre Maruziyet Limit Değerlerinin Belirlenmesi Kontrol ve Denetimi Hakkındaki Yönetmelik. Resmî Gazete Tarihi:21.04.2011, Resmî Gazete Sayısı:2791/2
40. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–125. International Agency of Cancer Research. <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/> (Erişim Tarihi: 13.02.2020]
41. IARC: Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths. International Agency for Research on Cancer. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/pr221_E.pdf (Erişim Tarihi: 14.02.2020).

42. Asbestosis and Cancer Risk. American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/asbestos.html> Erişim Tarihi: 15.02.2020.
43. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100C. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Arsenic-Metals-Fibres-And-Dusts-2012> Erişim tarihi: 16.02.2020.
44. Asbestos: elimination of asbestos-related diseases. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asbestos-elimination-of-asbestos-related-diseases> Erişim Tarihi: 16.02.2020
45. Occupation The need for continuing vigilance. World Cancer Report, Cancer research for cancer prevention. World Cancer Report 2020 pdf. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020> Erişim Tarihi: 16.02.2020).
46. Ionizing radiation and radiofrequency electromagnetic fields. Further clarification of particular risks. Section 2, Chapter 2.5. World Cancer Report 2020 pdf. Cancer research for cancer prevention. Edited by Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. IARC Publications, Lyon, France. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020> Erişim Tarihi: 16.02.2020].
47. Sunlight and ultraviolet radiation. Affecting skin cancer incidence in many countries. Section 2, Chapter 2.4. World Cancer Report 2020 pdf. Cancer research for cancer prevention. Edited by Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. IARC Publications, Lyon, France. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020> Erişim Tarihi: 18.02.2020
48. Radon and Health. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/radon-and-health> Erişim Tarihi: 19.02.2020
49. Radon Outreach Kit. National Radon Program.
http://www.epapsa.com/images/radon_outreach_kit.pdf Erişim Tarihi: 19.02.2020.
50. Radon And Health. WHO.
https://www.who.int/ionizing_radiation/env/Radon_Info_sheet.pdf Erişim tarihi: [19.02.2020].
51. Radyasyon, radon (rn) ve toplum sağlığı. Yüksel ÖRGÜN İTÜ Maden Fakültesi Jeoloji mühendisliği Bölümü Nilgün ÇELEBİ Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi. Haber bülteni TMMOB Jeoloji Mühendisleri Odası.

https://www.jmo.org.tr/resimler/ekler/03f20a42de5f061_ek.pdf?dergi=HABER%20B%DC%20LTEN%DD Erişim Tarihi: 19.02.2020

52. Radon and Cancer. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/radiation-exposure/radon.html> Erişim Tarihi: 19.02.2020.

3.5.DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE FARKINDALIK ÇALIŞMALARI

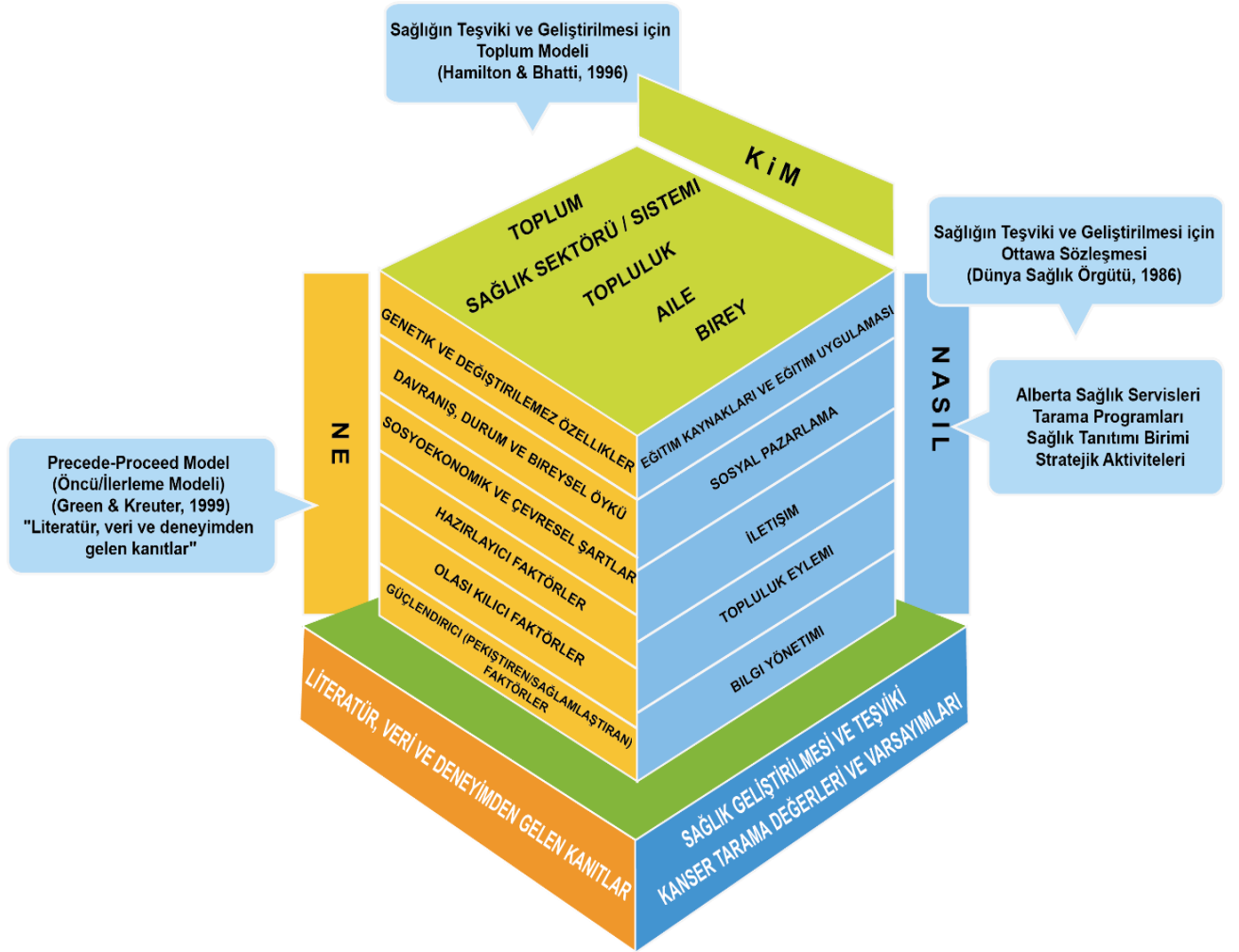
Kanserden korunma stratejileri; risk faktörlerine maruziyetin azaltılması ya da yok edilmesi, ikincil korumada ise erken tanı amaçlı tarama çalışmalarının yürütülmesini içermektedir. Bu kapsamda risk faktörlerinin insan sağlığına etkisini azaltma ile erken tanı ve tedavi çalışmalarının yanı sıra, toplumun farkındalığının artırılarak, sunulan bu hizmetleri kullanması ve korunma stratejilerini uygulaması çok önemlidir. Toplumun sağlık okuryazarlığının düşüklüğü ve dolayısıyla düşük kanser farkındalığı (kanseri semptomları, kanser gelişme riski, risk faktörleri, tedavinin etkinliği veya erken teşhis stratejilerinin etkinliği hakkında bilgi veya inançları) geç tanı için bir risk faktörüdür [1]. Üçüncül korumada ise kişilerin tedavi ve fiziksel, ruhsal ve sosyal rehabilitasyon süreçlerine odaklanılır. Bu dönemdeki farkındalık temelli müdahale programlarının farklı kanser hastalarının tedavi sırasında/sonrasında yaşadıkları belirtileri azaltmada etkili ve olumlu sonuçlar oluşturduğu görülmüştür [2,3,4].

Kanserde risk faktörlerini azaltma amaçlı birincil koruma çalışmaları sonuçlarını geç vermektedir. Bunun nedeni hem kanserin çok faktörlü bir hastalık olması, hem de bireylerin risk faktörlerini azaltmak amaçlı sağlıklı yaşam tarzı davranışlarını kazanmasının zor olmasıdır. Bu nedenle birçok ülkede bu çalışmalar dışında erken tanı amaçlı tarama programları uygulanmaktadır. Erken tanı programlarının toplum tarafından kabullenilip kullanılmasının ve hizmet sunum kalitesi önlemlerinin oluşturulup izlenip izlenmediğinin değerlendirilmesi gereklidir [5]. Kalite, girdi, süreç, çıktı ve çıktılar (kısa, orta ve uzun vadeli) bir sistem modeli ile incelenmesinde şunlara dikkat edilmelidir: *Erken teşhis programının tüm hizmetlerine hedef nüfusun erişebilirliği (kapsama ve zamanlama), hizmetlerin kabul edilebilirliği ve uygun standartlarda olma durumu, hizmet sunucuların yetkinlikleri (bilgi ve beceriler), faaliyetlerin sürekliliği (entegrasyon, koordinasyon ve ilerlemenin kolaylığı), programların etkililiği (sağlık durumunun iyileştirilmesi ve en düşük maliyetle en iyi sonuçları üretmesi) vb.*

Bireylerin kendi sağlıkları üzerinde kontrollerini artırma ve sağlığını daha iyiye götürme süreci ve uygulamalarının bütününe *sağlığı geliştirme* denmektedir [6]. Sağlığı geliştirmede beş ana stratejiyi ele almak gerekmektedir: Sağlıklı kamu politikaları oluşturmak, sağlığı destekleyici çevreler yaratmak, toplum katılımını güçlendirmek, toplumun kişisel becerilerini geliştirmek ve sağlık hizmetlerini ihtiyaçlar doğrultusunda yeniden düzenlemek. Sağlığı geliştirmenin önemli araçlarından biri sağlık eğitimidir. Sağlık eğitimi ile bireylerin sağlık konusunda istenen yönde bilgi, tutum ve davranış değişikliği geliştirmeleri sağlanmaya çalışılır. Bireylerde istenen yönde sağlık davranışı oluşturmada kendi sağlığı için risk algılaması etkilidir. Risk algısı ifadesi, bir sağlık tehdidine karşı algılanan duyarlılık (susceptibility) olarak tanımlanır. Kanseri farkındalığına bakıldığında kişinin risk algısında, algıladığı kanser olma ihtimali, zarar g rebilirliği, savunmasızlığı, kanser olgularının sağlık ciddiye boyutlarını kapsar. Algıladığı risk boyutuna göre de hangi koruyucu davranışı yapması gerektiği ( rneğin; sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite yapma, taramalarını yaptırma vb) ve bu davranışları yapabilme öz yeterliliği, bu davranışları yapmasının hayatında ne türden eksiklik/zorluklara neden olacağı, oluşturacağı davranışı ve davranışın sürekliliğini etkiler. Bireylerin kanser konusunda algıları risk düşük olursa, tavsiye edilen davranışı yapmaya niyetli olmama ve yapmama yönündedir. Bireylerin algıladığı risk yüksek, ancak yapması gerekenleri çeşitli nedenlerle yapacak öz yeterliliği ve imkânı yoksa uyumsuz tepkiler ( rneğin ink r etme) verme eğilimindedir. Bireyin sağlık okuryazarlığı düşük ise algıladığı risk ve davranış özyeterliliği de düşük olmaktadır [7,8]. Topluma verilecek sağlık eğitimi ve uygun sağlık iletişimi stratejileri yoluyla sağlık okuryazarlığı düzeyinin artırılması, sağlığı koruma ve geliştirmede farkındalığı olumlu etkilemektedir. *Sağlık okuryazarlığı*; bireylerin iyi sağlık halini sürdürmesi ve geliştirmesi amacıyla sağlıkla ilgili bilgiye ulaşması, anlaması ve kullanması için gerekli olan bilişsel ve sosyal beceri kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. Toplumun sağlık okuryazarlığı düzeyi, doğru sağlık davranışlarını uygulayabilmesini etkilemektedir. Sağlık okuryazarlığı düzeyi sosyo demografik özelliklere göre farklılıklar göstermektedir. Sağlık okuryazarlığı düzeyi Avrupa’da %48 oranında sınırlı/yetersizken Türkiye’de %68,9 sınırlı/yetersizdir [9,10]. Bu nedenle kanser farkındalığı çalışmalarının toplumun özelliklerine göre planlanması çok değerlidir.

Kanser taramalarında sağlığı geliştirme modeli, neyi kimin nasıl yapacağını tanımlamaktadır (şekil 3).

Şekil 3. Kanser Taramalarında Sağlığı Geliştirme Modeli: Neyi, Kim, Nasıl Yapar



KANSER TARAMALARINDA SAĞLIĞIN TEŞVİKİ VE GELİŞTİRİLMESİ MODELİ

1. Kanser taramalarında sağlığı geliştirme modelinin “ne” bileşeni: Bu bileşen genel sağlığın belirleyicilerini içerir. Sağlığın sosyal belirleyicileri başta olmak üzere bu belirleyiciler “kanser taraması ile ilişkili faktörler” olarak adlandırılırlar. Kanser taraması ile ilişkili bu faktörler altı gruptur.
 - a. İlk üç grup; “genetik ve değiştirilemez özellikler”, “davranış, durum ve kişisel özellikler” ile “sosyoekonomik ve çevresel koşullar” olup, kimlere

kanser taraması farkındalık müdahaleleri yapılması gerektiğini gösterir. Bireylerin neden tarama programlarını kullanmadığını veya bireylerin taranması için neler olması gerektiğini açıklamaya çalışır.

- b. Son üç grup; predispozan, etkinleştirme yapan ve güçlendirici faktörlerdir. Kanser tarama programlarının farkındalığı ve uygulamalarına özgüdür. Bu faktörler, kanser tarama farkındalık müdahalelerinin değiştirmeyi amaçladığı faktörlerdir.

2. Kanser taramalarında sağlığı geliştirme modelinin” **nasıl** ” bileşeni: Kanser taramasını teşvik etmek için kullanılan stratejik faaliyet kategorilerini içerir. Bilgiyi geliştirerek, olumlu tutumları etkileyerek ve kanser taramalarında farkındalık ve kullanma davranışını artırarak toplum düzeyinde kanser taramasını artırmayı amaçlamaktadır. Eğitim kaynakları ve eğitim, sosyal pazarlama, iletişim, toplumsal eylem ve bilgi yönetimi stratejik faaliyetlerini içerir.

- a. Eğitim kaynakları ve eğitimi iki tür etkinlik içerir.
 - i. Birinci faaliyet türü, kanser taramasında bilgi kaynaklarının geliştirilmesi ve dağıtılmasıdır. Bu kaynaklar arasında broşürler, bilgi ve bilgi sayfaları, posterler, sunumlar ve meme, servikal ve kolorektal kanser taraması hakkında bilgi veren materyaller bulunur.
 - ii. İkinci etkinlik türü eğitimidir. Eğitim, sağlık personeline ve topluma yönelik kanser taraması hakkında bilgi veren oturumlar ve atölyeleri (örneğin hemşireler, sağlık destekleyicileri ve eğitimciler, hekim vb.) içerir.
- b. Sosyal pazarlama faaliyetleri; kanser taraması bilgisini, tutumlarını, değerlerini ve davranışlarını geliştirerek kanser taramasını teşvik eden bir ortam oluşturmayı amaçlamaktadır.
- c. İletişim faaliyetlerinden örnekler; sağlık bilgileri telefon hatları, yazışmalar (mektuplar, makaleler ve reklamlar) yazdırma iletişim, web siteleri, e-postalar, çevrimiçi iletişim ve telefon iletişimi.
- d. Toplum faaliyetleri, sağlık birimlerine kanser taraması tanıtımıyla ilgilenen topluluk gruplarına destek sağlar.

İlk aşama, kaynaklar ve uzmanlıklar ile, kanser taraması ile ilgilenen kuruluşlara ihtiyaç ve hedeflerini karşılamak için yardımcı olmaktır. Bu tür yardımlar genellikle kısa

vadeli ve istişareler şeklinde yürütülmektedir. İkinci aşama, planlama ile bu gruplara yardımcı olmak amacıyla istişareler yoluyla toplum tabanlı kuruluşlarla iletişim kurmaktır. Üçüncü aşama, toplum tabanlı kuruluşların toplumlarında devam eden ve sürdürülebilir kanser tarama farkındalık faaliyetlerini uygulamak için işbirliği yapmaktır. Bilgi yönetimi, “insanların bilgi oluşturmalarını ve etkinliği artırmak için bildiklerini paylaşmalarını ve uygulamalarını sağlayan bir dizi araç ve uygulamadır.

3. Kanser taramalarında sağlığı geliştirme modelinin “**kim**” bileşeni: Kanser tarama farkındalık faaliyetleri yoluyla kime ulaşılması gerektiğini ve bu faaliyetlerin gerçekleştirilmesinde kimin yer alması gerektiğini tanımlar. Toplum, sağlık sektörü/sistem, toplum, aile ve birey boyutunda bunlar değerlendirilir.

Dünyada birçok ülkede kanser farkındalığı çalışmaları yürütülmektedir. Bu çalışmalar bireysel ve toplumsal düzeydeki faaliyetleri kapsamaktadır. Kanser farkındalığını artırmak için yapılan müdahale programlarının etkinliğini değerlendirmek için; 2557 makale ile bireysel düzeydeki 35 ve toplumsal düzeydeki 10 çalışmayı değerlendiren J Austoker ve arkadaşları, bireysel faaliyetlerde özel bilgilerin genel bilgilerden daha etkili olduğunu saptamışlardır [11]. Batı ve Asya ülkelerinde yaşayan toplumlar arasında kültür, topluluk kimliği, toplum katılımı ve aidiyet açısından birçok farklılık vardır. Kore’de bir kentsel toplumda yaşayan kadınlar için meme kanseri tarama mamografisini teşvik etmek amaçlı çok merkezli, çok bileşenli bir toplum müdahalesini içeren çalışmada meme kanserine yönelik yanlış düşüncelerin azaltılmasında farkındalık çalışmalarının etkili olduğu gösterilmiştir [12]. Sekiz yüz altmış yedi (867) makalenin incelendiği bir sistematik derlemede meme kanseri farkındalığı girişimlerinin memede kendi kendine muayene davranışlarını ve meme kanseri taramasına katılım olasılığını artırdığı belirlenmiştir [13]. Asya ülkelerinde medya müdahalelerinin kanser taramaları ve kanserin erken teşhisi ile ilgili bilgi ve tutum üzerine etkisini inceleyen, 22 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede; özellikle servikal kanser için olumlu sonuçlar bulunmuş ve medya kampanyalarının etkili olduğu gösterilmiştir [14]. Kanser tarama hizmetlerine katılımı artırmak için uygulanan müdahalelerin değerlendirildiği bir derlemede 71 müdahale çalışması incelenmiş ve 58’inin kanser taramalarına katılımı artırmak üzerinde olumlu etkilerinin olduğu, mutlak anlamda %2-20’lik bir artış sağladığı görülmüştür [15]. Sağlık eğitiminin kırsal Nijeryalı topluluklarda kadınlar arasında serviks kanseri ve tarama bilinci, bilgisi ve algısı üzerindeki

etkisini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, müdahalelerin serviks kanseri ve tarama bilinci düzeyini %100'e yükselttiği, bu konuda çok iyi bilgiye sahip kadınların oranını %2'den %70,5'e ve iyi algıya sahip kadınların oranını %5'ten %95,1'e yükselttiği gösterilmiştir [16]. Meme, bağırsak ve akciğer kanserlerinin erken tanısını teşvik etmek amacıyla gerçekleştirilen geniş çaplı bir araştırmada kanserle ilgili kamuoyu farkındalığının artırılması amaçlanmıştır; reklam panoları, posterler ve broşürler, kamusal alanlarda sergi alanları oluşturma, tiyatro, müzikal veya komedi yapımları oluşturma gibi etkinlikler düzenlenmiş ve 436.000 kişinin katılımı sağlanmıştır. Sonuç olarak kanser tiplerine göre %8-12 oranında anlamlı bir artış gösterilmiştir [17]. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin kanser taramaları ile ilgili topluluk rehberinde; hatırlatıcı mesajların, basılı materyal ve videoların, birebir eğitimin, tarama hizmetlerinin ve uygulayıcılarının artırılmasının meme, servikal ve kolorektal kanserler için önerildiği; grup eğitimi verilmesinin, engellerin ve cepten harcamaların azaltılmasının ise özellikle meme kanseri müdahale stratejileri olarak önerildiği görülmektedir (Şekil 4) [18]

Şekil 4. Kanser Taramalarında Müdahale Stratejilerinin Etkinliği

| MÜDAHALE STRATEJİLERİ | | SONUÇLAR | |
|---|--------------|-----------------|-------------------|
| MEME, SERVİKS, KOLOREKTAL KANSER TARAMA ARTIŞI | | | |
| HASTA ODAKLI TARAMA MÜDAHALE STRATEJİLERİ | | | |
| MÜDAHALE | MEME KANSERİ | SERVİKAL KANSER | KOLOREKTAL KANSER |
| Hatırlatıcı mesajlar (telefon mesajı,posta kartı,e.mail) | o | o | o |
| Teşvik | ◊ | ◊ | ◊ |
| Mektuplar, broşürler ve haber bülteni gibi videolar ve basılı metaryaller | o | o | o |
| Kitle iletişim araçları | ◊ | ◊ | ◊ |
| Grup eğitimi | o | ◊ | ◊ |
| Birebir eğitim | o | o | o |
| Yapısal engellerin azaltılması | o | ◊ | o |
| Bireyin cepten harcamalarının azaltılması | o | ◊ | ◊ |
| ÇOK BİLEŞENLİ MÜDAHALE STRATEJİLERİ | | | |
| | o | o | o |
| HİZMET SAĞLAYICI ODAKLI TARAMA MÜDAHALE STRATEJİLERİ | | | |
| Hizmet verenlerin değerlendirme ve geri bildirimi | o | | |
| Hizmet verenlerin motivasyonu | ◊ | | |
| Hizmet verenlerin hatırlatma ve geri çağırma sistemleri | o | | |
| o ÖNERİLEN ◊ YETERSİZ | | | |

Türkiye’de toplumun kanserle ilgili bilgi ve bilinç düzeyini artırmak, davranış değişikliği oluşturmak amacıyla farkındalık etkinlikleri yapılmaktadır. Daha önceden

belirlenmiş özel gün, hafta ya da aylarda bu etkinlikler yoğun olarak uygulanmaktadır. Ocak Ayı Serviks Kanseri Farkındalık Ayı, 4 Şubat Dünya Kanseri Günü, Mart Ayı Kolon Kanseri Farkındalık Ayı, 1-7 Nisan Ulusal Kanseri Haftası, 15 Eylül Dünya Prostat Kanseri Günü, Ekim Ayı Meme Kanseri Bilinçlendirme Ayı, Kasım Ayı Akciğer Kanseri Farkındalık Ayı gibi. Bu etkinliklerde bilgi ve mesajların yer aldığı, toplumun ilgisini çekecek aktiviteler (yürüyüş, çekiliş, dans, konser vb) yapılmaktadır.

Sonuç

Kanserden korunma, tarama programlarına katılma, tedavi süreçlerinde bilinçli olma gibi hedefleri olan toplum farkındalık çalışmaları, toplumun kültürel/sosyal ve ekonomik faktörleri iyi tanınarak düzenlenmelidir. Bireylerin genel sağlık okuryazarlığının yüksek olması bu çalışmaların etkinliğini artıracığından, sağlık okuryazarlığı hedefleri ile birlikte yürütülmelidir. Toplum yapısına davranış değişimi ve sağlığı geliştirmede ne, nasıl, kimler tarafından yapılacağı kanser taramaları özelinde tanımlanarak müdahale programları geliştirmek olumlu çıktıları artıracaktır. Geliştirilen müdahale programları ve farkındalık çalışmalarının kısa, orta ve uzun vadede etkilerinin değerlendirilmesi, yeni düzenlemeler ve yeni programlara katkı sağlayacaktır.

Toplumun kanser farkındalığını geliştirmeye yönelik müdahale çalışmalarında, tüm sağlık hizmetlerinin entegre ve koordine çalışmasının yanı sıra, sağlık hizmetlerinin liderliğinde diğer paydaşların da toplum katılımını artırmaya yönelik yaklaşım sergilemeleri ve işbirliğinde olmaları bu çalışmaların etkinliğini ve etkililiğini artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Ramirez ve diğerleri, 1999; MacDonald ve diğerleri, 2004.
2. Cennet Yastıbaş, Gülay Dirik, Kanseri ve Farkındalık Temelli Müdahale Programları: SistematiK Derleme, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2018; 10(3):385-403 doi: 10.18863/pgy.357261.
3. World Health Organization. (2006). Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes (Vol. 2).
4. World Health Organization. World Health Organization. (2002). National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. World Health Organization.
5. World Health Organization. (2017). Guide to cancer early diagnosis.

6. WHO, 1986, Ottawa Sözleşmesi.
7. De Hoog N, Stroebe W, de Wit JBF: e impact of vulnerability to and severity of a health risk on processing and acceptance of fear-arousing communications:Ameta-analysis. *ReviewofGeneralPsychology* 2007, 11:258-285.
8. Ruiter RAC, Abraham C, Kok G: Scary warnings and rational precautions: A review of the psychology of fear appeals. *Psychology & Health* 2001, 16:613-630.
9. TC Sağlık Bakanlığı Sağlığın Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve İlişkili Faktörleri Araştırması Yayın No 1103 Ankara 2018.
10. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU) *European Journal of Public Health*, Volume 25, Issue 6, December 2015, Pages 1053–1058.
11. J., Austoker, C.Bankhead, and A J Ramirez.,Intervention to prmote cancer awareness and early presentation:systematic review.*Biritish Journal of Cancer*.
12. Park K., Hong W.H., Kye S.Y...et all, Community-based intervention to promote breast cancer awareness ans screening: The Korean experience.,*BMC Public Health* 2011, 11;468.
13. Anastasi N. and Lusher J. The impact of breast cancer awareness interventions on breast screening uptake among women in the United Kingdom: A systematic review. *Journal of health psychology* 2019, 24(1), 113-124.
14. Schliemann D., Su T.T., Paramasivam D and Donnelly M., Effectiveness of Mass and Small Media Campaigns to Improve Cancer Awareness and Screening Rates in Asia: A systematic review. *Journal of Global Oncology* 2018, 4(2):57.
15. Duffy S.W., Myles, J. P., Maroni, R and Mohammad, A. Rapid review of evaluation of interventions to improve participation in cancer screening services. *Journal of Medical Screening*, 2017. 24(3), 127-145.
16. Abiodun O.A., Olu-Abiodun O.O., Sotunsa J.O and Oluwole F.A., Impact of health education intervention on knowledge and perception of cervical cancer and cervical screening uptake among adult women in rural communities in Nigeria,2014. *BMC public health*, 14(1), 814.
17. Promoting early diagnosis of breast, bowel and lung cancers, First report, 2010/11 local projects,
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/212788/2900105_Cancer_BreastBowelLung_acc2.pdf Erişim Tarihi: 03.06.2020.
18. <https://www.thecommunityguide.org/sites/default/files/assets/What-Works-Factsheet-CancerScreening.pdf>)

BÖLÜM 4

İKİNCİL KORUMA

4.1.Kanser Taramaları

4.1.1.Tarama Nedir? Kanser Taraması Neden Yapılır?

Hastalıkların kontrolü amacıyla asemptomatik kişilerin muayene edilmesi ve incelenmesi “tarama” adı ile anılır. Sağlık taramaları hastalıkların erken tanınması ve buna bağlı olarak hastalık ve ölümlerin azaltılabilmesi amacıyla sağlıklı insanlara düzenli aralıklarla uygulanan programlardır [1].

Halk sağlığı uygulamaları içinde, semptomu olmayan, ama hastalık veya hastalıklar açısından riski olan grupların ilgili hastalığın erken tanı ve tedavisi amacıyla muayene edilmesi ve incelenmesi yaygın bir uygulamadır. Tarama testlerinde amaç tanı koymak değil, daha ileri yöntemler ile tanısı doğrulanmak üzere varsa pozitif bir bulgunun erken dönemde ortaya çıkmasıdır [1]. Tarama testleri şikâyeti olmayan, ancak risk altındaki kişilere uygulanır. Klinik teşhisten farklı olarak taramalarda şüpheliler ayrılarak daha sonra ileri tetkiklerle tam tanıya gidilir. Tarama programları ile yakalanan hastalığı taşıyan kişilerin tedavisi hem daha kolay hem de daha maliyet etkilidir [2].

Taramanın amacı, hastalık şüphesi olanları mümkün olduğu kadar doğru bir şekilde tespit ederek belirtiler gelişmeden önce erken tanı konulmasıdır. Hastalık göstergelerinin erken bir aşamada belirlenmesi, kısa sürede topluma yararlı olacak şekilde tedavinin geliştirilmesini sağlayabilir [2]. Toplumlarda hangi durumlarda tarama yapılmasının uygun olacağı ilk kez Wilson ve Jungner tarafından 1968 yılında gündeme getirilmiştir [1]. Dünya Sağlık Örgütü Wilson-Jungner kriterlerine göre ulusal tarama programlarına alınacak hastalıklar aşağıdaki özelliklere sahip olması gerektiğini bildirmiştir.

1. Toplumda hastalık sıklığı yüksek önemli bir sağlık problemi olmalıdır,
- 2.Taranacak hastalığın doğal seyrine dair yeterli bilgi olmalıdır. Erken aşamalarda taranabilmeli, latent veya erken semptomatik bir dönemi bulunmalıdır.
3. Tarama sürekli bir işlem olmalı ve uygun bir test prosedürü işletilmelidir,
4. Taraması yapılacak hastalık için, etik, güvenli, uygun ve pratik test ve muayene yöntemleri olmalı ve bunlar toplum tarafından kabul edilmelidir.
5. Testin tekrarlanacak aralıkları net bir şekilde tespit edilmelidir,

6. Tarama sonucunda bulunan hastaların iyileştirilmesi için uygun tedavi yöntemi olmalıdır,
7. Testlerin seçiciliği ve hassasiyeti olabildiğince yüksek olmalıdır,
8. Hangi hastaların tedavi edileceğine yönelik mutabakata varılmış bir yöntem olmalıdır,
9. Test maliyet-yarar oranı ekonomik olarak dengeli olmalıdır.

Tarama programlarına değer katan durum, araştırılan etkenin ve neden olduğu sorunlarla mücadeleye yönelik kabul edilebilir, etkin önlemlerin varlığına bağlıdır. Herhangi bir patolojinin düzeltilmesi veya meydana gelen zararın engellenemeyecek veya azaltılamayacaksa böyle bir durum için toplumun taranması fayda sağlamayacaktır. Tarama programlarının yararlı olması için toplum tarafından kabul görmeli, toplum katılımı yüksek olmalıdır [2]. Bu nedenle toplum katılımı için olan hastalığın sağlığa zararının kişiler tarafından bilinmesi ve her bir kişinin bu hastalığa yakalanabileceği ihtimalinin varlığını kabul etmesi önemlidir. Eğer kişide hastalık tespit edilirse alınacak önlemler ile hastalık sürecinin olumlu etkileyeceğine dair inancının varlığı gereklidir. Diğer taraftan oluşturulan tarama programının belirlenen hedef gruba uygun, sağlık çalışanlarınca desteklenen ve maliyet etken olması programın başarısı için önem arz etmektedir. Taranacak hedef popülasyonun % 70'inden fazlasının katılımı esastır [3]. Bir tarama programının maliyeti, tespit edilen vaka sayısına ve tarama yapılmaması halinde doğacak sonuçlara göre dengelenmek zorundadır.

Bir toplumda tarama sonucunda önceden tanısı konmamış, bilinmeyen vakaların bulunmasına ve bunların taranması sonucu sağlanan yararı birçok faktör etkilemektedir. Testin, taranan toplumdaki gerçek hastaları ortaya çıkarabilme, yönteminin sağlam olanlardan ne kadarını doğru olarak saptayabilme yanı sıra hastalığın çok görülen, ölüme sebebiyet veren veya sakat bırakan bir özelliğinin olması gereklidir. Ucuz, kolay, hızlı, etkin, tekrarlanabilir nitelikte mümkünse bu konuda daha önce tarama yapılmış olmalıdır [4]. Tarama programları mortaliteyi azaltabilen önemli bir koruyucu sağlık uygulamaları bileşenidir.

Tarama, belirli bir test, muayene veya prosedür uygulayan bir işlem olarak görülmemelidir. Tarama süreci, hedef nüfusu bilgilendirmek ve davet etmek için bir sistem içerir; tarama testlerinin uygulanması, test sonuçlarına ve anormal test sonuçlarına sahip olanlar arasında ileri testler için sevk; ve zamanında patolojik tanı, evreleme ve rutin

değerlendirme ve sürecin iyileştirilmesi için etkin tedaviye erişimin sağlanmasından oluşur [4].

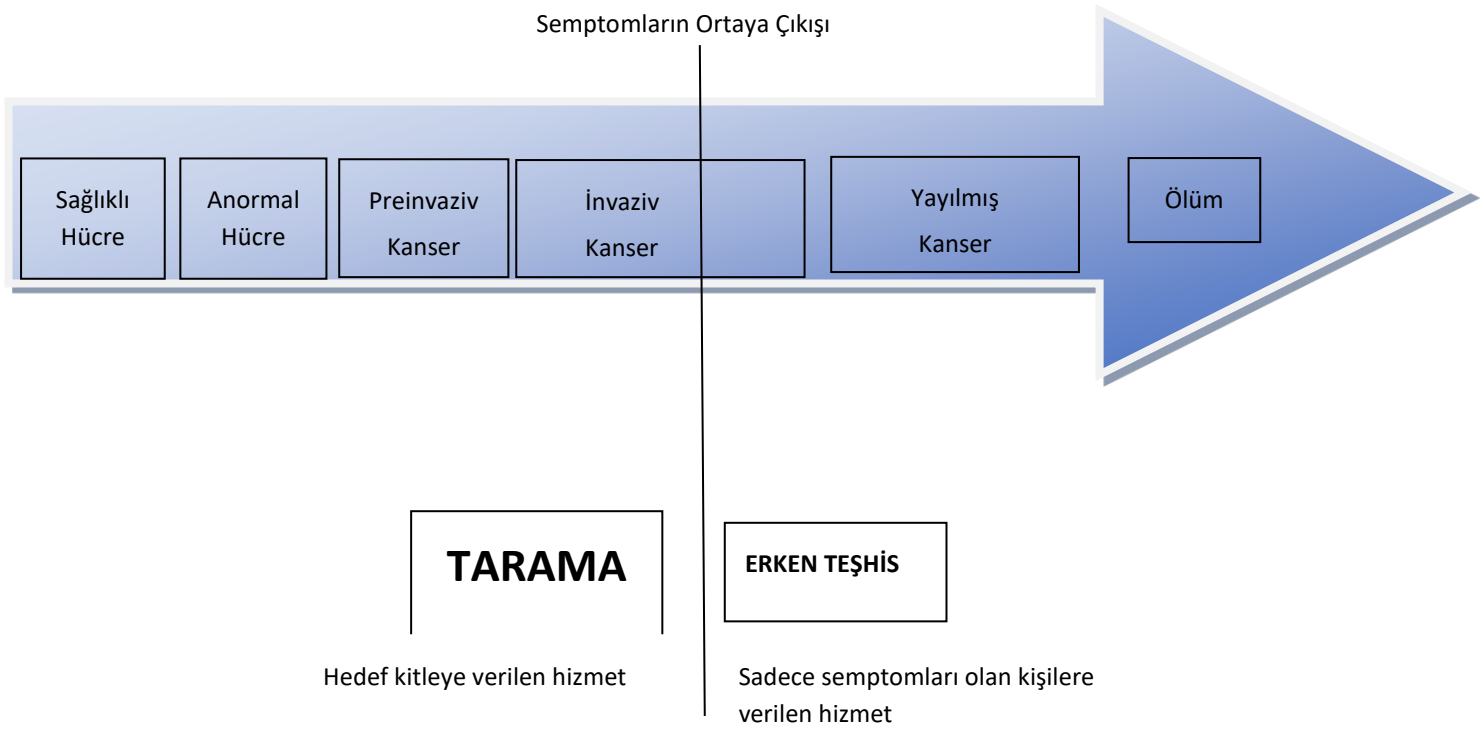
Kanser yüzlerce farklı dokunun moleküler mekanizmalarla ortaya çıkmış proliferatif ve invazif yapıya sahip hastalıklarına denmektedir. Kanser genel bir addır ve içinde değişik klinik seyirleri ve farklı tedavi cevapları olan yüzlerce hastalıktan oluşmaktadır. Kanser yükü küresel olarak büyümeye devam etmekte, bireylere, ailelere, toplumlara ve sağlık sistemlerine muazzam fiziksel, duygusal ve finansal baskı uygulamaktadır [5]. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki pek çok sağlık sistemi bu yükü yönetmek için hazır değildir ve küresel çapta çok sayıda kanser hastası zamanında, kaliteli tanı veya tedaviye erişememektedir.

Kanser hastalıklarının her bir tipinin kendine göre etyolojisi, risk faktörleri, tanı ve tedavi yöntemleri vardır. Bu yüzden erken tanı ve tarama stratejileri de kanser tiplerine göre değişmektedir. Bazı kanser tipleri için (örneğin meme, kalın bağırsak, serviks, prostat gibi) erken tanı ve tarama önerilirken bazı kanser tipleri için önerilmemektedir (örneğin pankreas, tiroid, mesane gibi) [5]. Hangi kanserde tarama programının uygulanacağı hususu başta tarama programları için belirlenen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri olmak üzere ayrıca,

- Uygulanacak olan tarama yönteminin ülkedeki kanser yükünü azaltacağı gösterilmiş olmalı,
- Uygulanacak olan tarama programın bütüncül bir kanser kontrol programının parçası olmalıdır [7].

Kanser taramaları ek kaynaklar, altyapı ve koordinasyonu zorunlu kılan karmaşık bir halk sağlığı stratejisidir. Tarama programları sadece etkinlikleri kanıtlandığında, kaynakların hedef grubun neredeyse tamamını kapsamaya yeterli olduğu durumlarda, teşhisleri doğrulamak ve tedaviyi sağlamak için anormal sonuçları olanların takibi için sağlık tesisleri mevcut olduğunda ve hastalığın prevalansı, tarama çabalarını ve maliyetlerini haklı gösterecek kadar yüksek olduğunda yapılmalıdır [5]. Etkili bir şekilde planlandığında, uygun şekilde finanse edildiğinde ve uygulandığında tarama, kanserden kaynaklanan ölümleri azaltabilir ve bazı kanser türlerinde, kanser geliştirme riskini de azaltabilir [5]. Dünya Sağlık Örgütü meme, serviks ve kolorektal kanserlerde kanser vakalarının erken evrelerde yakalanmasına yönelik toplum tabanlı tarama programları önermektedir. Ancak bu

Çalışmaların bütüncül bir kanser kontrol programının parçası olması gerektiğini belirtmektedir [5].



Şekil 1.Hastalık Evrelerinin Ve Tarama Zamanının Şeması

KAYNAKLAR

1. Wilson JM, Jungner G. The principles and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968. (Public Health Papers no. 34)
2. Andermann, A., Blancquaert, I., Beauchamp, S., & D  ry, V. (2008). Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*, 86, 317-319.
3. Blamey, R. W., Wilson, A. R. M., & Patnick, J. (2000). Screening for breast cancer. *Bmj*, 321(7262), 689-693.
4. Olsen, J., Saracci, R., & Trichopoulos, D. (Eds.). (2010). *Teaching epidemiology: A guide for teachers in epidemiology, public health and clinical medicine*. OUP Oxford.
5. World Health Organization. (2017). Guide to cancer early diagnosis.
6. World Health Organization. (2006). *Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes* (Vol. 2). World Health Organization.
7. World Health Organization. (2002). *National cancer control programmes: policies and managerial guidelines*. World Health Organization.

4.1.2.Meme Kanseri Taramaları

Genel Bilgiler

Meme kanseri d  nyada ve T  rkiye’de kad  nlarda en s  k g  r  len ve en s  k   l  m nedeni olan kanserdir. D  nya Sağlık   rg  t  ’ne (DS  ) bağlı IARC’in (International Agency on Cancer for Research) verilerine g  re t  m d  nyada 2018 yılında yeni tanı konulan meme kanserli hasta sayısı 2.000.088 olup, en s  k g  r  len kanser olan akciğer kanseri ile arasındaki fark sadece 5.000 kadardır [1]. T  rkiye’de meme kanseri sıklığı ise 50/100.000’in   zerinde olup, 2018 yılında yeni tanı konulan hasta sayısı 22.500 olarak hesaplanmıştır [1-2].

T  rkiye’de meme kanseri sıklığı 1994 yılında yayınlanan bir   alışmada, 24/100.000 olarak belirlenmiştir [3]. Geçen 25 yıllık s  rede meme kanseri sıklığında yaklaşık 2.5 kat artış g  r  lmektedir [1-2].

Bu artışın nedenleri olarak:

1) Yaşam tarzının değişmesi (obezite, hareketsizlik, doğurmama, geç doğum (>35 yaş), kısa süren laktasyon, erken menarş, geç menopoz, uzun süre doğum kontrol hapı ve menopoz tedavisi uygulanması vs.),

2) Nüfusun yaşlanması,

3) Farkındalığın (medyadan uyarılar, meme ve menopoz polikliniklerinde meme kanseri için bilgilendirme ve tarama mamografisi için sevkler, kadınların bilgi ve eğitim düzeyinin artması vs.), düzensiz olarak çekilen mamografi sayısının artması,

4) Nüfusun artması olarak sıralanabilir.

Ülkemizde meme kanserinin sıklığında görülen bu hızlı artış, korunma, tarama ve erken tanı için ciddi bir çalışma yapılmasını gerektirmektedir.

Türkiye’de meme kanseri sıklığı artmasına rağmen, hastaların çoğunda tanı ileri evrede konulmaktadır. Bu yıl içerisinde yayınlanan ve 20.000 hastayı içeren çalışmamızda, meme kanseri tanısı konulan hastaların patolojik evre oranlarına bakıldığında; Evre 0 (Duktal karsinoma in situ) %4,7, Evre I %28,5, Evre II %48,3, Evre III %14,5 ve Evre IV %4 oranındadır [2]. Gelişmiş ülkelerde Evre 0 ve I meme kanseri oranları sırası ile %20-25 ve %50-60 kadardır. Bu sonuçlar ile karşılaştırıldığında ülkemizde meme kanseri tanısının çok geç konulduğunu görmekteyiz. Bahçeşehir’de geçtiğimiz yıl tamamladığımız ve 10 yıl süren “Bahçeşehir Organize Toplum Tabanlı Mamografi Tarama Proje’mizde meme kanseri tanısı konulan 130 hastanın %13.5’inde Evre 0, %57.9’unda ise Evre I meme kanseri saptanmıştır. Bu sonuçlar, Bahçeşehir Tarama Proje ’sinde olduğu gibi, evden davet edilerek yapılan toplum tabanlı mamografik taramanın erken tanıyı sağlamada ne kadar etkin olduğunu göstermektedir [4].

Yukarıda açıklanan sonuçlar, ülkemizde meme kanserinden korunma, tarama, erken tanı ve etkin tedavi için hedef toplumun eğitiminin ve farkındalığının önemli olduğunu, sağlık sisteminin eğitim, farkındalık, korunma, tarama, tanı ve tedavi için altyapı oluşturması, mevcut alt yapıyı geliştirmesi, uygulamaların ulusal düzeyde yaygınlaştırılması, bu alanda yetişmiş sağlık çalışanı sayısının artırılması gerektiğini vurgulayabiliriz.

KAYNAKLAR

1. 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;68(6):394-424.
2. Ozmen V, Dogru V, Ozmen T. Breast cancer in Turkey: Analysis of 20.000 patients with breast cancer. *Eur J Breast Health*. 2019; 15:141-146.
3. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Breast Cancer Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2001;37(1):83-92.
4. Ozmen V, Gurdal SO, Cabioglu, et al. Cost-Effectiveness of Breast Cancer Screening in Turkey, a Developing Country: Results from Bahçeşehir Mammography Screening Project. *Eur J Breast Health* 2017; 13(3):117-122.

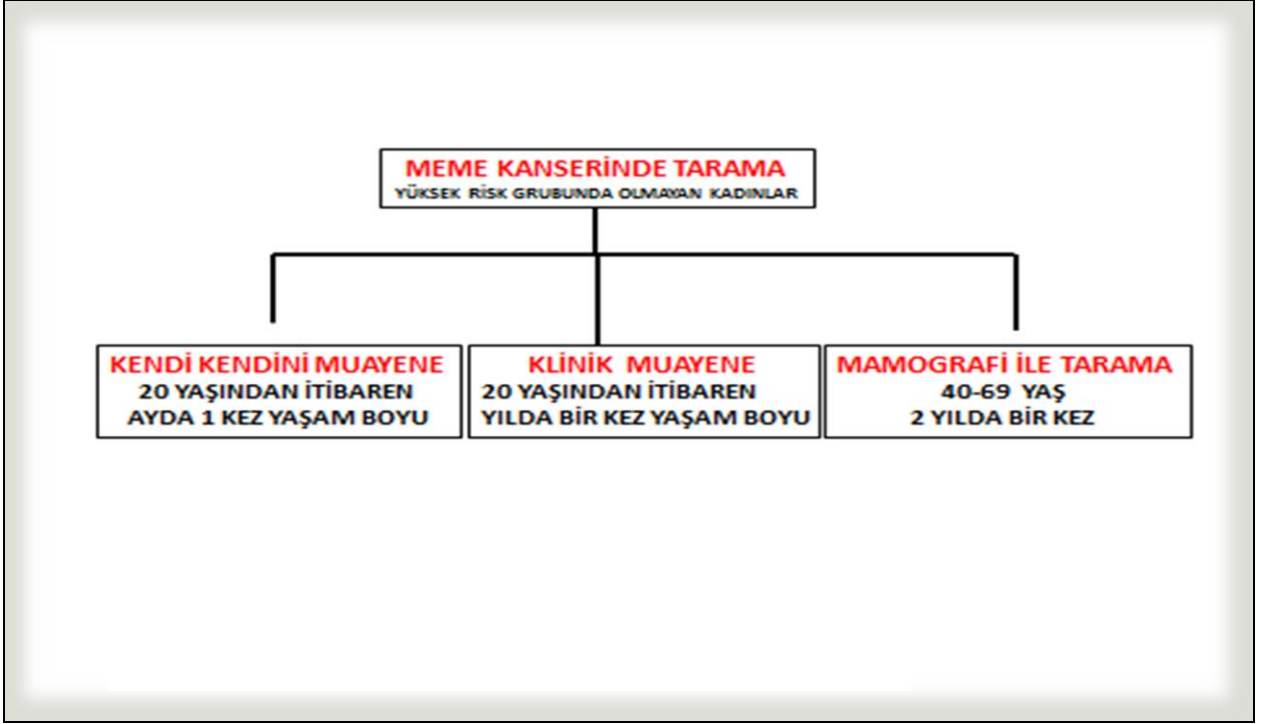
Meme Kanseri Tarama

Bu bölüm; Türk Radyoloji Derneği [TRD], Meme Tarama Rehberi, EUSOBİ ile 30 Ulusal Meme Radyolojisi Birimi'nin yayımladığı ortak görüş ve Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı tarafından hazırlanan Ulusal Meme Kanseri Tarama Standartları'na göre hazırlanmıştır.

Tarama nedir?

Tarama, bir toplumda hızla uygulanabilen testler ve muayenelerle asemptomatik hastalıkların ortaya çıkarılmasıdır. Kanserde tarama ise, herhangi bir organ kanserini henüz bir şikâyetle neden olmadan ve belirti vermeden (asemptomatik) ortaya çıkarmaktır. Meme kanseri taramasının başarılı olması için, uygulanan yöntemin kadınlar tarafından kolay kabullenilmesi, yan etkilerinin az, kolay uygulanır, ücretsiz ve ekonomik olması gerekir. Ayrıca tarama sayesinde erken tanı konulması ile yaşam süresinin uzaması, kanserin kaynaklandığı memenin korunabilmesi önemlidir. Tarama yapmak için hastalığın toplum içerisinde önemli bir sağlık problemi oluşturması, erken tanının tedavi açısından avantaj sağlaması ve mortaliteyi azaltması gerekir [1].

Meme kanserinde tarama yöntemleri olarak 20 yaşından itibaren kendi kendine meme muayenesi, 20 yaşından sonra yılda bir klinik muayenesi ve 40 yaşından sonra mamografi önerilmektedir (Şekil 1-2). Yapılan klinik çalışmalar sadece evden davetle yapılan mamografik taramanın meme kanserine bağlı mortaliteyi azalttığını, kendi kendine meme muayenesi ve klinik muayenesinin ise meme kanseri farkındalığını artırdığını göstermektedir [2-3].



Şekil 2. Meme Kanseri Tarama Yöntemleri

Amerika, Avrupa ve Kanada’da yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve toplum temelli tarama çalışmaları MG’nin meme kanserinden ölümleri %20-%40 azalttığını göstermiştir [2]. Bu nedenle tüm dünyada mamografi, meme kanseri için tarama yöntemi olarak kullanılmakta ve bu yöntemin toplum tabanlı ve organize olarak uygulandığı ülkelerde meme kanserine erken tanı konulduğu gözlenmektedir. Meme kanserinde mortalitenin azalmasında taramanın katkısı 2/3 iken tedavi edici yöntemlerin etkisi 1/3 olarak hesaplanmaktadır [2-3]. Ayrıca erken tanı ile tedavi masrafları azalmakta ve tedavi daha az invaziv olmaktadır. Tarama ile metastatik aksiller lenf nodu sayısı azalmakta ve daha az sayıda lenf diseksiyonu, azalmış lenfödem komplikasyonu ile sonuçlanmaktadır [4].

Tarama rehberleri ile tarama programları birbirinden farklı kavramlardır. Tarama rehberleri hazırlanırken amaç; ülke kaynaklarının tarama önerilerini yerine getirip getiremeyeceğine bakılmaksızın bilimsel verilerin hasta yararına düzenlenmesidir. Tarama programları ise sağlık sisteminin düzenlediği ana çerçevede mevcut kaynaklar ile belirlenen tarama faaliyetleridir. Burada amaç; bilimsel verilerin dışına çıkmadan mevcut kaynakları ön planda tutarak tarama yapılmasıdır [5]. Taramaların genel sonuçları ve kalitesi tarama sürecinin performansına bağlıdır. Programın uygulanmasına yönelik olarak, taramaya

katılımının en iyi seviyeye getirilmesi ve tarama performansı için maliyet etkinlik analizleri, kurumlar arasında iş birliği, teknik eğitim, tarama merkezlerinde standardizasyon ve kalite güvencesi önemlidir. Tarama sürecinin etkili olması, yani “meme kanseri nedeniyle ölümlerin düşürülmesi” şeklindeki amaca ulaşılabilmesi için, hedef nüfusun yüzde yetmiştenden fazlasının taramaya katılmış olması gerekmektedir. Taramanın başarılı olabilmesi için, her aşamada kalite güvencesi ilkelerine titizlikle uyulmalıdır [3-5].

Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)

Kadınlarımıza 20 yaşından sonra her ay kendi kendine meme muayenesi yapmayı önermekteyiz. Bu muayene sırasında ayna karşısına geçilerek her iki memenin görüntüsünün simetrik olup olmadığına bakılır (Resim 1). Meme başı ve derisinde çökme veya çekilme, deride kızarıklık ve ödem varlığı incelenir. Bu muayene ile özellikle deriye ve meme başına yakın tümörler kadının kendisi tarafından erken evrede fark edilebilir.

Kadınların çoğu memede yeni gelişen bir tümörü kendilerinin fark edemeyeceğini düşünerek endişe duymaktadırlar. Oysa kendini düzenli olarak muayene eden bir kadın, yeni gelişen bir kitleyi, meme derisi veya meme başındaki çekintiyi veya renk değişikliğini, asimetrik görünümü ayırt edebilir. Kanser şüphesi uyandıran kitleler diğer meme dokusundan daha sert yapıda (ceviz sertliğinde), sınırları net ayırt edilemeyen, hareketi kısıtlı ve genellikle ağrısızdırlar. Memesinde bir kitle fark eden kadının hemen doktoruna başvurması gereklidir.

Kendi kendine meme muayenesi ayna karşısında ayakta ve ardından yatarak yapılmalıdır. Ayna karşısında eller başın üzerindeyken her iki memenizin görünümünü aynada kontrol edilir (Resim 2). Her iki memenin görüntüsünün simetrik olması gereklidir. Meme başında çekilme, meme cildinde içeri çökme veya renk değişikliği olup olmadığına bakılır. Ardından eller kalçaların üzerine konularak kuvvetlice bastırılır ve öne doğru eğilerek her iki memenin göğüs duvarı üzerinde serbest hareket edip etmediği kontrol edilir. Meme muayenesi, elin 2. 3. ve 4. parmaklarının uç ve iç kısımları ile yapılır (Resim 3). Meme başları hafifçe sıkılarak akıntı olup olmadığı kontrol edilir. Bu sırada meme dokusu meme derisi ile göğüs duvarı arasında hafifçe sıkıştırılarak sert ve düzensiz sınırlı ve ağrısız bir tümörün olup olmadığı kontrol edilir. Sağ el başın arkasında iken, sol elin 2. , 3. ve 4. parmaklarının uç ve iç kısımları ile sol meme, sol el başın üzerindeyken sağ meme yukarıdan aşağıya, aşağıdan yukarıya, dıştan içe ve meme başından başlayarak dışa doğru daire çizerek

muayene edilir (Resim 4). Ardından sağ ve sol koltuk altı hafifçe bastırılarak muayene edilir. Aynı işlemleri yatağınıza uzanarak ve sırtınızın altına bir yastık koyarak tekrarlayınız (Resim 5).



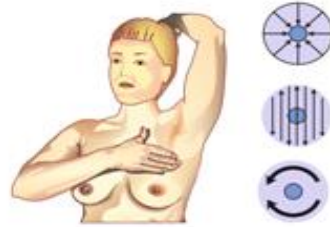
Resim 1. Ayna karşısında heriki memenin kontrolü



Resim 2. Eller başın arkasında heriki memenin kontrolü



Resim 3. Meme muayenesi, elin 2.3. ve 4. parmaklarının uç ve iç kısımları ile yapılır.



Resim 4. Sol el başın üzerindeyken sağ meme yukarıdan aşağıya, aşağıdan yukarıya, dıştan içe ve meme başından başlayarak dışa doğru daire çizerek muayene edilir . Aynı şekilde sağ meme muayene edilir.



Resim 5. Meme muayenesi yatağa uzanılarak ve sırtın altına yastık koyarak tekrarlanır.

Klinik Meme Muayenesi

Meme kanseri genellikle 40 yaşından sonra görülmesine rağmen, daha az sıklıkla 20-40 yaş arasında da görülebilir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %20'si 40 yaşın altındadır. Dolayısıyla doktor tarafından meme muayenesine 20 yaşında başlanmalı ve yılda bir kez devam edilmelidir. Belirlediğimiz bu muayene aralıkları, memesinde problem yaşayan veya yüksek risk grubunda bulunan kadınlar için doktoru tarafından farklı şekilde önerilebilir.

Memenin iyi huylu tümörlerinin başında fibroadenom dediğimiz sert, düzgün sınırlı kaygan tümörler gelmektedirler. Bunlar sıklıkla 20-35 yaş arası kadınlarda görülürler. Hızlı büyüyüp [>3 cm] şekil değiştirmedikçe çıkarılmalarına gerek yoktur.

Klinik muayene genel cerrahi uzmanı, aile hekimi veya kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından yapılabilir. Muayeneye kadınlar ayakta memelerin simetrisi, hareketleri izlenerek başlanır. Daha sonra oturtularak memeler ve bölgesel lenf bezleri (aksilla, mammariya interna ve supraklaviküler) kontrol edilir (Resim 6-8). Meme muayenesi, yatırılarak ve sırtın altına bir yastık yerleştirilerek yapılır. Her iki meme yukarıdan aşağı, aşağıdan yukarı ve meme başından başlayıp periferiye doğru daire çizdirilerek muayene edilir (Resim 9). Yaşı 35'in altında olan, hiç doğurmamış ve emzirmemiş kadınlarda meme oldukça yoğun olduğundan muayeneyi yapan doktor görüntüleme yöntemi olarak öncelikle ultrasonografiyi tercih eder. Sonrasında mamografi veya manyetik rezonans görüntülemeyi isteyebilir.



