

EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.
The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 58

Ek Sayı / Supplement

Aralık / December 2019

Sayfa / Pages: 1-144

Editör / Editor

Okan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Kurulu / Publication Committee of Ege University Faculty of Medicine

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye

Gül AKTAN - Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Dept. of Pediatrics, İzmir, Türkiye

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye

Yusuf ÖZBEL - Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı / Dept. of Medical Parasitology, İzmir, Türkiye

Semra KARAMAN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye

Gülgün KAVUKÇU - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / Dept. of Radiodiagnostics, İzmir, Türkiye

Altuğ YAVAŞOĞLU - Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı / Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye

Pervin KORKMAZ EKREN – Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı / Dept. of Chest Diseases, İzmir, Türkiye

Biyostatistik Uzmanları / Biostatistician

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editors and Advisory Board

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Radiodiagnostics, Izmir, Turkey

Juzar ALI - LSU Health Care Network Clinics & Interim LSU Hospital Clinics, Chief Medical Officer, New Orleans, United States

J Patrick BARBET - University of Paris Descartes AP, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, Paris, France

Ali BAŞÇI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, Izmir, Turkey

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU - University Hospitals of Geneva, Division of Cardiovascular Surgery, Geneva, Switzerland

Stephen KANTROW - Louisiana State University School of Medicine, Associate Professor of Medicine, New Orleans, Louisiana, United States

Jose A. KARAM - MD Anderson Cancer Center, Dept. of Urology, Texas, United States

Eduardo Weruaga PRIETO - Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Lab. Plasticidad Neuronal y Neuroreparación Dpto. Biología Celular y Patología, Salamanca, Spain

Metin ÖZDEMİRLİ - Medstar Georgetown University Hospital, Dept. of Pathology, Washington D.C., United States

Hasan TEKGÜL - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics, Izmir, Turkey

Tarık TIHAN - University of California San Francisco, Dept. of Pathology, California, United States

Utku YAVUZ - Bernstein Center for Computational Neuroscience, Dept. of Orthobionic / Dept. of Neurorehabilitation Engineering, Göttingen, Germany

Yazışma Adresi / Address for Correspondence : Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone : +90 232 390 31 03

E-posta / E-mail : egedergisi35@gmail.com.tr

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Turkey Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 18679

Basım / Press


Ege Üniversitesi Rektörlüęü Basımevi Müdürlüęü
No: 172/134 Kampüs içi Bornova – İZMİR
Tel: 0232 311 18 19
e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr


Basım Tarihi / Date of Press

30.12.2019

Yıllık abone creti 100 TL, tek sayı bedeli 25 TL'dir.
The annual subscription fee is 100 TL, the single issue fee is 25 TL.

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.com.tr adresine mesaj gnderebilir ya da
0 (232) 3903103 / 0 (232) 3903186 numaralı telefonları arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to egedergisi35@gmail.com.tr or
you may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web
adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak
erişilebilir.

*ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be
obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the
manuscript on the web site.*

ÖNSÖZ

Türkiye'de ilk kez aktif kanser kayıtçılığı TC. Sağlık Bakanlığı, Ege Üniversitesi ve Boston Massachusetts University arasında kanser verisi toplanması için 1991'de yapılan ortak protokol sonrası Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992'de başlatılmıştır. Daha sonra tüm İzmir kentini içine alacak şekilde proje genişletilmiş, proje idaresi sağlık müdürlüğüne bağlı Kanser İzleme ve Denetleme Merkezi'ne (KIDEM) verilmiştir. Kanser kayıtçılığı daha sonra ülkemizde sekiz ile çıkarılmış, giderek ülke çapına yaygınlaşmıştır. Artık ülkemizde muntazam olarak aktif kanser kayıtçılığı yapılmaktadır.

Kanser kayıtçılığında öncü güç olarak rol alan EÜKAM, Yüksek Öğretim Kurulunun 30.12.1991 tarihli onayı ile Ege Üniversitesi Rektörlüğüne bağlı olarak kurulmuştur (Resmî Gazete Temmuz 1992 – Sayı 21298). EÜKAM kurucu başkanı Prof. Dr. Hadi Özer olup onun emekli olmasıyla başkanlık görevini 1995'te Prof. Dr. Ayfer Haydaroğlu devralmış, 2019'a kadar bu görevi sürdürmüştür. İlk kurulduğu yıllarda aktivasyonları yalnız kanser kayıtları toplamakla kısıtlı iken, yönetsel değişiklikten sonra istatistiksel çalışmalar yanı sıra İzmir ve hastane çapında etkin klinik çalışmalar, ulusal ve uluslararası kongre ve sempozyumlar, konferanslar ve kanser haftası etkinlikleri gibi aktiviteler yapmaya başlamıştır. Merkezin amacı kanserle ilgili uygulama ve araştırmaları yürütmek, kanser insidansı ve epidemiyolojisi ile ilgili veri toplamak, ulusal ve uluslararası düzeyde yapılan araştırma, inceleme ve uygulamalarda koordinasyonu ve bilimsel iş birliğini planlamak ve sağlamaktır.

EÜKAM'nin eğitim almış sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından Ege Üniversitesi Hastanesinde (EÜH) toplanan kanser verileri 120000'i aşmakta ve Türkiye'nin hastane olarak en geniş tek kanser serisini oluşturmaktadır. Ege Tıp Dergisi'nin bu özel sayısına ise sağ kalım analizlerinin yapılabilmesi için 1992-2017 arasında, 25 yıl içerisinde kaydı yapılan 117139 kanser olgusu dahil edilmiştir. EÜH'nin kanser verilerinden yapılan epidemiyolojik ve sağ kalım analizlerini ve literatürle karşılaştırılmasını içeren tüm sistemlere ait sonuçlar, multidisipliner yazılmış olup retrospektif araştırma makaleleri halinde Ege Tıp Dergisi'nin bu özel sayısında sunulmaktadır.

Kanser verilerinin toplanmasında CANREG özel bilgisayar programına kaydedilen veriler DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak epidemiyolojik ve sağ kalım analizleri yapılmıştır. İstatistik analizler sorumlu yazarlar veya merkezimizin bilgisayar ve istatistik uzmanı Ömer Karaca tarafından yapılmış olup Ki kare, General Linear Model (GLM), Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır.

"Ege Üniversitesi Kanser Verileri Özel Sayısı"nda tüm retrospektif makaleler etik onayları, ilgili anabilim/bilim dallarının izinleri alınarak, multidisipliner olarak ve her türlü etik değere uyarak özenle hazırlanmıştır.

EÜH'nde çeyrek asırda toplanan 117.139 kanser verisinden kaynaklanan makaleleri içeren özel sayımız iki bölümde sunulacaktır. Özel Sayı-1'de 11 sisteme ait 18 makale bulunmaktadır. 2019 yılı sonu itibarı ile yayınlanacaktır. Özel Sayı-2'de ise yedi sisteme ait 15 makale bulunacak ve 2020 yılı başında yayınlanacaktır.

Kuruluş tarihi olan 1992'den beri görev yaptığım, 1995-2019 arası müdürlüğünü yaptığım EÜKAM tarafından EÜH'de bu kanser verileri büyük bir emekle toplanmış, özenle korunmuştur. Kanser verilerini toplayan özel eğitim almış kanser kayıt elemanlarına, istatistik analizleri ve kalite kontrolü yapan bilgisayar uzmanı Ömer KARACA'ya, müdürlüğüm sırasınca kanser kayıtçılığında büyük emek veren başta Prof. Dr. Gülsün AYDEMİR ve Uzm. Dr. Gül KİTAPÇIOĞLU olmak üzere tüm müdür yardımcılara, benden sonra müdür olarak atanan ve özel sayıların yayınlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ayşe CANER'e çok teşekkür ederim.

1992-2017 arası, çeyrek asırlık bir dönemin kanser verileri ele alındığı için, bu dönemde EÜH'de kanser tanı ve tedavisinde emeği geçen öğretim üyeleri ve yardımcılara teşekkürü bir borç bilirim. 1992-

2017 arası dönemde görev yapan, kanser tanı ve tedavisine katkıda bulunan aramızdan ayrılan, emekli olan ve aktif çalışan tüm öğretim üyelerine (ilgili anabilim/bilim dallarından aldığımız listelerle) teşekkür edilen özel bir bölüm özel sayıların sonuna ilave edilmiştir.

Bu kanser verileri ülkemizin hastane olarak en geniş ve en kapsamlı tek kanser serisi olmakla beraber aynı zamanda istatistik analizi yapılan, epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri sunulan, sonuçları ülkemizdeki ve dünyadaki kaynaklarla karşılaştıran en büyük kanser serisidir. Bu nedenle kentimizdeki ve ülkemizdeki kanser verileri hakkında da çok önemli bilgiler vermektedir. Büyük bir emekle ve etik değerler gözetilerek hazırlanan "EÜH Kanser Verileri Özel Sayıları"nın kanser araştırmaları yapanlara örnek ve başvuru kaynağı olacağına inanıyorum.

Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU
"EÜH Kanser Verileri Ek Sayı (Onkoloji)" Editörü

ÖNSÖZ

Kanser, Sağlık Bakanlığı'nın bildirim zorunlu hastalıklar içinde yer almakta ve kanser istatistik verileri toplum tabanlı kayıt sistemleri ile toplanmaktadır. Ülkemizdeki bilimsel verilerde başka ülkelerin değil de kendi ülkemizin kanser istatistiklerini sunmak, bölgelerimiz arasında kanser görülme farklılıklarına göre etiyolojik faktörlere ulaşmak için ülke çapında kanser kayıtlarının hassasiyetle aktif bir şekilde tutulması gerekmektedir. Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Uygulama ve Araştırma Merkezi (EÜKAM) 1992 yılından itibaren aktif yöntemle kanser verilerinin toplanmasında Türkiye'ye öncü ve örnek olmuştur. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kanser tanısı ile tetkik ve tedavileri yapılmış olan yaklaşık 117000 olgu özellikleri (2017 yılı) kanser kayıt formlarına aktif olarak girilmiş, dergide sunulan çalışmalar ile epidemiyolojik yönden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kanser istatistiklerini tutmak emek, bilgi ve özen istemektedir. Hastanemizde kanser kayıtları aktif bir şekilde eğitilmiş kanser kayıt elemanları tarafından tutulmaktadır. Aktif kanser kayıtlarında emeği geçen kanser elemanları Sıdıka Çoşkun ve Fatma Kaya ile emekli olmuş olan tüm kayıt elemanı arkadaşlarımıza, istatistiklerin analizine katkıda bulunan Ömer Karaca'ya, sekreterlerimiz Semra Yaylacı ve Nigar Şen'e, Ege Üniversitesi kanser istatistiklerinin değerlendirilmesinde yardımcı olan Kanser İzleme ve Denetleme Merkezi'ne (KIDEM), istatistiklerin yayın haline getirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Ege Tıp Dergisi personeline ve kanser hastalarının tanı ve tedavisinde emeği geçen bütün Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan veya emekli olan hocalarımıza, doktorlarımıza, hemşire ve sağlık personelimize teşekkürlerimizi sunmayı bir borç biliriz.

EÜKAM'nin kuruluşundan günümüze kadar çalıştığı süre içinde sağladığı değerli katkıları, üstün hizmet anlayışı ve özverili çalışmaları ile istatistiklerin yayın haline getirilmesinde editörlük yapan değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Ayfer Haydaroğlu'na en içten teşekkürlerimizi sunarız.

Doç. Dr. Ayşe Caner

*Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve
Uygulama Merkez Müdürü*

İÇİNDEKİLER
(CONTENTS)

Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanındaki kanser olgularının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of cancer patients in Ege University Hospital database

Ayfer Haydaroğlu Fatma Sert Ayşe Caner 1

Ege Üniversitesi Hastanesi merkezi sinir sistemi tümörlerinin epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and general survival characteristics of nervous system tumors

Erkin Özgiray K. Emre Çalışkan M. Sedat Çağlı Taşkın Yurtseven
Yeşim Erkan Taner Akalın Ulus Şanlı Serra Kamer
Yavuz Anacak Ayfer Haydaroğlu 10

Ege Üniversitesi Hastanesinde glioblastomaların epidemiyolojik ve sağ kalım özellikleri

Epidemiological and survival features of glioblastomas in Ege University Hospital

Meltem Öztürk Serra Kamer Yeşim Ertan Erkin Özgiray
Taşkın Yurtseven Ulus Ali Şanlı Ayfer Haydaroğlu 19

Ege Üniversitesi Hastanesinde jinekolojik kanserlerin epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of gynecologic cancers in Ege University Hospital database

Ayfer Haydaroğlu Zeynep Özşaran Ulus Ali Şanlı Osman Zekiöğlü
Nuri Yıldırım Levent Akman Coşan Terek Aydın Özşaran 26

Korpus uteri kanserlerinin epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri

Epidemiologic features and survival outcomes of carcinoma of the corpus uteri

Levent Akman Nuri Yıldırım Mustafa Coşan Terek Zeynep Özşaran
Senem Alanyalı Ayfer Haydaroğlu Ulus Ali Şanlı Erdem Göker
Osman Zekiöğlü Necmettin Özdemir Ahmet Aydın Özşaran 33

Serviks uteri kanserlerinin epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri

Epidemiologic features and survival outcomes of uterine cervical cancers

Nuri Yıldırım Mustafa Coşan Terek Levent Akman Zeynep Özşaran
Senem Alanyalı Ayfer Haydaroğlu Ulus Ali Şanlı Erdem Göker
Osman Zekiöğlü Necmettin Özdemir Ahmet Aydın Özşaran 39

Over kanserinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiologic features and survival outcomes of ovarian cancer

Duygu Güzel Nuri Yıldırım Ayşegül Besler Levent Akman
Necmettin Özdemir Osman Zekiöğlü Zeynep Özşaran Ulus Ali Şanlı
Erdem Göker Ayfer Haydaroğlu M. Coşan Terek A. Aydın Özşaran 44

Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanında meme kanseri hastalarının epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of breast cancer patients in Ege University Hospital database

Ayfer Haydaroglu	Burcu Çakar	Erhan Gökmen	Necmettin Özdemir
Osman Zekioğlu	Zeynep Öz saran	Senem Alanyalı	Berk Göktepe
Levent Yeniyay			

50

Ege Üniversitesi Hastanesinde gastrointestinal sistem kanserlerinin epidemiyolojik ve sağ kalım özellikleri

Epidemiological and survival characteristics of gastrointestinal cancers in Ege University Hospital database

Ayfer Haydaroglu	Deniz Yalman	Sinan Ersin	Başak Doğanavşargil Yakut
Bülent Karabulut	Nalan Ünal	Ömer Özütemiz	

58

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi veri tabanındaki kolorektal kanserli olguların epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiologic and survival characteristics of patients with colorectal cancer in Ege University medical faculty database

Nalan Gülşen Ünal	Gizem Coşgun	Mustafa Korkut	Ahmet Ömer Özütemiz
Başak Doğanavşargil Yakut	Burcu Çakar	Serdar Özkök	Deniz Yalman
Fatma Sert	Murat Sezak	Tayfun Yoldaş	Cemil Çalışkan
Erhan Akgün	Halit Osmanoğlu	Ayfer Haydaroglu	

68

Karaciğer, safra kesesi ve safra yolu kanserlerinde epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri

The epidemiological and survival features of liver, gallbladder, and biliary tract cancers

İlker Turan	Ömer Özütemiz	Galip Ersöz	Zeki Karasu
Fulya Günşar	Fatih Tekin	Ahmet Çoker	Murat Sözbilen
Ömer Vedat Ünalp	Alper Uğuz	Erdem Göker	Funda Yılmaz
Deniz Nart	Ayşe Caner	Ayfer Haydaroglu	Ulus Salih Akarca

78

Kemik ve yumuşak doku sarkomları epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Bone and soft tissue sarcomas epidemiology and general survival characteristics

Hüseyin Kaya	Dündar Sabah	Burçin Keçeci	Başak Doğanavşargil Yakut
Murat Sezak	Banu Yaman	Taner Akalın	E. Serra Kamer
Yavuz Anacak	Ayfer Haydaroglu	Remide Arkun	Mehmet Argın
İpek Tamsel	U. Ali Şanlı	Eda Ataseven	Mehmet Kantar

88

Ege Üniversitesi Hastanesi çocukluk çağı tümörlerinde epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri

Epidemiology and survival of childhood cancers in Ege University Hospital

Eda Ataseven	Mehmet Kantar	Yavuz Anacak	Serra Kamer
Yeşim Ertan	Ayşe Caner	Ahmet Çelik	Tuncer Turhan
Elif Bolat	Hüdaver Alper	Ömer Kitiş	Dündar Sabah
Deniz Karapınar	Serap Aksoylar	Nazan Çetingül	

105

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi veri tabanında kayıtlı baş-boyun kanserli olguların epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of head and neck cancer patients recorded in the database of Ege University Faculty of Medicine

Özlem Özkaya Akagündüz	Gizem Cosgun	Mustafa Esassolak	Ali Veral
Ayşe Caner	Serdar Akyıldız	Ulus Ali Şanlı	Ümit Uluöz
		Kerem Öztürk	

114

Ege Üniversitesi Hastanesinde erkek genital sistem kanserlerinin epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of male genital system cancer patients in Ege University Hospital database

Ayfer Haydaroğlu	Deniz Yalman	Serdar Özkök	Erhan Gökmen
Sait Şen	Banu Sarsık Kumbaracı	Fuat Kızılay	İbrahim Cüreklibatır
Ayşe Caner			

120

Testis kanserlerinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of testicular cancer patients in Ege University Hospital database

Pınar Gürsoy	Burcu Çakar	Erhan Gökmen	Banu Sarsık Kumbaracı	Bülent Semerci
Ayşe Caner	Fatma Sert	Serdar Özkök	Ayfer Haydaroğlu	

126

Ege Üniversitesi Hastanesinde renal kanser hastalarının epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of kidney cancer patients in Ege University Hospital database

Pınar Gürsoy	Burcu Çakar	Erhan Gökmen	Banu Sarsık Kumbaracı
Sait Şen	Erdal Apaydın	A. Çağ Çal	Ayşe Caner
Serdar Özkök	Ayfer Haydaroğlu		

133

Ege Üniversitesi Hastanesi malign plevral mezotelyoma hastalarının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and general survival characteristics of malign plevral mesothelioma patients in Ege University Hospital

Ayşe Gül Ergönül	Tevfik İlker Akçam	Ali Özdil	Kutsal Turhan
Alpaslan Çakan	Deniz Nart	Serdar Özkök	Erdem Göker
Ayşe Caner	Gürsel Çok	Ufuk Çağırıcı	

140

**“EGE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
KANSER VERİLERİ EK SAYI (ONKOLOJİ)” DA
KATKIDA BULUNANLARA
TEŞEKKÜR LİSTESİ**

Ege Tıp Dergisi “Ege Üniversitesi Hastanesi Kanser Verileri-Ek Sayı (Onkoloji)” için, 1992-2017 arası çeyrek asırlık dönemde kanser tanı ve tedavilerinde katkıda bulunan;

- EÜ Hastanesi öğretim üye ve yardımcılarına,
- Kanser verilerini özveri ile toplayan, kalite denetimini ve istatistikleri yapan başta Ömer Karaca olmak üzere tüm EÜKAM kanser kayıt birimine ve yöneticilerine,

Teşekkürü Bir Borç Biliriz*

**Teşekkür Listesi bu sayıda geçen sistemlerle ilgili AD/BD'ler alfabetik sıra ile, öğretim üyeleri AD/BD'lerin verdiği sıraya göre dir. Emekli olanlar veya aramızdan ayrılanlar ayrı olarak sunulmuştur.*

- BEYİN CERRAHİSİ AD

Prof. Dr. Taşkın YURTSEVEN
Prof. Dr. Mehmet ZİLELİ
Prof. Dr. Mehmet Sedat ÇAĞLI
Doç. Dr. Erkin ÖZGIRAY
Uzm. Dr. Elif BOLAT
Uzm. Dr. Hüseyin BİÇEROĞLU
Uzm. Dr. Kadri Emre ÇALIŞKAN
Uzm. Dr. Nevhis AKINTÜRK

Emekli olan veya aramızdan ayrılanlar

Prof. Dr. Nurcan ÖZDAMAR
Prof. Dr. İzzet ÖVÜL
Prof. Dr. Saffet MUTLUER
Prof. Dr. Nezh Oktar
Prof. Dr. Kazım ÖNER
Prof. Dr. Yusuf ERŞAHİN
Prof. Dr. Sertaç İŞLEKEL
Prof. Dr. Tayfun DALBASTI
Doç. Dr. Tuncer TURHAN

- GENEL CERRAHİ AD

Kolorektal Çalışma Grubu

Prof. Dr. Mustafa Ali KORKUT
Prof. Dr. Zekeriya Erhan AKGÜN
Prof. Dr. Cemil ÇALIŞKAN
Doç. Dr. Tayfun YOLDAŞ
Öğr. Gör. Osman BOZBIYIK

Emekli olanlar:

Prof. Dr. Halit OSMANOĞLU

Üst GİS Grubu

Prof. Dr. M. Sinan ERSİN
Prof. Dr. Özgür FIRAT
Doç. Dr. Taylan Özgür SEZER
Öğr. Gör. H. Batuhan DEMİR

Emekli olanlar:

Prof. Dr. Özdemir YARARBAŞ
Prof. Dr. Adem GÜLER
Prof. Dr. Hasan KAPLAN

Meme Grubu

Doç. Dr. Levent YENİAY
Öğr. Gör. Berk GÖKTEPE

Emekli olanlar:

Prof. Dr. Orhan ÖZBAL
Prof. Dr. Emin ÖZDEDELİ
Prof. Dr. Rasih YILMAZ
Prof. Dr. Murat KAPKAÇ

Tiroit Grubu

Prof. Dr. Mahir AKYILDIZ
Prof. Dr. R. Gökhan İÇÖZ
Prof. Dr. Özer MAKAY
Öğr. Gör. Murat ÖZDEMİR

Emekli olanlar:

Prof. Dr. Enis YETKİN
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

HPB Grubu

Prof. Dr. Murat SÖZBİLEN
Doç. Dr. Murat KILIÇ

Doç. Dr. Ömer Vedat ÜNALP

Doç. Dr. Alper UĞUZ

Emekli olanlar ve aramızdan ayrılanlar:

Prof. Dr. Ali MENTEŞ

Prof. Dr. Yıldırım YÜZER

Prof. Dr. Yaman TOKAT

Prof. Dr. Ahmet ÇOKER

- GÖĞÜS CERRAHİSİ AD

Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI

Prof. Dr. Alpaslan ÇAKAN

Prof. Dr. Kutsal TURHAN

Doç. Dr. Ali ÖZDİL

Doç. Dr. Tevfik İlker AKÇAM

- PATOLOJİ AD

Prof. Dr. Necmettin ÖZDEMİR

Prof. Dr. Mine HEKİMGİL

Prof. Dr. Funda YILMAZ BARBET

Prof. Dr. Taner AKALIN

Prof. Dr. Ali VERAL

Prof. Dr. Sait ŞEN

Prof. Dr. Osman ZEKİOĞLU

Prof. Dr. Deniz NART

Prof. Dr. Başak DOĞANAVŞARGİL YAKUT

Prof. Dr. Yeşim ERTAN

Doç. Dr. Murat SEZAK

Doç. Dr. Banu SARSIK KUMBARACI

Doç. Dr. Nazan ÖZSAN

Doç. Dr. Banu YAMAN

Emekli olanlar veya aramızdan ayrılanlar

Prof. Dr. Yıldız ERHAN

Prof. Dr. Özden GÜNER

Prof. Dr. Gül YÜCE

Prof. Dr. Fikri ÖZTOP

Prof. Dr. Y. Müge TUNÇYÜREK

Prof. Dr. Saliha SOYDAN

Prof. Dr. Gülşen KANDİLOĞLU

Prof. Dr. Eren DEMİRTAŞ

Prof. Dr. M. Bülent ALKANAT

Prof. Dr. Gülçin BAŞDEMİR

- RADYODİAGNOSTİK AD

Prof. Dr. H. Hüdaver ALPER

Prof. Dr. R. Nuri ŞENER

Prof. Dr. Ayşenur OKTAY

Prof. Dr. Remide ARKUN

Prof. Dr. Nevra ELMAS

Prof. Dr. Ahmet MEMİŞ

Prof. Dr. Refik KİLLİ

Prof. Dr. Nilgün YÜNTEN

Prof. Dr. S. Süreyya ÖZBEK

Prof. Dr. Recep SAVAŞ

Prof. Dr. Mustafa HARMAN

Prof. Dr. Cem ÇALLI

Prof. Dr. Gülgün DEMİRPOLAT

Prof. Dr. Mustafa PARILDAR

Prof. Dr. Işıl BİLGİN

Prof. Dr. İsmail ORAN

Prof. Dr. Ömer KİTİŞ

Doç. Dr. Selen BAYRAKTAROĞLU

Prof. Dr. Naim CEYLAN

Doç. Dr. Mehmet ARGİN

Prof. Dr. Sadık TAMSEL

Emekli olanlar

Prof. Dr. Erkan SEVİNÇ

Prof. Dr. Hadi ÖZER

Prof. Dr. Esin Emin ÜSTÜN

- RADYASYON ONKOLOJİSİ AD

Prof. Dr. Yavuz ANACAK

Prof. Dr. Arif Bülent ARAS

Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU

Prof. Dr. Deniz YALMAN

Prof. Dr. Emine Serra KAMER

Prof. Dr. Mustafa Adnan ESASSOLAK

Prof. Dr. Serdar ÖZKÖK

Prof. Dr. Zeynep ÖZSARAN

Prof. Dr. Senem ALANYALI

Doç. Dr. Fatma SERT

Uzm. Dr. Özlem ÖZKAYA AKAGÜNDÜZ

- ÜROLOJİ AD

Prof. Dr. İbrahim CÜREKLİBATIR

Prof. Dr. Oktay NAZLI

Prof. Dr. Bülent SEMERCİ
Prof. Dr. Ceyhun ÖZYURT
Prof. Dr. Erdal APAYDIN
Prof. Dr. Çağ ÇAL
Prof. Dr. Barış ALTAY
Prof. Dr. Burak TURNA
Doç. Dr. Adnan ŞİMŞİR

Emekli olanlar veya aramızdan ayrılanlar

Prof. Orhan YURTSEVEN
Prof. Atalay GÜRSAN
Prof. Necmettin ÇIKILI
Prof. Gürhan GÜNAYDIN

- GASTROENTEROLOJİ

Prof. Dr. Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ
Prof. Dr. Ahmet AYDIN
Prof. Dr. Ulus Salih AKARCA
Prof. Dr. Galip ERSÖZ
Prof. Dr. Serhat BOR
Prof. Dr. Abdullah Zeki KARASU
Prof. Dr. Fulya GÜNŞAR
Prof. Dr. Nevin ORUÇ
Prof. Dr. Rukiye VARDAR
Prof. Dr. Fatih TEKİN
Doç. Dr. İlker TURAN
Uz. Dr. Nalan Gülşen ÜNAL

Emekli olanlar

Prof. Dr. Hanefi ÇAVUŞOĞLU
Prof. Dr. Yücel BATUR
Prof. Dr. Tankut İLTER
Prof. Dr. Ahmet MUSOĞLU
Prof. Dr. Necla OSMANOĞLU
Prof. Dr. Oktay TEKEŞİN
Yar. Doç. Dr. Eren AKÇİÇEK

- MEDİKAL ONKOLOJİ

Prof. Dr. Ulus Ali ŞANLI
Prof. Dr. Erdem GÖKER
Prof. Dr. Erhan GÖKMEN
Prof. Dr. Bülent KARABULUT
Doç. Dr. Burçak KARACA
Doç. Dr. Burcu ÇAKAR
Uzm. Dr. Pınar GÜRSOY

Emekli olan veya ayrılanlar

Prof. Dr. Selahattin SANAL
Prof. Dr. Banu Çiçek BİLKAY
Prof. Dr. Rüçhan USLU

- PEDIATRİK ONKOLOJİ

Prof. Dr. Mehmet KANTAR
Prof. Dr. Serap AKSOYLAR
Uzm. Dr. Eda ATASEVEN

Emekli olan veya aramızdan ayrılanlar

Prof. Dr. Senay ÖZTOP
Prof. Dr. Nazan CETİNGUL

- JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ

Prof. Dr. Ahmet Aydın ÖZSARAN
Prof. Dr. Mustafa Coşan TEREK
Doç. Dr. Levent AKMAN
Yar. Doç. Dr. Nuri YILDIRIM
Uzm. Dr. Duygu GÜZEL
Uzm. Dr. Ayşegül BESLER

Emekli olan veya aramızdan ayrılanlar

Prof. Dr. Refik ÇAPANOĞLU
Prof. Dr. Mustafa EMİNOĞLU
Prof. Dr. Yılmaz DİKMEN

- ORTOPEDİK ONKOLOJİ

Prof. Dr. Dünder SABAH
Uzman Dr. Hüseyin KAYA

El grubu:

Prof. Dr. Erhan COŞKUNOL
Doç. Dr. Levent KÜÇÜK

Bel grubu:

Dr. Öğr. Üyesi Murat ÖZTÜRK

Emekli olan veya aramızdan ayrılanlar:

Prof. Dr. Güven YÜCETÜRK
Prof. Dr. İsmail Hakkı ÇALLI
Prof. Dr. Oğuz ÖZDEMİR
Prof. Dr. Halit ÖZYALÇIN
Doç. Dr. Burçin KEÇECİ

- EÜKAM

Merkez Müdürleri

Prof. Dr. Hadi ÖZER

Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU

Doç. Dr. Ayşe CANER

Merkez Müdür Yardımcıları

Prof. Dr. Gülsün AYDEMİR

Prof. Dr. Serdar ÖZKÖK

Prof. Dr. Zeynep ÖZSARAN

Prof. Dr. Yasemin BÖLÜKBAŞI

Uzm. Dr. Gül KİTAPÇIOĞLU

Doç. Dr. Ayşe CANER

Doç. Dr. Işıl ERGİN

Kalite Kontrol, İstatistik

Ömer KARACA

Kanser Kayıt Elamanları

Ayşegül Keskin SARI

Nimet İŞLER

Zuhal ERTAN

Ergül ÇİLİNGİR

Şengül KAYA

Nakiye GÜÇLÜ

Sıdıka ÇOŞKUN

Gülümsüm GÖNCÜOĞLU

Fevziye ÜNAL

Yılmaz ÖZTÜRK

Şerife GÜNEŞ

Sevgül ŞEN

Fatma KAYA

Sekreteryä

Sakine PAMAK

Semra YAYLACI

Nigar ŞEN

Yayın Bürosu Sekreteryä

Hülya SEZGİN

Mehmet PALA


Canan SARPER


Medine DEMİR

Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanındaki kanser olgularının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of cancer patients in Ege University Hospital database

Ayfer Haydaroğlu² 

Fatma Sert² 

Ayşe Caner¹ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM), İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH) veri tabanındaki kanser olgularının epidemiyolojik ve genel sağ kalım (GSK) özelliklerini istatistiksel açıdan değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Türkiye’de ilk kez aktif kanser kayıtçılığı EÜ Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992’de başlatılmıştır. CANREG özel bilgisayar programına kaydedilen veriler DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: EÜKAM tarafından 1992-2017 arasında, 25 yılda 117139 kanser kaydı yapılmış olup bu çalışma içine cilt kanserleri hariç 107238 kanser verisi esas alınmıştır. Olguların %52,8’i erkek, %47,8’i kadındır. Olguların yaş ortalaması $54,87 \pm 0,62$ olup erkeklerde 60-69 yaş grubunda, kadınlarda ise 50-59 yaş grubunda en sık görülmektedir ($p < 0,0001$). Organ tutulumuna göre en sık görülen ilk üç tümör akciğer, meme ve tiroit kanseridir. Kadınlarda sırasıyla en sık meme, tiroit ve korpus uteri, erkeklerde ise akciğer, prostat ve hematolojik kanserlerdir. Yıllara ve organlara göre kanser görülme oranlarındaki doğrusal artış dikkat çekicidir ($p < 0,0001$). Kadın olgular en fazla (%41,8) lokal evrede, erkekler ise metastatik dönemde (%38,7) tanı almışlardır. Kadınlar anlamlı olarak daha erken evrede tanı almaktadır ($p < 0,001$). Cinsiyetlere göre 10 yıllık GSK erkeklerde %36,6, kadınlarda ise %60,5 olup kadın olgularımız daha uzun sağ kalıma sahiptir ($p = 0,0001$). Organlara göre 10 yıllık GSK tiroit ve meme kanserlerinde (%92,4 ve %73,3) daha iyi, akciğer kanserlerinde ise en kötü (%9,4) olduğu görülmüştür ($p = 0,0001$).

Sonuç: Çalışmamızda erkeklerin kadınlara göre sayıca daha fazla ve daha ileri yaşlarda olduğu, kadınların ise erkeklere göre daha erken evrede tanı aldığı belirlenmiştir. Sağ kalımın tiroit ve meme kanserinde daha iyi, akciğer kanserlerinde ise en kötü olduğu görülmüştür. Olguların cinsiyetlerine göre GSK’leri incelendiğinde kadınların daha uzun sağ kalıma sahip olmaları dikkat çekicidir.

Anahtar Sözcükler: Kanser, epidemiyoloji, genel sağ kalım.

Abstract

Aim: To evaluate the epidemiological and overall survival (OS) characteristics of the patients from Ege University Hospital (EUH) cancer database.

Materials and Methods: The active cancer registry was launched in Ege University Cancer Research Center (EUCRC) as a first center in 1992. The data recorded in CANREG, which is special computer program, were grouped on the basis of WHO and SEER systems and analyzes were performed. In statistical analysis, chi-square, General Linear Model (GLM), and Kaplan-Meier survival curves were used. Log-Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), and Tarone-Ware statistics were applied for survival analysis. $p < 0.05$ was accepted statistically significant.

Yazışma Adresi: Ayfer Haydaroğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi

Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-mail: haydaroglua@gmail.com

Results: Between 1992 and 2017, 117259 cancer patients were registered by EUCRC within these 25 years. After excluding skin cancers, the data of 107238 remained cancer patients were included in this study. Male and women rates were 52.8% and 47.8%, respectively. The mean age of the patients was 54.87±0.62 and it was seen most frequently in the 60-69 age group in males and in the 50-59 age group in females ($p<0.001$). The three most common tumors according to organ involvement are lung, breast and thyroid cancer. The most common cancer sites are breast, thyroid and corpus uteri cancers for women and lung, prostate and hematological cancers are for men. The linear increase in cancer incidence rates by years and organs is remarkable ($p<0.001$). Most of the female patients (41.8%) were diagnosed at the local stage and the males were diagnosed at the metastatic period (38.7%). Women were diagnosed at a significantly earlier stage ($p<0.001$). 10-year OS rates were 36.6% for males and 60.5% for females. It was seen that female patients had statistically significant longer survival than male patients ($p<0.001$). when we compared the 10-year OS rates according to primary organ, 10-year OS rates was found to be better in thyroid and breast cancers (92.4% and 73.3%), and the worst was in lung cancers (9.4%).

Conclusion: In our study, it was shown that male cancer patients were more than females, and older than females. Additionally, female patients were diagnosed at earlier stages than males. Better OS rates were seen in thyroid and breast cancers, and the worst OS rate was in lung cancers.

Keywords: Cancer, epidemiology, overall survival.