Resim 6. Klinik Meme Muayenesi : Sol elle sağ meme muayene ediliyor.



Resim 7. Klinik Meme Muayenesi : Sol elle sağ aksilla muayene ediliyor.



Resim 8. Klinik Meme Muayenesi : Oturarak sol meme muayene ediliyor.



Resim 9. Yatarak sağ meme muayene ediliyor.

Mamografi ile Tarama

Tarama mamografisi; yakınması olmayan kadınlarda meme kanserinin erken tanısı için yapılır. Tarama sırasında her iki meme için standart olarak birisi medyolateral oblik (MLO), diğeri kraniyokaudal (CC) olmak üzere iki planda film çekilmektedir. Avrupa Görüntüleme Derneği (EUSOBI), taramanın geleneksel MG veya fosfor-plak bilgisayarlı radyografi (CR) ile değil, dijital mamografi (DMG) ile yapılmasını öncelikli olarak önermektedir. Dijital MG, özellikle yoğun fibroglandüler dokuya sahip kadınlarda geleneksel MG'ye göre daha duyarlıdır. Dijital mamografi geleneksel MG'ye benzer bir incelemedir. Görüntünün elektronik bir detektör ile yakalanıp bilgisayara depolanmasını içerir. Yüksek görüntü kalitesi, düşük radyasyon, görüntü işleme ve arşivleme gibi avantajları vardır. Bu yüzden EUSOBI yeni görüntüleme ünitelerinin direkt dijital teknoloji bazlı olmaları ve update edilebilme özellikli olmalarını önermektedir [5].

Günümüzde kullanılan dijital mamografi yöntemi ile daha düşük radyasyon dozu kullanılarak [0.4mSv] daha net bir görüntü alınmakta ve hastalık çok erken evrelerde iken tanı konulabilmektedir.

Yeni Teknolojiler

Dijital Meme Tomosentezi (DMT), dijital mamografinin hareketli x-ışını kaynağı ve dijital detektör şeklindeki modifikasyonudur. X-ışını kaynağı azaltılmış açılarla 15^0 - 50^0 hareket ederken komprese memenin birden fazla düşük doz dijital mamografileri elde edilir. Daha sonra bilgisayar tarafından 1 mm kalınlığında görüntüler birleştirilerek, üç boyutlu görüntü sağlanır. Yoğun memelerde superpozisyonlar ortadan kalkar. Tomosentezi DMG ile karşılaştırılan çalışmalarda tomosentez ile kanser saptama oranında artma ve geri çağırılma oranında azalma saptanmıştır. Güncel veriler tomosentezin yoğun memede yalancı pozitiflik oranını düşürdüğünü ve kanseri tespit oranını arttırdığını göstermektedir [4]. Güncellenen NCCN rehberi, meme kanseri için ortalama riske sahip bir kadında 40 yaşında başlayarak yıllık tomosentez ile taramanın göz önünde bulundurulmasını önermektedir [6].

Kontrastlı Mamografi, intravenöz kontrast madde verildikten sonra DM veya DMT ile meme görüntülemesi yapılır. Son yapılan meta-analizlerde duyarlılığının yüksek (%98) olmasına rağmen özgüllüğünün düşük(%38) olduğu belirtilmiş olup, tarama için önerilmemektedir [5].

Taramaya Katılacak Kadınlar

Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) randomize kontrollü çalışmalara dayanarak 50-69 yaş aralığında tarama MG'si ile mortalitenin %40 azaldığını, yanlış pozitif biyopsi oranının <%1 ve 20 yıllık taramada gereksiz tanı [*overdiagnosis*] oranının %1- 10 arasında olduğunu belirtmiştir. 40-49 ve 70-74 yaş aralığında kohort ve vaka-kontrol çalışmalarına dayanarak mortalitenin daha sınırlı azaldığı söylenmektedir. Bu yaş grupları için mamografik taramayı destekleyen makalelerde yeterli kanıt yoktur. IARC, MG ile taramayı 50-69 yaş grubundaki kadınlar için iki yılda bir ve birincil öncelikli, 73 veya 75 yaşına kadar taramayı ikincil öncelikli, 40-49 yaş aralığında ise yılda bir ve üçüncü öncelikli olarak önermiştir. Bu karar ülkeden ülkeye değişmektedir. Mamografik tarama, kadının beklenen yaşam süresi 5 yılın altında ise sonlandırılmalıdır. Genelde bu yaş 70-74 yaş olarak belirlenmektedir [6].

Türk Radyoloji Derneği, TRD Yeterlilik Kurulu, Rehberler ve Standartlar Komitesi'nin Yayımladıkları Tarama Rehberi'ne göre [4]; MG taramasının başlangıç yaşı 40 yaş olarak kabul edilmektedir. Kadınlar yüksek risk grubunda değil ise tarama mamografisi 40 yaşında başlamalıdır. Yüksek risk grubunda olan kadınlarda taramaya daha önce başlanabilir. Semptomatik olan veya daha önceki tetkiklerinde patoloji saptanan olgular kısa aralıklarla takip edilmeli, gerektiğinde başka yöntemlere başvurulmalıdır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda batı ülkelerinden farklı olarak Türkiye'de meme kanseri tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısı 50 yaş altında olduğu için Sağlık Bakanlığı mamografik taramaya 40 yaşında başlanmasını ve 2 yılda bir yapılmasını önermektedir [6-8].

Özetle Ulusal Tarama Rehberi'ne göre; Tarama mamografisi >40 yaş ve asemptomatik kadınlarda iki yılda bir yapılmalıdır. Ancak yüksek risk grubundaki kadınlara [genetik taşıyıcılık, aile anamnezi, dens meme yapısı, vs.] taramaya daha erken yaşta, önerilen aralıklarla ve önerilen tarama yöntemleri ile devam edilmelidir. Profilaktik ya da kozmetik amaçlı meme implantı olan asemptomatik kadınlar da tarama programına alınmalıdır.

Türkiye'de Tarama Programı Türkiye'de 2004 yılında Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından kadınlarda meme kanseri taramaları için ulusal standartlar Avrupa Birliği Ülkelerine benzer şekilde yayınlanmış ve mamografik taramanın 50-69 yaş arasında ve 2 yılda bir yapılması önerilmiştir. Ancak **ülkemizde Avrupa ülkelerinden**

farklı olarak nüfusun genç olması ve meme kanserli olguların yaklaşık yarısının 50 yaş altında ve premenopozal dönemde olduğu saptanmıştır. Bu nedenle 2012 yılında Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından toplum tabanlı meme kanseri tarama programı çalışmaları sırasında uyulması gereken standartlar yeniden düzenlenmiştir. ‘**Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları’na**’ göre yüksek risk grubunda olmayan kadınlarda taramaya 40 yaşında başlanması ve taramanın 40-69 yaş arasında ve 2 yılda bir yapılması önerilmektedir [6].

Yapılan klinik ve prospektif çalışmalarda Türkiye’de nüfus yapısının genç olması, meme kanseri tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısının 50 yaş altında ve premenopozal olması, Bahçeşehir Mamografi Tarama Programı’nda taramaya alınan kadınların %40’ının 40-49 yaş arasında olması bu kararın alınmasında etken olmuştur [7,8].

Taramada Ultrasonografi

Ultrasonografi (US) tarama mamografisini desteklemek için 1980’lerden beri kullanılmaktadır. Tek başına tarama MG ile karşılaştırıldığında, özellikle MG duyarlılığının düşük olduğu yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda US’nin eklenmesi ile kanser saptama oranı ve beraberinde geri çağırma ve gereksiz biyopsi oranları artmıştır. US’nin özgüllüğünün düşük olması, tarama programına eklendiğinde maliyeti arttırması nedeni ile rutin taramada tercih edilmemektedir [5].

Taramada Emar Görüntüleme (MRG)

İnvaziv ve pahalı bir yöntem olması, yaygın olarak yapılamaması ve değerlendirebilecek yeterli uzman bulunmaması gibi olumsuzluklarına rağmen, yüksek risk grubundaki kadınlarda mamografi ve ultrasonografiye ek tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. MRG ile meme kanseri taraması yapacak olan merkezlerin MRG eşliğinde biyopsi yapabilecek donanımına sahip olmaları gereklidir. Türk Radyoloji Derneği (TRD), yüksek riskli hasta grubunda meme kanserinin MRG ile taranması için American College of Surgeons (ACS) tarafından hazırlanan rehberin ülkemiz için de geçerli olduğunu belirtmektedir. Ayrıca bu rehberin diğer önemli özelliği tarama için MRG çekilmemesi gereken alt grubu da belirleyerek kötüye kullanımların önünü almaktır [5].

Yüksek Riskli Kadınlarda Tarama

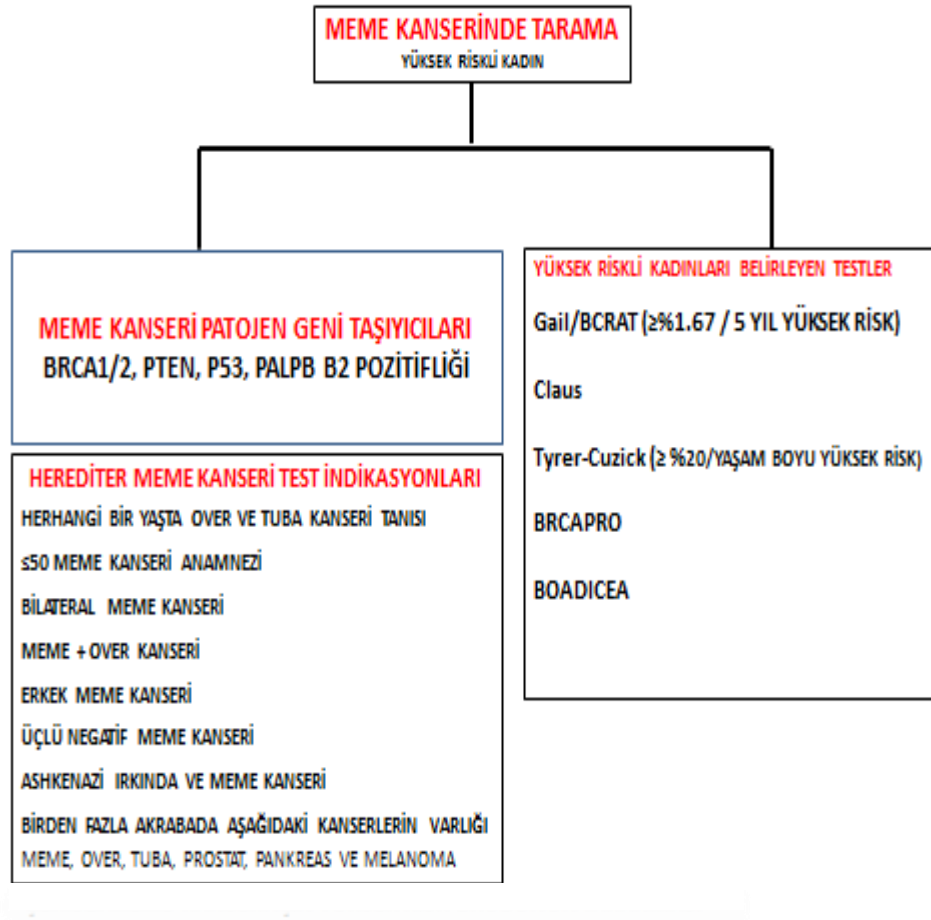
Gelişmiş ülkelerde risk grubunda olmayan kadınların meme kanserine yakalanma olasılığı %12 kadardır. Bu oran ülkemizde ve diğer gelişmekte olan ülkelerde daha düşük

olmasına rağmen giderek artmaktadır. Meme kanserinde risk faktörlerinden birkaç tanesini taşıyan kadınların meme kanseri tanısı alma olasılığı, normal popülasyona göre 3-4 kat daha fazladır. Yüksek risk grubundaki kadınların belirlenmesi için çok sayıda model geliştirilmiştir [şekil 2]. Burada ailede meme kanseri varlığı, menarş yaşı, ilk doğum yaşı, menopoz yaşı, vücut kitle indeksi, meme biyopsivarlığı Atipik Lobüler Hiperplazi (ALH), Atipik Duktal Hiperplazi (ADH) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) varlığı, BRCA1/2 ve diğer patojen gen pozitifliği dikkate alınarak kadınlar 85 yaşına kadar yaşadığında yaşam boyu, 5 ve 10 yıllık meme kanseri riski hesaplanmaktadır [9].

Meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlar daha erken yaşlarda MG ve/veya MRG ve US ile taranmalıdır. Yüksek riskli kadınlarda MG'ye ilave olarak yapılacak US ve MRG'nin etkinliğini araştıran çalışmalarda yüksek maliyetine rağmen duyarlılık ve seçiciliği en yüksek yöntemin MRG olduğu saptanmıştır [5]. Bu çalışmada MRG'nin duyarlılığı % 77-100, MG'nin duyarlılığı % 13-40, US'nin duyarlılığı ise % 13-33 arasındadır [6].

Yüksek riskli grupta taramaya;

1. Birinci derece akrabasında meme kanseri olanların tanı aldığı yaştan 10 yıl önce başlanmalıdır.
2. Meme kanseri tanısından sonra hangi yaşta olursa olsun taramaya devam edilmelidir.
3. Meme koruyucu cerrahi geçiren olgularda radyoterapiden 12 ay sonra ilk görüntüleme yapılmalıdır, ilk 2 yıl boyunca istenirse 6 ayda bir görüntüleme yapılabilir, sonra yıllık görüntülemelere geçilir.
4. Herhangi bir nedenle yapılan meme biyopsisi sonucu lobuler intraepitelyal neoplazi veya atipik duktal hiperplazi gelenler yakın takipte tutulur.
5. BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılığı bilinen veya şüphelenilen grupta mümkün olduğu kadar erken, genellikle 20 yaşında taramaya başlanır. Aynı şekilde BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcısı olanlarda ise tarama 25-30 yaş arasında başlar.
6. Toraksa radyoterapi alanlarda taramaya 8 yıl sonra veya hasta 25 yaşına gelince başlanır.



Şekil 3. Meme Kanseri İçin Yüksek Risk Grubunun Taranması

Taramaya Kadınlar ile Ortak Karar Verme

Meme kanserinde erken tanı için kadınların eğitimi, farkındalığın artırılması ve evden davet ile düzenli bir tarama programının uygulanması gerekir. Meme kanseri riski %15'in altında olan düşük riskli kadınlarda karar vermede en önemli faktör yaştır. 40 yaş altı kadınlarda meme kanseri sıklığı düşük ve mamografinin tanısal duyarlılığı sınırlı olduğundan bunlara tarama önerilmezken, 40-49 yaş arasındaki taramanın kişiye özel olarak uygulanması önerilmektedir.

Düşük riskli kadınlarda tarama MG ile yapılmalı, USG veya MRG gerektiğinde kullanılmalıdır. Tarama mamografisi 2 yıllık aralıklarla önerilmektedir. Klinik meme muayenesi ve kendi kendine meme muayenesi taramanın bir parçası olarak farkındalığın artması için önemlidir.

Birinci derece akrabasında meme kanseri olup genetik mutasyonu olmayan kadınlarda tarama düşük riskli kadınlara benzerdir. Birinci derece akrabada meme kanseri

premenopozal dönemde ise taramaya daha genç yaşta başlanmasını önerenler olmakla birlikte, bu yaklaşımın mortaliteyi azaltmaya katkı sağladığını gösteren çalışmalar mevcut değildir. Kadının tarama programı belirlenirken kendisine olası yarar ve zararları anlatılmalı ve kişiye özel tarama stratejisi oluşturulmalıdır. Günümüzde mamografik tarama ile ilgili negatif tartışmalar da sürmektedir. MG'nin radyasyon riski yanında yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçları, gereksiz tanısal işlemler ve gereksiz tedavilere neden olduğundan bahsedilmektedir. Meme kanserinden ölümlerin azalmasının mamografi ile erken tanı kadar, yeni tedavi yöntemleri ile ilgili olduğu da belirtilmektedir [10]. Ancak evden davetle yapılan mamografinin asemptomatik meme kanserini yakaladığını, ölümleri azalttığını, verilen radyasyon dozunun çok düşük olduğu, deneyimli bir tarama merkezinde dijital mamografi ile yapılan ve deneyimli bir uzman tarafından değerlendirilen mamografinin bugün meme kanserinin taranmasında kabul edilen tek yöntem olduğunu unutmamamız gerektiğini söylemeliyiz.

Özet olarak; **Mamografi tarama için temel ve alternatifi olmayan bir yöntemdir.** Ultrasonografi ve MRG tarama mamografisinde tespit edilmiş bir lezyonun aydınlatılması için ek yöntemler olarak kullanılır.

Taramada KETEM doktoru ve hemşiresinin görevleri:

KETEM'e müracaat eden kadınların meme kanseri, tarama, kendi kendine meme muayenesi için eğitilmeleri, muayene edilmeleri, meme kanseri risk grubundaki kadınların belirlenmesi, taramaya yönlendirilmeleri önemli görevleridir. Taramaya gelen kadınlar uzmanları farklı önermedikleri takdirde 2 yılda bir düzenli olarak mamografi için davet edilmelidir. Çekilen mamografilerin radyoloji merkezinde değerlendirilmesi ve bilgilendirilmeleri gereklidir [3]. Ayrıca Tarama sonucu pozitif şüpheli olanların teşhis merkezine yönlendirilmesi ve takibinin yapılması önemli görevleridir.

Taramada Aile Hekimlerinin görevleri:

Kendilerinin sorumlu oldukları popülasyondaki kadınların; yaş gruplarına göre tarama programları konusunda eğitilmeleri, meme kanseri, kendi kendine meme muayenesi için eğitilmeleri, muayene edilmeleri, meme kanseri risk grubundaki kadınların belirlenmesi, taramaya yönlendirilmeleri ayrıca tarama sonucu pozitif şüpheli olanların teşhis merkezine yönlendirilmesi ve takibinin yapılması önemli görevleridir. Yaptıkları muayene sonucu patoloji düşündükleri kadınları 2. Basamak tedavi kurumlarına yönlendirmelidirler [3].

KAYNAKLAR

1. Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO; 1968.
2. Bethany L. Niell, Phoebe E. Freer, Robert Jared Weinfurtnner, et al, *Screening for Breast Cancer Radiol Clin N Am* 2017, 55: 1145–1162.
3. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, et al. *Türkiye’de Meme Kanseri Erken Tanı ve Tarama Programların Hazırlanması “Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu”*, *Journal of Breast Health* 2009, 5(3):125-134.
4. Seely JM, Alhassan T. *Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today?* *Curr Oncol* 2018; 25(1): 115-124.
5. *Meme Kanseri Tarama Rehberi; Türk Radyoloji Derneği, TRD Yeterlilik Kurulu, Rehberler ve Standartlar Komitesi, 2011.*
6. <https://www.turkrad.org.tr/assets/2017/Meme-kanseri-taramasi-gorus.docx> Erişim Tarihi: 15 Aralık 2019
7. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-programi-ulusal-standartlari.html> Erişim Tarihi: 15 Aralık 2019.
8. Cantürk NZ, Çakmak GK, *Meme Kanseri Tarama* http://www.tmhdf.org.tr/Uploads/Editor/bolum_22_converted.pdf. Erişim tarihi 6 Nisan 2020.

Bahçeşehir Meme Kanseri Toplum Tabanlı Tarama Programı

Toplum tabanlı organize mamografik tarama programı ilk kez New York’ta 1963 yılında başlatılan Health Insurance Plan (HIP) ile uygulamaya geçmiş ve günümüzde tüm gelişmiş ülkelerde farklı tarama intervalleri ve farklı tarama yaş aralığında uygulanmaktadır [1]. Ülkemizde bir ilk olarak Meme Sağlığı Derneği (MEMEDER) tarafından evden davet ile ve düzenli olarak 10 yıl süreli bir mamografik tarama programı başarılmıştır. Böyle bir programın gelişmekte olan ülkelerde uygulanamamasının nedenleri; mamografik tarama için gerekli alt yapının oluşturulamaması, eğitimli sağlık çalışanları ve radyoloji uzmanlarının olmaması, sosyal, ekonomik ve kültürel nedenler olarak sıralanabilir [2]. Aslında, bu konuda yapılan bilimsel çalışmaların yetersizliği, taramanın hangi yaş grubunda hangi sıklıkla yapılabileceğinin bilinmemesi, maliyet etkinlik analizinin yapılmaması da önemli eksikliklerdir. Bugün ülkemizde genel olarak uygulanan mamografik tarama, kadınların medya, aile hekimleri, bazen de sistem tarafından davet edilmesi sonucu mammografilerinin çekilmesi şeklinde yapılmaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanseri Erken Teşhis Tarama ve Eğitim

Merkezleri (KETEM), Üniversite Tıp Fakülteleri Poliklinikleri, Devlet Hastaneleri Meme Poliklinikleri, Özel Hastaneler ve Onkoloji Enstitülerine başvuran 40-69 yaş grubundaki kadınlardan mamografi çekirtmeleri istenmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın yaptığı bir yasal düzenleme ile tarama mamografisi ücretsiz olarak çekilmektedir. Ayrıca son yıllarda Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi tarafından başlatılan bir uygulamada mobil tarama sistemleri ile mahalleler dolaşarak tarama yaşındaki kadınlar taramaya davet edilmekte, elde edilen filmler merkezi bir sistem tarafından değerlendirilmekte ve şüpheli bulunan tarama sonuçları kadınlara bildirilmektedir [3].

Ülkemizin sosyal, kültürel, eğitimsel ve ekonomik yapısı içerisinde toplum tabanlı, organize, sürekli ve davete dayalı bir tarama programının uygulanabilirliğini göstermek için Bahçeşehir’de 10 yıl (2009-2019) sürecek olan “Bahçeşehir Toplum Tabanlı Mamografik Tarama Projesi” başarı ile gerçekleştirilmiştir [4-9]. Düşük-orta gelirli ülkeler için bir örnek teşkil edecek olan bu çalışmanın diğer amaçları, ülkemizde taramaya başlama yaşını belirlemek (40 veya 50), insitu duktal ve erken invaziv meme kanseri oranlarını yükselterek sağkalım ve meme koruyucu cerrahi oranlarını yükseltmek ve uyguladığımız mamografik tarama programının ülkemiz koşullarına göre ekonomik (cost effective) olup olmadığını ortaya koymaktır. Taramaya başlamadan önce özel bir yazılım programı hazırlanarak uygulamanın yapılacağı Bahçeşehir ve çevresindeki 4 mahalledeki yaklaşık 20.000 ev ziyaret edilerek taramaya uygun olan kadınlar kaydedildi. Tarama merkezimize davet edilen kadınlar bir meme cerrahisi uzmanı tarafından muayene edilerek iki yönlü dijital mamografileri çekildi. Bu filmler bağımsız iki meme radyoloğu tarafından değerlendirildi. Şüpheli bulunan olgularda yine merkezimizde ultrasonografi yapıldı. Malignite düşünülen olgular biyopsiye yönlendirildi. Meme kanseri tanısı alan olgular tedavi için yönlendirilerek takibe alındı. Taramaya katılım oranları %85 civarında gerçekleşti.

On yıllık tarama periyodunda (2009-2019) 40-69 yaşları arasında olan 8.823 kadın tarama programına alındı. Toplam 27,754 tarama gerçekleştirilerek 130 kadında meme kanseri saptandı. Hastaların 51’i (%39.2) 40-49, 79’u (%60.8) ise 50-69 yaş arasındaydı. Hastaların ortalama yaşı 53.3 ± 7.8 olarak bulundu. Bunların 17’si (13.1%) duktal karsinoma insitu (DKİS), 113’ü (86.9%) invaziv kanserdi. Genç yaş grubunda (40-49yaş) olan hastalarda DKİS oranı daha ileri yaş grubundakilerin iki katına yakındı. Hastaların %81’ine meme koruyucu cerrahi yapılmış olup, hastaların %60’ında patolojik Evre 0 ve I olarak bulundu. Bu sonuçlar 20.000 hastanın analiz edildiği Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri

Federasyonu (TMHDF) kayıt programındaki sonuçlarla karşılaştırıldığında bu tarama programı sonucunda meme koruyucu cerrahi ve erken evre (Evre 0, I) meme kanseri oranlarının iki katına çıkmış olduğunu görebiliyoruz. Tarama programında tanı konulan hastaların 10 yıllık sağkalım oranı %96,9 olup, bu oran kayıt programındaki semptomatik hastalar için %76'dır.

Bahçeşehir Mamografik Tarama Programı'na katılımın yüksek olması, erken evre meme kanseri (DKİS ve Evre I) oranlarının yüksek olması, ülkemizde de toplum tabanlı taramanın uygulanabileceğini ve erken tanı sağlanabileceğini göstermektedir. Tarama ile meme kanseri tanısı konulan hastaların yaşam süresi meme kanseri kayıt programındaki hastalarla karşılaştırıldığında taramanın yaşam süresini ortalama 5,84 yıl uzattığı ortaya çıkmaktadır [10].

Bahçeşehir tarama programının maliyet etkinlik analizi de yapılmıştır [10]. Bu analizde tarama ile meme kanseri tanısı konulan hastaların (asemptomatik) tarama ve tedavileri için yapılan harcamalar, TMHDF meme kanseri kayıt programına kayıtlı olan ve tarama yapılmamış olan hastaların (semptomatik hastalar) tedavileri için yapılan harcamalarla karşılaştırılmıştır. Üçüncü tarama periyoduna katılan kadın sayısı 7167, meme kanseri tanısı konulan asemptomatik hasta sayısı ise 67'dir. Bu hastaların patolojik evreleri (Evre 0'dan Evre IV'e doğru sırası ile) %19,4, %50,7, %20,9, %7,5 ve %1,5'tir. Yani Bahçeşehir tarama programında hastaların 1/5'i evre 0'da yarısı ise evre II'de bulunmakta olup, gelişmiş ülkelerde tarama yapılan hastaların evrelerine paralellik göstermektedir. TMHDF Meme Kanseri Kayıt Programında yer alan semptomatik meme kanserli hastaların evreleri ise Evre 0'dan Evre IV'e doğru sırasıyla %4,9, %26,6, %44,9, %20,8, ve %2,8 olarak görülmektedir. Yani, tarama programına katılan asemptomatik hastaların insitu kanser oranı 4 kat, Evre I meme kanseri oranı 2 kat daha yüksektir. Artan maliyet etkinlik oranı (The Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)) Bahçeşehir Tarama Programında (BTP), Federasyonun Kayıt Programı'na (FKP) göre 1 yıl fazla yaşam süresi için harcanan fazla para olarak hesaplanmıştır [ICER=Maliyet (BTP)– Maliyet (FKP) / Yaşam süresi (BTP) – Yaşam Süresi (FKP)]. Türkiye'de 2014 yılında kişi başına düşen milli gelir 10.650 dolardır. (Gross Domestic Product=GDP 2014 yılı için 10.650 USD). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ICER değerinin GDP'nin altında olması maliyet etkin olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda ICER 1,897 USD/yıl olarak hesaplanmış olup, bu değer kişi başına düşen yıllık milli gelirin %15'i kadardır. Yani Bahçeşehir tarama programı meme

kanseri tanısı konulan hastaların yaşam sürelerini, taramaya katılmayan meme kanserli hastalara göre 6 yıla kadar uzatmakta olup, maliyet anlamlı olarak etkindir.

Evden davet edilerek yapılan mamografik taramanın meme kanserine bağlı mortaliteyi ciddi oranda azalttığını gösteren ve literatürdeki tüm çalışmaları değerlendiren yeni bir çalışma yayınlanmıştır [10]. İyi tasarlanmış 60 klinik çalışmayı sistematik olarak inceleyen bu çalışmada mamografik taramaya davet edilen kadınlarda mortalitenin Kuzey Avrupa’da %33-43, Güney Avrupa’da %43-45, Batı Avrupa’da %12-58 arasında azaldığı görülmektedir. Davet edilen ve edilmeyenler arasındaki fark %4 ile %31 arasında değişmektedir [11].

KAYNAKLAR

1. Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69:349e55.
2. Ozmen T, Soran A, Ozmen V. Comparison of Barriers Against Mammography Screening in Socio-economically Very Low and Very High Populations. *Cureus*. 2016 Jul 14;8[7]:e690.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri <http://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>
4. Ozmen V, Ozaydin NA, Cabioglu N, et al. Survey on a mammographic screening program in Istanbul, Turkey. *Breast J*. 2011 May-Jun;17[3]:260-7. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01065.x.
5. Kayhan A, Gurdal SO, Ozaydin N, et al. Successful first round results of a Turkish breast cancer screening program with mammography in bahcesehir, istanbul. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15[4]:1693-7.
6. Ozmen V, Cabioglu N, Gurdal SO, et al. Bahcesehir Mammography Screening Project [BMSP] is cost effective in a developing country. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2015, 8-12 December, 2015.
7. Kayhan A, Aribal E, Sahin C, et al. Radiologic findings of screen-detected cancers in an organized population-based screening mammography program in Turkey. *Diagn Interv Radiol*. 2016; 22[6]:508-513.
8. Ozmen V, Boylu S, Ok E, et al. Factors affecting breast cancer treatment delay in Turkey: a study from Turkish Federation of Breast Diseases Societies. *Eur J Public Health*. 2015;25[1]:9-14.

9. Ozmen V. Controversies on Mammography Screening in the World and Bahçeşehir Population-Based Organized Mammography Screening Project in Turkey. *J Breast Health*. 2015 Oct 1;11[4]:152-154.
10. Ozmen V. Controversies on Mammography Screening in the World and Bahçeşehir Population-based Organized Mammography Screening Project in Turkey. *J Breast Health*. 2015 Oct 1;11[4]:152-154.
11. Zielonke N, Gini A, Jansen EEL, et al. EAM; EU-TOPIA consortium. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2020 Mar; 127:191-206. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.010. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31932175.

Türkiye’de Meme Kanseri “20.000 Hastanın Demografik, klinik, patolojik ve sağkalım analizi”

Meme kanseri Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserdir. Ülkemizde meme kanseri tanısı ile tedavi edilen 13.000 hastanın demografik, klinik ve patolojik özellikleri bir önceki kitabımızda yer almıştır [1]. Bu kitapta ise kayıt programına başladığımız 1 Mayıs 2005 ile 17 Nisan 2015 tarihleri arasında sayısı 20.000’e ulaşan meme kanseri tanısı alan hastalarımızın demografik, klinik, patolojik özellikleri ve sağkalım verileri analiz edilmiştir [2]. Önceki kitaba ek olarak erkek meme kanseri ve duktal karsinoma in situ (DKİS) tanısı alan hastaların analizleri de yapılmıştır.

Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF) Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanı’nda (UMKVT) 242 farklı başlıkta 576 parametre değerlendirilmiştir. Yaklaşık 10 yıllık sürede kaydedilen meme kanserli hastaların %98,9’u kadın, %1,1’i erkektir. Hastalardan 19.201’inde invaziv meme kanseri tanısı, 576’sında DKİS tanısı konulmuştur. Erkek meme kanserli hasta sayısı 223’tür.

Meme kanseri tanısı alan kadınların tanı sırasındaki ortalama yaşı 51,8 ($\pm 12,6$; aralık 14-97) olup, bunların %16,4’ü 40 yaşın altında, %37,2’si ise premenopozaldır. Ortalama tanı yaşı erkek meme kanserli hastalarda 57,32’dir ($\pm 14,076$; 24- 87), DKİS tanısı alanlarda ise 51,12’dir ($\pm 11,69$; 18- 89). İnvaziv meme kanseri tanısı alan kadın hastalarda tanı sırasında yaşa uyarlanmış (age-adjusted) sıklık eğrisine bakıldığında kanser sıklığının 45-49 yaş grubunda %16,6’lık bir değerle maksimum düzeye ulaştığı, daha sonra azalarak 65-69 yaş grubunda %7,3’e düştüğü ve daha sonra tekrar yükseldiği görülmektedir. Erkek hastalarda

meme kanserine yakalanma riski 55-60 yaş aralığında bir azalma gösterse de yaş artışı ile birlikte yükselme göstermektedir.

Kadın hastaların %5'inde DKİS, %95'inde ise invaziv meme kanseri saptanmıştır. İnvaziv meme kanserlerinin %86'sı invaziv duktal, %11,9'u ise invaziv lobüler veya mikst kanser (invaziv duktal+invaziv lobüler kanser) histolojik tipine sahiptir. Bu hastaların %45,4'ünde histolojik grad III'tür. Tüm meme kanserli olguların patolojik evrelerine bakıldığında; Evre 0 %4,7, Evre I %28,5, Evre II %48,3, Evre III %14,5 ve Evre IV %4 oranındadır. Ortalama tümör çapı 25,2 mm'dir (SD \pm 17,3; aralık 0-250 mm). İnvaziv meme kanserli kadınların %47,2'si pN0, %52,8'i pN1-3'tür. Bunların %72,6'sında östrojen reseptörü (ÖR), %62,7'sinde progesteron reseptörü (PR), %21,8'inde ise HER-2 reseptörü pozitifdir. Olguların moleküler alt tip analizleri yapıldığında; %30,4 oranında luminal A, %50,3 oranında luminal B (Ki67>%14, HG=3), %11,2 oranında üçlü (triple) negatif ve %8,1 oranında HER-2 pozitif oldukları görülmüştür.

İnvaziv meme kanseri olan kadınlarda ortalama olarak menarş yaşı 13,4, emzirme süresi 24 ay, düşük yapma oranı %19, kürtaj yaptıрма sıklığı %30, oral kontraseptif kullanım öyküsü %14,7, doğum yapma oranı %86,4'tür (ort. doğum sayısı 2,8). Cerrahi girişimler incelendiğinde, %52'sine modifiye radikal mastektomi (MRM), %39'una meme koruyucu cerrahi (MKC), %8'ine basit mastektomi yapılmış olup, geriye kalan az sayıda hastada radikal mastektomi (43 hasta), subkutan mastektomi (11 hasta) veya sadece aksiller disseksiyon (16 hasta) ameliyatları yapılmıştır. Bu hastalarda ortalama takip süresi 4,3 yıl olup, 5 yıllık sağkalım oranı %86 olarak hesaplanmıştır.

Hasta kayıt programında DKİS tanılı 575 hasta yer almaktadır. Bunların %14'ü <40 yaş olup, %87'si doğum yapmış, %32'si ise kürtaj yaptırmıştır. Pre-menopozal hastaların oranı %43, 12 aydan daha uzun süre emzirenlerin oranı %63, oral kontraseptif kullananların oranı %17, HRT kullananların oranı ise %12'dir. DKİS çapı hastaların %70'inde \leq 2cm, %8'inde ise 5cm'in üzerindedir. ÖR ve PR pozitiflik oranları sırasıyla %75 ve %66'dır. Hastaların %32'sine mastektomi, %68'ine ise MKC yapılmıştır. 10 yıllık takip süresi içerisinde lokal nüks oranı %3 olup, lokal nüksler invaziv kanser şeklindedir.

UMKVT'de toplam 225 erkek meme kanseri olgusu yer almıştır. Bu hastalarda ortalama yaş 57,8 (24-87) olup, bunların %11,3'ü <40 yaş, %48'i >60 yaştır. Tanı sırasında evrelere göre

oranlar: Evre I %23, Evre II %50, Evre III %16 ve Evre IV %11'dir. Hastaların %31'inde tümör çapı ≤ 2 cm'dir. Histolojik gradların dağılımı ise şu şekildedir; HG I %10,3, HG II %51,7 ve HG III %37,9. HG II+III oranı %89,6'dır. Bu hastaların tümüne mastektomi yapılmıştır.

Meme kanseri tanısı alan erkek hastaların histopatolojik tümör tiplerine bakıldığında %81'i invaziv duktal kanser (İDK), %1'i duktal karsinoma in situ (DKİS), %1'i invaziv lobüler kanser (İLK), %1'i invaziv mikst kanser (İMK) ve %16'sı diğer histopatolojik tiplerdir. Lenfatik tutulum ise; pN0 %50, pN1 %34,8, pN2 %6,5 ve pN3 %8,7'dir. Hastaların %87,2'sinde östrojen reseptörü (ÖR), %73,9'unda progesteron reseptörü (PR) ve %27'sinde ise HER-2 reseptörü pozitifdir. UMKVT'deki 20.000 hstanın analizinde, ortalama takip süresi 4,3 yıl olup, 5 yıllık sağkalım oranı %86 olarak hesaplanmıştır.

İstanbul Florence Nightingale Meme Merkezi'nde düzenli olarak takip edilen hasta sayısı 2124 olup, bu hastaların 2032'si (%96,26) invaziv meme kanseri, 122'si (%5,74) ise duktal karsinoma in situ (DKİS) tanısı ile tedavi edilmiştir. İnvaziv meme kanseri tanısı alan hastaların ortalama olarak; tanı yaşı 51.4 ± 12.98 , menopoza yaşı 48.98 ± 4.54 , ilk adet yaşı 13.10 ± 1.64 , ilk doğum yaşı 19.81 ± 11.49 , doğum sayısı 1.69 ± 1.34 ve süt verme süresi 17.17 ± 21.13 aydır. Hastaların %49,6'sı premenopozal olup, %20,5'inde aile anamnezi pozitif, %1,5'inde bilateral meme kanseri vardır. Tanı sırasındaki klinik evreler: %0,9 DCIS, %68,7 Evre I, %19,5 Evre II, %1,4 Evre III ve %9,5 Evre IV meme kanseridir. Patolojik evreler Evre 0'dan Evre IV'e doğru; %0,7, %63,6, %21,7, %8,6, ve %5,3'tür.

İnvaziv meme kanseri tanısı alan hastaların ortalama olarak tümör çapı $24,80 \pm 16,42$ mm, MKC yapılanlarda cerrahi sınıra uzaklık $10,39 \pm 22,74$ mm, çıkarılan SLNB sayısı $1,99 \pm 2,11$, aksiller disseksiyon yapılanlarda çıkarılan lenf nodülü sayısı $14,76 \pm 8,32$ 'tür. Tümör hastaların %16,8'inde mültifokal, %1,4'ünde mültisentriktir. Aksillası pozitif olan hastalarda ortalama pozitif lenf nodülü sayısı $3,07 \pm 5,46$ 'dir. Bu hastalardan Ki 67'si $> \%14$ olanların oranı %62,7, Ki 67'si $> \%20$ olanların oranı ise %54,2'dir. Lenfovasküler invazyon pozitifliği %59 olup, klinik olarak aksillası negatif olan hastalara (%69,4) sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılmıştır. Aksiller lenf nodülü disseksiyonu (ALND) yapılan hasta oranı ise %55,3'tür. Östrojen (ÖR), progesteron (PR) ve HER-2 reseptörleri pozitifliği sırası ile: %76,9, %65,8 ve %21,8'dir.

İstanbul Florence Nightingale Meme Merkezi'nde 2010 yılında onkoplastik meme cerrahisine başlandıktan sonra meme koruyucu cerrahi (MKC) oranı %66'dan %82,5'e ulaşmış, mastektomi oranı ise %33'den %17,5'e düşmüştür [1]. Özellikle mini latissimus dorsi flepin uygulanması memeyi koruma şansını artırmıştır. MKC yapılan 1400 hastanın medyan 70 aylık takiplerinde 53 hastada lokal (%3,8) nüks görülmüş olup, nüks görülen hastaların %41,5'i 40 yaşın altındadır. Gerçek nüks (primer tümör kavitesi çevresinde) oranı %62,3 olup, bu hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %74,7'dir. Yeni primer tümör gelişen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı ise %95'tir ($p<0,033$). Çok değişkenli analizde, genç yaş (<40 yaş), tümör çapı (>20mm), yüksek histolojik grad (HG 3), üçlü negatif moleküler alt tip ve gerçek nüks gelişmesi genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur.

Bu merkezin yürüttüğü çok merkezli prospektif klinik bir çalışmada, erken evre meme kanseri tanısı konulan (pT1-3 N0-mic M0) hastaların %56'sında Oncotype DX skoru düşük risk grubunda bulunmuş, hastaların %31'inde 21-gen analizinin sistemik tedavi kararını değiştirdiğini göstermiştir.

Bu Meme Sağlığı Merkezi'nde 5 yıllık genel sağkalım %93,5, 10 yıllık genel sağkalım %86,6; 20 yıllık genel sağkalım ise %77,3'tür. Moleküler alt tiplere göre 10 yıllık genel sağkalım oranları Lüminal A'da %88,2, Lüminal B'de %89,3, trastuzumab almayan HER-2 pozitif grupta %79,4, trastuzumab alan HER-2 pozitif grupta %90,7, üçlü negatif grup'ta (TNG) ise %74,9'dur.

KAYNAKLAR

1. Özmen V. *Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients)*. J Breast Health. 2014 Apr 1;10(2):98-105.
2. Özmen V, Özmen T, Doğru V. *Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer*. Eur J Breast Health. 2019 Jul 1;15(3):141-146.

Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri için en önemli risk faktörü kadın olmaktır. Bunun dışında ileri yaş(>50 yaş), erken menarş(<12 yaş), geç menopoz(>55 yaş), hiç doğum yapmamış ve emzirmemiş olmak, ileri yaşta doğum yapmış olmak(>35 yaş), çocuklukta toraks bölgesine uygulanan radyoterapi, uzun süren (>10 yıl) oral kontraseptif ve menopozda hormon replasman tedavisi (>5 yıl), kronik alkol kullanımı, post-menopozal obezite, benign proliferatif meme

hastalıkları, daha önce geçirilmiş biyopsi sonucunda atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma insitu varlığı, mamografide yoğun meme yapısı, ailesel ve genetik faktörler meme kanseri riskini artırmaktadır. Genetik risk faktörleri arasında en önemlisi BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonlarıdır. Tanının 40 yaşından önce konulması, bireyde ya da yakın akrabalarında meme kanseri veya meme kanseri ile ilişkili mutasyonların olması, iki birinci derece akrabada ve erkekte meme kanseri olması, meme kanseriyle birlikte over kanseri hikayesinin bulunması, üçlü negatif meme kanseri varlığı, LiFraumeni/Cowden/Peutz Jeghers gibi bilinen bir kanser sendromu varlığı kalıtsal meme kanserini düşündürmelidir [1-9].

Kadınlarda meme kanseri riskini hesaplamak için kullanılan risk modelleri üç grupta incelenebilir; 1.Genel meme kanseri riskini hesaplayan programlar, 2.Bireyde genetik meme kanseri riskini hesaplayan programlar ve 3.Her ikisine de yönelik risk değerlendirmesi yapan programlar.

Risk modellerini kullanmanın yararları;

1. Riski azaltma ya da ortadan kaldırma
2. Erken tanı koyabilme
3. Mortaliteyi azaltma
4. Kadınlar ve doktorları için doğru bilgi sağlayabilme
5. Bireysel meme kanseri riskini değerlendirebilme
6. Yüksek riskli kişileri ileri tanı yöntemlerine (genetik inceleme) yönlendirebilme
7. Bireysel radyolojik takip kriterlerini belirleyebilme
8. Risk azaltıcı ilaçların kullanımının sağlanması
9. Risk azaltıcı cerrahilerin planlanması olarak sıralanabilir [10-14].

Meme kanserinde en sık kullanılan risk modelleri Gail, Claus, BRCAPRO ve Tyrer-Cuzick olarak sıralanabilir. Bu modellerde farklı risk faktörleri sorgulanmaktadır. Gail modeli daha çok genetik olmayan, reproduktif risk faktörleri üzerinden risk değerlendirmesi yapmaktadır [10-14]. Gail modelinde sadece 1. derece akrabalar meme kanseri açısından sorgulanırken Claus modelinde 2. derece akrabalarda sorgulanmaktadır. Gail risk modelinde hastanın yaşı, ırksal özellikleri, meme biyopsisi öyküsü ve sayısı, meme biyopsisinde atipik hiperplazi varlığı, ilk adet yaşı, canlı ilk doğum yaşı ve 1. derece akrabalarında meme kanseri hikâyesi sorgulanmaktadır.

Gail modelinin tanı performansı birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir. Ancak bu model aşağıdaki durumlarda kullanılamamaktadır;

1. 35 yaşın altındaki kadınlar
2. Geçirilmiş meme kanseri hikâyesi olanlar
3. Lobuler karsinoma in situ tanısı olan hastalar
4. Duktal karsinoma in situ tanısı olan hastalar
5. BRCA1 veya BRCA2 gibi bilinen yüksek riskli bir gende mutasyon olanlar
6. Birinci derece dışındaki akrabalarda kanser öyküsü olanlar
7. Baba tarafında kanser öyküsü olanlar

Genetik geçişli olduğu düşünülen bireylerde Gail modeli iyi bir model olamayabilir. Gail modeline göre 5 yıllık meme kanseri riski $\geq \%1,67$ ise kadın yüksek risk grubunda yer almaktadır. Yüksek riskli bireylerde yakın takip, tamoksifenle kemoprevensiyon ya da profilaktik mastektomi seçenekleri hastaya sunulabilmektedir [10-14].

Claus modeli daha çok ailesel meme kanserini belirlemeye yönelik bir testtir. Claus modelinde;

1. Kişinin yaşı
2. Meme kanseri olan birinci ve ikinci derece akraba sayısı
3. Meme kanseri olan birinci ve ikinci derece akrabanın meme kanseri olma yaşı sorgulanmaktadır.

Claus modelinde kişiye ait biyopsi sonucu (atipik duktal hiperplazi), ilk menarş ve ilk doğum yaşı dikkate alınmaz. Bu nedenle bu model sadece ailede kanser öyküsü olanlarda kullanılabilmektedir [10-14].

Klinikte üzerinde daha fazla çalışma yapılmış olması ve hesaplanmasının kolay olması Gail modelinin daha sık kullanılmasına neden olmaktadır. Ancak, 29-35 yaş arası olup ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda Claus modeli daha uygun bulunmaktadır [10-14].

Gail ve Claus modelleri, ailesinde kalıtsal meme kanseri olan bireylerin riskini hesaplamada yardımcı olmayabilir [10-14]. Kalıtsal meme kanseri olabileceği düşünülen kadınlarda BRCAPRO ve Tyrer-Cuzick Risk Modelleri daha fazla tercih edilmektedir.

BRCAPRO sıklıkla BRCA1/2 gen mutasyonu riskini araştırılırken, Tyrer-Cuzick'de BRCA1/2 dışında risk faktörleri de sorgulanmaktadır. Genetik mutasyonu testle belirlenen vakalarda yakın radyolojik takibin dışında, koruyucu mastektomilerde gündeme gelebilir [14].

Günümüzde, bilinen risk faktörlerinin bazıları risk modellerinde yer almamaktadır. Özellikle mamografik yoğunluk, obezite ve serum steroid hormonu ölçümleri gibi faktörler henüz modellere dâhil edilmemiştir [10-14]. Bilinen risk faktörleriyle genetik verinin birlikte modellenmesiyle daha doğru bir risk tahmini yapmak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ban KA, Godellas CV. *Epidemiology of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am.* 2014 Jul;23(3):409-22
2. Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinnsson T. *Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. Am J Epidemiol.* 2001 Jul 1;154(1):37-42
3. Kelsey JL, Berkowitz GS. *Breast cancer epidemiology. Cancer Res.* 1988 Oct 15;48(20):5615-23
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol.* 2012 Nov;13(11):1141-51
5. Nelson HD, Zakher B, Cantor A et al. *Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med.* 2012 May 1;156(9):635-48.
6. Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC et al. *Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. J Natl Cancer Inst.* 2011 Aug 3;103(15):1179-89
7. Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, et al. *Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Feb;13(2):220-4.
8. Henderson TO, Amsterda A, Bhatia S et al. *Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Ann Intern Med.* 2010 Apr 6;152(7):444-55; W144-54
9. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. *Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA.* 2006 Jul 12;296(2):193-201

10. Evans DG, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res. Review.* 2007;9(5):213
11. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet.* 1991 Feb;48(2):232-42.
12. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Dec 20;81(24):1879-86
13. Costantino JP, Gail, MH, Pee D, Anderson S, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Sep 15;91(18):1541-8
14. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jul;164(2):263-284

Ekleme 1-(11.7.2021)-4.1.3.Ulusal Tarama Mamografisi Nedir?

Ulusal Tarama Mamografisi; 40-69 yaş arasındaki Türkiye Cumhuriyeti kadın vatandaşların ücretsiz meme kanseri tarama hizmeti almasını sağlayan sağlık hizmetidir. İlgili hizmetin tıbbi kuralları Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından, bilişim kuralları ise Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü tarafından sağlanmaktadır. Söz konusu hizmet Türkiye'nin 81 ilindeki Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri, Sağlıklı Hayat Merkezleri ve bazı devlet hastanelerinde Ulusal Tarama Mamografisi Sistemi (MM Tarama) aracılığı ile verilmektedir. Bu sağlık kuruluşlarında çekilen tarama mamografileri tele radyoloji yöntemi ile Ulusal Tarama Mamografisi Raporlama Sistemi (MM Tarama) üzerinden raporlanmaktadır.

4.1.3.1.Ulusal Tarama Mamografisinde Raporlamalar Nasıl Yapılır?

Ulusal Tarama Mamografisi kapsamında çekilen tüm mamografi filmleri Ulusal Tarama Mamografisi Sistemi (MM Tarama) üzerinden çift kör okuma yöntemiyle taramaya yönelik BI-RADS sınıflandırması ile raporlanmaktadır. Raporlama aşamasında yer alan veriler ve açıklamalar Tablo 2, 3, 4, 85ve Şekil 13'de verilmiştir.

Tablo 2. BI-RADS Sonuç Değerlendirme Kategorileri

| BI-RADS Değeri | Açıklama | Tanısal Değer |
|----------------|--|---------------|
| YETERSİZ | Yetersiz Grafi Sebebiyle Rapor Yazılamamış Görüntü | Yetersiz |
| BI-RADS 1-2 | Negatif Veya Benign Bulgular (Rutin Tarama) | Negatif |
| BI-RADS 0 | Ek Tetkik Gerekir (Hastaneye Sevk) | Pozitif |
| BI-RADS 4 | Şüpheli Bulgular (Hastaneye Sevk) | Pozitif |
| BI-RADS 5 | Yüksek Olasılıkla Malign Bulgular (Hastaneye Sevk) | Pozitif |

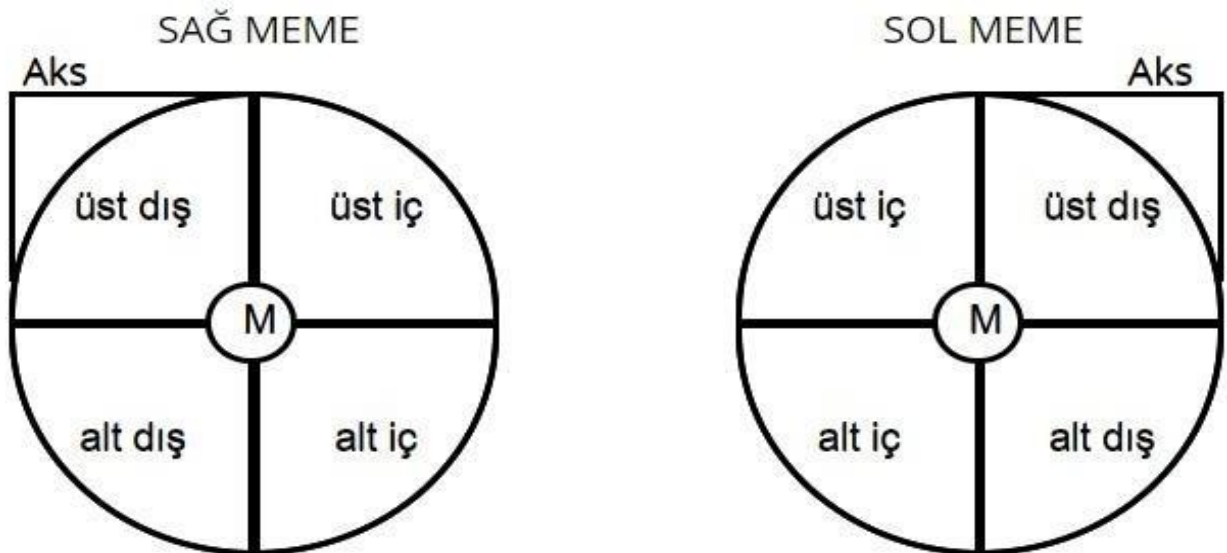
Tablo 3. Mamografide Meme Yapıları

| Meme Yapısı Değeri | Açıklama | Mamografiye Duyarlılık |
|--------------------|---|------------------------|
| A | Tamamen Yağlı | Çok Yüksek |
| B | Dağınık Fibroglandular Dansiteler | Yüksek |
| C | Heterojen Yoğun (Küçük Kitleler Gizlenebilir) | Orta |
| D | Aşırı Yoğun (Mamografik Duyarlılık Azalmıştır) | Düşük |

Tablo 4.Mamografide Raporlanan Şüpheli Bulguların Anlamı

| Şüpheli Bulgular | Açıklama |
|------------------|---|
| Kitle | Memenin diğer kısımlarına veya diğer memenin aynı bölgesindeki meme dokusuna göre farklı hissedilen şişlik,kabarıklık, sertlik ya da yumruya memede kitle denir. |
| Kalsifikasyon | Başka bir tarifle kireçlenme olarak adlandırılabilen kalsifikasyon,meme dokusunda kalsiyumun birikmesidir. Hissedilemeyecek kadar küçük olan bu kalsifikasyonlar mamografide görülebilir. |
| Asimetri | Tek memede olan ve karşı memede izlenmeye yoğunluklara denir. |
| Yapısal Bozukluk | Meme dokusu içerisinde ortada bir boşluğa doğru kitle olmaksızın meme dokusunun çekilmesi şeklinde izlenebilir. |

Şekil.13. Meme Bölgeleri. Aks:Koltuk Altı. M:Meme Santrali Kısmı



Tablo 5.Tarama Mamografisi Raporlama Birimi

| Raporlama (Skorlama) Gözleri | Açıklama |
|---|--|
| 1. Göz | Bir mamografi filmine sistemde ilk kez skor veren radyoloji uzmanıdır. |
| 2. Göz | Bir kez skor verilmiş mamografi filmine, sistemde birinci göz skor sonucu görmeden skor veren radyoloji uzmanıdır. İlk gözdeki radyoloji uzmanından farklı bir radyoloji uzmanı olmalıdır. |
| 3. Göz | İlk iki gözdeki radyoloji uzmanları tarafından verilen skorların algoritmaya göre uyuşmaması durumunda, bir mamografi filmine üçüncü kez skor veren radyoloji uzmanıdır. İlk iki gözdeki radyoloji uzmanından farklı bir radyoloji uzmanı olmalıdır. |

4.1.3.2.Raporlama Algoritması Nasıl İşler?

Ulusal Tarama Mamografisi kapsamında çekilen tüm mamografi filmleri 1. ve 2. göz radyoloji uzmanları tarafından verilen skorların uyumlu olması durumunda sonuçlanır. Eğer skorlar arası uyumsuzluk mevcut ise söz konusu film 3. göz radyoloji uzmanı tarafından skor verilerek sonuçlanır.

Sonuçların çıkması ve uyumluluk durumu Tablo 2-3-4-5 ve Şekil 13’de verilen veriler baz alınarak aşağıdaki algoritmalar aracılığıyla belirlenmektedir.

Ulusal Tarama Mamografisi Raporlamasının ayrıntılı algoritması Şekil 15 gösterilmiştir.

4.1.3.3.Rapor Sonuçları Nasıl Görünür?

Ulusal Tarama Mamografisi Raporlama Sisteminde sonucu çıkan tüm hastaların raporlarında temel olarak hasta bilgileri, rapor sonucu yazan hekim veya hekimler, meme yapısı, şüpheli bulgular, şüpheli lezyon lokasyonu, BI-RADS sonucu, ileri tetkik merkezleri ve bazı notlar görünür (Şekil 14).

Sonucu çıkan hastanın raporunda 2 radyoloji uzmanının görüşünde uyumluluk var ise 2 radyoloji uzmanının adı da raporda görünecektir. Uyumluluk söz konusu değilse sadece bir radyoloji uzmanının adı raporda görünecektir.