Giriş

Kanser insidansında yıllara göre değerlendirme yapıldığında tüm global istatistiklerde bir artış olduğu görülmektedir (1, 2). Amerikan Kanser Derneği tarafından UICC ve WHO iş birliği ile yayınlanan Kanser Atlasına göre bazı ülkelerde 75 yaş öncesinde kanser gelişme riskinin %35'e yaklaştığı belirtilmektedir. Tüm yeni kanser vakalarının yaklaşık yarısı ve tüm kanser ölümlerinin yarıdan biraz fazlası Asya'da gerçekleşmekte ve küresel yükün dörtte biri Çin'de ortaya çıkmaktadır (3). Gelişmiş ülkelerde yaş ilerlemesi ile ortaya çıkan kanserleşmede artış dikkat çekerken Sahra Altı Afrika ve Asya'daki birçok ülkede, yüksek oranda ölümcül kanserler genç yaşlarda tanı almaktadır (3). Bray ve ark., International Agency for Research on Cancer (IARC)'ın dünyanın 20 coğrafik bölgesinde oluşturduğu GLOBACAN 2018 Kanser insidansı tahminlerini bir makalede toplamışlardır. Buna göre 2018 yılında; non-melanom cilt kanserleri hariç olmak üzere 17 milyon yeni kanser olgusu ve 9,5 milyon kansere bağlı ölüm saptanmıştır. Her iki cins bir arada değerlendirildiğinde insidansta ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanseri birinci sıradadır (2). Fitzmaurice ve ark.'nın 195 ülkede, 32 kanser araştırdıkları global kanser kollarasyonuna göre 2005-2015 arası 10 yıllık periyotta kanser insidansı %33 oranında artış göstermiştir (1). Buna %16 populasyon yaşlanması, %13 populasyon artışı ve %4 yaşa spesifik

değişiklikler katkıda bulunmuştur. Bu çalışmacılar da erkeklerde kanser ölümlerinde birinci sırada trakea, bronş ve akciğer kanseri, kadınlarda ise meme kanserini bulmuşlardır. Amerikan kanser istatistiklerinde Erkeklerde en sık görülen ilk üç kanser sırasıyla prostat, akciğer ve kolorektal kanserler iken mortalite sıklığında bu sıralama akciğer, prostat ve kolorektal olarak değişmektedir. Kadınlarda ise insidans sıralaması meme akciğer ve kolorektal kanserler iken mortalite sıklığında akciğer öne geçmekte, bunu meme ve kolorektal kanser izlemektedir (4).

Bizim ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Daire Başkanlığının yayınladığı Türkiye Kanser İstatistiklerine göre de global sonuçlara uygun oranlar bulunmuştur. Erkeklerde kanser insidansında akciğer kanserleri birinci sıradadır. Bunu prostat ve kolorektal kanserler izlemektedir. Kadınlarda ise meme kanseri birinci sırada olup bunu tiroit ve kolorektal kanserler izlemektedir (5).

Bu çalışmada; Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanındaki kanser olgularının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özelliklerini istatistiksel açıdan değerlendirilmesi ve sonuçların dünya ve Türkiye kanser istatistikleri ile karşılaştırılması hedeflenmiş olup etik kurul onayı alınarak yayınlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

T.C. Sağlık Bakanlığı, Ege Üniversitesi (EÜ) ve Boston Massachusetts Üniversitesi arasında kanser verisi toplanması için yapılan ortak protokol

sonrası Türkiye'de ilk kez aktif kanser kayıtçılığı Ege Üniversitesi Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992'de başlatılmıştır. CANREG özel bilgisayar programına kaydedilen veriler DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

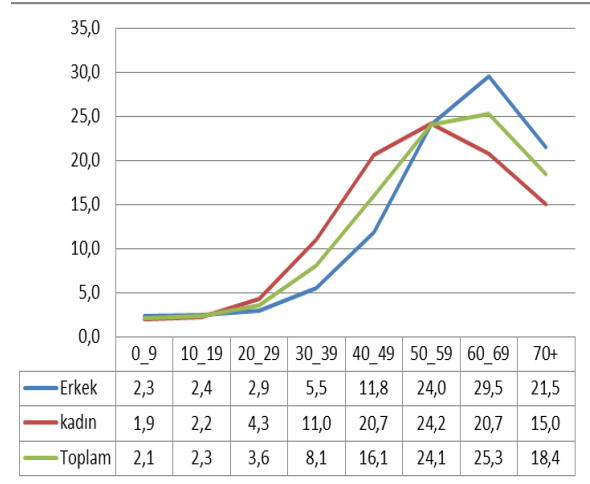
EÜKAM tarafından 1992-2017 arasında, 25 yıl içerisinde 117139 kanser kaydı yapılmış olup bu çalışmada, cilt kanserleri hariç, 107238 kanser verisi esas alınmıştır. Olguların %52,8'i erkek, %47,8'i kadındır (Şekil-1).

Cinsiyete Göre Dağılım



Şekil-1. Cinsiyete göre dağılım grafiği.

Olguların yaş ortalaması $54,87 \pm 0,62$ olup erkeklerde 60-69 yaş grubunda, kadınlarda ise 50-59 yaş grubunda en sık görülmektedir ($p < 0,0001$) (Şekil-2). Olgularımızda sistemlere göre en fazla gastrointestinal sistem (GİS) tümörleri görülmektedir. Bunu baş boyun kanserleri ve solunum sistemi kanserleri izlemektedir. Cinsiyete göre sistem kanserlerinde ise erkeklerde solunum sistemi, kadınlarda ise meme kanseri ilk sırayı almaktadır (Tablo-1, Şekil-3).

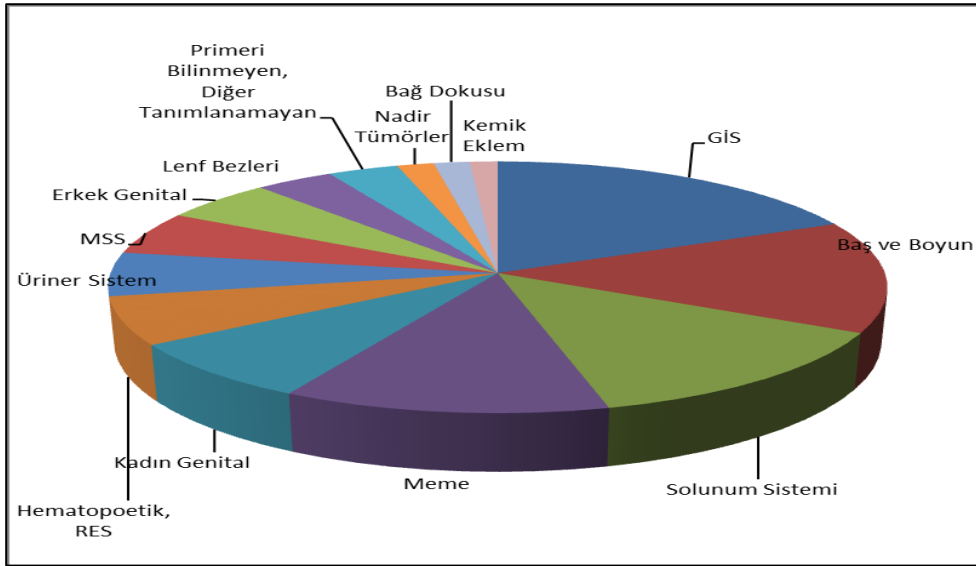


Şekil-2. Cinsiyete ve yaş dağılımına göre kanserlerin grafiği.

Tablo-1. Sistemlere ve cinsiyete göre dağılım.

Sistemlere Göre Dağılım	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
GİS	11923	21,3	7619	14,9	19542	18,2
Baş ve Boyun	7225	12,9	8176	15,9	15401	14,4
Solunum sistemi	12507	22,4	1745	3,4	14252	13,3
Meme	170	0,3	12909	25,2	13079	12,2
Kadın genital	0	0,0	8332	16,2	8332	7,8
Kan kemik iliği	3739	6,7	2924	5,7	6663	6,2
Üriner sistem	4744	8,5	1288	2,5	6032	5,6
MSS	2949	5,3	2928	5,7	5877	5,5
Erkek genital	5634	10,1	0	0,0	5634	5,3
Lenf sistemi	2298	4,1	1623	3,2	3921	3,7
Primeri bilinmeyen	2053	3,7	1397	2,7	3450	3,2
Nadir tümörler	949	1,7	945	1,8	1894	1,8
Bağ Dokusu	942	1,7	837	1,6	1779	1,7
Kemik eklem	813	1,5	569	1,1	1382	1,3
Toplam	55946	100,0	51292	100,0	107238	100,0

Ki-kare: 37746,311; $p < 0,0001$



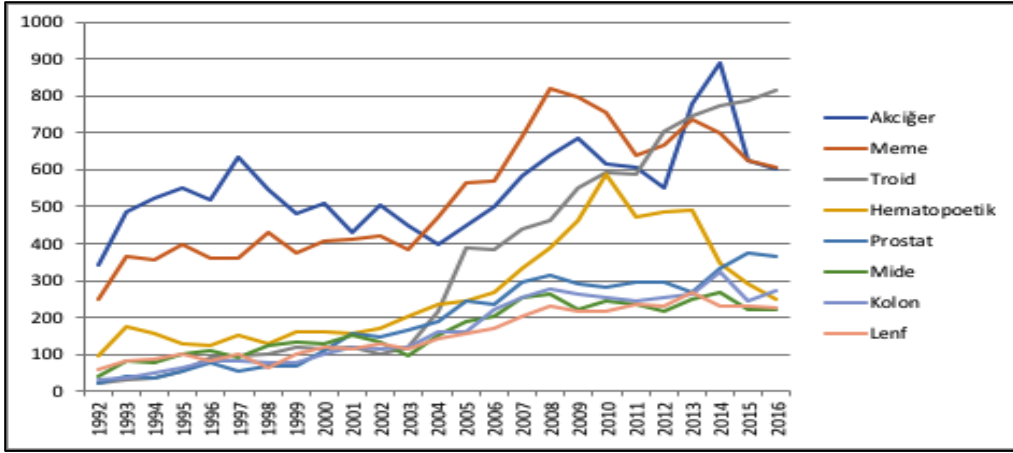
Şekil-3. Sistemlere göre dağılım grafiği.

Organ tutulumuna göre en sık görülen ilk 3 tümör akciğer, meme ve tiroit kanseridir. Kadınlarda sırasıyla en sık meme, tiroit ve korpus uteri, erkeklerde ise akciğer, prostat ve hematolojik kanserlerdir (Tablo-2).

Tablo-2. Organ tutulumuna ve cinsiyete göre en sık görülen kanserler.

Erkek			Kadın			Toplam		
Organ	n	%	Organ	n	%	Organ	n	%
Akciger	12281	22,0	Meme	12942	25,2	Akciger	13895	13,0
Prostat	4772	8,5	Troid	6687	13,0	Meme	13154	12,3
Kan,kemik iliği, Hematopoetik S.	3739	6,7	Korpus Uteri	3379	6,6	Troid	8450	7,9
Mesane	3170	5,7	Kan,kemik iliği, Hematopoetik S.	2924	5,7	Kan,kemik iliği, Hematopoetik S.	6663	6,2
Larinks	2991	5,3	Serviks Uteri	2647	5,2	Prostat	4783	4,5
Mide	2692	4,8	Ovaryum	1771	3,5	Mide	4212	3,9
Kolon	2444	4,4	Kolon	1718	3,3	Kolon	4162	3,9
Lenf Nodları	2298	4,1	Beyin	1680	3,3	Lenf Nodları	3921	3,7
Beyin	2227	4,0	Lenf Nodları	1623	3,2	Beyin	3907	3,6

Yıllara ve organlara göre kanser görülme oranlarında doğrusal artış dikkat çekicidir (F=474,672 p<0,0001) (Şekil-4).



Şekil-4. Yıllara ve organ tutulumuna göre kanser artış eğilimi ($F=474,672$ $p<0,0001$).

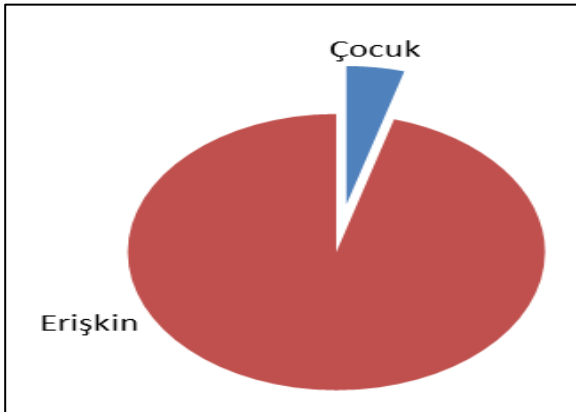
Erişkin ve çocuk olgularımızın karşılaştırılması yapılmıştır. 20 yaş ve üstü erişkin, 19 yaş ve altı çocukluk çağı kabul edilerek baktığımızda olgularımızın %4,5'i çocuk, %95,5'i erişkindir (Tablo-3, Şekil-5).

Tablo-3. Yaşam dönemlerimize göre olgular.

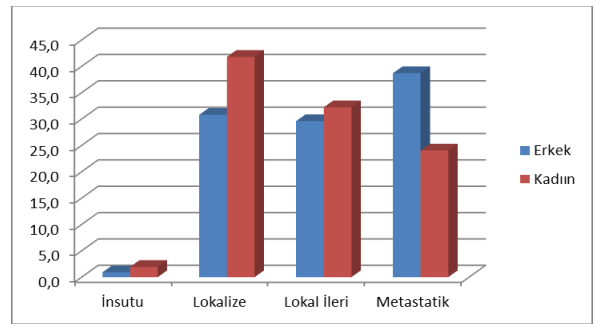
Yaşam Dönemi	n	%
Çocuk (0-19 y)	4784	4,5
Erişkin (≥ 20 y)	102454	95,5
Toplam	107238	100,0

Tablo-4. Tümör evrelerinin cinsiyete göre dağılımı.

Tanıda Evre	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
İnsitu	353	0,9	737	1,9	1090	1,4
Lokalize Evre	11916	30,8	15864	41,8	27780	36,2
Lokal İleri Evre	11451	29,6	12230	32,2	23681	30,9
Metastatik Evre	14967	38,7	9125	24	24092	31,4
Toplam	38687	100,0	37956	100,0	76643	100,0



Şekil-5. Yaşam dönemlerine göre olgular.



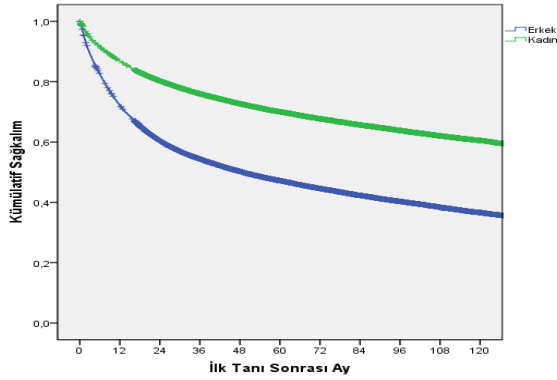
Şekil-6. Tümör evrelerinin cinsiyete göre dağılım grafiği.

Kadın olgular en fazla (%41,8) lokal evrede tanı alırken, erkekler en fazla metastatik dönem-de (%38,7) tanı almışlardır. Kadınlar anlamlı olarak daha erken evrede tanı almaktadır ($p<0,001$). Tablo-4 'de evrelendirme yapılan olgularda tümör evrelerinin cinsiyete göre dağılımı görülmektedir (Tablo-4, Şekil-6).

Cinsiyetlere göre 10 yıllık GSK erkeklerde %36,6, kadınlarda ise %60,5 olup kadın olgularımızın daha uzun sağ kalıma sahip oldukları görülmüştür ($p=0,0001$) (Tablo-5). Şekil-7'de ise olguların cinsiyetlere göre sağ kalım eğrileri karşılaştırmalı olarak görülmektedir.

Tablo-5. Olguların cinsiyetlere göre beş ve 10 yıllık genel sağ kalımların karşılaştırması.

Cinsiyet	n	Yaşayan		5 yıl	10 Yıl
		Ölen n	%		
Erkek	37940	22542	40,6	47,1	36,6
Kadın	38994	14373	63,1	70	60,5



Şekil-7. Olguların cinsiyetlere göre sağ kalım eğrileri.

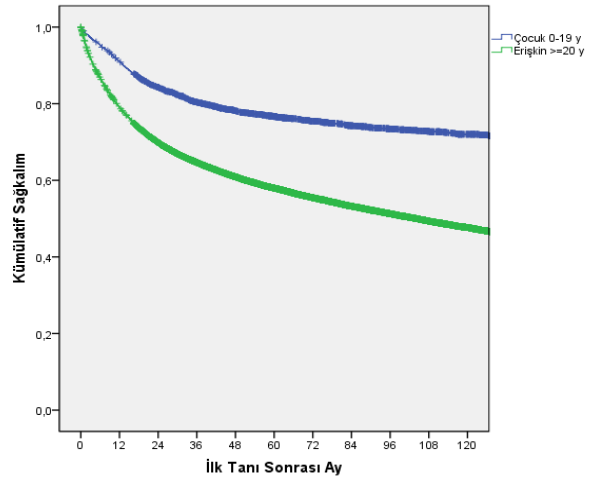
Erişkinlerde ve çocuklarda genel sağ kalım özellikleri karşılaştırıldığında çocukluk çağında sağ kalımların daha iyi olduğu dikkat çekicidir (Tablo-6, Resim-8).

Tablo-6. Erişkinlerde ve çocuklarda 2, 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım karşılaştırması

Yaşam Dönemleri	n	Ölüm n	Yaşayan	2 Yıl	5 yıl	10 Yıl
Çocuk 0-19 y	3320	885	73,3	84,2	76,6	72,0
Erişkin ≥ 20 y	73614	36030	51,1	69,8	57,9	47,6

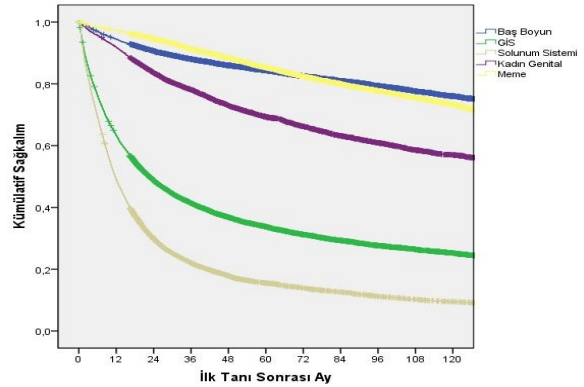
Tablo-7. Sistemlere göre 2, 5 ve 10 yıllık sağ kalımlar.

Sistemler	n	Ölüm n	Yaşayan	2 Yıl	5 yıl	10 Yıl
Baş ve Boyun	12251	2602	78,8	90,6	84,3	76,1
GİS	13783	9781	29,0	48,7	33,7	25,2
Solunum sistemi	7999	6945	13,2	29,8	15,5	9,5
Kadın genital	5712	2254	60,5	83,5	69,3	56,9
Meme	10335	2750	73,4	94,5	85,3	73,3
Erkek genital	4637	1613	65,2	88,0	75,9	59,0
Üriner sistem	4619	2258	51,1	73,3	59,4	46,5
Lenf nodları	2990	1069	64,2	79,2	70,2	61,1
Kemik Eklem	883	370	58,1	78,6	62,6	53,9
Bağ Dokusu	1231	589	52,2	75,3	58,4	47,8
Hematopoetik, RES	5126	2616	49,0	70,1	56,5	44,6
MSS	4023	1906	52,6	69,1	58,7	49,6
Nadir tümörler	1420	462	67,5	84,9	75,1	64,0
Primeri bilinmeyen, diğer	1925	1700	11,7	22,5	13,0	9,3



Şekil-8. Erişkinlerde ve çocuklarda genel sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması.

Sistemlere göre sağ kalımda içinde tiroit kanseri olan baş boyun kanserleri birinci sıradadır. Bunu meme kanseri izlemektedir (Tablo-7). En sık görülen ilk beş sisteme ait genel sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması Resim-9' da görülmektedir.

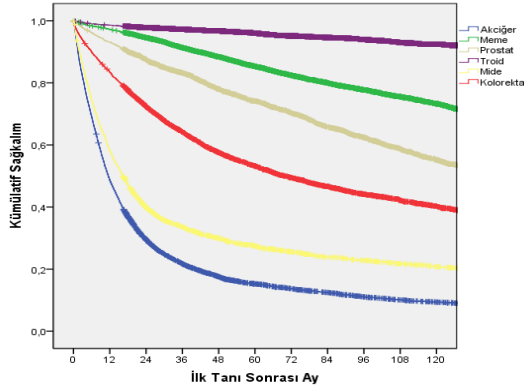


Şekil-9. En sık görülen ilk beş sisteme ait genel sağ kalım eğrileri

Tablo-8. Sık görülen kanserlerin organlara göre genel sağ kalım özellikleri.

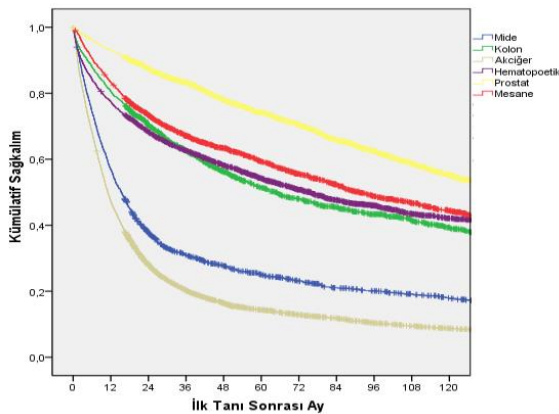
Sistemler	n	Ölüm n	Yaşayan %	2 Yıl	5 yıl	10 Yıl
Akciğer	7814	6809	12,9	29,5	15,2	9,4
Meme	10335	2750	73,4	94,5	85,3	73,3
Prostat	3988	1503	62,3	87,5	74,2	55,2
Tiroit	7956	475	94,0	97,8	96,0	92,4
Mide	2881	2178	24,4	39,9	27,3	20,7
Kolorektal	5662	3102	45,2	72,4	53,1	40,3

Organlara göre 10 yıllık GSK ise tiroit ve meme kanserlerinde (%92,4 ve %73,3) daha iyi, akciğer kanserlerinde ise en kötü (%9,4) olduğu görülmüştür (p=0,0001) (Tablo-8, Şekil-10).

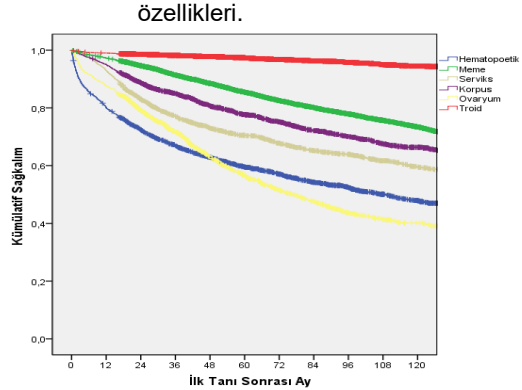


Şekil-10. Sık görülen kanserlerin organlara göre genel sağ kalım özellikleri.

Genel sağ kalım açısından en sık görülen kanserlerdeki sağ kalımları her iki cinsiyette ayrı ele alacak olursak; erkeklerde en iyi prognoz gösteren kanser prostat kanseri olup bunu mesane kanseri ve hemapoetik sistem maligniteleri izlemektedir. Akciğer kanseri en kötü seyir göstermektedir (Şekil-11) (Log Rank (Mantel-Cox)= 5668,139 p<0,0001). Kadınlarda ise en iyi sağ kalım tiroit kanserlerindedir. Bunu meme ve korpus kanserleri izlemektedir. En kötü seyir ise over kanserindedir (Şekil-12) (Log Rank (Mantel-Cox) =2986,981 p<0,0001).

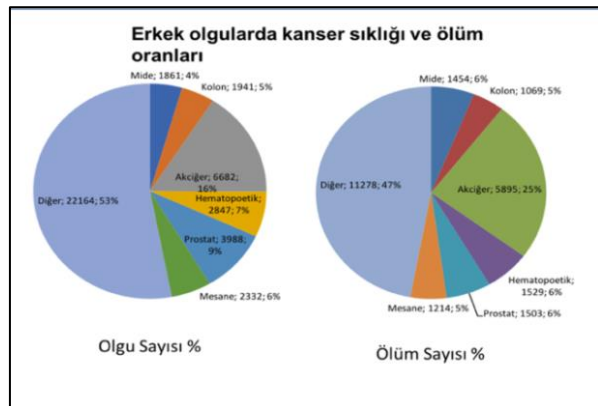


Şekil-11. Erkeklerde sık görülen kanserlerin organlara göre genel sağ kalım özellikleri.

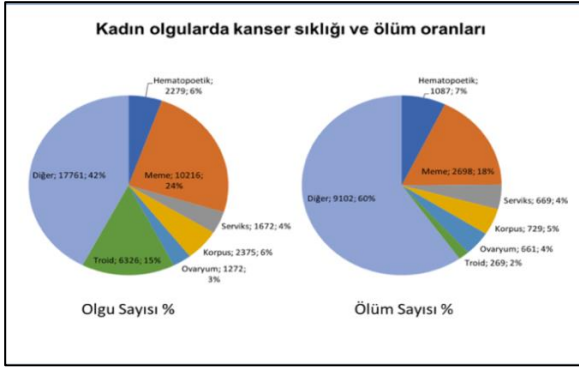


Şekil-12. Kadınlarda sık görülen kanserlerin organlara göre genel sağ kalım özellikleri.

Her iki cinsiyeti mortalite açısından karşılaştırdığımızda erkeklerde en ölümcül kanser aynı zamanda en sık görülen kanser olan akciğer kanseri olduğu görülmektedir. Erkek kanserli olgularımızın %25'i akciğer kanserinden kaybedilmektedir (Şekil-13). Kadınlarda ise ölüm oranlarında birinci sırada kadınların en sık görülen kanseri olan meme kanseridir. Kadın kanserli olgularımızın %18'i meme kanserinden kaybedilmektedir (Şekil-14).



Şekil-13. Erkek olgularda kanser görülme sıklığı ve ölüm oranları.



Şekil-14. Kadın olgularda kanser görülme sıklığı ve ölüm oranları.

Tartışma

EÜ Hastanesi veri tabanına kanser kayıtları 1992 de başlamış, 25 yıl içerisinde 117139 kanser olgusu kaydedilmiştir. Bu tek hastane olarak Türkiye'deki en geniş kanser serisidir. Genel kanser istatistiklerimizi global verilerle karşılaştırmak için non melanom cilt kanserleri hariç tutulmuştur (2, 3). Bu nedenle çalışma içine cilt kanserleri hariç 107238 kanser verisi esas alınmıştır. Olguların %52,8'i erkek, %47,8'i kadın olup erkek olgularda hafif bir sayısal üstünlük vardır.

Tüm global istatistiklerde kanser insidansında yıllara göre bir artış olduğu belirtilmektedir (1-4, 6, 8). Fitzmaurice ve ark.'nın global kanser kolleborasyonuna göre 2005-2015 arası 10 yıllık periyotta kanser insidansı %33 oranında artış göstermiştir (1). Buna %16 popülasyon yaşlanması, %13 popülasyon artışı ve %4 yaşa spesifik değişiklikler katkıda bulunmuştur. Ege Üniversitesi hastanesi kanser kayıtlarında da global kanser insidansında artışa paralel olarak artış olduğu görülmektedir. Yıllara ve organlara göre kanser görülme oranlarında yıllara göre doğrusal artış dikkat çekici olup en fazla artışın tiroit, akciğer ve meme kanserinde olduğu görülmüştür (F=474,672; p<0,0001).

Her iki cinsiyet için en fazla görülen kanser GLOBOCAN 2018 verilerine göre total vakaların %11,6'sını oluşturan solunum sistemi kanserleridir (2). Bu kanser tüm kanser ölümlerinin %18,4'ünü oluşturur. Bizim erkek olgularımızda en sık görülen kanser trakea, bronş ve akciğer kanserini kapsayan solunum sistemi kanserleri olmakla beraber her iki cinsiyeti ele alacak olursak en sık görülen kanserler gastrointestinal sistem (GİS) kanserleridir.

Organlara ve cinsiyete göre kanser sıklığında

GLOBOCAN 2018 çalışmasında erkeklerde en sık akciğer kanseri olup bunu prostat ve kolorektal kanserler izlemektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Daire Başkanlığının yayınladığı Türkiye Kanser İstatistiklerine göre de sonuçlar benzerdir (5). Bizim hastanemizde ise sıralama akciğer, prostat ve hematolojik kanserler olarak bulunmuştur. Bray'in çalışmasında kadınlar arasında meme kanseri en sık görülen ve en çok ölüme neden olan kanser meme kanseridir. Bunu kolorektal ve akciğer kanserleri izler (2). Türkiye verilerinde ise meme kanserini tiroit ve kolorektal kanserler izlemektedir (5). Hastanemiz verilerine göre ise kadınlarda organlara göre en sık görülen kanserler sırasıyla meme, tiroit ve korpus uteri kanseridir. Meme ve tiroit kanserlerinin görülüşü Türkiye ortalamasına benzer bulunmuştur.

Bray ve arkadaşlarının çalışmalarında her iki cins bir arada yerleşim yerlerine göre kanserleri mortalite açısından karşılaştırıldığında %18,4 ile akciğer kanserini bulmuşlardır. Bunu mide ve karaciğer kanserleri, dördüncü sırada meme kanserleri izlemektedir (2). Feray ve arkadaşlarının Avrupa kanser insidansı ve mortalitesi çalışmasında kadın ve erkek olgular ayrı değerlendirilmiş, akciğer kanseri % 24 ile mortalitede birinci sırada bulunmuştur. Siegel ve ark.'nın ABD'deki 2018 kanser istatistikleri çalışmasında ise erkeklerde mortalite sıklığında sıralamada %26 ile akciğer kanseri birinci sıradadır. Bunu prostat, kolorektal, pankreas kanserleri izlemektedir (4). Bizim çalışmamızdaki erkek kanserleri mortalitesinde birinci sırada olan akciğer kanserlerinde bu oran %25'tir. Erkek kanserlerimizin dörtte biri akciğer kanserinden kaybedilmektedir. Avrupa çalışmasında mortalite oranında akciğeri kolorektal, prostat ve pankreas kanserleri izlemektedir. Bizim çalışmamızda ise akciğeri mide, hemapoetik maligniteler ve prostat kanserleri izlemektedir. Avrupa çalışmasında kadınlarda kanser mortalitesinde %16,2 ile meme kanseri birinci sıradadır. Bunu akciğer, kolorektal, ve pankreas kanseri izlemektedir (7). Siegel ve ark.'nın Amerika çalışmasında ise meme kanserini kadınlarda en sık görülen kanser olmakla beraber ölüme en çok neden olan kanserin akciğer kanseri olduğunu bulmuşlardır. Kanser mortalite sıklığında akciğeri meme, kolorektal, pankreas ve over kanserleri izlemektedir (4). Bizim kadın kanserli olgularımızda ise ölüme en sık sebebiyet veren meme kanseri %18'lik bir yer kaplamaktadır. Bunu hemopoetik, maligniteler, korpus uteri, serviks uteri ve over kanseri gibi jinekolojik maligniteler izlemektedir.

Olgularımızda her iki cinsiyeti 5 ve 10 yıllık sağ kalımlar açısından karşılaştırdığımızda (Tablo-5) sırasıyla erkeklerde %47,1 ve %36,6 iken kadınlarda %70 ve %60,5 bulunmuştur. Bizim serimizde kadın olgularda sağ kalımlar daha uzundur. Bunun nedeni erkeklerde en ölümcül olan akciğer kanserinin en sık görülmesi yanı sıra diğer sık görülen prostat ve kolorektal kanser gibi tarama yöntemleri ile kolayca erken saptanacak kanserlerin geç evrede yakalanmasının olduğu düşünülmüştür. Kadınlara yönelik farkındalık çalışmalarının yoğunluğuna, kadınların vücutları ile daha ilgili olmasına bağlı olarak kadınlar daha erken evrelerde doktora başvurmaktadırlar. Sık görülen olgularımız arasında en iyi sağ kalım tiroit kanserindedir. Beş ve 10 yıllık sağ kalımlar tiroit kanserinde %96 ve %92,4, meme kanserinde %85,3 ve %73,3, prostat kanserinde %74,2 ve %55,2 iken en kötü seyirli akciğer kanserinde %15,2 ve %9,4 dır (Tablo-8). Sonuçlarımız kaynaklarla uyumlu bulunmuştur.

Sonuç











Çalışmamızda erkeklerin kadınlara göre sayıca daha fazla ve daha ileri yaşlarda olduğu görülmüştür. Evrelere göre dağılımda ise kadınların erkeklere göre daha erken evrede tanı aldığı belirlenmiştir. On yıllık GSK'nin tiroit ve meme kanserinde daha iyi, Akciğer kanserlerinde ise en kötü olduğu görülmüştür. Olguların cinsiyetlere göre GSK'de kadınların daha uzun sağ kalıma sahip olmaları dikkat çekicidir. Prognozu en kötü kanserlerden biri olan akciğer kanserinin erkeklerde çok görülmesi ve birçok kanser türünde erkeklerin daha ileri evrelerde tanı alması kötü prognozda önemli bir rol oynar. Kadınlara yönelik etkin kanser farkındalık programları ve kadınların bedenleri ile daha ilgili olmaları erken tanı açısından bir avantaj oluşturmaktadır. Bu nedenle erkeklere yönelik kanser farkındalık çalışmalarının daha etkin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM et al: Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2017 Apr 1; 3 (4): 524-48.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I and et al: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries . Cancer J Clin. 2018; 68: 394-424.
3. Jemal A, Vineis P, Bray F, Torre L, Forman D (Editörler). Kanser Atlası. İkinci Baskı. Atlanta, GA: Amerikan Kanser Derneği; 2014. www.cancer.org/canceratlas.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A.CA. Cancer Statistics, 2018. CA CANCER J CLIN 2018; 68: 7–30.
5. Gültekin M, Boztaş G; Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Daire Başkanlığı. 2016.
6. Torre LA, Bray F, et al: Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar; 65 (2): 87-108.
7. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, et al: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. 2013 Apr; 49 (6): 1374-403. Epub 2013 Feb 26.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, et al; Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. J Cancer. 2015 Mar 1; 136 (5): E359-86.

Ege Üniversitesi Hastanesi merkezi sinir sistemi tümörlerinin epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of central nervous system tumors in Ege University Hospital

Erkin Özgiray¹  K. Emre Çalışkan¹  M. Sedat Çağlı¹  Taşkın Yurtseven¹ 
Yeşim Ertan²  Taner Akalın²  Ulus Şanlı^{3,4}  Serra Kamer⁵ 
Yavuz Anacak⁵  Ayfer Haydaroğlu⁵ 

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi veri tabanında bulunan, merkezi sinir sistemi (MSS) tümörü tanısı ile tedavi edilen 5877 adet olgunun epidemiyolojik ve genel sağ kalım özelliklerini istatistiksel açıdan değerlendirmek ve literatür ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 1992 ile 2017 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tanı alan 5877 adet MSS kanseri olgusu, Ege Üniversitesi Kanserle Savaş, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin (EÜKAM) özel eğitilmiş ve sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından kayıt altına alınan veriler, Ki-kare testi ve doğrusal modelleme yöntemi kullanılarak analiz edilmiş, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: EÜKAM verilerine göre 1992 ile 2017 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tanı olan toplam kanser olgu sayısı 117139 olarak bulunmuş olup MSS tümörleri, 5877 adet olgu ile tüm kanser olgularının %5'ini oluşturmuştur. %66,7 oranında en sık beyin tümörleri izlenmiştir. MSS tümörleri en sık 50-59 yaş aralığında izlenmiştir. Beyin tümörlerinin en sık frontal lob lokalizasyonunda yerleştiği görülmüştür. Beyin tümörleri arasında diffüz astrositik ve oligodendrogial tümörler (%63) en sık izlenen grup olmuştur. Beyin tümörlerinin toplam sayısında da tüm MSS tümörleriyle benzer şekilde, 1992-2017 yılları arasında doğrusal bir artış izlenmiştir. Beş yıllık sağ kalım oranı, %86,3 oranı ile meninks tümörlerinde en fazla olduğu bulunmuştur. Sağ kalım oranlarının, 70 yaş ve üzeri grupta en düşük oranda olduğu, glioblastomların, erkeklerde (%60,4) daha sık görüldüğü izlenmiştir. Glioblastomlarda ortalama sağ kalım süresi, erkeklerde 11,6 ay, kadınlarda ise 13,3 ay olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Genel olarak EÜKAM verileri ve literatür bilgileri örtüşmektedir ve MSS tümörlerinin insidansında artış olduğu; CBTRUS, GLOBOCAN ve Türkiye Kanser İstatistiği verilerinde de izlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Merkezi sinir sistemi tümörleri, epidemiyoloji, sağ kalım, CBTRUS, GLOBOCAN.

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the epidemiological and overall survival characteristics of 5877 patients diagnosed with Central Nervous System tumors in the database of Ege University Faculty of Medicine and compare them with the literature.

Materials and Methods: 5877 cases of CNS cancer diagnosed at Ege University Hospital between 1992 and 2017 were recorded by specially trained and certified cancer registry staff of Ege University Cancer Control, Application and Research Center (EUCRC) analyzed using linear modeling method and Chi-Square test and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Yazışma Adresi: Erkin Özgiray
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: eozgiray@gmail.com

Results: According to EUCRC data, the total number of cancer cases diagnosed at Ege University Hospital between 1992 and 2017 was 117139 and CNS tumors accounted for 5% of all cancer cases with 5877 cases. 66.7% of the most common brain tumors were observed. CNS tumors were most frequently observed in the 50-59 age range. Brain tumors were most commonly located in the frontal lobe. Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors (63%) were the most common group among brain tumors. Similar to all CNS tumors, a linear increase was observed in the total number of brain tumors between 1992 and 2017. The 5-year survival rate was found to be the highest in meningeal tumors with a rate of 86.3%. It was observed that survival rates were the lowest in the 70-year-old group and Glioblastomas were more common in males (60.4%). The mean survival time in glioblastomas was 11.6 months for males and 13.3 months for females.

Conclusion: In general, EUCRC data and literature data is overlapping and increase in the incidence of CNS tumors is also seen in the data of CBTRUS, GLOBOCAN and Turkey Cancer Statistics.

Keywords: Central nervous system tumors, epidemiology, survival, CBTRUS, GLOBOCAN.

Giriş

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tümörleri, anatomik olarak birbirine yakın fakat morfoloji ve klinik davranış olarak birbirinden farklı tümörleri kapsar (1). MSS tümörleri kavramı, genel kullanımda beyin ve omurilik tümörlerini ifade etmek için kullanılsa da 3. Uluslararası Onkolojik Hastalıklar Sınıflamasında (ICD-O-3) meninkslerden, hipofiz bezinden, pineal bezden ve sinirlerden köken alan tümörler, MSS tümörleri olarak; beyin parankiminin tümörleri ise beyin tümörleri olarak değerlendirilmiştir (2). Literatüre bakıldığında ise MSS tümörlerinin beyin, meninks, omurilik, kranial sinirler ve diğer MSS lokalizasyonundaki tümörleri kapsadığı görülmektedir (3).

Primer MSS tümörleri, diğer sistem tümörleri ile karşılaştırıldıklarında daha az sayıda görülmesine rağmen, radyolojik inceleme tekniklerinin yaygınlaşması ile bu oran giderek artmaktadır. Histopatolojik inceleme tekniklerinin gelişmesi ile spesifik tümör tiplerinin tanınması kolaylaşmıştır (4).

MSS tümörleri sonucunda gelişen bilinç bozuklukları ve nörolojik kusurlar nedeni ile bu tümörlerin sosyal yükü diğer sistemlerin tümörlerine göre daha belirgindir. Bu nedenle MSS tümörlerinin epidemiyolojisinin anlaşılması, MSS tümörlerinin erken tanı ve tedavisinin sağlanması, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için önemlidir (5).

Bu çalışmanın amacı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi veri tabanında bulunan, MSS tümörleri tanısı ile tedavi edilen 5877 adet olgunun epidemiyolojik ve genel sağ kalım özelliklerini istatistiksel açıdan değerlendirmek ve literatür ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

1992 ile 2017 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tanı alan 5877 adet MSS kanseri olgusu, Ege Üniversitesi Kanserle Savaş, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin (EÜKAM) özel eğitilmiş ve sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından kayıt altına alınmıştır. Kanser kayıtları, nüfus tabanlı kanser kayıt merkezleri için dizayn edilmiş bir bilgisayar programı olan CANREG 4 (IACR-2005) ile kaydedilmiş ve tüm veriler SPSS® v25'e (IBM-2018) aktararak istatistik analizler yapılmıştır. Bu analizler için, MSS tümörleri ICD-O-3 kodlarına göre ayrılmıştır: Beyin (C71.0-C71.9), meninks (C70.0-C70.9), omurilik, kranial sinirler ve MSS diğer bölümleri (C72.0-C72.9), hipofiz bezi, kraniofarengial kanal ve pineal bez (C75.1-C75.3). İstatistik analiz yöntemi olarak, Ki-kare testi ve doğrusal modelleme yöntemi kullanılmış ve $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışmada çocuk yaş grubu, 0-19 yaş aralığı olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Epidemiyoloji

EÜKAM verilerine göre 1992 ile 2017 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tanı olan toplam kanser olgu sayısı 117139 olarak bulunmuş olup MSS tümörleri, 5877 adet olgu ile tüm kanser olgularının %5'ini oluşturmuştur ve en sık görülen dokuzuncu tümör grubu olmuştur. Tüm sistem kanserlerinin sayı ve oranları Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Tüm sistem kanserlerinin sayısı ve oranları.

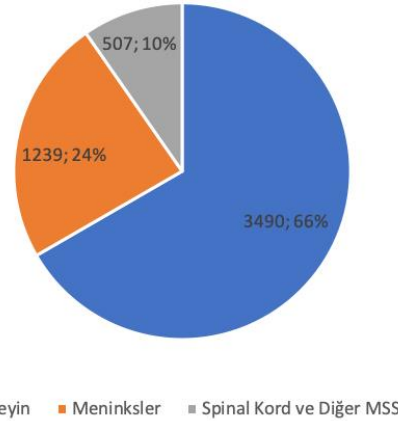
Topografik Yerleşim	Sayı	Yüzde
Gastrointestinal Sistem	19542	16,7
Baş ve Boyun	15401	13,1
Solunum Sistemi	14252	12,2
Meme	13079	11,2
Cilt	9901	8,5
Kadın genital Sistemi	8332	7,1
Kan kemik iliği	6663	5,7
Üriner Sistem	6032	5,1
Merkezi Sinir Sistemi	5877	5,0
Erkek genital Sistemi	5634	4,8
Lenf sistemi	3921	3,3
Primeri bilinmeyen	3450	2,9
Yumuşak doku	1779	1,5
Kemik ve Eklem	1382	1,2
Endokrin Sistem	1200	1,0
Nadir tümörler	331	0,3
Göz ve ekleri	298	0,3
Diğer iyi tanımlanmayan tümörler	65	0,1
TOPLAM	117139	100,0

MSS tümörlerinin görülme oranının, tüm sistemlerin tümörleri ile birlikte değerlendirildiğinde erkeklerde biraz daha fazla olmak ile birlikte her iki cinsiyette, hemen hemen aynı oranda olduğu izlenmiştir. Erkeklerde bu oran %2,24 (n:2625) iken kadınlarda; %2,22'dir (n:2611). MSS tümörü tanısı almış olgular incelendiğinde erkek olguların oranı %50,1 (n:2625), kadın olguların oranı ise %49,9'dur (n:2611).

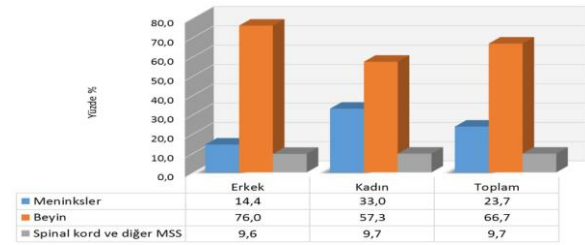
MSS tümörleri kendi aralarında lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde; beyin tümörleri, %66,7 (n:3490) oranı ile en sık lokalizasyon olarak bulunmuştur. Meninksler; %23,7 (n:1239), omurilik ve diğer MSS tümörleri ise %9,7 (n:507) oranında bulunmuştur. MSS tümörlerinin ICD-O-3'e göre yerleşim yerlerinin dağılımı Şekil-1'de gösterilmiştir. MSS tümörlerinin lokalizasyonu ile cinsiyetlerin karşılaştırılması sonucunda ise her iki cinsiyette en sık beyin tümörleri izlenmekle (erkek: %76 n:1994; kadın: %73 n:1496) birlikte kadınlarda meninks tümörlerinin erkeklere oranla daha sık izlendiği görülmüştür (%33 n:861). Omurilik ve diğer MSS tümörleri ise en az izlenen tümörler olmuşlardır. MSS tümörlerinin ICD-O-3'e göre yerleşim yerleri ve cinsiyet ilişkisi, Şekil-2'de gösterilmiştir.

MSS tümörlerinin %18,2'sinin (n:954) çocuk yaş grubunda (0-19 yaş) görüldüğü ve çocuk yaş grubunda erişkin yaş grubuna benzer şekilde %88,8 (n:847) oranında beyin tümörlerinin görüldüğü izlenmiştir. Çocuk yaş grubunda meningeal tümörlerin çok az izlenmesi (2,4 n:23) ve beyin tümörlerinin erişkin yaş grubuna göre daha fazla oranda (%88 n:847) bulunması dikkat

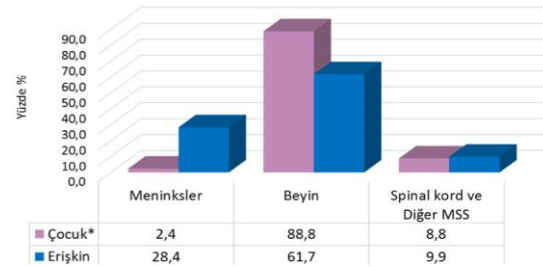
çekmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,0001). MSS tümörlerinin, çocuk ve erişkin yaş gruplarına göre lokalizasyonları Şekil-3'te gösterilmiştir.



Şekil-1. MSS tümörlerinin ICD-O-3'e göre yerleşim yerlerinin dağılımı.

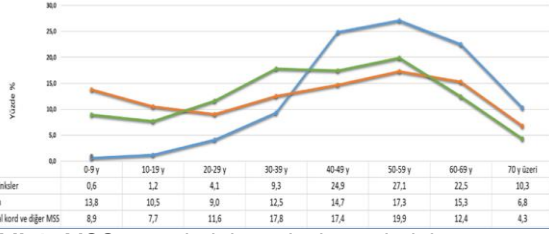


Şekil-2. MSS tümörlerinin ICD-O-3'e göre yerleşim yerleri ve cinsiyet ilişkisi.

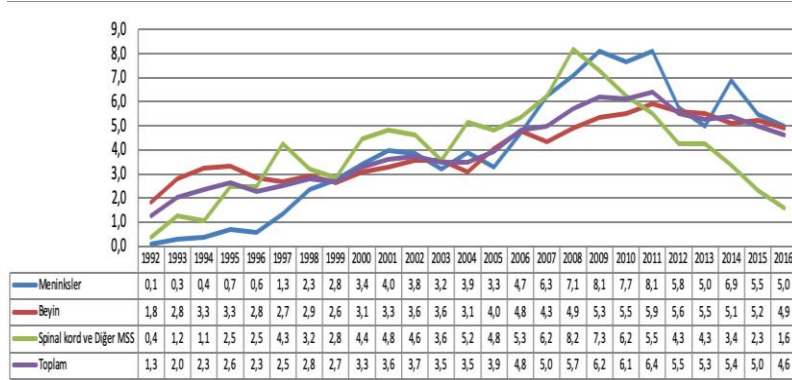


Şekil-3. MSS tümörlerinin çocuk ve erişkin yaş gruplarına göre lokalizasyonları.

Olgular, her dekat için bir grup oluşturulacak şekilde yaş gruplarına ayrılarak değerlendirildiğinde ise MSS tümörlerinin en fazla izlendiği yaş aralığının 50-59 yaş aralığı (%19,9 n:1042), en az izlendiği yaş aralığının ise 70 yaş üzeri yaş aralığı (%7,4 n:385) olduğu belirlenmiştir. MSS tümörlerinin yerleşim yerleri ile yaş grupları arasındaki dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,0001). MSS tümörlerinin yerleşim yerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Şekil-4'de gösterilmiştir.

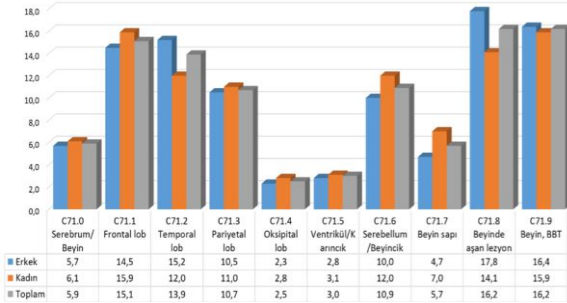


Şekil-4. MSS tümörlerinin yerleşim yerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.



Şekil-5. MSS tümörlerinin yerleşim yerlerinin yıllara göre dağılımı.

Beyin tümörlerinin, lokalizasyonları incelendiğinde en sık frontal lob yerleşiminin (%15,1 n:527) görüldüğü, temporal lobun ise (%13,9 n:484) ikinci en sık yerleşim yeri olduğu izlenmiştir. Oksipital lob (%2,5 n:88) ve intraventriküler yerleşimin (%3, n:103) en az yerleşim yerleri olduğu görülmüştür. Erkeklerde temporal lob yerleşiminin (%15,2 n:304), kadınlarda ise frontal lob yerleşiminin (%15,9 n:238) ilk sırada izlendiği gözlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,0001) Beyin tümörü yerleşim yerlerinin, cinsiyetlere göre dağılımı Şekil-6'da gösterilmiştir.

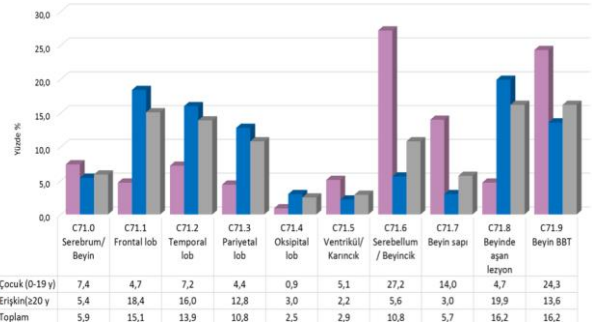


Şekil-6. Beyin tümörü yerleşimlerinin, cinsiyetlere göre dağılımı.

Çocuk yaş grubunda beyin tümörlerinin en sık yerleşim yeri, cerebellum (%27,2 n:230) ikinci sık yerleşim yeri beyin sapı (%14 n:119) iken erişkin yaş grubunda en sık yerleşim yerlerinin frontal ve temporal loblar olduğu izlenmiştir. Çocuk yaş

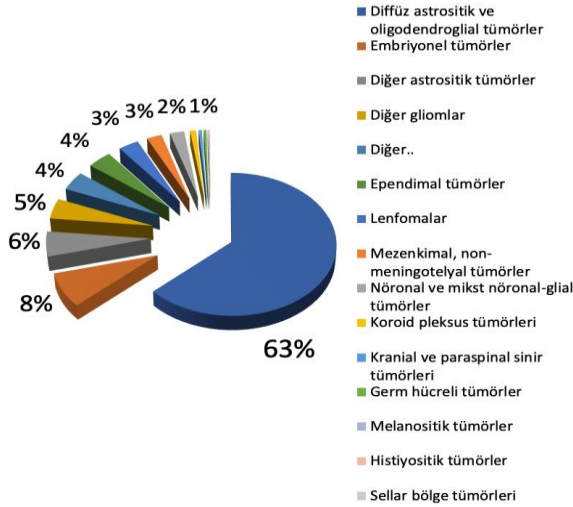
1992 ile 2017 yılları arasında MSS tümörlerinde doğrusal bir artış izlenmiş olup bu doğrusal artış yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,0001). MSS tümörlerinin yerleşim yerlerinin yıllara göre dağılımı Şekil-5'te gösterilmiştir.

grubunda supratentoriyal alanda en sık lokalizasyonun temporal lob (%7,2 n:61) olduğu bulunmuştur. Beyin tümörlerinin yerleşimlerinin çocuk ve erişki yaş gruplarına göre dağılımı Şekil-7'de gösterilmiştir.



Şekil-7. Beyin tümörlerinin yerleşimlerinin çocuk ve erişki yaş gruplarına göre dağılımı.

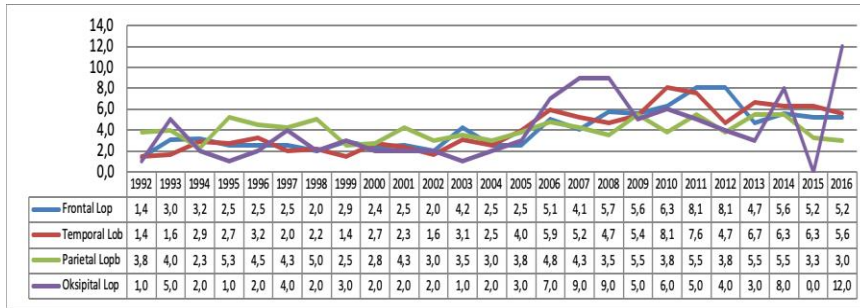
Beyin tümörleri, histolojik özelliklerine göre sınıflandırıldığında ise diffüz astrotik ve oligodendroglial tümörlerin %63 (n:2423) oranında en fazla izlenen beyin tümörleri olduğu, bunun yanında koroid pleksus tümörleri, sinir tümörleri ve germ hücreli tümörlerin %1 oranı ile en az görülen tümörler olduğu bulunmuştur. Beyin tümörlerinin histopatolojik olarak sınıflandırılması ve görülme oranları Şekil-8'de gösterilmiştir.



Şekil-8. Beyin tümörlerinin histopatolojik olarak sınıflandırılması ve oranları.

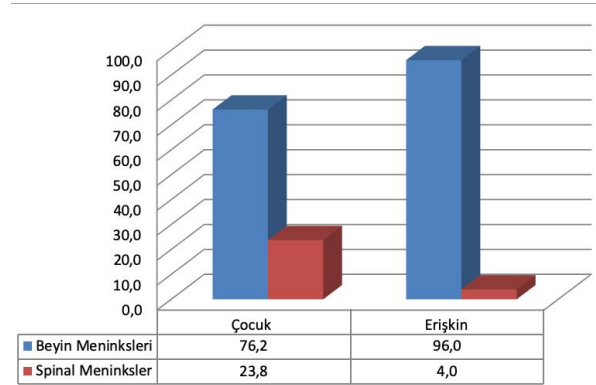
Erkeklerde, %74 oranında, kadınlarda ise %54,2 oranında olmak üzere her iki cinsiyette de malign tümörlerin görülme sıklığı daha fazla olsa da erkeklerde malign tümörler, kadınlara göre daha fazla görülürken, kadınlarda benign tümörler erkeklere göre daha fazla görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,0001$)

Beyin tümörlerinin toplam sayısında da tüm MSS tümörleriyle benzer şekilde, 1992-2017 yılları arasında doğrusal bir artış izlenmiştir. Bu doğrusal artış tüm yerleşim bölgeleri için de izlenmiştir. Genel doğrusal model analizi ile incelendiğinde yıllara göre yerleşim bölgelerindeki artış anlamlı bulunmuştur. (GLM: $F=74,235$; $p<0,0001$) Beyin tümörlerinin yerleşim yerlerinin yıllara göre dağılımı Şekil-9'da gösterilmiştir.



Şekil-9. Beyin tümörlerinin yerleşim yerlerinin yıllara göre dağılımı.

ICD-O-3 sistemi kullanılarak meningeal tümörler yerleşim yerlerine göre sınıflandırılmış ve en sık yerleşim bölgesinin beyin meninksleri (%81,6 n:1011) olduğu bulunmuştur. Spinal meninks yerleşimi ise %4,1 (n:51) olarak bulunmuştur. Meninks yerleşimli tümörlerin cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise her iki cinste beyin meninkslerinde yerleşen tümörlerin birbirine yakın oranlarda olduğu izlenmiştir, bu oran erkeklerde %83, kadınlarda ise %81,1'dir. Spinal meninks yerleşimli tümörlerin ise kadınlarda (%5), erkeklere (%2,8) oranla yaklaşık iki kat daha fazla oranda görüldüğü bulunmuştur. Çocuk yaş grubunda meninks yerleşimli tümörler içerisinde beyin meninks yerleşimli tümörler, erişkin yaş grubuna benzer şekilde %76,2 (n:16) oranında en sık izlenen tümörler iken çocuklarda spinal meninks yerleşimi, %23,8 oranı ile erişkin yaş grubundan daha fazladır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çocuk ve erişkin yaş grubunda meninks yerleşimli tümörlerin dağılımı Şekil-10'da gösterilmiştir.

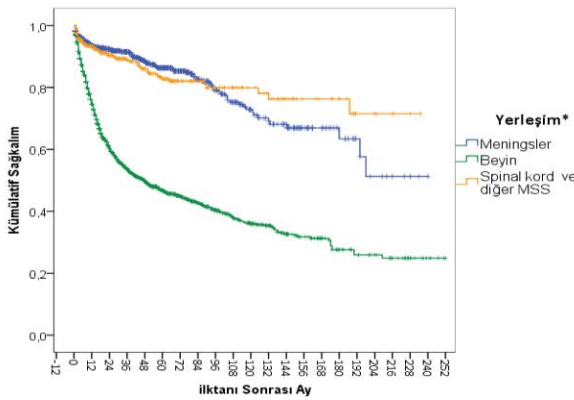


Şekil-10. Çocuk ve erişkin yaş grubunda meninks yerleşimli tümörlerin dağılımı.

Sağ kalım

Beş yıllık sağ kalım oranı, %86,3 oranı ile meninks tümörlerinde en fazla olup bunu omurilik ve diğer MSS tümörleri %83 oranı ile izlemektedir. Beyin tümörlerinde ise beş yıllık sağ kalım oranı, %46,3 olarak bulunmuştur. 10 yıllık sağ kalım oranları incelendiğinde, omurilik ve diğer MSS tümörlerinin sağ kalım oranı; %79,4, meninks tümörlerinin, %73, beyin tümörlerinin

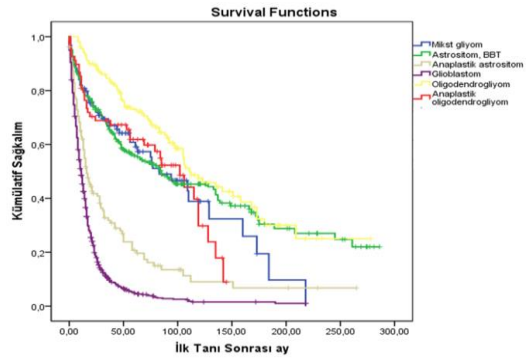
sağ kalım oranı ise %35,8 olarak bulunmuştur. MSS tümörlerinin yerleşim yerlerine göre kümülatif sağ kalım oranları Şekil-11'de gösterilmiştir. MSS tümörleri sağ kalım oranlarının cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde beş yıllık sağ kalım oranı kadınlarda (%66,6) erkeklere (%54,5) göre daha fazla bulunmuştur. MSS tümörlerinin 10 yıllık sağ kalım oranları ise beş yıllık sağ kalım oranları ile paralel olarak kadınlarda sağ kalım oranı (%57,3) erkeklere (%42,8) göre daha fazla bulunmuştur. MSS tümörleri ve sağ kalım oranları yaş gruplarına göre incelendiğinde ise 20-29 yaş grubunda beş yıllık sağ kalım oranı, %76,1 ile en fazla iken 0-9 yaş aralığında ise 10 yıllık sağ kalım oranı, %62 ile en fazla bulunmuştur. Beş yıllık ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının, 70 yaş ve üzeri grupta sırası ile %28,5 ve %4,1 ile en düşük oranda olduğu görülmüştür. 70 yaş ve üzeri grupta olguların %48,3'ü, tanı aldıktan sonraki ilk 12 ayda hayatını kaybetmiştir.



Şekil-11. MSS tümörlerinin yerleşim yerlerine göre kümülatif sağ kalım oranları.

İki yıllık sağ kalım oranları incelendiğinde derece 2 oligodendrogliomların %87 oranı ile en fazla sağ kalım oranına, glioblastomların ise %18 oranı ile en düşük sağ kalım oranına sahip olduğu, beş yıllık sağ kalım oranlarının, derece 2 oligodendrogliomlarda (%58) en yüksek; glioblastomlarda (%1) ise en düşük olduğu, 10 yıllık sağ kalım oranının ise derece 2 diffüz astrositomlarda (%23) en yüksek; glioblastomlarda (%1) ise en düşük olduğu bulunmuştur. Glioblastom tanısı almış olguların %52'si ilk 12 ay içinde hayatını kaybetmiş, ilk 24 aydan sonra ise sağ kalım oranlarında belirgin olarak düşüş kaydedilmiştir. Ortalama sağ kalım süresinin derece 2 oligodendrogliomlarda (112,7 ay) en fazla, glioblastomlarda ise (11,6 ay) en az olduğu izlenmiştir. Gliomların sağ kalım

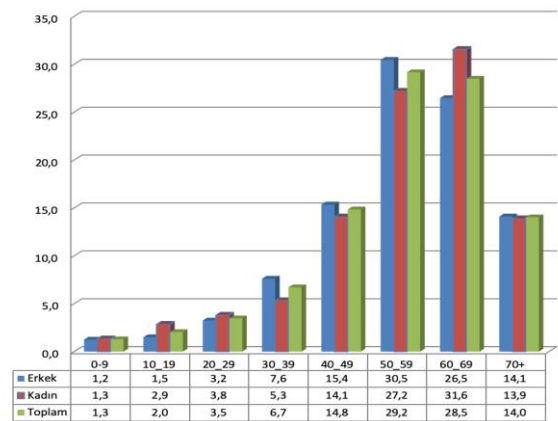
sürelerinin aylara göre dağılımı Şeki-12'de gösterilmiştir.



Şekil-12. Gliomların sağ kalım sürelerinin aylara göre dağılımı.

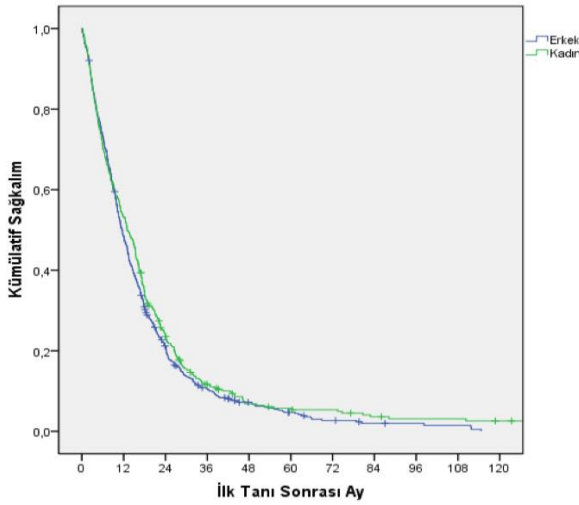
Glioblastom

Glioblastomların, erkeklerde daha sık görüldüğü izlenmiştir. 1327 adet glioblastom tanısı almış olgunun %60,4'ünün (n:801) erkek, %39,6'sının (n: 526) ise kadın olduğu belirlenmiştir. Glioblastomların, ilk üç dekatta daha az görüldükleri ancak dördüncü dekattan sonra görülme sıklığının arttığı ve en sık beş ve altıncı dekatta görüldüğü izlenmiştir. Glioblastomlar, erkeklerde altıncı dekatta (%31,6) kadınlarda ise beşinci dekatta (%30,5) daha fazla izlenmişlerdir. Glioblastomların, cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı Şekil-13'te gösterilmiştir. Glioblastomların en sık temporal lob yerleşimli olduğu, en az ise oksipital loba yerleştiği izlenmiştir. Sırası ile temporal lobda, %36,3; frontal lobda, %31,5; pariyetal lobda, %24,9; oksipital lobda ise %7,3 oranında yerleştikleri bulunmuştur. Erkekler, %38,5 oranında temporal lobda en sık, kadınlarda ise %33,9 oranında frontal lobda yerleştiği izlenmiştir.



Şekil-13. Glioblastomların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı.

Glioblastomlarda ortalama sağ kalım süresi, erkeklerde 11,6 ay, kadınlarda ise 13,3 aydır. Erkeklerde sağ kalım oranı ilk 12 ayda %48,6 iken bu oran ilk 24 ayda %21,1 olarak bulunmuştur. Kadınlarda ise sağ kalım oranı ilk 12 ayda %53,2 iken bu oran ilk 24 ayda %24 olarak bulunmuştur. Sağ kalım oranları her iki cinsiyette de 12. Aydan sonra belirgin olarak düşmüştür ve 60 aylık sağ kalım oranı erkeklerde %4,5, kadınlarda %5,8; 120 ay sağ kalım oranı ise erkeklerde %0, kadınlarda %2,6 oranında bulunmuştur. Glioblastom tanısı almış olguların sağ kalım sürelerinin cinsiyet bağımlı grafiği Şekil-14'de gösterilmiştir.



Şekil-14. Glioblastom tanılı olguların cinsiyete bağlı sağ kalım süreleri.

Tartışma

Bu çalışmada 1992 ile 2017 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tanı almış ve EÜKAM'de kayıtlı olan 117139 kanser olgusunun kayıtlı verileri taranmış ve MSS tümörlerinin sayısı 5877 olarak bulunmuştur. Bu veriler ışığında MSS tümörleri en sık dokuzuncu tümör grubu olarak karşımıza çıkarken, CBTRUS verilerine göre sekizinci en sık tümör grubunu oluşturmuştur (6). MSS tümörleri, tüm kanserlerin %5'ini oluştururken bu değer Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansına (IARC) göre %1,7'dir (7). CBTRUS verilerine göre MSS tümörlerinin, erkeklerde (%58) kadınlara (%42) oranlara daha fazla görüldüğü bildirilmiş ve EÜKAM verileri ile uyumlu olarak bulunmuştur (6). Ayrıca GLOBOCAN verileri ile paralellik göstermektedir (8). Ancak EÜKAM verilerine göre MSS tümörleri erkeklerde %50,1, kadınlarda ise %49,9 oranında izlenmiştir. MSS tümörleri içerisinde literatür ile

uyumlu olarak, en sık beyin tümörleri görülmüştür (6). MSS tümörlerinin ICD-O-3'e göre yerleşim yerlerinin dağılımı incelendiğinde CBTRUS verilene göre %36,8 oranında olan meninks yerleşimi, EÜKAM verilerine göre %23,7 oranında bulunmuştur (6). Ayrıca literatür ile uyumlu olarak meninks yerleşimli tümörlerin, kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözlemlendiği bulunmuştur. Bu durum hormonal faktörler ile açıklanmaktadır (9).

MSS tümörleri, CBTRUS verileri ile paralel olarak çocuk yaş grubunda, erişkinlere göre daha fazla oranda görülmüş ve bu durum EÜKAM verileri ile paralellik göstermektedir (6). Ancak EÜKAM verilerinin değerlendirilmesi sırasında 0-19 yaş aralığı çocuk yaş grubu olarak değerlendirilirken CBTRUS verilerinde çocuk yaş grubu 0-14 yaş aralığı olarak değerlendirilmiştir. EÜKAM verilerinde MSS tümörlerinin en sık görüldüğü yaş aralığı, 50-59 yaş grubu iken CBTRUS verilerinde 85 yaş üstü yaş grubu olarak belirtilmiştir. Ancak medyan yaş, CBTRUS verilerinde 60 yaş olarak bildirilmiş ve bu EÜKAM verileri ile paralellik göstermiştir (6).

MSS tümör olgularının sayısında, literatür ile uyumlu olarak yıllara göre doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur (10, 11). Literatürde bu durumun nedeni olarak, meningiomların insidansında artış olması gösterilmiştir (12). EÜKAM verilerine göre, 2005 yılından sonra özellikle meninks tümörlerinde artış dikkat çekmektedir. Bunun nedeni olarak radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması, obezitenin artması ve beklenen yaşam süresinin uzaması gösterilebilir (13).

MSS tümörleri, lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde, EÜKAM verilerine göre frontal lob (%15,1) en sık yerleşim yeri olarak bulunmuştur. Frontal lob yerleşiminin oranı, CBTRUS verilerinde %18,7 olarak bildirilmiştir ve frontal lob, CBTRUS verilerine göre de en sık yerleşim yeridir. Temporal lob yerleşimli tümörlerin oranı, EÜKAM verilerine göre %13,9 oranında görülürken CBTRUS verilerine göre %6,0'dır. EÜKAM verilerine göre; frontal lob yerleşimi kadınlarda, temporal lob yerleşimi ise erkeklerde daha fazladır ancak CBTRUS verilerine göre her iki cinsiyette de frontal lob en sık yerleşim yeridir. Erişkinlerde frontal lob ve temporal lob tümörleri ilk iki sırayı alırken literatür ile uyumlu olarak çocuk yaş grubunda cerebellum yerleşimi ön plandadır (6).

EÜKAM verilerine göre kadınlarda benign tümörlerin, erkeklerde ise malign tümörlerin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu veriler CBTRUS verileri ile paralellik göstermektedir. EÜKAM verilerine göre benign tümörlerin %34'ünü kadınların, malign tümörlerin %74'ünü erkeklerin oluşturduğu; CBTRUS verilerinde ise benign tümörlerin %60'ını kadınların, malign tümörlerin ise %55,4'ünü erkeklerin oluşturduğu izlenmiştir (6).

EÜKAM verilerine göre meningeal tümörlerin büyük bir çoğunluğunun beyin meninkslerine yerleşim gösterdiği ve kadınlarda daha fazla oranda görüldüğü bulunmuş ve bu veri CBTRUS verileri ile uyumlu bulunmuştur. Çocuk yaş grubunda ise spinal meninks tümörleri, erişkin yaş grubuna göre daha çok olarak bulunmuş ve CBTRUS verileri ile paralellik göstermektedir (6).

EÜKAM verilerine göre astrositik tümörler %63 oranında, en fazla izlenen beyin tümörleri olmuştur. Astrositik tümörlerin CBTRUS verilerine göre oranı %75,8'dir. Astrositik tümörlerin büyük bir kısmını oluşturan glioblastomlar ise CBTRUS verilerine paralellik göstererek erkeklerde kadınlardan daha fazla oranda izlenmiştir. CBTRUS verilerinde glioblastomların diğer beyin tümörlerine göre daha geç yaşta, ortalama 65 yaşında daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. EÜKAM verileri de bu yönde izlenmiş olup erkeklerde 50-59 yaş grubu, kadınlarda ise 60-69 yaş grubu glioblastomların en fazla oranda izlendiği yaş grupları olarak belirlenmiştir. CBTRUS verilerinde olduğu gibi glioblastomların erkeklerde daha sık görüldüğü EÜKAM verilerinde de izlenmiştir (6).