Tüm raporlarda, raporların alt kısımlarında hastanın mamografi çekildiği ilde bulunan ileri tetkik merkezleri yer almaktadır. Bu sayede hasta tedavi için gitmesi gereken yerler hakkında bilgi sahibi olmaktadır (Şekil 14).

Şekil 14. Tarama Mamografisi Rapor Örneği



Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Kanser Daire Başkanlığı
Ulusal Tarama Mamografisi Raporlama Merkezi



KİŞİ BİLGİLERİ :

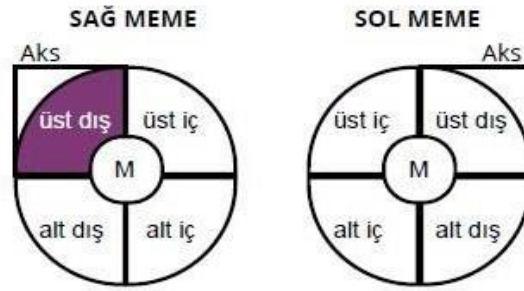
| | | | |
|--------------|---|--------------------|---|
| Erişim No | : | TC Kimlik No | : |
| Adı Soyadı | : | Doğum Tarihi - Yaş | : |
| İstem Tarihi | : | İstemi Yapan | : |
| Rapor Tarihi | : | Raporlayan | : |

BİLATERAL MLO VE CC TARAMA MAMOGRAFİSİ :

MEME YAPISI : **B** - Dağınık Fibroglandular Dansiteler

ŞÜPHELİ BULGULAR : KİTLE

ŞÜPHELİ LEZYON LOKASYONU :



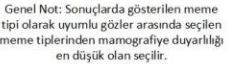
SONUÇ :

BI-RADS 4 - Şüpheli Bulgular (Hastaneye Sevk)

Önemli Bilgi!:

Ailede meme kanseri öyküsü varsa veya herhangi bir şikayetiniz olması durumunda (akıntı, ele gelen kitle gibi) sonucunuz negatif (BIRADS 1-2) olarak gelse bile mutlaka değerlendirilmek üzere uzman hekime başvurunuz!!!
Altın standart tarama yöntemi olarak kabul edilen mamografi taramasında yalancı negatiflik durumu genel olarak değerlendirildiğinde meme kanserlerinin %20'sinde görülmektedir. Bu nedenle;
Aylık Meme Muayenesi ve yılda bir klinik meme muayenenizi yaptırmayı ihmal etmeyiniz. 2 yılda bir rutin mamografi taramalarınıza devam ediniz.

Osmaniye İleri Tetkik Merkezleri : OSMANİYE DEVLET HASTANESİ, KADIRLI DEVLET HASTANESİ

[illegible]

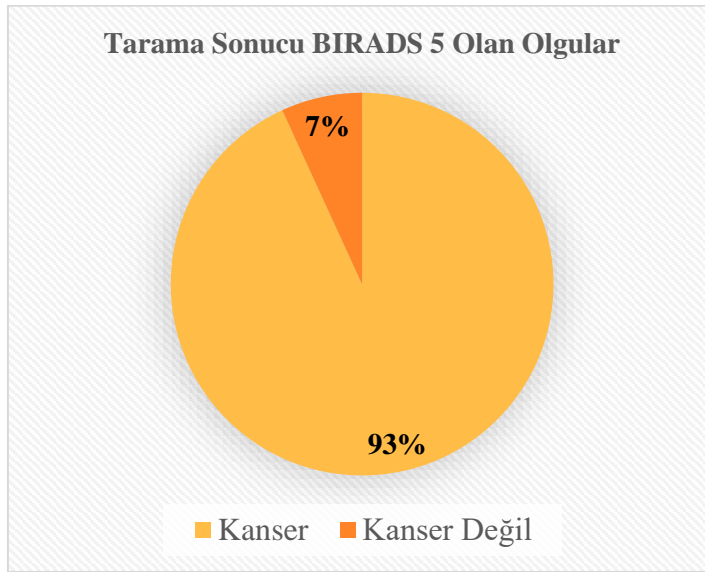
4.1.4.Kanser Daire Başkanlığı Merkezi Okuma Raporu Sonucu

Yöntem

Tüm illere (2016-2018) tarama yaptıran kişilerin hastanelerde yaptırdıkları ileri tetkikler excel ortamına manuel olarak işlenmiştir. Daha sonra Daire Başkanlığımıza iletilmiş bu formlar birleştirilmiştir.

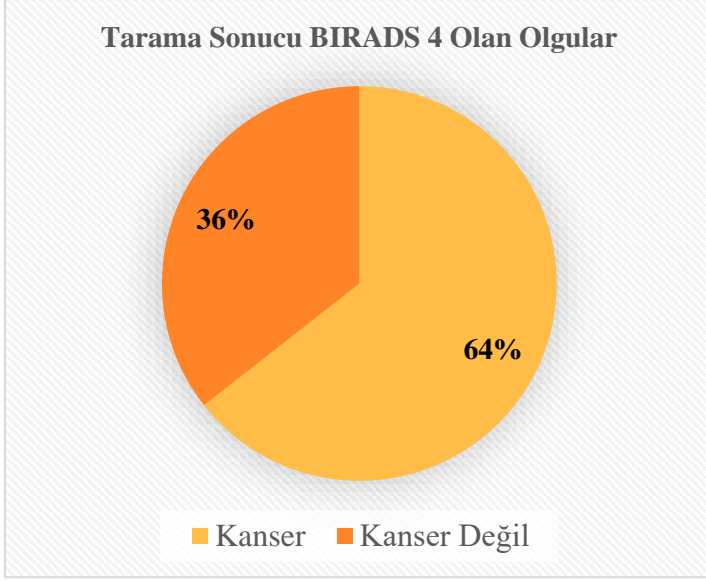
Bulgular

İllerden toplanan Excel veritabanına göre; tarama sonucu BIRADS 5 çıkan 2718 olgunun 965 (%35,5) tanesinin nihai sonucunun ne olduğu bilinmemektedir. Geriye kalan 1753 olgunun 1633'ünün (%93,2) kanser, 120 (%6,8) kişinin ise kanser olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 4).



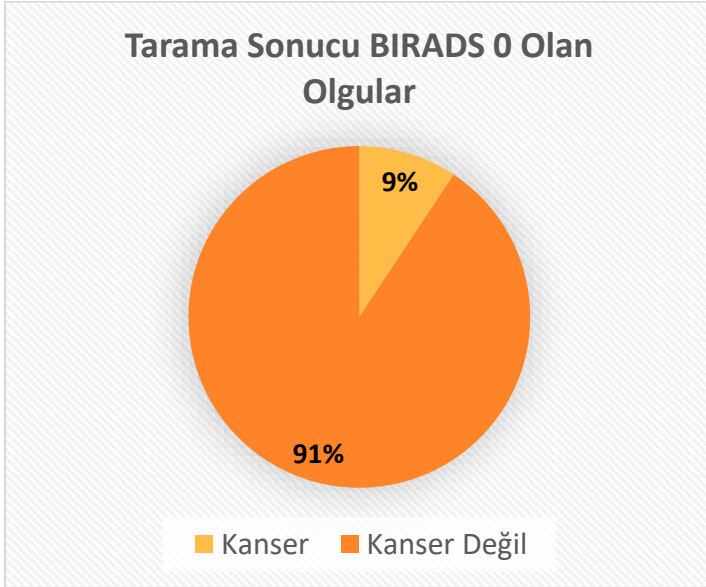
Şekil 4.Tarama Sonucu Bırad 5 Olan Olguların Nihai Teşhislerinin Dağılımı

İllerden toplanan Excel veri tabanına göre; tarama sonucu BIRADS 4 çıkan 5632 olgunun 3698 (%65,6) tanesinin nihai sonucunun ne olduğu bilinmemektedir. Geriye kalan 1934 olgunun 1246'sının (%64,4) kanser, 688 (%35,6) kişinin ise kanser olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5.Tarama Sonucu BıradS 4 Olan Olguların Nihai Teşhislerinin Dağılımı

İllerden toplanan excelveritabanına göre; tarama sonucu BIRADS 0 çıkan 62245 olgunun 53139 (%85,4) tanesinin nihai sonucunun ne olduğu bilinmemektedir. Geriye kalan 9106 olgunun 848'sinin (%9,3) kanser, 8258 (%90,7) kişinin ise kanser olmadığı tespit edilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6.Tarama Sonucu Brads 0 Olan Olgular

4.1.5.Serviks Kanser Taramaları

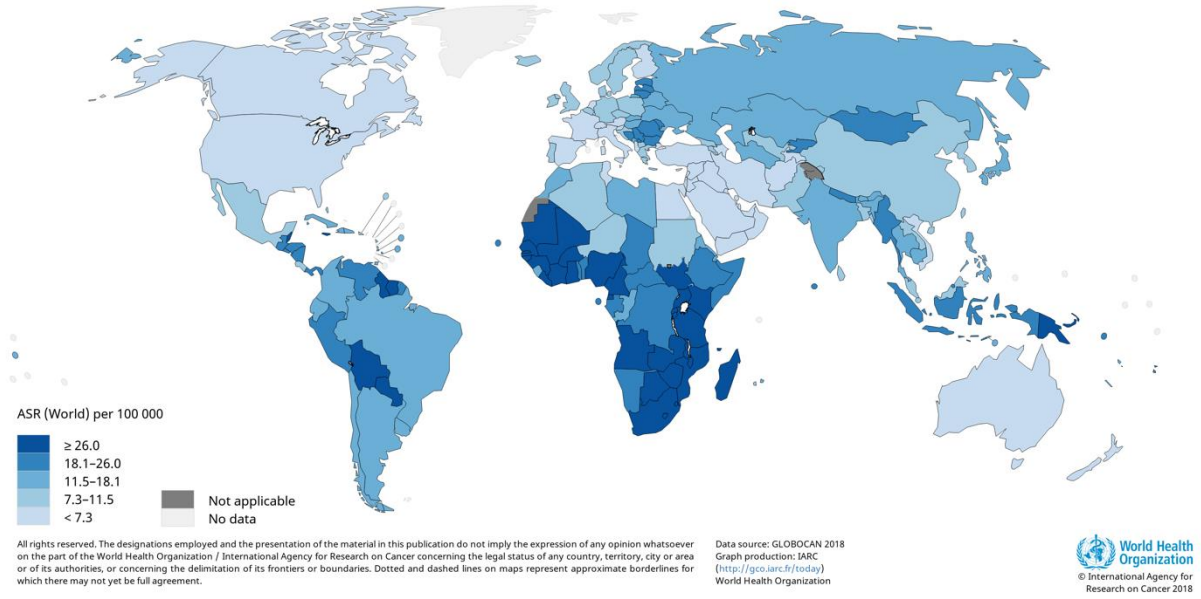
GLOBOCAN 2018 verilerine baktığımızda yeni küresel kanser verileri, küresel kanser yükünün yılda 18,1 milyon vakaya ve yılda 9.6 milyon kanser ölümüne yükseldiğini göstermektedir.

Serviks kanseri, kadınlarda 2018 GLOBOCAN verilerine göre dünyada dördüncü sıklıkta görülmektedir. Henüz hasta da kanser başlamadan öncü lezyonlarını görebildiğimiz ve erken tanı koyabildiğimiz tek kanserdir. Yıllardır dünyada birçok ülkede servikal kanser tarama programları başarı ile uygulandı, sonucunda servikal kanserin morbidite ve mortalite oranları önemli ölçülerde düşürüldü. Günümüzde gelişmiş ülkeler tarama programlarını düzgün bir şekilde uyguladıkları için artık servikal kanser gelişmiş ülkelerde önemli bir sorun olmaktan çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde 2. sıklıkta görülür iken, gelişmiş ülkelerde tarama programlarının başarılı uygulamaları nedeniyle 6. hatta bazı ülkelerde 10. sıraya inmiştir. Ancak gelişmemiş veya az gelişmiş ülkelerde servikal kanser halen çok ciddi halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir.

2018 yılında, dünya çapında yaklaşık 570.000 kadına servikal kanseri tanısı konulmuş olup yaklaşık 311.000 kadın servikal kanser nedeniyle öldü. Bu ölenlerin yaklaşık %85-90' ı az gelişmiş ülkelerde yaşayan kadınlardı. Bu sayılar serviks kanserinde tarama programlarının bu kanserin görülme sıklığını ve bu kanserden ölüm oranlarını azaltmakta ne kadar önemli olduğunu göstermektedir [1-2].

Dünyaya baktığımızda özellikle Sub-Saharan Afrika, Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Hindistan'da insidansın çok yüksek olduğunu görebiliriz (Şekil 7).

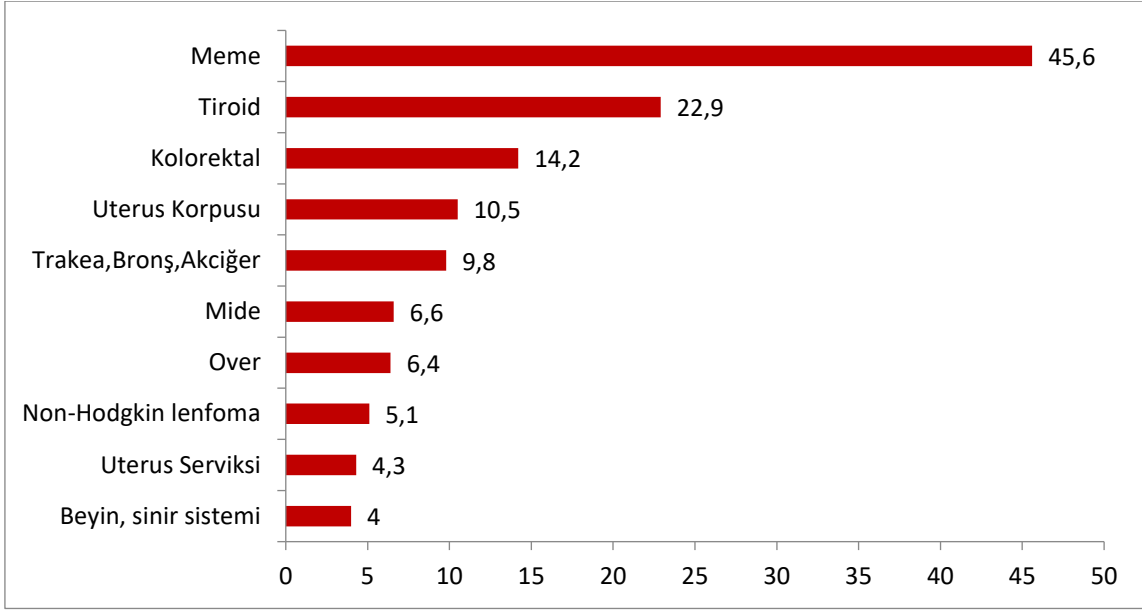
Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, cervix uteri, all ages



Şekil 7. Dünya’da Serviks Kanseri İnsidansı (Globocan 2018)

Türkiye’de Anormal Servikal Sitoloji ve Servikal Kanser

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının verilerine göre ise 1996’da 623 tane serviks kanseri saptanmış olup tüm kadın kanserleri arasında 7. sırada iken 2002 yılında bu sayı 708’e çıkmış ancak tüm kadın kanserleri arasında 10. sıraya gerilemiştir. 2003 yılı verilerinde serviks kanseri sayısı 763’e çıkarken tüm kadın kanserleri arasında da 9. sıraya yükselmiştir. International Agency for Research on Cancer’ın 2002 yılında yaptığı GLOBOCAN çalışmasına göre ise Türkiye’deki serviks kanseri insidansı yüz binde 4,5’tur, aynı yıl içinde 1364 yeni serviks kanseri vakası ve serviks kanserine bağlı 726 ölüm olması beklenmektedir. GLOBOCAN 2008 verilerine göre ise insidans yüz binde 4,2 olarak verilmiştir. Aynı verilere göre yılda 1443 yeni serviks kanseri vakası ve serviks kanserine bağlı 556 ölüm olması beklenmektedir. 2008 GLOBOCAN verilerine göre insidanda bir düşme varmış gibi görülmekle birlikte bu veriler Türkiye rakamlarını tam olarak yansıtmamaktadır. 2019 yılında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesinin 2016 yılına ait olan son verileri yayınlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda insidans 2003’te yüz binde 4.7 iken, 2015 yılı rakamlarına göre serviks kanseri kadın kanserleri içerisinde 9. sırada yer alıp insidansı yüz binde 4,3 olarak bulunmuştur (Şekil.8).



Şekil 8 Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Bu rakamlar göstermektedir ki Türkiye’de serviks kanserinin görülme sıklığı gelişmiş ve ulusal tarama programlarına sahip olup bu programları çok iyi yürüten birçok dünya ülkesinin altındadır. Ancak bir miktar artma eğilimi göstermektedir. Serviks kolay ulaşılabilir bir organ olduğundan, bu organın kanserlerinde Pap smear ve HPV DNA Testleri sayesinde erken tanı yapılabilmekte ve prognoz anlamlı ölçüde iyileşmektedir. Servikal kanserli hastaların ortalama tanı alma yaşı 51’dir. Bu hastalıkta iki tane pik vardır. Birincisi 35-59, ikincisi ise 60-64 yaşlar civarındır. Daha önce hiç Papanicolau (Pap) smear yaptırmamış bir kadında yaşam boyu serviks kanserine yakalanma riski 1/100’dür.

İstatistiklerin en güçlü tutulduğu A.B.D.’de yaklaşık olarak yılda 16.000 yeni invaziv servikal kanser olgusu tanı almaktadır ve bu hastalıktan 5.000 ölüm beklenmekte iken 2006 yılında tarama programlarının başarısı nedeniyle beklenen yeni vaka sayısı 9710, beklenen hastalıktan ölüm ise 3700’e düşmüştür [3]³ Servikal kanser için en büyük risk hiç Pap smear yaptırmamaktır. A.B.D. gibi gelişmiş ülkelerde kadınların %85’i yaşamları boyunca en az bir kez Pap smear yaptırmış iken az gelişmiş ülkelerde bu oran sadece %5’tir[4]⁴ Servikal kanseri ortadan kaldırmada sitoloji ve kolposkopi ve son yıllarda önemi çok artan HPV DNA testleri değerli araçlardır.

Skvamöz hücreli kanserlerin %95'inde, adenokarsinomların da %90'ında HPV DNA pozitif bulunmuştur. Preinvaziv lezyonlarda belirtildiği gibi yüksek riskli onkojenik HPV tiplerinden HPV 16 daha çok skuamöz hücreli karsinomlardan, HPV 18 ise daha çok adeno karsinomlardan sorumludur [5]⁵

Bugüne kadar Türkiye'de yapılmış olan ilk ve en önemli toplum bazlı tarama programı Şanlıurfa ilinde gerçekleştirilmiş olan “Şanlıurfa İlinde Üreme Sağlığı Eğitimi ve Kadınlarda Serviks Kanseri Taraması” isimli Avrupa Birliği'nin finanse ettiği Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın “Türkiye'de Üreme Sağlığı Programı”nın parçası olarak Ankara Ortadoğu Lions Kulübü'nün ise sivil toplum kuruluşu olarak katıldığı bir programdır. Bu programın her aşamasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği kadın hastalıkları ve doğum uzmanları da görev almışlardır. Proje Ocak 2005 ile Ocak 2007 yılları arasında yapılmış ve tamamlanmıştır [6].⁶ Projenin amacı, Şanlıurfa ilinde üreme sağlığı ve serviks kanseri konusunda toplumun bilinçlendirilmesi, tanıtım kampanyası başlatılması, serviks kanseri taraması yapılması, serviks kanserinin erken teşhisinin ve tedavisinin sağlanması ile bu kanserden ölümlerin azaltılmasına katkıda bulunmak idi. Projenin süresi 2 yıl olup bunun için Şanlıurfa ilindeki 50.000 kişiye 2 yıl süresinde eğitim verildi. 10.000 kadından serviks kanserinin erken teşhisi için smear alındı. Hastalara aynı anda VIA (Visuel Inspection of Asetic Acid) ve VILI (Visuel Inspection of Lugol Iodine) isimli serviks kanseri taramasında özellikle gelişmekte olan ülkelerde kullanılmakta olan iki ayrı servikal tarama yöntemi daha uygulandı. %3-5'lik asetik asit ve lugol solüsyonu uygulaması sonrası serviksin direkt vizüel inspeksiyonu bölgedeki hemşirelere, kısa süreli bir eğitim programı ile öğretildi. Bu eğitim tecrübeli hekimler eşliğinde teorik ve pratik olarak yapıldı. Hastalara abdominal ve pelvik muayene yapıldı, spekulum takılıp öncelikle servikal kanserle uyumlu olabilecek lezyonlar öğretildi. Daha sonra dilüe asetik asit uygulanıp 1 dakika beklendikten sonra ışık altında serviksin inspeksiyonu yapıldı. Tüm transformasyon zonunun görüldüğünden emin olunması hemşirelere öğretildi. Elde edilen bulgulara göre hastalar VIA negatif veya pozitif, VILI negatif veya pozitif olarak değerlendirildi. Bu şekilde tarama yapılan ve test pozitif olarak saptanan tüm hastalara ileri tetkik olarak kolposkopi ve gerekirse kolposkopiyle yönderilmiş biyopsi yapıldı. Şüpheli lezyon görülen kadınların 2500 tanesi yeniden muayeneye tabi tutularak biyopsileri alındı ve tedavileri yapıldı. Proje sırasında tespit edilen servikal kanser sayıları Avrupa'da

görülmekte olan oranların altında kaldı. Bu da Türkiye’de serviks kanserinin beklenenden daha az görüldüğünü düşündürmektedir. Proje ile Türkiye’de bir ilk ve dünyada da önemli çalışmalardan biri gerçekleştirilmiş oldu. Projede toplam 380 ebe-hemşire, 120 pratisyen hekim, 250 öğretmen, 450 imam, 80 muhtar, 70 çeşitli sivil toplum kuruluşlarında çalışan gönüllüye eğitim verildi. Projede 10.000 kadının taraması bitti. Yaklaşık 50.000 kadına eğitim verildi.

Servikal kanser taraması:

Tarama bir bireyin kuşku duymadığı veya tepki göstermediği bir anormallığı araştırmak için bu bireye bir tanısal test uygulanması anlamına gelir. Taramada muayenenin amacı bir hastalığın erken bir aşamasını, bir ön aşamasını ya da risk faktörünü tanımlamaktır.

Kanser taraması, kanseri, tedavisinin çok daha kolay ve etkili olabildiği erken evrelerde yakalamak için test ve muayene yapılmasıdır. Tarama yöntemleri hastalığın başlaması ile hastalığın görünür bir belirti verdiği ana kadar olan süreçte uygulanır. Her kanser türü için etkin bir tarama yöntemi maalesef bulunmamaktadır.

Toplum tabanlı taramalar taranabilen kanserlerin belirli bir hedef nüfus içerisinde belirlenmiş test veya muayene teknikleri ile periyodik olarak taranmasıdır.

Servikal kanser taraması yapmanın amacı, invaziv hastalığın mortalitesini ve insidansını düşürmektir. İyi düzenlenmiş sitolojik tarama programlarından elde edilen kapsamlı ve güçlü kanıtlara bakacak olursak bu amacın gerçekleştirilebilir bir amaç olduğunu görürüz. Taramaların olumlu etkisini en üst seviyeye çıkarmak ve olumsuz etkileri en aza indirmek için tarama hizmeti sadece düzenli koşullarda sağlanmalıdır. Bir servikal kanser tarama programını tasarlamak, tarama politikasını tanımlamayı da içine alır; yani hedef yaş grubunu belirlemeyi, normal çıkan test sonuçları için tarama aralığını seçmeyi, tarama test sistemlerini seçmeyi ve tarama sonucu pozitif çıkan kadınlar için takip ve tedavi stratejilerini saptamayı da kapsayan bir iştir. Tarama politikası, hedef kitlelerin artan risklerinin değişkenliğini dikkate almalı ve hastalığın doğal seyrini de göz önünde bulundurmalıdır. İyi düzenlenmiş bir tarama programının halk tarafından benimsenme, nüfusu kapsama düzeyi yüksek olmalı, bütün aşamalarda yüksek kaliteyi sağlamalı ve bunu ortaya koymalıdır [9-12].

Tarama süreci göstergelerinin sürekli izlenebilmesi için toplum tabanlı bilişim sistemleri tesis edilmelidir. Kişisel verilerin kaydedilmesi ve nüfus veri tabanları, tarama dosyaları ve kanser ve ölüm kayıtları arasında bağlantı kurulması için uygun bir yasal çerçeve gereklidir. Bilişim (veri işleme) sistemi, tarama programının yönetimi için gereken temel araçlardan biridir. Katılım, uyum, kalite ve etki göstergelerini hesaplar ve sağlık çalışanlarını, paydaşları ve sağlık alanındaki otoriteleri sürece dahil etmek için geri bildirim sağlar. Yeni bir tarama programı tasarımı değerlendirme yapmaya müsaade edecek biçimde olmalıdır. Bir tarama yönteminin standart Pap smeare göre daha fazla öncü lezyon saptadığına yönelik bir gözlem, etkililiğin arttığını göstermek için yeterli değildir. Bu yeni tarama yönteminin uygulanması ile progresif olmayan bir durumun gereksiz tanı ve tedavisine (overdiagnosis ve over-treatment) fazlasıyla yol açılıp açılmayacağını belirlemek için daha çok kanıt gereklidir.

Dünya ülkelerindeki tarama politikaları, organizasyonu ve pratikleri ülkeler arasında değişkenlik gösterir. Aynı şey etkililik ve maliyet etkinliği açısından da geçerlidir. Etkili olmama durumu tarama kapsama oranının düşük, dağılımın dengesiz olması ve tarama programı kalitesinin ve tarama standartlarının idealin altında olması gibi durumlardan kaynaklanır. Olumlu etkiyi en üst seviyeye çıkarmak ve olası olumsuz etkileri en aza indirmek için tarama hizmetinin düzenli koşullarda sunulması tavsiye edilmektedir [13-18].13-18).

Diğer bir mesele de kaydedilen bilginin kapsamı ve eksiksiz olmasıdır. Güvenilir kanser kayıtları önemlidir. Nüfus düzeyinde, tarama düzeyinde, kanser kayıtları düzeyinde ve tedavi düzeyindeki bireysel veriler arasındaki bağlantılara ihtiyaç vardır [13].

Her ulusal programın etkililik ve kalitesinin kanıtı gereklidir. Karar mercilerine, çalışanlara, taramaya çağrılan ve katılanlara ve kamuya programın ne kadar iyi yürütüldüğünü açıkça gösteren tarama performans sonuçları düzenli olarak yayınlanmalıdır. Taramanın izlenmesi ve değerlendirilmesiyle ilgili diğer temel unsurlar belirlenmiş epidemiyolojik yöntemlere dayanarak tarama programının etkililiğinin ve sonuçlarının bilimsel değerlendirmesi, ayrıca tarama sırasında ya da taramayı takiben saptanan invaziv kanserlerle ilgili bilginin netleştirilip geri bildirilmesidir.

Servikal kanser taraması için sağlık personeli ya da yardımcı sağlık personeli tarafından uygulanması kolay, makul bir fiyata bulunan, kadına asgari ölçüde rahatsızlık veren ve progresif intraepitelyal lezyonlar (CIN) için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir testin kullanılması gereklidir. Etkililik kanıtı için kanser morbiditesini ve mortalitesini düşürme potansiyeli baz alınmalıdır. CIN'in saptanması için yüksek sensitivite yetersiz bir kriterdir, çünkü CIN sıklıkla regrese olur. Anksiyeteden, gereksiz tedaviden ve yan etkilerden kaçınmak için yüksek spesifite gereklidir.

Hedeflenecek Yaş Grubu

Bugüne kadar en çok tartışılan konulardan birisi taramaya başlama yaşı olmuştur. Her ülke kendi standartlarını kendi koşullarına göre belirlemelidir. Taramayı 20 yaşında başlatmanın, 25 yaşında başlatmaya kıyasla ek bir katkısı gözlenmemiştir. Yeni bir program başlatmayı planlarken kaynaklar, 30 ya da 35 yaşından 60 -65 yaşa kadar olan yaş aralığı üzerine yoğunlaştırılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerine göre yaşa dayalı servikal kanser insidansı eğrisinin pik yapmaya başladığı yaştan 5 yıl önce taramayı başlatmak iyi bir model olacaktır. Yüksek kapsama oranı başlıca hedef olmalıdır [19-21].

HPV Testleri ile başlanacak bir programda ise taramanın başlangıcı en erken 30 yaş olmalıdır. HPV testleri ile daha erken dönemlerde başlatılacak olan bir tarama programı gereksiz müdahaleleri ve hastaların anksiyetesini artıracaktır. Çünkü bu yaş grubunda kendiliğinden iyileşebilecek birçok lezyon gereksiz yere tespit edilecek ve gereksiz yere tedavi edilmeye çalışılacaktır.

Taramayı durdurmak için ideal yaştan kaç olduğuna ilişkin kesin kanıtlar yoktur. Ancak son konsensuslar iki negatif test sonucu elde edildi ise 65 yaştan sonra taramanın sonlandırılması doğrultusundadır [12,15].

Tarama Aralığı

Uluslararası Kanser Araştırmaları Merkezi'nin (IARC) çok merkezli çalışmasına göre her yıl tarama yapıldığı takdirde beklenen skuamöz hücreli karsinom vakalarından %93'ü, her üç yılda bir tarama yapıldığı takdirde % 91'i ve her beş yılda bir tarama yapıldığı takdirde % 84'ü önlenabilir. Negatif bir Pap smear sonucu, en azından 5 yıl için son derece düşük bir servikal kanser riski ile bağlantılıdır [21].

Ancak yeni çıkan HPV Testleri ile yapılacak taramalarda 5 yıldan daha kısa ara ile tarama yapmak gereksiz görülmektedir [22-24].

Tarama Yaklaşımı: Fırsatçı taramaya karşı toplum bazlı tarama

Servikal kanserin insidans ve mortalitesinde görülen eğilimlere ilişkin eski raporlar, tarama programı bulunmayan ya da sadece fırsatçı tarama uygulayan ülkelere kıyasla toplum bazlı tarama programlarını geniş çapta uygulayan ülkelerde ya da bölgelerde açık bir düşüş yaşandığını göstermiştir. Bu nedenle düzenli toplum bazlı taramalar, fırsatçı taramalara göre daha etkili ve büyük ölçüde daha maliyet etkin bir yöntem olarak görünmektedir. Toplum bazlı servikal kanser taraması çok aşamalı bir süreçtir ve aşağıdaki aşamaları içermesi gerekir:

- Hedef kitlenin belirlenmesi
- Taramaya uygun kadınların bulunması
- Pap smearlerin toplanması
- Pap smearlerin incelenmesi ve raporlanması
- Smear sonuçları normal çıkan kadınlara iç rahatlığı sağlanması ve bir sonraki smearin zamanlamasıyla ilgili bilgi verilmesi
- Smearleri tatminkâr olmayan/yetersiz olan kadınların yeniden çağırılması
- Smearlerinde anormallik gözlenen kadınların takibi; yani diagnostik prosedürlerin uygulanması ve gerektiği takdirde tedavisi. Ayrıca bu takibin gerçekleştirildiğinden emin olmak için bir hata emniyet sistemi olmalıdır.
- Bütün programın kayıtlarının tutulması, izlenmesi ve değerlendirilmesi.

Tarama Yöntemleri

Konvansiyonel ve Sıvı Bazlı Sitoloji:

Uterin serviks yüzeyinden ve servikal kanaldan hücre bir spatül veya fırça ile toplanır, hücreler ya doğrudan cam bir lamın üzerine yayılır ya da sıvı bir ortama aktarıldıktan sonra lam üzerine alınır. Bir sitolog tarafından mikroskopik değerlendirme yapılması için hücreler boyanmalıdır. Ardından mikroskop kullanılarak hücrelerin analizi yapılır.

Sıvı bazlı sitoloji (LBC), yönteminde örneği almak için çoğunlukla servikal fırça

tavsiye edilir. Ancak bunun yanı sıra geniş uçlu plastik bir spatül ya da endoservikal fırçanın birlikte kullanımı da seçenekler arasındadır. Smear alışılageldiği şekilde bir lamın üzerine aktarılmaz. Materyali taşıyan örnek toplama aygıtı, özel bir sıvı nakil ortamı içeren bir kaba batırılır. Ardından bu kap, özel olarak donatılmış bir laboratuvara gönderilir. Konvensiyonel Pap smear, düzenli ve kalite güvencesi sağlanmış koşullarda sunulduğu takdirde her üç ila beş yılda bir yapılan sitolojik tarama, servikal kanserin morbidite ve mortalitesini %80 oranında ya da daha fazla azaltabilir. Konvensiyonel Pap smearin CIN için test geçerliliği, özellikle de kesitsel test sensitivitesi orta derecededir: CIN için %50 ile % 70 aralığında; ama yüksek dereceli CIN için % 80 civarındadır. Sitolojik tetkiklerin %15-70 arasında bildirilmiş yalancı negatiflik oranları mevcuttur. Yalancı negatif ve yetersiz Pap smearlerin görülme sıklığı, sıvı bazlı sitoloji ve otomatize tarama cihazları gibi yeni teknolojilerin gelişmesine yol açmıştır.

Sıvı bazlı sitoloji (LBC) ile çalışmalarda LSIL ve HSIL için önemli ölçüde daha yüksek test pozitiflik oranları gözlenmiştir. Bunun yanı sıra histolojik bakımdan doğrulanmış CIN 2+ (grade 2 ya da daha ciddi bir hastalık) için pozitif prediktif değer, konvensiyonel sitolojide olduğundan daha düşük değildir. Bu bulgular LBC için daha yüksek bir sensitiviteyi akla getiriyor olabilir. Ancak yetersiz derecede kontrol edilmiş ve doğrulanmış çalışma tasarımları nedeniyle bunu ifade etmek için kanıt düzeyi düşüktür. Çalışmalarda CIN 2+'yi saptamak açısından konvensiyonel sitoloji ve sıvı bazlı sitolojinin test sensitivite ve spesifite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Genel olarak LBC'de yetersiz örnek oranı daha düşüktür ve bu testin yorumlanması daha az zaman gerektirir. Tekil bir LBC testinin maliyeti epeyce daha yüksektir ama ASC-US durumunda yapılan yüksek riskli HPV testi gibi ikincil moleküler testlerin yapılmasına olanak verir.

Servikal sitolojinin hücrenin doğru yerden, yeterli miktarda alınması, doğru tespit edilmesi ve etiketlenmesi, laboratuvarlar arasındaki tekrarlanabilirlik oranları gibi önemli limitasyonları bulunmaktadır. Ayrıca programın uygulandığı ülkelerde iyi kalitede eğitilmiş sitoteknisyen, sitologlara ihtiyaç göstermektedir [12,15,19,21].

HPV Testleri:

Servikal kanser oluşumu bakımından cinsel yolla bulaşabilen insan papilloma virüsü (HPV) ile enfekte olmanın gerekli fakat yetersiz bir etyolojik koşul olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Bunun da ötesinde sadece yüksek riskli HPV tipleri servikal kanser ile bağlantılandırılmaktadır. Bu kanıtlar göz önünde bulundurularak HPV DNA'sının saptanması için birkaç farklı uygulama önerilmiştir: 1) onkojenik HPV tipleri için tek başına ya da sitoloji ile bir arada primer tarama; 2) sitoloji sonuçları belirsizlik içeren kadınların triyajı 3) tedavinin başarı ya da başarısızlığını öngörmek için CIN tedavisi görmüş kadınların takibi [12, 21].

Yüksek dereceli servikal epitelyal lezyonlar (HSIL) için açıkça daha yüksek spesifite ve tekrarlanabilirliğe sahip olan insan papillomavirüs (HPV) DNA testi, son yıllarda en önemli tarama testi olarak yaygın şekilde kabul görmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda birçok HPV testinin sensitivitesi %96'lar civarında bulunmuştur. Bu testlere yönelik temel endişe, kalıcı enfeksiyonlardan geçici şekilde ayrılamamasına bağlı daha düşük seviyeli spesifitesidir. Bu nedenle HPV testleri tarama programlarında sadece 30 yaş üzeri kadınlara önerilir.

HPV testi için tüm serviksi temsil eden bir örneğe duyulan ihtiyacın çok daha az kritik seviyede olması nedeniyle, hastanın kendi kendine örnek alması (self sampling) ile tarama yapmak, HPV testi için önemli bir üstünlük sağlamaktadır. Özellikle de test için bir doktor ya da hemşireyi ziyaret etmekten kaçınan kadınlara ilişkin olarak tarama kapsamının genişletilebilmesi şansını artırır. Bu seçeneğin kadınların kendilerince geniş çapta kabul gördüğünü gösteren, erken dönem çalışmalar vardır [22,23].

HPV'ye yönelik etkili bir tarama için gerekli olan altyapısal ihtiyaçlar sitoloji için gerekenden çok daha az olsa da bu durum yine de dünyanın daha fakir ve taramaya en çok ihtiyaç duyan bölgelerindeki ciddi engellerin başında gelmektedir. Bu bölgelerde, destekli görsel muayenenin bir formu olarak kabul edebileceğimiz, anormal görünümlere yönelik "gör ve tedavi et" yöntemi, minimal altyapıya ihtiyaç duyar ve en basitidir. Performansı HPV testi kadar iyi olmasa da yine de bu tip durumlarda önerilmesini gerektirecek öneme sahiptir [22].

Tüm dünyada invaziv servikal kanserlerin yaklaşık yüzde yetmişbiri HPV16 ve 18 enfeksiyonuyla ilişkilendirilmektedir. 2005 yılında Khan ve arkadaşları, rutin servikal kanser taramasına katılan yaklaşık 20.500 kadın arasından HPV16 ya da HPV18 'ya sahip olanların, non-16/18 yüksek-riskli HPV açısından pozitif olanlara (hrHPV) göre 10 yıllık kümülatif CIN3 ve kanser riskinin belirgin şekilde yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (sıralı olarak % 17, % 14 ve % 3). Daha sonra yapılan birçok çalışma, HPV16 veya HPV18 pozitif kadınların mutlak CIN3+ açısından daha yüksek risk altında olduklarını doğrulamışlardır (24,25).

Bu gözlemler, HPV16/18 'e özgün sonuçlar veren HPV tanı testlerinin ticari geçerliliğinin yanısıra, kanser taramasında, özellikle de 30 yaş üzeri HPV16/18 pozitif kadınlarda acil kolposkopi için önceliğin belirlenmesinde, HPV16/18 genotiplemesinin rolünü önemli ölçüde artırmıştır.

40.000'den fazla kadın üzerinde son dönemde gerçekleştirilen önemli çalışmalardan birisi ATHENA çalışmasıdır [18,19]. Bu çalışmada, sadece ASC-US ya da daha ağır sitolojili kadınlara uygulanan stratejilere benzer şekilde CIN3+'nın tespitine hassasiyeti olan sadece HPV16 ya da 18 pozitif kadınlara uygulanan stratejiler, sitoloji ya da HPV 16/18 genotiplemesi yoluyla yapılan hrHPV pozitif tarama testlerinin öncelik belirlemesinin eşit derecede uygulanabilir olduğunu ortaya koymaktadır. Hollanda'da bir başka popülasyon bazlı tarama çalışmasının analizleri benzer öncelik belirleme izlemlerini değerlendirmiş ve fayda (yüksek negatif prediktif değer) ve zararların (kolposkopiye makul seviyede yönlendirme oranı) orantılı dengesine göre hrHPV pozitif kadınların sitoloji ile önceliklerinin belirlenmesinin tercih edilen strateji olduğunu ortaya koymuştur [28].

HPV16 ve 18 dışındaki tiplerin özgül genotipleme yapılmasının değeri belirsizdir. Kaiser'in çalışmasının aksine [24], Danimarka[25], Hollanda[(29)] ve İsveç'te[(30)] yapılan çalışmalarda HPV31 ve HPV33 taşıyan kadınların HPV16/18 taşıyan kadınlara benzer şekilde HSIL'e ilerlemesinde mutlak risk belirtilmiştir. Matsumoto ve arkadaşları [(31)], HPV16, 18, 31, 33, 35, 52 ve 58'li kadınlarda, düşük riskli (LSIL) lezyonların yüksek riskli lezyonlara (HSIL) ilerleme riskini %20,5 olarak bulurken, diğer hrHPV tipleri için bu oranı %6,0 olarak rapor etmiştir. Hastalık riskinde gerçek tipe özgül coğrafik farklılıkların olup olmadığı ya da çalışma planındaki farklılıklar ve HPV ya da hastalığı araştırma protokolü ya da basit bir olasılığın görülen uyumsuzluğu açıklayıp açıklamadığının

saptanması gerekmektedir.

Genotiplemeyle öncelik belirleme stratejileri öncelikle 30-35 yaş ve üzerini hedef almaktadır. Ancak, yaşlı kadınlarda HPV16/18 pozitif CIN3+ oranı genç kadınlardakine göre önemli ölçüde düşüktür. Örneğin, ATHENA çalışmasında, 40 yaşın üzerindeki kadınlardaki CIN3 lezyonlarının sadece %35,8'i HPV16 ya da 18 pozitif iken 30-39 yaş arası kadınlarda bu oran %60'tır. Yaşlı kadınlarda tip özelliklerindeki yaşa bağlı farklılıkların göz önünde bulundurulması, tipe özgü öncelik belirleme stratejilerinin 30 yaş civarı ve üzerinde ileri yaş stratifikasyonuna gereksinim duyabileceğini göz önüne almak gerekir.

HPV genotiplemesi, hrHPV pozitif kadınların önceliklerinin belirlenmesinde kolposkopiye aşırı yönlendirmeyi azaltmak için makul bir strateji sunmaktadır. Modelleme çalışmaları bu yaklaşımın daha uygun maliyetli olduğunu önermiştir. Ancak hrHPV pozitif kadınlarda HPV genotiplemesi ve sitolojik öncelik belirleme performanslarının karşılaştırmasını yapan ileriye dönük çalışmalar gereklidir. Bu konuda Meijer CJ tarafından 2009 yılında yayınlanmış olan makale halen HPV testleri için bir standart oluşturmaktadır [24].

Ronco ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise taramalarda HPV testi kullanmanın sensitivitesinin oldukça yüksek olduğunu, taramalarda atlanılan yüksek dereceli servikal lezyon ve servikal kanser oranının çok daha az olduğunu göstermiştir [25,26].

HPV testlerine sitoloji eklemenin yarar sağlamadığı da 2012'de yayınlanmış olan Arbyn ve arkadaşlarının metaanalizinde ortaya koyulmuştur [(35, 36)].

p16 INK4a:

Siklin-bağımlı kinaz inhibitörü p16INK4a'nın, neoplastik sürecin başlaması ve devamlılığı için gerekli olan hrHPV onkoproteinlerinin dönüştürme aktivitesi için bir markerdir. Servikal histoloji ve sitoloji örneklerinin değerlendirilmesinde p16INK4a ile immüno-kimyasal boyanma ile p16INK4a'nın overekspresyonu ve servikal neoplazi arasında güçlü bir bağ olduğunu gösteren birçok klinik araştırma çalışması vardır [37,38].

Histolojide, bazal ve parabazal skuamöz hücre kısımlarının p16INK4a ile güçlü bir boyanması mevcuttur ve pozitif boyama olarak kabul edilir. p16INK4a ile boyama yapılması büyük oranda, servikal lezyonların histopatolojik tanısını koymada patoloğlara yardımcı

olur. p16INK4a immünohistokimyasının kullanımı, servikal lezyonların histopatolojisinde tanısal doğruluğun, güvenilirliğin ve kalitenin geliştirilmesinde oldukça önemli bir araçtır.

ProExC Testi:

p16INK4a ile yapılan doğrudan karşılaştırmalı bir çalışmada ProExC işaretleyici paneli, LSIL'e sahip kadınları tespit etmede daha yüksek bir sensitivite, ancak yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon vakalarını (HSIL) tanımlamada düşük spesifite göstermiştir. Primer HPV taraması sonrasında ProExC ile triage yapılması sensitivite (oran: 1,30) ve PPV'de (oran: 2,89) anlamlı artış yapmıştır. Kolposkopiye refere edilen hasta oranında % 55 düzeyinde daha azalma sağlayarak modelleme yoluyla incelenen sekiz stratejiden en iyi performans vereni olmuştur [0-42].

E4 ve L1:

HPV-enfeksiyonları, skuamöz epitelyal keratinositlerin bağımsız farklılaşma özelliğine ihtiyaç duyarlar. L1 kapsit proteini ya da E4 proteini gibi replikasyon döngüsünün geç fazında görev alan viral proteinler, sadece ölümcül şekilde farklılaşarak HPV-parçacıklarını kopyalama yetisine sahip olan HPV-enfeksiyonlu skuamöz epitelyal hücreler içerisinde eksprese olurlar. Bu nedenle geç gen ürünleri E4 veya L1'in tespiti, histolojide CIN1 ya da sitoloji örneklerinde LSIL için marker olarak önerilmiştir. E4, E6/E7 aracılığıyla hücre çoğalmasının durmasıyla enfeksiyonlu hücre içinde E4 protein birikimi sonucu E6/E7 vekilleri (MCM, Ki67 ya da p16INK4a gibi) için tamamlayıcıdır. Viral protein işaretleyicisinin varlığı, viral ve viral olmayan CIN1'in ayırımına ve şüpheli CIN2 kategorisine giren lezyonları ayırmada yardımcı gibi görünmektedir. Histolojideki hastalık evrenlenmesinde E4'ün tamamlayıcı marker olarak faydasını tam olarak değerlendirebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [43].

Konak hücre genlerinin metillenmesi:

Son yıllarda birçok çalışma, kötü huylu servikal hastalığa ait moleküler hastalık marker'ı olarak çalışan, HPV-enfeksiyonlu konak hücrelerde (epi) genetik değişimlere işaret etmektedir. Bunlar arasından çeşitli konak genlerinin DNAm'e'si ilginin çoğunluğunu çekmektedir. Atipik metillemenin, servikal smearlerde servikal kanser tanısından 7 yıl öncesine kadar hali hazırda saptanabiliyor olması gerçeğiyle birlikte, konak gen metilleme

analizinin, hrHPV DNA pozitif kadınlarda değerli, alternatif bir öncelik belirleme aracı olduğu fikrini desteklemektedir. Buna ek olarak, belirli genlerin metillenmesi, servikal adenokarsinoma (*in situ*) için çok daha spesifiktir. Metilleme analizleri, sadece sürüntü örneklerine değil, bütün primer ve refleks öncelik belirleme test algoritmaları olanağı sunarak, kendi kendine alınmış serviko-vajinal lavaj örneklerine de uygulanabilir [44-46].

Viral genlerinin metillenmesi:

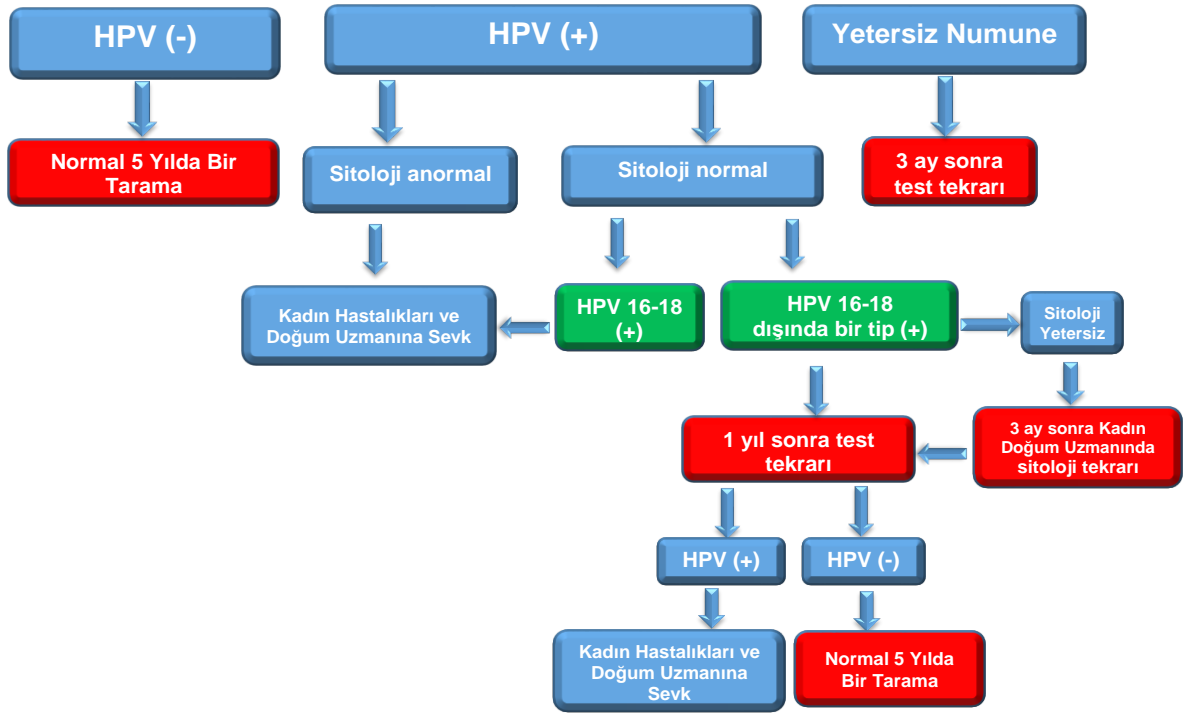
HPV genomundaki örüntükleri de içine alan viral DNAME'nin fonksiyonel önemi ve bu fenomenin CIN ve kanser ile ilişkisi, geçtiğimiz yıllar içinde artan bir ilgiyle keşfedildi. HPV16 ve bir noktaya kadar HPV18 içindeki DNAME hakkında oldukça fazla bilgi mevcut olmasıyla birlikte diğer HPV genomları hakkındaki bilgiler çok daha az seviyededir. Özellikle hrHPV-enfeksiyonlu bireylerin sadece çok küçük bir yüzdesi sonuçta kanser geliştirirken, genellikle kolposkopiye yönlendirilecek kadınların önceliklerini belirlemek üzere hassas düzeyde öngörücü testlere yönelik arayış sürmektedir. DNAME analizleri bu öncelik belirleme ihtiyacını tatmin edebilir [46].

Türkiye Servikal Kanser Tarama Programı:

Türkiye'de Servikal Kanser 1992'den beri servikal smear ile fırsatçı(oportünistik) tarama ile taranmaktadır. DSÖ önerilerini ülkemiz koşullarına adapte eden Kanser Dairesi Başkanlığı ülke çapında kurulan Kanser Erken Tanı Tarama ve Eğitim Merkezleri'nde 30-65 yaş grubundaki asemptomatik kadınların her 5 yılda bir servikal smear yaptırmalarını planlamıştır. Ülkemizde uzun zamandır smear tabanlı yapılan bu tarama birçok nedene bağlı olarak hedeflenen kapsama oranı olan %70 kapsama oranına ulaşamamıştır. Taranması planlanan kadın nüfusunun %20'si tarama programı kapsamında taranabilmiştir. Servikal kanser taramasındaki sorunları aşmak için tarama stratejisinde değişikliğe gidilmesine karar verilmiştir. Bu amaç doğrultusunda yurt içi ve yurt dışı uzman, kurum ve kuruluşlardan görüş istenmiştir. Mevcut görüşler ışığında bilimsel komisyon toplantısı ile servikal taramanın primer olarak HPV testleri ile yapılması, 2012 yılı Aralık ayında karara bağlanmıştır. Değişik yurtdışı ve yurtiçi uzmanlık derneklerinden ve konunun uzmanlarından alınan görüşlerle primer HPV testi ile taramanın ülkemizde servikal tarama için kapsayıcılığı arttırma ve kalite göz önünde bulundurulduğunda maliyet etkin iyi bir çözüm olacağına karar verilmiştir. Yenilenen ulusal kanser tarama standartlarına göre 30-65

yaş grubundaki her kadının 5 yılda bir HPV testi ile taranması, pozitif çıkan olguların smear ile tekrar değerlendirilmesi planlanmış ve 2014 yılında yeni programa başlanmıştır. 2020 yılında programın algoritması yenilenmiş olup **Şekil 9'da** verilmiştir.

HPV TARAMA SÜRECİ ALGORİTMA



Şekil 9.Türkiye Servikal Tarama Programı Yeni Algoritması.2020

2014 yılından beri süren Türkiye Servikal Kanser Tarama Programının 4 Milyon kadından elde edilen veriler Gynecologic Oncology dergisinin Temmuz 2020 sayısında yayınlanmıştır.

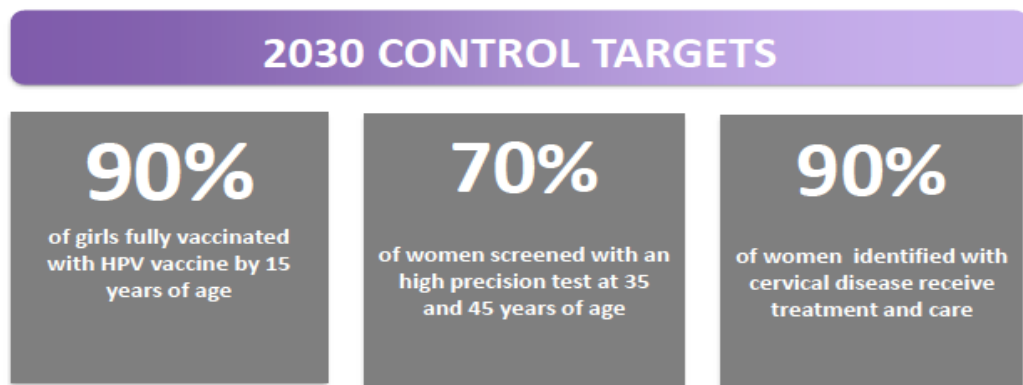
Çalışmanın özetine baktığımızda bu süre içerisinde HPV-DNA testi ile serviks kanseri taramasına toplam 4.099.230 kadın katılmıştır. %4,39'unun HPV-DNA pozitif olduğu bulunmuştur. En yaygın HPV tipi 16 olup ardından tüm yaş aralıklarında ve coğrafi bölgelerde 51, 31, 52, 56 ve 18 gelmekte idi. Sitoloji sonuçları %69,2 normal, %16,6 yetersiz örnekleme ve geri kalanlarda anormal \geq ASC-US olarak rapor edildi. HPV DNA ile mevcut

tarama \geq CIN2 için %24,3 PPV bulundu. Farklı HPV genotiplerine göre CIN2 + için PPV karşılaştırıldığında, HPV 16 için %32,6, HPV 18 için %15,3, HPV 33, 31, 45 ve 35 için sırasıyla %34,4, %19,3, %15,3 ve %14,0 olarak bulundu.