MSS tümörlerinin erkeklerde genel sağ kalım oranları kadınlara göre daha düşük olmakla birlikte bu farklılık belirgin değildir. Bu durum EÜKAM VE CBTRUS verilerinde paralellik

göstermektedir. Literatür ile uyumlu olarak yaş arttıkça sağ kalım oranlarında düşüş izlenmiştir. Beş yıllık sağ kalım oranları, çocuk yaş grubunda %69,8 iken, 70 yaş üstü grupta literatür verileri ile paralel olarak %28,5 olarak bulunmuştur. Ancak birçok çalışmada sağ kalım oranlarında farklılıklar izlenmiş olup bu durumun nedeni olarak görüntüleme yöntemlerinin kalitesi ve yaygınlığı, tedavi protokollerindeki farklılıklar, yaşam şekli, genetik farklılıklar öne sürülmüştür. Ancak MSS tümörlerinin CBTRUS ve EÜKAM verilerine göre sağ kalım oranları değerlendirildiğinde birbirine benzer oranlar elde edildiği izlenmiştir. Derece 2 oligodendrogliomların iki yıllık sağ kalım oranları EÜKAM verilerine göre %87 iken CBTRUS verilerine göre %89,7'dir (6).

Genel olarak EÜKAM verileri ve literatür bilgileri örtüşse de MSS tümörlerinin insidansı ve sağ kalım oranları; genetik yapı, ülkelerin gelişmişlik seviyeleri, çevresel etkenlerden ve teknolojik gelişmelerden etkilenmektedir. Bu durum MSS tümörlerinin epidemiyolojik özellikleri ve sağ kalım oranlarında, farklı coğrafyalarda farklı sonuçlar alınmasına neden olmaktadır (14). Ancak genel olarak MSS tümörlerinin insidansında artış olduğu, EÜKAM, CBTRUS, GLOBOKAN ve Türkiye Kanser İstatistiği verilerinde izlenmektedir (6, 7, 8, 15).

Teşekkürler

Olguların operasyonlarında ve izleminde emeği geçen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD'de görev yapmış Prof. Dr. Nurcan ÖZDAMAR'a, Prof. Dr. Yusuf ERŞAHİN'e, Prof. Dr. İzzet Övül'e, Prof. Dr. Saffet MUTLUER'e, Prof. Dr. Nezih OKTAR'a, Prof. Dr. Kazım ÖNER'e, Prof. Dr. Sertaç İŞLEKEL'e, Prof. Dr. Tayfun DALBASTI'ya, Doç. Dr. Tuncer TURHAN'a teşekkürü bir borç biliriz.

Kaynaklar

1. Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D., et al. "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system." *Acta neuropathologica* 2007;114.2.: 97-109.
2. Percy C., Holten V. V., Muir C. S., et al. "International classification of diseases for oncology." 1990.
3. Ostrom Q. T., Gittleman H., Farah P., et al. "CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010." *Neuro-oncology* 15.suppl_2. 2013: ii1-ii56.
4. Lee C. H., Jung K. W., Yoo H., et al. "Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea." *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2010;48. 2: 145.
5. Polednak A P. "Interpretation of secular increases in incidence rates for primary brain cancer in Connecticut adults, 1965-1988." *Neuroepidemiology* 1996;15.1: 51-6.
6. Ostrom Q. T., Gittleman H., Truitt G., et al. "CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015." *Neuro-oncology* 20.suppl. 2018;4: iv1-iv86.

7. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. "Global cancer observatory: Cancer today." Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.
8. 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* 68: 394-324, 2018
9. Custer B., Longstreth W. T., Phillip, L. E., et al. "Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study." *BMC cancer* 6.1 (2006): 152.
10. Miranda-Filho A., Piñeros M., Soerjomataram I., et al. "Cancers of the brain and CNS: Global patterns and trends in incidence." *Neuro-oncology* 19(2):270-280, 2016
11. Ilemanni C., Matsuda T., Di Carlo V., et al. "CONCORD Working Group: 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." *Lancet* 391 (10125): 1023-1075, 2018
12. Lin D. D., Lin J. L., Deng X. Y., et al. "Trends in intracranial meningioma incidence in the United States, 2004-2015." *Cancer medicine* 8.14 (2019): 6458-67.
13. Brodbelt A. R., Barclay M. E., Greenberg D., et al. "The outcome of patients with surgically treated meningioma in England: 1999–2013. A cancer registry data analysis." *British journal of neurosurgery* (2019): 1-7.
14. Wrensch M., Minn Y., Chew T., et al. "Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature." *Neuro-oncology* 4 (4): 278-99.
15. Sencan İ., Keskinilic B. "Türkiye kanser istatistikleri" Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017.

Ege Üniversitesi Hastanesinde glioblastomaların epidemiyolojik ve sağ kalım özellikleri

Epidemiological and survival features of glioblastomas in Ege University Hospital

Meltem Öztürk¹ ID Serra Kamer¹ ID Yeşim Ertan² ID Erkin Özgiray³ ID
Taşkın Yurtseven³ ID Ulus Ali Şanlı^{4,5} ID Ayfer Haydaroğlu¹ ID

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Kanserle Savaş ve Araştırma Merkezi (EUKAM), İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH) veri tabanındaki 1327 Glioblastoma (GBM) olgusunun epidemiyolojik ve genel sağ kalım (GSK) özelliklerini istatistiksel açıdan değerlendirmektir.

Gereç Yöntem: EÜ Kanserle Savaş Uygulama ve Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arasında kanser veri tabanında toplanan 117139 kanser verisi içindeki 1327 GBM olgusu değerlendirilmiştir.

Bulgular: 1327 GBM hastası analiz edilmiştir. Tanı anı ortalama yaş 55,6 yıl bulunmuştur. Erkek/kadın oranı 1,52:1'dir. En sık tutulumun temporal lobta (%36,3) olduğu saptanmıştır. Tedavisi raporlanan 881 hastanın analizinde; olguların %30,2'sine yalnızca operasyon, %65,6'sına kombine tedaviler uygulanmıştır. Otuz beş hastada (%4,0) yalnızca radyoterapi (RT) uygulanırken 558 hastada (%63,3) kombine tedavide RT eklenmiştir. Tüm GBM hastalarının ortalama sağ kalım süresi 12,15 aydır. Bir, iki, üç ve beş yıllık GSK oranları sırasıyla %50,4, %22,02, %11 ve %5'tir. Ortalama sağ kalım erkeklerde 11,6 ay, kadınlarda 13,3 ay olarak saptanmıştır. Cinsiyet ile sağ kalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yaş gruplarına göre sağ kalım analizinde ileri yaş gruplarında sağ kalımın anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$). Cerrahi, RT ve kemoterapi (KT) uygulanan hastaların bir ve beş yıllık GSK oranının diğer tedavi şekillerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Ortalama sağ kalım RT alan grupta 14,0 ay, almayanlarda ise 9,4 ay olarak bulunmuştur ($p<0,001$).

Sonuçlar: Çalışmamızda tanı yaşı, eşzamanlı ve adjuvan KT (Temozolomid) tedavisi sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Cinsiyet ve tümör lokalizasyonu ile sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Günümüzde maksimum cerrahi rezeksiyon ve ardından adjuvan kemoradyoterapi, GBM yönetiminin temel standardı olup, ortalama 12 aylık GSK sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Beyin tümörleri, glioblastoma, radyoterapi

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the epidemiological and overall survival rates(OS) of 1327 cases of Glioblastoma (GBM) in Ege University Hospital (EÜH) database.

Materials and Methods: 1327 GBM cases were evaluated in 117139 cancer data collected from the cancer database between 1992 and 2017 by the EU Cancer Control Application and Research Center.

Yazışma Adresi: Serra Kamer
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı
E-mail: serrakamer@gmail.com

Results: 1327 GBM patients were analyzed. The mean age at diagnosis was 55.6 years. The male/female ratio was 1.52:1. The most common involvement was found in temporal lobe (36.3%). In analysis of 881 patients whose treatment was reported. In 30.2% of the cases, only operation was performed and in 65.6% combined treatments were applied. RT was added in 558 patients (63.3%). The ortalama survival time of all GBM patients was 12.15 months. One, two, three and five-year OS rates were 50.4%, 22.02%, 11% and 5% respectively. Ortalama survival was 11.6 months for males and 13.3 months for females No significant difference was found between sex and survival time. Survival analysis signify that survival decreased in older age groups ($p<0.001$). Patients who was treated with surgery, RT and chemotherapy (CT) were found to have a higher 1 and 5-year OS rate compared to other treatment modalities ($p<0.001$). Ortalama survival was 14.0 months in RT group and 9.4 months in non-RT group ($p<0.001$).

Conclusions: Age of diagnosis, concurrent and adjuvant chemotherapy (Temozolomide) were found to be prognostic factors affecting survival. There was no significant difference between sex and tumor localization and survival. Maximum surgical resection followed by adjuvant chemoradiotherapy is the basic standard of GBM management and provides an average of 12 months OS.

Keywords: Brain tumors, glioblastoma, radiotherapy

Giriş

Glioblastoma (GBM) erişkinlerde en sık görülen primer malign beyin tümürüdür ve malign gliomaların yaklaşık %80'ini oluşturur (1,2). GBM'nin ortalama insidans hızı 3.19/100.000 ve ortalama tanı yaşı 64'tür. GBM'de birçok genetik ve çevresel faktör çalışılmıştır ancak çoğunluğu sporadiktir ve GBM ile ilişkili net bir risk faktörü tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, tanı sırasındaki genç yaş, serebellar yerleşim yeri, yüksek performans durumu ve maksimal tümör rezeksiyonu dahil olmak üzere birçok klinik prognostik faktör tanımlanmıştır. GBM'ler, farklı genetik yollardan gelişen, farklı yaşlarda hastaları etkileyen ve sonuçlarında farklılıklar bulunan birincil ve ikincil alt tiplerden oluşur. Birincil (de novo) GBM'ler GBM'lerin %80'ini oluşturur ve daha yaşlı hastalarda görülür (ortalama 62 yaş). İkincil GBM'ler düşük dereceli astrositom veya oligodendrogliomalardan gelişir ve daha genç hastalarda (ortalama yaş 45) ortaya çıkar (13). Yeni tanı konmuş GBM hastalarının klinik şikayetleri tümör lokalizasyonuna ve büyüklüğüne bağlıdır. Hastalar genellikle baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, uyuşukluk, nöbet, hemiparezi, görme kaybı, hafıza problemleri veya kişilik değişikliği ile başvururlar (2). Nöbet, yüksek dereceli gliomalı hastaların %30-%50'sinde ortaya çıkan semptomdur. Standart tedavi maksimum cerrahi rezeksiyonu takiben eş zamanlı kemoterapi (temozolomid) ile adjuvan radyoterapi, ardından adjuvan kemoterapi olmuştur. Adjuvan temozolomid tedavisine hastalık progresyonu olmadıkça en az altı ay devam edilmektedir (4). Definitif tedavi sonrası nükslerde ya da tedavi başarısızlığı durumunda bevacizumab kurtarma tedavisi olarak

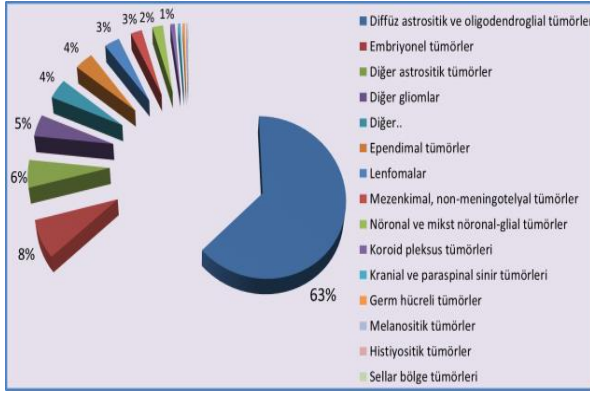
kullanılabilmektedir. Kemoterapi kullanılmayan nüks hastalarında radyocerrahi, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), brakiterapi gibi radyoterapötik stratejiler düşünülebilir. Yıllar içinde değişen tedavi yaklaşımlarına rağmen hastaların sağ kalım oranlarında istenen başarı elde edilememiştir. Ortaçağ sağ kalım oranları 9-12 ay, iki yıllık sağ kalım oranı ise %8-12 arasında değişmektedir (2). Sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler; yaş, performans durumu, kemoterapi uygulaması, toplam radyoterapi dozu ve cerrahi rezeksiyonun genişliği olarak tanımlanmaktadır (1,6).

Gereç ve Yöntem

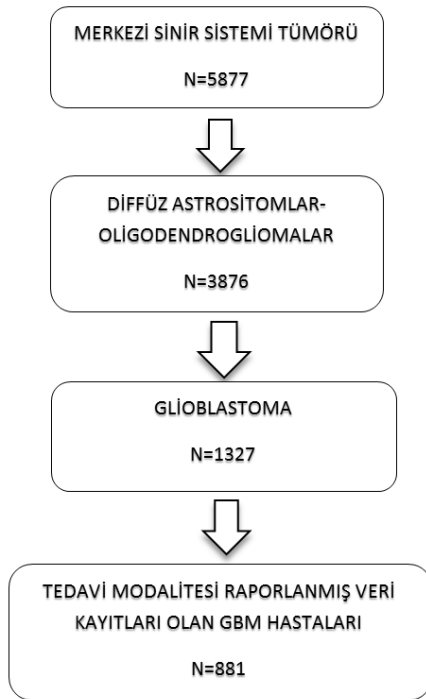
EÜ Kanserle Savaş Uygulama ve Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arasında kanser veri tabanında toplanan 117139 kanser verisi CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiştir. Bu olgular içindeki 881 olgu değerlendirilmiştir. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

EÜH kanser veri tabanındaki 5877 Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri içinde en büyük grubu 3876 olgu (%63) ile diffüz astrositomalar ve oligodendrogliomalardır (Şekil-1). Bu grubun içinde 1327'si GBM'lerdir (Şekil-2). Çalışmamızdaki hasta özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1. MSS tümörleri yüzdeler dağılımı.



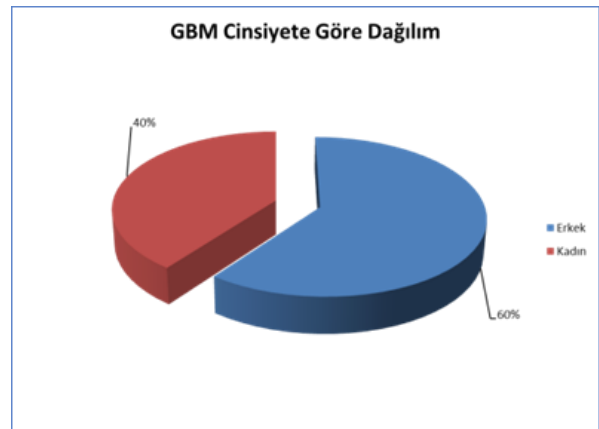
Şekil-2. İncelemede hasta seçimini gösteren akış diyagramı.

Olguların %60,4'ü erkek, %39,6'sı kadın ve erkek/kadın oranı 1,52:1'dir (Şekil-3). Tanı anı ortalama yaş 55,6 yıl (aralık 0-89 yıl) bulunmuştur. Erkeklerde en çok %30,5 oranında 50-59 yaş arasında, kadınlarda ise %31,6 oranıyla 60-69 yaş arasında görülmektedir (Şekil 4). Yerleşim yeri raporlanan 782 hasta analiz edildiğinde en sık tutulumun temporal lobta (%36,3) olduğu saptanmıştır (Şekil-5). Tedavi modeli raporlanan 881 hastanın analizinde; olguların %30,2 sine yalnızca operasyon, %65,6'sına ise kombine tedaviler uygulanmıştır. Otuz beş hastada (%4,0) yalnızca radyoterapi (RT) uygulanırken 558 hastada (%63,3) kombine

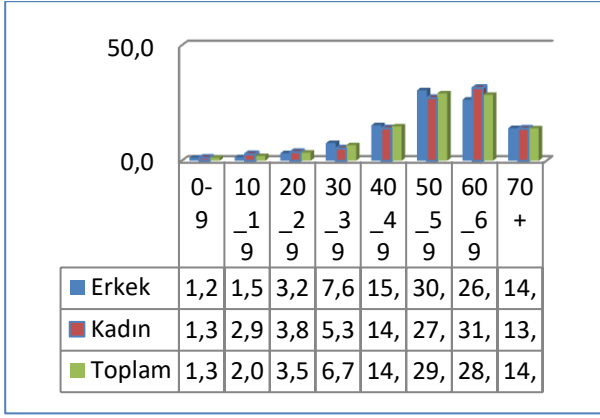
tedavide RT eklenmiştir. Genel doğrusal model analizinde GBM yerleşimlerinin yıllara göre dağılımları incelendiğinde, tüm yerleşimlerde doğrusal artış saptanmış ancak yıllara dağılım oranlarındaki artış anlamlı bulunmamıştır. (Yıllara Göre Değişim Glm F=3,836; p=0,010) (Şekil-6).

Tablo-1. Hasta özellikleri.

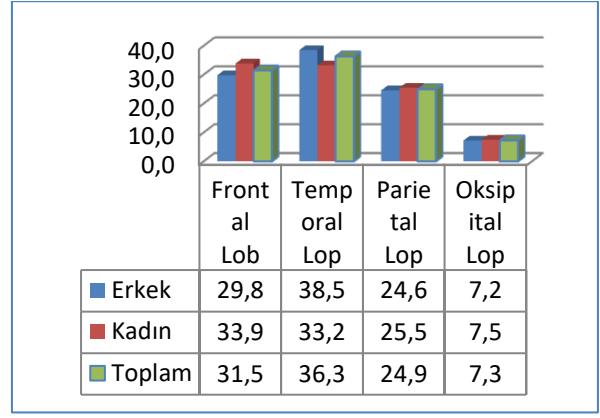
Özellik	vaka	%
Yaş Grubu (yıl)	1327	
0-9	17	1,3
10-19	27	2
20-29	46	3,5
30-39	89	6,7
40-49	197	14,8
50-59	387	29,2
60-69	378	28,5
>70	186	14
Median yaş (aralık)	55,6 (0-89)	
Cinsiyet		
Kadın	526	39,6
Erkek	801	60,4
Tümör lokalizasyonu		
Frontal	246	31,5
Pariyetal	195	24,9
Oksipital	57	7,3
Temporal	284	36,3
Tedavi modalitesi		
Yalnız operasyon	266	30,2
Yalnız KT	3	0,3
Yalnız RT	35	4
Op + RT	372	42,2
Op + KT	19	2,2
RT + KT	19	2,2
Op + RT +KT	167	19
Takip süresi (Ay)		
Median (aralık)	12,15 (0-229)	



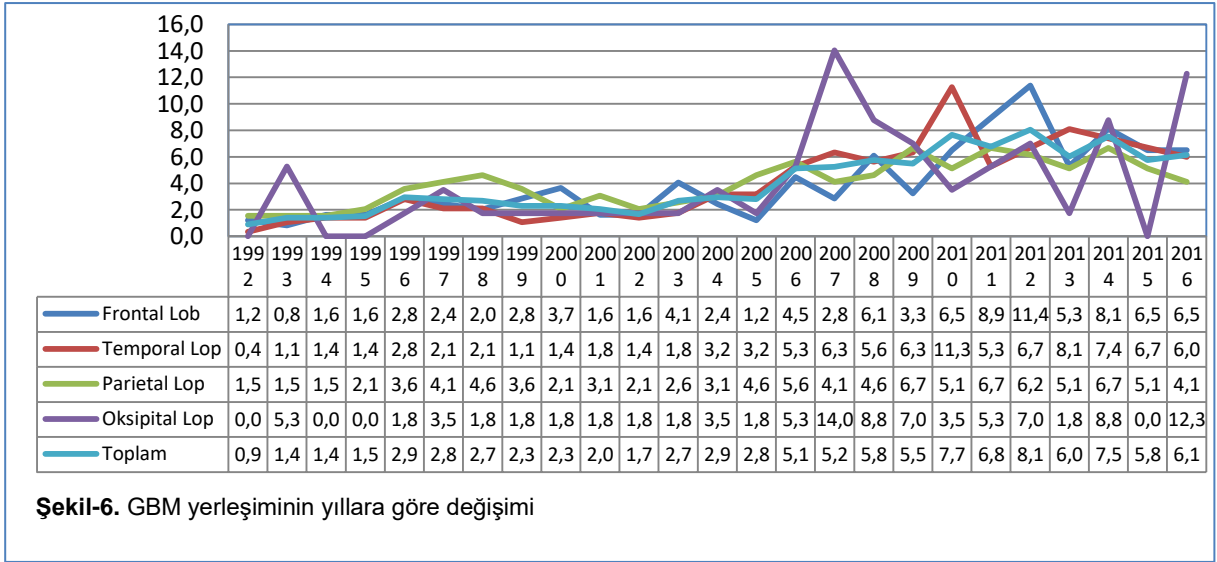
Şekil-3. Cinsiyetlere göre dağılım.



Şekil-4. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılım.



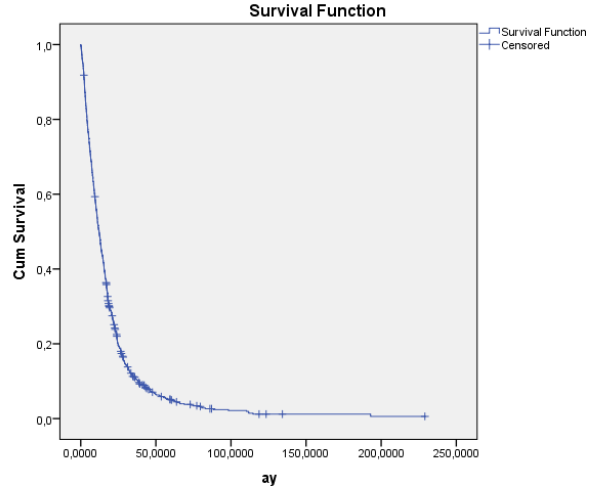
Şekil-5. Cinsiyet ve yerleşim yerine göre dağılım.



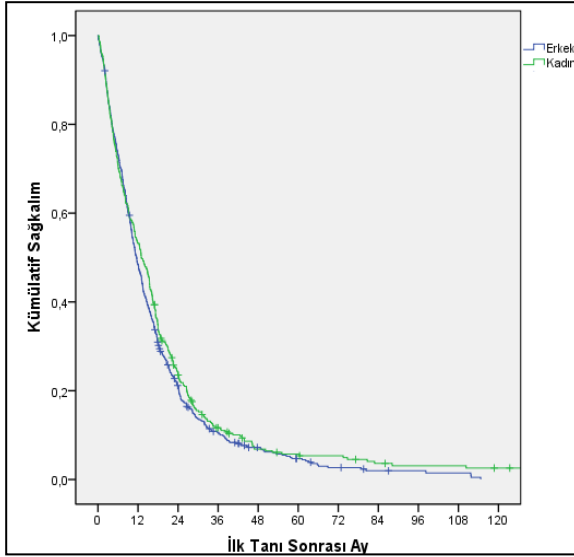
Şekil-6. GBM yerleşiminin yıllara göre değişimi

Sağ kalım: Tüm GBM hastalarının ortalama sağ kalım süresi 12,15 aydır. Bir, iki, üç ve beş yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %50,4, %22,02, %11 ve %5'tir (Şekil-7). Ortalama sağ kalım erkeklerde 11,6 ay, kadınlarda 13,3 ay olarak saptanmıştır (Wilcoxon (Gehan) Statistic=0,782 p=0,372). 2 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla erkeklerde %21,1 ve %4,5 iken kadınlarda %24 ve %5,8'tir (Şekil-8).

Cinsiyet ile sağ kalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tümör lokalizasyonu cinsiyetler arasında anlamlı fark göstermemiştir. (Kikare=2,515 p=0,475) Yerleşim yeri sağ kalım ilişkisi arasında da anlamlı fark bulunmamıştır. (Wilcoxon (Gehan) Statistic p=0,39) (Tablo-2) Yaş gruplarına göre sağ kalım analizi yapıldığında, ortalama sağ kalım 20-29 yaş aralığında %22,36 ile en yüksek olup, ileri yaş gruplarında sağ kalımın anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. (Wilcoxon (Gehan) Statistic p<0,001) (Şekil-9).



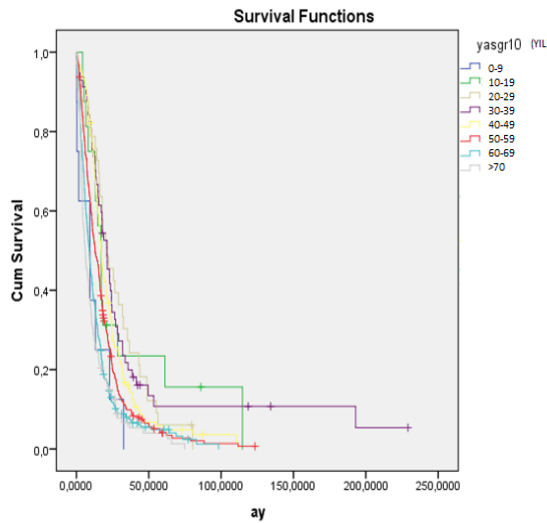
Şekil-7. Genel sağ kalım eğrisi.



Şekil-8. Cinsiyetlere göre sağ kalım eğrisi

Tablo-2. Yerleşim yeri sağ kalım ilişkisi.

Yerleşim Yeri	Median sağ kalım (ay)
Frontal Lob	12,19
Temporal Lob	14,05
Parietal Lob	13,48
Oksipital Lob	11,45



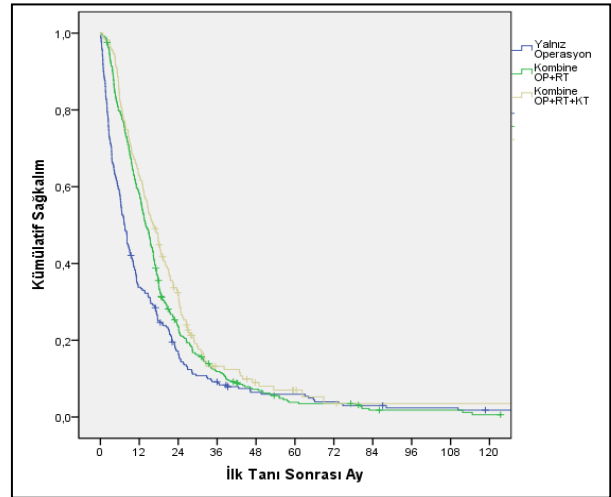
Şekil-9. Yaş gruplarına göre sağ kalım eğrisi.

Cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi (KT) uygulanan hastaların 1 yıllık sağ kalım oranının diğer tedavi şekillerine göre daha yüksek olduğu

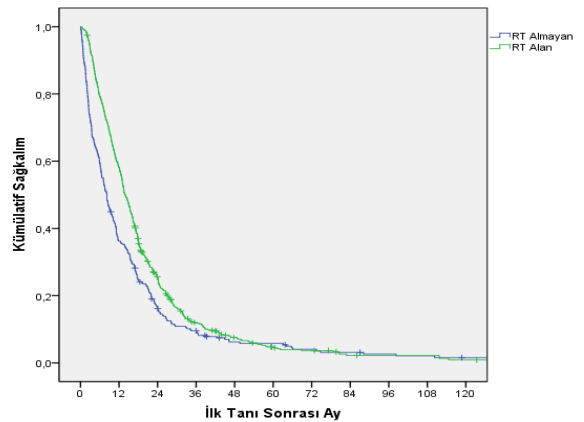
saptanmıştır. Beş yıllık GSK yalnız operasyon uygulanan grupta %5,9, postoperatif RT uygulanan grupta %3,8 ve postoperatif eşzamanlı KT ve RT alan grupta %6,5 olarak saptanmıştır (Tablo 3). On yıllık GSK ise sırasıyla %1,7, %3,8 ve %3,6'dır (Wilcoxon (Gehan) Statistic=57,010 p<0,001) (Şekil-10). Ortalama sağ kalım RT alan grupta 14,0 ay, almayanlarda ise 9,4 ay olarak bulunmuştur (Wilcoxon(Gehan) Statistic=49,310 p<0,0001) (Şekil-11).

Tablo-3. Tedavi modalitelerine göre 1, 2, 4, 5 ve 10 yıllık GSK yüzdeleri

	N	Yaşayan (%)	12 ay (%)	24 ay (%)	48 ay (%)	60 ay (%)	120 ay (%)
Yalnız Operasyon	266	4,5	33,7	17,1	6,4	5,9	1,7
Kombine OP+RT	372	4,6	58,3	23,5	7,2	3,8	0,6
Kombine OP+RT+KT	167	10,2	62,9	32,2	8,7	6,5	3,6



Şekil 10. Tedavi modalitelerine göre sağ kalım eğrisi



Şekil-11. RT alan ve almayan grupta sağ kalım eğrisi

Tartışma

2018 yılı Dünya geneli kanser istatistiklerinde yeni tanı alan kanser hastalarının %1,38'i beyin ve sinir sistemi tümörleri tanısı almıştır. 2010-2014 yılları arası ülkemiz verilerine bakıldığında beyin tümörleri oranı %2,3 olarak saptanmıştır. EÜKAM tarafından 1992-2017 yılları arasında kanser veri tabanında toplanan 117139 kanser verisinde ise beyin tümörlerinin oranı %5 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada; ortalama 12,15 ay takip süreli tek bir kuruma ait verilere dayanan geriye yönelik bulgular sunulmuştur. Çalışma sonuçları GBM'de yıllar içinde hasta özellikleri ve sağ kalım sonuçlarını irdeleyen çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir (9, 10). GBM multimodal tedaviye rağmen en kötü prognozlu beyin tümördür. İyi bilinen epidemiyolojik gerçekler, açıkça GBM hastalarının çoğunun nispeten kısa bir genel sağ kalıma sahip olduğunu ve nadiren bazılarının üç yıldan daha uzun süre hayatta kalabildiğini göstermektedir (9, 10).

GBM'de ilk tedavi maksimum güvenli rezeksiyon şeklinde yapılan cerrahi tedavidir. Cerrahiye RT eklenmesi sağ kalımı 4-5 aydan 9-12 aya yükselttiğinin gösterilmesinin ardından (2), 2005 yılında kemoterapinin tedaviye eklenmesinin avantajı da ortaya konmuştur. Stupp ve arkadaşlarının eşzamanlı kemoradyoterapinin iki yıllık sağ kalımda yaklaşık iki kat artış sağlayan tedavi yaklaşımı tanımlamasının ardından; standart tedavi cerrahi sonrası postoperatif RT ile eş zamanlı temozolomid (TMZ) ve ardından adjuvan TMZ olarak kabul edilmektedir. Her iki kol için iki yıllık ve beş yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %27,2 ve %9,8, %10,9 ve %1,9 raporlanmıştır (4). Witthayanuwat ve ark. GBM tanısı alan 77 hastayı geriye yönelik incelemiştir. Çalışmalarında ortalama yaş 53 (4-76 yaş arası), ortalama sağ kalım süresi 12 ay olarak bildirilmektedir ve alt grup analizinde postoperatif RT eklenen grupta ortalama sağ kalım 11 ay, iki yıllık sağ kalım oranı %17,2 iken postoperatif RT ile eşzamanlı TMZ tedavisi alan grupta 23 ay ve %38,2 bulunmuştur (5). Çalışmamızda 167 hastanın (%10,2) eş zamanlı kemoterapi aldığı tespit edilmiştir ve eşzamanlı KT almış olan hastalarda eşzamanlı KT almayanlara göre ortalama sağ kalımda anlamlı bir fark olduğu kaydedilmiştir ($p<0,001$). Eşzamanlı KT alan hastalar arasında iki yıllık sağ kalım %32,2 iken, almayanlarda bu oran %23,5 bulunmuştur.

Çalışma sonuçları kemoterapi ve radyoterapi birlikteliğini irdeleyen çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir (4, 5).

Uzun sağ kalım gösteren GBM hastalarının demografik özellikleri çeşitli çalışmalarda irdelenmiştir. Johnson ve arkadaşları 2012 yılında GBM'de hayatta kalma oranının bir analizini yayınlamışlar ve hastaların %6,2'sinde 5 yıllık GSK'ye ulaşıldığını ve bunlar arasında ek 5 yıl hayatta kalma olasılığının yaklaşık %45 olduğunu bulmuşlardır (3,7). Polley ve ark. yeni tanı konmuş GBM hastalarında yedi faz II çalışma temelinde benzer bir karşılaştırma yapmışlardır. Hayatta kalma olasılıklarının tanıdan sonraki ilk 2 yılda en hızlı şekilde azaldığını ve sonraki yıllarda sabit kaldığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmadaki ana sonuç zaman içinde ölümcül olmayan bir ölüm tehlikesi olduğunu göstermektedir ve 2 yıllık genel sağ kalımdan sonraki prognoz ilk 24 ay içinde olduğundan farklı ve daha elverişlidir (3, 8, 9).

Tykocki ve ark. yayınladıkları derlemede GBM'de on yıldan uzun süre devam eden çok uzun sağ kalım hakkında kümülatif veriler sunmuştur. CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) istatistik raporunda 1995-2007 yılları arasında 30611 GBM vakasından elde edilen veriler ele alınmış, 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranının sırasıyla %5 ve %2,6 olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda 1, 2, 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım literatürdekilere benzer şekilde sırasıyla %50,4, %22,0, %5 ve %1,2 olarak bulunmuştur.

CBTRUS analizinde 10 yıllık GSK, 0-14, 15-39 ve 40+ yaş gruplarında sırasıyla %14,9, %13,6 ve %1,6 bulunmuştur. Bu çalışmada bulunan bir başka önemli nokta, tanıdaki yaşın küçüldükçe genel sağ kalımın o kadar uzun olduğunu doğrulamasıdır (3). Abacıoğlu ve ark. 2004 yılında yayınladıkları çalışmada 60 yaş ve üzeri olmanın hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde sağ kalım üzerine olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (14). Literatürde yaşın prediktif değeri defalarca kanıtlanmıştır (1). Bizim verilerimizde de en yüksek ortalama sağ kalım oranı %20,42 ile 20-29 yaş aralığındaki hastalarda bulunmuş olup yaşla birlikte ortalama sağ kalım oranları azalmıştır.

Malign gliomalarda tedavilerdeki gelişmelere paralel olarak GSK oranlarının son on yılda yavaşça iyileştiğine dikkat edilmelidir (10). Yeni tedavilerin sağladığı en büyük sağ kalım

yararları, 1960'larda ve 1970'lerde tanı alan hastalarda meydana gelmiştir. Sağ kalımı olumlu etkileyen faktörler, adjuvan kemoterapi ile radyoterapi, nörolojik görüntüleme gelişmeler, klinik uygulama ve modern cerrahi teknolojilerinin geliştirilmesini içermektedir. Multimodalite tedavisi en etkin tedavi sonucu sağlarken, TMZ sağ kalım süresini uzatmak için GBM hastalarında oldukça faydalıdır (11, 12).