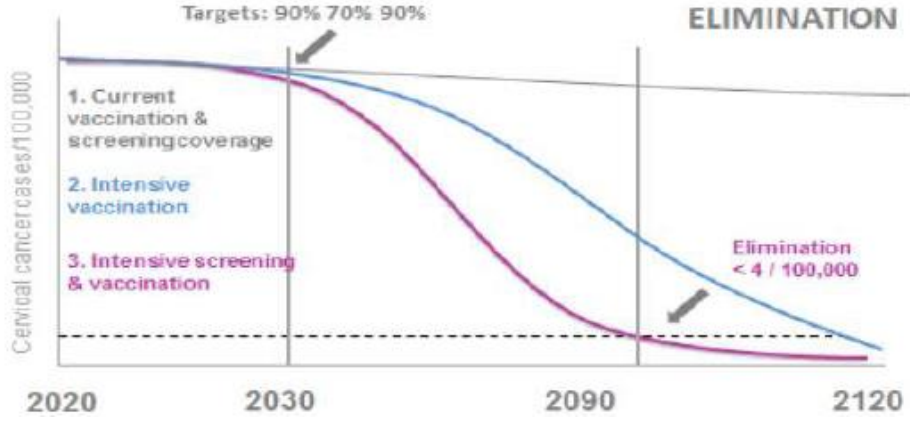
Bu çalışma, birincil HPV DNA taraması ve triyaj ile tek bir ziyaretle gerçek dünya deneyimini özetleyen dünyanın en büyük serisini içermektedir. Sonuçlar, kabul edilebilir kolposkopi sevk oranlarına sahip gelişmekte olan ülkelerde bu tarama yönteminin uygulanabilirliğini göstermektedir. Triyaj testleri arasında, genişletilmiş genotiplemeye gerek kalmadan sadece pap-smear etkili gibi görünmektedir sonucuna ulaşılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü Servikal Kanser Eleminasyon Programı

Servikal kanserin dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olduğuna karar veren WHO 2020 yılında Servikal Kanser Eleminasyon Programını başlattı. Bu programa göre servikal kanserle tek tek değil global bir mücadelenin gerektiğine karar veren örgüt tüm ülkelere uygun tarama programları ve HPV aşılmasını önerdi. Bu programın gerçekleşmesi halinde 2030 yılında tüm dünyada 15 yaşına gelmiş kızların %90'ı HPV aşısını yaptırmış, 35-45 yaş arasındaki kadınların %70'i hassasiyeti yüksek bir test ile taranmış ve servikal hastalık tanısı almış kadınların %90'ı tedaviye ve bakıma ulaşabiliyor olacaktır (Şekil.10). Bu programa göre 2090 yılında servikal kanser insidansı tüm dünyada 4/100.000 ün altına inmiş, 2120 yılında ise elimine edilmiş olacaktır (Şekil 11).



Şekil 10. WHO Servikal Kanser Eleminasyon Programı 2030 Hedefleri



Şekil 11.WHO Servikal Kanser Eleminasyon Programı 2030, 2090, 2120 Hedefleri

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, et al. Int J Cancer 1999; 80:827–41. (Worldwide CA incidence, 1990)
2. Pisani P, et al. Int J Cancer 1999; 83:18–29. (Worldwide CA mortality, 1990)
3. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2001. CA Cancer J Clin. 2001 Jan-Feb; 51 (1): 15-36. Erratum in: CA Cancer J Clin 2001;51:144.
4. Kuo DY, Goldberg GL. Screening of cervical cancer: where do we go from here? Cancer Invest. 2003; 21(1):157-61.
5. Wright T.C. Jr, Schiffman M. adding a test for human papillomavirus DNA to cervical cancer screening. N Engl J Med. 2003; 6;348:489-90.
6. Tuncer M, Cancer Control in Turkey 2008, The Ministry of Health of the Republic of Turkey, Department of Cancer Control, Ministry Publication Number: 740, Ankara, Ministry of Health of Turkey.
7. Umudum H. I. Ulusal Sitopatoloji Kongresi Abstract Kitabı.
8. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. Turkish Cervical Cancer And Cervical Cytology Research Group. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 106:206-9.
9. Advisory Committee on Cancer Prevention & Lynge E. Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. Eur J Cancer 2000; 36: 1473-1478.
10. Anttila A., Ronco G., Clifford G., Bray F., Hakama M., Arbyn M., & Weiderpass E. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. Br. J. Cancer 2004; 91: 935-941.
11. Arbyn M., Autier P., & Ferlay J. Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. Ann.Oncol 2007; 18: 1425-1427.

12. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Kars'a L. Ann Oncol. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. 2010 Mar;21(3):448-58.
13. Bray F., Sankila R., Ferlay J., & Parkin D.M. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer. 2002; 38: 99-166.
14. Davies P., Arbyn M., Dillner J., Kitchener H., Ronco G., & Hakama M. A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Int. J. Cancer 2006; 118: 791-796.
15. European Commission (2003). Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening (presented by the Commission). Brussels, 5.5.2003. COM(2003) 230 final. 2003/0093 (CNS), 1-21.
16. IARC Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention 2005; Vol. 10. IARC Press, Lyon
17. Insinga R.P., Glass A.G., & Brenda B.R. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. Am. J. Obstet. Gynecol 2004;191: 105-113.
18. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J. Clin 2005; 55:74-108.
19. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. Cancer Incidence in Five Continents 2002; IARC Sci. Publ. No. 155, Vol. VIII. Lyon. IARC Press
20. Sasieni P., Adams J., & Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. Br. J. Cancer 2003; 89: 88-93.
21. WHO (2002). National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines, 2nd edition. World Health Organization, Geneva.
22. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, J L M Meijer C, Sankaranarayanan R, J F Snijders P, Szarewski A. New technologies and procedures for cervical cancer screening, Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F107-16.
23. Castle PE, de Sanjosé S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F117-22.
24. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005;97(14):1072-9.
25. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of

- persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1478–88.
26. Castle PE, Stoler MH, Wright Jr TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12: 880–90.
 27. Wright Jr TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1):46e1–11.
 28. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VMH, Hesselink AT, Rozendaal L, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2012;130(3):602–10.
 29. Berkhof J, Bulkman NWJ, Bleeker MCG, Bulk S, Snijders PJF, Voorhorst FJ, et al. Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(7):1268–73.
 30. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG, et al. HPV typespecific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. *Br J Cancer* 2007;97(1):129–32.
 31. Matsumoto K, Hirai Y, Furuta R, Takatsuka N, Oki A, Yasugi T, et al. Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: results from a multicenter, prospective, cohort study. *Int J Clin Oncol* 2012;17(3):233–9.
 32. Meijer CJ, Berkhof H, Heideman DA, Hesselink AT, Snijders PJ. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. *J Clin Virol*. 2009 Nov;46 Suppl 3: S1-4.
 33. Ronco G, Segnan N. HPV testing for primary cervical cancer screening. *Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1740-2. Epub 2007 Oct 4.
 34. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Mar;11(3):249-57. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70360-2.
 35. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary

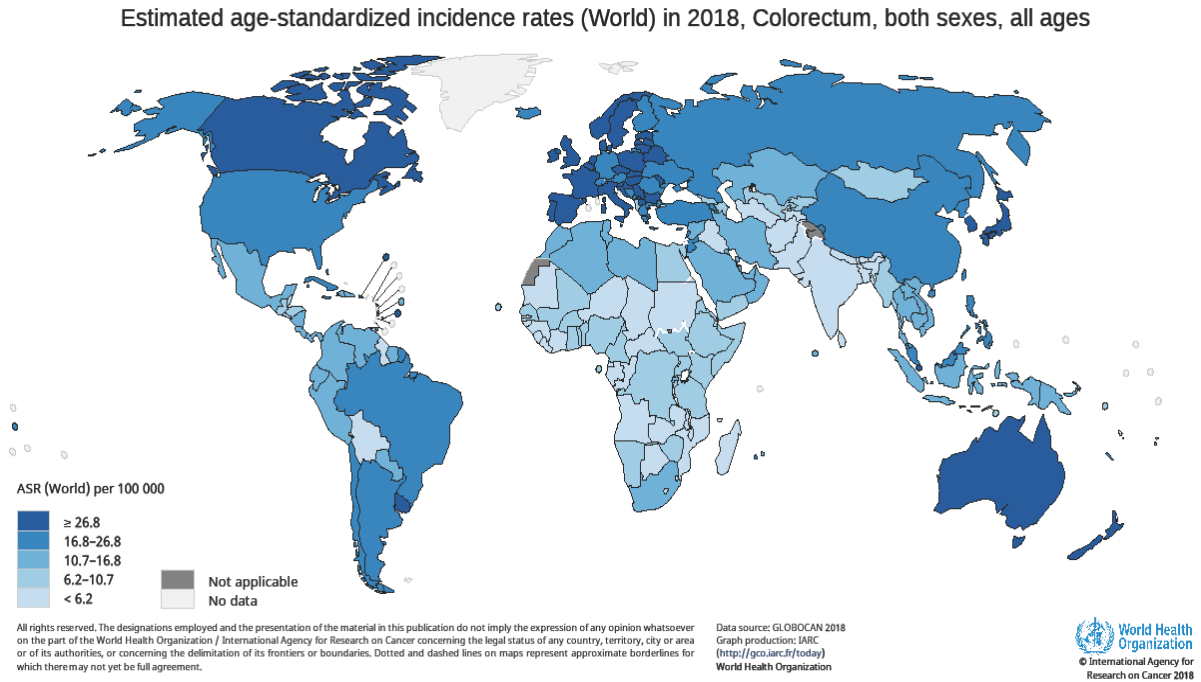
- prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5: F88-99.
36. Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening.
 37. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Feb;25(1):11-6.
 38. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of p16INK4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; 92:276–84.
 39. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010; 133:395–406.
 40. Boucher J, Anku-Bertholet C, Temmar R, Pelmus M. Evaluation of p16INK4a, minichromosome maintenance protein 2, DNA topoisomerase IIalpha, ProEx C, and p16INK4a/ProEx C in cervical squamous intraepithelial lesions. *Hum Pathol* 2009; 40:904–5.
 41. Walts AE, Bose S. p16, Ki-67, and BD ProExC immunostaining: a practical approach for diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 2009; 40:957–64.
 42. Depuydt CE, Makar AP, Ruymbeke MJ, Benoy IH, Vereecken AJ, Bogers JJ. BDProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2+ after HPV primary screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:628–37.
 43. Robertson KD. DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet* 2005; 6:597–610.
 44. Lorincz AT. The promise and the problems of epigenetics biomarkers in cancer. *Expert Opin Med Diagn* 2011; 5:375–9.
 45. Bocklandt S, Lin W, Sehl ME, Sanchez FJ, Sinsheimer JS, Horvath S, et al. Epigenetic predictor of age. *PLoS One* 2011; 6:1–6.
 46. Wentzensen N, Sherman ME, Schiffman M, Wang SS. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: appraisal of the state-of-the-science. *Gynecol Oncol* 2009 Feb;112(2):293–9
 47. Kalantari M, Calleja-Macias IE, Tewari D, Hagmar B, Lie K, Barrera-Saldana HA, et al. Conserved methylation patterns of human papillomavirus type16 DNA in asymptomatic infection and cervical neoplasia. *J Virol* 2004;78: 12762–72
 48. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari>
 49. Murat Gultekin, Selin Dundar, Bekir Keskinilic, Murat Turkyilmaz, Nejat Ozgul, Kunter Yuce, Fatih Kara, *Gynecol Oncol*.2020 Jul;158(1):105-111.
 50. https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-updated-11-may-2020.pdf?sfvrsn=b8690d1a_4

4.1.6.Kolorektal Kanser

Dünya’da Mevcut Durum

Dünya çapında her yıl yaklaşık bir buçuk milyon kolorektal kanser (KRK) tanısı konulurken, 750.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir [1]. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2016 yıllarında on dört ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde %14,2 ile kadınlarda üçüncü ve %25,3 ile erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır [2]. Kolon tümörleri yavaş büyür ve semptomatik hale geldiklerinde genellikle hastalık ileri evreye varmış durumdadır [3,4]. KRK tanısı hastaların sadece %40’ında erken evrede (lokalize hastalık evresi) konulmaktadır. KRK’deki prognoz ise tanı anındaki evreyle yakından ilişkilidir. Semptomsuz hastada kanser tanınabilmelidir, bunun için de toplumu bilgilendirmek ve tarama programları uygulamak gereklidir. Tarama sonucu prekanseröz lezyonu veya erken evre tümörü saptama olasılığı fazladır. Yapılan çalışmalar tarama ve izlemin KRK mortalitesini azalttığını göstermiştir [3,4,5]. Başarılı bir tarama programı için hekimlerin bu konudaki farkındalığı, riski belirlemesi, kılavuzlara uygun öneriler yapması, erken tanı koyması, en kısa sürede tedaviye yönlendirmesi ve hastanın takibini yapması çok önemlidir [5].

Şekil 12. Dünya’da Kolorektal Kanser İnsidansı (Globocan 2018)



Epidemiyoloji ve İnsidans

KRK insidans ve mortalitesi dünya çapında belirgin değişiklik göstermektedir [5]. Dünya çapında her yıl yaklaşık bir buçuk milyon KRK tanısı konulurken, 750.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir [1]. En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa'da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika'da düşük oranlar vardır [5]. Bu coğrafi farklılık diyete, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı gibi gözükmemektedir [7]. Sporadik KRK için yaş en büyük risk faktörüdür. 40 yaşın altında KRK nadirken, 40-50 yaştan sonra insidans artmaya başlamaktadır [5]. KRK vakalarının %90'ı 50 yaş üzerinde iken; 80 yaş üzerinde bu oran erkekler için %10'a, bayanlar için %15'e kadar yükselmektedir. KRK'nin yaşam boyu görülme sıklığı %2,4-5 civarındadır. Kişide var olan belli risk faktörleriyle bu oran yükselmektedir [8].

Kolorektal Kanseri Risk Faktörleri

Çevresel ve genetik faktörler KRK'nin gelişme olasılığını artırmaktadır [9]. En yüksek risk artışı genetik temelli olsa da KRK'lerin çoğunluğunu ailesel kanserden çok sporadik vakalar oluşturur [10]. Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli (FAP) ve Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) ailesel kolon kanserleri içinde en yaygın görülenler olmalarına karşılık, bunlar KRK vakalarının %5'ten azını oluşturur [11].

Tarama Önerilerini Etkileyebilen Risk Faktörleri

Ailede ailesel kolon kanseri öyküsü, ailede veya kişide adenom veya KRK tanısı olması veya kişide inflamatuvar bağırsak hastalığı olması tarama önerilerini değiştirebilmektedir [12].

Ailede veya Kişide Adenom/KRK Öyküsü

Kendisinde KRK veya adenomatöz polip öyküsü olanlarda, ileride KRK gelişme riski artmıştır. Tek odak KRK rezeksiyonu yapılan hastalarda operasyon sonrası beş yılda metakron primer kanser gelişme yüzdesi 1,5-3 arasındadır [13]. Villöz/tübülovillöz polip (özellikle de çok sayıda) öyküsü ve 1 cm'nin üzerinde adenomatöz polip KRK riskini artırır. Çok sayıda izole, 1 cm'nin altında tübüler adenomun ise risk artışı yapmadığı bilinmektedir [14]. Aile öyküsü genetik yatkınlık yapan sendromlar haricinde de önemli bir risk faktörüdür. Bir tane birinci derece yakınında KRK öyküsü bulunması halinde, kişide genel popülasyona göre KRK gelişme yüzdesi 1,7 kat artış göstermektedir. Bu oran iki tane

birinci derece yakınında öykü bulunması veya tanı yaşının 55 yaşın altında olması durumunda daha fazla artmaktadır [15]. Ailede 1 cm'nin üzerinde adenom veya villöz/tübülovillöz adenom öyküsü olması halinde, ailede KRK öyküsü varmış gibi risk artışı olur [13].

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Ülseratif kolitle kolonik neoplazi arasında sıkı bir ilişki vardır. Bu ilişki hastalığın şiddeti ve süresi ile de doğru orantılıdır. Pankolit, riski genel popülasyona göre 5-15 kat artırır. Sol taraflı hastalık üç kat rölatif riskle ilişkiliyken, tek başına proktit olanlarda anlamlı bir risk artışı görülmemiştir [16]. 10-20 yıllık inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan kişiler için KRK insidansı yıllık %0,5 civarındadır. Bundan sonraki yıllar için bu oran %1'dir. Çoğu kaynağa göre ise ülseratif kolitle primer sklerozan kolanjitin eş zamanlı oluşu bu riski artırmaktadır (17). Bazı kaynaklar da psödopolipleri, özellikle de büyük ve kompleks olanların bulunuşunu KRK için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirir (18). Ayrıca hastalık aktifliği ile displazi ve kanser riski arasında da bir ilişki vardır (19). Az sayıda kaynak bulunmasına rağmen Crohn hastalığına bağlı pankolit ile kolon malignitesi arasında da rölatif bir risk artışı ilişkisi vardır (20). Bu hastalıklarda oluşan sistemik inflamasyon da KRK için bir risk faktörü olabilir. Bir kontrollü çalışmada düşük riskli hastalarda artmış C-reaktif protein düzeyinin KRK riskinde artışla ilişkili olduğu görülmüştür (21). Fakat bu ilişki bazı araştırmacılar tarafından bulunmamıştır (22).

Tarama Önerilerini Değiştirmeyen Risk Faktörleri:

Çevresel faktörlerden ve yaşam tarzı değişikliklerinden KRK ile ilişkisi az olan veya ilişkisi tam belli olmayan birçok faktör vardır. Bu ilişkiler gözlemsel çalışmalarla gösterilse de nedensel ispatlanmış tam bir ilişki yoktur [12]. Çoğu kanıt DM'nin KRK'de artmış riskle ilişkili olduğunu göstermektedir [23]. Toplam 2.593.935 vaka içeren 15 çalışmadan (altı vaka-kontrol, dokuz kohort) oluşan bir meta-analizde KRK riskinin diabetiklerde, diabeti olmayanlara göre %30 civarında fazla olduğu görülmüştür [24]. Kolesistektomiyle sağ kolon kanserleri arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmektedir. Kolesistektomi sonrası 33 yıl takip edilen 278,460 hastada sağ kolon tümörlerinde topluma göre hafif bir artış görülmüştür (1,16 kat). Birçok meta-analiz bu ilişkiyi sağ kolon tümörleri arasında kurar [25]. Alkol kullanımıyla KRK risk artışı ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir [26]. Obezitenin KRK

gelişme riskini 1,5 kat artırdığı iki geniş prospektif kohort çalışmasında ortaya konulmuştur [27,28]. Obezite aynı zamanda KRK mortalite oranını da artırmaktadır [29]. Koroner arter hastalığı da KRK için bir risk faktörüdür [30]. Bu ilişkide altta yatan neden açık olarak görülmesi de hastalıkların ortak risk faktörlerini paylaşmaları risk artışının nedeni olabilir [12]. Sigara içimi hem KRK için artmış riskle hem de KRK'den ölümle ilişkilendirilmiştir. Sigara içimi ayrıca adenomatöz polip ve yüksek riskli polip (büyük ve displazik özellikte) gelişimi için de risk faktörüdür [31]. Geniş mesane operasyonları sonrası üreterokolik anastomozlarda da üreter ağzına yakın bölgede neoplazi gelişim riski artmıştır [32]. Çok sayıda kaynak uzun süreli kırmızı et veya işlenmiş et tüketiminin artmış KRK riskiyle, özellikle de sol kolon tümörüyle ilişkili olduğunu göstermektedir [33]. Kafein tüketimiyle KRK riski arasındaki bağlantı net değildir. Ailesel olmayan BRCA gen mutasyonlarıyla kolon kanseri bağlantısı net değildir. BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında kolon kanseri riskinin yaklaşık iki kat arttığı bilinmektedir [34]. Geniş veritabanlı bir çalışmada prostat kanseri için radyoterapi görmeyen, rektal kanserle bağlantılı olduğu görülmüştür [35]. Bazı yayınlar HIV pozitif hastalarda kolorektal neoplazi riskinin arttığını göstermiştir.

Kolorektal Kanser Taranmalı Mı?

Kolorektal kanser erken evrede teşhis edildiğinde büyük ölçüde tedavi edilebilir bir hastalıktır. Kolorektal kanser'de erken teşhis, mortalite, morbidite azalmasının yanında; tedavi maliyetlerini de düşürecektir. Kolorektal kanseri erken evrede teşhis etmenin yolu ise hastalığı asemptomatik evrede tarama programları ile yakalamaktır. Tarama programlarında gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu bilgiler ışığında kolorektal kanser'den ölümlerin önlenmesi tedavilerin uygulanabilmesi için erken teşhis önemlidir. Erken teşhis ise kaliteli ve etkili tarama programlarının uygulanması ile sağlanabilecektir.

Kolorektal Kanser Taramalarında Kullanılan Yöntemler

Kolorektal Kanser Taramasındaki Testler

Gaitada Gizli Kan Testleri

Gaitada gizli kan testinin (GGK) testinin bazı dezavantajları vardır. GGK testi genelde kanama yapmayan poliplerin taranmasında iyi bir seçenek değildir. Testin yüksek

dereceli poliplerden çok kansere karşı duyarlılığı daha fazladır. Ayrıca GGK testi pozitif çıkarsa yalancı pozitif sonuçları değerlendirmek gerekmektedir [36].

Guaiac Tabanlı Gaitada Gizli Kan Testi:

Gaitadaki hemoglobin varlığı peroksidaz reaksiyonuyla ortaya çıkar [36]. Tek bir test KRK taramasında yeterli değildir [37]. Tarama her testte iki örneğin bulunduğu üç ardışık testle yapılmalıdır [38]. Guaiac tabanlı gaitada gizli kan testinin Hemokult, Hemokult 2, Hemokult SENSE (HS) ve Hemokult R gibi çeşitleri vardır. HS, KRK için Hemokult 2'den daha duyarlı, daha az özgüldür [39]. HS'nin KRK'deki duyarlılığı %64-80 iken, (40) Hemokult 2'nin %25-38'dir. HS'nin özgüllüğü %87-90 iken; Hemokult 2'ninki %98-99'dur [41]. Yıllık taramaya uyumdaki endişeler yüzünden 2008 rehberleri kanser için duyarlılığı %50'den az olan testleri taramada önermemektedir [42]. Bu yüzden ancak daha duyarlı olan HS testi taramada önerilmektedir [43]. European Journal of Cancer (2012) yayınlanmış olan ve Anne Kershenbaum ve ark. yaptığı bir çalışmada Hemaoccult Sence kullanılmış ve 382.463 hastada yapılmış olan GGK testinde %4,2 (+) lik bir oran bulunmuştur. Bu oran başka hiçbir merkezde tekrar edilememiştir. Bu testlerin pozitiflik oranları %15-25'ler seviyesindedir. Bu yüzden toplum tabanlı taramalarda yüksek ve gereksiz kolonoskopi ihtiyacı gerektirmesinden ötürü önerilmemektedirler [36].

Gaitada Gizli Kan Taramasında İmmünokimyasal Testler

Sadece insan hemoglobini taradıkları için diğer GGK testlerine göre daha özgüldür [36]. Bu testler niteliksel (normal, anormal) ve niceliksel olmak üzere ikiye ayrılır. İmmünokimyasal testin duyarlılığı, örneğin işlenmesindeki gecikmeyle (hemoglobinin parçalanmasıyla) düşmektedir [44]. Bu testlerin pozitiflik oranları %5-7 arasında değişmektedir. İmmünokimyasal test diğer GGK testlerine göre daha pahalıdır, fakat yanlış pozitiflik oranı daha az olduğu için daha az kolonoskopi gerektirmesinden dolayı maliyet etkinliğinde diğerlerinin önüne geçmektedirler [36]. 2011 yılında yayınlanmış olan bir makalede Janneke A. ve ark kolonoskopi altyapısı sınırlı olan ülkelerde kolonoskopi sayısı ihtiyacını nasıl azaltabiliriz cevabını aramışlardır ve GGK pozitifliğini hangi testle düşürebileceklerini araştırmışlardır. Eğer kolonoskopi sayısı yeterli ise en az 50ng/ml'lik hemoglobin ölçümünü, değilse en az 200ng/ml'lik hemoglobin ölçümünü önermektedirler. Bu değerleride ancak immunolojik kantitatif testlerle sağlayabileceklerini ifade etmişlerdir.

Dolayısıyla immunolojik kantitatif testin faydası kolonoskopi cihazının görece az olduğu ülkelerde kolonoskopi ihtiyacını daha da azaltmak amacıyla hemogloblin ölçüm seviyesini daha yükseğe çekmektir. Dünya sağlık örgütünün 'nün (DSÖ) önerdiği sınır 50ng/dl'dir. Lezyon sensitivitesi arasında da her iki hemogloblin düzeyi arasında anlamlı bir fark olmadığı yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir.

Fekal DNA Testi:

Ticari olarak satılan DNA gaita kitleri, DNA paneli içermektedir. KRK ile ilişkili tüm genetik anormallikler DNA testine dahil edilemediği için yanlış negatifliği vardır. Tek bir testin KRK için duyarlılığı %62-100, yüksek derece adenom için %27-82, özgüllüğü de % 82-100'dür [45]. Bu test pahalıdır [46]. Tarama aralıkları tam belli değildir, şu andaki pratikte beş yıl arayla test tekrarlanmaktadır [36].

Çift Kontrast Baryumlu Enema (ÇKBE)

Bu tetkikte bağırsak mukozası baryumla sıvanır, rektal kateterle kolona hava verilir ve floroskopi altında çok sayıda grafi çekilir. Hastalarda tetkik öncesi bağırsak hazırlığı yapılmalıdır. Sedasyon genellikle yapılmaz. Hastalar işlem sırasında kramp tarzı ağrılar hissedebilirler, fakat işlem sonrasında işe dönebilmektedirler [36]. ÇKBE 1 cm'den büyük adenomların yarısını ve tüm poliplerin %39'unu saptayabilmektedir (46). Retrospektif çalışmalar ÇKBE'nin KRK'nin %15-22'sini kaçırdığını göstermektedir (47). Anormal bulgu varlığında kolonoskopiyle biyopsi veya eksizyona gidilmelidir. Yalancı pozitiflik kalmış gaita içeriğinden, havadan veya diğer mukozal anormalliklerden kaynaklanabilmektedir. ÇKBE'nin avantajları arasında tüm kolonun muayene edilmesi ve komplikasyon açısından daha güvenli bir yöntem olması sayılabilir [36].

Sigmoidoskopi

60 cm'lik fleksible sigmoidoskopi splenik fleksuraya ulaşabilmektedir. Sigmoidoskopide bulunan poliplerden sonra hastaya kolonoskopi yapıldığında, %20 hastada ek neoplazmlar bulunabilmektedir. Sadece proksimalde tümörü olan vakalar sigmoidoskopi taramasında atlanabilmektedir [48]. Hasta hazırlığı kolonoskopi ve BT kolonografi için yapılanla kıyaslandığında daha kolaydır. İşlem sedasyon gerektirmeden yapılabilmektedir. En önemli komplikasyon perforasyondur. Sigmoidoskopideki perforasyon oranı %0.08'dir

[54]. Küçük adenomlar sigmoidoskopide alınabilirken, 1 cm'den büyük adenomlar sigmoidoskopi sonrası yapılan kolonoskopide alınır [41]. Teknik zorluklarla ilişkili olarak özellikle kadınlarda ve yaşlılarda sigmoidoskopinin yeterli derinliğe ulaşması engellenebilmektedir [49]. Avrupa Birliği kalite kriterlerince artık taramalarda önerilmemektedirler.

Kolonoskopi

Kolonik mukozanın direk görülmesi, biyopsi olanağı, polip ve lokal tümörlerin çıkarılmasına olanak sağlaması ile diğer testlere göre avantajlıdır. Amerikan Gastroenteroloji Koleji kolonoskopiye ulaşılabilirliğinin olduğu yerlerde tercih edilen tarama testi olarak belirtmektedir [50]. Kolonoskopi ile, sigmoidoskopi ile kaçırılacak proksimal lezyonlar yakalanabilmektedir [51]. Kolonoskopi ile taramanın sigmoidoskopi ile taramaya göre riski daha fazladır [48]. Perforasyon ve major kanama gibi major komplikasyonların oranı %0,1'dir [52]. Eşlik eden hastalıklar, artmış yaş, polipektomi ve az deneyimli endoskopist perforasyon riskini artırmaktadır [52]. Kolonoskopi tetkiki pahalıdır. Hastalara işlem sırasında sedasyon verilmektedir. Hasta kolonoskopi sonrası günlük aktivitelerine dönememekte, bir kişi eşliğinde eve gidişi sağlanmaktadır [53]. Yılda gerçekleştirilen işlemlerin sayısı, kaliteli ve güvenilir bir ölçü olmamasına rağmen becerilerin korunması ve etkili performansın izlenmesi esastır. Bu nedenle önerilen bir kolorektal kanser tarama programına katılan her endoskopistin yılda en az 300 işlem gerçekleştirmesi Avrupa Birliği tarafından kalite standartı olarak belirlenmiştir. Ayrıca kolonoskopinin tamamlanmasının bir kanıtı olarak çekum intubasyonun önemi olduğundan işlem fotoğraflarının alınması da önemli bir kalite kriteri olarak belirtilmiştir.

Bilgisayarlı Tomografi ile Kolonografi (BTK)

BTK'de çok sayıda ince kesit tomografi çekimleri kullanılarak iki ve üç boyutlu görüntüler elde edilmektedir. BTK için hastalar kolonoskopideki gibi bağırsak temizliği yapmaktadır. Bunun nedeni yanlış pozitifliklerin önüne geçebilmektir [36]. Hastalara işlem sırasında sedasyon verilmemektedir ve hastalar çıkışta işlerine dönebilmektedir. İntravenöz kateter işlem sırasında takılabilmektedir, bununla glukagon gibi bağırsağın düz kaslarını gevşeten ilaçlar verilebilmektedir. Rektuma yerleştirilen kataterle hava veya karbondioksit verilebilmektedir. Görüntüler nefes tutma sırasında alınmaktadır [36]. BTK'deki

uygulamalar içinde oral kontrast verilmesi, karbondioksitle bağırsağın açılması, multidedektör-ince kesitli BT tarayıcılar kullanılması, iki ve üç boyutlu polip araması yapılması sayılabilir. BTK özel eğitimli kişilerce yorumlanmalıdır [54].

Kapsül Endoskopi

Bu testte bir kapsülün iki tarafına yerleştirilmiş iki ufak kamera bulunmaktadır. Bu kameralar kolonu geçerken görüntü almaktadır. Bu teknikte bağırsağın çok iyi temizlenmesi gerekmektedir. Herhangi bir bulgu durumunda biyopsi veya polip eksizyonu için kolonoskopi gerekmektedir [55]. Bir prospektif çalışmada bu yöntemin 6 mm üstü polipler için duyarlılığı %64, özgüllüğü %84 bulunmuştur [55].

Türkiye’ De Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi Ve Kolorektal Kanser Taramasında Mevcut Durum

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2016 yıllarında on dört ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KKK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde %14,2 ile kadınlarda üçüncü ve %25,3 ile erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır [2]. Şu anda kolorektal taramaların kapsama oranı %30-40 arasındadır ve ülkemizde teşhis edilen 24.1 ileri evrededir. Kolorektal taramaların olumlu sonuçlarına ulaşmak için en az %70 oranında bir kapsama oranı sağlanmalıdır.

Kolorektal Kanser Tarama Programları Dünya Örnekleri

| ÜLKE | MODALİTE TEST | YAŞ GRUBU | TARAMA HIZ |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Kanada(M) | İki Yılda Bir GGK | 50-74 | % 18 (2008) |
| İsrail | Yıllık GGK | 50-74 | % 14 (2008) |
| Japonya | Yıllık GGK | ≥ 40 yıl | % 17 (2002) |
| Kore | Yıllık GGK | ≥ 50 yıl | % 21 (2008) |
| Avustralya | İki Yılda Bir GGK | 55 veya 65. doğum günü. K | % 38 (2010) |
| Hırvatistan | İki Yılda Bir GGK | 50-74 | % 20 (2010) |
| İngiltere | İki Yılda Bir GGK | 50-75 | % 54 (2007) |
| Finlandiya | İki Yılda Bir GGK | 60-69 | % 71 (2009) |
| Fransa | İki Yılda Bir GGK | 50-74 | % 34 (2011) |
| İtalya | İki Yılda Bir GGK,FS | 50-69 | % 48 (2008) |
| İskoçya | İki Yılda Bir GGK | 50-74 | % 54 (2010) |
| İspanya | İki Yılda Bir GGK | 50-69 | %34 (2007) |
| Çek Cumhuriyeti | Yıllık GGK veya CS | > 55 | % 20 (2008) |
| Almanya | Yıllık GGK | 50-74 | 19%, KS:% 3-4(2009) |
| Letonya | Yıllık GGK | | % 8 (2010) |
| Polonya | Periyodik KOLONOSKOPI | 50-66 | (2000-06), <% 2 |
| ABD | Yıllık GGK | 51-75 | % 80 (2010) |

Tablo.1 Kolorektal Kanser Tarama Programları Dünya Örnekleri

Ülkemizdeki Kolorektal Tarama Ulusal Programı

Kolorektal Kanser Tarama Yöntemi

Ülkemizin altyapısı ve olanakları göz önüne alındığında ideal yöntem iki yılda bir uygulanacak Gaitada Gizli Kan Testi (GGK) ve 10 yılda bir yapılacak kolonoskopi yöntemleri ile taramadır. Gaitada Gizli Kan Testi; Poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanarak gaitada hemoglobin varlığını gösterebilmeli ve testlerde kullanılan antijenler sadece insan hemoglobinine hassas olmalı, gıdalarla alınabilecek hayvan kaynaklı hemoglobinlerle reaksiyona girmemeli ve bu şekilde yalancı pozitif sonuçlara yol açmamalıdır.

Hedef Popölasyon, Taramanın Başlangıç ve Bitiş Yaşları, Tarama Sıklığı

Ölkemiz koşulları dikkate alındığında gerçekleştirilebilir hedef, tüm erkek ve kadınlarda 50 yaşında başlayacak ve 70 yaşında bitecek olan toplum tabanlı taramadır. Taranacak popölasyon, davet yöntemleriyle iki yıllık intervallerle tekrarlanmalı ve son iki testi negatif olan 70 yaşındaki kadın ve erkeklerde tarama kesilmelidir.

Özel Durumlar

Yüksek Riskli ve Çok Yüksek Riskli Olgu Gruplarında

Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser veya adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde normal popölasyonla aynı prosedürler 40 yaşından itibaren başlamak şartıyla, birinci derece akrabalarında erken yaşta kolorektal kanser ortaya çıkan bireylerde ise akrabalarında kanserin çıkış yaşından 5 yıl önce tarama prosedürü başlamalıdır. Yukarda ifade edilen genel durumlar dışında tarama ve izlem prosedürleri olguyu takip eden kliniklerce belirlenecektir.

Yer

Bu alışmalar Toplum Sağlığı Merkezleri, Sağlıklı Hayat Merkezleri, Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve Aile Hekimlerinin Entegrasyonu ile birlikte yürütölebilir. Bu kuruluşlar sonuçları, Sağlık Bakanlığı HSGM Kanser Dairesi Başkanlığına gönderilmek üzere, Sağlık Müdürlüklerine periyodik olarak her ay bildirmelidirler. Sağlık Müdürlüğünde Toplum Tabanlı Tarama çalışmalarının koordinasyonundan, toplu kayıt ve izleminden İl Kanser Kontrol Koordinatörünün sorumluluğunda İl Kanser Kontrol Birimi sorumludur.

GGK Testinin Dağıtılması

Toplum Sağlığı Merkezleri, Sağlıklı Hayat Merkezleri, Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve Aile Hekimliklerinde görevli pratisyen hekim, ebe, hemşire ve laboratuvar teknisyenleri tarafından davet edilen bireylere kolorektal kanserlerle ilgili genel eğitim verilir. Daha sonra ücretsiz GGK kitinin uygulanması ile ilgili kişilere birebir demonstrasyon eğitimi verildikten sonra, yeni kit, bilgilendirme (uygulama) broşürü ile teslim edilir ve kişi bilgileri Kolorektal Kanser Tarama Veri Tabanına işlenir.

GGK Testinin Yapılması

Toplum Sağlığı Merkezleri, Sağlıklı Hayat Merkezleri, Kansere Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve Aile Hekimliklerinde görevli pratisyen hekim, ebe, hemşire ve laboratuvar teknisyenleri tarafından ücretsiz dağıtılan GGK kiti kişi tarafından evinde uygulandıktan sonra sadece kit içindeki test kaseti verilen merkeze geri getirilir.

GGK Testinin Değerlendirilmesi

Değerlendirme, kitleri dağıtan Aile hekimleri ve merkezlerdeki pratisyen hekim, ebe, hemşire ve laboratuvar teknisyenleri tarafından yapılır ve veri tabanına işlenir. Kit içerisindeki değerlendirme kasetini getiren kişi, sonuç ve bundan sonraki süreç hakkında bilgilendirilir, gerekli yönlendirmeler yapılır.

GGK Testi (-) Olan Kişilerde Uygulanacak Yönetim

Normal sonuç, test örneğinde kan bulunmadığı anlamına gelir. Çoğu kez (her 100 kişiden yaklaşık 98'inde) sonuç normal çıkmaktadır. Bu kişilerden bazıları, daha önceki sonuç belirsiz çıktığı için testi tekrarlamış olanlardır. Normal sonuç kolorektal kanser olmadığını veya ileride asla olmayacağını garantiemez, bu nedenle kolorektal kanser belirtileri ile ilgili bilgiler tekrarlanarak, kişiye yeniden kolorektal kanser bilgilendirme broşürü verilir ve 2 yıl sonra tekrar davet edileceği ve kolorektal kanseri taraması yaptırmaya imkanının tanınacağı söylenir.

GGK Testi (+) Olan Kişilerde Uygulanacak Yönetim

Anormal sonuç, dışkıda kan bulunmuş olduğunu gösterir- kanser tanısı değildir, ancak kolonoskopi yaptırılması gerektiği anlamına gelir. Anormal sonucun nedeni kolorektal kanserden çok, poliplerdeki kanama olabilir. Hemoroid (basur) gibi başka hastalıklardan kaynaklanmış olması da mümkündür. Sonuç anormal çıkarsa, tedavi gerektiren bir sorun olup olmadığını belirlemek için kalın bağırsağın (kolonun) daha ayrıntılı bir şekilde muayene edilmesini (kolonoskopi) görüşmek üzere, Teşhis merkezi olarak tanımlanmış olan; Devlet Hastaneleri, Eğitim Araştırma Hastaneleri ve Üniversite Hastanelerinde gastroenteroloji, genel cerrahi veya gastro cerrahisi servislerine yönlendirilmesi gerekir. Test yapılan her 100 kişiden yaklaşık ikisinde sonuç anormal çıkmaktadır.

GGK Testi Belirsiz Olan Kişilerde Uygulanacak Yönetim

Belirsiz sonuç, gaitada gizli kan (GGK) testi için aldığınız örnekte, kan olabileceğine dair belirti görülmemesidir. Belirsiz sonuç kanser olmadığınız anlamına gelmez, sadece tekrar test yaptırılması gerektiğini gösterir. Sonuç belirsiz çıkarsa, en fazla iki kere daha gaitada gizli kan (GGK) testi yapmanız istenir. Bu gereklidir, çünkü polipler ve kanserler sürekli kanama yapmazlar ve dışkıda kan olup olmadığının saptanması önemlidir. Her 100 kişiden yaklaşık dördünde sonuç belirsiz çıkmaktadır. Daha sonra testi tekrarlayanların çoğunda normal sonuç alınmaktadır.

Devlet Hastaneleri, Eğitim Hastaneleri ve Üniversiteler

Bu konu ile ilgili standartlar Devlet, Eğitim ve Üniversite Hastanelerine bildirilmeli, eğitim ve halkın bilgilendirilmesi faaliyetlerinde iş birliği içinde olunmalı, ileri tedavi gereken hastaların sevki sonrası tedavilerinin planlanması ve sonrasında geri bildirimlerin zamanında ve eksiksiz verilmesi sağlanmalıdır.

Tanıtım

Taramanın tanıtılması, halkın bilgilendirilmesi ve talep oluşturulabilmesi için yazılı ve görsel basın başta olmak üzere kampanyalar düzenlenmeli, Türkiye'de sevilen sanatçılardan da yararlanılarak spot filmler çekilmeli bu filmlerin uygun saatlerde yayınlanması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Globacan 2018 www.globacan.com
2. Sağlık Bakanlığı HSGM Kanser Dairesi Başkanlığı 2016 yılları Türkiye Kanser İstatistikleri
3. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, editörler. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık, 2007: 963-970.
4. Dolar E, editör. Kolorektal Tümörler. Nobel ve Güneş Yayınları. 2005: 400-408.
5. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. Ann Intern Med. 1990; 113:373.
6. Parkin DM, Pisani, P, Ferlay, J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49:33.
7. Ashktorab H, Nouraie M, Hosseinkhah F. A 50-year review of colorectal cancer in African Americans: implications for prevention and treatment. Dig Dis Sci 2009; 54:1985.

8. Edwards BK, Ward E, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; 116:544.
9. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2029.
10. Wei EK, Giovannucci E, Wu K. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 108:433.
11. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.
12. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors and protective factors. www.uptodate.com.
13. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334:82.
14. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658.
15. Molecular genetics of colorectal cancer. www.uptodate.com.
16. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228.
17. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110:331.
18. Velayos FS, Loftus EV, Jr, Jess T. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130:1941.
19. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451.
20. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35:1590.
21. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004; 291:585.
22. Zhang SM, Buring JE, Lee IM. C-reactive protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women. *Ann Intern Med* 2005; 142:425.
23. He J, Stram DO, Kolonel LN. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer* 2010; 103:120.
24. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1679.

25. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105:130.
26. Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990; 1:59.
27. Pedersen A, Johansen C, Grønbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut* 2003; 52:861.
28. Shimizu N, Nagata C, Shimizu H. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer* 2003; 88:1038.
29. Ye W, Romelsjö A, Augustsson K. No excess risk of colorectal cancer among alcoholics followed for up to 25 years. *Br J Cancer* 2003; 88:1044.
30. Chan AO, Jim MH, Lam KF. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA* 2007; 298:1412.
31. Botteri, E, Iodice, S, Raimondi, S. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:388.
32. Stewart, M, Macrae, FA, Williams, CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg* 1982; 69:414.
33. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010; 70:2406.
34. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.
35. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128:819.
36. Tests for screening for colorectal cancer: Stool tests, radiologic imaging and endoscopy. www.uptodate.com.
37. Sox HC. Office-based testing for fecal occult blood: do only in case of emergency. *Ann Intern Med* 2005; 142:146.
38. Nadel MR, Shapiro JA, Klabunde CN. A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Ann Intern Med* 2005; 142:86.
39. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001; 4:150.
40. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1462.
41. Whitlock EP, Lin JS, Liles E. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149:638.

42. Levin B, Lieberman DA, McFarland B. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:130.
43. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149:627.
44. Van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2009; 125:746.
45. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008; 149:441.
46. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1766.
47. Toma J, Paszat LF, Gunraj N, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3142.
48. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:230.
49. Walter LC, de Garmo P, Covinsky KE. Association of older age and female sex with inadequate reach of screening flexible sigmoidoscopy. *Am J Med* 2004; 116:174.
50. ex DK, Johnson DA, Anderson JC. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739.
51. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343:169.
52. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009; 150:849.
53. Bowel preparation of colonoscopy. www.uptodate.com.
54. Johnson, CD, Chen, MH, Toledano, AY. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359:1207.
55. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Navas MM. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:264.

BÖLÜM 5

ÜÇÜNCÜL KORUMA

5.1.Tarama Sonrası Teşhis ve Tedavi Merkezleri

Tarama ve tarama sonrası teşhis birbiri ile bağlantılı süreçlerdir. Ulusal Tarama Standartları doğrultusunda yapılan toplum tabanlı tarama programlarıyla meme, serviks, kolorektal kanserlere ; erken dönemde tanı konulması, kanser tanısı konan hastalara gerekli tıbbi yönlendirme yapılıp tedavi merkezlerine sevk edilmesi, hasta takip ve değerlendirmelerinin yapılması, olanaklar ölçüsünde sosyal, ruhsal ve tıbbi destek sağlanması, kanser kontrolünün önemli bir ayağını oluşturmaktadır. Teşhis için hastanın doğru merkezlere yönlendirilmesi, teşhis-tedavi konusunda verilen hizmetin niteliği, yürütülen tarama programının kalitesinin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır.

Ülkemizde, Birinci basamak sağlık hizmeti veren merkezlerimizde (TSM, SHM, KETEM, ASM, Gezici Mamografi araçları) Meme kanseri, serviks kanseri ve kolorektal kanser taramaları yapılan vatandaşlarımıza, tarama yapıldıktan sonra saptanan şüpheli olguların sevk edilebileceği ileri teknolojiye sahip teşhis ve tedavi merkezleri belirlenmiştir. 2021 yılı itibarı ile 173 adet tarama sonrası yönlendirme yapılan merkezimiz bulunmaktadır.

Meme, serviks ve kolorektal kanseri için tarama sonrası teşhis merkezlerinde personel ve teknik yapıda zorunlu olarak bulunması gerekenler:

Meme Kanseri

1. Radyoloji Uzmanı
2. Patoloji Uzmanı
3. Genel Cerrahi Uzmanı
4. Spot magnifikasyon ve kompresyon gibi ek çekimlerin alınabildiği mamografi cihazı
 - a. Tru- cut kalın iğne biyopsisi
 - b. İnce iğne biyopsisi
 - c. US eşliğinde tel ile işaretleme
5. Yüksek rezolüsyonlu US cihazı

Opsiyonel Olarak Bulunması Gerekenler

1. Tomosentez özelliği bulunan dijital mamografi cihazı
2. Meme MR software bulunan MR cihazı

3. Stearotaksik meme biyopsisi
4. Mamografi eşliğinde tel ile işaretleme

Serviks Kanseri

1. Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı
2. Patoloji Uzmanı
3. Resim de basabilen kolposkopi cihazı

Kolorektal Kanser

1. Genel Cerrahi ve/veya Gastroenteroloji Uzmanı
2. Patoloji Uzmanı
3. Anestezi verilebilen ortamda, Polipektomi işlemi yapılabilir koşulların sağlandığı ve resim basabilen Kolonoskopi cihazı

Tarama programlarında yaşam kalitesinin ve süresinin artırılması erken tanı ile mümkündür. Tarama sonucunda “pozitif” çıkan olgunun nasıl- ne sürede kesin tanı aldığı ve nasıl tedavi edildiği ile ilgili Avrupa Kalite Standartları tanımlanmıştır. **Teşhis ve tedavi için belirlenmiş olan standartlardan bazıları aşağıda sıralanmıştır:**

Meme Kanseri için:

- İğne biyopsileri (İİAB, Vakum ya da Kor biyopsi) ile meme kanseri tanısı alma oranı: $\geq \%90$
- İğne biyopsilerinde yetersiz sonuç çıkma oranı: $<\%20$
- İnkomplet eksizyon sonrası tekrar operasyona ihtiyaç duyulması: $\%10$
- Operasyon kararının verilmesi ve operasyona alınması için geçen süre: 15 iş günü

Serviks Kanseri için:

Servikal kanser insidansı ülkeden ülkeye farklı olduğundan yapılan çalışmalar meme kanseri taramasında olduğu gibi kesin kalite ölçütleri gösterememiştir. Ancak ulusal tarama programlarında aşağıdaki performans indikatörleri yıllık olarak değerlendirmelidir.

- Tarama kapsama oranı en az $\%70$ olmalı
- CIN II ve üzeri lezyonlar için HPV testi duyarlılığı referans testin (HC II) en az $\%90$ 'ı, özgüllüğü ise en az $\%98$ 'i olmalıdır.

- Tarama ile tespit edilen kanser vakalarının tüm kanser vakalarına oranı
- Tekrar test için çağrılan kadın oranı
- Kolposkopi için sevk oranı
- Kolposkopiye iştirak etme oranı
- Kolposkopi ile histolojik olarak konfirme edilen lezyonu bulunan kadınların tüm kolposkopi yapılanlara oranı
- Anormal sonucu olanlar içinde kanser olanların oranı

Kolorektal Kanserler için:

- Sedasyon
- Sedasyon sonrası hastaların izlemi
- Antibiyotik profilaksisi
- Antikoagülan takibi
- Kolon temizliği
- Kolorektal anormallikleri endoskopik değerlendirilmesi;
- Lezyonların endoskopik çıkarılması (hem yüksek hem de düşük risk);
- Yüksek riskli lezyonların işaretlenmesi;
- Ayrıca yüksek riskli lezyonların yönetimi ve ekipman.

Endoskopik Raporlama İçin Minimum Gereksinimler

- Lezyonun elde edildiği prosedür belirlenmesi
- Hasta / istemci bilgileri
- Endoskopi tipi (FS veya KS)
- Ekip (endoskopist ve yardımcı personel)
- Prosedürün amacı
- Birincil tarama
- İlk tarama veya sonraki tarama
- Geçen birincil tarama prosedürü aralığı (varsa)
- Yukarıda geçen endoskopik muayene aralığı

Anormal Bulguların Değerlendirilmesi

- Pozitif tarama testi sonrası
- Pozitif semptomatik testinden sonra

Anormal Bulgular Tekrar Değerlendirilmesi İçin

- Gözetim
- Geçen endoskopik prosedür ve prosedürün tipi aralığı
- Hazırlama, insüflasyon ve sedasyon
- Bağırsak temizliği rejimi
- İnsüflasyon gaz (hava veya CO2)
- Anestezi ve kullanılan maddelerin tipi
- Çeküm sonu görüntülenmesi
- Entübasyon süresi (prosedürün başında zaman, çeküme sonu görülme zamanı)

Eksik inceleme nedenleri belirlenmelidir.

Bu özelliklerden de görüldüğü üzere teşhis ve tarama bir bütündür, ikisinin de düzgün yürütülmesi halinde etkili bir tarama programı uygulanabilir.

5.2.En Sık Görülen Kanserlerden Meme Kanserinde Tanı, Klinik Evrelendirme ve Tedavi Yöntemleri

Ülkemizde kadınlarda en sık görülen meme kanserinde son yıllarda Teşhis ve tedavi anlamında büyük ilerlemeler kaydedildi. Bu nedenle tarama programlarımızda kadınlarımızın tanı ve tedavi kısmındaki gelişmelerden haberdar olması ile tarama programlarına verilen önem daha da artmıştır.

5.2.1.Meme Kanserinde Tanı

5.2.1.1Anamnez ve Fizik Muayene

Meme kanseri açısından ortalama riske sahip kadınların, yirmi yaşından itibaren 2- 3 yılda bir kırk yaşından sonra ise yılda bir klinikte meme muayenelerini yaptırmalarını ve buna 40 yaşından itibaren yılda bir mamografi eklenmesini önermekteyiz [1]. Muayeneye başlamadan önce akılda tutulması gereken bazı önemli noktalar vardır. Muayene ile tespit

edilecek lezyonlar arasında benign olanlar malign olanlardan daha fazladır. Risk faktörlerinin varlığı ya da yokluğu meme ile ilgili bir şikâyetin araştırılmasını engellememelidir. Tüm kadınlar meme kanseri için risk altında olup, tanıdan emin oluncaya kadar tüm başvuruların araştırılması gerektiği unutulmamalıdır.

Anamnez

Tüm sistem ve organ muayeneleri gibi meme muayenesi de detaylı bir anamnez ile başlar. Yaş, meme kanseri için en önemli risk faktörü olup, tanısız algoritmalar yaşa göre farklılık gösterir. Hastanın meme ile birlikte tüm sistemlere ait öykü ve yakınmaları sorgulanmalıdır. Bunun yanında mevcut hastalıkları, kullandığı ilaçlar, alerjik durumu ve aile anamnezi bilinmelidir. İyi alınmış bir anamnez ile hem belirtilerin altında yatan nedenleri hakkında fikir sahibi olunur hem de dikkat edilecek fizik bulgular öngörülebilir.

Rutin kontroller dışında meme polikliniklerine başvuran kadınlarda en sık görülen şikâyetler; meme ağrısı, kitle ve meme başı akıntısıdır. Mamografik tarama programına düzenli olarak katılmayan kadınlarda meme kanserinin en sık ortaya çıkış şekli memede farkedilen kitlelerdir. Memede kitle şikâyeti ile başvuran bir hastada öncelikle kitlenin ne zaman, nasıl farkedildiği ve boyutunda artış olup olmadığı sorgulanmalıdır. Malign kitlelerin boyutları zamanla artabilirken, benign kistlerin boyutları menstruel siklusun foliküler fazında küçülebilir. İnceleme sırasında memelerin görünümü, cilt değişikliği, boyutları ve simetrisi kontrol edilir. Memedeki kitle ağırlı ise lokalizasyonu, süresi, analjezik gerektirip gerektirmediği, günlük aktivite ve menstruel siklus ile ilişkisi sorgulanır. Meme başından akıntı şikâyeti varsa bunun tek taraflı, spontan, kanlı veya seröz olup olmadığı araştırılır. Meme travmalarının yağ nekrozu ve hematoma yol açabileceği unutulmamalıdır. Ancak memeye travma öyküsü olsa da tüm meme kitleleri algoritmalar eşliğinde aydınlatılmalıdır.

Meme muayenesi yapılan bir hastadan anamnez alırken dikkat edilecek bir diğer önemli husus hastanın meme kanseri için bilinen risk faktörlerine sahip olup olmadığıdır. Ailede meme kanseri tanısı alan akraba var ise, tanı yaşı, erkek ve bilateral olup olmadığı sorgulanmalıdır. Menarş, menopoza, ilk doğum yaşı, gebelik ve canlı doğum sayısı, emzirme süresi, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi öyküsü, alkol ve sigara kullanımı, geçirilmiş meme biyopsisi öyküsü ve sonuçları öğrenilmeli, boyu ve kilosu öğrenilerek

vücut kütle indeksi hesaplanmalıdır. Pre-menopozal kadınlarda son adet tarihi, adetlerin süresi ve düzeni sorgulanır.

Fizik Muayene

Meme muayenesinde her iki memenin, aksilla, suprakalviküler ve infrakalviküler bölgenin değerlendirilmesi gereklidir. Hasta bir hemşire ile birlikte aydınlık bir muayene odasına alınır. Mümkünse hastanın muayene için hazırlanabileceği ayrı izole bir alan olmalıdır. Hasta memedeki bir şikâyet ile gelmiş ise, muayeneye diğer meme ile başlanır. Muayene sonrasında görüntüleme tetkikleri ve gerekiyor ise biyopsi önerilmelidir. Kesici iğne biyopsisinin yaratacağı ağrı, hematoma ya da cilt ödemi, muayene bulgularının değişmesine neden olur.

Tüm muayeneler gibi meme muayenesi de inspeksiyon ile başlar. Hastanın belden yukarısının inspeksiyon ve muayeneye imkân verecek şekilde açıkta olması gerekir. Muayene hasta ayakta, otururken ve yatarken 3 şekilde yapılır. Ayakta iken kolları aşağı doğru sarkıtılmış şekilde hekimin tam karşısında durur. Sonra hastanın kollarını başının üzerine kaldırması istenir ve böylelikle memelerin alt kadrantları daha iyi görünür hale gelir. Daha sonra hasta ellerini beline koyarak pektoral adelelerini kasacak şekilde bastırır. Bu şekilde memede varsa retraksiyon alanları ortaya çıkar. İnspeksiyon esnasında meme asimetrisi, göze çarpan şişlikler, meme cildinde kalınlaşma, ödem, selülit, ülserasyon, ödeme eşlik eden küçük çukurlaşmalar (portakal kabuğu görüntüsü), eritamatöz ve ekzamatöz değişiklikler dikkatle gözlenir. Yüzeyel yerleşimli meme tümörleri, meme cildinde çekilmelere, meme dış hatlarında farklılaşmalara ve gözle görülen yumrulara neden olabilirler. Daha derin tümörler ise memenin Cooper ligamentini tutarak içe çekilmelere neden olabilir. Meme derisindeki ödem, lokal selülit ya da apseye bağlı olabileceği gibi deri lenfatiklerinin tutulduğu inflamatuvar meme kanserinin de belirtisi olabilir. İnflamatuvar meme kanserinde memenin 1/3'ünden daha fazlasını tutan ödem, kızarıklık ve bazen ısı artışı görülür. Portakal kabuğu görüntüsü de meme kanserinin meme derisindeki lenfatiklere yayıldığını gösterir. Meme başlarının asimetri, içe dönme, içe çekilme ve memebaşı akıntısı açısından değerlendirilmesi önemlidir. Meme başlarının simetrik ve hafif dışa doğru olması beklenir. Memebaşı ve areola bölgesinde kızarıklık, kabuklanma, pullanarak dökülme gibi bulgulara özellikle dikkat edilmelidir. Bu belirtiler meme başının Paget hastalığının işaret

olabilir. Meme başı akıntısı olan hastalarda periferden meme başına doğru hafifçe bastırılarak akıntı kontrol edilmelidir.

Hasta oturur pozisyonda iken bimanuel olarak meme palpasyonu yapılmalıdır. Bir el hastanın memesini alttan hafifçe desteklerken diğer elin üç parmağının pulpalarının iç yüzeyleri kullanılarak palpasyon yapılır. Meme dokusu iki parmak arasında sıkıştırıldığında yalancı kitle hissi alınabilir. Oturur pozisyonda meme kuyruğuna yakın kitleler daha kolay palpe edilebilir.