Sonuç

Çalışmamızda tanı yaşı, eşzamanlı ve adjuvan TMZ tedavisi sağ kalımı etkileyen prognostik



faktörler olarak bulunmuştur. Cinsiyet ve tümör lokalizasyonu ile sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Günümüzde maksimum cerrahi rezeksiyon ve ardından adjuvan kemoradyoterapi, GBM yönetiminin temel standardı olup, ortalama 12 aylık genel sağ kalım sağlamaktadır. Birçok yeni tedavi rejiminin gelişimine rağmen bu hastalığın tedavisi için henüz gerçekte bir adjuvan tedavi mevcut değildir. Ne yazık ki, yıllar içerisinde sadece genel hayatta kalma oranlarında minimal bir kazanç sağlanmıştır.



Kaynaklar

1. Jigisha P. Thakkar, Therese A. Dolecek, Craig Horbinski, Quinn T. Ostrom, Donita D. Lightner, Jill S. Barnholtz-Sloan, and John L. Villano. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2014; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0275.
2. M Ghosh, S Shubham, K Mandal, V Trivedi, R Chauhan, S Naseera. Survival and prognostic factors for glioblastoma multiforme: Retrospective single-institutional study. *Indian Journal of Cancer*; 2017;54/1:362–7.
3. Tomasz Tykocki, Mohamed Eltayeb. Ten-year survival in glioblastoma. A systematic review. *Journal of Clinical Neuroscience* 2018), <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.05.002>.
4. Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D., Michael Weller, M.D., Barbara Fisher, M.D., Martin J.B. Taphoorn, M.D., Karl Belanger, M.D., Alba A. Brandes, M.D., Christine Marosi, M.D., Ulrich Bogdahn, M.D., Jurgen Curschmann, M.D., Robert C. Janzer, M.D., Samuel K. Ludwin, M.D., Thierry Gorlia, M.Sc., Anouk Allgeier, Ph.D., Denis Lacombe, M.D., J. Gregory Cairncross, M.D., Elizabeth Eisenhauer, M.D., and Rene O. Mirimanoff, M.D. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *The new england journal of medicine*, 2005; 352:987-96.
5. Supapan Witthayanuwat, Montien Pesee, Chunsri Supaadirek, Narudom Supakalin, Komsan Thamronganantasakul, Srichai Krusun. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018;19(9):2613-7.
6. A Report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Prognostic factors for high-grade malignant glioma: Development of a prognostic index; *Journal of Neuro-Oncology*, 1990;9: 47-55.
7. Johnson DR, Ma DJ, Buckner JC, Hammack JE. Conditional probability of longterm survival in glioblastoma. *Cancer* 2012;118:5608–13. <https://doi.org/10.1002/cncr.27590>.
8. Polley M-YC, Lamborn KR, Chang SM, Butowski N, Clarke JL, Prados M. Conditional probability of survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2011;29:4175–80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.4343>.
9. FG Davis, BJ McCarthy, S Freels, et al: The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors *Cancer* 85: 485– 91,1999 Crossref, Medline, Google Scholar
10. Anderson E, Grant R, Lewis SC, Whittle PIR. Randomized Phase III controlled trials of therapy in malignant glioma: where are we after 40 years? *Br J Neurosurg* 2008;22:339–49. <https://doi.org/10.1080/02688690701885603>.
11. Mitchell P, Ellison DW, Mendelow AD. Surgery for malignant gliomas: mechanistic reasoning and slippery statistics. *Lancet Neurol* 2005;4:413–22. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70118-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70118-6).
12. Willems PWA, Taphoorn MJB, Burger H, Berkelbach van der Sprenkel JW, Tulleken CAF. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2006;104:360–8. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.3.360>.
13. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97–109. (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar).
14. Abacıoğlu U, Çetin İ, Akgün Z, şengöz M, *Türk Onkoloji Dergisi*, Cilt 19, Sayı 3, 2004;112-118.



Ege Üniversitesi Hastanesinde jinekolojik kanserlerin epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of gynecologic cancers in Ege University Hospital database

Ayfer Haydaroglu¹ 
Nuri Yıldırım⁵ 

Zeynep Özşaran^{1,2} 
Levent Akman⁵ 

Ulus Ali Şanlı^{2,3} 
Coşan Terek⁵ 

Osman Zekioğlu⁴ 
Aydın Özşaran⁵ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde (EÜH) jinekolojik kanser (JK) tanısı ile tedavileri yapılan olguların epidemiyolojik ve genel sağ kalım (GSK) özelliklerini istatistiksel açıdan değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: EÜ Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arası EÜH'de 8332 JK kaydı yapılmıştır. CANREG-4 programı ile kaydedilen veriler SPSS programına aktarılmıştır. İstatistik analizde Ki-kare yöntemi ve doğrusal modellemeler yapılmış ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: JK'ler, EÜH Kanser Kayıt Sisteminde tüm olguların %7,1'ini, kadın olguların ise %15,1'ini kapsamaktadır. JK'nin %41,6'sı korpus uteri, %31,8'i serviks uteri, %21,3'ü ise over kanseri, %3,7'si vulva-vajina kanseri olarak saptanmıştır. Korpus uteri kanseri serviks uteri kanserine göre daha ileri yaşlarda görülmektedir ($p < 0,0001$). Korpus uteri kanseri en sık 50-59 yaş grubunda (%35,9), serviks uteri kanseri 40-49 yaşlarda (%28,1), over kanseri ise 50-59 yaşlarda (%30,1) görülmektedir. Korpus uteri kanserinin görülüşünde yıllara göre doğrusal artış, serviks uteri kanserinde ise doğrusal azalma gözlenmektedir ($p < 0,0001$). Korpus uteri kanserleri, serviks uteri ve over kanserlerine göre daha erken evrelerde tanı almaktadır ($p < 0,0001$). Yerleşime göre en sık tanı; korpus uteri kanserinde %70 lokal evrede, serviks uteri kanserinde %47,2 lokal ileri evrede, over kanserinde %63,6 metastatik evrede olmaktadır.

Sonuç: EÜH Kanser Kayıt Sisteminde JK'ler tüm sistemler arasında altıncı sıradadır. JK'nin içinde korpus uteri kanseri %41,6 ile ilk sırada yer almaktadır. Yıllar içinde görülme sıklığı açısından korpus uteri kanserinde doğrusal artış, serviks uteri kanserinde doğrusal azalma gözlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Jinekolojik kanserler, epidemiyoloji, insidans, sağ kalım.

Abstract

Aim: Aim of this study is to evaluate epidemiologic features and survival outcomes of patients treated with the diagnosis of gynecologic cancer (GC) in Ege University Hospital (EUH).

Materials and Methods: 8332 GC were recorded in EUH between 1992-2017 by EU Fight Against Cancer Research and Application Center (EUKAM). Data recorded by CANREG-4 program were transferred to SPSS program. For statistical analysis, Chi-square method and linear modeling were performed and $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: GC was 7.1% of all cancer records and 15.1% of women cancers in EU. 41.6% of GC was uterine cancer, 31.8% was cervical cancer and 21.3% was ovarian cancer, and 3.7% was vulva-vaginal cancer. Uterine cancer was detected more in elder patients than cervical cancer ($p < 0.0001$). Uterine cancer was mostly seen between 50-59 ages (35.9%), cervical cancer between 40-49 ages (28.1%) and ovarian cancer was seen mostly between 50-59 ages (30.1%).

Yazışma Adresi: Ayfer Haydaroglu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı
E-mail: haydaroglua@gmail.com

Incidence of uterine cancer increased gradually with increasing age, but cervical cancer incidence decreased by increasing age ($p<0.0001$). Uterine cancer was detected in early stages according to cervical and ovarian cancer ($p<0.0001$). Uterine cancer was mostly seen locally (70%), cervical cancer was mostly seen in local advanced stage (47.2%) and ovarian cancer was mostly seen at metastatic stage (63.6%).

Discussion: GC was the sixth most common cause of cancer in EUH cancer record system. Uterine cancer is most common GC with the rate of 41.6%. Incidence of uterine cancer increased gradually with increasing age while cervical cancer incidence decreased..

Keywords: Gynecological cancers, epidemiology, incidence, survival.

Giriş

Kadınlarda en sık ortaya çıkan kanser dünyanın 140 ülkesinde meme kanseri iken, 39 ülkesinde Jinekolojik kanserler, özellikle serviks uteri kanseridir^{1,2}. Jinekolojik kanserlerin coğrafi dağılımı kıtalara göre değişmektedir. Sahra altı Afrika ülkeleri, Güney Amerika ülkeleri gibi ekonomik açıdan gelişmişlik indeksine göre kötü olan ülkelerde jinekolojik kanserler daha sık görülmektedir². Türkiye istatistiklerine göre ise jinekolojik kanserler tüm kadın kanserlerinin %11,2'ni oluşturmaktadır³. Amerika Birleşik Devletleri 2018 Kanser istatistiklerinde en sık görülen ilk 10 kanser içine yalnız korpus uteri kanseri girmektedir. Tarama programları sayesinde serviks uteri kanserleri çok azalmış olup kanser mortalite sıklığında ilk 10 içine bile girmemektedir⁴.

Ege Üniversitesi Hastanesinin (EÜH) 1992-2017 yılları arası EÜ Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM) tarafından kaydedilen 25 yıllık jinekolojik kanser (JK) olguları bu makalede toplanmıştır. EÜH jinekolojik kanser olgularının epidemiyolojik ve sağ kalım özellikleri yanı sıra diğer sistem kanserleri içinde jinekolojik kanserlerin yerinin belirtilmesi de amaçlanmıştır. Bu çalışma 23. Ulusal Kanser Kongresinde

Tablo-1. EUH kanser olgularında sistemlere göre dağılım.

Sistemlere Göre Dağılım	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
GİS	11923	19,4	7619	13,7	19542	16,7
Solunum Sistemi (Akciğer)	12507	20,3	1745	3,1	14252	12,2
Baş ve Boyun	7225	11,7	8176	14,7	15401	13,1
Meme	170	0,3	12909	23,2	13079	11,2
Cilt	5608	9,1	4293	7,7	9901	8,5
Kadın Genital	-	-	8332	15,0	8332	7,1
Hematopoetik, RES	3739	6,1	2924	5,3	6663	5,7
MSS	2949	4,8	2928	5,3	5877	5,0
Üriner Sistem	4744	7,7	1288	2,3	6032	5,1
Erkek Genital	5634	9,2	-	-	5634	4,8
Lenf Bezleri	2298	3,7	1623	2,9	3921	3,3
Primeri B., Diğer T.	2083	3,4	1432	2,6	3515	3,0
Kemik, Eklem	813	1,3	569	1,0	1382	1,2
Bağ Dokusu	942	1,5	837	1,5	1779	1,5
Nadir Tümörler	919	1	910	2	1829	1,6
Toplam	61554	100	55585	100	117139	100
Ki-kare: 61,189; p<0,0001						

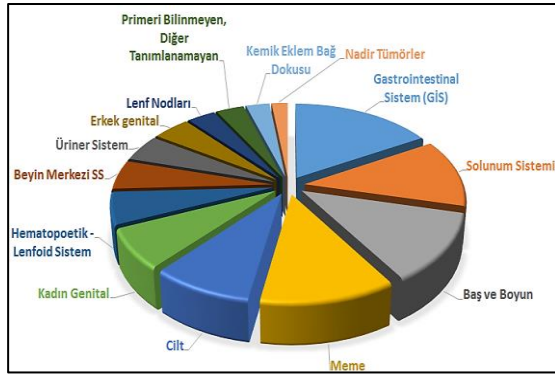
sunulmuş ve etik onay alınmış olup korpus uteri, serviks uteri ve over kanserleri ayrıntıları ile başka makalelerde EÜH jinekolojik Onkoloji ekibi tarafından yazılacaktır.

Gereç ve Yöntem

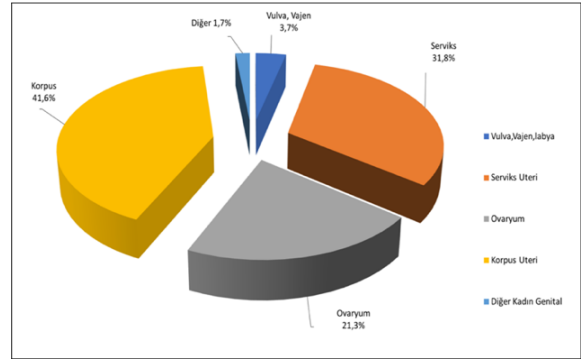
EÜ Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezinin özel eğitilmiş ve sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından 1992-2017 arasında, EÜH'de 8332 kanser kaydı yapılmıştır. Sınıflandırmalarda ve sağ kalım analizlerinde DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. CANREG 4 özel bilgisayar programına kaydedilmiş veriler 18.0 versiyonu SPSS programına aktarılmıştır. İstatistik analizde Ki-kare yöntemi ve doğrusal modellemeler yapılmış olup $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

EÜH'de Hastane Tabanlı Kanser Kayıt sisteminde 117139 olgu bulunmakta, kanser kayıtları özel eğitilmiş kanser kayıt elemanları tarafından yapılmaktadır. Hastanemiz veri tabanında bulunan tanı konan ve tedavi edilen kanser olgularının %7,1'ini jinekolojik kanserler oluşturmaktadır. Tüm kadın kanserleri içinde ise JK'ler %15,1 oranında yer almaktadır (Tablo-1, Şekil-1).



Şekil-1. EUH kanser olgularında sistemlere göre dağılımı.



Şekil-2. Jinekolojik kanserlerin dağılımı.

Jinekolojik Kanserlerde Epidemiyolojik Özellikler

Kadın genital sistem kanserlerinin %41,6'sı korpus uteri, %31,8'i serviks uteri, %21,3'ü ise over kanseri, %3,7'si vulva-vajina kanseri olarak saptanmıştır (Tablo-2, Şekil-2). Korpus uteri kanseri serviks uteri kanserine göre daha ileri yaşlarda görülmektedir (Tablo-3) (Ki-kare=901,036 p<0,0001).

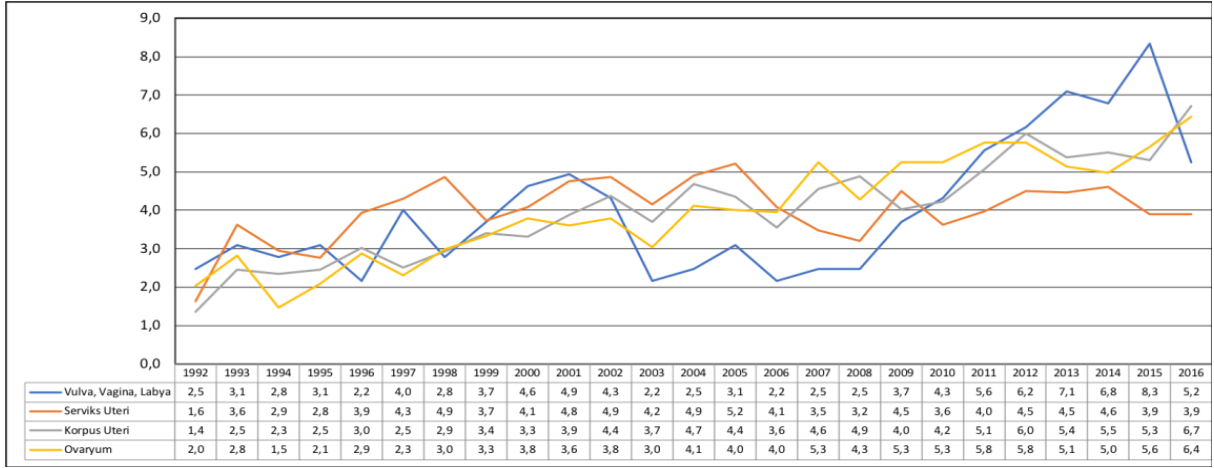
Tablo-2. Jinekolojik kanserlerin dağılımı.

Kadın Genital Sistemi	n	%
Korpus Uteri	3463	41,6
Serviks Uteri	2647	31,8
Ovaryum	1771	21,3
Vulva,Vajina,labium	306	3,7
Diğer Kadın Genital	145	1,7
Toplam	8332	100,0

Tablo-3. Jinekolojik kanserlerde yaşlara göre dağılım

Yaş Grubu	Serviks uteri		Korpus uteri		Ovaryum		Vulva-Vajina		Diğer		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-9 y	0	0,0	0	0,0	7	0,4	2	0,7	0	0,0	9	0,1
10-19 y	5	0,2	1	0,0	48	2,7	0	0,0	0	0,0	54	0,6
20-29 y	47	1,8	11	0,3	64	3,6	6	2,0	9	6,2	137	1,6
30-39 y	310	11,7	95	2,7	140	7,9	19	6,2	14	9,7	578	6,9
40-49 y	745	28,1	476	13,7	378	21,4	32	10,5	25	17,2	1656	19,9
50-59 y	737	27,8	1243	35,9	533	30,1	51	16,7	51	35,2	2615	31,4
60-69 y	559	21,1	1080	31,2	359	20,3	96	31,5	26	17,9	2120	25,5
70+	244	9,2	557	16,1	241	13,6	99	32,5	20	13,8	1161	13,9
Toplam	2647	100,0	3463	100,0	1770	100,0	305	100,0	145	100,0	8330	100,0

Korpus uteri kanseri en sık 50-59 yaş grubunda (%35,9), serviks uteri kanseri 40-49 yaşlarda (%30,1), over kanseri ise 50-59 yaşlarda (%30,1) görülmektedir. Tüm jinekolojik olguları 50 yaşa göre altı ve üstü kıyaslanacak olursa korpus uteri kanserleri %83,7 50 yaş üzerindedir (Tablo-4). Korpus uteri kanserinin görülüşünde yıllara göre doğrusal artış, serviks uteri kanserinde ise doğrusal azalma gözlenmektedir (GLM: f=17,491; p<0,0001) (Şekil-3).



Şekil-3. Jinekolojik kanserlerde yıllara göre artış eğilimi.

Tablo-4. Kanserlerin 50 yaş üzeri ve altında korpus uteri/serviks uteri yerleşiminin karşılaştırması.

Yaş	Serviks		Korpus		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
50 yaş altı	1107	41,8	552	16,3	1659	27,5
50 yaş ve üstü	1540	58,2	2827	83,7	4367	72,5
Toplam	2647	100,0	3379	100,0	6026	100,0

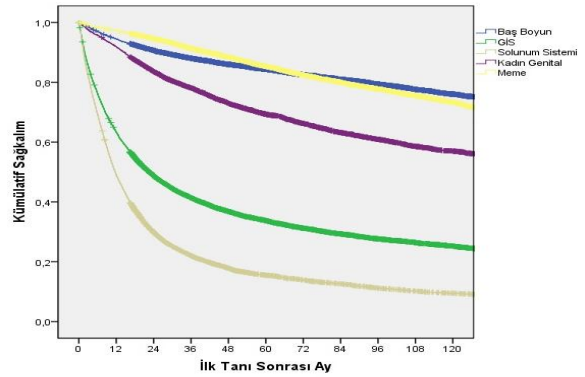
Ki-kare=483,172 p<0,0001

Korpus uteri kanserleri, serviks uteri ve over kanserlerine göre daha erken evrelerde tanı almaktadır (Ki-Kare=2635,517 p<0,0001) (Tablo-5). Yerleşime göre en sık tanı; korpus uteri kanserinde %70 lokal evrede, serviks uteri kanserinde %47,2 lokal ileri evrede, over kanserinde %63,6 metastatik evrede olmaktadır.

Jinekolojik Kanserlerde Sağ kalım

Genel Sağ kalım oranları nüfus bilgilerine ulaşarak yapılmıştır. Türkiye'de numaralandırılmış kimlik bilgilerine ulaşılması 2000 yılından itibaren olduğu için bu tarih itibariyle sağ kalımlar çıkarılmıştır. Elde ettiğimiz bilgiler ışığında kanser

verilerimizde sistemlere göre sağ kalımlar ve bunların içindeki jinekolojik kanserlerin yeri Tablo-6 da görülmektedir. En sık görülen İlk beş sisteme ait genel sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılmasında kadın genital kanser sistemin yeri iyi prognozda tiroit kanserin içinde bulunduğu baş-boyun kanserleri ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (Şekil-4).



Şekil-4. En sık görülen İlk beş sisteme ait genel sağ kalım eğrileri.

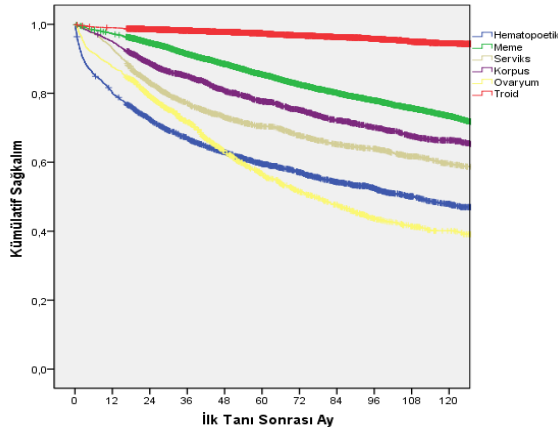
Tablo-5. Jinekolojik kanserlerde yerleşimlere göre evrelerin dağılımı.

Evre	Serviks uteri		Korpus uteri		Ovaryum		Vulva-Vajina		Diğer		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
İnsitu	132	6,7	10	0,4	3	0,2	24	24,0	0	0,0	169	2,6
Lokalize	637	32,6	1956	70,0	257	19,0	87	87,0	41	35,3	2978	46,3
Lokal ileri	924	47,2	578	20,7	232	17,2	74	74,0	23	19,8	1831	28,5
Metastaz	263	13,4	251	9,0	860	63,6	22	22,0	52	44,8	1448	22,5
Toplam	1956	100,0	2795	100,0	1352	100,0	207	207,0	116	100,0	6426	100,0

Tablo-6. Sistem kanserlerine göre göre 2, 5 ve 10 yıllık sağ kalımlar.

Sistemler	n	Ölüm n	Yaşayan	2 Yıl	5 yıl	10 Yıl
Baş ve Boyun	12251	2602	78,8	90,6	84,3	76,1
Meme	10335	2750	73,4	94,5	85,3	73,3
Kadın Genital	5712	2254	60,5	83,5	69,3	56,9
Solunum	7999	6945	13,2	29,8	15,5	9,5
GİS	13783	9781	29,0	48,7	33,7	25,2
Erkek Genital	4637	1613	65,2	88,0	75,9	59,0
Üriner sistem	4619	2258	51,1	73,3	59,4	46,5
Lenf Nodları	2990	1069	64,2	79,2	70,2	61,1
Kemik-Eklem	883	370	58,1	78,6	62,6	53,9
Bağ Dokusu	1231	589	52,2	75,3	58,4	47,8
Hematopoetik, RES	5126	2616	49,0	70,1	56,5	44,6
MSS	4023	1906	52,6	69,1	58,7	49,6
Nadir tümörler	1420	462	67,5	84,9	75,1	64,0
Primeri bilinmeyen ve diğer tümörler	1925	1700	11,7	22,5	13,0	9,3

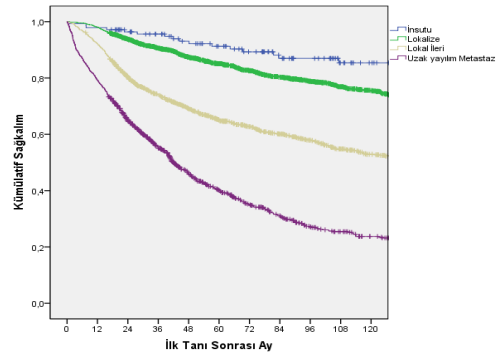
Kadın kanserleri ayrıca ele alınırsa organlara göre sağ kalımlarda iyi prognozda tiroit ve meme kanseri sonrası sırasıyla korpus uteri ve serviks uteri kanserleri gelmektedir (Resim-5). Tüm jinekolojik kanser olgularının evrelere göre sağ kalımı Şekil-6'da görülmektedir.



Şekil-5. Kadınlarda sık görülen kanserlerin organlara göre genel sağ kalım özellikleri.

Bekleneceği gibi erken evrelerde sağ kalım oldukça iyidir (Log Rank (Mantel-Cox) =123,172 P<0,0001). Evrelendirme yapılmış korpus uteri, serviks uteri ve over kanserlerinde evrelere göre dağılım ve GSK oranları Tablo-7 ve Şekil-7 de görülmektedir. Beş ve 10 yıllık sağ kalım korpus uteri kanserinde sırasıyla; %77 ve %65,9 serviks uteri kanserinde %70,0 ve 59,4, over kanserinde

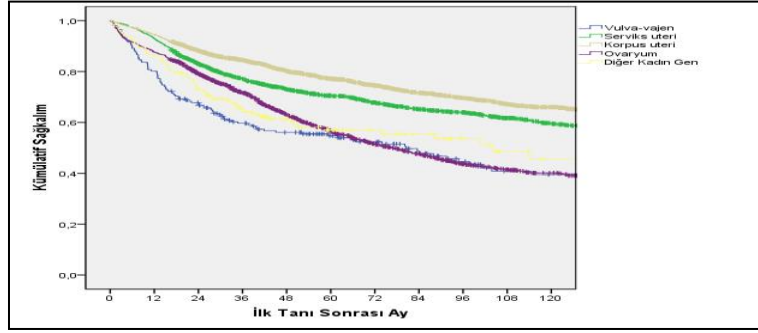
ise %54,6 ve 40,0, vulva-vajina kanserinde 54,6 ve 39,6'dır. Vulva ve vajina kanserleri en kötü prognozlu JK'lerdir.



Şekil-6. Kadın genital organlarda evrelere göre sağ kalım.

Tablo-7. Jinekolojik kanserlerde yerleşimlere göre beş ve 10 yıllık sağ kalımlar.

Yerleşimler	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
Serviks uteri	1672	669	60,0	70,4	59,4
Korpus uteri	2432	757	68,9	77,0	65,9
Ovaryum	1272	661	48,0	56,4	40,0
Vulva-Vajina	202	527	65,7	54,6	39,6
Diğer kadın genital	134	60	60,5	56,8	44,9



Resim-7. Jinekolojik kanserlerde yerleşimlere göre sağ kalım eğrileri.

Tartışma

Jinekolojik kanserlerin coğrafi dağılımı kıtalara göre değişmekte, Sahra altı Afrika ülkeleri, güney Amerika ülkeleri gibi ekonomik açıdan gelişmişlik indeksine göre kötü olan ülkelerde jinekolojik kanserler daha sık görülmektedir². Örneğin, kadınlarda en görülen kanser 140 ülkede meme kanseriyken, 39 ülkesinde serviks uteri kanserler, özellikle serviks uteri kanseridir^{1,5}. Türkiye istatistiklerine göre ise jinekolojik kanserler tüm kadın kanserlerinin %11,2'sini oluşturmaktadır³. Bizim serimizde ise tüm kadın kanserlerinin %15,1'ini oluşturmaktadır, Türkiye ortalamasından biraz daha yüksek bulunmaktadır. Bu seri tek hastane verileri olduğu için jinekolojik onkoloji BD'ye fazla başvuru ile izah edilebilir.

Siegel ve arkadaşlarının Amerika çalışmasında kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanser içine yalnız korus uteri kanseri %7'lik pay ile girmektedir. Mortalite açısından ise over kanseri beşinci sırada (%14), korus uteri kanseri altıncı sırada (%11,3) ilk 10 ölümcül kanser içine girmektedir. Serviks uteri kanseri görülüş sıklığında ve mortalitede ilk 10 kanser içine girmemektedir⁴. Türkiye istatistiklerinde ise ilk 10 kanserin içine korus uteri, over ve serviks uteri kanseri sırasıyla %5, %3,7 ve %2,5 oranlarıyla girmektedir³. Bizim serimizde ise kadınlarda ilk 10 kanser içine korus uteri, serviks uteri ve over kanseri sırasıyla %6,6, %5,2 ve %3,5 oranlarıyla yer almaktadır.

Serviks uteri kanseri az gelişmiş, Uganda gibi sınırlı ülkelerde artış gösterirken birçok ülkede azalma eğilimindedir⁶. Bizim jinekolojik kanserler serimizde yıllara göre korus uteri kanserinde doğrusal artış, serviks uteri kanserlerinde ise doğrusal azalma bulunmuştur. Serviks uteri kanserlerinin insidansı en fazla Zimbabve'de 100.000 de 47,3 oranla bulunurken Türkiye'de

(İzmir) serviks uteri kanseri insidansı 5,6'dır. Mortalitede ise en sık Güney Afrika'da 100.000 de 13,1 ile yine bir Afrika ülkesidir⁶.

Gültekin ve ark. korus uteri, serviks uteri ve over kanserlerinde beş yıllık genel sağ kalımları sırasıyla %85, %62 ve %50 bulmuşlar, Türkiye kanser kayıt sistemlerinde buldukları sonuçları diğer ülkelerin kanser kayıt sistemi sonuçlarıyla karşılaştırmışlardır. Korus uteri, serviks uteri ve over kanserlerinde beş yıllık genel sağ kalımları sırasıyla Almanya'da %81, %65, ve %40⁸, İngiltere'de %77, %59 ve %31, Fransa'da %73, %61 ve %40⁹, ABD'de ise %82, %68 ve %46¹⁰ bulunmuştur^{7,8,9}. Avrupa birliği ortalaması %76, %62 ve %38'dir⁸. EÜH'de ise korus uteri, serviks uteri ve over kanserlerinde beş yıllık genel sağ kalımlar ise sırasıyla %77, %70,4 ve %56,4 olup kaynaklarla uyumlu bulunmuştur. Bizim serimizde tüm olgular bir arada ele alınacak olursa bütün jinekolojik kanserlerde beş ve 10 yıllık genel sağ kalımlar sırasıyla %69,3 ve %56,9'dur. JK'ler içinde prognozu en iyi olan korus kanseri olup beş ve 10 yıllık genel sağ kalımlar sırasıyla %77 ve %65,9 bulunmuş, over kanserinde ise bu oranlar %56,4 ve %40'a düşmüştür.

Sonuç

Ege Üniversitesi Hastane Tabanlı Kanseri Kayıt sisteminde jinekolojik kanserler tüm sistemler arasında 6. sırada yer almaktadır. Jinekolojik kanserlerin içinde korus uteri kanseri %41,6 ile ilk sıradadır. Yıllar içinde görülme sıklığı açısından korus uteri kanserinde doğrusal artış, serviks uteri kanserinde doğrusal azalma gözlenmektedir. Beş ve 10 yıllık GSK sırasıyla; korus uteri kanserlerinde %77,0 ve %66, serviks uteri kanserlerinde %70,4 ve %59,4, over kanserlerinde ise bu değer %54,4 ve %40, vulva-vajina kanserlerinde ise %54,6 ve 39,6'dır. Sağ

kalım oranlarımız Avrupa, Amerika ve Türkiye istatistik kaynaklarına uyumlu bulunmuştur.

Teşekkür: Bu çalışma 1992-2017 arası, EÜH'de tanı ve tedavi için Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği jinekolojik onkoloji bölümüne başvuran veya dışarıda tanı alıp radyoterapi ve kemoterapi gibi adjuvan tedavileri için başvuran tüm jinekolojik kanserli olguları kapsamaktadır. Bu nedenle geçmiş yıllarda hasta alımında emeği geçen hocalarımızdan başta hastanemizde Jinekolojik












Onkoloji Konseyimizin kurucusu olan değerli hocamız rahmetli Prof. Dr. Refik Çapanoğlu olmak üzere, Prof. Dr. Mustafa Eminoğlu'na ve Prof. Dr. Yılmaz Dikmen'e şükranlarımızı sunuyoruz. Çalışmamızın istatistiklerine katkıda bulunan EÜKAM bilgisayar ve istatistik uzmanı Ömer Karaca'ya ve özverili bir şekilde kanser verilerini toplayan kanser kayıt elemanlarına teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Jemal A, Vineis P, Bray F, Torre L, Forman D (Editörler). Kanser Atlası. İkinci Baskı. Atlanta, GA: Amerikan Kanser Derneği; 2014. www.cancer.org/canceratlas.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I and et al: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
3. Gültekin M, Boztaş G; Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Daire Başkanlığı. 2016.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. CA. *Cancer Statistics, 2018.* CA *CANCER J CLIN* 2018;68:7–30.
5. Bray F, Ferlay J, Laversanne M et al: Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int. J. Cancer:* 137, 2060–2071 (2015)
6. Jemal A, Center MM et al: Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;* 19 (8); 1893–907. ©2010 AACR.
7. Gültekin M, Dünder S et al: Survival of gynecological cancers in Turkey: where are we at? *J Gynecol Oncol.* 2017 Nov; 28 (6): e85.
8. Chen T, Jansen L, Gondos A, Rensing M, Holleczeck B, Katalinic A, et al. Survival of endometrial cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, and stage. *BMC Cancer* 2012; 12: 128.
9. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleczeck B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2191-205.
10. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2017 [Internet]. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2017 [cited 2017 Apr 10]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>.

Korpus uteri kanserlerinin epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri

Epidemiologic features and survival outcomes of carcinoma of the corpus uteri

Levent Akman¹  Nuri Yıldırım¹  Mustafa Coşan Terek¹  Zeynep
Özsaran^{2,3}  Senem Alanyalı³  Ayfer Haydaroğlu³  Ulus Ali Şanlı⁴ 
Erdem Göker⁴  Osman Zekioğlu⁵  Necmettin Özdemir⁵  Ahmet Aydın Özsaran¹ 

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM), İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-2017 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 3379 korpus uteri kanserinin epidemiyolojik ve sağ kalım özelliklerini analiz etmek ve sonuçları literatürle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan korpus uteri kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kayıt edilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model, Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier Sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Korpus uteri kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık görülen kanser (%41,6) olarak saptanmıştır. En sık görüldüğü yaş grubu 50-59'dur. Histolojik alt tip olarak en sık epitelyal tümörler ve bu grupta da endometrioid karsinom görülmüştür. Daha nadir görülen mezankimal tümörlerden en sık stromal sarkom görülürken miks tip tümörlerde miks müllerian tümör görülmektedir. Hastalık tanı anında genellikle lokalize tümördür (%70,6). Ortalama sağ kalım süresi 120 ay olarak saptanmıştır. Genel sağ kalım oranı beş yıllık %68,9 ve 10 yıllık ise %66 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Jinekolojik kanserler arasında en sık korpus uteri kanseri görülür. Hastanemizin 25 yıllık verileri değerlendirildiğinde demografik verilerin ve histopatolojik bulguların literatür ile uyumlu olduğu, sağ kalım sürelerinin ise gelişmiş ülkeler ile benzer olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Korpus uteri kanseri, epidemiyoloji, insidans, mortalite, genel sağ kalım.

Abstract

Aim: To evaluate epidemiologic features and survival outcomes of 3379 patients treated with the diagnosis of carcinoma of the corpus uteri (CC) in Ege University Hospital (EUH) between 1992-2017 and compare them with the literature.

Materials and Methods: Data recorded to CANREG-4 program in EUH between 1992-2017 by EU Fight Against Cancer Research and Application Center (EUKAM) were grouped according to WHO and SEER systems. For statistical analysis, Chi-square method and general linear modeling and Kaplan-Meier analysis were performed. In Kaplan-Meier analysis, Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) and Tarone-Ware methods were used. $p < 0.05$ was accepted as significant.

Yazışma Adresi: Levent AKMAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-mail: leventakman@gmail.com

Results: Carcinoma of the corpus uteri was the most common cancer among gynecologic cancers (41.6%). It was mostly seen at the ages between 50-59. The most common histological subtypes were epithelial tumors and endometrioid carcinoma in this group. The disease is usually localized to the uterus at the time of diagnosis (70.6%). Median survival was 120 months. 5 year overall survival rate was 68.9% and 10 year overall survival rate was 66%.

Conclusion: Carcinoma of the corpus uteri is the most common gynecologic cancer. Twenty-five years data of our hospital was found similar with the literature in regard to demographic, histopathologic features and survival outcomes.

Keywords: Carcinoma of the corpus uteri, epidemiology, incidence, mortality, overall survival.

Giriş

Korpus uteri kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser olup, gelişmekte olan ülkelere serviks uteri kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemize baktığımızda jinekolojik kanserler arasında en sık görülenidir. Ülkemizde durum, gelişmiş ülkeler ile benzerdir. Kadınlarda genel kanser sıralamasına baktığımızda da meme, tiroit ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sırada görülmektedir (1). Yaşam boyu korpus uteri kanseri gelişme olasılığı %2,6'dır (2).

Korpus uteri kanseri genel olarak postmenopozal kadınlarda görülür. Hastalık iki farklı patogenetik tip olarak gözlenir. En sık rastlanan tipinde hastalığın gelişiminde östrojenin rolü olduğu açıkça ortaya konmuştur ve daha iyi prognozladır. Korpus uteri kanseri için birçok risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları; nulliparite, geç menoz, obezite, diabetes mellitus, karşılanmamış östrojen tedavisi, tamoksifen kullanımı ve polikistik over sendromudur. Altta yatan hiperplazi de, atipinin varlığına göre kansere ilerlemede risk oluşturur.

Hastaların %90'ından fazlasında semptom vardır ve genellikle tek şikâyet vajinal kanamadır. Hastaların az bir kısmı (%5) asemptomatik olabilir. Tanı endometrial kaviteden alınan biyopsi örneklerinde konur.

Hastaların büyük bir kısmı erken evrede başvurmaktadır. Bu nedenle hastalıkla ilişkili sağ kalımlar yüksektir. Örneğin evre I hastalıkta beş yıllık sağ kalım %90'ların üzerindedir. Hastaların yaklaşık %15'lik kısmında tanı anında hastalık evre III veya IV olabilmektedir. Bu hastalarda beş yıllık sağ kalım sırasıyla %30-98 ve %0-10 olarak değişmektedir (3).

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi'nde korpus uteri kanseri tanısıyla tedavi görmüş hastaların epidemiyolojik özellikleri ve onkolojik sağ kalımları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

EÜ Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arası EÜH'de toplanan serviks uteri kanseri verileri CANREG-4 özel bilgisayar programına kaydedilmiştir. Bu veriler DSÖ ve

SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan-Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan-Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Ege Üniversitesi Hastanesi'nde 1992-2017 yılları arasında toplam 117.139 kanser vakası değerlendirilmiş olup bunların 55.585'i kadın hastalardan oluşmaktadır (%47,5). Kadın hastalarda görülen jinekolojik kanser sayısı 8332 olup bu oran kadın kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır. Korpus uteri kanseri saptanan olgu sayısı 3379 olup, jinekolojik kanserler arasında görülme oranı %41,6 saptanmıştır. Korpus uteri kanseri, en sık görülen jinekolojik kanserdir.

Korpus uteri kanserinin yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında, en fazla, 50-59 arası yaş grubunda görüldüğü saptanmıştır (%36,1). Yaş gruplarına göre dağılım Tablo-1'de özetlenmiştir. Hastaların %83,7'si 50 yaşın üzerindedir.

Tablo-1. Korpus uteri kanserinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Korpus uteri kanseri Yaş Grupları	n	%
20-29 y	10	0,3
30-39 y	91	2,7
40-49 y	451	13,3
50-59 y	1219	36,1
60-69 y	1060	31,4
70 y+	548	16,2
Toplam	3379	100,0

Korpus uteri kanserinin histolojik alt tiplerine göre dağılım değerlendirildiğinde, en sık %87,1 ile epitelyal tümörler görülmüştür. Bunu miks epitelyal

kanserler (%5,4) ve mezenkimal tümörler (%1,7) takip etmiştir. Epitelyal kanserlerden en sık endometrioid (%74) tip karsinomlar görülmektedir. Histolojik alt tiplere göre dağılım tabloda özetlenmiştir (Tablo-2 a,b,c,d).

Tablo-2a. Korpus uteri kanserinin histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji	N	%
Epitelyal Kanserler	2942	87,1
Miks Epitelyal Kanserler	181	5,4
Mezenkimal Tümörler	57	1,7
Karsinom BBT	54	1,6
Malign Neoplazm	40	1,2
Diğer	105	3,1
Toplam	3379	100,0

Tablo-2b. Korpus uteri kanserinin histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji Alt tip	N	%
Leiomyosarkom	1	1,8
Stromal Sarkom	55	96,4
Diğer	1	1,8
Toplam	57	100,0

Tablo-2c. Korpus uteri kanserinin histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji Alt tip	N	%
Endometroid Karsinom	1653	74,0
Müsinöz Karsinom	136	6,1
Miks Epitelyal Karsinom	223	10,0
Skvamöz Karsinom	99	4,4
Seröz Karsinom	37	1,7
Şeffaf Hücreli Karsinom	85	3,8
Toplam	2233	100,0

Tablo-2d. Korpus uteri kanserinin histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji Alt tip	N	%
Adenosarkom	12	6,6
Miks Müllerian Tümör	128	70,7
Mezodermal Miks Tümör	8	4,4
Karsinosarkom	33	18,2
Toplam	181	100,0

Hastalığın yayılımı değerlendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun tanı anında lokalize tümör olduğu görülmektedir (%70,6). Bunu %20,5 ile lokal

ileri hastalık takip etmektedir. Uzak yayılım %8,6 hastada görülmüştür (Tablo-3).

Tablo-3. Korpus uteri kanseri olgularının tanı anında tümör yayılımına göre dağılımı.

Evre	n	%
İnsitu	8	,3
Lokalize Tm.	1942	70,6
Lokal ileri	564	20,5
Uzak yayılım	236	8,6
Metastaz		
Toplam	2750	100,0

Korpus uteri kanseri saptanan ve sağ kalım süresi hesaplanabilen 2432 olgunun, ortalama sağ kalım süresi 120 ay olarak saptanmıştır. 5 yıllık genel sağ kalım oranı %68,9, 10 yıllık genel sağ kalım oranı ise %66 olarak bulunmuştur. Beş ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının hastaların yaşlarına göre dağılımı Tablo-4 ve Şekil-1 de özetlenmiştir.

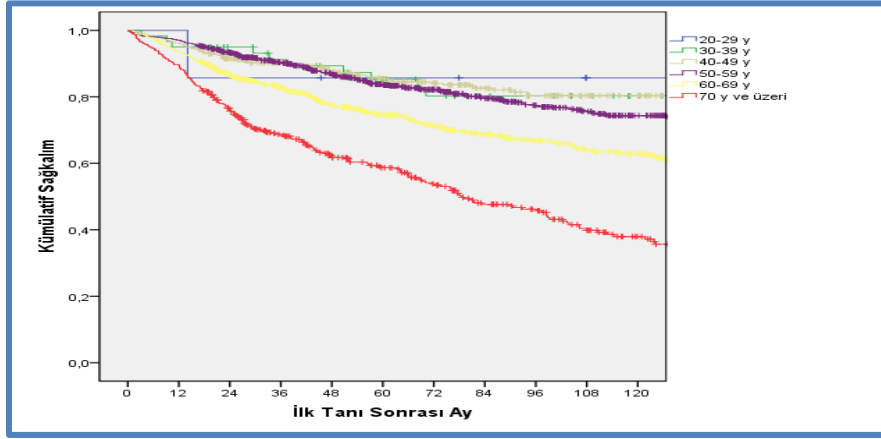
Tablo-4. 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının hastaların yaşlarına göre dağılımı.

Yaş Grupları	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
20-29 y	7	1	85,7	85,7	85,7
30-39 y	60	11	81,7	85,1	80,0
40-49 y	344	60	82,6	85,1	80,0
50-59 y	899	216	76,0	83,1	73,3
60-69 y	715	253	64,6	83,6	74,3
70 y üzeri	407	216	46,9	58,5	38,0

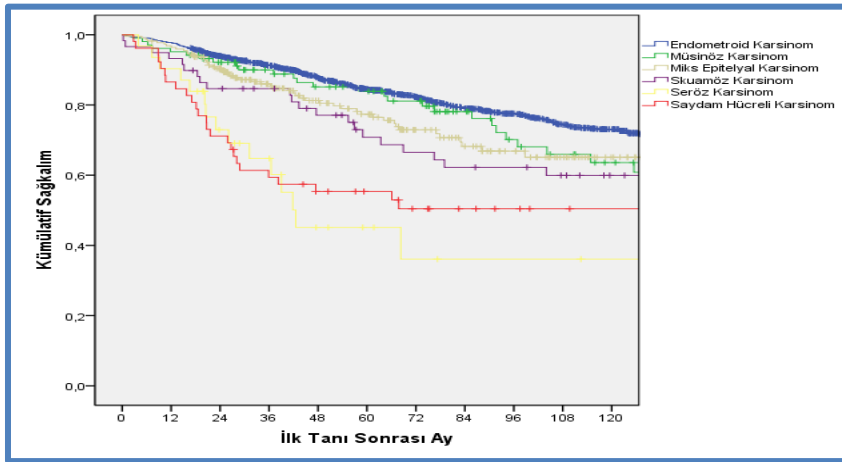
Tablo-5. Korpus uteri kanserinde, sağ kalımın histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
Endometroid Karsinom	1356	309	77,2	84,3	74,0
Müsinöz Karsinom	103	29	71,8	83,8	63,5
Miks Epitelyal Karsinom	222	52	76,6	77,3	64,8
Skvamöz Karsinom	59	24	59,3	71,0	60,1
Seröz Karsinom	31	15	51,6	45,6	37,3
Şeffaf Hücreli Karsinom	52	25	51,9	55,3	50,3

Yaş ilerledikçe sağ kalımlarda azalma dikkati çekmektedir. Korpus uteri kanserinde, sağ kalımın histolojik alt tiplere göre dağılımı Tablo-5 ve Şekil-2'de özetlenmiştir.



Şekil-1. Sağ kalım oranlarının hastaların yaşlarına göre dağılımı.

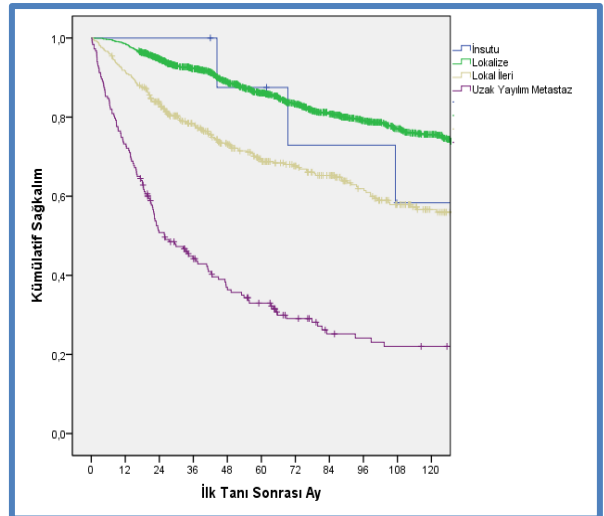


Şekil-2. Korpus uteri kanserinde, sağ kalımın histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Buna göre histolojik alt tipler arasında, sağ kalım endometrioid ve müsinöz tiplerde anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.0001$). Hastalığın yayılım durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı ise Tablo 6 ve Şekil 3'de özetlenmiştir. Lokalize tümör, lokal ileri hastalık ve metastatik hastalık olarak gruplandırma yapıldığında, sağ kalımın sırasıyla anlamlı olarak azaldığı görülmektedir ($p < 0.0001$).

Tablo-6. Hastalığın yayılım durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı.

Evre	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
Lokalize Tm	1453	312	78,5	86,0	75,6
Lokal ileri	418	157	62,4	69,0	56,5
Uzak Yayılım Metastaz	183	133	27,3	33,0	22,3



Şekil-3. Hastalığın yayılım durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı.

Tartışma

Korpus uteri kanseri, dünya geneline bakıldığında jinekolojik kanserler arasında serviks uteri kanserinden sonra gelmektedir. Gelişmiş ülkeler arasında ise jinekolojik kanserler arasında ilk sırada korpus uteri kanseri gelmektedir. Ülkemizde de, gelişmiş ülkelerdeki verilere benzer şekilde ilk sırada korpus uteri kanseri gelmektedir. Buradaki değişikliğin önemli nedenlerinden biri, serviks kanserinin gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranda görülmesidir. Korpus uteri kanserinin gelişmiş ülkelerde 74 yaşına kadar görülme hızı 14.7/100.000 ve ölüm hızı 2.3/100.000 iken gelişmekte olan ülkelerde görülme hızı 5.5/100.000 ve ölüm hızı 1.5/100.000 dir (4). Irksal, etnik ve bölgesel özelliklere göre bölgeler arasında görülme hızında çok farklılıklar bulunmaktadır. Bu da korpus uteri kanseri gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin önemini ortaya çıkarmaktadır.

Türkiye'nin en önde gelen üniversitelerinden olan Ege Üniversitesi Hastanesi, 1992-2017 yılları arasında toplam 55.585 kadın hastaya, kanser tanısıyla hizmet vermiştir. Bu hastalardan 8332'si jinekolojik kanser olup, 3379'u korpus uteri kanseri olgularından oluşmaktadır (%41,6). Türkiye'de gelişmiş ülkelerdekini benzer olarak korpus uteri kanseri ilk sıradadır ve hastanemiz verilerinde de ilk sırada bulunmuştur.

Korpus uteri kanserinde, cerrahi yaklaşım laparotomik veya minimal invaziv yolla olabilmektedir. Cerrahi yöntemler arasında sağ kalım farklılıklarının olmadığı geniş çalışmalarda gösterilmiştir (5). Hastanemizde de, kontraendikasyon olmadıkça hastalarımıza laparoskopik ya da robotik cerrahi ile minimal invaziv yaklaşım uygulamaktayız. Cerrahi yöntemlerin alt grup verileri olmadığı için sonuçlarımızı çalışmamızda ayrıca belirtmedik.

Dünya genelinde, korpus uteri kanserinin ortalama görülme yaşı 60'tır. 50-65 yaş aralığında en sık görülen jinekolojik kanser tipi olup, 40 yaşından önce nadir görülür. Hastanemizde olguların %83,7'sini 50 yaş üstündeki hastalar oluşturmaktadır. Olguların en sık görüldüğü yaş grubunu 50-59 arası hastalar oluşturmaktadır (%36,1). Bunu %31,4 ile 60-69 yaş arası hastalar takip etmektedir. 40 yaşın altındaki olgu sayısı %3 tür.

Histolojilerine göre dağılımı değerlendirildiğinde, dünya literatüründe en sık görülen histolojik alt tip %80 ile endometrioid tip adenokanserler oluşturmaktadır (6). Hastane verilerimiz de

incelendiğinde %87,1 oranında epitelyal kanserler görülmüştür ve en sık alt tip olarak endometrioid karsinom (%74) saptanmıştır. Bunu miks epitelyal tümörler (%10) ve müsinöz karsinom (%6,1) takip etmiştir. Tip 2 korpus uteri kanserleri arasında yer alan seröz karsinomlar (%1,7), şeffaf hücreli karsinomlar (%3,8) ve skuamöz karsinomlar (%4,4) daha az oranda görülmektedir. Epitelyal tümörlerin dışında mezenkimal tümörler %1,7 oranında görülmüştür. Mezenkimal tümörlerden en sık stromal sarkoma rastlanırken (%96,4); %1,8 oranında da leomyosarkom bulunmuştur. Literatürde de mezenkimal tümörler korpus uteri kanserlerinin yaklaşık %3'ü olarak bildirilmektedir ve oranlar hastanemiz sonuçları ile benzerdir.

Korpus uteri kanseri, genellikle semptom veren bir tümördür. Hastaların %90'ında vajinal kanama şikayeti olmaktadır. Hastayı hekime yönlendiren şikayeti nedeniyle, erken dönemde hastalara tanı konabilmektedir. Hastaların çoğunun erken dönemde tanı almaları ve çoğunun daha iyi prognoza sahip tip 1 korpus uteri kanseri olmaları nedeniyle sağ kalım oranları yüksektir. Hastanemizde medyan sağ kalım 120 aydır. Genel olarak beş yıllık sağ kalım %68,9 ve 10 yıllık sağ kalım %66 bulunmuştur. Hastaların büyük çoğunluğunu lokalize tümörler oluşturmaktadır. Uzak yayılım sadece %8,6 hastada saptanmıştır. Beş yıllık sağ kalım verilerine baktığımızda lokalize tümörlerde %86, lokal ileri tümörlerde %69 ve uzak yayılımı olan hastalarda %33'tür. İlerleyen yaşla beraber hastalığa bağlı sağ kalım azalmaktadır. Hastalığın en sık görüldüğü yaş grubunda beş yıllık sağ kalımlar %85 oranlarında iken, 70 yaş ve üzeri hastalarda anlamlı şekilde beş yıllık sağ kalım azalarak %58,5'e; 10 yıllık sağ kalım %38'lere düşmektedir. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) veri tabanına dayanan Amerika verilerine baktığımızda beş yıllık sağ kalım lokalize tümörlerde %96, lokal ileri tümörlerde %70 ve uzak yayılımı olanlarda %18 olarak bildirilmektedir (7). Yine çalışmalara baktığımızda beş yıllık sağ kalımlar, endometrioid korpus uteri kanserlerinde %75-86 oranında bildirilirken, non-endometrioid kanser grubunda %35 olarak bildirilmiştir (8,9). Hastanemiz verilerinde de beş yıllık sağ kalım endometrioid kanserler için %84,3, müsinöz kanserler için %83,8 bulunurken, bu oran seröz kanserler için %45,6 ve şeffaf hücreli kanserler için %55,3 bulunmuştur. 41.120 korpus uteri kanseri olgusunun değerlendirildiği farklı bir çalışmada

beş yıllık sağ kalım erken evreler için %90,2 belirtilirken ileri evre hastalarda %48,8 olarak bildirilmiştir (10). Yine histolojik alt tiplere göre sınıflandırıldığında, hastalısız sağ kalım endometrioid alt tipte %89,6 iken seröz papiller ve şeffaf hücreli gibi diğer tiplerde %61,9 olarak bildirilmiştir (11). Hastane verilerimiz literatürdeki gelişmiş ülkelerden bildirilen sağ kalım verileri ile benzerlik göstermektedir. Bazı farklılıklar, hastane verilerimizde detaylı evreleme, histolojik derecelendirme gibi veriler olmadığı için birebir karşılaştırma yapılamamıştır.

Sonuç

Korpus uteri kanseri, jinekolojik kanserler arasında gelişmiş ülkelerdekine benzer şekilde en sık görülen kanserdir. Ege Üniversitesi Hastanesi, tüm kanser olgularında olduğu gibi, jinekolojik onkoloji alanında da uzun yıllardır yüksek standartlarda hizmet sunmaktadır. Çalışmamızda hastanemizde 25 yıllık süre içinde (1992-2017) 3379 korpus uteri kanseri olgusu değerlendirilmiştir. Sağ kalım sonuçlarımızın, gelişmiş ülkelerdeki veriler ile benzer olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR._uzuun.pdf.
2. Cancer report 2010. Ed Tuncer Am, Moore M, Qiazio YL, Yoo KY, Tijama K, Özgül N, Gültekin M. Asian pacific organization for cancer prevention (APOCP) İstanbul 2010.
3. Jemal A, S, ege R, Ward E. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65: 87.
5. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD006655. DOI: 10.1002/14651858.CD006655.
6. Amant F, Moerman P, Timmerman D, Limbergen EV, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet 2005; 366: 491-505.
7. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute.
8. Alektiar KM, McKee A, Lin O. Is there a difference in outcome between stage I-II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO grade 3 cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 54: 79-85.
9. Cirisano FD, Robboy SJ, Dodge RK. Epidemio-pathologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. Gynecol Oncol. 1999; 74: 385-94.
10. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-1987 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. Semin Surg Oncol. 1994; 10: 31-46.
11. Tejerizo-García A, Jiménez-López JS, Muñoz-González JL, Bartolomé-Sotillos S, Marqueta-Marqués L, López-González G, Gómez JF. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. Onco Targets Ther. 2013; 9: 1305-13.

Serviks uteri kanserlerinin epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri

Epidemiologic features and survival outcomes of uterine cervical cancers

Nuri Yıldırım¹  Mustafa Coşan Terek¹  Levent Akman¹  Zeynep Özşaran² 
Senem Alanyalı²  Ayfer Haydaroglu²  Ulus Ali Şanlı³  Erdem Göker³ 
Osman Zekioğlu⁴  Necmettin Özdemir⁴  Ahmet Aydın Özşaran¹ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-2017 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 2647 serviks uteri kanserinin epidemiyolojik ve sağ kalım özelliklerini analiz etmek ve sonuçları literatürle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan serviks uteri kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model, Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier Sağ kalım analizinde LogRank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Serviks uteri kanserinin jinekolojik kanserler arasında görülme oranı %31,8 olarak saptanmıştır. En sık görüldüğü yaş grubu 40-49'dur. En sık görülen histolojik alt tip, yassı hücreli kanser olup, onu adenokanserler takip etmiştir. Hastalar en sık lokal ileri evrede tanı almaktadır (%47,2). Ortalama sağ kalım süresi 120 ay olarak saptanmıştır. Beş yıllık genel sağ kalım oranı %70,4, 10 yıllık genel sağ kalım oranı ise %59,4 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Serviks uteri kanseri, jinekolojik kanserler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Hastanemizin 2beş yıllık kayıtları değerlendirildiğinde, demografik verilerin ve histopatolojik bulguların literatür ile uyumlu olduğu, sağ kalım sürelerinin ise gelişmiş ülkeler ile benzer hatta ileri evre olgularda daha iyi olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Serviks uteri kanseri, epidemiyoloji, insidans, mortalite, genel sağ kalım.

Abstract

Aim: Aim of this study is to evaluate epidemiologic features and survival outcomes of 2647 patients treated with the diagnosis of cervical cancer (CC) in Ege University Hospital (EUH) between 1992-2017 and compare them with the literature.

Materials and Methods: Data recorded to CANREG-4 program in EUH between 1992-2017 by EU Fight Against Cancer Research and Application Center (EUKAM) were grouped according to WHO and SEER systems. For statistical analysis, Chi-square method and general linear modeling and Kaplan-Meier analysis were performed. In Kaplan-Meier analysis, Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) and Tarone-Ware methods were used. $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: Cervical cancer consisted 31.8% of gynecologic malignancies. It was mostly seen at the ages between 40-49. Most common histologic subtype was squamous cell cancer; it was followed by adenocarcinoma of the cervix. Patients were mostly diagnosed at the local advanced stage (47.2%). Median survival was 120 months. 5 year overall survival rate was 70.4% and 10 year overall survival rate was 59.4%.

Yazışma Adresi: Nuri Yıldırım
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
E-mail: nuri-yildirim@hotmail.com

Conclusion: *Cervical cancer is an important type of gynecologic malignancies. When 25 years data of our hospital was evaluated, demographic and histopathologic data were found similar with the literature, additionally survival was found similar and even better in metastatic disease according to developed countries.*

Keywords: *Cervical cancer, Epidemiology, Incidence, Mortality, Overall Survival.*

Giriş

Serviks uteri kanseri görülme insidansı, dünyanın farklı bölgelerinde farklılık arz etmektedir. Dünya genelinde ele alındığında, jinekolojik kanserler arasında en sık görülen kanseri oluştururken; gelişmiş ülkelerde endometrium ve over kanserinden sonra 3. sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir (1, 2). Bu durum, serviks uteri kanserinin, gelişmekte olan ülkelerde daha önemli bir sorun oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Ülkemizde durum, gelişmiş ülkelerle benzerdir. 3. sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir. Hayat boyu görülme riski %1,1 iken insidans 4/100.000 kadın olarak bildirilmektedir (1).

En önemli risk faktörü, Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonudur. İnvaziv kanser olgularının %99'unda HPV pozitifliği tespit edilmiştir (3). Diğer risk faktörleri arasında sigara kullanımı, immunsupresyon, düşük sosyoekonomik seviye ve multipartner yer almaktadır (4).

Yüksek riskli HPV alt tipleri ile enfekte olan hastada, virüsün persistansı, sonrasında da progresyonu ile özellikle serviks uterinin transformasyon bölgesinden köken alan preinvaziv karakterdeki lezyonlar, yıllar içinde invaziv lezyonlara ilerlemektedir (5). Hastalığın preinvaziv döneminin varlığı ve süresinin uzun olması, servikal sürüntü ile hastalığın taranabilmesini mümkün kılmıştır. Günümüzde servikal kanser tarama programlarını etkin kullanan ülkeler, serviks uteri kanserine bağlı mortalitede %50'nin üzerinde azalma kaydetmişlerdir (6). Günümüzde giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanan HPV DNA ile serviks uteri kanseri taraması, daha yüksek bir duyarlılık ile tarama imkanını ortaya çıkarmıştır.

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi'nde serviks uteri kanseri tansıyla tedavi görmüş hastaların epidemiyolojik özellikleri ve onkolojik sağ kalımları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arası EÜH'de toplanan serviks uteri kanseri verileri CANREG-4 özel bilgisayar programına kaydedilmiştir. Bu veriler DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik

analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan-Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan-Meier sağ kalım analizinde LogRank(Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Ege Üniversitesi Hastanesi'nde 1992-2017 yılları arasında toplam 117139 kanser vakası değerlendirilmiş olup bunların 55585'i kadın hastalardan oluşmaktadır (%47,5). Kadın hastalarda görülen jinekolojik kanser sayısı 8332 olup bu oran kadın kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır. Serviks uteri kanseri saptanan olgu sayısı 2647 olup, jinekolojik kanserler arasında görülme oranı %31,8 saptanmıştır. Serviks uteri kanseri, belirtilen yıllar içinde, korpus uteri kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir.

Serviks uteri kanserinin yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında, en fazla, 40-49 arası yaş grubunda görüldüğü saptanmıştır (%28,1). Yaş gruplarına göre dağılım Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1. Serviks uteri kanserinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş Grubu	Serviks uteri kanseri	
	n	%
0-9 y	0	0,0
10-19 y	5	0,2
20-29 y	47	1,8
30-39 y	310	11,7
40-49 y	745	28,1
50-59 y	737	27,8
60-69 y	559	21,1
70+	244	9,2
Toplam	2647	100,0

Hastalar, 50 yaş altı ve üstünde görülme sıklıklarına göre analiz edildiklerinde, 50 yaş altında serviks uteri kanseri görülme riskinin, korpus uteri kanseri görülme riskine göre anlamlı

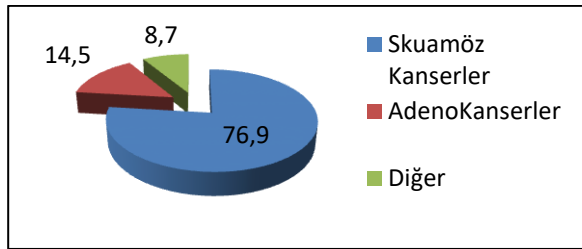
olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (%41,8 vs. %16,3, p<0,0001) (Tablo-2).

Tablo-2. 50 yaş altında ve üstünde serviks uteri ve korpus uteri kanserlerinin görülme sıklıkları.

Yaş	Serviks uteri		Korpus uteri		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
50 yaş altı	1107	41,8	552	16,3	1659	27,5
50 yaş ve üstü	1540	58,2	2827	83,7	4367	72,5
Toplam	2647	100,0	3379	100,0	6026	100,0

Ki-kare=483,172 p<0,0001

Serviks uteri kanserinin histolojik alt tiplerine göre dağılım değerlendirildiğinde, ilk sıranın %76,9 ile yassı hücreli (skuamöz) karsinom olduğu görülmüştür. Adenokanser görülme oranı %14,5 saptanmıştır (Şekil-1).



Şekil-1. Serviks uteri kanserinin histolojik alt tiplere göre dağılımı (%).

Tablo-4. Beş ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının hastaların yaşlarına göre dağılımı

Yaş Grubu	n	Ölüm n	Yaşayan %	Beş yıllık sağ kalım	10 yıllık sağ kalım
10-19 y	4	1	75,0	71,4	71,4
20-29 y	33	10	69,7	67,4	67,4
30-39 y	207	44	78,7	80,6	76,9
40-49 y	458	139	69,7	77,8	69,9
50-59 y	468	190	59,4	70,4	60,7
60-69 y	343	181	47,2	64,6	46,4
70 y üzeri	159	104	34,6	48,6	28,6

Tablo-5. Serviks uteri kanserinde, sağ kalımın histolojik alt tiplere göre dağılımı.

Histoloji	n	Ölüm n	Yaşayan %	Beş yıllık sağ kalım	10 yıllık sağ kalım
Skuamöz Karsinom	1270	481	62,1	72,6	61,8
Müsinöz Karsinom	40	19	52,5	64,5	50,0
Endometrioid Karsinom	26	7	73,1	76,6	70,7
Miks Epitelyal Karsinom	21	10	52,4	62,3	43,1
Saydam Hücreli Karsinom	22	11	50,0	52,1	52,1
Seröz Karsinom	1	1	0,0	0,0	0,0

Hastalığın yayılımı değerlendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun tanı anında lokal ileri evrede tanı aldığı görülmektedir (%47,2). Bunu %32,6 ile lokalize hastalık takip etmektedir. Hastaların %13,4'ünde metastatik dönemde tanı konulmuştur (Tablo-3).

Tablo-3. Serviks uteri kanseri olgularının tanı anında tümör yayılımına göre dağılımı.

Yayılım	n	%
Mikroinvaziv	132	6,7
Lokalize Tm.	637	32,6
Lokal ileri	924	47,2
Uzak Yayılım Metastaz	263	13,4
Toplam	1956	100,0

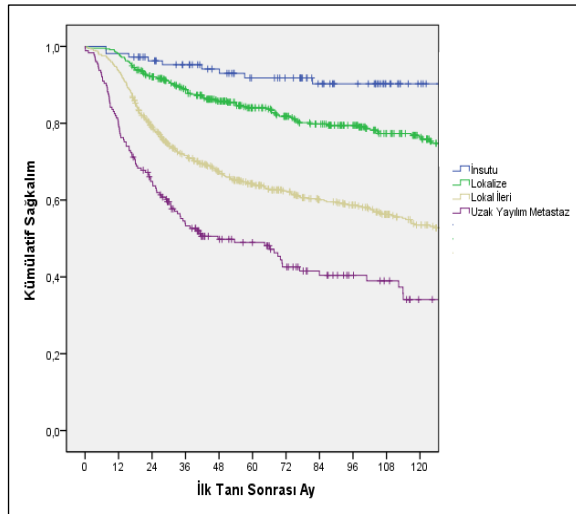
Serviks uteri kanseri saptanan ve sağ kalım süresi hesaplanabilen 1672 olgunun, ortalama sağ kalım süresi 120 ay olarak saptanmıştır. Beş yıllık genel sağ kalım oranı %70,4, 10 yıllık genel sağ kalım oranı ise %59,4 olarak bulunmuştur. Beş ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının hastaların yaşlarına göre dağılımı Tablo 4'te özetlenmiştir.

Serviks uteri kanserinde, sağ kalımın histolojik alt tiplere göre dağılımı Tablo-5'te özetlenmiştir. Buna göre histolojik alt tipler arasında, sağ kalım açısından arada anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.183).

Tablo-6. Hastalığın yayılım durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı.

Evreler	n	Ölüm n	Yaşayan %	beş yıllık sağ kalım	10 yıllık sağ kalım
Mikroinvaziv	108	12	88,9	91,7	90,3
Lokalize tümör	457	107	76,6	83,9	76,4
Lokal ileri	576	263	54,3	64	53,2
Uzak Metastaz	177	102	42,4	48,9	33,9

Hastalığın yayılım durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı ise Tablo-6'de özetlenmiştir. Mikroinvaziv, lokalize tümör, lokal ileri hastalık ve metastatik hastalık olarak gruplandırma yapıldığında, sağ kalımın sırasıyla anlamlı olarak azaldığı görülmektedir ($p<0,0001$). Yayılım durumuna göre sağ kalım grafiği ise Şekil-2'de özetlenmiştir.



Şekil-2. Serviks uteri kanserinin yayılım paternine göre sağ kalım süreleri.

Tartışma

Serviks uteri kanseri, jinekolojik kanserler arasında, dünya genelinde ilk sırada, gelişmiş ülkeler arasında ise korpus uteri ve over kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1). Ülkeler arasında görülen bu farkın en önemli sebepleri, yüksek riskli HPV tiplerinin görülme oranlarının farklı olması ve serviks uteri kanseri tarama programının uygulanabilirliğindeki değişikliklerdir. Serviks uteri kanseri taraması, 1940'lı yıllarda PAP smear ile başlamıştır ve bu tarama, tüm kanser türlerine ait tarama programları arasında en etkin yöntem olarak yerini almıştır (7). Ardından 1990'lı yıllarda sıvı bazlı sitoloji, tarama yöntemi olarak uygulamaya girmiştir. Son olarak HPV ve serviks uteri kanseri

arasındaki ilişkinin daha net olarak anlaşılmasından sonra, 2000'li yılların başından itibaren HPV DNA ile tarama uygulanmaya başlanmıştır (8).

Ülkemizde yüksek riskli HPV pozitiflik oranı, tüm sürüntüler içinde %3,5 olarak bildirilirken, serviks uteri kanseri görülme oranı da 4/100.000 kadındır (9). 2014 yılından bu yana, T.C. Sağlık Bakanlığı, birinci basamak sağlık merkezlerinde, 30-65 yaş arası kadınlara, ücretsiz olarak primer HPV ile ulusal serviks uteri kanseri tarama programını başlatmıştır.

Ege Üniversitesi Hastanesi, Türkiye'nin en önde gelen üniversiteleri arasında yer alarak, 1992-2017 yılları arasında toplam 55.585 kadın hastaya, kanser tanısıyla hizmet vermiştir. Bu hastalardan 8332'si jinekolojik kanser olup, 2647'si serviks uteri kanseri olgularından oluşmaktadır (%31,8). Türkiye'de serviks uteri kanseri görülme insidansı, korpusuteri ve over kanserinden sonra üçüncü sırada olmasına rağmen, hastanemizde korpusuteri kanserinden sonra ikinci sıklıkta yerini almıştır (1).

Dünya genelinde, serviks uteri kanserinin ortalama görülme yaşı 48'dir (10). Hastanemizde tedavi edilen olgular içinde de benzer şekilde hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı 40-49 olarak bulunmuştur. Histolojilerine göre dağılımı değerlendirildiğinde, dünya literatüründe en sık görülen histolojik alt tip %69 ile yassı hücreli karsinom iken bunu %25 ile adenokanserler izlemiştir (10). Hastanemizin kayıtlarına göre ise yassı hücreli karsinom, literatürle uyumlu şekilde en fazla görülen histolojik alt tip olurken (%76,9), adenokanserler %14,5 ile ikinci sıklıkta görülmüştür.