Bölgesel lenf nodlarının muayenesi de oturur pozisyonda yapılır. Bu muayene sırasında aksilla, supraklaviküler, infraklaviküler ve servikal lenf nodları kontrol edilir. Muayene edilecek taraftaki el veya kol muayeneyi yapmayacak olan el ile tutulur ve ağırlığın doktorun elinin üzerine verilmesi istenir. Bu şekilde lattissimus dorsi ve pektoral kaslar gevşer ve aksillanın tabanına ulaşılabilir. Sağ aksilla sol el ile, sol aksilla sağ el ile muayene edilir. Aksiller doku, göğüs duvarı ile parmaklar arasında sıkıştırılır ve aksillanın tabanından aşağıya tabanına doğru süpürme hareketi yapılır. Bu esnada aksiler lenfadenopatiye neden olabilecek kol, parmak ve tırnaklardaki cilt lezyonları, küçük sıyrıklar ve enfekte lezyonlar değerlendirilmelidir. Ele gelen lenf nodlarının tahmini boyutu, şekli, sayısı, sertliği, hassasiyeti ve hareketlilik durumu kaydedilmelidir. Bir santimetreden küçük, yumuşak kıvamlı ve hareketli lenf bezleri genellikle reaktif olarak ortaya çıkmış lenf bezleridir ve ciddi metastatik lenf bezi şüphesi taşımazlar. Supraklaviküler alanda lenf bezlerinin ele gelmesi daha ileri tetkik ve araştırma gerektiren önemli bir klinik durumdur.

Daha sonra hastanın sırtının altına bir yastık konarak yatırılır ve ellerini başının üzerine götürmesi istenir. Böylece meme dokusu pektoral kas üzerine yayılır ve muayene kolaylaşır. Memenin dış kadrantlarını düzleştirmek ve gevşetmek amacı ile yatarken hafifçe karşı tarafa doğru dönmesi istenir. Meme dokusu aksiller kuyruğa doğru uzandığı için tüm meme dokusunun muayene edildiğinden emin olmak gerekir. Yukarıda klavikula, medialde sternum kenarı, lateralde orta aksiler çizgi ve aşağıda kosta kavsine kadar yapılan muayene genellikle tüm meme dokusunu kapsar. Palpasyon sırasında başparmak ve küçük parmak dışındaki üç parmağın pulpalarının kullanılır. Meme başından başlayıp periferde doğru yuvarlak dairesel halkalar çizerek (dairese), periferden meme başına doğru (ışınal) ve yukarıdan aşağı aşağıdan yukarı doğru 3 şekilde her iki meme muayene edilir. Palpasyon

yapılır. Önce yüzeysel seviyede sonra biraz daha derin dokulara doğru palpasyon yapılır. Palpasyon esnasında diğer el memeye destek olur. Hastanın kendi kendine muayenesi esnasında fark ettiğini bildirdiği bir kitleyi, hekim palpe edemez ise hastadan bu kitleyi bulması istenir ve bu alan yeniden muayene edilir.

Muayene sırasında saptanan tüm kitleler ve patolojik bulgular kaydedilmelidir. Kitlelerin yerleştiği kadran ve meme başına uzaklığı not edilir. Gerekirse areola esas alınarak saat yönü olarak lokalizasyon belirtilebilir. Kitlelerin tahmini boyutu, sert ya da yumuşak kıvamlı olması, çevre dokulara fiks ya da mobil olması kaydedilmesi gereken önemli özelliklerdir. Pre-menopozal kadınlarda görülebilen düzensiz ve nodüler meme yapısı palpasyonda karışıklıklara yol açabilir ancak bu durum çoğu zaman patolojik değildir. Dökümentasyonun eksiksiz ve doğru bir şekilde yapılması, sonraki muayenelerde ilgili lezyonların takibini kolaylaştırır.

KAYNAKLAR

1. Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, Arleo EK, Drukteinis JS. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(6):1145-1162.

5.2.1.2.Meme Kanserinde Tanısal Radyolojik Yöntemler

Memenin görüntülenmesi meme kanserinin tarama, tanı, prognoz, tedavi seçimi ve takibinde son derece önemli bir yere sahiptir. Tanısal inceleme ele gelen kitle, meme başından akıntı, ciltte değişiklik, meme başında çekinti veya memede ağrı gibi semptomları olan hastalarda yapılır.

Tanısal Mamografi (MG): Yakınması olan hastalarda tanı koymak için yapılan incelemedir. MG’de standart olarak her meme için iki temel pozisyonda (medyo-lateral oblik ve kraniyokaudal) görüntü alınır. Toplamda 4 film için alınan doz ortalama 3-4 mSv dir. Bu da doğada 1 yılda alınan radyasyon dozu kadar olduğu için tanısal amaçlı yapılan MG’den alınan radyasyon dozundan korkmak yersizdir. Kaliteli bir mamografi görüntüsü için doğru pozisyon ve kompresyon çok önemlidir. İyi bir kompresyon memenin alacağı radyasyon dozunu da etkilemektedir. Tanısal MG’de gerektiğinde ilave görüntüler (spot kompresyon, magnifiye spot kompresyon, tanjansiyel vb.) alınabilir. Patolojik bulgu şüphesinde görüntüleme eşliğinde biyopsi yapılmalıdır.

Konvansiyonel (geleneksel) MG'den başka, dijital Mamografi (DM), digital Mamografi Tomosentez (DMT), kontrastlı spektral mamografi (KSM) gibi görüntülemelerde kullanılan yeni teknikler geliştirilmiştir.

DM, yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda geleneksel MG'ye göre daha duyarlıdır. Türk Radyoloji Derneği Meme Kanseri Tarama Rehberinde öncelikle DM'nin tercih edilmesi gerektiğini belirtmektedir [1].

Dijital Mamografi Tomosentez: Diğer adıyla 3D MG, röntgen tüpü küçük açılar (15-50 derece) ile hareket ettirilerek elde edilen görüntülerin yeniden yapılandırılıp, ince kesitsel görüntüler elde edilmesine ve lezyonların üç boyutlu incelenmesine izin verir. DMT, yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda doku superpozisyonunu engelleyerek duyarlılığı arttırmaktadır. Yapılan çalışmalar DMT'nin, yoğun memeye sahip kadınlarda geri çağırma ve gereksiz biyopsi oranlarını azalttığını ve kanser saptamada en az %30 artmaya sebep olduğunu göstermiştir [2]. Bu yüzden DMT 50 yaş altında, pre/perimenopozal dönemde, heterojen yoğun veya yoğun memeye sahip kadınlarda tercih edilmelidir. Tek pozisyon için verilen total doz DM ye eşittir.

Kontrastlı Spektral Mamografi: İlk olarak 2000li yılların başında çalışmalar başlamıştır. KSM'de intravenöz yoldan kontrast madde verilmesi sonrası DM veya DMT ile meme görüntülemesi yapılır. Son yapılan meta-analizlerde duyarlılığının (%98) yüksek olmasına rağmen özgüllüğünün (%38) düşük olduğu belirtilmiştir [3]. MRG yapılması kontrendike olan hastalarda veya klastrofobik hastalarda MRG'nin yerine kullanılabilir fakat kontrastlı MRG'nin yerini alamaz [2].

Ultrasonografi: US; tek başına MG'nin yerine primer tarama yöntemi olarak kullanılmamalıdır. Tanısal US'de amaç palpe edilen bir kitlenin veya mamografide görülen bazı anormal bulguların ultrasonografik bulgularının araştırılmasıdır. Ayrıca dens memede bazı lezyonlar MG'de gözden kaçabilir bu yüzden yoğun memelerde mamografik taramayı tamamlayıcı olarak da US kullanılabilir. Kırk yaşın altında semptomatik hastalarda ilk seçilecek modalite US olmalıdır. Ultrasonografi sırasında mutlaka aksilla da değerlendirilmeli ve şüpheli LAP'lar sayı olarak belirtilmelidir.

Memede tanısal ve/veya girişimsel amaçlı yapılacak US inceleme aşağıdaki durumlarda yapılmalıdır [1]:

1. Ele gelen kitlelerin ve meme ile ilgili diğer yakınma ve/veya klinik bulguların değerlendirilmesi ve karakterize edilmesi
2. Mamografi (MG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya diğer modalitelerle saptanan şüpheli ya da aşikar anormalliklerin değerlendirilmesi
3. Meme kanseri gelişimi açısından yüksek risk taşımayan 30 yaş altındaki hastalarda,
4. Hamilelik ya da laktasyon dönemindeki kadınlarda tespit edilen şüpheli muayene bulgularının ilk basamak olarak değerlendirilmesi
5. Meme implantları ile ilgili problemlerin değerlendirilmesi
6. Meme biyopsisi ya da diğer girişimsel işlemlere rehberlik
7. Erkek memesinin değerlendirilmesi
8. Aksilladaki patolojik lenf nodlarının değerlendirilmesi ve kuşkulu bulgular varlığında biyopsi rehberliği

Dopler US: Ultrasonografi ile memede saptanan kitlesel lezyonların damarlanma özelliklerini gösterir. Özellikle kompleks kistlerde solid doku-debris ayrımında önemli role sahiptir. Solid alanda damarlanma izlenirse US eşliğinde biyopsi önerilir.

US-Elastografi: Elastografi dokuların sertliği ve esnekliğine göre renk kodlama veya sertlik derecelendirmesi yapar. Doku sertliği yüksek olanlarda malignensi insidansı yüksek olup şüpheli lezyonları değerlendirmede yardımcı olur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Meme MRG endikasyonları dışında çekilmemelidir ve ilk tercih olmamalıdır. MG ve US ile karar verilemeyen olgularda problem çözücü olarak meme radyoloğu tarafından önerilmeli ve değerlendirilmelidir [1].

Meme MRG Endikasyonları:

1. Gerekli olgularda tümörün pre-operatif lokal değerlendirilmesinde;
2. Konvansiyonel görüntüleme ve kliniğin yeterli olmadığı durumlarda
3. Okült meme tümörünün araştırılmasında (MG ve US ile bulunamamış olgularda)

4. Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası izlemde konvansiyonel görüntüleme ile biyopsi kararı verilememiş ara olgularda skar-nüks ayrımında
5. Lokal ileri evrede MKC uygulanması planlanan olguların izleminde (MG ve US ile çözümlenemeyen olgularda)
6. Meme protezinde rüptür şüphesi olan olgularda (kontrastsız MRG yeterli olabilir)
7. Meme protezi olup ele gelen kitle vb semptomu olan olguda MG ve US 'ye ek olarak
8. Kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında tedaviye yanıtın ve rezidü malignitenin yayılımının araştırılmasında,
9. Cerrahi sınır yakınlığı veya pozitifliği olan hastalarda rezidüel hastalık değerlendirmesinde

MRG'nin duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür. Fakat son yapılan çalışmalarda özellikle DCIS tümörlerde duyarlılığının yüksek olması nedeniyle yüksek riskli grupta taramada da kullanılması önerilmektedir [1].

KAYNAKLAR

1. *Meme Kanseri Tarama Rehberi; Türk Radyoloji Derneği, TRD Yeterlilik Kurulu, Rehberler ve Standartlar Komitesi, 2011*
2. *Strand F, Zackrisson S. Breast cancer imaging-A rapidly evolving discipline. The Breast 2019; 46:58-63.*
3. *Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: systematic review and meta-analysis. Breast 2016; 28:13–9.*

5.2.1.3.Meme Kanserinde Biyopsi Yöntemleri

Günümüzde açık cerrahi biyopsilerin yerini kolay uygulanabilir, ucuz, perkütan yapılan, invaziv olmayan güvenilir biyopsi teknikleri almış olup, doku tanısı elde edebilmek için altın standart haline gelmiştir [1,2].

Memede tanımlanmış olan bir lezyondan biyopsi yapmak için 4 yöntem kullanılır:

1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB),

2. Kalın iğne biyopsisi (KİB),
3. Vakum destekli biyopsi (VDB),
- 4-. Açık cerrahi biyopsi

Perkütan yapılan minimal invaziv biyopsi teknikleri özellikle görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapıldığında son derece başarılıdır.

Görüntüleme yöntemi olarak US; radyasyon içermemesi, çabuk, kolay ulaşılabilir, ucuz bir yöntem olması nedeniyle ilk tercih edilen yöntemdir.

Stereotaktik meme biyopsisi; MG eşliğinde yapılır. Palpe edilemeyen, MG ile görüntülenemeyen, fakat US ile görüntülenemeyen lezyonlar için kullanılır. Mikrokalsifikasyon nedeniyle yapılan biyopsilerden sonra spesmen radyografisi dokular fiks edilmeden önce yapılmalıdır (4).

MRG eşliğinde meme biyopsisi US ve MG ile saptanamayan sadece MRG ile görüntülenen lezyonlarda kullanılır ancak pahalı ve zor bir tekniktir [1-4].

Meme girişimsel işlemleri tanısal ya da tedavi amaçlı uygulanır.

Tanısal işlemler; iğne-tel işaretleme, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kalın iğne kor biyopsi ve vakum biyopsi yöntemleridir.

Tanısal/tedavi yöntemleri; kist aspirasyonu ve abse drenajı, neoadjuvan kemoterapi uygulaması öncesi lezyona marker yerleştirilmesidir.

Girişimsel işlemlerinden önce: Memede saptanan bir lezyonda biyopsi kararı vermeden önce, yapılan görüntülemenin yeterliliği değerlendirilmeli ve gerek duyulursa ek incelemeler tamamlanmalıdır. Mamografi/ US ve/veya MRG ile ortaya konan lezyonun malign olma olasılığı değerlendirilmeli ve kuşkulu lezyonlarda biyopsi gerekliliği raporda belirtilmelidir. Lezyonun hangi görüntüleme yöntemiyle daha iyi görüldüğü ve uygulama açısından hangi yaklaşımın uygun olacağı da not edilmelidir. İşlem öncesi randevu planlanırken allerji öyküsü (lokal anestezi, cilt antiseptiği), kanamayı kolaylaştıracak ilaç kullanımı (aspirin, antikoagülanlar) sorgulanmalıdır. Acil olmayan durumlarda antikoagülan kullanımının işlem öncesi yaklaşık 5 gün kesilmesi önerilir [1,5].

US Rehberliğinde Girişimsel İşlemler İçin Endikasyonlar:

Semptomatik kistler

Komplike kist- solid ayırımı yapılamayan lezyonlar

Abse kuşkusunda tanısal aspirasyon ya da tedavi amaçlı drenaj

Kompleks kistik-solid kitleler US ile görülebilen kuşkulu kalsifikasyon alanları

Bazı BİRADS 3 olgular (yüksek risk, takibi güç olgu gibi)

Lezyon işaretleme (NAKT öncesi marker yerleştirme/ cerrahi öncesi lezyon işaretlemesi)

Kuşkulu aksiller lenf bezi (İİAB ya da kalın iğne biyopsisi ile)

Stereotaktik Girişimsel İşlemler İçin Endikasyonlar:

Mamografide görülen BİRADS 4 ve BİRADS 5 lezyonlar

Bazı BİRADS 3 olgular (yüksek risk, takibi güç olgu gibi)

Lezyon işaretleme (standart mamografiye alternatif yapılabilir)

İnce İğne Aspirasyon Biyopsi (İİAB): İnce iğne aspirasyon biyopsilerinde alınan örneğin yetersizlik (%37) ve yanlış negatiflik oranının (%31) yüksekliği kullanımını kısıtlamıştır. İİAB ile benign-malign ayırımı yapılabilir ve hızlı sonuç alınabilir. Ancak bu biyopsi ile insitu veya invaziv kanser ayırımı yapılamazken, immuno-histokimyasal çalışmalar ile ER/PR, enuploidi, HER-2, histolojik grad gibi prognostik ve prediktif faktörlerin değerlendirilmesi de mümkün değildir. Sadece İİAB sonucu ile hastalara cerrahi girişim planlanmamalıdır [2].

Kalın İğne Biyopsisi (KOR BİYOPSİ-KB): Palpasyonla tesbit edilen, US, MG ve MRG ile görüntülenebilen tüm meme lezyonlarında standart hale gelmiştir. İlk kez 1993' de Parker ve arkadaşlarının çalışmalarının yayınlanmasından sonra kullanılmaya başlanmış, giderek yaygınlaşmıştır. Lezyon hangi yöntemle daha iyi görüntülenebilirse biyopsi o yöntemle yapılmalıdır. Stereotaktik yöntem, pron masası olan ünitelerde ya da mamografiye eklenen üniteler eşliğinde uygulanabilir. MG'de görülen lezyonlarda, özellikle kalsifikasyon örneklemede çok etkindir. KB'de iğne boyutu arttıkça tanı doğruluğu artar. 14G -16G

uzun atışlı (2 cm) iğneler kullanılarak tam otomatik tabanca sistemi ile yeterli doku elde edilmekte ve malign lezyonlarda insitu ve invaziv ayırımı yapılabilmektedir. Bu biyopsi ile prognozu ve tedaviyi belirleyen parametreler önceden belirlenerek tedavi planlanarak cerrahi tedavinin tek adımda yapılması sağlanır. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) yapılacak hastalarda, lumpektomi sonrası meme fazla deforme olmadığı için daha iyi kozmetik sonuç sağlanır. Benign lezyonlar için açık cerrahi biyopsiden kaçınılmış olur. Yetersiz materyal oranı düşüktür (%2-4). US eşliğinde KB de dokunun doğru yerden alınmamasına bağlı olarak yanlış negatiflik oranı %0-9 kadardır. Dokunun doğru yerden alınmamasını etkileyen faktörler lezyonun lokalizasyonu, boyutu, mobilitesi, memenin yoğun bir yapıya sahip olması, doktorun deneyimi ve hastanın işlemi toleransı olarak sıralanabilir. Meme protezi bulunan hastalarda işlem dikkatli uygulanmalıdır. Kanama diatezi bulunan veya antikoagülan kullanan hastalarda ilacı veren doktoru ile görüşülerek hazırlık yapılmalı ve biyopsi sonrası kompresyon uygulanmalıdır. Kor biyopsi sonrası hastaya analjezik verilerek, memeyi saran ve hareketini kısıtlayan bir sütyen kullanılması, 24 saat boyunca ağır iş ve spor yapmaması önerilir [2-7].

Vakum Destekli Biyopsi (VDB): Özellikle atipik duktal hiperplazi (ADH) ve duktal karsinoma in situ (DCIS) gibi geniş örnekleme yapılması gereken durumlarda başvurulabilecek bir yöntemdir. VDB sisteminde lezyondan birçok defa biyopsi almaya yarayan, negatif basınç sistemine bağlı 360 derece dönen kesici bir uç bulunur ve bir turda 6 biyopsi alınabilir. US, MG ve MRG eşliğinde uygulanabilir. Biyopsi almak için 10G-11G kullanılırken, lezyonun tamamının çıkarılmasının hedeflendiği durumlarda 7G veya 8G iğneler kullanılabilir. VDB işleminin sonunda lezyonun bulunduğu yer, klip veya karbon işaretleyici ile işaretlenmeli, işaretlemenin yeri işlemten hemen sonra çekilen (CC ve ML) MG ile teyit edilmelidir [2,4].

Memedeki girişimsel işlemler radyologlar tarafından yapılmalı ve raporlanmalıdır. İncelemenin başarısı meme görüntülemesi konusunda deneyimli kişiler tarafından yapılmasına bağlıdır. Patolojik tanıda tercihen US eşliğinde kalın iğne biyopsisi veya VDB yapılmalıdır. Özellikle göğüs duvarına yakın ve yüzeysel lezyonlarda, veya protez varlığında İİAB yapılabilir. Kuşkuyla aksiller lenf bezi örneklemesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi tercih edilebilir, ancak vasküler yapılardan uzak lenf nodüllerinde kalın iğne biyopsisi önerilmektedir.

İşlem sırasında görüntüler kaydedilmeli ve arşivde saklanmalıdır. Biyopsi sonrası görüntüleme bulgusu ve patolojik sonuçlar karşılaştırılarak aralarındaki uyum sorgulanmalıdır [1-5].

Eksizyon Öncesi İşaretleme: Amaç, palpe edilemeyen lezyonların işaretlenmesi ve daha sonra bu işaret kılavuzluğunda çıkarılmasıdır. Bu sayede iyi kozmetik sonuç elde edilir. İşaretleme işlemi mamografi, US ve MRG kılavuzluğunda yapılabilir. US ile saptanabilen tüm lezyonların USG eşliğinde işaretlenmesi tercih edilir. US rehberliğinde işaretleme hızlı, pratik, hekim ve hasta için konforludur. Eş zamanlı görüntüleme sayesinde, işlem kontrollü ve hatasız olarak uygulanabilir. Başarı oranı, mamografi rehberliğine oranla daha yüksektir. Mamografi rehberliğindeki işaretlemelemlerde, lezyona mümkün olan en kısa mesafeden yaklaşılması esastır. Hangi pozisyonda işaretleme yapılacağı buna göre belirlenir [1-5].

Roll Biyopsi: ROLL (radionuclide guided occult lesion localization) için multidisipliner çalışma ortamı ve özellikli ekipman gereklidir. Bu yöntemde Tc 99 m ile işaretlenmiş kolloidal albümin lezyon içine direkt olarak enjekte edilir ve lezyonun yeri operasyon sırasında gama prob ile saptanır. Cerrah direkt lezyon üzerinden kesi yapacağı için, daha az doku çıkararak işlemi sonlandırmak mümkün olur [2,8].

Açık Cerrahi Biyopsi: 1980'li yıllara kadar meme lezyonlarının histopatolojik tanısında sadece cerrahi biyopsi yapılmaktaydı. Kor biyopsilerin açık cerrahi biyopsi sonuçları ile eşdeğer sonuçlar vermesi ve açık cerrahi biyopsiler nedeni ile hastanın MKC ve SLNB şansının azalması nedeni ile endikasyonu oldukça azalmıştır. Ancak göğüs duvarına ya da meme başına yakın yerleşimli lezyonlarda, meme implantına yakın lezyonlarda, yerleşim yeri nedeniyle stereotaktik olarak işaretlenmesi veya biyopsisi zor olan çok küçük mikrokalsifikasyonlarda, KB sonucu ALH, LCIS olan lezyonlarda, radyal skar gibi kompleks radyolojik lezyonlarda açık cerrahi biyopsi yapılabilir.

Tel Rehberliğinde Yapılan Cerrahi Biyopsiler: Mikrokalsifikasyonların tanısında stereotaktik kor biyopsilerin yetersiz kaldığı ya da teknik olarak yapılamadığı durumlarda radyolog tarafından US veya MG eşliğinde tel ile işaretlenen lezyon cerrah tarafından çıkarılır [9,10].

Sonuç olarak günümüzde meme lezyonlarında tanısal amaçlı kor biyopsi ilk seçenek olmalıdır. Bu işlemin görüntüleme eşliğinde yapılması güvenilirliğini arttırmaktadır.

Günümüzde US, MG veya MRG eşliğinde yapılan perkütan minimal invaziv meme biyopsileri, doku tanısı elde edebilmek için altın standart haline gelmiştir. Görüntüleme yöntemi olarak, yeterli örneklem alınma şansı yüksek, lezyonu iyi görüntüleyen, ucuz ve basit yöntem tercih edilmelidir.

Kor biyopsinin kozmetik sonuçları çok iyi olup, MKC ve SLNB'nin uygulanmasını kolaylaştırır. Cerrahi biyopsiler zorunlu olmadıkça tanısal amaçla kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Holloway CM, Gagliardi AR. Percutaneous needle biopsy for breast diagnosis: how do surgeon decide? *Ann Surg Oncol* 2009 Jun;16(6):1629-36.
2. O'Flynn EAM, Wilson ARM, Michell MJ. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. *Clin Radiol* 2010 65:259-270
3. Calhoun BC, Collins LC. Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. 2016: 68;138-151.
4. Huang ML, Adrada BE, Candelaria R et al. Stereotactic breast biopsy: pitfalls and pearls. *Tech Vasc Int Radiol* 2013: 17;32-39.
5. <https://www.turkrad.org.tr/assets/pdfDocs/Meme-Girisimsel-Islemler-Standartlari-2018.pdf>
6. Calhoun BC. Core needle biopsy of the breast. *Surg Pathol* 2018: 11;1-16.
7. Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ at al. Diagnosis and management of benign, atypical and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc* 2014;89;(4): 536-547.
8. Gül Esen, Görüntüleme Eşliğinde Girişimsel Meme İşlemleri Teknik ve Uygun Yöntem Seçimi, *Türkiye Klinikleri J Radiol Special Topics* 2017, 10(3):e259-70
9. Hanna WC, Demyttenaere SV, Ferri LE et al. The use of stereotactic excisional biopsy in the management of invasive breast cancer. *World J Surg* 2005: 29; 1490-94.
10. Liu WH, Teng GJ, Jiang J. Mammography and breast localization for interventionalist. *Tech Vasc Int Radiol* 2014; 17:10-5. Liberman L, Sama MP. Cost-effectiveness of stereotactic gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *AJR* 2000; 175:53-8.

5.2.2.Meme Kanserinde Klinik Evrelendirme

Meme kanseri tanısı konulan hastalarda tedaviye başlamadan önce klinik evrelendirme yapılmalıdır. Tümör, İlk kez 1959 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tanımlanan TNM (Tümör Nodül Metastaz) evrelendirme sistemi hastalığın prognoz ve tedavisine karar vermede yardımcı olan bir sistemdir. Ocak 2018'de yayımlanan AJCC'nin 8. versiyonu meme kanseri için evrelendirmeyi anatomik (klinik) ve prognostik (patolojik) olmak üzere ikiye ayırmıştır [1]. Klinik evrelendirme olarak da bilinen anatomik evrelendirme, henüz ameliyat olmamış hastalarda klinik, radyolojik ve gerekirse biyopsi materyallerinden elde edilen verilere dayanarak yapılmaktadır. Prognostik evrelendirmede klinik evrelendirmeye patolojik bilgiler eklenmektedir. Bunlara ek olarak neo-adjuvan tedavi alan hastalarda kullanılan ypTNM ve rekürrens gelişen hastalarda kullanılan 'rTNM' evrelendirme sistemleri de mevcuttur. Bu bölümde klinik evrelendirme sistemi tartışılacaktır. Klinik evrelendirme sisteminde kullanılan Tümör, Nodül, Metastaz (TNM) şunları ifade eder;

T: primer invaziv tümör boyutunu gösterir, fizik muayene ya da radyolojik görüntüleme (MR, US ya da MG) elde edilen tümör boyutuna göre belirlenir.

N: Bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığını gösterir.

M: Uzak metastaz varlığını gösterir.

TNM tanımları ve klinik evrelendirme sistemi Tablo-1 ve Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo- 1 TNM Tanımları

| Tümör evresi (T) | |
|------------------|---|
| Tx | Primer tümör değerlendirilemiyor. |
| T0 | Primer tümör bulgusu yok. |
| Tis | DKIS ya da meme başının DKIS ile ilişkili Paget hastalığı |

| | |
|--------------------------|--|
| T1 | <p>Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm</p> <p>T1a >1 mm tümör çapı ≤ 5 mm</p> <p>T1b >5 mm tümör çapı ≤ 10 mm</p> <p>T1c >10 mm tümör çapı ≤ 20 mm</p> |
| T2 | >20 mm tümör çapı ≤ 50 mm |
| T3 | tümör çapı >50 mm |
| T4 | Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu* |
| | T4a :göğüs duvarı tutulumu |
| | T4b: ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut (<i>'peau d'orange'</i> dahil) |
| | T4c : T4a +T4b |
| | T4d:inflamatuvar meme karsinomu |
| Lenf Nodülü Evresi (N) | |
| Nx | Bölgesel lenf nodülleri değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok) |
| N0 | Bölgesel lenf nodülü metastazı yok |
| N1 | Aksiller lenf nodülü metastazı var |
| | cN1mi – Mikrometastaz var ($>0,2$ mm $< 2,0$ mm) |

| | |
|-------------------|---|
| N2 | Klinik olarak fiks veya konglomere aksiller lenf nodülü metastazı veya ipsilateral internal mammariyan lenf nodüllerinde klinik olarak metastaz var. |
| | N2a: birbirlerine veya diğer yapılara fiks, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodüllerine metastaz var |
| | N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammariyan lenf nodüllerine metastaz var |
| N3 | İnfraklavikular lenf nodüllerine metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodüllerine metastaz ile birlikte ipsilateral internal mammariyan lenf nodüllerine klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nodüllere metastaz. |
| | N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodüllerine metastaz |
| | N3b:İpsilateral internal mammarial ve aksiller lenf nodüllerine metastaz |
| | N3c: İpsilateral supraklavikular nodüllerine metastaz |
| Uzak Metastaz (M) | |
| M0 | Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok |
| cM0(i+) | Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var. |
| M1 | Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var. |

*Pektoral kas invazyonu ve tek başına dermis invazyonu T4 olarak tanımlanamaz

Tablo-2 Klinik Anatomik Evrelendirme

| Evre | TNM |
|---------|-------------------------|
| Evre 0 | Tis N0M0 |
| Evre 1A | T1N0M0 |
| Evre 1B | T0-1 NmicM0 |
| Evre 2A | T0-1N1M0 ya da T2N0M0 |
| Evre 2B | T2N1M0 ya da T3N0M0 |
| Evre 3A | T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0 |
| Evre 3B | T4N0-2M0 |
| Evre 3C | T1-4N3M0 |
| Evre 4 | T1-4N0-3M1 |

Meme kanserinin çok geniş bir biyolojik spektrum ve farklı moleküler alt tiplere sahip olması prognostik ve prediktif faktörlerin de evrelendirme sisteminde yer almasını sağlamıştır. Bunun sonucu olarak, AJCC 8. versiyonda tedavi planını, prognozu ve nüksü doğrudan etkileyen parametrelerin eklenmesi ile klinik prognostik evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu evrelendirme sisteminde TNM'ye ek olarak, biyopsi materyalinden elde edilen histolojik grad (HG), HER-2 reseptörü, östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) bilgileri de kullanılır. Ameliyat materyalinden elde edilen bilgilerin kullanıldığı patolojik prognostik evrelendirme sisteminde, tümörün genetik profili (Oncotype Dx 21-gen analizi, Mammaprint 70 gen analizi vs.) ve kandaki dolaşan kanser hücrelerinin ve yıkım ürünlerinin (miRNA ve DNA) düzeyleri de AJCC 8. versiyonunda yer almaktadır. Klinik prognostik evrelendirme sistemi Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3 Klinik Prognostik Evrelendirme Sistemi

| | | ER+/PR+ HER2+ | ER+/PR+ HER2- | ER+/PR- HER2+ | ER- /PR+ HER2+ | ER- /PR- HER2+ | ER+/PR- HER2- | ER- /PR+ HER2- | ER- /PR- HER2- |
|--------------------------------|----|------------------|------------------|------------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|----------------------|
| T1SN0M0 G1-3 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0 | G1 | E1A | E1A | E1A | E1A | E1A | E1A | E1A | E1B |
| | G2 | E1A | E1A | E1A | E1A | E1A | E1A | E1A | E1B |
| | G3 | E1A | E1A | E1A | E1A | E1A | E1A | E1B | E1B |
| T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0 | G1 | E1B | E1B | E2A | E2A | E2A | E2A | E2A | E2A |
| | G2 | E1B | E1B | E2A | E2A | E2A | E2A | E2A | E2B |
| | G3 | E1B | E2A | E2A | E2A | E2A | E2B | E2B | E2B |
| T2N1M0 T3N0M0 | G1 | E1B | E2A | E2A | E2A | E2B | E2B | E2B | E2B |
| | G2 | E1B | E2A | E2A | E2A | E2B | E2B | E2B | E3B |
| | G3 | E1B | E2B | E2B | E2B | E2B | E3A | E3A | E3B |

| | | | | | | | | | |
|------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| T0N2M0 | G1 | E2A | E2A | E3A | E3A | E3A | E3A | E3A | E3B |
| T1N2M0 | G2 | | | | | | | | |
| T2N2M0 | G2 | E2A | E2A | E3A | E3A | E3A | E3A | E3A | E3B |
| T3N1M0 | G3 | | | | | | | | |
| T3N2M0 | G3 | E2B | E3A | E3A | E3A | E3A | E3B | E3B | E3C |
| T4N0M0 | G1 | E3A | E3B | E3B | E3B | E3B | E3B | E3B | E3C |
| T4N1M0 | G2 | E3A | E3B | E3B | E3B | E3B | E3B | E3B | E3C |
| T4N2M0 | G3 | | | | | | | | |
| T1-4N3M0 | G3 | E3B | E3B | E3B | E3B | E3B | E3C | E3C | E3C |
| T1-4N1-3M1 | | E4 | E4 | E4 | E4 | E4 | E4 | E4 | E4 |

Klinik prognostik evrelendirme sistemi, hastaların uzun dönem sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda üçlü negatif, HER-2-negatif, ER-PR-negatif ve HG 3 olan hastaların anatomik evreleri düşük olmasına rağmen sağkalım oranlarının düşük olduğu, yani anatomik evre ile prognostik evrenin uyumlu olmadığı görülmüştür [2]. Yapılan validasyon çalışmaları prognostik evrelendirme sisteminin hastalığın sağkalımı açısından daha doğru bir öngöründe bulunduğunu göstermektedir [3,4].

KAYNAKLAR

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.

2. Li X, Zhang Y, Meisel J, et al. Validation of the newly proposed American Joint Committee on Cancer (AJCC) breast cancer prognostic staging group and proposing a new staging system using the National Cancer Database Breast Cancer Res Treat. 2018; 17:303-313.
3. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, et al. Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. JAMA Oncol. 2018;4:203-209.
4. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017; 67:290-303.

5.2.1.1 Evrelendirme Sonrası Multidisipliner Yaklaşım

Diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanserinin erken tanı ve tedavisinde de başarılı olmak için sürekli ve düzenli bir multidisipliner çalışmaya gereksinim vardır. Tarama ve tanı aşamalarında radyoloji uzmanları, aile hekimleri, KETEM’lerde çalışan doktorlar ve cerrahlar arasında iş birliği yapılması gerekir. Gerek toplum tabanlı, organize gerekse fırsatçı taramalarda uygulanacak olan görüntüleme yöntemleri ve bunların zamanlaması radyologlarla klinisyenlerin ortak değerlendirmeleriyle belirlenmelidir. Aynı iş birliği, biyopsi gerekliliği ve modalitesinin belirlenmesi konusunda da sürdürülmelidir. Radyolojik bulgular ile patolojik tanımlar arasında uyumsuzluk varsa daha ileri tetkik ve yeniden biyopsi kararları konusunda yapılacak iş birliği çok önemlidir. İşaretleme yöntemleri ile yapılacak tanı veya tedavi amaçlı lumpektomilerde işaretleme sırasında cerrahın da hazır bulunması önerilir. İnsizyon yerinin seçimi, cerrahi sınırlar gibi önemli konular birlikte tartışılarak açıklığa kavuşturulur. Uzak metastazları araştırmak için yapılacak tetkikler için de radyolog, nükleer tıp uzmanı ve diğer klinisyenler birlikte karar vermelidirler. Bu sayede uzak metastaz riski düşük olan hastalarda gereksiz tetkik ve girişimler engellenebilir veya riskli hastalarda şüpheli lezyonlar ortaya çıkartılabilir.

Bu tarz iletişime güzel örneklerden biri de patolog-klinisyen iş birliğidir. Cerrahın spesmen konusunda patoloğu oryante etmesi, cerrahi sınırlar, re-eksizyon gerekliliği, tamamlayıcı mastektomi gibi konular hakkında doğru kararlar alınmasını kolaylaştırır. İntra-operatif değerlendirme sırasında cerrahi sınır tayini ve sentinel lenf bezi biyopsisi konularında patolog ve cerrahın ameliyathane içerisinde birlikte çalışması re-eksizyon veya re-operasyon olasılığını azaltır. Elde edilen biyolojik, prognostik ve prediktif parametreleri

ile klinik durumu arasında bir uyumsuzluk olduğunda bazı parametrelerin yeniden incelenmesi sağlanabilir.

Hastaların klinik ve tercihan kalın-iğne biyopsisi ile patolojik tüm özellikleri ortaya konulduktan sonra izlenmesi gereken yaklaşımlar multidisipliner tümör konseylerinde belirlenmelidir. Bu konseylerde medikal onkoloji, radyoterapi, genel cerrahi, radyoloji ve patoloji disiplinleri mutlak suretle bulunmalıdır. Bu uzmanların günlük rutin pratiklerinde meme kanseri ile yoğun olarak ilgileniyor olmaları gereklidir. Gerektiğinde meme kanseri ile ilgili tıbbi genetik, psikiyatri, psko-onkoloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, moleküler biyoloji, nükleer tıp uzmanları ve meme bakım hemşireleri de konseylere katılabilirler. Yine bu branşlara ait uzmanlık öğrencilerinin ve tıp fakültesi öğrencilerinin bu konseylere katılması önemsenmelidir. Multidisipliner konseyler, tıp ve tıpta uzmanlık eğitimlerinin önemli bir parçası olup, burada varılan sonuçlar da hastalara düzenli olarak sunulmalıdır.

Tümör konseylerinde hastalığın evresi ve tümörün moleküler alt tipine göre cerrahi, neo-adjuvan veya adjuvan kemoterapi, hormonal tedavi ve radyoterapi kararı verilir. Erken evre (Evre I ve IIA) meme kanseri tanısı konulmuş ve tümör/meme oranı uygun olan hastalarda tedaviye ameliyat ile başlanabilir. Elde edilen patolojik sonuca göre tümör konseyinde adjuvan tedavil(er) (sistemik kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedavi) önerilir. Lokal ileri meme kanserinde (Evre IIB veya III) tedaviye sistemik tedavi ile başlanmasının kemoterapiye tümör cevabının in vivo olarak ölçülmesi, olası dolaşan tümör hücrelerinin yok edilmesi, tümörün evresini küçülterek meme koruyucu cerrahiye ve aksillanın korunmasına fırsat tanınması gibi avantajları vardır. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalar ile lokal ileri meme kanseri tanısı alan hastalara radyoterapi standart bir tedavi olarak uygulanmaktadır. Bazı mastektomi yapılan hastalar ile metastatik meme kanseri olan hastalarda da radyoterapi gerekmektedir. Meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %70'inde östrojen resptörü pozitif olup, bu hastalara sistemik tedavi sonrası endokrin tedavi uygulanmaktadır.

Tedavi algoritmaları konusunda faydalı rehberler olsa da her hastanın kendi özellikleri çerçevesinde (kişiye özel tedavi) değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Cerrahi teknik seçimi ve adjuvan tedavi kararları konusunda pek çok parametre etkili olsa da hasta tercihi, yaşı, komorbiditesi, alışkanlıkları, eğitim seviyesi, sosyo-kültürel statüsü, hastaneye ulaşım imkanlarının bile bu kararlarda etkili olduğu akılda tutulmalıdır. Tümör

konseylerinde hastaya ait tüm özellikler bir arada değerlendirilerek en doğru karara varılmaya çalışılır. Öte yandan modern tıp son derece dinamik bir süreçtir. Literatürün takip edilmesi, merkezlerin kendi verilerinin dökümanate edilmesi, klinik çalışmaların planlanması, algoritmaların oluşturulması ve bazı işlemlerin standartlaştırılması ancak multidisipliner çalışma ile başarılabilir.

Müльти-disipliner meme kanseri tanı ve tedavisi uygulanan deneyimli merkezlerde meme kanserine özgü mortalitede %20'ye yakın azalma olduğu saptanmaktadır [1-3]. Bu merkezlerde tedavi gören hastaların kendilerini daha güvende hissettiği, stresle daha kolay mücadele ettiği ve hayat kalitelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür [4]. Multidisipliner çalışma esaslarının önemini ortaya koyan bir diğer çalışma ise South Carolina Üniversitesinden bildirilmiştir [5]. Bu çalışmada tümör konseylerinde tartışılan hastaların %42'sinde tanı, tetkik ve tedavi anlamında önemli değişikliklere gidildiği saptanmıştır. Tüm bu gerçekler, gündeme meme mükemmeliyet merkezlerinin kurulmasını ve geliştirilmesini getirmiştir. Gerekirse meme kanseri olgularının yalnızca bu tarz merkezlerde tedavi edilmesi fikri tartışılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kingsmore D, Ssemwogerere A, Hole D, Gillis C. Specialisation and breast cancer survival in the screening era. *Br J Cancer* 2003; 88:1708-12,
2. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ*. 2012; 344:2718-2723.
3. Brown ER, Bartlett J, Chalulu K, et al. Development of multi-disciplinary breast cancer care in Southern Malawi. *Eur J Cancer Care*. 2017;26(1).
4. Dionigi F, Milani R, Garcia-Etienne CA, Praticò V, Riboni G. The institution of a Multi-disciplinary Italian Breast Unit: Reflections of the first psychosocial research study results on distress and quality of life. *Breast J*. 2019; 25:678-681
5. Garcia D, Spruill LS, Irshad A, et al. The Value of a Second Opinion for Breast Cancer Patients Referred to a National Cancer Institute (NCI)-Designated Cancer Center with a Multidisciplinary Breast Tumor Board. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25:2953-2957.

5.2.3.Meme Kanserinde Tedavi

5.2.3.1.Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

Duktal Karsinoma İn Situ'da (DKİS) Cerrahi Tedavi

Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS), meme duktuslarından kaynaklanmış ve bazal membran tabakasını aşmamış, heterojen bir grup neoplastik lezyonu ifade eder. Meme kanseri tarama programlarının dünyada yayılmaya başlaması ile birlikte tanı sıklığında artışlar görülmüştür. Tarama programlarının başarıyla uygulandığı ülkelerde yeni tanı alan meme kanserlerinin %20'sinden fazlasını DKİS oluşturmaktadır [1]. DKİS tedavisinde amaç; hastalık henüz invaziv bir kansere dönüşmeden tümörü ortadan kaldırmaktır. Cerrahi tedavi, radyoterapi (RT) ve endokrin tedavi bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleri arasındadır. Tedavinin temeli tümörün cerrahi olarak cerrahi sınırları negatif olacak şekilde çıkarılmasıdır. Meme koruyucu cerrahi (MKC) ve mastektomi bu amaçla kullanılan yöntemlerdir. MKC öncelikle tercih edilmesi gereken yöntem olsa da tüm hastalar bu girişime uygun olmayabilirler. MKC, geleneksel lumpektomi (geniş eksizyon ya da parsiyel mastektomi) şeklinde yapılabileceği gibi onkoplastik cerrahi (OPC) teknikleri kullanılarak da yapılabilir. MKC sonrasında standart bir tedavi olarak radyoterapi (RT) eklenir. Ancak düşük riskli bir hasta grubuna RT'nin yeri tartışılmaktadır [2]. MKC'de hedef, lezyonun sağlam cerrahi sınırlarla tam olarak eksizyonunu sağlamak ve kabul edilebilir kozmetik sonuçlar elde etmektir. Histolojik olarak sağlam cerrahi sınırlar elde etmenin mümkün olmadığı vakalarda MKC uygulanamaz. 2016 yılında American Society of Clinical Oncology (ASCO), Society of Surgical Oncology (SSO) ve American Society for Radiation Oncology (ASTRO) nun ortak çalışmasında DKİS için 2 mmlik cerrahi sınır yeterli bulunulmuştur. Ancak 2 milimetrenin altında cerrahi sınırı olan hastaların hepsine re-eksizyon önerilmemektedir. Re-eksizyon için lokal nüks riskini arttıran faktörler (komedonekroz, yüksek grade, genç yaş, hormon reseptör negatifliği gibi) gözönüne alınmalıdır [3]. Öte yandan 14. StGallen International Breast Cancer Conference da invaziv tümörler için kabul edilen 'mürekkeple boyalı sınırda tümör hücresi görülmemesi' kavramının DKİS için de yeterli cerrahi sınır olarak kabul edilebileceği görüşü tartışmalıdır [4]. Aynı kadranda veya birbirine yakın kadrarlarda yerleşmiş ve birbirinden çok uzak olmayan lezyonlar (multifokal/multisentrik hastalık), MKC için kontrendikasyon teşkil

etmemektedir. Birbirinden uzak ve farklı kadranslara yerleşmiş lezyonlar ise rölatif kontrendikasyon olarak değerlendirilir.

Kozmetik sonuçlar tümör/meme boyutu oranı ve lezyonun yerleşim yeri ile doğrudan ilişkilidir. Günümüzde daha büyük tümörler ve daha zor lokalizasyonlar için OPC kullanım sıklığı artmaktadır [5]. Bu sayede daha büyük tümörler daha geniş olarak çıkarılabildiği için 2 mm nin üstünde cerrahi sınır sağlanma olasılığı daha yüksektir. OPC, re-eksizyon ve re-operasyon oranlarında azalma ve meme koruyucu cerrahide artış sağlamaktadır [6]. Re-eksizyonların hasta anksiyetisini ve tedavi maliyetlerini arttırırken kozmetik sonuçları bozduğu unutulmamalıdır [7]. Yaygın mikrokalsifikasyonlar gibi yeterli cerrahi sınır sağlamanın mümkün olmadığı ve iyi kozmetik sonuç elde edilemeyeceği düşünülen vakalarda mastektomi tercih edilmelidir. Mastektomi ile birlikte eş zamanlı otolog ya da implant temelli rekonstrüksiyon alternatifleri mutlaka hastaya sunulmalıdır.

DKİS sıklıkla mamografide mikrokalsifikasyonlar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Böyle bir durumda sağlam cerrahi sınır elde edebilmek için çıkarılması gereken alanlar mamografi eşliğinde tel ya da diğer işaretleme yöntemleri ile işaretlenir. Çıkarılan dokunun filmi (spesmen grafisi) çekilerek lezyonun tamamen çıkarılıp çıkarılmadığı kontrol edilir [8]. Şüpheli durumlarda cerrahi girişim sonrası mamografi de çekilerek rezidüel mikrokalsifikasyonlar değerlendirilmeli ve gerekirse re-eksizyon yapılmalıdır [9].

Mastektomi uygulanan hastalarda teorik olarak lokal nüks riski bulunmasa da bazı serilerde %1-2 oranında lokal nükse rastlanmıştır [10]. Gözden kaçan invaziv hastalık, yetersiz cerrahi sınırlar ya da deriye yapışık meme dokusunun tamamının çıkarılmamış olması lokal nüksün nedeni olarak düşünülmektedir. MKC için uygun olan bir hastada mastektomi tercih etmek gereksiz aşırı bir tedavi olarak kabul edilmelidir. MKC sonrası lokal nüks oranları her ne kadar mastektomiden biraz yüksek olsa da uzun dönem sağkalım sonuçları arasında fark bulunamamıştır. Ayrıca MKC sonrası komplikasyon oranları daha düşüktür [11]. DKİS’da temel ölüm nedeni aynı memede nüks eden ya da karşı memede ortaya çıkan invaziv meme kanseridir. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) veritabanında bulunan 108,196 DKİS’lu hastanın uzun dönem takip sonuçlarına bakıldığında 20 yıllık meme kanserine özgü mortalite %3,3 olarak bulunmuştur. 35 yaşından daha genç hastalarda bu oran daha yüksektir. Yalnızca MKC yapılan hastalarda ipsilateral invaziv meme kanseri oranı %4,9 olarak bulunurken MKC’ye RT eklendiğinde bu oran

%2,5'e düşmektedir. RT ile birlikte MKC yapılan hastalar ile mastektomi yapılan hastalar arasında meme kanserine özgü sağkalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır [12]. 140.366 hastayı içeren bir başka çalışmada yine 15 yıllık meme kanserine özgü mortalite mastektomi ve MKC+RT ile tedavi edilmiş hastalarda eşit bulunmuştur (%1,7) [13]. Bütün bu bilgiler ışığında uygun hastalarda MKC'nin düşük lokal nüks oranı ve minimal morbidite ile en makul cerrahi tedavi seçeneği olduğu söylenebilir. Ancak tüm tedavi seçenekleri hasta ile birlikte tartışılarak karar verilmelidir. DKIS nedeniyle opere olmuş hastalarda karşı memede DKIS ya da invaziv meme kanseri gelişme riski her yıl %1 kadar artmaktadır. Bu nedenle hasta ile diğer meme için profilaktik mastektomi yapılması da tartışılabilir [14]. Ancak kontrlatelateral profilaktik mastektomilerin sağkalıma katkısı ortaya konamamıştır [15]. Bilateral mastektomi ile tedavi edilen hastaların adjuvan endokrin tedavi almasına gerek yoktur.

Teorik olarak bazal membran invazyonu yapmamış lezyonların aksiller metastaz yapma riski bulunmadığından pür DKIS tanılı hastalarda sentinel lenf bezi biyopsisi (SLNB) yapmaya gerek yoktur. Ancak özellikle kalın iğne biyopsisi ile tanı konumuş ve klinik ve radyolojik olarak invazyon/mikroinvazyon şüphesi taşıyan lezyonlara SLNB yapılması önerilir. MKC yapılmış ancak SLNB yapılmamış hastalarda nihai spesimende invazyon/mikroinvazyon saptanırsa ikinci bir ameliyat ile bu hastalara SLNB yapılmalıdır. Bunun yanında mastektomi planlanan hastalarda mutlaka SLNB yapılmalıdır. Çünkü mastektomi sonrası memenin lenfatik drenaj paterni kalıcı olarak bozulur ve daha sonra SLNB yapma imkânı ortadan kalkar. Ayrıca mastektomi gereken hastalarda daha sıklıkla invazyon/mikroinvazyona rastlandığı bildirilmektedir [16].

Östrojen ya da progesteron reseptörleri pozitif olan hastalarda en az 5 yıl süre ile adjuvan hormonoterapi önerilir. Mastektomi yapılmış hastalarda RT gerekli değildir. Ameliyat sonrası hastaların takiplerinde, anamnez, fizik muayene ve yıllık meme görüntülemeleri yeterlidir. Tümör belirteçlerinin bakılmasına, rutin laboratuvar testlerinin ve diğer görüntüleme yöntemlerinin yapılmasına gerek yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1546–54.

2. Silverstein MJ, Lagios MD. Should all patients undergoing breast conserving therapy for DCIS receive radiation therapy? No. One size does not fit all: an argument against the routine use of radiation therapy for all patients with ductal carcinoma in situ of the breast who elect breast conservation. *J Surg Oncol* 2007; 95:605.
3. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23:3801-3810.
4. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015; 26:1533-46.
5. McCulley SJ, Durani P, Macmillan RD. Therapeutic mammoplasty for centrally located breast tumors. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:366–73.
6. Melstrom LG, Melstrom KA, Wang EC, et al. Ductal carcinoma in situ: size and resection volume predict margin status. *Am J Clin Oncol* 2010; 33:438–42.
7. King TA, Sakr R, Patil S, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2158–64.
8. White RR, Halperin TJ, Olson JA Jr, et al. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001; 233:769.
9. Grann A, Abdou JC, Dragman N, Goodman R. The value of post excision pre radiation mammography in patients with early-stage breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2004; 27:285.
10. Hwang ES. The impact of surgery on ductal carcinoma in situ outcomes: the use of mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010:197.
11. Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL, et al. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:235.
12. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol* 2015; 1:888.
13. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of Radiotherapy With Survival in Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ With Lumpectomy or Mastectomy. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e181100.
14. Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1038.

15. Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27:1362.
16. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:170.

Erken Evre Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüm nedeni olan bir kanserdir (1). Meme kanserli kadınların büyük çoğunluğu ameliyat olabilecek hastalardır. Meme kanserinin tanı ve tedavi yönetimi için cerrahi onkoloji, radyasyon onkoloji ve tıbbi onkolojiyi içeren multi-disipliner bir ekip çalışması gerekmektedir (2). Bu multi-disipliner yaklaşımda hastanın tercihi de dikkate alınmalıdır. Yeni tanı almış meme kanserli hastaların çoğunda uzak metastaz yoktur. Meme kanseri tedavisinde TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Metastatik olmayan meme kanseri iki ana kategoride toplanmaktadır. Bunlardan ilki erken evre meme kanseri olup bu gruba evre I, IIA veya evre IIB'nin bir alt evresi olan T2N1 olan hastalar dahil edilmektedir. Diğer ana kategori ise lokal ileri meme kanseri olup Evre IIB (T3N0), IIIA-IIIB-IIIC hastalar dahil olmaktadır (3).

Erken evre meme kanserinde hastalar için genellikle detaylı hikaye ve fizik muayene, meme görüntüleme (mamografi, ultrason, MR), akciğer filmi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan kalsiyum düzeylerinin değerlendirilmesi yeterlidir. Erken evre meme kanserinde meme MR'ı rutin kullanılmamaktadır. Lobüler histolojiye sahip tümörlerde, genetik geçişli meme kanseri şüphesi olanlarda, mutisentrik tümör şüphesinde MR değerlendirmesi gerekebilir. Agresif biyoloji gösteren ve klinik olarak metastaz şüphesi olan vakalarda daha ayrıntılı metastatik tarama (Toraks-Abdomen CT, kemik sintigrafi, PET CT) gerekebilir. Erken evre meme kanserinde genel olarak cerrahi tedavi önceliklidir. Üçlü (triple) negatif/HER-2 pozitif, aksillası pozitif vakalarda neoadjuvan tedavi öncelik kazanabilir. Cerrahi, erken evre meme kanserinde önemli bir rol almakta olup, son yıllarda meme koruyucu cerrahi sıklığı giderek artmaktadır [4]. Ancak yapılacak olan cerrahi girişim haftalık tümör konseyinde tartışılmalı ve son karar hastaya bırakılmalıdır. Önce Norton tarafından radyoizotop ile başlatılan sonra 1994 yılında Guiliano ile mavi boya ile devam eden sentinel lenf nodülü yöntemi aksillanın evrelendirilmesinde standart bir yaklaşım olarak bugün de yerini korumaktadır [5]. Klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda mavi

boya veya radyo izotop, bazen her ikisinin de kullanılması ile (dual yöntem) yapılacak olan sentinel lenf nodülü biyopsisi, sentinel lenf nodülünün negatif olduğu hastaları aksiller diseksiyondan ve onun komplikasyonlarından koruyacaktır. Aksiller diseksiyon yapılması gereken hastalarda level 1-2 lenf nodülü diseksiyonu yeterli olmaktadır [6]. Aksiller diseksiyon ile ilişkili potansiyel morbidite göz önüne alındığında, daha az invaziv bir aksiller değerlendirme yöntemi altın bir standar olarak karşımıza çıkmaktadır [7]. Sonuç olarak aksillanın evrelendirilmesi meme kanseri için hala önemli prognostik bir faktör olup, sentinel lenf nodülü biyopsisi ve aksiller diseksiyon prognozunu belirlemesi ve tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Bu lokal tedavilere ek olarak bazı hastalara sistemik tedavi verilmektedir. Adjuvan sistemik tedavi kararında rol alan faktörler; tümörün genetik profili, boyutu, histolojik gradı, pozitif lenf nodülü varlığı ve sayısı, östrojen-progesteron reseptör pozitifliği, Her2 reseptör durumu ve Ki67 oranıdır [8].

Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)

Meme koruyucu cerrahi (MKC), tümörün cerrahi sınırlar negatif olarak çıkarılması (lumpektomi) ve aynı memeye radyoterapidan oluşmaktadır. MKC’de invaziv tümörler için cerrahi sınırın negatif olması (çıkarılan ve boyanan spesimende boyanın tümöre değmemesi-no ink on tumor) yeterlidir, in situ tümörlerde ise 2 mmlik sınırın korunmasına dikkat edilmelidir. Meme koruyucu yapılan vakalarda meme yatağı toplam 5 klipsle (üst, alt, iç, dış ve arkaya) işaretlenerek daha sonra planlanacak radyoterapi sırasında tümör kavitesine ek radyasyon (boost) verilmesi için işaretlenmelidir. Meme koruyucu cerrahi de amaç mastektomi ile eşit sağkalım sağlayan, düşük nüks oranının olduğu, kozmetik olarak kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Onkolojik prensiplerden ödün vermeden hastalığın ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda da mastektomi ile benzer onkolojik sonuçların olduğu gösterilmiştir [6].