Serviks uteri kanseri, genel olarak lokal ilerleyen bir kanser türü olup, yayılımı öncelikle parametrium denilen çevre dokulara ve çevresel lenf nodlarına (sırasıyla pelvik ve paraaortik lenf nodları) yapar. Serviks uterite mikroskobik olarak bulunan ve 3 mm'den daha az invazyon yapan olgular mikroinvaziv olarak değerlendirilirken, parametriuma invazyon yapmamış ve 4 cm'nin

altında tümörü olan hastalar lokalize hastalık grubunda yer alırlar. 4 cm'den daha büyük tümör barındıran olgular ve parametriuma ya da lenf nodlarına metastaz yapmış olgular lokal ileri hastalık grubuna girerler (11). Güncel olarak kullanılan FIGO 2018 evreleme sistemi, hastaların sağ kalım süreleri ile paralellik gösterir. Amerikan Kanser Derneği'nin sonuçlarına göre, beş yıllık sağ kalım oranı lokalize hastalığa sahip olgularda %92, lokal ileri olgularda %56, metastatik olgularda ise %17 olarak saptanmıştır (12). Hastanemizdeki olgularda, bu oran mikroinvazif olgular için %91,7, lokalize hastalığa sahip olgular için %83,9, lokal ileri olgular için %64, metastatik olgular için %48'dir. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) veritabanına dayanan Amerika verileri ile hastanemiz olguları arasındaki benzerlik arz etmektedir. Metastatik olgular açısından ise hastanemizde tedavi edilen olguların beş yıllık sağ kalımlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmektedir. Aradaki fark anlamlı olsa da

sonuçların retrospektif olması, hastaların almış oldukları tedavi rejimlerinin ve evrelerinin tam olarak değerlendirilememesi nedeniyle, kıyaslama yapmak sağlıklı olmayacaktır.

Sonuç






Serviks uteri kanseri, jinekolojik kanserler arasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Ülkelerin gelişmişlik düzeyi arttıkça, görülme sıklığı azalmaktadır. Ülkemizde, gelişmiş ülkelere daha az sıklıkta görülen serviks uteri kanseri, endometrium ve over kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir. Ege Üniversitesi Hastanesi, tüm kanser olgularında olduğu gibi, jinekolojik onkoloji alanında da uzun yıllardır yüksek standartlarda hizmet sunmaktadır. Hastanemizde 1992-2017 yılları arasında tedavi gören 2647 serviks uteri kanseri olgusunun değerlendirildiği bu çalışmada, gelişmiş ülkeler düzeyinde, hatta ileri evre olgularda daha da iyi sağ kalım sonuçlarının elde edildiği görülmüştür.

Kaynaklar

1. Globocan 2018. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69 (1): 7-34.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189 (1):12-9.
4. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007; 120 (4): 885-91.
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370 (9590): 890-907.
6. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013; 2:35.
7. Dickinson JA, Stankiewicz A, Popadiuk C, Pogany L, Onysko J, Miller AB. Reduced cervical cancer incidence and mortality in Canada: national data from 1932 to 2006. *BMC Public Health.* 2012; 12: 992.
8. Wright TC Jr, 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): 46.e1-46.e11.
9. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, SemraTuran H, Hacikamiloglu E, Murtuza K, Keskinilic B, Sencan I. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer.* 2018 May 1; 142 (9): 1952-8.
10. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LA, Howe HL, Wingo PA, Jemal A, Ward E, Anderson RN, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3; 95 (17): 1276-99.
11. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct; 143 Suppl 2: 22-36.
12. Survival rates for cervical cancer. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/survival.html>.

Over kanserinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiologic features and survival outcomes of ovarian cancer

Duygu Güzel¹ Nuri Yıldırım¹ Ayşegül Besler¹ Levent Akman¹ Necmettin Özdemir² Osman Zekioğlu² Zeynep Özşaran^{3,4} Ulus Ali Şanlı⁵ Erdem Göker⁵ Ayfer Haydaroğlu³ M. Coşan Terek¹ A. Aydın Özşaran¹ ¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kansere Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM), İzmir, Türkiye⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-2017 arası tanı alan ve tedavisi yapılan 1770 over kanserli olgunun epidemiyolojik ve sağ kalım özelliklerini analiz etmek ve sonuçlarını literatürle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kansere Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan over kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde Ki-kare, General Linear Model, Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Over kanseri toplam 1770 olgu sayısı ile (%21,3) en sık görülen üçüncü jinekolojik malignitedir. Over kanserli olguların en sık görüldüğü yaş grubu 50-59 yaşdır (%30,1). En sık histolojik alt tipi seröz karsinomdur (%32,3). Hastalık en sık metastatik evrede tanı almaktadır (%63,6). Beş ve 10 yıllık genel sağ kalım oranı sırasıyla %56,4 ve %40,0 olarak saptanmıştır. Medyan sağ kalım süresi 76 ay olarak hesaplanmıştır. Jinekolojik kanserlerde beş ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %70 ve %47,2 iken; bu oran over kanseri olgularında sırasıyla %56,4 ve %40 olarak saptanmıştır. Prognoz ve sağ kalımın, endometriyum ve serviks kanser olgularına göre daha kötü olduğu görülmüştür.

Sonuç: Over kanseri, jinekolojik kanserler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Hastanemizin 25 yıllık kayıtları değerlendirildiğinde, demografik verilerin ve histopatolojik bulguların literatür ile uyumlu olduğu, sağ kalım sürelerinin ise gelişmiş ülkeler ile benzer olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Over Kanseri, Epidemiyoloji, insidans, mortalite, genel sağ kalım .

Abstract

Aim: The aim of this study was to analyze the epidemiological and survival characteristics of 1770 ovarian cancer patients diagnosed and treated in Ege University Hospital between 1992 and 2017 and to compare the results with the literature.

Materials and Methods: Data recorded to CANREG-4 program in EUH between 1992-2017 by EU Fight Against Cancer Research and Application Center (EUKAM) were grouped according to WHO and SEER systems. For statistical analysis, Chi-square method and general linear modeling and Kaplan-Meier analysis were performed. In Kaplan-Meier analysis, Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) and Tarone-Ware methods were used. $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results: Ovarian cancer is the third most common gynecologic malignancy with a total of 1770 cases (21.3%). It was mostly seen at the ages between 50-59 (30.1%). The most common histologic subtype was serous carcinoma (32.3%).

Yazışma Adresi: Duygu Güzel
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-mail: duyguguzell@hotmail.com

The disease is mostly diagnosed in the metastatic stage (63.6%). Overall survival rates of 5 and 10 years were 56.4% and 40.0%, respectively. Median survival was 76 months. The 5-year and 10-year survival rates in gynecologic cancers were 70% and 47.2%, respectively; this rate was 56.4% and 40% in ovarian cancer cases, respectively. Prognosis and survival were found to be worse than endometrial and cervical cancer.

Conclusion: *Ovarian cancer has an important place among gynecologic cancers due to high mortality rates. When 25 years data of our hospital was evaluated, demographic and histopathologic data were found similar with the literature, additionally survival was found similar in metastatic disease according to developed countries.*

Keywords: *Ovarian cancer, epidemiology, incidence, mortality, overall survival.*

Giriş

Over kanseri ABD'de yıllık yaklaşık 22 bin yeni vaka ve 14 bin kanser ilişkili ölüm ile jinekolojik malignitelerin ikinci en sık sebebi olup; jinekolojik kanser nedeni ölümlerin en sık sebebidir. Gelişmiş ülkelerde 9,4/100.000 insidansla ve 5,1/100.000 mortalite oranıyla ikinci en sık jinekolojik malignite iken; gelişmekte olan ülkelerde serviks uteri kanserinin daha sık görülmesi nedeniyle 5/100.000 insidans ve 3,1/100.000 mortalite oranıyla üçüncü en sık jinekolojik malignitedir (1). 2008'de dünya üzerinde over kanseri tanısı alan hasta sayısı tahmini 225.000 olup, ölüm sayısı yaklaşık 145.000'dir. Beş yıllık sağ kalım oranı %45'in altındadır (2). Ülkemizde ise kadınlarda endometrium kanserinden sonra en sık görülen ikinci jinekolojik malignitedir (3). ABD'de kadınlarda yaşam boyu over kanseri gelişme riski %1,4'tür. Ortalama tanı yaşı 63'tür (4). Over kanseri riski yaş ile doğru orantılıdır. Hereditör over kanser sendromlu kadınlarda ise daha genç yaşta tanı alır (5). Over kanseri hastalarının yaklaşık %17'sinde gen mutasyonu saptanmıştır (6).

Over malignitelerinin %95'i epitelyal hücrelerden kaynaklanır ve en sık görülen alt tipi seröz karsinomlardır. Geri kalan kısmı diğer over hücre tiplerinden (germ hücreli tümörler, seks kord stromal tümörler) kaynaklanır (7). Primer peritoneal ve tubal karsinomlar; benzer orijin, histoloji ve tedavi seçenekleri nedeniyle tipik olarak yüksek dereceli seröz epitelyal kanserler ile birlikte gruplandırılır (5).

Aralıksız ovulasyon, gonadotropinlere maruziyet, ileri yaş, reproduktif ve hormonal faktörler, erken menarş ya da geç menopoz, nulliparite, infertilite, endometriozis polikistik over sendromu, postmenapozal hormon kullanımı, rahim içi araç kullanımı, genetik faktörler (BRCA 1/2 gen mutasyonları, Lynch Sendromu..vb), ailede meme kanseri öyküsü, sigara kullanımı, asbest, talk maruziyeti, over kanseri için tanımlanan risk faktörleridir (5, 8-10). Emzirme, multiparite, tubal

ligasyon, salpenjektomi, histerektomi ve kombine oral kontraseptif kullanımının ise over kanser riskinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (8, 11-13).

Over kanseri tanılı 10.157 olgunun değerlendirildiği 13 çalışmadan oluşan bir meta-analizde, BRCA mutasyonu taşıyıcılarında, profilaktik BSO yapılmasının seröz karsinom riskinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır(14). BRCA mutasyonlu hastalarda profilaktik BSO standart yaklaşımdır (6).

Over kanseri, çoğunlukla verilen tedavinin küratif olma ihtimalinin düşük olduğu ileri evrede tanı almaktadır. FIGO evresi, kemoterapi duyarlılığı, optimal cerrahi tedavi (rezidü implantlar <1cm) prognostik faktörlerdir. Beş yıllık sağ kalım, optimal cerrahi uygulanan hastalarda %45-60 iken, bulky rezidüel hastalık varlığında %15-20 olarak saptanmıştır (15).

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi'nde over kanseri tansıyla tedavi görmüş hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağ kalımları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

EÜ Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arası EÜH'de toplanan over kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiştir. Bu veriler DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Kikare, General Linear Model (GLM), Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

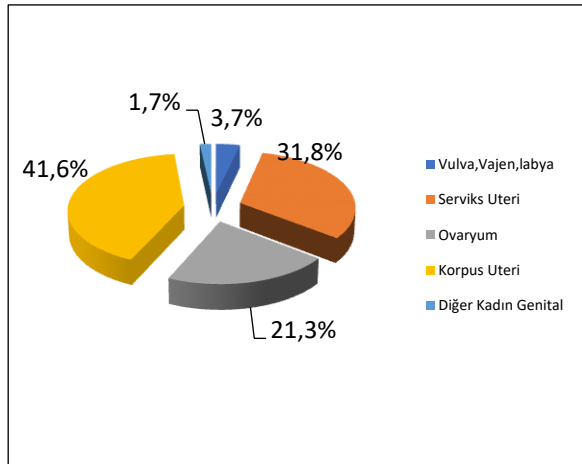
Bulgular

Ege Üniversitesi Hastanesi'nde 1992-2017 yılları arasında toplam 117.139 kanser vakası değerlendirilmiş olup; vakaların 55.585'ini (%47,2) kadın hastalar oluşturmaktadır. Kadın

hastalarda görülen jinekolojik kanser sayısı 8332 olup bu oran kadın kanserlerinin %15'ini, tüm kanser olgularının ise %7,1'ini oluşturmaktadır. Toplam over kanseri olgu sayısı 1770'tir. Endometrium ve serviks kanserinden sonra en sık görülen üçüncü jinekolojik malignitedir (%21,3) (Tablo-1, Şekil-1).

Tablo-1. Kadın genital sistemi kanserlerinin dağılımı.

Kadın Genital Sistemi	N	%
Korpus uteri	3463	41,6
Serviks uteri	2647	31,8
Over	1771	21,3
Vulva-Vajina	306	3,7
Diğer Kadın Genital	145	1,7
Toplam	8332	100,0



Şekil-1. Kadın genital sistemi kanserlerinin dağılımı

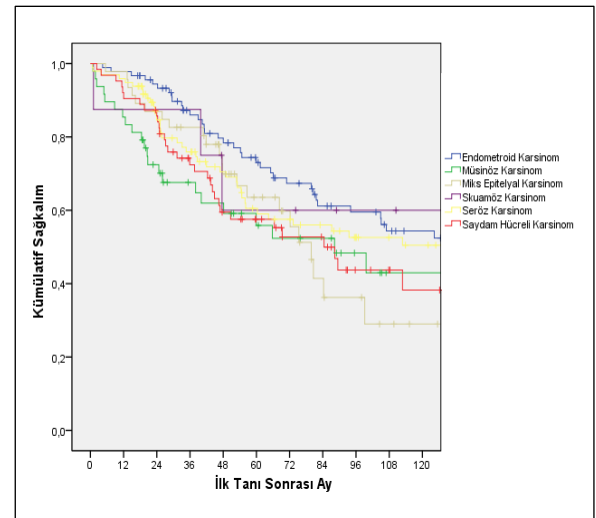
Yaşa göre dağılıma bakıldığında over kanserli olguların en sık görüldüğü yaş grubunun 50-59 yaş olduğu görülmektedir (%30,1). Olguların yaşa göre dağılımı Tablo-2'de gösterilmiştir. En sık görülen histolojik tip epitelyal over karsinomu (%75,2) olup; en sık histolojik alt tipi seröz karsinomdur (%32,3). İkinci en sık görülen alt tip endometrioid karsinomdur. Over kanser olgularının histolojik tipe göre dağılımı Tablo-3'te özetlenmiştir. Histolojiye göre sağ kalımlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde en iyi prognozlu alt tipin; beş ve 10 yıllık sağ kalımı sırasıyla %73 ve %54,6 ile endometrioid karsinom olduğu görülmüştür. Genel olarak türler arasında anlamlı bir sağ kalım farkı saptanmamıştır ($p=0,088$) (Şekil-2).

Tablo-2. Over kanseri olgularının yaşa göre dağılımı.

Yaş Grupları	n	%
0-9 y	7	0,4
10-19 y	48	2,7
20-29 y	64	3,6
30-39 y	140	7,9
40-49 y	378	21,4
50-59 y	533	30,1
60-69 y	359	20,3
70+ y	241	13,6
Toplam	1770	100,0

Tablo-3. Over kanseri olgularının histolojik tipe göre dağılımı.

Histoloji Alt tip	N	%
Endometrioid Karsinom	135	25,4
Müsinöz Karsinom	65	12,2
Miks Epitelyal Karsinom	47	8,8
Skuamöz Karsinom	11	2,1
Seröz Karsinom	172	32,3
Berrak Hücreli Karsinom	102	19,2
TOPLAM	532	100,0



Şekil-2. Over kanseri olgularının histolojiye göre sağ kalım dağılımı ($p=0,088$).

Jinekolojik kanserlerde 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %70 ve %47,2 iken; bu oran over kanseri olgularında sırasıyla %56,4 ve %40 olarak saptanmıştır. Prognoz ve sağ kalımın, endometrium ve serviks kanser olgularına göre daha kötü olduğu görülmüştür. Jinekolojik kanserlerin yerleşimlere göre sağ kalım dağılımı tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo-4. Jinekolojik kanserlerin yerleşim yerlerine göre sağ kalım dağılımı.

Yerleşimler	n	Ölüm (n)	Yaşayan (%)	5 yıllık SK (%)	10 Yıllık SK (%)
Serviks Uteri	1672	669	60,0	70,4	59,4
Korpus Uteri	2432	757	68,9	77,0	65,9
Over	1272	661	48,0	56,4	40,0
Diğer Kadın Genital	134	60	60,5	56,8	44,9

Over kanserli olgularda medyan sağ kalım 76 ay olarak hesaplanmıştır. Yaş gruplarına göre sağ kalım analizine bakıldığında (Tablo-5), artan yaşla birlikte sağ kalımın anlamlı olarak azaldığı izlenmektedir ($p<0,001$). Over kanserinin en sık görüldüğü 50-59 yaş aralığında ise beş ve 10 yıllık sağ kalımlar sırasıyla %56,8 ve 39,3 olarak saptanmıştır.

Tablo-5. Over kanseri olgularının yaş gruplarına göre sağ kalım dağılımı ($p<0,001$).

Yaş Grupları	n	Ölüm (n)	Yaşayan (%)	5 yıl (%)	10 Yıl (%)
0-9 y	5	1	80,0	80,0	80,0
10-19 y	39	2	94,9	97,4	92,4
20-29 y	43	14	67,4	74,5	70,9
30-39 y	92	36	60,9	68,8	60,2
40-49	273	114	58,2	69,0	51,5
50-59 y	405	211	47,9	56,8	39,3
60-69 y	241	147	39,0	44,8	23,0
70 y üzeri	174	136	21,8	28,7	9,1

Olguların büyük çoğunluğu metastatik evrede tanı almıştır (%63,6), bunu ikinci sırada lokalize tümör evresi takip etmektedir (%19). Evrelere göre dağılım Tablo-6'da ayrıntılı olarak izlenmektedir. Evre; lokalize, lokal ileri ve metastatik olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

evre arttıkça sağ kalımın anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p<0,0001$). Evreye göre sağ kalım dağılımı tablo 7'de gösterilmiştir. Metastatik hastalıkta beş ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının sırasıyla %40 ve %22 iken; lokalize tümörde sırayla %87,3 ve %81,8 olduğu görülmüştür.

Tablo-6. Over kanseri olgularının evreye göre dağılımı

Evre	n	%
İn situ	3	0,2
Lokalize tm	257	19,0
Lokal ileri tm	232	17,2
Uzak yayılım/metastatik	860	63,6
Toplam	1352	100,0

Tablo-7. Over kanseri olgularının evreye göre sağ kalımlarının dağılımı, ($p<0,0001$)

Evre	n	Ölüm (n)	Yaşayan (n)	5 yıllık SK	10 yıllık SK
Lokalize tm	210	36	82,9	87,3	81,8
Lokal ileri tm	187	80	57,2	65,3	50,4
Uzak yayılım/m etastatik	640	417	34,8	40,9	22,0

Tartışma

Ege Üniversitesi Hastanesi'nde 1992-2017 yılları arasında toplam 117.139 kanser olgusu değerlendirilmiş olup 55.585 (%47,2) kadın hastanın 8332'si (%15) jinekolojik kanser nedeniyle tedavi görmüştür. Toplam over kanseri olgu sayısı 1770'tir.

Gelişmiş ülkelerde ikinci en sık jinekolojik malignite iken; gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinin daha sık görülmesi nedeniyle üçüncü en sık jinekolojik malignitedir (1). Türkiye'de kadınlarda endometrium kanserinden sonra ikinci en sık jinekolojik kanser iken; hastanemiz verilerine göre endometrium ve serviks kanserinden sonra %21,3 oranla en sık görülen üçüncü jinekolojik malignitedir (3).

Over kanserinin medyan görülme yaşı 63'tür. Hastanemizde tedavi edilen olgularda ise hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı 50-59 olarak saptanmıştır. Over malignitelerinin %95'i epitelyal hücrelerden kaynaklanır ve en sık görülen alt tipi seröz karsinomlardır. Geri kalan kısmı ise diğer over hücre tiplerinden (germ

hücreli tümörler, seks kord stromal tümörler) kaynaklanır (7). Hastanemiz verilerine göre en sık görülen histolojik tip epitelyal over karsinomu (%75,2) iken; en sık histolojik alt tipi seröz karsinom (%32,3) olup literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Over kanseri semptomların nonspesifik olması (persiste abdominal ağrı, abdominal distansiyon, şişkinlik, sırt ağrısı, sık idrara çıkma, nonspesifik gastrointestinal semptomlar, ilişki sırasında ağrı vb.) ve ileri evre hastalıkta bile hastaların performanslarının iyi olması nedeniyle geç tanı alır. Over maligniteli hastalarda CA125 standart tümör biyomarkeri olarak kullanılmaktadır. Tümör nedeniyle gelişen doku hasarı, kan serumunda yüksek CA125 seviyelerine yol açar. Endometriozis gibi doku hasarına neden olan benign durumlar da tümör marker yüksekliğine yol açabildiği için her CA125 yüksekliği over kanseri olarak değerlendirilmemelidir. Hastane verilerimize göre olgularımızın büyük çoğunluğu metastatik evrede tanı almıştır (%63,6), bunu ikinci sırada lokalize tümör evresi takip etmektedir (%19).

Over kanserinde standart tedavi primer sitoredüktif cerrahidir. Cerrahinin potansiyel faydaları hastalıkla ilişkili semptomların giderilmesi (distansiyon, karın ağrısı, erken doyma vb.), tümör yükünün azaltılması nedeniyle sistemik kemoterapiye cevabın artması, tümör hücrelerinden salgılanan IL-10 ve VEGF gibi immünsüpresif sitokinler nedeniyle, tümörün cerrahi eksizyonu sonrasında immun yanıtın artmasıdır (16, 17).

Over kanserli olgularda FIGO evreleme sistemine göre; evre arttıkça sağ kalımın azaldığı izlenmektedir. Hastanemiz verilerinde, evre lokalize, lokal ileri ve metastatik olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde; evre arttıkça sağ kalımın anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p < 0,0001$). Metastatik hastalıkta beş ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının sırasıyla %40 ve %22 iken; lokalize

tümörde sırasıyla %87,3 ve %81,8 olduğu görülmüştür. Beş yıllık sağ kalım FIGO evre III tümörde %41,3, FIGO evre IV tümörde ise %33,3 olarak saptanmıştır (18). Kliniğimizin sağ kalım verileri literatür ile uyumlu izlenmiştir. Hiç şüphesiz ki, optimal primer sitoredüktif cerrahi sonrasında, platin ve taksan bazlı adjuvan kemoterapinin bu sağ kalımda önemi büyüktür. Neoadjuvan kemoterapi, çeşitli nedenlerle (ileri yaş, dahili veya cerrahi hastalıklar vb.) cerrahi tedavi öncesi kemoterapi uygulanması işlemidir. Neoadjuvan kemoterapinin etkinliğini gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, genel sağ kalım süresi üzerine etkisi net değildir. Hasta seçimi dikkatli yapılmalıdır.

BRCA mutasyonlu hastaların poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri gibi bazı hedef tedavilere de yanıt verdiği saptanmıştır. PARP inhibitörleri baz eksizyon onarımı (BER) yolu ile DNA hasarının onarılmasında kilit bir rol oynar. Faz II çalışmalarından elde edilen veriler, BRCA mutasyonu bulunan over kanser hastalarının PARP inhibitörleri ile tedaviden fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (5).

Sonuç

Over kanseri, yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla jinekolojik kanserler arasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Gelişmiş ülkelerde ikinci en sık görülen jinekolojik malignite olup, ülkemizde endometrium kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır.

Ege Üniversitesi Hastanesi, tüm kanser olgularında olduğu gibi, jinekolojik onkoloji alanında da uzun yıllardır yüksek standartlarda hizmet sunmaktadır. Hastanemizde 1992-2017 yılları arasında tedavi gören 1770 over kanseri olgusunun değerlendirildiği bu çalışmada, gelişmiş ülkeler düzeyinde sağ kalım sonuçlarının elde edildiği görülmüştür. En iyi sağ kalım sonuçlarının elde edilebilmesi için; güncel bilgiler ışığında hastanemizin tüm birimlerinin gayreti devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Siegel, R., et al., Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. 64 (1): 9-29.
2. Ferlay, J., et al., GLOBOCAN 2012 v1. 0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International agency for research on cancer, 2013. 2016.
3. Şencan, İ. and B. Keskinliç, Türkiye kanser istatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017.
4. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (Accessed on April 24).

5. Weiderpass, E. and J.E. Tyczynski, Epidemiology of patients with ovarian cancer with and without a BRCA1/2 mutation. *Molecular diagnosis & therapy*, 2015. 19 (6): 351-64.
6. Sopik, V., et al., Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part III. Prospects for the future. *Gynecologic oncology*, 2015. 138 (3): 757-61.
7. Robboy, S.J., *Robboy's pathology of the female reproductive tract*. 2009: Elsevier Health Sciences.
8. La Vecchia, C., Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European journal of cancer prevention*, 2017. 26 (1): 55-62.
9. Webb, P.M. and S.J. Jordan, Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2017. 41: 3-14.
10. Permut-Wey, J. and T.A. Sellers, Epidemiology of ovarian cancer, in *Cancer epidemiology*. 2009, Springer. p. 413-437.
11. Michels, K.A., et al., Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA oncology*, 2018. 4 (4):516-21.
12. Whittmore, A.S., et al., Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies: II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *American journal of epidemiology*, 1992. 136 (10):1184-203.
13. Chowdhury, R., et al., Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica*, 2015. 104: 96-113.
14. Sieh, W., et al., Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *International journal of epidemiology*, 2013. 42 (2): 579-89.
15. Terplan, M., E.J. Smith, and S.M. Temkin, Race in ovarian cancer treatment and survival: a systematic review with meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 2009. 20 (7): 1139-50.
16. SANTIN, A., et al., SECRETION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN OVARIAN CANCER. *European journal of gynaecological oncology*, 1999. 20 (3): 177-81.
17. Merogi, A., et al., Tumor-host interaction: analysis of cytokines, growth factors, and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinomas. *Human pathology*, 1997. 28 (3): 321-31.
18. Heintz AP, O.F., Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U., Carcinoma of the fallopian tube. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;95 Suppl 1:145-60.

Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanında meme kanseri hastalarının epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of breast cancer patients in Ege University Hospital database

Ayfer Haydaroglu¹ ID, Burcu Çakar² ID, Erhan Gökmen² ID, Necmettin Özdemir³ ID, Osman Zekioğlu³ ID, Zeynep Özaran^{1,4} ID, Senem Alanyalı¹ ID, Berk Göktepe⁵ ID, Levent Yeniay⁵ ID

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, F Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-2017 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 13079 meme kanser tanılı hastanın genel özellikleri, tedavi modaliteleri ve sağ kalım sürelerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan meme kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kayıt edilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model, Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier Sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Bulgular: 13079 meme kanser tanılı hasta verisi analiz edilmiştir. Meme kanseri(MK) olgularımızın %98,7'si kadın, %1,3'ü erkektir. Olgularımızın en sık görüldüğü yaşlar kadınlarda 40-49 yaşlarda, erkeklerde ise 60-69 yaş aralığındadır. Kadın olgularımızda tanı anındaki görülme yaşları erkek olgulara göre daha genç yaşlardadır. Meme kanserli olgularımızda en sık yerleşim üst-dış kadranda (%46), en sık histolojik alt tip invaziv duktal kanser (%57,3) olarak izlenmiştir. Hastaların yaklaşık yarısı lokal ileri dönemde tanı almaktadır. Denovo metastatik hastalık erkeklerde %17,7 iken kadınlarda bu oran %8,4 dür. Evrelere göre beş ve 10 yıllık GSK sırasıyla; Lokalize kanserlerde %94,1 ve %86,6, Lokal ileri evrede ise %85,5 ve %71,1, metastatik dönemde ise %39,1 ve %22,7'dir. Tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde kadınlarda 5 ve 10 yıllık sağ kalımlar %85,4 ve %77,4 iken erkeklerde bu oranlar %74,3 ve %63'e düşmektedir.

Sonuç: EÜ Hastane Tabanlı Kanser Kayıt sisteminde kadın kanserlerinin dörtte birini meme kanserleri oluşturmaktadır. Bizim 13079 olgu içeren serimiz tek merkez olarak Türkiye'deki en geniş meme kanseri serisidir. Kadın olgularımızda meme kanseri erkek cinsiyete göre daha erken yaşta izlenmektedir ve daha iyi sağ kalımla ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, epidemiyoloji, insidans, mortalite, genel sağ kalım.

Abstract

Aim: The study aimed to define the baseline characteristics, treatment modalities and survival outcome of breast cancer patients who admitted to Ege University School of Medicine between 1992-2017.

Yazışma Adresi: Ayfer Haydaroglu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: haydaroglua@gmail.com

Materials and Methods: The breast cancer patients' data that was collected by Ege University Cancer Research Center, was recorded to CANREG computer program, and analyses was performed according to WHO and SEER system definitions. Chi-square, General Linear Model and Kaplan-Meier survival analyses was performed for further analyses. Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) and Tarone-Ware statistics was used for survival analyses. $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: The 13079 breast cancer patients' data was analyzed. 98.7% of the patients were female and 1.3% was male in gender. The most common age interval in diagnosis was 40-49 years in women and 60-69 years in men. The female patients initial age at diagnosis was younger than male patients. The most common localization of the primary tumor was upper-outer quadrant (46%) and the most common histology was detected as invasive ductal carcinoma (57.3%). Nearly half of breast cancer patients were diagnosed in locally advanced setting. The denovo metastatic disease frequency was 17.7% in women and 8.4% in men. The 5- and 10-year overall survival in female and male patients was 94.1% and 86.6% in localized disease, 85.5% and 71.1% in locally advanced setting and 39.1% and 22.7% in metastatic setting respectively. When all stage groups were analyzed together, the 5- and 10-year survival was found 85.4% and 77.4% in women and 74.3% and 63% in men.

Conclusion: The data that is presented in this article is the largest dataset that has been reported in Turkey. Breast cancer is composed of 1 of 4 all-female cancers in our dataset. The female patients are diagnosed in earlier ages than men and demonstrate better prognosis.

Keywords: Breast cancer, epidemiology, incidence, mortality, overall survival.

Giriş

Meme Kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Dünya genelinde kanser tanısı alan dört kadından biri meme kanseridir ve 100'den fazla ülkede kadınlarda kanser ölümlerinde birinci sıradadır. İstisna olarak Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde akciğer kanseri, bazı Afrika ülkelerinde ise serviks uteri kanseri kanser mortalitesinde birinci sırada yer alır (1). Meme kanseri rölatif olarak daha iyi prognozu olması nedeniyle, kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde meme kanseri insidansının yüksek olmasını, yaşam standartlarının yüksek olması, erken menarş yaşı, geç gebelik ve doğum, daha az sayıda gebelik, hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı gibi artmış risk faktörlerine ve mamografi gibi tekniklerin kullanılmasıyla erken tanının mümkün olması ve kayıt sistemlerinin yeterli ve daha etkili olmasına bağlamak olasıdır. Meme kanseri (MK) hızları tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi artışlar göstermekle beraber özellikle son 10 yılda pek çok gelişmiş ülkede Menopozda HRT kullanımının azalmasına, uzun süreli emzirme teşvikine bağlı olarak düşme eğilimi gösterdiği gözlenmektedir (1-3). Gelişmekte olan ülkeler, Doğu Avrupa ülkeleri, Asya, Latin Amerika ülkelerinde gözlenen artışların batılı beslenme alışkanlıklarındaki artıştan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (1). Meme kanseri insidansı diğer risk faktörleri yanı sıra en çok yaşla ilişkili

bulunmaktadır. Meme kanseri görülmesi aktif üreme yaşlarının sonuna doğru 40-50 yaşlarda hızlı artış ve 50 yaş civarı menopoz sonrası hafif bir düşüş göstermektedir (4). Meme kanserinin sıklığı ve mortalitesinin nispeten azlığı prevalansı en yüksek kanser türü olmasına neden olmaktadır (5).

Bu retrospektif araştırma makalesi etik onay alınarak multidisipliner katkıyla hazırlanmış olup EÜH'de 1992-2017 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 13079 meme kanserinin epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri araştırılmış, sonuçlar kaynaklarla karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

EÜ Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arası EÜH'de toplanan meme kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kayıt edilmiştir. Bu veriler DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Kikare, General Linear Model (GLM), Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

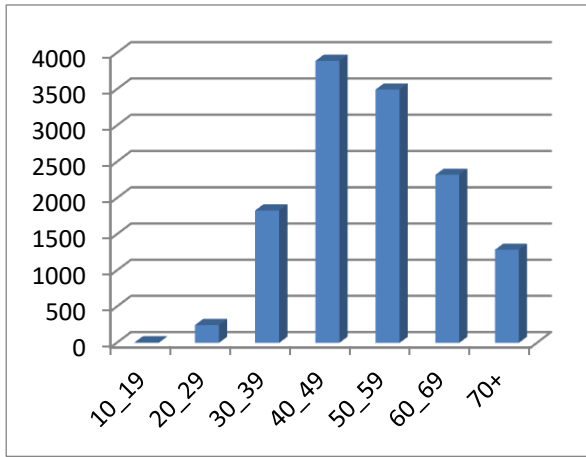
EÜH Kanser veri sisteminde bulunan 117.139 olgu arasında meme kanseri %11,5 (n=13079) oranı ile dördüncü, kadınlarda ise birinci sırada

(%25,2) yer almaktadır. Hastanemizin kadın kanserlerinin yaklaşık dörtte biri meme kanseridir. MK olgularımızın 12909 (%98,7) kadın, 170 (%1,3)'i ise erkektir. Olgularımızın en sık görüldüğü yaşlar kadınlarda 40-49 yaş aralığında, erkek meme kanserlerinde ise 60-69 yaş aralığındadır (Tablo-1, Şekil-1).

Büyük çoğunluğu oluşturan kadın olgularımızda tanı anındaki görülme yaşları erkek olgulara göre daha genç yaşlardadır (Ki-kare=67,756; p<0.001) (Şekil-2). Meme kanserli olgularımızda en sık yerleşim üst-dış kadranda (%46) bulunmaktadır (Şekil-3). Histolojik tanılarda ise invaziv duktal kanserler (İDK) en fazla görülmekte (%57,3), bunu lobüler kanserler izlemektedir (Şekil-4).

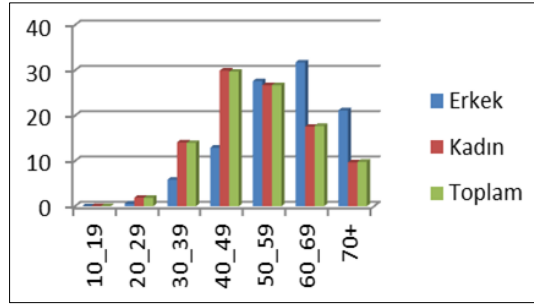
Tablo-1.Meme kanserlerinde yaş gruplarına göre dağılım.

Yaş Grubu	N	%
10-19	8	0.1
20-29	245	1.9
30-39	1831	14.0
40-49	3890	29.7
50-59	3496	26.7
60-69	2322	17.8
70+	1287	9.8
Toplam	13079	100.0

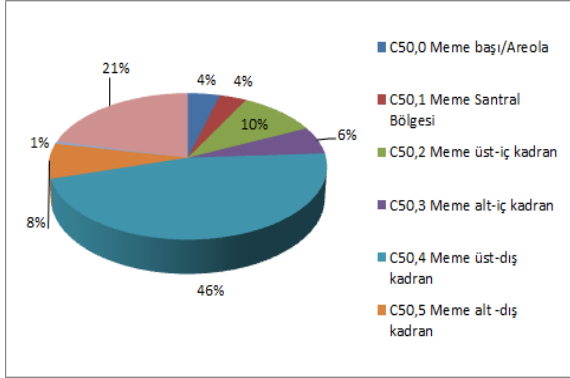


Şekil-1. Meme kanserlerinde yaş gruplarına göre dağılım grafiği.