Bazı durumlarda meme koruyucu cerrahi yapılması uygun değildir;

MKC kontrendikasyonları:

- 1- Multisentrik hastalık (birbirinden uzak kadrantlarda tümörler)
- 2- Uygun olmayan tümör/meme oranı
- 3- Yaygın şüpheli mikrokalsifikasyonlar

- 4- Gebeliğin ilk üç ayı
- 5- Daha önce göğüs duvarına RT öyküsü
- 6- Re-eksizyonlara rağmen pozitif cerrahi sınır
- 7- Kollajen bağ doku hastalıkları (Özellikle SLE, Sikleroderma)
- 8- Daha önce MKC yapılmış hastalar (9)

Mastektomi

Meme koruyucu cerrahiye uygun olmayan hastalarda mastektomi yapılmalıdır. Büyük tümör boyutu nedeniyle MKC yapılamayan vakalarda neo-adjuvan kemoterapiyle lezyonu küçültüp meme korunabilir. Hastaların meme koruyucu cerrahi istememesi ya da radyoterapi alamaması durumunda da mastektomi yapılmalıdır [10].

Radyoterapi

Radyoterapi meme kanserinde lokorejyonel nüksü önlemede kullanılan bir tedavi yöntemi olup, yapılan çalışmalar sağkalımı da artırdığını göstermektedir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanan hastalarda memenin ışınlanması lokal nüksü azalttığı gibi mastektomiye eş yaşam süresi sağlamaktadır.

Lokal ileri meme kanseri olan bazı hastalarda mastektomi sonrası da radyoterapi gerekmektedir. Bu hastalar çoğunlukla >4 pozitif lenf nodülü, lenfovasküler invazyon, ≥ 5 cm tümör, inflamatuvar meme kanseri, deri ve toraks duvarı tutulumu olanlardır. Aksillada 1-3 lenf nodülü tutulumu olan hastalara radyasyon verilmesi tartışmalı olup, Raina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mastektomi yapılan, 1-3 lenf nodülü metastazı olan ve olmayan hastalarda 10 yıllık sağ kalım farkı olmadığı gösterilmiştir [11]. Özellikle mastektomi sonrası RT gereken hastalarda yapılacak olan meme rekonstrüksiyonunun tipi ve zamanlaması önem kazanmaktadır. Erken evre meme kanseri tanısı ile mastektomi yapılan ancak aksillası pozitif bulunan hastalarda radyoterapinin lokal nüksü azalttığı gösterilmiştir [7].

Aksillanın Değerlendirilmesi

Aksillaya metastaz riski; tümörün büyüklüğü, lokalizasyonu, histolojik gradi, lenfovasküler invazyon varlığı ve tümörün moleküler alttipi ile ilişkilidir. Tanı sırasında

aksilladaki lenf nodülü metastazı şüphesi olan hastalarda bu lenf nodülüne ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması tedaviye yaklaşımın belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bugün İİAB sonucu pozitif gelen hastalarda tümörün moleküler yapısına tedaviye göre öncelikle kemoterapi (neo-adjuvan kemoterapi) ile başlanmaktadır. Eğer biyopsi sonucu negatif olup tümör çapı memeyi korumayı engellemiyor ise, hastaya sentinel lenf nodülü biyopsisi (SLNB) yapılmalı sonucuna göre aksiller disseksiyon için karar verilmelidir. Klinik ve radyolojik olarak aksillası negatif olan hastalarda mutlaka SLNB yapılmalıdır.

SNLB iki yöntemle yapılmaktadır. Bunlar mavi boya (busulphan blue, isosulphan blue veya metilen mavisi) ve radyoizotop yöntemidir. Bu yöntemler ayrı ayrı uygulandığı gibi birlikte de (kombine, dual yöntem) uygulanabilirler. Dual yöntem SLN'yi bulma oranını %90'ın üzerine yükseltip, yanlış negatiflik oranını %5'in altına düşürmektedir.

SNLB pozitif hastalarda lenf nodülünde saptanan metastaz boyutu açısından 3 gruba ayrılmaktadır:

- 1- İzole tümör hücresi: Lenf nodülünde metastazın çapı 0.2 mm'den azdır.
- 2- Mikrometastaz : Lenf nodülünde metastazın çapı 0.2 mm ile 2 mm arasındadır.
- 3- Makrometastaz : Lenf nodülünde metastazın çapı 2 mm'den fazladır.

2001 yılında yapılan IBCSG 23-01 (International Breast Cancer Study Group) çalışmasında T1-2 tümör ve mikrometastazı olan hastalar iki gruba randomize edilerek, bir gruba aksiller lenf nodülü disseksiyonu (ALND) yapılmış diğer gruba yapılmamıştır [12]. Bu çalışmada hastaların %90'ına MKC yapılmış ve RT verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %68'inde tümör çapı 2 cm'den küçük, %90'ında ER (+) ve 2/3'ünde SLN'de mikrometastaz mevcut olup, gruplar karşılaştırıldığında hastalıksız ve genel sağ kalım arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca lokal nüks oranları ALND yapılan grupta %0,2 yapılmayan %1,1 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucuna göre, SLN'de mikrometastaz olan hastalarda ALND'ye gerek olmadığı sonucuna varılmıştır [12].

AMAROS (EORTC 10981-22023) çalışmasında ise cT1-2N0M0 tümör olup SLNB (+) olan hastalar aksiller disseksiyon veya aksiller RT yapılan iki gruba randomize edilmiş, gruplar arasında 5 yıllık loke-rejyonel nüks, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından fark olmadığı, RT alan grupta lenf ödem sıklığının daha düşük olduğu görülmüştür [13].

ACOSOG Z0011 çalışmasında ise cT1-2 N0M0 olan hastalara MKC ve SLNB yapılmış ve 1-2 lenf nodülü pozitif olan hastalar 2 gruba randomize edilmişlerdir [14]. Bir gruba ALND yapılırken diğer gruba yapılmamış. Bu iki grup karşılaştırıldığında aralarında genel ve hastalıksız sağ kalım açısından fark olmadığı görülmüştür. Bu çalışma, cT1-2, N0M0 olup, MKC yapılan ve SLNB’de bir veya iki lenf nodülü pozitif olan hastalarda ALND’ye gerek olmadığını göstermiştir.

Adjuvan Sistemik Tedavi

Meme kanserinde adjuvan sistemik tedavi; endokrin tedavi, hedefe yönelik tedavi veya sistemik kemoterapi olmak üzere üç farklı şekilde isimlendirilmektedir. Endokrin tedavide kullanılan tamoksifen ve aromataz inhibitörü, HER-2 pozitif hastalarda uygulanan trastuzumab ve pertuzumab gibi ilaçlar hedefe yönelik tedavi (targeted therapy) olarak isimlendirilmektedir.

Adjuvan sistemik tedavi kararında hastanın yaşı, birlikte olan hastalıkları, tümöre ait genetik profil, prognostik ve prediktif faktörler (hormon reseptörleri pozitifliği, HER-2 reseptörü, tümör çapı, histolojik grad, lenfovasküler invazyon lenf nodülü tutulumu, tümör büyüme hızı vs) rol oynamaktadır. HER-2 pozitif ve 5mm’den büyük üçlü negatif moleküler alt tipe sahip olan hastalarda tedaviye sistemik kemoterapi eklenmektedir. Sistemik tedavi sonrası hormon reseptörü pozitif olan hastalar premenopozal ise tamoksifen, postmenopozal ise aromataz inhibitörü veya tamoksifen en az 5 yıl süre ile verilir. Endokrin tedaviye radyoterapi sırasında da başlanabilir [15].

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2020*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2020;70(1):7-30.
2. Kesson EM, Allardice GM, George WD et al. *Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women*. *bmj*. 2012;344:e2718.
3. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, et al. *Validation study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition prognostic stage compared with the anatomic stage in breast cancer*. *JAMA Oncol*. 2018;4:203–209.

- 4.Kummerow KL, Du L, Penson DF et al. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surgery*. 2015;150(1):9-16.
- 5.Krag DN, Weaver DL, Alex JC et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical Oncology*. 1993;2(6):335-40.
- 6.Shenkier T, Weir L, Levine M et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ*. 2004;170(6):983-94.
- 7.McGale P, Taylor C, Correa C et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Elsevier; 2014.
- 8.Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2014;15(7):747-56.
- 9.Haffty BG. Controversial indications for breast conserving therapy and radiation. *Breast Surgical Techniques and Interdisciplinary Management: Springer*; 2010. p. 917-26.
- 10.Feigelson HS, James TA, Single RM et al. Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(5):966-75.
- 11.Raina V, Bhutani M, Bedi R et al. Clinical features and prognostic factors of early breast cancer at a major cancer center in North India. *Indian journal of cancer*. 2005;42(1):40.
- 12.Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2013;14(4):297-305.
- 13.Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):1303-10.
- 14.Giuliano AE, Hunt K, Ballman KV et al. Ten-year survival results of ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast

cancer who have a positive sentinel node (Alliance). American Society of Clinical Oncology; 2016.

15. *Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, Goldhirsch A. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. Journal of clinical oncology. 2005;23(8):1736-50.*

4. Lokal İleri evre Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

Günümüzde cT3N0(Evre IIB) ve Evre III meme kanseri lokal ileri meme kanseri (LİMK) olarak kabul edilmektedir. LİMK’de hem lokal-bölgesel hem de sistemik nüks riski daha yüksektir [1-3].

Lokal ileri evre meme kanserinde (LİMK) tanı

Klinik ve radyolojik olarak LİMK tanısı konulan hastalarda memedeki kitleden kalın-iğne biyopsisi yapılarak kesin tanı konulmalı, tümöre ait reseptörler, histolojik tip, histolojik grad, Ki67 gibi özellikler elde edilmelidir. Aksillada şüpheli lenf nodülü var ise ultrasonografi eşliğinde İİAB yapılarak metastaz kesinleştirilmelidir. Neo-adjuvan kemoterapi verilecek olan hastalarda kemoterapiye tam cevap alınan hastalarda memedeki tümör ve aksilladaki lenf nodülü kaybolur. Bu nedenle biyopsiler sırasında memedeki tümör ve aksilladaki metastatik lenf nodülü işaretlenmelidir. Bu sayede tedavi öncesi tümörün bulunduğu alan çıkarılmaya çalışılır. Bazı hastalarda memeye yerleştirilen marker kemoterapi sonrası yer değiştirmektedir. Bu hastalarda radyolog tedavi öncesinde yapılan mamografideki tümörün lokalizasyonuna göre yeni bir işaretleme yapabilir. Neo-adjuvan kemoterapi sonrası yapılan SLNB’lerde yanlış negatiflik oranı yüksek olmaktadır [4]. Bu nedenle aksilladaki pozitif lenf nodülünün kemoterapi öncesi işaretlenmesi ve kemoterapi sonrası yapılacak SLNB sırasında aynı lenf nodülünün çıkarılması yanlış negatiflik oranını azaltmaktadır [5]. Kişiyi özel tedavi (personalized treatment) planlanırken aşırı tedaviden kaçınılması en önemli hedef olmalıdır. Kalın iğne biyopsi sonucuna göre tümörün moleküler alt tip analizi yapılmalı ve sistemik tedaviye tam yanıt oranı %10-15’i geçmeyen hastalarda cerrahi tedaviye öncelik verilmelidir [6-7].

LİMK tanısı konulan hastalarda uzak metastaz riski olduğundan tedaviye başlamadan önce sistemik yayılım olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu amaçla PET-BT veya toraks-batın BT, kemik sintigrafisi ve beyin emarı kullanılmaktadır.

Lokal ileri meme kanserinin tedavisi planlanırken:

- Cerrahi tedavinin zamanı
- İdeal neo-adjuvan kemoterapi rejimi
- Meme koruyucu tedavinin yeri
- Neo-adjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası aksillaya yaklaşım, sentinel lenf nodülü biyopsisi (SLNB)
- Memenin rekonstrüksiyonu gibi hususların göz önünde bulundurulması gerekir.

Neo-adjuvan kemoterapi sağ kalım avantajı sağlamamasına rağmen; sistemik olduğu düşünülen hastalıkta tedaviye erken başlamayı sağladığı, tümörün evresini küçülttüğü (*down staging*), operabilite ve MKC sağlayabildiği ve kemoterapiye cevabı in-vivo olarak değerlendirme şansı verdiği için tercih edilmektedir. Ayrıca yeni kemoterapötik ilaçlar ve hedefe yönelik tedavilerle (***targeted therapy***) neo-adjuvan kemoterapiye tam cevap oranları üçlü negatif kanserde %40'a HER-2 pozitif kanserde %60'a ulaşmaktadır.

Neo-adjuvan kemoterapiye çok iyi yanıt veren hastalarda meme ve aksillanın korunma şansı artmaktadır. Bu yanıtın değerlendirilmesi için tedavi öncesi yapılan radyolojik tetkikler (mamografi/ultrasonografi/MR) tedavi sonrası da tekrarlanmalıdır. Başlangıçta sistemik yayılımı olmayan ve tedaviye iyi yanıt alınan hastalarda sistemik yayılımı yeniden araştırmaya genellikle gerek yoktur. LİMK tanısı alan hastalarda MKC indikasyonları erken evre meme kanserindeki indikasyonlara benzer.

LİMK olan hastalarda klinik olarak aksilla negatif ise (cT3N0M0) kemoterapi öncesi SLNB önerilmemektedir. Ancak kemoterapi sonrası SLNB yapılabilir ve negatif ise aksiller disseksiyondan kaçınılabilir. Aksilla tanı sırasında pozitif, kemoterapi sonrası negatif ise, SLNB yapılabilir. Bu işlem sırasında iki yöntemin birden (dual yöntem) uygulanması lenf nodülünü bulma oranını artırır. SLNB sırasında en az 3 lenf nodülünün (işaretlenmiş lenf nodülü varsa dahil edilmeli) çıkarılması ise yanlış negatiflik oranını azaltır. Neo-adjuvan kemoterapi sonrası SLN negatif bulunan hastalarda aksiller disseksiyondan kaçınılması bugün standart olarak kabul edilmiş bir tedavi değildir. Bu hastalar cerrahi girişim sonrası radyoterapi ve östrojen reseptörü pozitif ise endokrin tedavi alırlar. Radyoterapi lokal ileri meme kanserinin tedavisinde cerrahi sonrası neredeyse standart bir tedavidir. Sadece pT3N0M0 vakalar multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilerek radyoterapiden muaf

tutulabilirler. Kemoterapiye yeterli yanıt alınamayan hastalarda alternatif kemoterapi seçenekleri uygulanır [8-9].

Özetlemek gerekirse LİMK hem lokal nüks hem de uzak metastaz açısından riskli bir gruptur. Neoadjuvan kemoterapi genellikle yaşam avantajı sağlamamasına rağmen özellikle üçlü negatif ve HER-2 pozitif vakalarda meme koruyucu cerrahi şansını ve SLNB şansını artırdığı için seçilmiş hastalarda kullanılabilir. LİMK tedavi planlaması için hastaların multidisipliner tümör konseylerinde değerlendirilmesi önemlidir [1-10].

KAYNAKLAR

1. Rosenbluth JM, Overmoyer BA. *Inflammatory Breast Cancer: a Separate Entity*. *Curr Oncol Rep*. 2019 Aug 15;21(10):86. doi: 10.1007/s11912-019-0842-y.
2. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. *Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer*. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):358-375
3. Wolmark N, Wang J, Mamounas J et al.. *Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18*. *JNCI Monographs, Volume 2001, Issue 30, December 2001, Pages 96–102*
4. Ozmen V, Unal ES, Muslumanoglu ME, et al. *Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy*. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Jan;36(1):23-9. doi: 10.1016/j.ejso.2009.10.015. PMID: 19931375
5. Cabioğlu N, Karanlık H, Ozmen V et al. *Improved False-Negative Rates with Intraoperative Identification of Clipped Nodes in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy*. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(10):3030-3036. doi: 10.1245/s10434-018-6575-6. Epub 2018 Jul 5.
6. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al: *Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: NSABP B-27*. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2019-2027
7. Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. *Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer: Results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French Prospective Multicentric Study*. *J Clin Oncol* 2009; 27(5):726-32
8. Classe JM, Bordes V, Campion L et al. *Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer: Results of Ganglion Sentinelle Et*

Chimiotherapie Neoadjuvante, a French Prospective Multicentric Study. J Clin Oncol 2008; 27:726-732.

9. *Jian-Fei Fu JF, Hai-Long Chen HL, Yang J, et al. Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Clinically Node-Positive Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis. PLOS ONE September 2014; 9 / e105316 September 2014 / Volume 9 / Issue 9 / e105316*
10. *Cox C, Holloway CM, Shaheta A et al. What is the burden of axillary disease after neoadjuvant therapy in women with locally advanced breast cancer? Curr Oncol 2013; 20 (2), 111-7 Apr 2013*

Metastatik Meme Kanserinde Lokal-bölgesel Cerrahi Tedavi

Modern tedaviler sayesinde günümüzde meme kanseri tanısı alan hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları %90 ve %84 civarındadır [1]. Diğer organ kanserlerine göre daha iyi bir biyolojik davranışa sahip bir tümör olmasına rağmen uzak metastaz gelişmesi durumunda 5 yıllık sağkalım oranı %30'un altına düşmektedir [2]. Erken evre meme kanseri tanısı alan hastaların %20-30'unda uzak metastaz gelişebileceği öngörülmektedir. ABD'de tanı anında metastatik hastalık oranı (de-novo metastaz) %6-10 kadar olup, düşük-orta gelirli ülkelerde bu oran daha yüksektir [3]. Metastatik hastalığın %20'den fazlası sınırlı sayıda organ ya da sistemi tutmaktadır, buna oligometastatik hastalık adı verilmektedir. Oligometastatik hastalığın daha düşük proliferatif indekse sahip hücreler tarafından oluşturulduğuna inanılır ve meme kanserinde ayrı bir kategori oluşturur. Günümüzde meme kanserinin lokal ve sistemik hastalık arasında geniş bir biyolojik spektruma sahip olduğuna inanılır ve metastatik hastalık da bu spektrumun son bölümünü oluşturur [4]. Metastatik hastalıkta amaçlar hastanın yaşam kalitesini artırarak yaşam süresini uzatmaktır [5]. Primer tümörün lokal-bölgesel cerrahi tedavisinin temel hedefleri; yeni bir metastaza neden olabilecek kaynağın ortadan kaldırılması, bağışıklık sisteminin onarılması (primer tümör immunosupresif maddeler üretir hipotezi), tümör yükünün azalması ile sistemik tedavinin etkinliğinin artırılması ve kemik iliğindeki kök hücrelerin primer tümöre göç ederek metastazı indüklemesinin önlemesi olarak sıralanabilir [6]. Bütün bunlara rağmen primer tümörden salgılanan anti-angiogenik faktörlerin azalması, cerrahi girişim ve anestezinin yaratacağı immunsupresyon da tedavinin başarısını azaltabilecek etkenler olarak ortaya atılmıştır [7].

Metastatik hastalıkta primer tümör cerrahisinin etkinliği başlangıçta retrospektif ve kısıtlı hasta sayısı içeren çalışmalarla araştırılmıştır [8-13]. Pek çok çalışmada cerrahi girişim yapılan hastalarda sağkalım avantajı sağlandığı ortaya çıkmıştır. Tümörsüz cerrahi sınır elde edilmesi, oligometastatik hastalık olması ve viseral organ metastazından çok kemik metastazlı hastalara yapılıyor olması; sağkalımı olumlu etkileyen faktörler olarak karşımıza çıkmıştır [8-13]. Fields ve ark.'nın çalışmasında sadece kemik metastazı olan hastaların hem cerrahi hem de sistemik tedavi kollarında daha uzun sağkalım saptanmıştır [14]. Harris ve ark. yalnızca kemoterapi alan ve cerrahi sonrası kemoterapi ile tedaviye devam edilen hastaların karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizini sundular [15]. Toplam 28693 hastanın yer aldığı bu değerlendirmede, 3 yıllık sağkalım cerrahi kolunda %40, kemoterapi kolunda ise %22 olarak bulundu ($p<0.001$, %95CI:2.08-2.6). Altgrup analizlerinde ise cerrahinin özellikle ufak primer tümörü olan, medikal problemleri ve metastatik yükü az olan hastalarda daha başarılı olduğu bulunmuştur. Cerrahi girişim uygulanan grupta hastaların %63'ünde sadece bir lokalizasyonda metastazı olduğu ve sadece kemik metastazı olan hastaların daha fazla olduğu görülmektedir [15].

Petrelli ve ark.'nın meta-analizine ise kemoterapiden sonra cerrahi uygulanan ve sadece kemoterapi alan hastaların karşılaştırıldığı 15 çalışma dahil edilmiştir [16]. Cerrahi kolunda sağkalım avantajı görülürken (HR:0.69 (%95CI: 0.63-0.77); genç, üçlü negatif, oligometastatik, kemik metastazı olan ve sağlam cerrahi sınırların sağlandığı hastalar cerrahi tedaviden en fazla fayda gören grup olarak bulunmuştur [16]. Yapılan çalışmalarda meme ve aksillaya uygulanan cerrahi girişim tartışma konusu olsa da cerrahi sınırların negatif olması konusunda görüş birliği vardır. Total mastektominin meme koruyucu cerrahiye üstünlüğünün olmadığı, aksiller girişimin gerekli olduğu, aksiller diseksiyon ya da sentinel lenf nodülü biyopsisinin yapılabileceği belirtilmektedir [17].

Hasta alım kriterleri, cerrahi girişim uygulanan hasta oranlarındaki farklılıklar, metastatik olduğu sonradan anlaşılan hastaların çalışmalara dahil edilmesi, negatif cerrahi sınır sağlanamayan hastalarda sağkalım avantajı gösterilememesi ve cerrahi kolundaki hastaların daha genç, daha iyi performansla sahip, tümör yükü ve viseral metastazı daha az olan hastalardan oluşması retrospektif çalışmalara itiraz edilmesine neden olmaktadır. Ortaya çıkan soru işaretlerinin yanıtlanabilmesi için randomize kontrollü çalışmalar planlanmış olup, ilk sonuçlanan çalışma Hindistan'dan Badwe ve ark.' tarafından

yayınlanmıştır [18]. Bu çalışmada hastalar antrasiklin bazlı 6 kür sistemik tedaviden sonra cerrahi ve gözlem koluna randomize edilmişlerdir. Ortalama sağkalım süreleri cerrahi kolunda 18,8 ay, gözlem kolunda ise 20.5 ay olarak bulunmuştur. Yazarlar kemoterapiye yanıt alınmış hastalarda metastaz bölgesi ve sayısına bakılmaksızın lokal/bölgesel tedavinin sağkalıma katkısının olmadığını bildirmişlerdir [18]. Bu çalışmada cerrahi kolunda ve HER-2 (+) hastaların hiçbirine hedefe yönelik tedavi uygulanmamıştır. Sistemik tedavi kolundaki hastaların %10'una palyatif cerrahi uygulanmış, cerrahi kolunda lokal/bölgesel hastalıksız sağkalım daha uzun bulunmuştur. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group tarafından planlanan POSYITIVE çalışması erken dönem sonuçlarında sistemik tedavi lehine istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sağkalım farkı nedeniyle kapatılmıştır [19]. Bu çalışmanın yalnızca 90 hasta içerdiği ve lokal/bölgesel cerrahi tedavi lehine sağkalım farklarının 2-3 yıldan sonra gözlendiğinin unutulmaması gerekir.

Metastatik hastalıkta primer tümörün cerrahi tedvisi ile ilgili literatüre ışık tutan en önemli çalışmalardan biri ülkemizde gerçekleştirilmiştir [20]. MF07-01 isimli çalışmada de Novo Evre IV meme kanserli hastalar cerrahi + sistemik tedavi ile sistemik tedavi kollarına randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada soliter kemik metastazı olan grupta ve sadece kemik metastazı olan olgularda primer cerrahi tedavinin sağkalım avantajı sağladığı görülmüştür [20]. Uzun dönem takip sonuçları incelendiğinde ise 5. yıl sonunda cerrahi kolundaki hastaların %41,6'sı hayatta iken, sistemik tedavi kolundaki hastaların %24,4'ü hayatta olduğu görülmüştür ($p=0.005$). Lokal/bölgesel hastalığın progresyon ya da nüks oranları cerrahi kolunda %1, sistemik tedavi kolunda %11 olarak gerçekleşmiştir ($p=0.001$). Gruplar arasında erken dönem (ilk 30 gün) mortalitesinde fark saptanmazken, cerrahi tedavinin sistemik tedaviye başlama zamanını geçiktirmediği görülmüştür. Bu çalışmadaki sağkalım farkının anti-HER-2 tedaviye bağlı olduğu eleştirileri yapılsa da HER-2 negatif olan hastalar arasında da sağkalım farkı olduğu bulunmuştur.

Bu konuda halen devam eden iki randomize kontrollü klinik çalışma bulunmaktadır. Japon (PRIM-BC çalışması) ve ABD/Kanada (ECOG EA 2108) çalışmalarında hastalar sistemik kemoterapi sonrası cerrahi ve sistemik tedavi kollarına randomize edilmektedir. TBCRC 013 çalışması da tedaviye indüksiyon tedavisi ile başlanılan ve sonuçları beklenen diğer bir çalışmadır [21].

Metastatik hastalıkta yapılan ve lokal/bölgesel cerrahi girişimin etkinliğini göstermeye çalışan araştırmalar da meme kanserinin heterojen ve kompleks bir hastalık olduğunu göstermektedir. Yaygın visceral organ metastazı olup, üçlü negatif altgruptaki hastaların primer lokal/bölgesel cerrahi tedaviden fayda görme şansının fazla olmadığı düşünülebilir. Bu hastalarda tedaviye sistemik tedavi ile başlamak mantıklı bir yaklaşımdır. Ama primer lokal/bölgesel cerrahi tedaviden fayda görece moleküler alttiplerin varlığını kabul etmek gerekir. Bu hastalarda tedaviye cerrahi tedavi ile başlamak sağkalımı artırabilir.

KAYNAKLAR

1. De Santis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. *Breast cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin: 2019.*
2. Noone AMHN, Krapcho M, Miller D, et al. editors. *SEER Cancer statistics review, 1975–2015: National Cancer Institute; 2018.*
3. Howlander NNA, Krapcho M. *SEER Fast Stats, 1975-2014. Stage Distrib. 2018: 2005–14.*
4. Hellman S. *Natural history of small breast cancers. J Clin Oncol. 1994; 12:2229-34.*
5. Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. *Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. J Clin Oncol 2004; 22:3302–3308.*
6. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. *International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? J Natl Cancer Inst. 2010; 102:456-63.*
7. Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, et al. *Hypothesis: Induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. Breast Cancer Res 2004; 6: 372-4.*
8. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. *Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. Ann Surg Oncol. 2007; 14:2187-94.*
9. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. *Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Ann Surg Oncol. 2006; 13:776-82.*
10. Pérez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, et al. *Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? Breast. 2011; 20:548-54.*

11. Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, et al. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J Surg Res* 2010; 161:83–88.
12. Pathy NB, Verkooijen HM, Taib NA, et al. Impact of breast surgery on survival in women presenting with metastatic breast cancer. *Br J Surg* 2011; 98:1566–1572.
13. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115:7–12.
14. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3345-3351.
15. Harris E, Mitchel B, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2828-2834.
16. Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol.* 2012; 29:3282-90.
17. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24; 2743-2749.
18. Badwe RA, Parmar V, Hawaldar R, et al. Surgical removal of primary tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: a randomized controlled trial. *Cancer Res* 2013;73: 24-29.
19. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTTIVE Trial. *Ann Surg.* 2018 Apr 24. doi: 10.1097/SLA.0000000000002771. [Epub ahead of print]
20. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25:3141-3149.
21. King TA, Lyman J, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract 1006. Presented at Chicago Illinois, 4 June 2016.

5.2.3.2. Meme Kanseriinde Sistemik Tedavi

Meme kanserinde uygulanan sistemik tedaviler; kemoterapi, endokrin tedavi ve hedefe yönelik biyolojik tedavilerdir. Sistemik tedavinin amacı; hastanın kliniko-patolojik

özellikleri göz önünde bulundurularak tümörün lokal, bölgesel ve/veya sistemik nüksünü azaltmak, hastaların yaşam süresini uzatmak, metastatik hastalarda ise hastalığın progresyonunu önlemek, yaşam süresini ve kalitesini artırmaktır.

Duktal karsinoma in situ'nun (DKİS) sistemik tedavisinde kemoterapinin yeri yoktur. Cerrahi tedaviyi takiben östrojen reseptörü (ÖR) pozitif hastalarda 5 yıl süre ile endokrin tedavi verilir. Bu amaçla; pre-menopozal hastalarda tamoksifen, post-menopozal hastalarda tamoksifen ya da aromataz inhibitörleri (anastrozol, exemestan) önerilir [1-3]. HER-2 reseptörü pozitiflik oranı invaziv meme kanserine göre daha yüksek olmasına rağmen HER-2 reseptörü antagonistlerinin DKİS'de kullanımını destekleyen veri yoktur [4].

Erken Evre (Evre I, IIA) Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Hormon reseptörü (ÖR, PR) pozitif, HER-2 negatif Meme Kanseri

Tümör çapı 5mm'den küçük olan tümörlerde (T1a) adjuvan endokrin tedavi yeterlidir. Lenf nodülü tutulumu olmayan ve >5mm tümörü olan hastalarda tümörün genetik özelliklerine göre 10 yıl içerisinde sistemik metastaz riski [Oncotype-Dx Rekürrens Skoru (RS) gibi] hesaplanır [5]. Bu testlerin yapılamadığı durumlarda hastanın ve tümörün prognostik ve prediktif özelliklerine göre multidisipliner tümör konseyinde yapılan değerlendirmede tedavi kararı verilir. Tümör boyutundan bağımsız olarak patolojik lenf nodülü tutulumu olan hastalarda adjuvan kemoterapinin dahil edildiği sistemik tedavi önerilir. Ancak pN1 olan hastalardan seçilmiş bir grupta da Oncotype Dx-21 gen rekürrens skoruna (RS) göre tedavi kararı verilebilir. Pre-menopozal ve <40 yaş hastalarda kemoterapi ile birlikte eş zamanlı medikal ovaryan ablasyon (GnRh analogu) uygulanabilir. Kemoterapi tamamlandıktan sonra pre-menopozal hastalarda tamoksifen ± GnRh analogu, post-menopozal hastalarda tek başına aromataz enzimi inhibitörü veya tamoksifen sonrası aromataz enzimi inhibitörü ile tedaviye eklenir.

Endokrin Tedavi

Hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda endokrin tedavi planlanırken en önemli faktör hastanın menopoz durumudur. Adjuvan kemoterapi planlanan hastalarda endokrin tedavi kemoterapiden sonra uygulanır, ancak radyoterapi planlanan hastalarda radyoterapiyle birlikte uygulanabilir.

Tamoksifen selektif östrojen reseptör modölatörü (SERM) olup, pre-menopozal ve post-menopozal hastalarda kullanılabilir. Tamoksifenin kullanım süresi rekürrens riskine göre pre-menopozal hastalarda 5 veya 10 yıl olabilir [6-8]. Tamoksifen kullanımına bağılı olarak, sıcak basması, vajinal akıntı, seksüel disfonksiyon, menstrüel düzensizlik görülebilir, derin ven trombozu, pulmoner emboli, kilo alma, glukom ve endometrial kanser (3-4/10.000) riski artabilir [9,10].

Aromataz inhibitörleri (AI) (anastrozol, letrozol, exemestan) post-menopozal hastalarda kullanılan endokrin tedavi ajanlarıdır. Rekürrens risk durumuna göre 5-10 yıl kullanılabilir, yine 2-3 yıl Tamoksifen sonrası aromataz inhibitörlerine geçilip total endokrin tedavi süresi 5 veya 10 yıl olacak şekilde düzenlenebilir. Artralji, miyalji, osteopeni/osteoporoz ve kolesterol yüksekliği olası yan etkilerdir.

Sistemik Kemoterapi

Bugün sistemik tedavi için antrasiklin ve/veya taksan içeren çoklu rejimler tercih edilmektedir [11]. Antrasiklin verilmeden önce ekokardiyografi yapılarak kalbin fonksiyonları ve ejeksiyon fraksiyonu ölçülmelidir [12]. Adjuvan kemoterapiye ameliyattan 4-8 hafta sonra başlanması önerilir. Tedaviye daha geç başlanması sağkalım oranını azaltmaktadır [13]. En sık kullanılan rejimler; doksorubisin/siklofosfamid (AC), dosetaksel/siklofosfamid (TC), AC sonrası taksan (docetaksel veya paklitaksel), daha az sıklıkta siklofosfamid/metotreksat/5-florourasil (CMF)'dir.

HER-2 pozitif Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Meme kanseri tanısı alan hastaların %15-20'sinde HER-2 reseptörü ekspresyonunda artış görülmektedir [14]. Trastuzumab, HER-2 reseptörünün ekstraselüller komponentine bağlanarak etki gösteren monoklonal antikor olup, en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir. Bazal ekokardiyografi ile kalbin fonksiyonları (ejeksiyon fraksiyonu) üç ayda bir takip edilir.

HER-2 pozitif meme kanserinde lenf nodülü pozitif veya tümör boyutu >1 cm olan tüm hastalarda adjuvan trastuzumab ve kemoterapi önerilmektedir. Lenf nodülü negatif ve/veya tümör boyutu ≤1 cm olan hastalarda tedaviye diğer risk faktörleri birlikte

değerlendirilerek karar verilir. Trastuzumab, taksanla, endokrin tedavi ve radyoterapi ile eşzamanlı olarak verilebilir, ancak antrasiklin ile birlikte verilmemelidir.

Hormon Reseptörü (HR) negatif, HER-2 negatif Meme Kanseri (triple veya üçlü negatif meme kanseri)

Bu moleküler alttıpe sahip hastalarda adjuvan kemoterapi standart bir tedavidir. Tümör çapının <0,5 cm olması ve aksillanın negatif olduğu hastalarda da adjuvan sistemik tedavi önerilmemektedir [15]. Tümör çapı <0,5 cm olup, aksillada mikrometastaz var ise (pN1mik) kemoterapi düşünülebileceği belirtilmektedir (15).

Preoperatif Sistemik (Neo-adjuvan) Tedavi

Yeni ve etkin kemoterapötik ilaçlar sayesinde kemoterapiye tam cevabın %50'nin üzerine çıkması, hedefe yönelik tedavilerin üçlü negatif meme kanseri dışında hastaların yaklaşık %90'ında etkin olarak kullanılabilmesi erken evre meme kanserinde de neo-adjuvan kemoterapinin kullanılmasını gündeme getirmiştir.

Neo-adjuvan sistemik tedavinin amaçları;

- 1.'İn vivo' olarak uygulanan tedavinin tümöre etkisini değerlendirmek,
- 2.Dolaşımda bulunabilecek tümör hücrelerini (Circulating Tumor Cells) yoketmek,
- 2.Hastalığın evresini küçültmek ('down-staging'),
- 3.In-operabl vakalarda primer tümör ve metastazlarını küçültmek operabiliteyi sağlamak,
- 4.Tümör/meme oranı büyük olan hastalarda tümörü küçültmek meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak,
- 5.Tanı sırasında aksillası pozitif olan hastalarda aksillayı negatif hale getirerek, aksiller disseksiyondan kaçınılmasını sağlamak olarak sıralanabilir [16].

Neo-adjuvan sistemik tedavi, lokal ileri meme kanserinde (LİMK; Evre IIB ve III) standart bir tedavi olarak önerilmektedir.

Hormon reseptörü (HR) pozitif ve lüminal A moleküler alt tip'e sahip olan hastalarda neo-adjuvan sistemik tedaviye tam cevap oranı düşük olduğu için (%10-15), tanı sonrası

tedaviye cerrahi ile başlanabilir. HER-2 reseptörü pozitif olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi ile birlikte trastuzumab (\pm pertuzumab) verilir. Özellikle ileri yaşta ve komorbid hastalığı olanlarda HR güçlü pozitif, HG ve Ki67 düşük ($<20\%$), HER-2 negatif ise neoadjuvan tedavi olarak en az 4 ay, tercihen 6 ay süre ile endokrin tedavi düşünülebilir. Diğer hastalarda, antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonlara ek olarak HER-2 pozitifliğinde tedaviye trastuzumab \pm pertuzumab eklenmelidir.

Evre 4 (metastatik) Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Sistemik metastazı olan hastalarda metastazın yeri, tümörün özellikleri, hastanın performansı, birlikte olan hastalıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği vs.) ve daha önce uygulanan tedaviler paliyatif tedavi kararını etkileyen faktörlerdir.

Metastazdan yapılan biyopsilerde hastaların yaklaşık 20% 'sinde primer tümörün reseptörlerinden farklı HR ve/veya HER-2 reseptör durumu ile karşılaşılabilir. Bu nedenle, lokal veya sistemik nüksü olan hastalarda tümörden biyopsiler alarak primer tümörün reseptörleri ile karşılaştırılmalı ve ona göre bir tedavi kararı verilmelidir [7,8].

Metastatik meme kanserinin sistemik tedavisinde kemoterapi (antrasiklin, taksan, kapesitabin, gemsitabin, vinorelbin vb) daha çok toksisiteyi de azaltmak adına monoterapi olarak tercih edilir. HER-2 pozitif hastalarda anti-HER2 ilaçlar eklenirken, ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır. Yine, adjuvan kemoterapi sırasında kümülatif doz etkisi (kardiyotoksikite açısından total doz $350-400 \text{ mg/m}^2$ 'yi geçmemelidir) nedeniyle antrasiklin almış olan hastalarda ilk tercih antrasiklin olmamalıdır.

HR pozitif /HER-2 reseptörü negatif hastalıkta hızlı progresyon, semptomatik hastalık ya da metastaza bağlı viseral kriz yokluğunda endokrin tedavi tercih edilmelidir. HR pozitif hastalarda tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin yanısıra hücre siklusu üzerinde etkin olan siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri (CDK 4/6 inhibitörleri) de kullanılmaktadır. Palbociclib, ribociclib, abemaciclib CDK 4/6 inhibitörleri olup, standart endokrin tedaviyle birlikte kullanımlarının etkili olduğu gösterilmiştir [19-24].

Tablo 4. Hormon Reseptörü Pozitif Metastatik Hastalıkta Endokrin Tedavi Seçenekleri

| | |
|-------------|---|
| Letrozol | Letrozol+palbosiklib/ribosiklib(CDK4/6inhibitörü) |
| Anastrozol | Fulvestrant + palbosiklib/ribosiklib |
| Tamoksifen | Fulvestrant +anastrozol |
| Fulvestrant | |

HER-2 reseptörü pozitif hastalıkta; anti HER-2 ilaçlara ek olarak kemoterapi ya da HR pozitif hastalarda endokrin tedavi eklenir. Anti-HER2 ilaçlar; trastuzumab, pertuzumab, lapatinib ve bir sitotoksik ajanla monoklonal antikör konjugatı olan TDM1’dir.

Üçlü negatif (HR ve HER-2 reseptörü negatif) hastalıkta kemoterapi en önemli tedavi seçeneğidir. Seçilmiş hastalarda kemoterapiye immünoterapi eklenmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [25-26]. BRCA mutasyonu olan hastalar genellikle üçlü negatif bir moleküler yapıya sahip olup, bunlarda PARP inhibitörlerinin etkili olabileceği gösterilmiştir [25-26].

Kemik Metastazı olan hastalarda osteoklast inhibitörleri

Osteoklast inhibitörleri meme kanseri tanısı konulan hastalarda kemik metastazlarının tedavisinde ve bunlara bağlı komplikasyonların önlenmesinde kullanılmaktadır [27-28]. Bu hastalarda sistemik tedaviye denosumab (RANKL inhibitörü) ya da bisfosfonatlar (zoledronik asit, ibandronik asit, klodronik asit) eklenmektedir. Bisfosfonatların esas etki mekanizması osteoklastların apoptozise uğratılması ve aktivitelerinin inhibe edilmesidir. Bu sayede kemiklerden kalsiyum salıverilmesini inhibe ederek kemik rezorbsiyonunu önlemektedir Bisfosfonatların kullanan hastalarda kemiklerde meydana gelebilecek patolojik kırık ve omuriliğe basının daha az olduğu, kemiklere daha az radyoterapi veya cerrahi girişim gerektiği gösterilmiştir. Hastalar bu ilaçların komplikasyonları olan mandibula nekrozu ve böbrek yetmezliği açısından takip edilmelidirler. Bisfosfonatlar kullanılırken invaziv diş tedavisinden (implant vs.) kaçınılması önerilmektedir [27-28].

KAYNAKLAR

1. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(6):478-488.
2. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10021): 866-873.
3. Margolese RG, Cecchini RS, Julin TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387(10021): 849-856.
4. Kuerer HM, Buzdar AU, Mittendorf EA, et al. Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2011; 117(1): 39-47.
5. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. *J Clin Oncol* 2016; 34(19): 2303-2311.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
7. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9869): 805-816.
8. Francis PA. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436-446.
9. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22):1652-1662.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Davies C, Godwin J, Gray R, et al, Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of

- adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378 (9793): 771-784.
11. Early_Breast_Cancer_Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
 12. Jones SE, Savin MA; Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(34): 5381-5387.
 13. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, et al. Effect of Surgery Type on Time to Adjuvant Chemotherapy and Impact of Delay on Breast Cancer Survival: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(10):3240-3249.
 14. Noone AM, Crnin KA, Altekruse SF, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26(4):632-641.
 15. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
 16. Park YH, Kim ST, Cho EY, et al. A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (< or = 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast Cancer Res Trea* 2010; 119:653–661.
 17. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, et al. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010; 15(11):1164-1168.
 18. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29(8):1634-1657.
 19. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(20):1925-1936.
 20. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29(7): 1541-1547.
 21. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(32):3638-3646.

22. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 17(4):425-439.
23. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25):2875-2884.
24. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36(24):2465-2472.
25. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(4):558-566.
26. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol* 2018; 29(9):1939-1947.
27. Wong MH, Stockler MR, Pavlakakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD003474.
28. Lipton A, Theriault RL, Hortobayi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88:1082-1090.

5.2.3.3. Meme Kanseri Tedavisinde Radyoterapi

Duktal Karsinoma İn situ (DKİS) Tedavisinde Radyoterapi

Duktal Karsinoma in situ (DKİS) tedavisinde amaç invaziv meme kanseri riskini ortadan kaldırmaktır. Geçmişte mastektomi standart bir yaklaşım iken, bugün hastaların çok önemli bir kısmında meme koruyucu tedavi mastektominin yerini almıştır. Meme koruyucu tedavi tümörün cerrahi sınır negatif olacak şekilde çıkarılmasını takiben tüm memenin radyoterapisidir (TMRT). Günümüzde multisentrik hastalık, büyük tümör-küçük meme,

mamografide yaygın mikrokalsifikasyon varlığı veya hastanın TMRT almasına engel olacak durum söz konusu olduğunda veya meme koruyucu cerrahi (MKC) + TMRT sonrası aynı memede nüks ortaya çıkması durumunda mastektomi önerilmektedir. Mastektomi sonrası cerrahi sınırlar negatifse adjuvan RT endikasyonu bulunmamaktadır.

MKC uygulanan olgularda TMRT’inde amaç memede kalabilecek mikroskopik odakların yokedilmesidir. MKC sonrası RT uygulanmayan hastalarda nüks riski %28 iken, RT uygulananlarda %13 olarak bulunmuştur [1]. Benzer şekilde MKC sonrası hormon reseptörleri pozitif olgularda sadece adjuvan tamoksifen ile uzun dönemde nüks riski %24, MKC+TMRT+tamoksifen ile %9,7 olarak bildirilmiştir [2].

MKC sonrası düşük grad, küçük tümör ve yeterli cerrahi sınır gibi olumlu prognostik faktörler varlığında dahi sadece MKC ile lokal nüks oranı %10’un üzerine çıkmaktadır. Bir prospektif faz II çalışma olan ECOG-ACRIN E5194 çalışmasında sadece MKC yapılan ve 12 yıl izlenen hastaların lokal nüks oranları; tümör çapı <2.5 cm, düşük-orta grad ve cerrahi sınırı negatif olanlarda %14.4, yüksek grad varlığında %24.6 olarak bildirilmiştir [3]. Son yıllarda klinik prognostik faktörlerin yanısıra moleküler ve genetik faktörler ışığında DKİS tedavisinin planlanması için çalışmalar sürdürülmektedir. Ancak halen günümüzde MKC yapılan tüm olgularda adjuvan TMRT standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu hastalara tüm memeye konvansiyonel fraksiyonlarda 45-50 Gy radyoterapi (RT) uygulanmaktadır. Tümör yatağına ek doz uygulaması ise halen tartışmalıdır.

Erken Evre İnvaziv Meme Kanseriinde Radyoterapi

Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) sonrası Tüm meme Radyoterapisi

İnvaziv meme kanseri tanısı konulan ve MKC yapılan hastalara standart olarak adjuvan radyoterapi yapılması önerilmektedir. Böylece cerrahi sonrası geride kalabilecek tümör hücrelerinin yokedilmesi, hastalığın tekrarlama riskinin azaltılması ve sağkalım oranının yükseltilmesi hedeflenmektedir. Yalnız MKC ile MKC sonrası TMRT’yi karşılaştıran prospektif randomize klinik çalışmalarda, TMRT’nin lokal-bölgesel nüks ve meme kanserine bağlı ölüm oranlarını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir [4, 5].

Standart olarak TMRT; günlük 1.8-2 Gy fraksiyon dozunda, haftada 5 gün olmak üzere 5 haftada 45-50 Gy uygulanır. Buna konvansiyonel fraksiyonizasyon adı verilir. Diğer tedavi seçeneği ise ‘‘hipofraksiyone’’ radyoterapi (HFRT) şemasıdır. Günümüzde HFRT’de kullanılan şema 2.66-2.67 Gy fraksiyone dozda 3-3.5 haftada tamamlanan 40-42.5 Gy

toplam dozdur. HFRT, kısa sürede tamamlanması ve özellikle akut toksisite oranının düşük olması nedeniyle tercih edilmektedir [6]. HFRT'yi konvansiyonel RT ile karşılaştıran faz III randomize klinik çalışmaların meta-analizinde HFRT ortalama güvenli bulunmuştur [7]. Ancak <40 yaş, neo-adjuvan kemoterapi (KT) uygulanan ve lenfatik ışınlama gereksinimi olan olgularda HFRT için henüz yeterli veri yoktur.

TMRT'ı sonrası tümör yatağına uygulanan ek doz RT (boost) ile nüks riski ve dolayısıyla takip eden mastektomi oranı azalır, ancak bunun genel sağkalıma (GS) katkısı yoktur. Tümör yatağına uygulanan ek doz radyoterapi ile lokal nükste en belirgin azalma yeterli cerrahi sınırı olan, yüksek gradlı ve ≤ 50 yaş olgularda gösterilmiştir [8]. Cerrahi sınır pozitifliği tümör yatağına ek doz uygulansa da yüksek lokal nüks ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MKC de cerrahi sınır negatifliği sağlanamıyorsa mastektomi yapılması önerilir.

Tümör yatağına ek doz radyoterapi 1-2 cm emniyet sınırı verilerek 2 Gy fraksiyon dozunda 10-16 Gy doz olarak uygulanır. Günlük dozun 2.5 Gy tutulması durumunda toplam doz genel olarak 10 Gy (4x2.5 Gy) kadardır.

Parsiyel Meme Radyoterapisi (PMRT)

Erken evre invaziv meme kanseri tedavisinde lokal nükslerin 2/3'ü primer tümörün çıkarıldığı kavitesinin çevresinde (gerçek nüks), 1/3'ünü ise diğer kadrantlarda (yeni primer tümör) ortaya çıkmaktadır [9]. Prospektif klinik çalışmaların uzun dönem sonuçlarında gözlenen bu gerçek PMRT kavramının ortaya çıkmasına ve uygulanmasına neden olmuştur. PMRT'de yalnızca tümör yatağına radyoterapi (boost) belirli bir emniyet sınırı ile, TMRT'a göre daha küçük alanlardan ve daha yüksek fraksiyon dozunda uygulanır. Bu yöntemde hasta seçimi çok önemli olup, sadece rekürrens riski düşük hastalarda önerilmektedir [10]. ASTRO (American Society of Radiation Oncology) önerilerine göre PMRT yalnızca aşağıda verilen tüm özellikleri birlikte taşıyan olgulara önerilmektedir: ≥ 50 yaş, BRCA mutasyonu olmayan, çapı küçük (≤ 2 cm), ER pozitif, lenf nodülü (LN) metastazı ve lenfovasküler damar invazyonu (LVI) olmayan, cerrahi sınırları negatif (≥ 2 mm), unifokal tümörü olan ve neoadjuvan KT (NAKT) almayanlar [11].

PMRT, interstisyel brakiterapi (BRT), intrakaviter BRT, intraoperatif RT (IORT), 3-boyutlu konformal RT (3BKRT) ve yoğunluk ayarlı RT (YART) gibi farklı tekniklerle uygulanabilir. Bu tedavide toplam tedavi süresi genelde 1-3 hafta arasındadır. IORT uygulamalarında cerrahi girişim sırasında ameliyathaneye monte RT cihazı ile tek

fraksiyonda elektron demetleri veya düşük enerjili X ışınları ile 20-21 Gy doz uygulanmaktadır.

Lokal ileri evre meme kanserinde Radyoterapi

Mastektomi Sonrası Adjuvan Radyoterapi

Mastektomi sonrası T3-T4 tümör, >3 LN metastazı varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, deri-fasya tutulumu olması durumunda adjuvan RT rutin olarak önerilmektedir [12-13]. Ancak T1-2 tümör olup 1-3 LN metastazı varlığında adjuvan RT gereksinimi özellikle tedaviye bağlı yan etki riski nedeni ile halen tartışılmaktadır. Faz III çalışmalarda bu grup hastalarda adjuvan RT ile lokal-bölgesel kontrol ve sağkalımda anlamlı artış gösterilmiştir [14-16]. “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) rehber kılavuzunda 1-3 LN metastazı varlığında RT kanıt düzeyi yüksek olarak önerilmektedir [17]. Saint Gallen konsensus kılavuzunda ise 1-3 LN metastazı varlığında üçlü negatif meme kanseri veya ALND yapılmamış olması gibi ek prognostik faktörlere bakılması benimsenmektedir [12].

Mastektomi sonrası RT’de göğüs duvarına yeterli ve homojen radyasyon dozu verilirken, başta kalp, akciğerler ve karşı meme olmak üzere çevredeki normal doku ve organlar korunmalıdır. Meme rekonstrüksiyonu yapılsın veya yapılmaz cilt ve göğüs duvarı hedef hacim olarak tanımlanır ve konvansiyonel fraksiyonlarda 45-50 Gy uygulanır.

Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT) sonrası Radyoterapi

NAKT sonrasında MKC yapılan olgularda TMRT esastır. Mastektomi yapılan olgularda radyoterapi kararı ise, rezidüel hastalığın boyutu ve KT öncesi klinik evreye göre verilir. Özellikle KT sonrası patoloji spesimeninde LN metastazı bulunması en önemli prognostik faktördür [18]. Benzer şekilde tanı sırasında Evre IIB ve III hastalık varlığında adjuvan PMRT ile hastalıksız sağkalımda anlamlı artış sağlanmaktadır [19].

Tanı sırasında lokal ileri meme kanseri (LİMK) tanısı konulan hastalarda neo-adjuvan kemoterapi sonrası patolojik tam yanıt edilse dahi sadece cerrahi ile nüksüz sağkalım oranı düşüktür. Amerikan Ulusal Kanser veri tabanında LİMK tanısı alan hastalarda adjuvan RT ile genel sağkalımda artış gösterilmiştir (20). Son Saint Gallen konsensus kılavuzunda Evre IIB (cT3N0M0) ve üçlü negatif hastalık varlığında kemoterapiye patolojik tam yanıt olsa dahi PMRT önerilmektedir [12].

Bölgesel Nodal Işınlama (BNI)

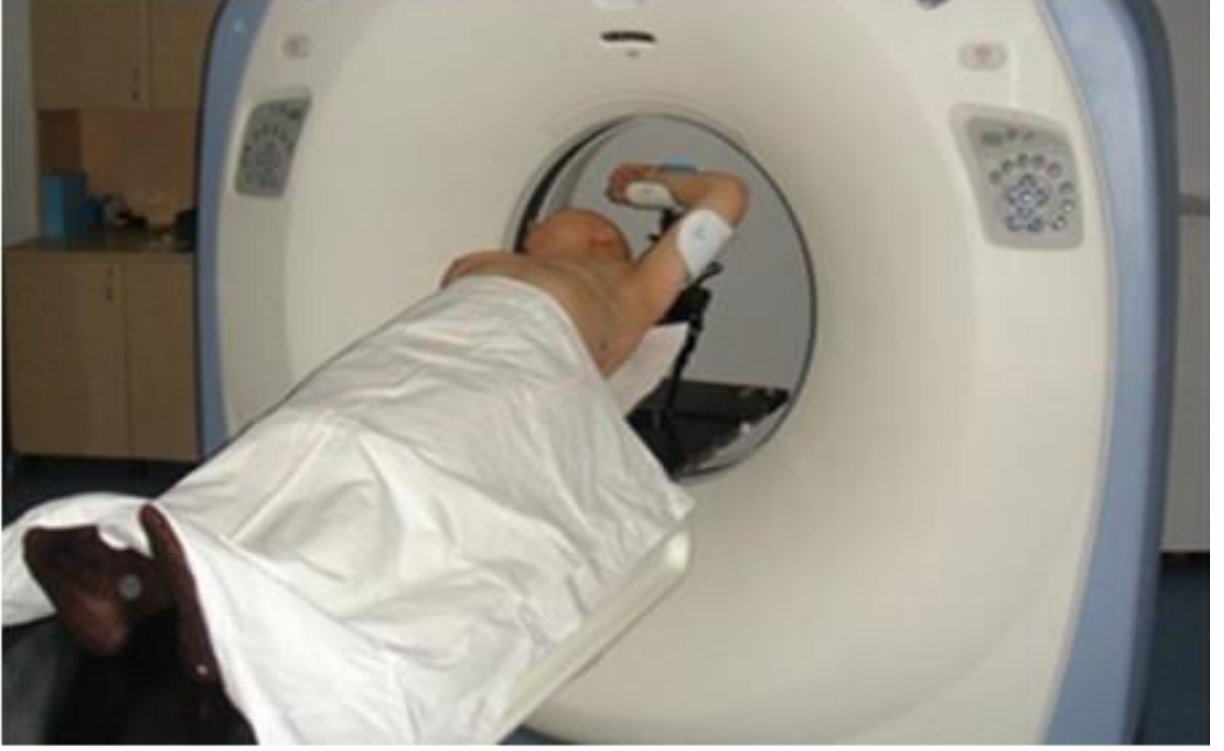
Klinik olarak aksillası negatif olan meme kanseri hastalarında aksillanın değerlendirilmesi için sentinel lenf nodülü biyopsisi (SLNB) standart bir yöntemdir. Sentinel lenf nodülünde metastaz saptanan olguların aksiller disseksiyon (ALND) ya da aksiller RT kollarına randomize edildiği ve 10 yıllık izlem yapılan AMAROS çalışmasında her iki tedavi kolu arasında nüks ve sağkalım farkı saptanmamıştır. Ancak lenfödem oranları ALND kolunda daha yüksek oranda bulunmuştur [21]. Günümüzde SLNB’de metastaz saptanan ve ALND yapılmayan tüm olgularda aksillaya lenfatik ışınlama rutin olarak önerilmektedir. ALND yapılan olgularda ise BNI konusunda görüş birliği yoktur. BNI kararı, ALND sonrası saptanan ek lenf nodülü metastazı varlığı, primer tümörün evresi, tümörde eşlik eden lenfovasküler invazyon, metastatik lenf nodülünde ekstrakapsüler invazyon varlığı, moleküler alt tip ve hasta yaşı gibi faktörlere bakılarak verilmektedir.

ALND yapılan olgularda; aksillada ≥ 4 LN metastazı varlığında TMRT veya göğüs duvarı radyoterapisine ek olarak rutin BNI önerilmektedir. BNI; infraklaviküler, supraklaviküler ve mammariya interna (MI) lenf nodüllerini içerir. ALND yapılmayan veya yetersiz yapılan (<10 LN çıkarılmış) ya da yaygın LN tutulumu olan olgularda ise tüm aksillanın ışınlanması gerekir. Radyasyon dozu konvansiyonel fraksiyonlarda 45-50 Gy kadardır. ALND sonrası 1-3 LN metastazı saptanması durumunda BNI’nin yapılıp yapılmaması tartışmalıdır. Bu konuda yapılan faz III çalışmalarda BNI ile lokal-bölgesel nüks riskinde azalma, hastalıksız sağ kalımda artma ve 15 yıllık takip sonrasında meme kanserinden ölüm oranında azalma gösterilmiştir [22-24]. Günümüzde 1-3 LN metastazı olan olgularda diğer yüksek risk faktörlerinin varlığında rutin olarak BNI yapılması önerilmektedir. Bu yüksek risk faktörleri: yüksek histolojik grad, T3-T4 tümör, hormon reseptör negatifliği, üçlü negatif veya HER-2 (+) moleküler alt tipler, lenfovasküler invazyon varlığı veya neoadjuvan kemoterapi sonrası aksillada rezidüel hastalık varlığı olarak sayılmaktadır [11-12, 25].

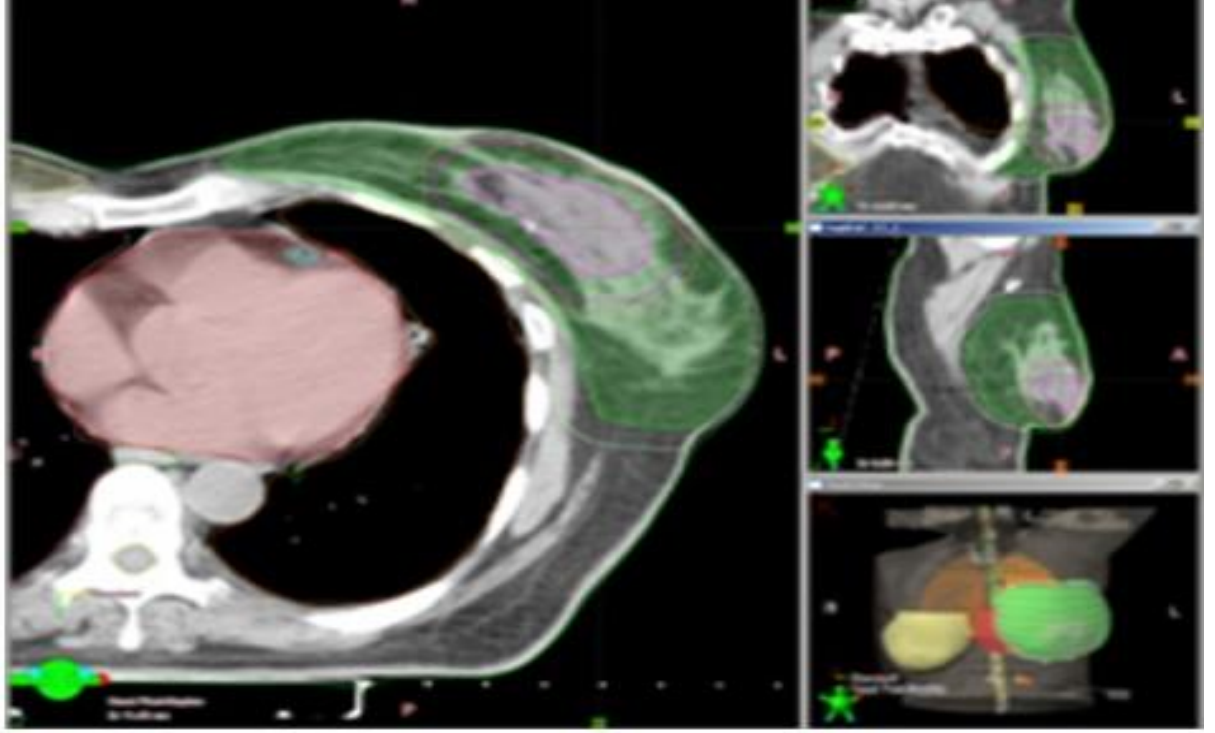
Teknik

Meme kanserli bir hastanın RT’si hastanın radyoterapi kliniğinde değerlendirilmesi ile başlar ve uygun immobilizasyon sonrası tedavi pozisyonunda bilgisayarlı tomografi (BT) ile devam eder (Şekil 1). Çekilen BT görüntüleri üzerinde hedef hacimler ve çevredeki

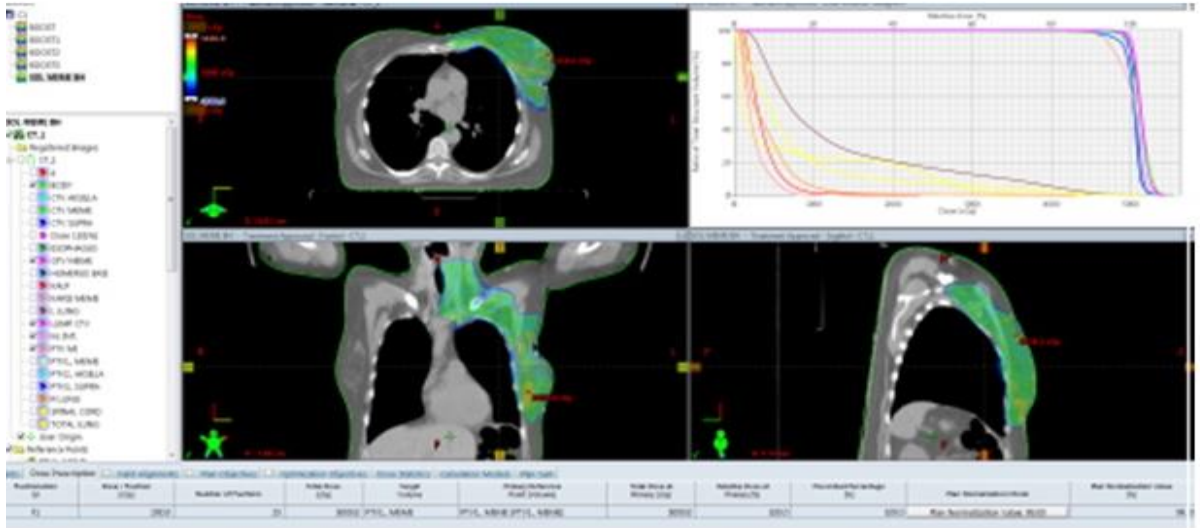
normal organların konturlanması yapılır (Şekil 2). Tedavi planlaması (Şekil 3) ve kalite kontrol çalışması sonrası hasta tedaviye alınır. Geçmişte RT uygulaması 2 boyutlu teknikle yapılırken bugün yeni radyoterapi cihazları ve planlama sistemlerinin geliştirilmesi ile hedef hacimlerde homojen ve yüksek radyasyon dozu uygulanırken çevredeki normal dokulara minimal radyasyon verilmesi mümkün olmaktadır.



Şekil 1. Radyoterapi Planlanan Hastada Bilgisayarlı Tomografi (BT) İle Simülasyon



Şekil 2. Hedef Hacim Ve Çevre Normal Doku Ve Organların Bilgisayarlı Tomografi (BT) Kesitleri Üzerinde Çizilmesi



Şekil 3. Tedavi Planlaması Ve Doz Volüm Histogramı

KAYNAKLAR

1. Correa C, McGale P, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;(41):162-177.
2. Kirsty E. Stuart, Nehmat Houssami and John Boyages. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer.* 2015; 15: 890.
3. Solin LJ, Gray R, Hughes LL et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3938-44.
4. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-2106.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716.
6. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2018; 8:145-152.
7. Andrade TRM, Fonseca MCM, Segreto HRC, et al. Meta-analysis of long-term efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer. *The Breast.* 2019;48:24-31.
8. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):47-56.
9. Mannino M, Yarnold J. Accelerated partial breast irradiation trials: diversity in rationale and design. *Radiother Oncol.* 2009;91(1):16-22.
10. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO)

- breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiother Oncol. 2010;94(3):264-273.*
11. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-79.
 12. Balica M, Thomssenb C, Würstlein R, et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2019; 14:103–110.
 13. Recht A, Comen EA., Fine R.E. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Practical Radiation Oncology.* 2016; 6: 219-34.
 14. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9165):1641-1648.
 15. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(2):116-126
 16. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337(14):949-955.
 17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3. 2019. NCCN.org
 18. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3960-3966.
 20. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4691-4699.
 21. Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(5):818-27.
 22. EJ Rutgers, M Donker, C Poncet, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial

(EORTC 10981/22023): 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas, Abstract GS4-01: DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-GS4-01 Published February 2019.

23. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):307-16.
24. Poortmans P, Collette S, Struikmans H et al. Fifteen-year results of the randomised EORTC trial 22922/10925 investigating internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node irradiation in stage I-III breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15 suppl (May 20, 2018) 504-504.
25. Dodwell D, Taylor C, McGale P, et al. Regional lymph node irradiation in early stage breast cancer: An EBCTCG meta-analysis of 13,000 women in 14 trials. Abstract GS4-02: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019;79(4 Suppl): Abstract nr GS4-02.
26. Budach W, Kammers K, Boelke E and Matuschek C. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2013

BÖLÜM 6

ULUSLARARASI ORGANİZASYONLAR VE FAALİYETLER

6.ULUSLARARASI ORGANİZASYONLAR VE FAALİYETLER

6.1.WHO- Dünya Sağlık Örgütü

Kanser küresel olarak dünyada ikinci en sık ölüm nedenidir. 2018 yılında yaklaşık 9,6 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır. Başka bir deyişle, dünyada her 6 ölümden biri kanser nedeniyle gerçekleşmiştir.

Bir başka açıdan bakıldığında kanser yükü küresel açıdan büyümeye devam etmektedir. Bireyler, aileler, topluluklar, sağlık sistemleri üzerinde çok büyük fiziksel, duygusal ve finansal baskılar yaratmaktadır.

DSÖ raporlarında ve toplantılarında ülkemizin kanser ile mücadelede gerek önleme gerekse erken tanı ve tedavi faaliyetlerinde iyi bir yerde olduğu açıkça belirtilmektedir. Ancak sağlık sistemleri ve toplum üzerine büyük baskısı ve etkileri olan bu hastalık ile mücadelede alınacak yollar ve iş birlikleri için Başkanlığımız tüm kararlılığı ile çalışmalarına devam etmektedir.

2011 Ekim ayında DSÖ başkanlığında 42 ülkeden 111 uzman ve yöneticinin yanı sıra iş birliği halinde olunan 7 organizasyonun katılımı ile İstanbul’da “Servikal Kanser Önleme Toplantısı” gerçekleştirilmiştir. Söz konusu toplantıda Bakanlığımızın konu bağlamında kat ettiği ilerleme ve iş birliğinden övgü ile bahsedilmiş, servikal kanser ile mücadelede gelecek dönem iş birliklerinin temelleri atılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan ve ülkelerin hükümetleri ile uluslararası bağımsız araştırma ajanslarının (ICNIRP/ İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Uluslararası Komisyonu, Uluslararası Telekomünikasyon Birliği (ITU). Uluslararası Elektroteknik Komisyon IEC) birlikte yürüttüğü “Uluslararası Elektromanyetik Alanlar” Projesine 2013 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı düzeyinde katılım sağlanmaktadır.

2018 yılında DSÖ ile iş birliği içerisinde başta kanser olmak üzere bulaşıcı olmayan hastalıkların mali yüklerini ve mücadelenin maliyet etkinliğini göstermek için Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Önleme ve Kontrol Yatırım Gerekçeleri raporu hazırlanmıştır.

6.2.IARC- International Agency for Research on Cancer

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, Mayıs 1965'te Federal Almanya Cumhuriyeti, Fransa, İtalya, Amerika ve İngiltere'nin destekleri ile 18. Dünya Sağlık Asamblesinde DSÖ'nün bir uzantısı olarak kurulmuştur. Ana Ofisi Fransa'nın Lyon şehrinde olan IARC'nin Türkiye de dâhil olmak üzere 27 üye ülkesi bulunmaktadır.

IARC'nin görevi; insanlarda görülen kanserlerin nedenlerini ve kanserojen mekanizmaların işleyişini tespit etmek, bu amaçla yapılan çalışmaları desteklemek ve organize etmek, kanserin kontrol altına alınması için bilimsel stratejiler geliştirmektir. Bu nedenle tam bağımsız bir kuruluş olarak hizmet eden IARC, hiçbir endüstriyel destek ya da ilişki içerisinde değildir. Üye ülkelerin destekleri ile küresel ölçekte her türlü kanser araştırmasını yürütür ve kamuoyunun ihtiyacı olan konularda en yüksek düzeyde bilimsel bilgilendirme yapar.

Bireylerin kendileri ve yakınlarındaki kanser riskini azaltmak, kanserden korunmak için yapabileceklerine odaklanmak üzere IARC tarafından ilk olarak 1987'de yayınlanan "Kansere Karşı Avrupa Kodu" revize edilerek 2014 yılında 4. versiyonu açıklanmıştır.

Avrupa genelinde daha sağlıklı yaşam ile kanserin önlenmesini hedef alan bu kodda kanser ile mücadelenin ana unsurunun kanserin önlenmesi ve sağlıklı yaşam stratejileri olduğu vurgulanmıştır. Kanser kodlarının her biri hakkında dünyadaki tüm araştırmaların sentezleri ile oluşturulan detaylı bilimsel raporlar da IARC tarafından düzenli olarak yayımlanmaktadır. (Bkz.Bölüm:3.2.8 "Kansere Karşı Avrupa Kodu" Avrupa Birliği 4. Kanserle Mücadele Kodunda 12 Madde.)

IARC ile yakın iş birliği halinde olan Daire Başkanlığımız, dünya gündemini meşgul eden kanserle ilişkili konularda bilimsel tartışmaları yakından takip ederek ve kendi bilim insanlarını da bu tartışmalar içinde aktif olarak görevlendirerek, karar aşamalarına katılım gösteren ender ülkelerden biridir. Ayrıca ülkemiz özelinde kanser ile ilgili olarak yapılması gerekenler dünyadaki en önemli bilimsel kurullar tarafından değerlendirilmekte ve aydınlatılmaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı ve IARC arasında hâlihazırda devam eden çalışmalar dışında güncel olarak tartışılan birçok

çevresel kanser etkeni ve beslenme gibi hususlarda da önümüzdeki yıllar için önem arz eden iş birliği ve çalışmalar yürütülmesi planlanmıştır.

6.2.1.IARC -Kanser Kayıtcılığı İçin Batı Asya, Orta Asya Ve Kuzey Afrika Bölgesel Merkezi IARC-İZMİR HUB

İzmir Kanser Kayıt Merkezi, Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu (DSÖ/IARC) tarafından başlatılan Kanser Kayıtcılığını Geliştirme Küresel Girişimi (GICR-Global Initiative for Cancer Registry Development) projesi çerçevesinde "IARC Bölge Merkezi-HUB" olarak belirlenmiş olup Batı /Orta Asya, Ortadoğu ve Kuzey Afrika'daki 30 ülkede kanser kayıtcılığının ve kanser kayıt merkezlerinin gelişiminde eğitim, teknik destek ve bilimsel danışmanlık sağlamak üzere görevlendirilmiştir.

İzmir Kanser Kayıt Merkezi'nin tarihi sürecine bakıldığında; 1992 yılında Türkiye'nin ilk toplum tabanlı kanser kayıt merkezi olarak kurulmuş olup, 2001 yılında ilk verisini yayınlamıştır. 9 Ekim 2013'te, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu ile Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu/Dünya Sağlık Teşkilatı (IARC/WHO) arasında imzalanan bir protokol ile Hindistan'da kurulan IARC Mumbai Hub'ın ardından, resmi olarak IARC'ın Bölgesel HUB'ı olmuştur.

HUB'ın amacı kanser kayıtcılığı yapan hub bölgesindeki ülkeler (**Kuzey Afrika:** Cezayir, Mısır, Libya, Fas, Güney Sudan, Sudan, Tunus, Batı Sahra. **Batı Asya:** Ermenistan, Azerbaycan, Bahreyn, Kıbrıs, Gürcistan, Irak, İsrail, Ürdün, Kuveyt, Lübnan, Umman, Katar, Suudi Arabistan, Filistin, Suriye, Türkiye, Birleşik Arap Emirlikleri, Yemen **Orta Asya:** Kazakistan, Kırgızistan, Tacikistan, Türkmenistan, Özbekistan) için problem çözücü merkez olmaktır. Bunun yanı sıra kanser kayıtcılığı ile ilgili destek, savunuculuk, danışmanlık, eğitim alanlarında da hizmet vermek, IARC ve hub ülkeleri arasındaki iletişimlerini sağlamaktır.

IARC İzmir HUB'ın danışmanlık etkinlikleri 2013 yılının Ekim ayında başlamış, temel ve ileri düzeyde olmak üzere 81 eğitim etkinliği düzenlenmiş, bu etkinliklerde IARC İzmir HUB bölgesinde 420 civarı kanser kayıt merkezi personeli ve yöneticisi eğitim almıştır. İzmir Kanser Kayıt Merkezi'ne yedi eğitim ziyareti yapılmıştır (KKTC, Birleşik Arap Emirlikleri, Azerbaycan, Kırgızistan, Ürdün, Filistin, Irak). İzmir HUB ekibi Hub bölgesinde temel ve ileri düzey eğitimler, kanser kayıt merkezlerine destek ve denetim

ziyaretleri, danışmanlık, teknik destek ve eğitim amacıyla birçok ziyarette bulunmuştur. KKTC, Fas, Filistin, Gürcistan, Kırgızistan, Lübnan, Mısır, Özbekistan, Irak, Suriye, Azerbaycan, Umman ve Tunus'a yapılan ziyaretlerle kanser kayıt merkezi kurma veya geliştirme konularında önerilerde bulunulmuştur.

6.3.Avrupa Birliği Bilimsel Komisyonu

Avrupa'da ölüm nedenleri arasında hızla artan kanser, yirmi birinci yüzyılın en büyük sorunlarından biri olarak görülmektedir. Kanser ile mücadelede küresel çalışmalar 1970'lerden beri devam etmektedir. Bu mücadelede tıbbi, teknolojik ve endüstriyel toplumlar arasında yoğun iş birliği vazgeçilmezdir. Kanser ile ilgili araştırmalar ve yenilikler günümüzde yüksek öncelikler arasındadır ve olmayı da sürdürecektir.

Dünya genelinde yürütülen kanserle ortak mücadele kapsamında Daire Başkanlığımızın da üyesi olduğu Avrupa Birliği Kanser Kontrolü Bilimsel Kurulu tarafından Haziran 2014 tarihinde bir rapor yayınlanarak ortak stratejiler belirlenmiştir.

3 Haziran 2014 tarihinde yayınlanan komisyon raporunda yer alan ve 2013 yılı itibariyle uygulanması hedeflenen stratejileri şu şekilde özetlemek mümkündür:

1. Raporda kansere karşı mücadelede iki önemli adım vurgulanmıştır: 1-Önleme, 2) Kanser Taramaları/Erken Tanı. Özellikle tütün ürünlerinin kullanımı, obezite, düşük meyve-sebze tüketimi, alkol tüketimi ve fiziksel inaktivite gibi nedenlerin kanser oluşumuna yol açan en önemli önlenabilir etmenler olduğunun belirtildiği raporda bu önlenabilir nedenlerle mücadelenin kanser oluşumunu %30 oranında engelleyeceği belirtilmiştir.
2. Erken tanı aşamasında özellikle meme, serviks ve kolorektal kanseri taramaları önemli yer tutmaktadır. Serviks kanseri taramalarında %100 kapsama oranına ulaşılması durumunda bu kansere bağlı beklenen yaşam yılı kaybında %94'ün üzerinde azalma olacağı belirtilmiştir.
3. Kanser taramalarının (meme, serviks ve kolorektal) üye ülkelerde yaygınlaşması ve beklenen oranlara gelmesi durumunda bu ülkelerde yıllık görülmekte olan yeni kanser tanısı sayısının yarı yarıya azalacağı belirtilmiştir. Bu nedenle de meme, kolorektal ve serviks kanseri taramalarında %100 kapsama oranına ulaşılmasının

hedeflenmesi, hedefe ulaşmada üye ülkelerin büyük medya kampanyalarını yürütmeyi de içerecek şekilde faaliyetlerde bulunması önerilmiştir.

4. HPV virüsü gibi birtakım kansere yol açan enfeksiyöz etmenlere karşı alınacak önlemlerin de kanserle etkin mücadele açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.
5. Tedavi edilemeyen- ileri evre kanser tanısı alan kişiler için ise hayat kalitesini artırmaya yönelik palyatif bakım servislerinin önemi vurgulanmıştır. Üye ülkelerin palyatif bakım hizmetleri açısından farklı aşamalarda olduğu, bu açıdan işbirliği içerisinde hareket ederek birbirlerine deneyimlerini aktarmaları halinde uluslararası ortak standartların yakalanabileceği belirtilmiştir.
6. Kanser alanında yapılan araştırmaların artırılması ve bu alanda özellikle uluslararası iş birliği alanlarının oluşturulması gerekmektedir.
7. Kanser ile mücadelede ülkelerin durum raporlarını oluşturmalarının hem ülke politikalarının belirlenmesinde hem de uluslararası değerlendirmeler yapılmasında oldukça önemli olduğundan kanser kayıtçılığının üye ülkelerde geliştirilmesi gerekmektedir.

6.4.UICC-Union for International Cancer Control

Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC); küresel ölçekte kanser yükünü azaltmak, kanser kontrolünün dünyanın sağlık ve kalkınma gündeminde bir öncelik olmaya devam etmesini sağlamak amacı ile 1933 yılında kurulmuştur. Ülkemiz 1969 yılından beri birliğin üyesidir. Birlik kanserle savaşan sivil toplum kuruluşları arasında dünyanın en büyüğü olup 170'ten fazla ülkede 2000'den fazla üyesi bulunmaktadır. Bu üyeler arasında dünyanın büyük kanser dernekleri, sağlık bakanlıkları, kanser enstitüleri, araştırma enstitüleri, tedavi merkezleri ve hasta grupları yer almaktadır. Uluslararası farklı sağlık kuruluşları (Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı-IARC, Uluslararası Kanser Tedavisi Aksiyon Programı-PACT) ile yakın iş birliği içerisinde çalışmaktadır. UICC aynı zamanda “Bulaşıcı Olmayan Hastalıklara Karşı Güç Birliği Platformu” nun kurucu üyelerinden olup grup, 173 ülkede 1150 kuruluşu kapsayan küresel sivil bir topluluktur.

Uluslararası Kanser Önleme Ajansı (UICC) Dünya Kanser Gününde (4 şubat) ilgili kurum ve kuruluşlar ile işbirliği içerisinde küresel düzeyde farkındalık etkinlikleri düzenlemekte ve web sitesinden de yayınlamaktadır.

UICC; Dünya Kanseri Liderleri Zirvesi, Dünya Kanseri Kongresi ve Dünya Kanseri Günü gibi önemli toplantılarda hedeflerini;

- Kanseri önlemek ve kontrol altına almak için politikaların ve yaklaşımların ulusal uygulamasını ölçmek için zamana bağlı belirli hedefler ve göstergeler geliştirmek
- Küresel sağlık ve kalkınma gündeminde kansere verilen önceliği artırmak
- Kanser küresel bir tepkiyi teşvik etmek olarak

belirlemiştir ve bu doğrultuda çalışmalarına devam etmektedir.

Dünya Liderler Zirvesi Toplantısı;15-17 Ekim 2019 tarihinde Kazakistan'da yapılmış olup Daire Başkanlığımız katılım sağlamıştır. Toplantıya Uluslararası Kanseri Kontrol Örgütü (UICC), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA), Uluslararası Kanseri Araştırma Kurumu (IARC) ve Kazakistan Onkoloji ve Radyoloji Enstitüsü (KazIOR) katılmışlardır.

6.5.ABD Kanseri Enstitüsü ve Dünya Kanseri Liderleri Toplantıları

Temel olarak 1927 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kanseri ile mücadelede başarılı olabilmek için araştırmaların yapılması, desteklenmesi ve stratejik planların oluşturulması için bir komisyon gerekliliği fikrinden yola çıkılarak desteklenmiş.

ABD senatosu tarafından 5 Ağustos 1937 tarihi itibarıyla bağımsız bir araştırma enstitüsü olarak ilan edilmiştir. 1 Temmuz 1944 tarihinde ise Ulusal Kanseri Enstitüsü Ulusal Sağlık Enstitüsünün bir parçası haline gelmiş ve kansere karşı savaşta hükümet tarafından yasalarla desteklenerek sorumlulukları giderek genişletilen önemli bir enstitü haline gelmiştir.

Günümüzde Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI), Amerika Birleşik Devletleri'nin İnsan ve Sağlık Hizmetleri departmanının on bir ajansından biri olan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH-National Institute of Health)'e bağlı bir enstitüdür. Bu enstitü tarafından kanseri nedenleri, önleme, tanı ve tedavi araştırmaları yürütülmekte ve elde edilen bilgi ve verilerin halka ulaşması sağlanmaktadır. Kanseri tedavisi için geliştirilen yeni ilaçların araştırmalarına da öncülük etmektedir.

NCI tarafından düzenlenen "Uluslararası Kanseri Araştırmalarını Destekleyen Gelişmiş Ülkeler Toplantı"larına Avustralya, Kanada, Çin, Fransa, Almanya, Hong Kong,

İtalya, Japonya, Meksika, Hollanda, İngiltere, ABD gibi gelişmiş ülkelerin kanser liderleri ve Türkiye katılım göstermektedir.

6.6.IPRI-Uluslararası Önleme Araştırmaları Enstitüsü

IPRI uluslararası önleme çalışmaları yürüten ve 2009 yılından beri faaliyet gösteren bağımsız bir enstitüdür. Önemli sağlık konularında araştırmalar yürütmekte, elde edilen verilerle de uluslararası rehberler yayınlamaktadır. Yürütmekte olduğu çalışmalardan diyabet, kanser ve hastalık taramaları önemli başlıkları oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar bir arada değerlendirilerek her konu için derlemeler yayınlanmaktadır.

IPRI, yürütülen bilimsel çalışmaların yanı sıra uluslararası Kanser Enstitü yöneticileri toplantıları gibi çeşitli toplantılar düzenlemektedir.

IPRI, dünyanın farklı köşelerinden bir dizi Kıdemli Araştırma Görevlisi ile çeşitli projelerde yakın iş birliğinde çalışan akademik, problem çözen bir enstitüdür.

IPRI tarafından yayınlanan “Dünya’da Kanser Raporu 2013” kitabında ülkemiz de kanser kontrol programıyla yer almış, hatta kanser kontrol programı ile Dünya Kanser Liderleri Zirvesinde en iyi programlar arasında değerlendirilmiştir.

6.7.APOCP- Asya Pasifik Ülkeleri Kanser Önleme Organizasyonu

Asya Pasifik Ülkeleri Kanser Önleme Organizasyonu (APOCP) 2000 yılında Asya Pasifik Ülkeleri arasında kanser önleyici aktiviteleri geliştirmek ve diğer kanser konularında uluslararası ortak çalışmalar yürütmek amacıyla kurulmuş tarafsız bir kuruluştur. Bu organizasyonun ana hedefleri arasında uzman araştırmacılara uluslararası çalışma yürütebilmeleri için olanak sağlamak ve yapılan çalışmaların sonucunu ortak bir platformda paylaşmak yer almaktadır.

Kanser ile mücadele küreseldir. Ayrıca yapılacak müdahalelerde bütünleşik yaklaşım gerektirir. Bu nedenle uluslararası bilimsel çalışmaların ve araştırmaların bir parçası olmak, açıklanan yenilikleri yakından takip etmek, uygulamaları izlemek ve değerlendirmek açısından Başkanlığımızın uluslararası işbirliği çağrılarına düzenli ve devamlı katılımı önem arz etmektedir ve bu görevi başarı ile yürütmeye çalışmaktadır.

6.8.EUROMED Kanser Ağı Projesi

EUROMED Kanser Ağı projesi, AB dışındaki Akdeniz ülkelerinin kanser erken teşhis ve tarama politikalarının geliştirilmesinde desteklemeyi amaçlayan Kanser Ağı Projesi'dir. EUROMED Çalıştay1, EUROMED Ağı içerisinde yer alan DSÖ Kanser Erken Tanı ve Tarama İş birliği Merkezinin Paris Kanser Enstitüsü ve Akdeniz Birliği ile İş birliği içerisinde yürütülen bir organizasyondur. Bu çalıştayda ülkelerin devam eden erken tanı ve tarama faaliyetlerini paylaşmak ve EUROMED Kanser Tarama Ağı olarak gelecekteki iş birliğini geliştirmek amaçlanmıştır. Ülkemiz EUROMED Kanser Tarama Ağının önemli bir üyesidir.

19-20 Haziran 2019 tarihlerinde Fas-Marakeş'te yapılan çalıştay ile Dünya'da örnek gösterilen ülkemizde ulusal düzeyde yürütülen HPV-DNA Tarama programı başta olmak üzere tarama faaliyetlerini diğer ülkelerle paylaşarak iş birliği geliştirilmiştir.

IARC / WHO, kanser tarama programları konusunda dünya genelinde küresel bir veri havuzu oluşturma girişimine önderlik etmektedir. Projeye 5 Kıtada Kanser Taraması (CanScreen5) adı verilmektedir.

CanScreen5 projesinin amacı; ülkeleri program değerlendirme ve kalite geliştirme için kanser tarama verilerini toplama ve kullanma konusunda teşvik etmek ve desteklemektir.

6.9.SEEHN-South-Eastern Europe Health Network

DSÖ Avrupa, Güneydoğu Avrupa Sağlık Ağı (South-eastern Europe Health Network (SEEHN) ile birlikte yaptığı çalışmaları aracılığıyla DSÖ Avrupa Bölgesindeki Güneydoğu Avrupa ülkelerindeki yeniden yapılandırma çabalarına katkıda bulunmaktadır. SEEHN, Arnavutluk, Bosna Hersek, Bulgaristan, Hırvatistan, Karadağ, Moldova Cumhuriyeti, Romanya, Sırbistan ve Kuzey Makedonya Cumhuriyeti tarafından bölgede barışı, uzlaşmayı ve sağlığı geliştirmek üzere kurulan, politik ve kurumsal bir platformdur.

Avrupa Komisyonu Teknik Destek ve Bilgi Değişimi (TAIEX) Mekanizması kapsamında Güney Doğu Avrupa Sağlık Ağı işbirliği ile 12-13 Aralık 2019 tarihlerinde, Karadağ'ın Podgorica şehrinde düzenlenen "Güneydoğu Avrupa Sağlık Ağı Ülkelerinde Kolorektal Kanser Tarama Programlarının Artırılması" konulu çok ülkeli çalıştaya,

Bakanlığımızdan Kanseri Dairesi Başkanlığı katılım sağlayarak “Türkiye’de Kolorektal Kanseri Taraması Organizasyonu ve Uygulaması” ve “Türkiye’de Kolorektal Kanseri Taramalarını Destekleyen Sağlık Bilgi Sistemleri” konulu iki sunum yapmıştır.

6.10.Arnavutluk Büyükelçiliği –MÜSİAD

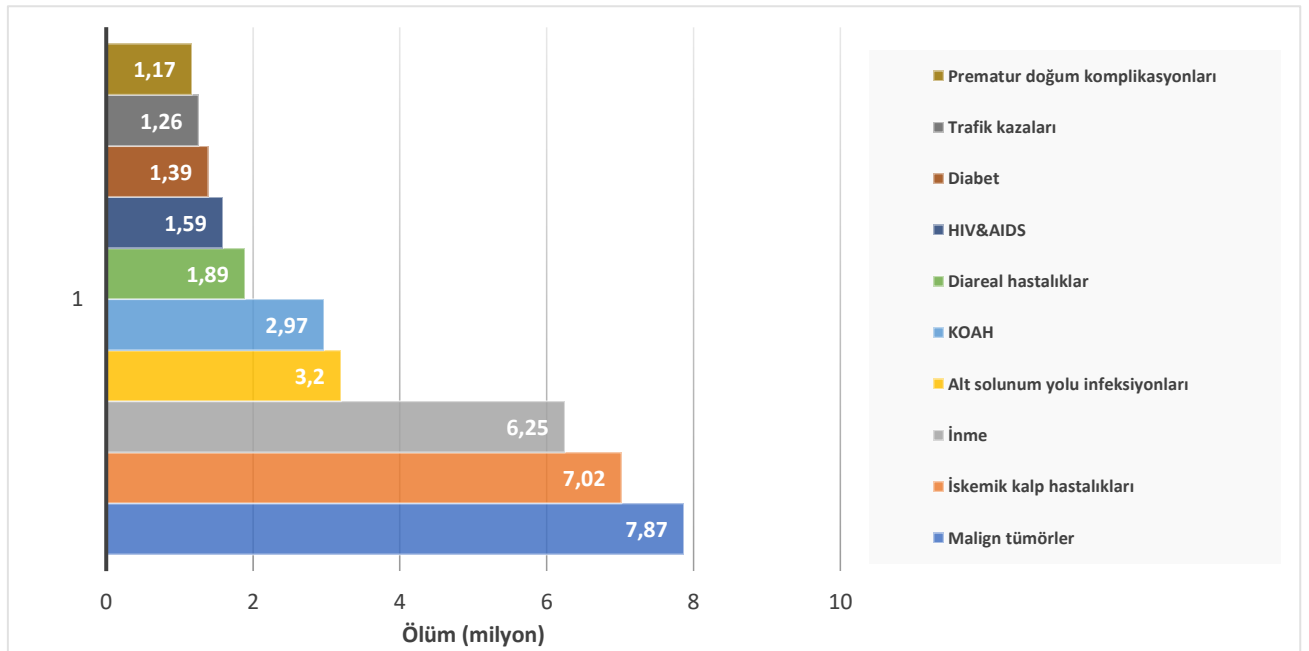
Arnavutluk’ta 31 Mart- 8 Nisan 2018 tarihleri arasında, mobil kanseri tarama aracımız ile, ülkemizle köklü tarihi politik ilişkileri bulunan Arnavutluk halkına toplam 3 gün süren tarama hizmeti verilmiştir (HPV-DNA testi ile serviks kanseri taraması ve Meme kanseri taraması). Müstakil Sanayici ve İş Adamları Derneği (MÜSİAD) desteği ile yürütülen bu program ile Arnavutluk halkına farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır.

BÖLÜM 7

DÜNYADA VE TÜRKİYEDE KANSER YÜKÜ

7.Dünya’da ve Türkiye’de Kanser Yükü

Şüphesiz kanser, Dünya’nın önde gelen sağlık sorunlarından birisidir. Çünkü Dünya genelinde ölüm nedenlerine bakıldığında; 2011 yılında kanser nedeniyle ölümlerin 7,87 milyon ile ilk sırada olduğu IARC tarafından 2012 yılı Dünya Kanseri raporunda yayınlanmıştır. Bunu 7,02 milyon ile iskemik kalp hastalıkları, 6,25 milyon ile inme (“stroke”) takip etmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Dünya’da Ölüm Nedenleri, 2011 (Dünya Kanseri Raporu, 2014)

2018 yılında Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanseri Kontrolü Araştırmaları Ajansı’nın (“IARC, International Agency for Research on Cancer Control”) yayınladığı istatistiklere göre her yıl Dünya’da 18 milyon kişi kanser tanısı almaktadır. Her yıl kanserden ölen insan sayısı ise 9.6 milyondur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2015 yılında 172 ülkenin 91’inde, 70 yaşına kadar olan ölümlerin birinci veya ikinci ölüm nedeni olarak ‘kanseri’ bildirilmiştir. Türkiye’de ise her yıl DSÖ, IARC rakamlarına göre 210,537 kanser vakası görüldüğü tahmin edilmekte ve kanser ölümlerinin 116,710 olduğu öngörülmektedir. Sağlık Bakanlığının 2016 verilerine göre de 176,934 vaka olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye’de TÜİK 2017 verilerine göre 81,527 kişi kanserden ölmüş olup tüm

ölümlerin %19,6'sını oluşturmakta ve %39,7 ile birinci ölüm nedeni olan dolaşım sistemi hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır (**Tablo 1**).

Tablo 1. 2017 Yılı Ölüm Nedenleri, Türkiye İstatistik Kurumu, TÜİK

| | 2016 ^(r) | | 2017 | |
|--|---------------------|--------------|----------------|--------------|
| | Sayı | (%) | Sayı | (%) |
| Dolaşım sistemi hastalıkları | 166,069 | 39.5 | 165,323 | 39.7 |
| İyi huylu ve kötü huylu tümörler (malign ve benign neoplazmlar) | 81,647 | 19.4 | 81,527 | 19.6 |
| Solunum sistemi hastalıkları | 49,295 | 11.7 | 49,855 | 12.0 |
| Endokrin (iç salgı bezi), beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar | 20,731 | 5.0 | 20,110 | 4.8 |
| Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları | 20,220 | 4.8 | 20,504 | 4.9 |
| Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenme | 21,473 | 5.1 | 18,901 | 4.5 |
| Diğer (enfeksiyon ve parazit hastalıkları, mental ve davranışsal bozukluklar, kas-iskelet sistemi ve bağ dokusunun hastalıkları vb.) | 60,754 | 14.5 | 60,661 | 14.5 |
| Toplam | 420,189 | 100.0 | 416,881 | 100.0 |

Tablodaki rakamlar, yuvarlamadan dolayı toplamı vermeyebilir.

2016^(r) yılı verileri idari kayıtların güncellenmesi nedeniyle revize edilmiştir.

Dünya’da Kanserin Boyutları

Dünya’da en yaygın kullanılan kanser rakamları IARC tarafından 2002, 2008, 2012 yıllarında yayınlanan ve son olarak da 2018’de bildirilen, Dünya’nın 20 bölgesinde 185 ülkede 36 kanser türünün istatistikleri ve mortalite rakamlarıdır.

2018 yılında 18 milyonu aşan kanser vakalarının %50’ye yakını Asya, %25’e yakını Avrupa, %20 kadarı ise Amerika kıtasında yer almaktadır. İnsidans olarak bakıldığında en yüksek insidansın Okyanusya ve Kuzey Amerika’da olduğu görülmektedir. (**Tablo 2**) **Tablo**

3'te ise 2018 yılında Dünya'da görülen tüm kanserler sıralanmıştır. Akciğer ve meme kanserleri iki milyonu aşan rakamlarla ilk sıraya oturmaktadır. Yaşa standardize kanser insidansları 2018 için erkeklerde 100 bin nüfus başına 218.6 kadınlarda ise 182,6 olarak bulunmuştur. Her iki cins birlikte ele alındığından 2018 yılı yaşa standardize kanser insidansı dünya için yüz binde 197.9'dur. Kümülatif riske bakıldığında her sekiz erkekten birinin, her 10 kadından birinin yaşam boyu kanser geliştireceği hesaplanmaktadır. Üst gelir kategorisindeki ülkelerde yapılan hesaplamalar sağlıklı yaşam ve çevresel maruziyetlerden korunarak toplamda üçte bir ile beşte ikisi civarında kanserden korunulabileceğini göstermektedir.

Tablo 2. Kıtalara Göre Kanser Dağılımı, IARC 2018

| | Sayı | İnsidans | % |
|------------------------------|-----------|----------|------|
| Asya | 8,750,932 | 164.5 | 48.4 |
| Avrupa | 4,229,662 | 281.5 | 23.4 |
| Kuzey Amerika | 2,378,785 | 350.2 | 13.2 |
| Latin Amerika ve Karayib'ler | 1,412,732 | 189.6 | 7.8 |
| Afrika | 1,055,172 | 129.7 | 5.8 |
| Okyanusya | 251,674 | 418.8 | 1.4 |

Tablo 3. Dünya'da 2018 Yılında Görülen Kanser Vakaları Ve Ölümleri

IARC, 2018

| Kanser | Vaka sayısı (%) | Ölüm sayısı (%) |
|-------------------|------------------|------------------|
| Akciğer | 2,093,876 (11.6) | 1,761,007 (18.4) |
| Meme | 2,088,849 (11.6) | 626,679 (6.6) |
| Prostat | 1,276,106 (7.1) | 358,989 (3.8) |
| Colon | 1,096,601 (6.1) | 551,269 (5.8) |
| Melanom dışı deri | 1,042,056 (5.8) | 65,155 (0.7) |

| | | |
|-----------------------|-----------------|---------------|
| Mide | 1,033,701 (5.7) | 782,685 (8.2) |
| Karaciğer | 841,080 (4.7) | 781,631 (8.2) |
| Rektum | 704,376 (3.9) | 310,394 (3.2) |
| Özefagus | 572,034 (3.2) | 508,585 (5.3) |
| Serviks uteri | 569,847 (3.2) | 311,365 (3.3) |
| Tiroid | 567,233 (3.1) | 41,071 (0.4) |
| Mesane | 549,393 (3.0) | 199,922 (2.1) |
| Hodgkin dışı lenfoma | 509,590 (2.8) | 248,724 (2.6) |
| Pankreas | 458,918 (2.5) | 432,242 (4.5) |
| Lösemi | 437,033 (2.4) | 309,006 (3.2) |
| Böbrek | 403,262 (2.2) | 175,098 (1.8) |
| Uterus korpus | 382,069 (2.1) | 89,929 (0.9) |
| Dudak, ağız boşluğu | 354,864 (2.0) | 177,384 (1.9) |
| Beyin, sinir sistemi | 296,851 (1.6) | 241,037 (2.5) |
| Over | 295,414 (1.6) | 184,799 (1.9) |
| Deri melanom | 287,723 (1.6) | 60,712 (0.6) |
| Safra kesesi | 219,420 (1.2) | 165,087 (1.7) |
| Larinks | 177,422 (1.0) | 94,771 (1.0) |
| Multipl myeloma | 159,985 (0.9) | 106,105 (1.1) |
| Nazofarinks | 129,079 (0.7) | 72,987 (0.8) |
| Orofarinks | 92,887 (0.5) | 51,005 (0.5) |
| Hipofarinks | 80,608 (0.4) | 34,984 (0.4) |
| Hodgkin lenfoma | 79,990 (0.4) | 26,167 (0.3) |
| Testis | 71,105 (0.4) | 9,507 (0.1) |
| Tükrük bezleri glands | 52,799 (0.3) | 22,176 (0.2) |
| Anüs | 48,541 (0.3) | 19,129 (0.2) |

| | | |
|----------------------------|--------------|--------------|
| Vulva | 44,235 (0.2) | 15,222 (0.2) |
| Kaposi sarcomu | 41,799 (0.2) | 19,902 (0.2) |
| Penis | 34,475 (0.2) | 15,138 (0.2) |
| Mezoteliyoma | 30,443 (0.2) | 25,576 (0.3) |
| Vajina | 17,600 (0.1) | 8,062 (0.1) |
| Deri hariç tüm yerleşimler | 17,036,901 | 9,489,872 |
| Tüm yerleşimler | 18,078,957 | 9,555,027 |

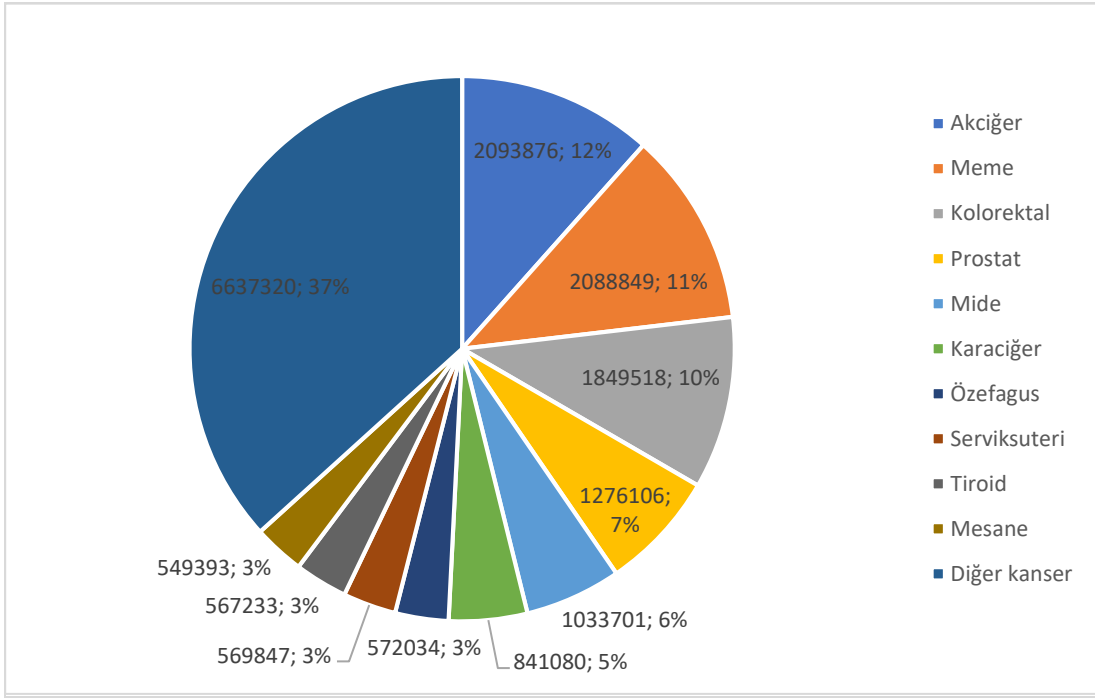
Tablo 4’te ise her iki cins birlikte ele alındığında (erkek ve kadın) akciğer ve meme kanseri iki milyondan fazla görülürken, sırasıyla kolorektal, prostat ve mide kanserlerinin sayısı bir milyonu aşmıştır ve bu beş kanser türü tüm kanserlerin %46,2’sini oluşturmaktadır. Kanser ölümlerinde ise 1,761,007 vaka ile akciğer kanseri ölümleri birinci sırayı almaktadır ve tüm kanser ölümlerinin %18,4’ünü oluşturmaktadır. Ölümlerde ilk beş sırayı akciğer, kolorektal, mide, karaciğer, meme kanserleri almaktadır ve bu kanserlerden ölümler tüm kanser ölümlerinin 50.6’sını oluşturmaktadır (Tablo 5). Şekil 2 ve 3’te 2018 yılı erkek ve kadınlarda Dünya’da görülen kanser vakası sayılarını ve ölümlerini göstermektedir.

Tablo 4. Dünya’da her iki cinsten sık görülen 10 kanser türü, IARC, 2018

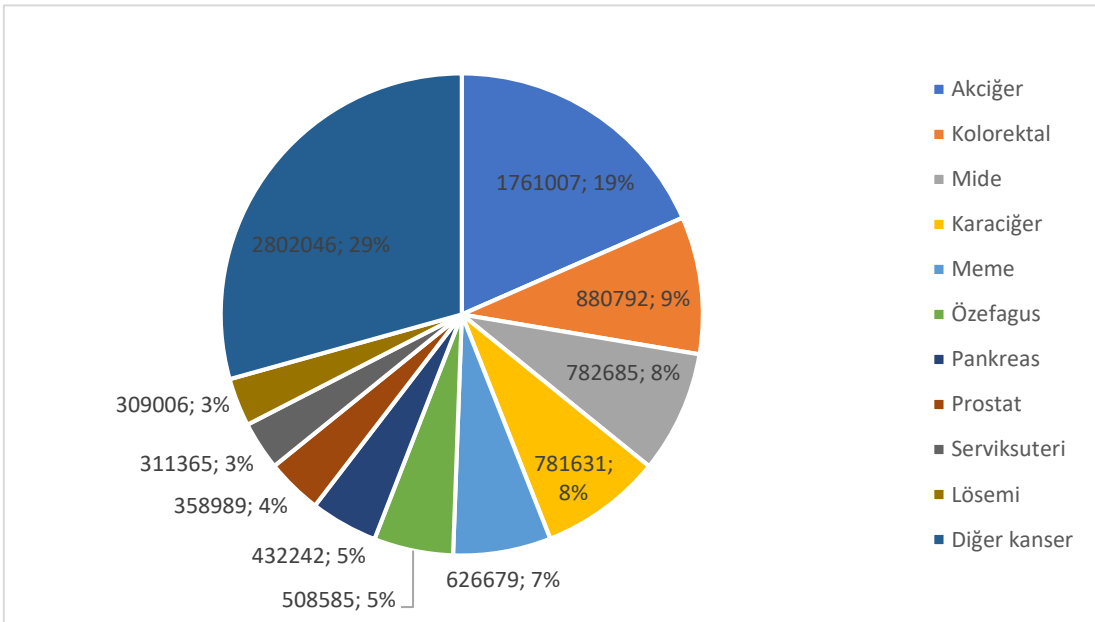
| Kanser | Sayı | % |
|--------------|------------|------|
| Akciğer | 2,093,876 | 11.6 |
| Meme | 2,088,849 | 11.6 |
| Kolorektal | 1,849,518 | 10.2 |
| Prostat | 1,276,106 | 7.1 |
| Mide | 1,033,701 | 5.7 |
| Karaciğer | 841,080 | 4.7 |
| Özefagus | 572,034 | 3.2 |
| Serviksuteri | 569,847 | 3.2 |
| Tiroid | 567,233 | 3.1 |
| Mesane | 549,393 | 3.0 |
| Diğer | 6,637,320 | 36.6 |
| Toplam | 18,078,957 | 100 |

Tablo 5. Dünya’da her iki cinsten sık öldüren 10 kanser türü, IARC, 2018

| Kanser | Sayı | % |
|--------------|-----------|------|
| Akciğer | 1,761,007 | 18.4 |
| Kolorektal | 880,792 | 9.2 |
| Mide | 782,685 | 8.2 |
| Karaciğer | 781,631 | 8.2 |
| Meme | 626,679 | 6.6 |
| Özefagus | 508,585 | 5.3 |
| Pankreas | 432,242 | 4.5 |
| Prostat | 358,989 | 3.8 |
| Serviksuteri | 311,365 | 3.3 |
| Lösemi | 309,006 | 3.2 |
| Diğer | 2,802,046 | 29.3 |
| Toplam | 9,555,027 | 100 |



Şekil 2. Dünya, Erkek Ve Kadın Birlikte, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC



Şekil 3. Dünya, Erkek Ve Kadın Birlikte, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

Erkeklerde kanser dağılımı incelendiğinde akciğer, prostat ve kolorektal kanserler bir milyonu aşan rakamlarla ilk üç sırayı paylaşmakta, mide ve karaciğer kanserleri ise 500 bini aşan rakamlarla takip etmektedir. Bu beş kanser türü erkeklerde görülen tüm kanserlerin

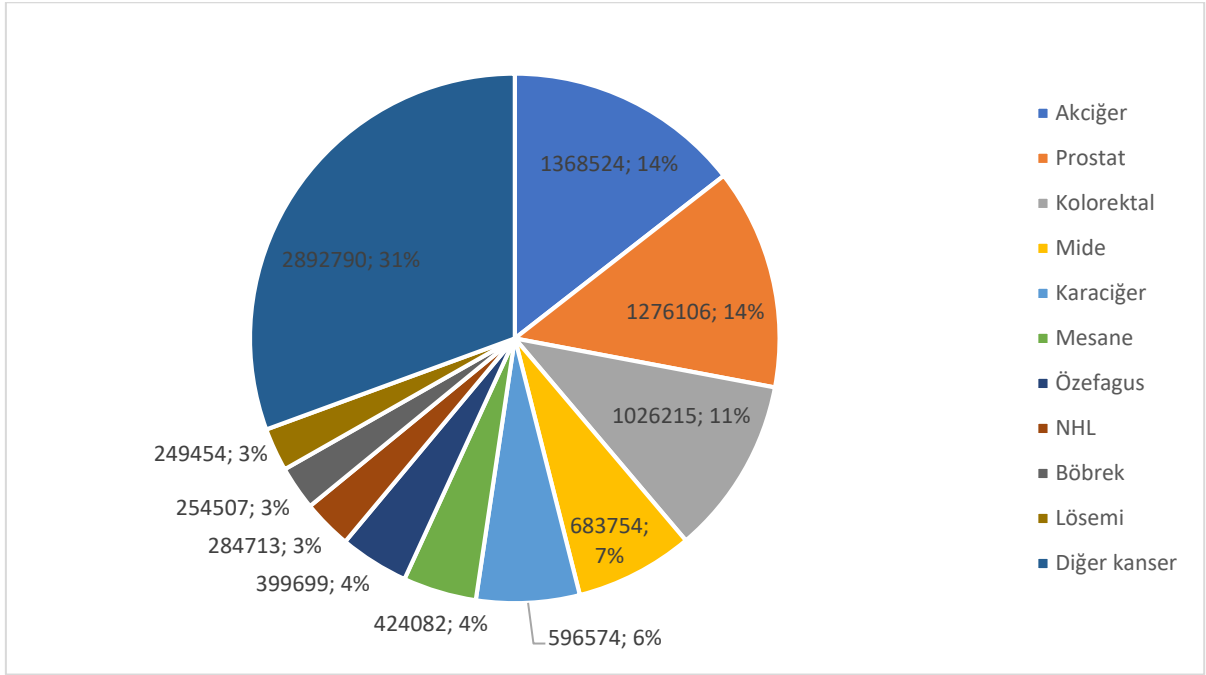
%52,4'ünü oluşturmaktadır. Erkek ölümlerinde ise akciğer kanserine bağlı ölümler 1,184,947 ile ilk sırayı alırken, bunu karaciğer, mide, kolorektal ve prostat kanserleri takip etmektedir ve bu beş kanser türü erkeklerdeki ölümlerin %57,4'ünü oluşturmaktadır. (**Tablo 6 ve 7; Şekil 4 ve 5**)

Tablo 6. Dünya’da Erkeklerde Sık Görülen 10 Kanser Türü, IARC, 2018

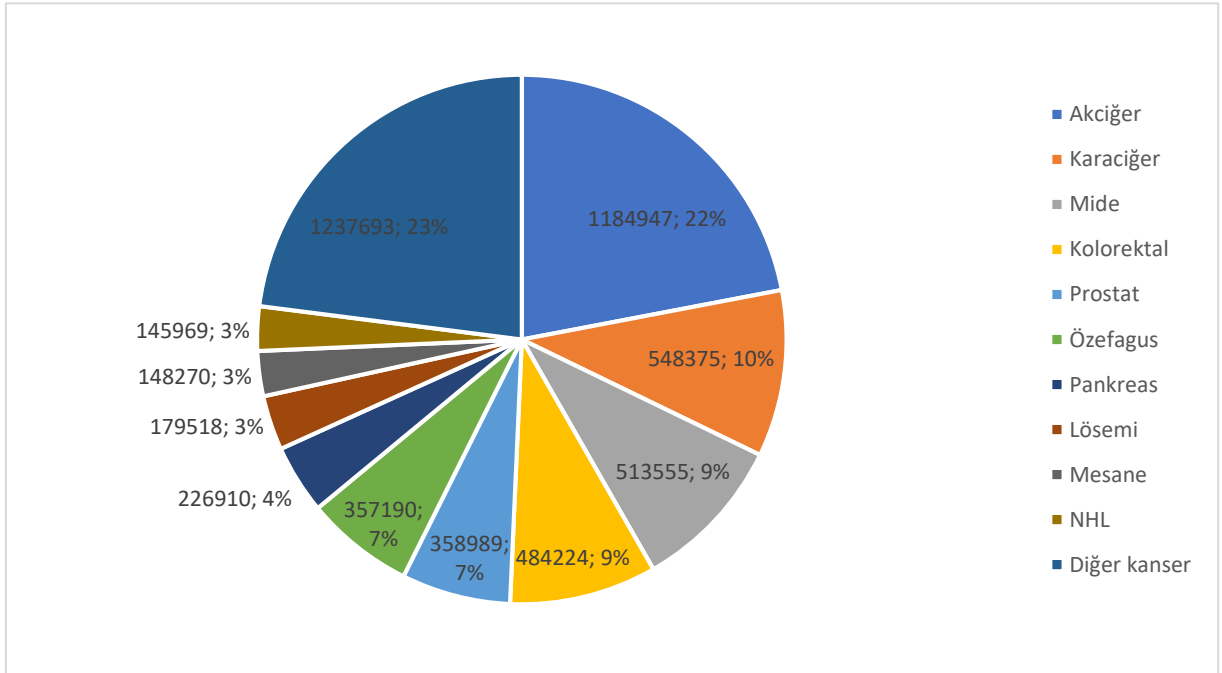
| Kanser | Sayı | % |
|------------|-----------|------|
| Akciğer | 1,368,524 | 14.5 |
| Prostat | 1,276,106 | 13.5 |
| Kolorektal | 1,026,215 | 10.9 |
| Mide | 683,754 | 7.2 |
| Karaciğer | 596,574 | 6.3 |
| Mesane | 424,082 | 4.5 |
| Özefagus | 399,699 | 4.2 |
| NHL | 284,713 | 3.0 |
| Böbrek | 254,507 | 2.7 |
| Lösemi | 249,454 | 2.6 |
| Diğer | 2,892,790 | 30.6 |
| Toplam | 9,456,418 | 100 |

Tablo 7. Dünya’da Erkeklerde Sık Öldüren 10 Kanser Türü, IARC, 2018

| Kanser | Sayı | % |
|------------|-----------|------|
| Akciğer | 1,184,947 | 22 |
| Karaciğer | 548,375 | 10.2 |
| Mide | 513,555 | 9.5 |
| Kolorektal | 484,224 | 9.0 |
| Prostat | 358,989 | 6.7 |
| Özefagus | 357,190 | 6.6 |
| Pankreas | 226,910 | 4.2 |
| Lösemi | 179,518 | 3.3 |
| Mesane | 148,270 | 2.8 |
| NHL | 145,969 | 2.7 |
| Diğer | 1,237,693 | 23 |
| Toplam | 5,385,640 | 100 |



Şekil 4. Dünya, Erkeklerde, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC



Şekil 5. Dünya, Erkeklerde, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

Kadınlarda en sık görülen kanserlerde meme kanseri iki milyonu aşarak birinci sırayı alırken bunu 500 bini aşan rakamlarla kolorektal, akciğer, uterin serviks kanserler ve 436 bin ile tiroid kanseri izlemektedir. Bu beş kanser türü kadınlarda görülen kanserlerin

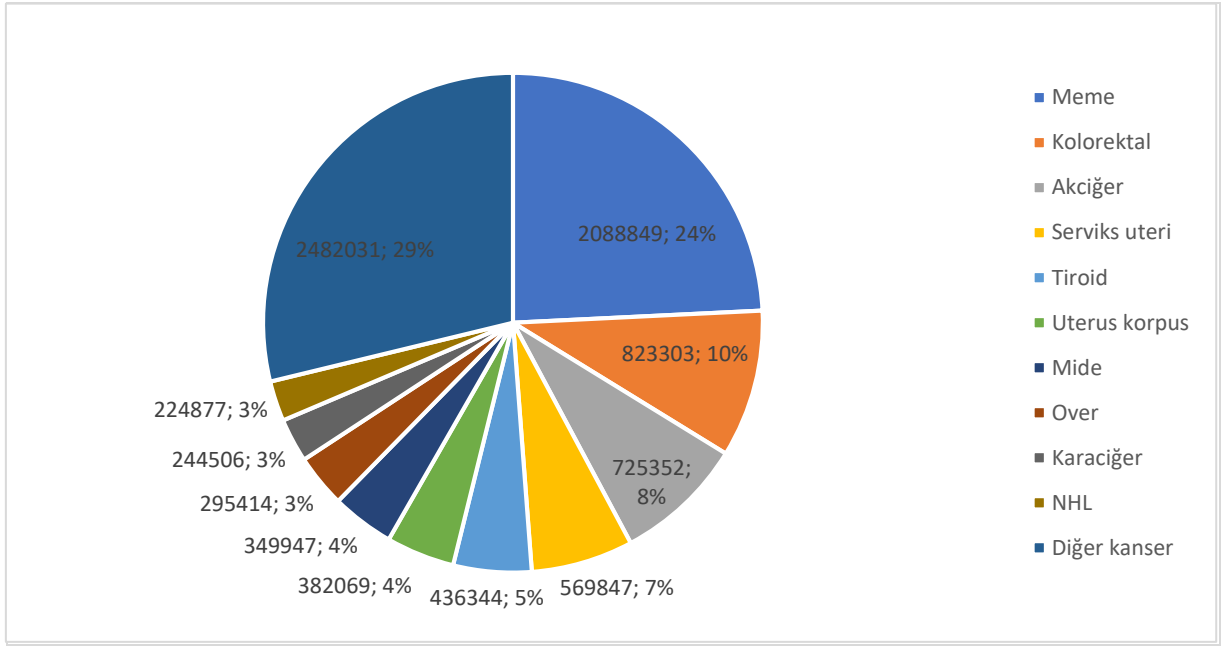
%53,8'ini oluşturmaktadır. Kadın kanserlerinde ölümlerde meme ve akciğer kanserleri 500 binleri aşmakta, bunu kolorektal, uterin serviks ve mide kanserleri almaktadır. Bu beş kanser türü kadın kanserlerindeki ölümlerin %52,4'ünü oluşturmaktadır (Tablo 8 ve 9; Şekil 6 ve 7)

Tablo 8. Dünya’da Kadınlarda Sık Görülen 10 Kanser Türü, IARC, 2018

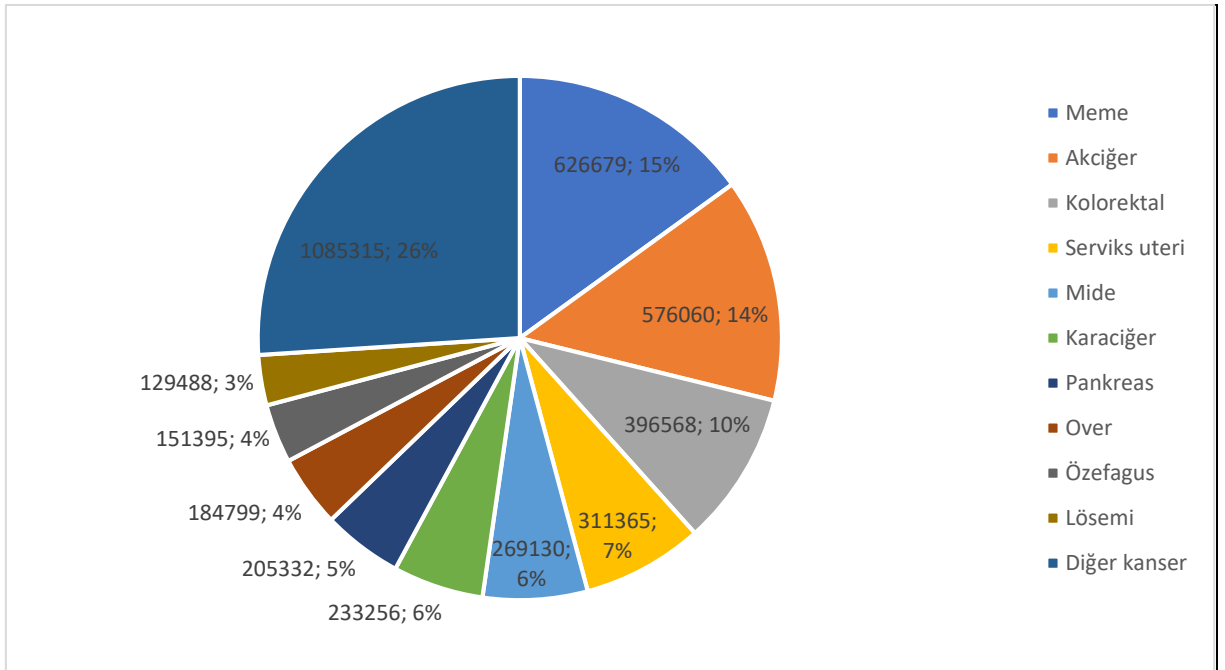
| Kanser | Sayı | % |
|---------------|-----------|------|
| Meme | 2,088,849 | 24.2 |
| Kolorektal | 823,303 | 9.5 |
| Akciğer | 725,352 | 8.4 |
| Serviks uteri | 569,847 | 6.6 |
| Tiroid | 436,344 | 5.1 |
| Uterus korpus | 382,069 | 4.4 |
| Mide | 349,947 | 4.1 |
| Over | 295,414 | 3.4 |
| Karaciğer | 244,506 | 2.8 |
| NHL | 224,877 | 2.6 |
| Diğer kanser | 2,482,031 | 28.9 |
| Toplam | 8,622,539 | 100 |

Tablo 9. Dünya’da Kadınlarda Sık Öldüren 10 Kanser Türü, IARC, 2018

| Kanser | Sayı | % |
|---------------|-----------|------|
| Meme | 626,679 | 15 |
| Akciğer | 576,060 | 13.8 |
| Kolorektal | 396,568 | 9.6 |
| Serviks uteri | 311,365 | 7.5 |
| Mide | 269,130 | 6.5 |
| Karaciğer | 233,256 | 5.6 |
| Pankreas | 205,332 | 4.9 |
| Over | 184,799 | 4.4 |
| Özefagus | 151,395 | 3.6 |
| Lösemi | 129,488 | 3.1 |
| Diğer kanser | 1,085,315 | 26 |
| Toplam | 4,169,387 | 100 |



Şekil 6. Dünya, Kadınlarda, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC



Şekil 7. Dünya, Kadınlarda, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

Türkiye’de Kanser

DSÖ, Globocan 2018 verilerine göre her yıl 210,537 kanser vakası görülmekte ve 116,710’i ölmektedir. Yaşa standardize kanser insidansı her iki cins birlikte ele alındığında yüz binde 225.1; erkeklerde 284.2 kadınlarda 182,3 olarak bildirilmektedir.

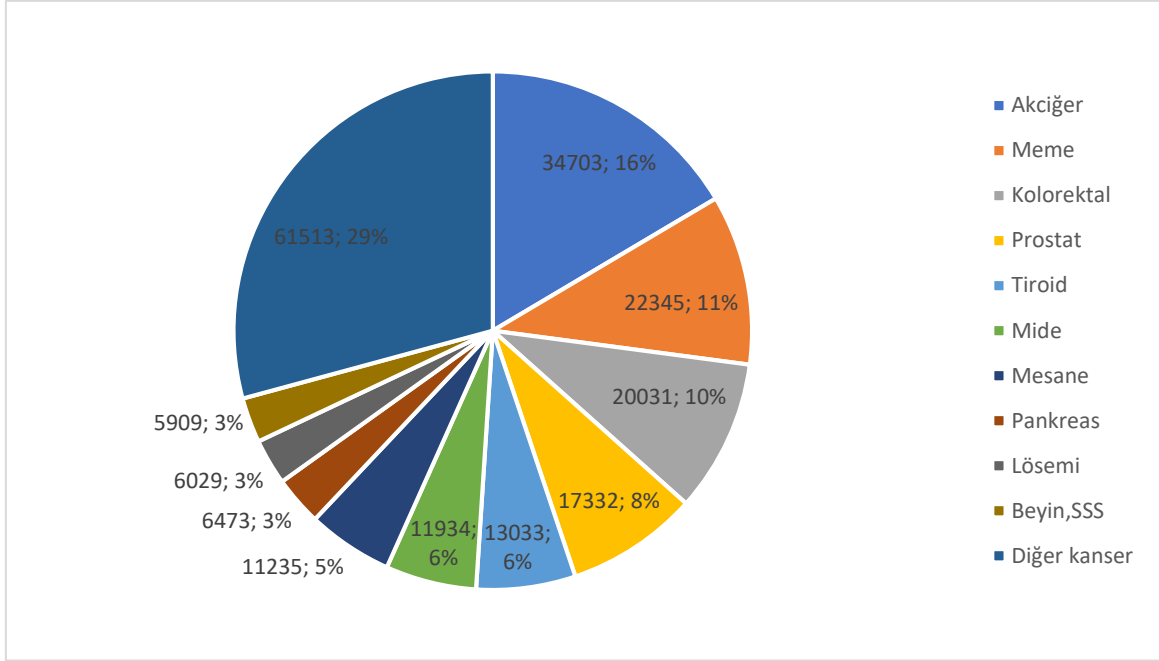
Erkek ve kadın birlikte ele alındığında 35 bine yaklaşan akciğer kanseri en sık görülen kanser durumundadır. Meme ve kolorektal kanserler 20 bini aşmakta, prostat kanseri 17 binleri bulmakta, mide ve mesane kanseri de yine 10 bini aşmaktadır. İlk üç kanser olan akciğer, meme, kolorektal tüm kanserlerin %36,6’sını oluşturmakta yani üçte birinden fazlasını oluşturmaktadır. Ölüm nedenlerinde ise yine her iki cins birlikte ele alındığında Akciğer kanseri tek başına 33,683 ölüm sayısı ile tüm kanser ölümlerinin neredeyse %30’unu oluşturmaktadır. İlk üçü oluşturan akciğer, kolorektal ve mide kanserleri tüm ölümlerin yarıya yakınıni %46,1’ini oluşturmaktadır. (Tablo 10 ve 11; Şekil 8 ve 9)

Tablo 10. Türkiye’de Her İki Cinsten Sık Görülen 10 Kanseri Türü, Globocan, 2018

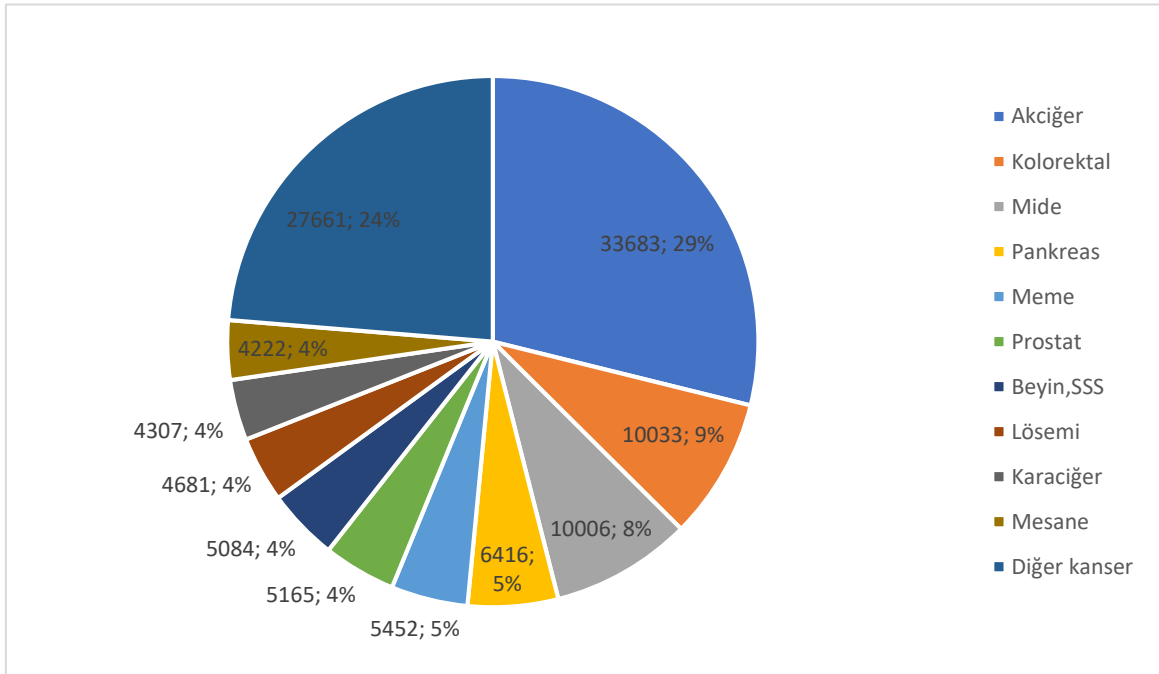
| Kanser | Sayı | % |
|--------------|---------|------|
| Akciğer | 34,703 | 16.5 |
| Meme | 22,345 | 10.6 |
| Kolorektal | 20,031 | 9.5 |
| Prostat | 17,332 | 8.2 |
| Tiroid | 13,033 | 6.2 |
| Mide | 11,934 | 5.7 |
| Mesane | 11,235 | 5.3 |
| Pankreas | 6,473 | 3.1 |
| Lösemi | 6,029 | 2.9 |
| Beyin, SSS | 5,909 | 2.8 |
| Diğer kanser | 61,513 | 29.2 |
| Toplam | 210,537 | 100 |

Tablo 11. Türkiye’de Her İki Cinsten Sık Öldüren 10 Kanseri Türü, Globocan, 2018

| Kanser | Sayı | % |
|--------------|---------|------|
| Akciğer | 33,683 | 28.9 |
| Kolorektal | 10,033 | 8.6 |
| Mide | 10,006 | 8.6 |
| Pankreas | 6,416 | 5.5 |
| Meme | 5,452 | 4.7 |
| Prostat | 5,165 | 4.4 |
| Beyin, SSS | 5,084 | 4.4 |
| Lösemi | 4,681 | 4.0 |
| Karaciğer | 4,307 | 3.7 |
| Mesane | 4,222 | 3.6 |
| Diğer kanser | 27,661 | 23.7 |
| Toplam | 116,710 | 100 |



Şekil 8. Türkiye, Erkek Ve Kadın Birlikte, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC



Şekil 9. Türkiye, Erkek Ve Kadın Birlikte, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

Erkeklerde en sık görülen kanserler incelendiğinde DSÖ, Globocan 2018 verilerinde ilk beş sırayı akciğer, prostat, kolorektal mesane ve mide kanseri almakta bu beş kanser türü erkeklerdeki tüm kanserlerin %63,3'ünü oluşturmaktadır. Şüphesiz Türkiye için akciğer kanseri çok ileri boyutlardadır. Erkeklerdeki tüm kanserlerin dörtte biri akciğer kanseridir, 30 bine yakın akciğer kanseri vakası görülmektedir.

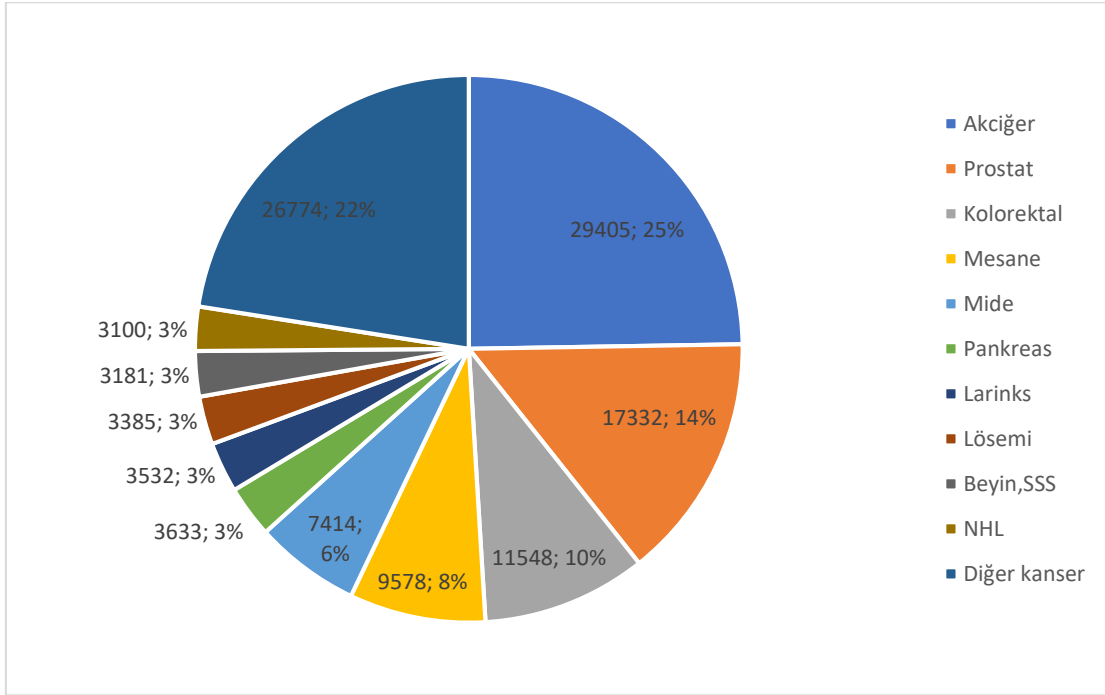
Ölümlere bakıldığında erkeklerde ilk beş sırayı akciğer, mide, kolorektal, prostat ve pankreas kanseri almaktadır. Bu ilk beş neden tüm ölümleri %66,2'sini oluşturmaktadır. Akciğer kanseri tek başına erkeklerdeki tüm kanser ölümlerinin %38,3'ünü oluşturmaktadır. (Tablo 12 ve 13, Şekil 10 ve 11)

Tablo 12. Türkiye’de Erkeklerde Sık Görülen 10 Kanser Türü, Globocan, 2018

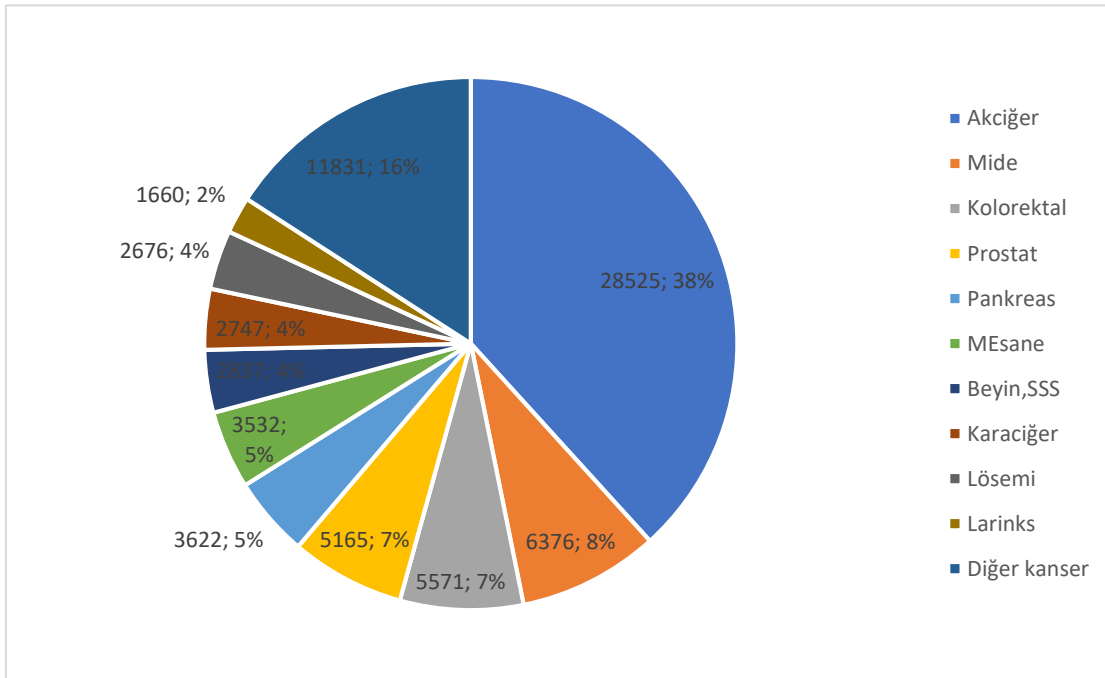
| Kanser | Sayı | % |
|--------------|---------|------|
| Akciğer | 29,405 | 24.7 |
| Prostat | 17,332 | 14.6 |
| Kolorektal | 11,548 | 9.7 |
| Mesane | 9,578 | 8.1 |
| Mide | 7,414 | 6.2 |
| Pankreas | 3,633 | 3.1 |
| Larinks | 3,532 | 3.0 |
| Lösemi | 3,385 | 2.8 |
| Beyin,SSS | 3,181 | 2.7 |
| NHL | 3,100 | 2.6 |
| Diğer kanser | 26,774 | 22.5 |
| Toplam | 118,882 | 100 |

Tablo 13. Türkiye’de Erkeklerde Sık Öldüren 10 Kanser Türü, Globocan, 2018

| Kanser | Sayı | % |
|--------------|--------|------|
| Akciğer | 28,525 | 38.3 |
| Mide | 6,376 | 8.6 |
| Kolorektal | 5,571 | 7.5 |
| Prostat | 5,165 | 6.8 |
| Pankreas | 3,622 | 4.9 |
| MEsane | 3,532 | 4.7 |
| Beyin,SSS | 2,837 | 3.8 |
| Karaciğer | 2,747 | 3.7 |
| Lösemi | 2,676 | 3.6 |
| Larinks | 1,660 | 2.2 |
| Diğer kanser | 11,831 | 15.9 |
| Toplam | 74,542 | 100 |



Şekil 10. Türkiye, Erkeklerde, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC



Şekil 11. Türkiye, Erkeklerde, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

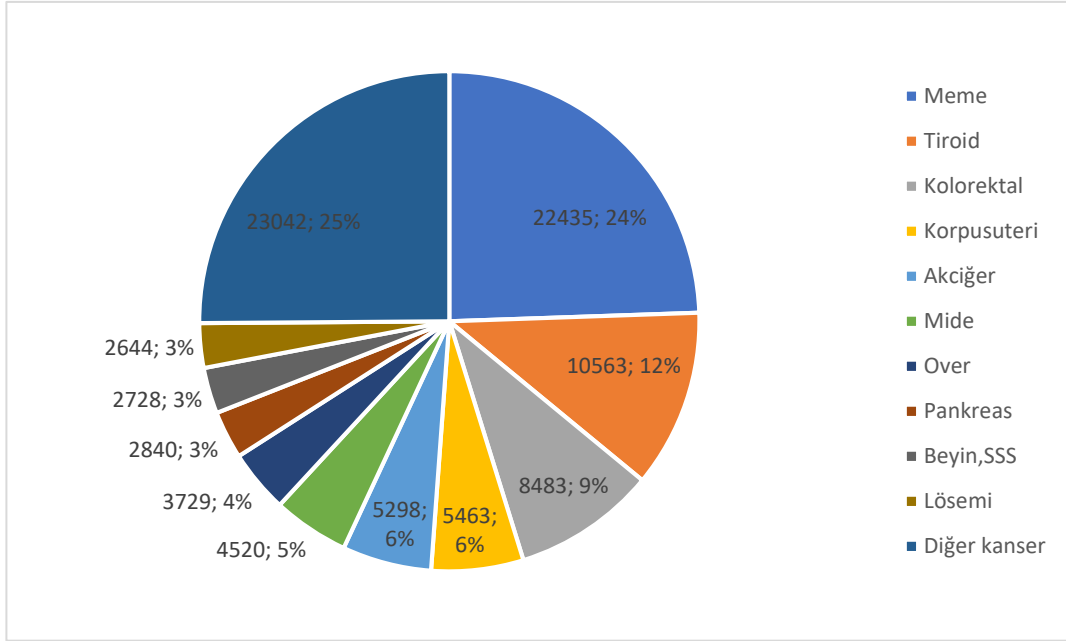
Kadın kanserlerinde DSÖ, Globocan 2018 verilerinde birinci sırayı 22,435 vaka ile meme kanseri almakta, bunu tiroid, kolorektal, uterin korpus, akciğer kanseri izlemektedir. Bu beş kanser türü tüm kadın kanserlerinin %56,9'unu oluşturmaktadır. Kadın kanserlerinde önde gelen beş ölüm nedeni ise meme, akciğer, kolorektal, mide, pankreas kanseri olup bu beş kanser türü tüm ölümlerin %51'ini oluşturmaktadır. (Tablo 14 ve 15, Şekil 12 ve 13)

Tablo 14. Türkiye’de Kadınlarda Sık Görülen 10 Kanser Türü, Globocan, 2018

| Kanser | Sayı | % |
|---------------|---------------|------------|
| Meme | 22,435 | 24.5 |
| Tiroid | 10,563 | 11.5 |
| Kolorektal | 8,483 | 9.2 |
| Korpusuteri | 5,463 | 6.0 |
| Akciğer | 5,298 | 5.8 |
| Mide | 4,520 | 4.9 |
| Over | 3,729 | 4.1 |
| Pankreas | 2,840 | 3.1 |
| Beyin, SSS | 2,728 | 3.0 |
| Lösemi | 2,644 | 2.8 |
| Diğer kanser | 23,042 | 25.1 |
| Toplam | 91,745 | 100 |

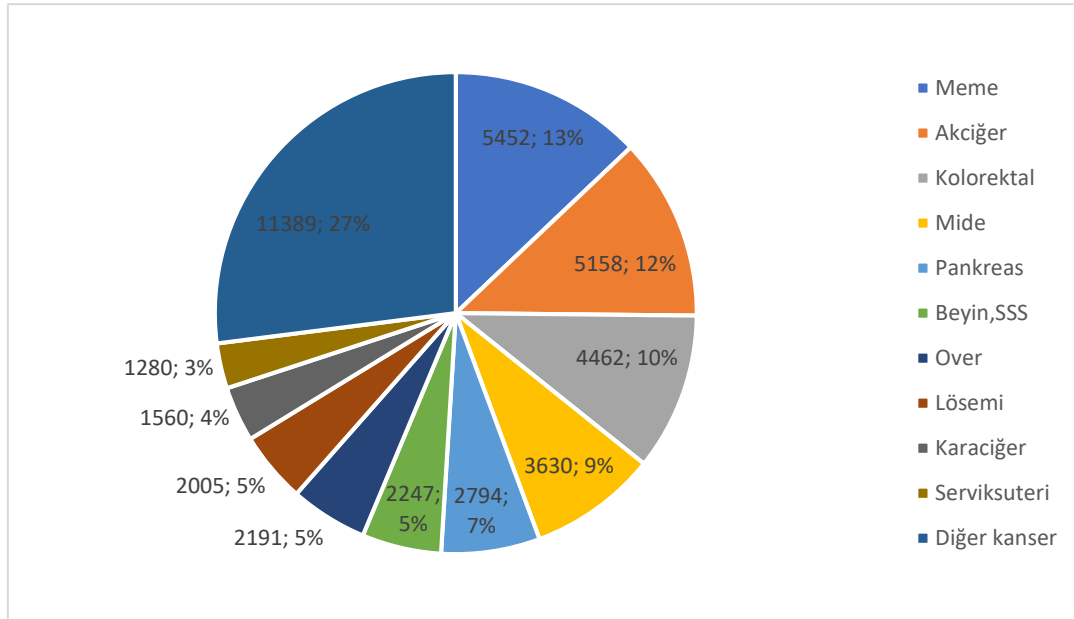
Tablo 15. Türkiye’de Kadınlarda Sık Öldüren 10 Kanser Türü, Globocan, 2018

| Kanser | Sayı | % |
|---------------|---------------|------------|
| Meme | 5,452 | 12.9 |
| Akciğer | 5,158 | 12.2 |
| Kolorektal | 4,462 | 10.6 |
| Mide | 3,630 | 8.7 |
| Pankreas | 2,794 | 6.6 |
| Beyin, SSS | 2,247 | 5.3 |
| Over | 2,191 | 5.2 |
| Lösemi | 2,005 | 4.8 |
| Karaciğer | 1,560 | 3.7 |
| Serviksuteri | 1,280 | 3.0 |
| Diğer kanser | 11,389 | 27.0 |
| Toplam | 42,168 | 100 |



Şekil

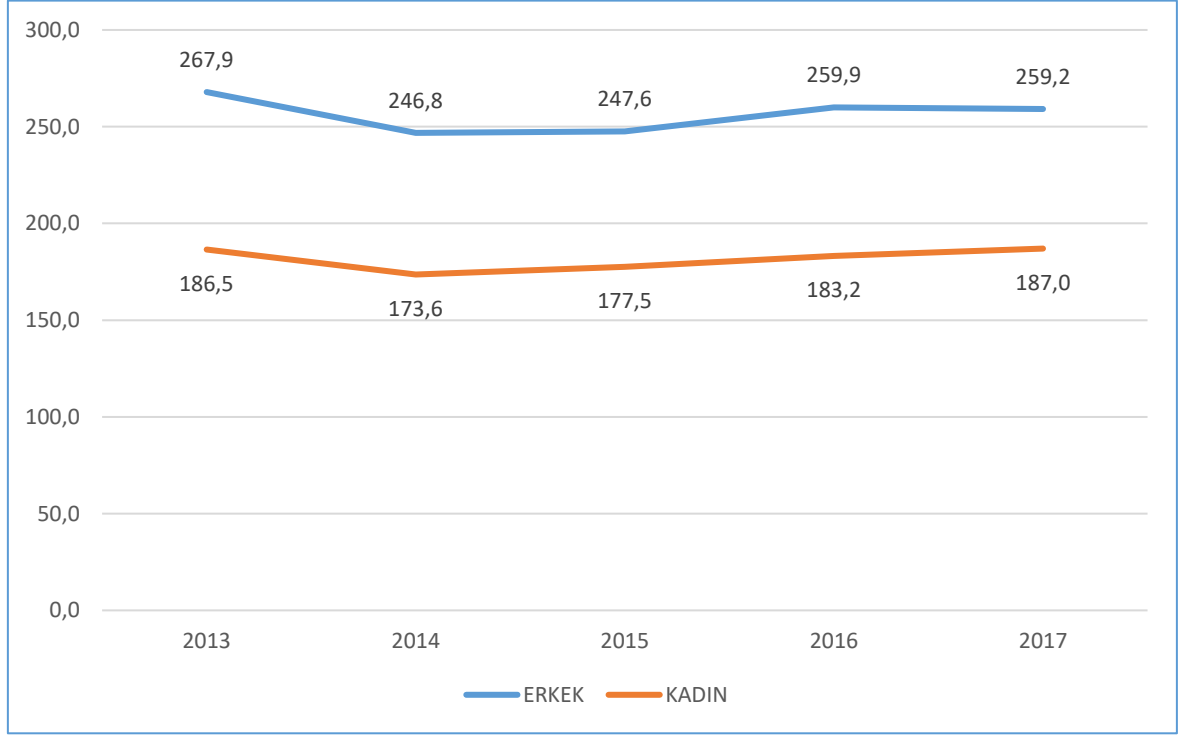
12. Türkiye, Kadınlarda, 2018 Yılı Vaka Sayıları, 2018, IARC



Şekil 13. Türkiye, Kadınlarda, 2018 Yılı Kanser Ölümleri, 2018, IARC

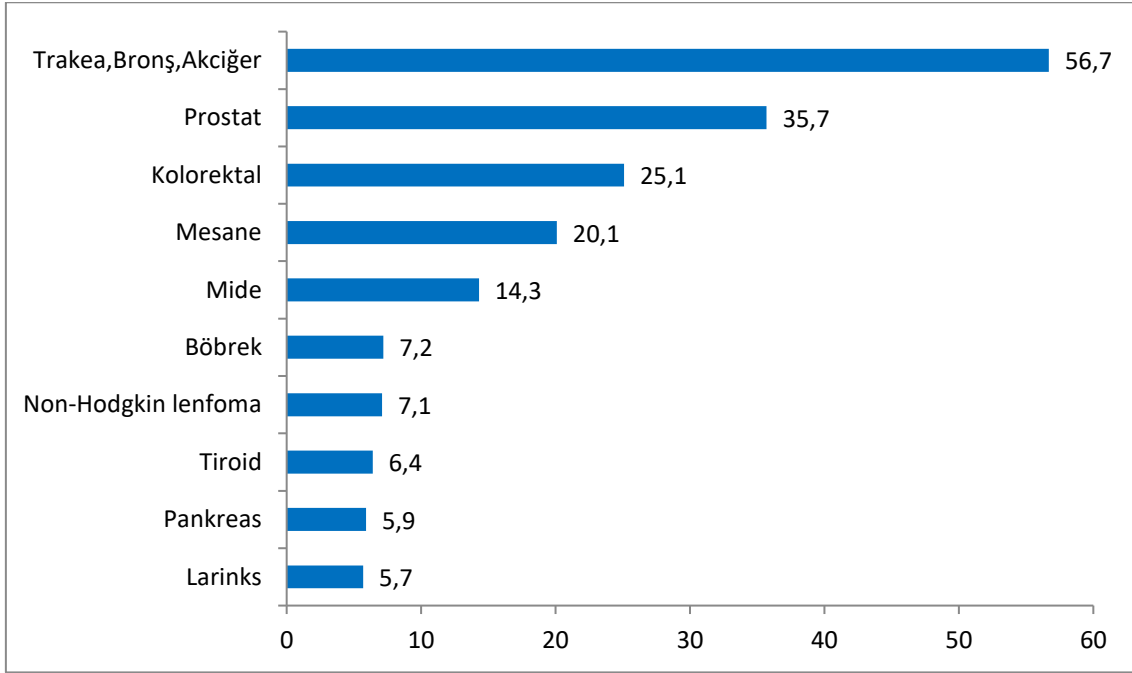
Türkiye Kanser istatistikleri ise kanser kayıtçılığı yoluyla elde edilen, kalite ve tamlık yönünden kabul gören 14 ilin verilerinden hazırlanmaktadır. 2017 yılı Türkiye nüfusu 80.810.525'tir. Yaş standardize kanser insidansı, erkeklerde yüz binde 259.2, kadınlarda yüz

binde 187,0 olarak bildirilmiştir. (Şekil 14) 2017 yılı kanser istatistiklerine göre Türkiye’de 180.288 kanser vakasının olduğu tahmin edilmektedir.

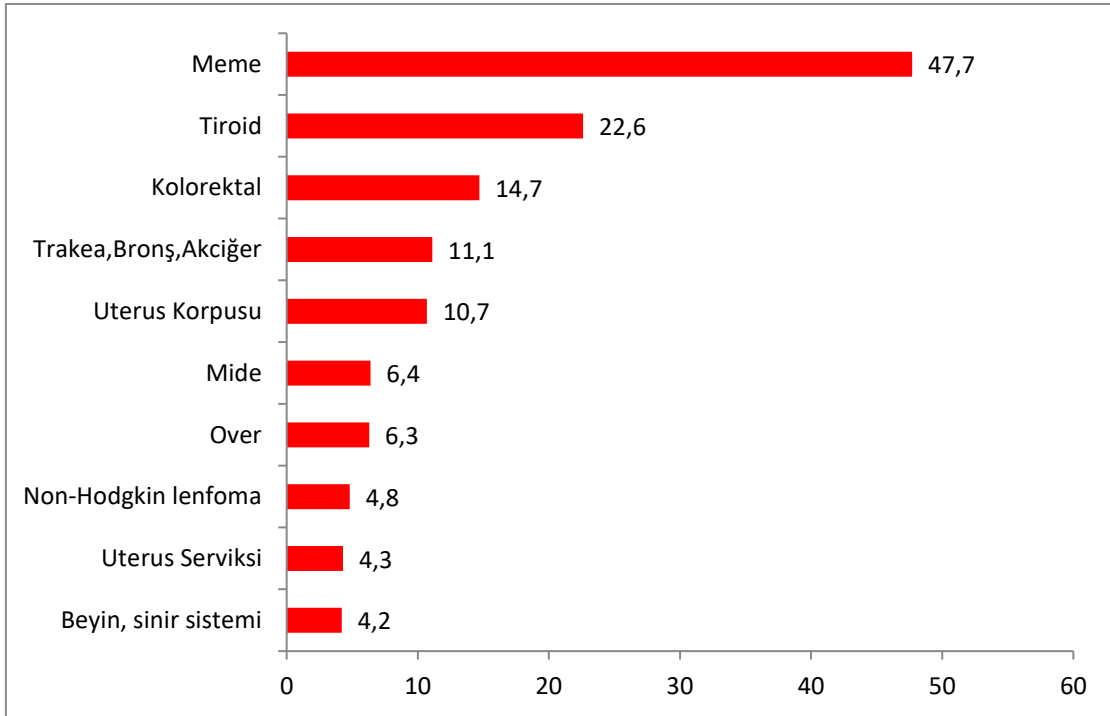


Şekil 14. Tüm Kanserlerin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2013-2017 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013-2017) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide)

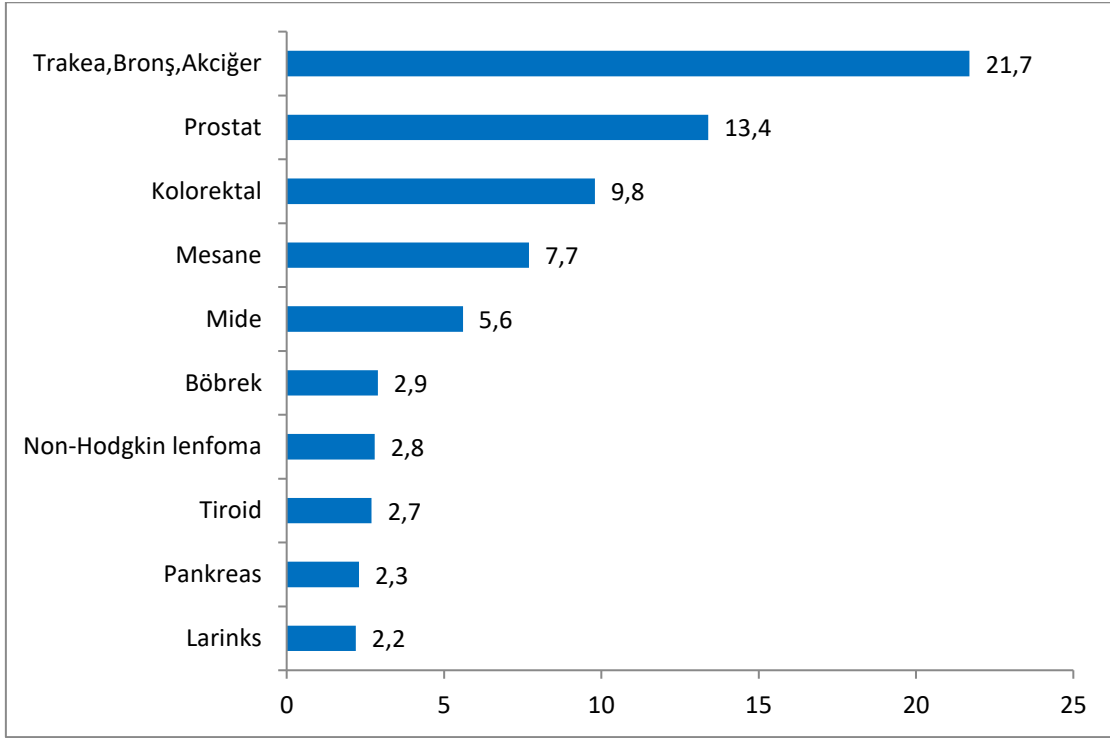
T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre erkeklerde ve kadınlarda sık görülen 10 kanserin yaşa standardize insidans hızları incelendiğinde erkeklerde akciğer, prostat, kolorektal, mesane, mide kanserinin erkeklerdeki tüm kanserlerin %58,2’sini oluşturarak en sık kanserler görülen kanserler olduğu, kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal, trakea/bronş/akciğer, uterin korpus kanserinin en sık görülen kanserler olup tüm kadın kanserlerinin %57.1’ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. (Şekil 15,16,17,18)



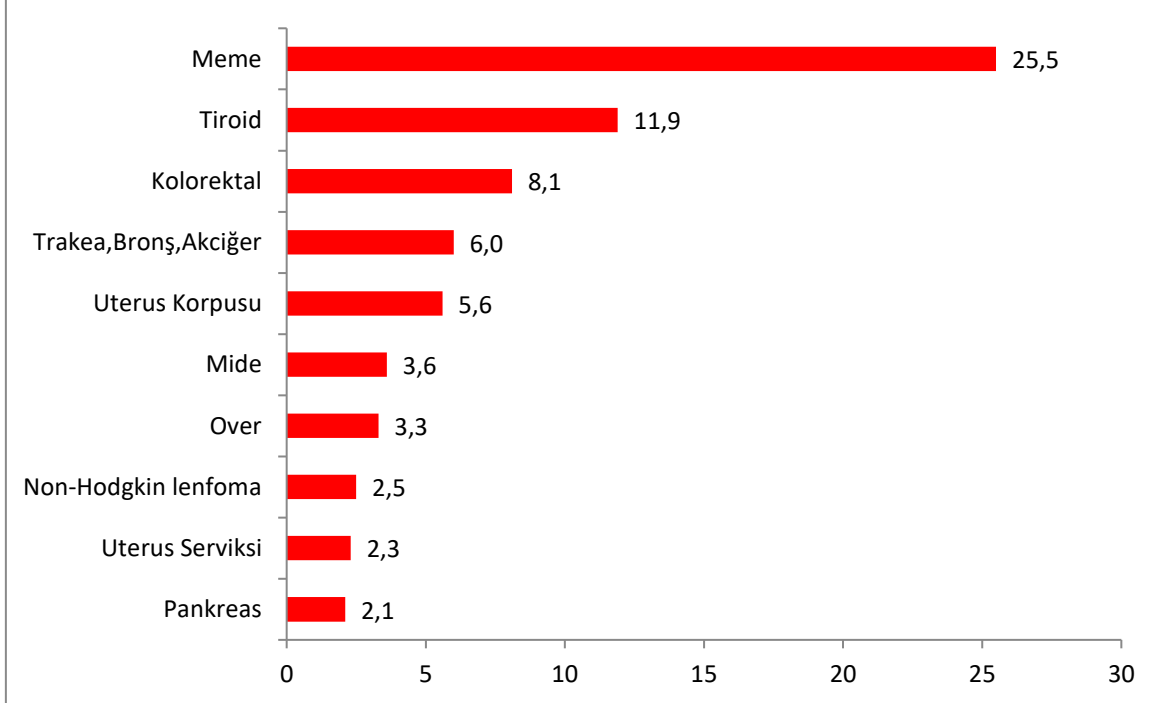
Şekil 15. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



Şekil 16. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



Şekil 17. Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)



Şekil 18. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

KAYNAKLAR

1. Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild (eds) World Cancer Report 2014, WHO Press, Geneva, 2014
2. GLOBOCAN 2018, Global Cancer Observatory <http://gco.iarc.fr/> International Agency for Research on Cancer 2020 (Erişim tarihi 20 Haziran 2020)
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. CA: Cancer J Clin. 2018; 68:394-424.
4. Kara F, Keskinliç B (Eds) Türkiye Kanseri İstatistikleri, 2017. Sağlık Bakanlığı, 2021
5. Ölüm nedeni istatistikleri, Türkiye İstatistik Kurumu, 2017. http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27620&utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+tuikbulten+%28TÜİK-Haber+Bültenleri+%28Son+1+Ay%29%29 (Erişim tarihi 20 Haziran 2020)
6. Atun R, Bhakta N, Avram Denburg A, et al. The Lancet Oncology Commission Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission Lancet Oncol 2020 21: e185-e224, 2020
7. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2019 (TPOG & TPHD). ASCO 2020 Annual meeting. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr e22513) DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e22513

BÖLÜM 8

KANSER EYLEM PLANLARI

| Strateji | Faaliyetler | Sorumlu Kurum(lar) | İş birliği yapılacak kurum(lar) | Tamamlanma Tarihi | Olası Engeller | İlerleme Göstergeleri | İzleme ve Kontrol Verileri |
|--|---|---|---------------------------------|---|----------------|-----------------------|----------------------------|
| Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı | <ul style="list-style-type: none"> •*FAZ I tamamlandı. •FAZ II: Çevre ve Şehircilik Bakanlığı sorumluluk alanındadır. | <ul style="list-style-type: none"> • Çevre ve Şehircilik Bakanlığı | | <ul style="list-style-type: none"> • Aralık 2023 | | | |

*HSGM (THSK) sorumluluğunda yürütülen Faz I çalışmaları kapsamında: Asbest durum analizi yapılarak programın yürütüleceği iller belirlendi. Programa ilişkin Halk Sağlığı Müdürlerine verilen eğitimler tamamlandı. İllerden asbest maruziyetine bağlı olarak gelişen hastalık verileri toplanarak analizleri yapıldı. Konu hakkında halkı bilgilendirmek üzere toplum liderlerine eğitim verildi. Halkın farkındalığı için broşür, afiş ve kitapçıklar hazırlanıp dağıtımı yapıldı. Asbest maruziyeti tespit edilen bölgelerde hanelerden örnek alınıp, analiz edildi.

| Strateji | Faaliyetler | Sorumlu Kurum(lar) | İş birliği yapılacak kurum(lar) | Tamamlanma Tarihi | Olası Engeller | İlerleme Göstergeleri | İzleme ve Kontrol Verileri |
|---|--|--|---|---|--|--|--|
| °Türkiye Radon Haritalaması ve Ulusal Radon Kontrol Programı° | <ul style="list-style-type: none"> • * Programın ilk etabı tamamlandı. • Radon ölçümü yapılan illerde ilk etap sırasında eş zamanlı olarak hane halkına uygulanan “Evlerde Radon Araştırması Anket Formu” analiz aşaması tamamlanıp raporlanacaktır. • Öncelikli olarak ölçüm değerleri yüksek olarak saptanan hanelerde olmak üzere toplum genelinde radon konusunda farkındalık oluşturulması, gerekli yerlerde ıslah çalışmalarının başlatılması planlanmaktadır | <ul style="list-style-type: none"> • HSGM Kanser Dairesi Başkanlığı • TAEK | <ul style="list-style-type: none"> • HSGM Daire Başkanlıkları • İl Sağlık Müdürlükleri • Üniversiteler • TAEK | <ul style="list-style-type: none"> • Aralık 2023 | <ul style="list-style-type: none"> • Halkın eğitime katılımının yetersiz olması | <ul style="list-style-type: none"> • Eğitim verilen kişi sayısı | <ul style="list-style-type: none"> • Halka verilen eğitimler sonucu farkındalığın değerlendirilmesi için anket planlanması, uygulanması |

°Programın ilk etabında 81 ilimizi kapsayan bir durum tespit çalışması yapılarak “Türkiye Radon Haritası” oluşturulması ve sonrasında “Ulusal Radon Kontrol Programı” geliştirilmesi hedeflenmiştir. Programın ilk etabı olan “Türkiye Radon Haritası” oluşturulması kapsamında yürütülen çalışmalar: İllerde programı yürütecek personelin eğitimi yapıldı. TÜİK ile görüşülerek Türkiye’yi hane bazında temsil edecek örneklem belirlendi. Tespit edilen hanelere radon ölçüm detektörleri yerleştirildi. Yerleştirilen dedektörler 2 ay sonra toplandı. Detektörlerin TAEK laboratuvarlarında analizi gerçekleştirildi.

| Strateji | Faaliyetler | Sorumlu Kurum(lar) | İş birliği yapılacak kurum(lar) | Tamamlanma Tarihi | Olası Engeller | İlerleme Göstergeleri | İzleme ve Kontrol Verileri |
|--|---|---|--|---|---|---|---|
| 81 İlde kurulan kanser kayıt merkezlerinin işlerliğini sağlamak | <ul style="list-style-type: none"> • İl Sağlık Müdürlüklerindeki kanser kayıt merkezlerini yerinde değerlendirmek • Kanser kayıt elemanları yetiştirmek | <ul style="list-style-type: none"> • HSGM Daire Başkanlıkları • İl Sağlık Müdürlüğü | <ul style="list-style-type: none"> • SB Sağlık Bilgi Sistemleri GM • HSGM Daire Başkanlıkları • Üniversite Hastaneleri • Özel Hastaneler ve sağlık kuruluşları • DSÖ-IARC | <ul style="list-style-type: none"> • Aralık 2023 | <ul style="list-style-type: none"> • Personel eksikliği • Personel sirkülasyonunun yoğun olması • Sertifikalı personelin başka alanlarda görevlendirilmesi • Alt yapı sorunları • Yöneticilerin kanser kayıtçılığı ile ilgili farkındalığının yeterli düzeyde olmaması | <ul style="list-style-type: none"> • Gerçekleştirilen temel kanser kayıt modülleri eğitimi sayısı • Sertifikalı eğitim alan eleman sayısı / Sahada çalışan sertifikalı eleman sayısı • Toplanan verilerin IARC veri standartlarına uygunluğu ve kabulü • Kamu kurum ve kuruluşları ile veri akışının uygun standartlarda sağlanması | <ul style="list-style-type: none"> • Mevcut durum analizi • Sertifikalı personel sayısı • Eğitimlere katılan kişi sayısı • Tüm kuruluşlardan gelen veri |

| Strateji | Faaliyetler | Sorumlu Kurum(lar) | İş birliği yapılacak kurum(lar) | Tamamlanma Tarihi | Olası Engeller | İlerleme Göstergeleri | İzleme ve Kontrol Verileri |
|--|--|---|--|---|---|--|--|
| Kanser kayıt veri kalitesinin artırılması | <ul style="list-style-type: none"> •Kanser kayıt elemanlarında farkındalık oluşturmak •Kanser kayıtlarının tamlik kontrolünü yapmak •Kayıtlarda yer alan tutarsızlıkları denetlemek •Eğitim materyallerinin temini | <ul style="list-style-type: none"> • HSGM Daire Başkanlıkları • İl Sağlık Müdürlüğü | <ul style="list-style-type: none"> • SB Sağlık Bilgi Sistemleri GM • HSGM Daire Başkanlıkları • Özel Hastaneler • DSÖ-IARC | <ul style="list-style-type: none"> • Aralık 2023 | <ul style="list-style-type: none"> • Kanser hastalığının toplumda artan yükü • Kalite ve tamlik kontrolünde çalışabilecek sertifikalı personel sayısının yetersizliği | <ul style="list-style-type: none"> • Türkiye Kanser İstatistiklerinde kullanılmakta olan verilerin geldiği illerin sayısı • IARC’ın” Beş Kıtada Kanser İnsidansı” kitabına ve Küresel Kanser Sağ kalımını araştıran CONCORDE çalışmasına giren kanser kayıt merkezi sayısı • İllerin kanser veri kalitesi • Yıllık olarak Türkiye kanser verileri açısından tamlik, geçerlilik ve zamanındalık yüzdeleri | <ul style="list-style-type: none"> • Mevcut durum analizi • HSGM İzleme, Değerlendirme ve İstatistik Daire Başkanlığı ile Kanser Dairesi Başkanlığı izleme değerlendirme raporları • Türkiye Kanser İstatistiklerinde kullanılmakta olan verilerin geldiği il sayısı • IARC’ın Beş Kıtada Kanser İnsidansı Kitap ve CONCORDE Sağkalım çalışmasında yer alan ülkemize ait kanser kayıt merkezi sayısının artışı |

| Strateji | Faaliyetler | Sorumlu Kurum(lar) | İş birliği yapılacak kurum(lar) | Tamamlanma Tarihi | Olası Engeller | İlerleme Göstergeleri | İzleme ve Kontrol Verileri |
|---|--|--|---|---|--|--|---|
| Meme, serviks ve kolorektal kanser taramalarında iyileştirme ve kapsamını geliştirme çalışması | <ul style="list-style-type: none"> • Aile Hekimliğinin kanser taramalarına aktif katılımının sağlanması • Tarama yapılacak merkezlerin cihaz ekipman ve teknik hizmet kalitesinin artırılması • Tarama merkez sayısının artırılması • Mobil tarama araç sayılarının artırılması • Vatandaşların taramalara katılmaları için farkındalık ve eğitim kampanyaları düzenlenmesi | <ul style="list-style-type: none"> • HSGM Kanser Dairesi Başkanlığı | <ul style="list-style-type: none"> • HSGM ile ilgili Daire Başkanlıkları • SB Sağlık Bilgi Sistemleri GM • SB Sağlık Geliştirilmesi GM • İl Sağlık Müdürlüğü • Kamu, Özel, Vakıf ve Üniversite Hastaneleri • STK'lar • SGK • İlgili Bakanlıklar • DSÖ-IARC | <ul style="list-style-type: none"> • Aralık 2023 | <ul style="list-style-type: none"> • Aile Sağlığı Merkezlerinde personel ve motivasyon eksikliği • Halkın bilinç ve eğitim düzeyinin yetersizliği • Vatandaşların taramalara katılımında isteksizliği • İş birliği yapılan kurumlar arasında koordinasyon yetersizliği • Eğitimli personel eks • İl yöneticilerinin konuya gereken önemi vermemesi | <ul style="list-style-type: none"> • Tarama programlarına katılan kişi sayısında her yıl artış sağlanması | <ul style="list-style-type: none"> • Erken evrede yakalanan kanser oranının artması • Beklenen ve gerçekleşen kanserden ölüm oranları |