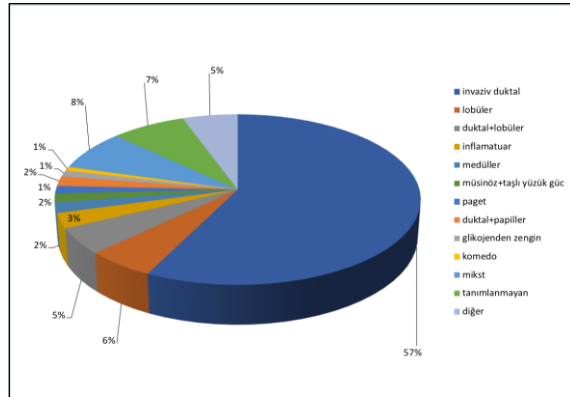
Meme kanseri olgularımız çoğunlukla lokal ileri dönemde tanı almaktadır. Kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre hastalık daha erken evrede görülmektedir. Metastatik evrede tanı erkeklerde %17,7 iken kadınlarda bu oran %8,4 dür (Ki-kare=17,630; p<0,002) (Şekil-5). Hastanemizde meme kanserinde yıllara göre artış eğilimi görülmektedir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil-6).



Şekil-2. Meme kanserlerinde cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılım grafiği.

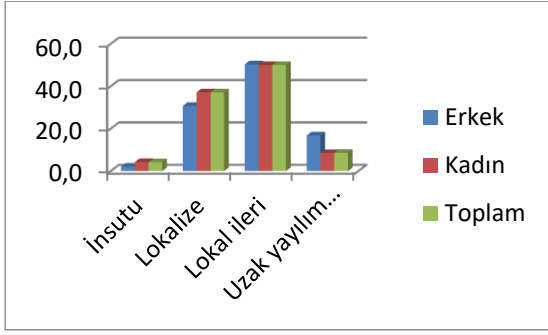


Şekil 3. Meme kanserlerinde yerleşim yerlerine göre dağılım.

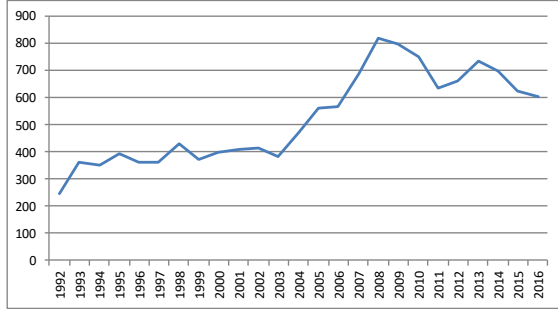


Şekil-4. Meme kanserlerinde histopatolojik tanılara göre dağılım.

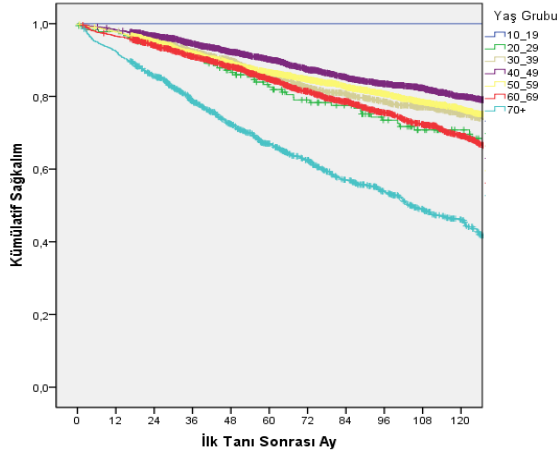
Bu dünya verisi ile çelişen bir açıklama, tartışmada da literatürde metastatik hastalıkta en iyi sağ kalımın 50 yaş altı olduğunu belirtmişiz. MK'nin yaş gruplarına göre sağ kalım değerlendirildiğinde yaş grupları arasında heterojen bir dağılım olduğu görülmektedir. 70 yaş üstü grup en kötü ve 40-49 yaş grubu en iyi sağ kalımla ilişkili görülmüştür. En sık görülme yaş grubu olan 40-49 ay için beş yıllık GSK %90 civarı bulunmuştur (Şekil-7).



Şekil-5. Evre ve cinsiyete göre dağılım grafiği.

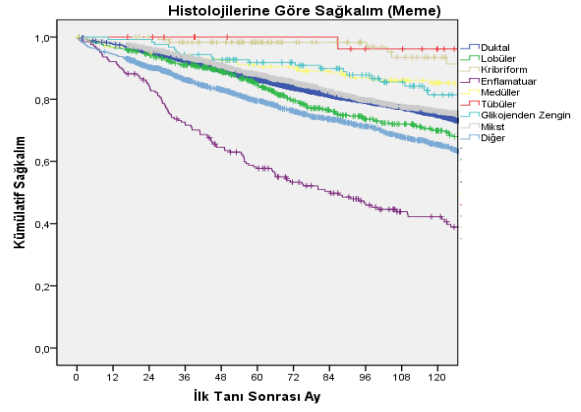


Şekil-6. Meme Kanserinde y göre dağılım tem eme
Kanserinde y göre dağı.



Şekil-7. Yaş gruplarına göre genel sağ kalım grafiği.

Histopatolojik tanılarına göre sağ kalımda inflamatuvar kanserler en kötü, kribriform ve tubuler kanserlerde sağ kalım en iyidir. On yıllık GSK'lar sırasıyla %93,5 ve %96'dır. En sık görülen invaziv duktal kanserlerde 5 ve 10 yıllık sağ kalımlar ise sırasıyla %86,4 ve %74,9 dur (Tablo-2, Şekil-8). Evrelere göre 5 ve 10 yıllık GSK sırasıyla; Lokalize kanserlerde %94,1 ve %86,6, lokal ileri evrede %85,5 ve %71,1, metastatik dönemde ise %39,1 ve %22,7'dir (Tablo-3, Şekil-9).



Şekil-8. Histopatolojik tanılarına göre sağ kalım grafiği.

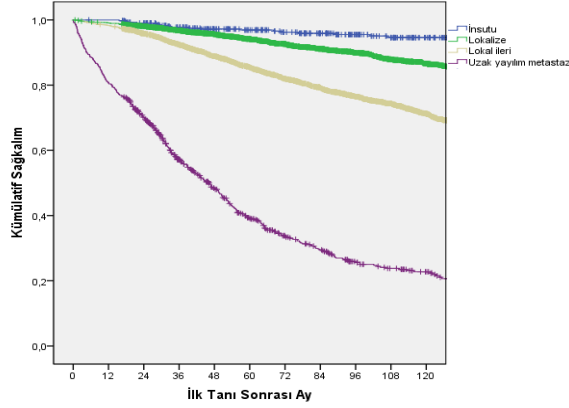
Tablo-2. Histopatolojik tanılarına göre sağ kalım.

Tedavi	Yaşayan		2 yıl %	5 yıl %	10 yıl %
	N	N %			
Duktal	5872	4391 74,8	95,3	86,4	74,9
Lobüler	531	366 68,9	94,3	84,8	69,9
Kribriform	123	107 87,0	100,0	98,3	93,5
İnflamatuvar	203	82 40,4	84,2	57,7	42,2
Medüller	160	127 79,4	95,6	91,1	85,2
Tübüler	32	27 84,4	100,0	100,0	96,0
Glikojenden zengin	124	101 81,5	99,2	91,8	81,4
Miks	1713	1337 78,1	96,1	88,1	76,2
Diğer	1577	1047 66,4	90,3	79,5	65,4
Overall Comparisons					
Wilcoxon (Gehan) Statistic	df	Sig.			
	265,057	8	,000		

Tablo-3. Evrelere göre sağ kalım.

Evre	n	Yaşayan %	5 Yıl GSK %	10 Yıl GSK %
İnsitu	425	94,6	97,2	94,6
Lokalize evre	3483	86,0	94,1	86,6
Lokal ileri evre	4168	71,3	85,5	71,1
Metastatik evre	698	32,5	39,1	22,7

Erkek meme kanserlerinde GSK'nin kadın hastalara göre daha kötü olması dikkat çekicidir. Kadınlarda beş ve 10 yıllık sağ kalımlar %85,4 ve %77,4 olarak saptanırken erkeklerde bu oranlar %74,3 ve %63'e düşmektedir (Tablo-4, Şekil-10).

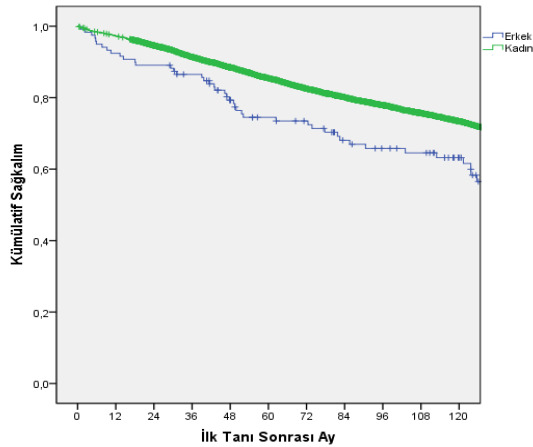


Şekil-9. Evrelere göre sağ kalım grafiği.

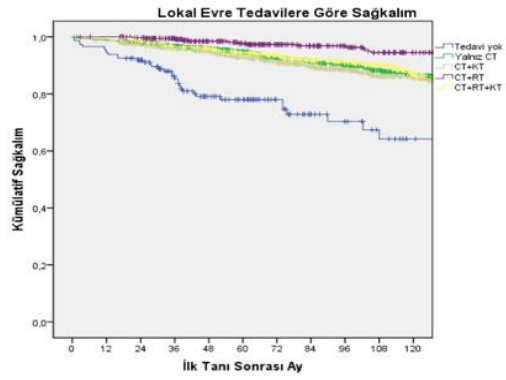
Tablo-4. Cinsiyete göre genel sağ kalım oranları.

Cinsiyet	n	Yaşayan %	5 Yıl GSK %	10 Yıl GSK %
Erkek	119	56,3	74,3	63,0
Kadın	10216	73,6	85,4	77,4

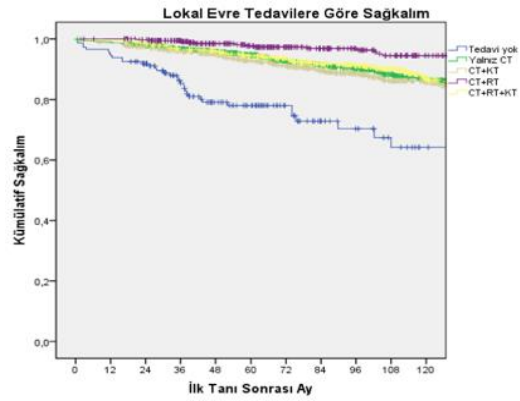
Yapılan tedavilere ve evrelere göre sağ kalımların değerlendirilmesinde ret veya medikal medikal nedenlerle hiç tedavi olmayanlara göre kombine adjuvan tedavilerin yapılması her evrede aynı anlamlılıkta sağ kalıma katkıda bulunmaktadır ($p < 0,0001$) (Tablo-5, Şekil-11).



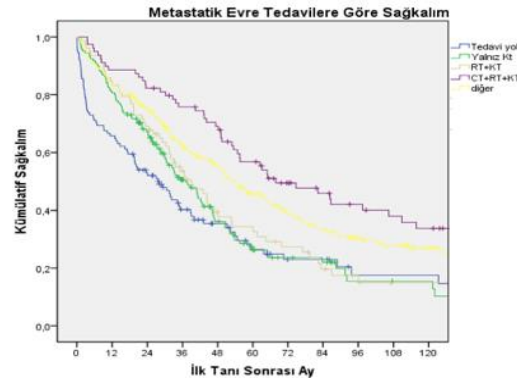
Şekil-10. Cinsiyete göre genel sağ kalım oranları.



a



b



c

Şekil-11. Evrelere ve Tedavilere göre sağ kalım grafiği.

- Lokal evre
- Lokal ileri evre
- Metastatik evre

Hormonoterapi uygulanan ve uygulanmayan olguların sağ kalımları karşılaştırıldığında özellikle lokal ileri evrede endokrin tedavi alan hastalarda sağ kalım avantajı dikkat çekicidir (Tablo-6).

Tablo-5. Evrelere ve tedavilere göre sağ kalım.

a. Lokal evre meme kanserlerinde tedavilere göre sağ kalım.

Tedavi	Yaşayan			5 yıl	10 yıl
	N	N	%		
Tedavi Yok	147	112	76,2	77,9	63,2
Yalnız C	1095	913	83,4	94,7	86,7
C+HT	93	75	80,6	93,2	84,3
C+RT	629	539	85,7	92,9	85,8
C+RT+HT	130	115	88,5	96,6	86,1
C+KT	374	345	92,2	97,7	94,5
C+KT+HT	217	203	93,5	98,9	94,2
C+RT+KT	481	416	86,5	94,3	86,9
C+RT+KT+HT	255	230	90,2	95,4	87,3
Wilcoxon (Gehan) = 82,824 p<0.0001					

b. Lokal ileri evre meme kanserlerinde tedavilere göre sağ kalım.

Tedavi	Yaşayan			5 yıl	10 yıl
	N	N	%		
Tedavi Yok	108	64	59,3	58,7	47,3
Yalnız C	865	592	68,4	86,6	74,7
C+HT	34	23	67,6	88,0	74,3
C+RT	844	637	75,5	86,5	72,2
C+RT+HT	106	83	78,3	87,4	72,9
C+KT	214	148	69,2	88,9	76,8
C+KT+HT	59	43	72,9	94,9	65,7
C+RT+KT	1166	772	66,2	83,8	66,5
C+RT+KT+HT	669	545	81,5	90,2	78,9
Wilcoxon (Gehan) = 84,142 p<0.0001					

c. Metastatik evre meme kanserlerinde tedavilere göre sağ kalım.

Tedavi	Yaşayan			5 yıl	10 yıl
	N	N	%		
Tedavi Yok	111	31	27,9	26,5	18,1
Yalnız C	89	29	32,6	42,2	26,4
C+HT	4	1	25,0	25,0	25,0
C+RT	99	38	38,4	47,0	28,6
C+RT+HT	9	5	55,6	66,7	51,9
C+KT	16	2	12,5	21,4	-
C+KT+HT	4	2	50,0	75,0	75,0
C+RT+KT	79	31	39,2	57,0	33,9
C+RT+KT+HT	28	14	50,0	69,4	41,7
Wilcoxon (Gehan) = 46,9869 p<0.0001					

Tablo-6. Evrelere ve hormon tedavisine göre sağ kalım.

Evre	HT	N	Yaşayan		5 yıl %	10 yıl %
			N	%		
Lokal Evre	HT yok	2629	2248	89,7	94,3	87,1
	HT+	707	634	85,5	96,3	88,6
Lokal İleri	HT yok	3183	2207	69,3	85,1	70,4
	HT+	877	699	79,7	90,0	76,7
Metastatik	HT yok	527	174	33,0	40,1	22,6
	HT+	60	22	36,7	51,9	32,8
Second-order Controls		Wilcoxon (Gehan)		df	Sig.	
Lokal		3,908		1	,048	
Lokal İleri		16,295		1	,000	
Metastatik		1,574		1	,210	

Tartışma

Meme Kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, Globacan istatistiklerine göre dünya genelinde kanser tanısı alan 4 kadından birinin meme kanseri olduğu söylenmektedir¹. Bizim serimizde de kadın kanserlerinin %25,2 sini meme kanserlerinin oluşturduğu görülmektedir. Tüm meme kanserlerinin %1 ini erkek meme kanserleri oluşturur (6, 7). Bizim çalışmamızda ise erkeklerde meme kanserlerinin görülüşü tüm meme kanserleri içinde %1,3'ünü kapsamaktadır. Olgularımızın en sık görüldüğü yaşlar kadınlarda 40-49 yaş aralığında olup bu bulgumuz kaynaklarla uygunluk göstermektedir (4).

Meme kanseri birçok gelişmiş ülkede yaygın tarama yöntemleri ve toplumsal bilinç sayesinde erken evrelerde yakalanan bir kanser türü olarak yer alırken maalesef bizim olgularımızda hala ilk tanı anında hastalarımız lokal ileri evrededir. Yirmi beş yıllık serimizde yıllara göre değerlendirme yapıldığında giderek erken evrelerde yakalanmanın artması ise sevindiricidir. Cinsiyete göre karşılaştırma yapacak olursak, kadın olguların tanı sırasında erkeklere göre daha erken evrelerde tanı almaktadır. Bu durumu kadınlara yönelik meme kanseri farkındalık programlarının yaygınlaşması olarak izah edebiliriz.

MK görülme hızı özellikle gelişmekte olan ülkelerde artış göstermektedir (1-3). Bizim serimizde de bu artış saptanmıştır. Özellikle son 10 yılda, pek çok gelişmiş ülkede menopozda HRT kullanımının azalmasına, emzirme sürelerinin uzamasına bağlı olarak düşme eğilimi gösterdiği gözlenmektedir. Bu durum risk

faktörleri dikkate alınarak meme kanserinde korunma sağlanabileceğine işaret etmektedir.

Hastanemiz verilerinde saptadığımız sağ kalım oranları kaynaklarla uyum göstermektedir. Evrelere göre beş ve 10 yıllık genel sağ kalımlar sırasıyla; Lokalize kanserlerde %94,1 ve %86,6, lokal ileri evrede ise %85,5 ve %71,1, metastatik dönemde ise %39,1 ve %22,7'dir (Tablo-2, Şekil-7). Erkek meme kanserlerinin hem daha ileri evrelerde tanı alması hem de sağ kalımların daha kötü olması dikkat çekicidir. Kadınlarda beş ve 10 yıllık genel sağ kalımlar %85,4 ve %77,4 iken erkeklerde bu oranlar %74,3 ve %63'e düşmektedir. Erkeklerde tanı esnasındaki ortalama yaşın daha ileri olması, bu hastalarda eşlik eden komorbid durumlara bağlı da genel sağ kalım oranlarını olumsuz etkilemiş olabilir.

Histopatolojik tanıya göre sağ kalımlar kaynaklara uygun olarak inflamatuvar kanserlerde en kötü, tubuler kanserlerde en iyidir (8). Chen ve arkadaşları, SEER toplum tabanlı veri tabanında meme kanserinde metastatik evrede iki yıllık sağ kalımı %60,9-39,9 arası bulmuşlardır. Metastatik evrede en iyi sağ kalım avantajı 50 yaş altı olgulardadır (p<0,001) (9). Cerrahi ve radyoterapi lokal tedavi yöntemleri olarak bilinmekle beraber sağ kalım avantajına katkıda bulunmaktadır (p<0.001) (9). Bizim serimizde de cerrahi ve radyoterapi sağ kalıma katkıda bulunmaktadır. Metastatik evrede iki yıllık sağ kalımlar %40,4-%75,9 arası değişmektedir. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulanan metastatik meme kanserlerinde en iyi sağ kalım bulunmuştur (p<0,0001). Meme kanserinde hormon duyarlı olgularda hormon tedavisi rutin kullanımımızda olan bir uygulamadır.

Sonuç

EÜ Hastane Tabanlı Kanseri Kayıt sistemindeki kadın kanserlerinin dörtte biri meme kanseridir. EÜH veri tabanındaki 13079 olgu içeren meme kanseri serisi tek merkezli olarak, ülkemizdeki en geniş meme kanseri serisidir. Olgularımızın en sık görüldüğü yaşlar kadınlarda 40-49 yaş, erkek olgularda ise 60-69 yaş aralığındadır. Yıllara göre MK görülme hızının hastanemizde arttığı saptanmıştır. Kadın olgularımızda erkeklere göre daha erken evrelerde tanı konmakta ve prognoz daha iyi olmaktadır. GSK; 40-49 yaş grubunda, kribriiform histolojide ve erken evrelerde daha iyidir. Erkek meme kanserlerinde GSK kadın

hastalara göre daha kötüdür. Metastatik evrede kemoterapiye cerrahi ve radyoterapi ilavesi sağ kalım avantajı sağlamaktadır.

Teşekkür: Bu çalışma 1992den itibaren 25 yıllık olguları kapsamaktadır. Bu süre içinde hasta alımında emekleri geçen Genel Cerrahi AD Meme Hastalıkları bölümü öğretim üyeleri Prof. Dr. Orhan Özbal'a, Prof. Dr. Rasih Yılmaz'a ve Prof. Dr. Murat Kapkaç'a, rahmetli hocamız Prof. Dr. Emin Özdedeli'ye, istatistik analizleri yapan EÜKAM bilgisayar ve istatistik uzmanı Ömer Karaca'ya, EÜKAM kanser kayıt elemanlarına teşekkürü borç biliriz.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I and et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
2. Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol* 2008; 19 (6): 1187-94.
3. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007 Apr 19; 356 (16): 1670-4.
4. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2 (3): 133-40.
5. Haydaroglu A, Dubova S, Ozsaran Z, Bolukbası Y, et al. Ege Üniversitesinde Meme Kanseri: 3897 Olgunun Değerlendirilmesi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2005; 1 (1): 6-11.
6. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol.* 2017 Aug;44(4):267-72.
7. Çakar B, Sert F, Gürsoy P, Emekdaş B, Özaran Z, Gökmen E, Haydaroglu A. Long-Term Follow-Up of Patients with Male Breast Cancer, Single-Center Experience. *Turk J Oncol* 2019; 34 (2): 66-71.
8. Li CI. Risk of mortality by histologic type of breast cancer in the United States. *Horm Cancer.* 2010 Jun;1 (3): 156-65.
9. Chen MT, Sun HF, Zhao Y et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Sci Rep.* 2017 Aug 23; 7 (1): 9254.

Ege Üniversitesi Hastanesinde gastrointestinal sistem kanserlerinin epidemiyolojik ve sağ kalım özellikleri

Epidemiological and survival characteristics of gastrointestinal cancers in Ege University Hospital database

Ayfer Haydaroglu¹ Deniz Yalman¹ Sinan Ersin² Başak Doğanavşargil Yakut^{3,4}
Bülent Karabulut⁵ Nalan Ünal⁶ Ömer Özütemiz⁶

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM), İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH)'nde 1992-2017 arası gastrointestinal sistem (GİS) kanseri tanısı ve tedavileri yapılan olguların epidemiyolojik ve genel sağ kalım (GSK) özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: EÜKAM tarafından 1992-2017 yılları arasında 19.542 GİS kanser kaydı yapılmıştır. Sınıflandırmalarda ve sağ kalım analizlerinde SEER verileri göz önüne alınmıştır. CANREG 4 programı ile kaydedilen veriler SPSS programına aktarılmış, istatistik analizde Ki-kare yöntemi ve doğrusal modellemeler yapılmış, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: GİS kanserleri, tüm olgularda ilk sırada (%16,7) yer almaktadır ($p < 0,0001$), erkeklerde ikinci, kadınlarda üçüncü sıradadır. GİS kanserleri içinde en sık kolorektal kanserler (KRK) (%37), mide (%22) ve pankreas (%13) kanseri izlenmektedir. KRK kadınlarda (%38,6), mide kanserleri ise erkeklerde (%22,6) daha sıktır ($p < 0,0001$). Yerleşimler, cinsiyet ve yaş grupları dikkate alındığında, GİS kanserleri erkeklerde 60-69 yaş grubunda (%31), kadınlarda >70 yaş grubunda (%28,6) anlamlı yüksektir (ki-kare: 85,297; $p < 0,0001$). Yirmi yaş ve üzeri erişkin ve çocukluk dönemi kanser yerleşimleri karşılaştırıldığında, çocuklarda karaciğer ve intrahepatik safra yolları (%60,9), erişkinde KRK ilk sıradadır (%37,4) ($p < 0,00019$). Histopatolojik olarak en sık adenokanserler (%70) görülmektedir ($p < 0,0001$). GİS kanserlerinde yıllara göre doğrusal bir artış saptanmıştır ($p < 0,0001$).

Sonuç: EÜH Kanser Kayıt sisteminde GİS kanserleri tüm sistemler arasında birinci sıradadır. GİS kanserleri içinde en sık KRK görülmekte, bunu mide kanserleri izlemektedir. KRK kadınlarda, mide kanseri erkeklerde daha sıktır. GİS kanserleri hastanemizde cinsiyete ve yıllara göre doğrusal bir artış göstermektedir. GİS kanserlerimizde ortalama sağ kalım 25 ay, beş ve 10 yıllık GSK oranları %33,6 ve %25,2'dir.

Anahtar Sözcükler: Gastrointestinal kanserler, epidemiyoloji, sağ kalım, insidans, mortalite.

Abstract

Aim: The aim of the study was to evaluate the epidemiological and overall survival (OS) characteristics of patients with gastrointestinal system (GIS) cancer in Ege University database.

Yazışma Adresi: Ayfer Haydaroglu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı
E-mail: haydaroglu@gmail.com

Materials and Methods: 19.542 GIS cancers were registered by EÜKAM between 1992-2017 years. SEER data were taken into account for classifications and analyzes. Data recorded by CANREG 4 program were transferred to SPSS program, the chi-square test and linear modeling were used for statistical analysis, $p < 0.05$ value was considered significant.

Results: GIS cancers are the most common cancers (16.7%), 2. in men and 3. in women in all cases ($p < 0.0001$). Colorectal (CRC) (37%), gastric (22%) pancreatic (13%) cancers are the most common types of GIS cancers respectively. CRC was more common in women (38.6%), gastric cancers were more common in men (22.6%) ($p < 0.0001$). GIS cancers were significantly higher in the 60-69 age group (31.0%) for males and over 70 years (28.6%) for women (chi-square: 85.297; $p < 0.0001$). Liver and intrahepatic bile ducts (60.9%) were the most common localization in children (20.9%) and CRC (37.4%) in adults ($p < 0.00019$). Adenocarcinoma was the most common histopathological type (70%). There was a linear increase in GIS cancers over the years ($p < 0.0001$).

Conclusion: In the EÜKAM database, GIS cancers are the most common cancers. CRC is the most common type among GIS cancers followed by gastric cancers. CRC is more common in women; gastric cancer is more common in men. There is a linear increase in GIS cancers over the years. Median survival is 25 months, 5- and 10-years OS rates are 33.6% and 25.2%.

Keywords: Gastro-intestinal cancer, epidemiology, survival, incidence, mortality.

Giriş

Gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri solunum sistemi kanserlerinden sonra ikinci sıklıkla görülmektedir (1). GİS kanserleri içindeki kanser yerleşimleri coğrafi konuma göre değişkenlik göstermektedir. Mide kanserleri Japonya'da daha sık iken kolorektal kanserler (KRK) ABD'de daha sık görülmektedir. Türkiye verilerinde de dünya istatistiklerine paralel olarak solunum sistemi kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. GİS kanserlerinde, yerleşimlere göre erkeklerde mide, kadınlarda KRK ön plandadır (2).

Bu makalenin amacı; Ege Üniversitesi Hastanesinde (EÜH), 1992-2017 yılları arasında GİS kanseri tanı ve tedavisi yapılan 19.542 olgunun epidemiyolojik ve genel sağ kalım (GSK) özelliklerinin ana hatlarla ortaya konmasıdır. GİS organ kanserlerine göre hasta özellikleri, yapılan tedaviler ve hasta özelliklerine ve tedavilerine göre sağ kalımlar ayrı makalelerde sunulacaktır. Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve multidisipliner hazırlanmış olup 23. Ulusal Kanser kongresinde sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezinin (EÜKAM) özel eğitilmiş ve sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından

1992-2017 yılları arasında, EÜH'de 19.542 GİS kanseri kaydı yapılmıştır. Sınıflandırmalarda ve sağ kalım analizlerinde SEER verileri göz önüne alınmıştır. CANREG 4 programı ile kaydedilen veriler SPSS programına aktarılmış, istatistik analizde Ki-kare testi ve doğrusal modellemeler yapılmış, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Olgular, gastroenteroloji kliniğinde tanı alan ve hastanemizde ameliyat olan veya dışarıda tanı alıp radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavilerini hastanemizde alan GİS kanserli hastalardır. Çalışma istatistikleri EÜKAM istatistik ve bilgisayar uzmanı Ömer Karaca tarafından yapılmıştır.

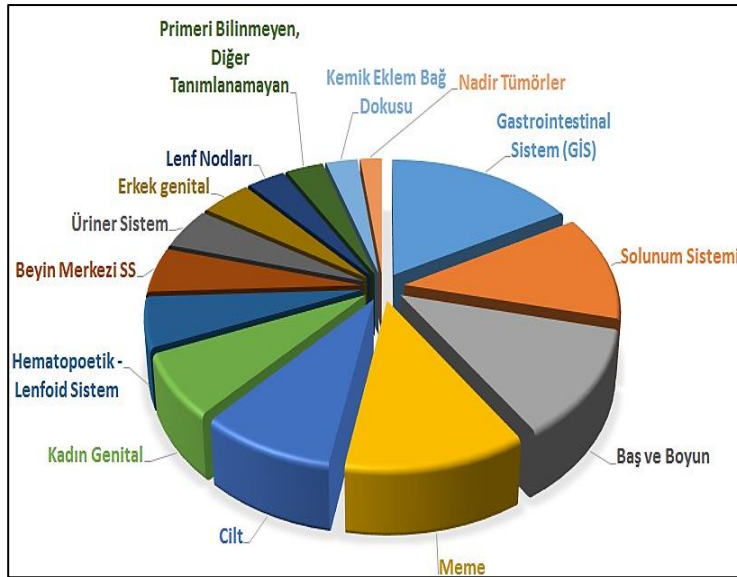
Bulgular

EÜKAM tarafından, 1992-2017 arası 25 yıl içinde EÜH'de 117.139 kanser verisi toplanmıştır. Toplanan bu verilerin içinde 19.542'si GİS kanseridir. EÜH Kanser Kayıt sisteminde GİS kanserleri tüm olgularda ilk sırada (%16,7) yer almaktadır (Ki-kare:61,189; $p < 0,0001$). Erkeklerde ikinci, kadınlarda üçüncü sırada GİS kanserleri görülmektedir (Tablo-1, Şekil-1). GİS kanserleri içinde en sık KRK görülmekte (%37,3), bunu mide (%21,6) ve pankreas (%12,8) kanseri izlemektedir (Tablo-2, Şekil-2).

Tablo-1. Ege Üniversitesi Hastanesinde sistemlere göre 1992-2017 kanser verileri.

Sistemlere Göre Dağılım	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
GİS*	11.923	19,4	7.619	13,7	19.542	16,7
Solunum Sistemi (Akciğer)	12.507	20,3	1.745	3,1	14.252	12,2
Baş ve Boyun	7.225	11,7	8.176	14,7	15.401	13,1
Meme	170	0,3	12.909	23,2	13.079	11,2
Cilt	5.608	9,1	4.293	7,7	9.901	8,5
Kadın Genital	-	-	8.332	15,0	8.332	7,1
Hematopoetik, RES	3.739	6,1	2.924	5,3	6.663	5,7
MSS	2.949	4,8	2.928	5,3	5.877	5,0
Üriner Sistem	4.744	7,7	1.288	2,3	6.032	5,1
Erkek Genital	5.634	9,2	-	-	5.634	4,8
Lenf Bezleri	2.298	3,7	1.623	2,9	3.921	3,3
Primeri Bilinmeyen Tümörler	2.083	3,4	1.432	2,6	3.515	3,0
Kemik-Eklemler	813	1,3	569	1,0	1.382	1,2
Bağ Dokusu	942	1,5	837	1,5	1.779	1,5
Nadir Tümörler	919	1	910	2	1.829	1,6
Toplam	61.554	100	55.585	100	117.139	100

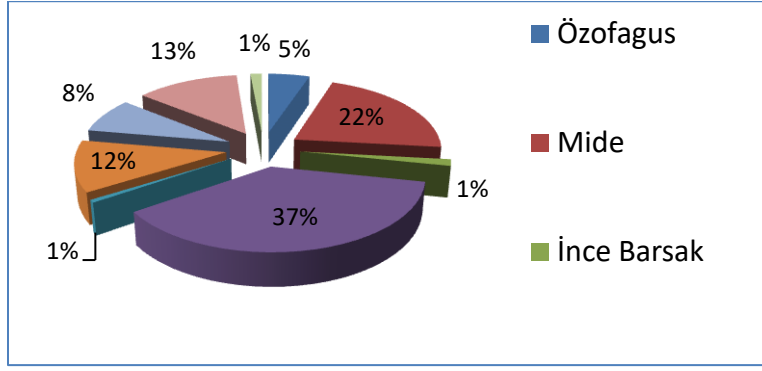
*ki-kare: 61,189; p<0,0001



Şekil-1. Ege Üniversitesi Hastanesi kanser verilerinde sistemlere göre dağılımı.

Tablo-2. GİS kanserlerinde yerleşim.

GİS Yerleşim	n	%
Kolorektal	7.285	37,3
Mide	4.212	21,6
Özofagus	1.009	5,2
İnce Barsak	287	1,5
Anal Kanal ve Anüs	126	,6
Karaciğer ve İntrahepatik Safra Kanalları	2.272	11,6
Safra kesesi ve Ekstrahepatik Safra Kanalları	1.569	8,0
Pankreas	2.507	12,8
Appendiks ve Diğer GİS	275	1,4
Toplam	19.542	100,0



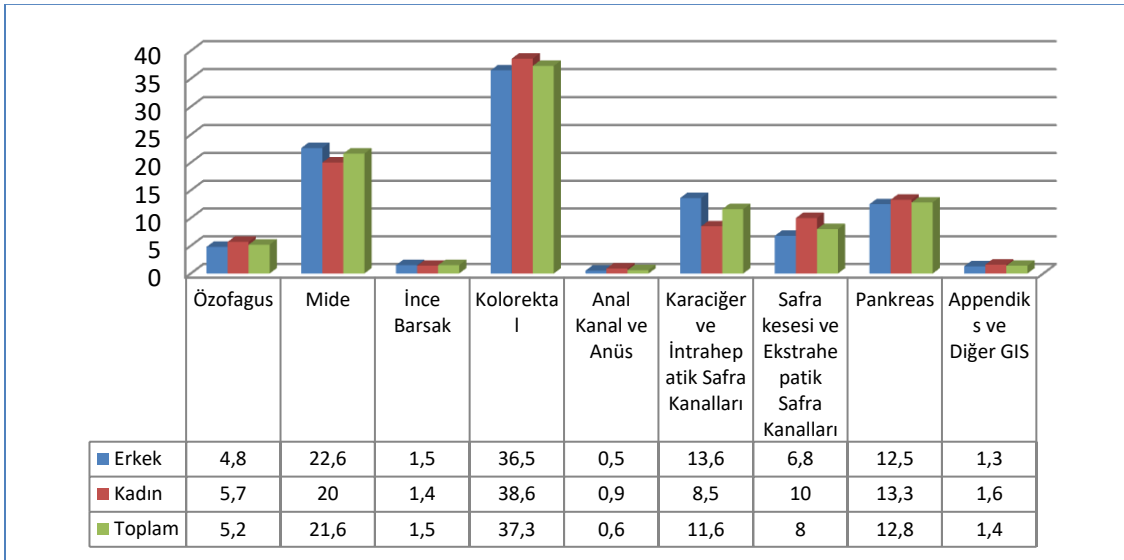
Şekil-2. GİS kanserlerinde yerleşim dağılımı.

Kolorektal kanserler kadınlarda (%38,6) erkeklerden (%36,5); mide kanserleri ise erkeklerde (%22,6) kadınlardan (%20) anlamlı yüksektir (Ki-kare:196,497; $p < 0,0001$) (Tablo-3, Şekil-3).

Tablo-3. Cinsiyetlere göre GİS kanserlerinin dağılımı.

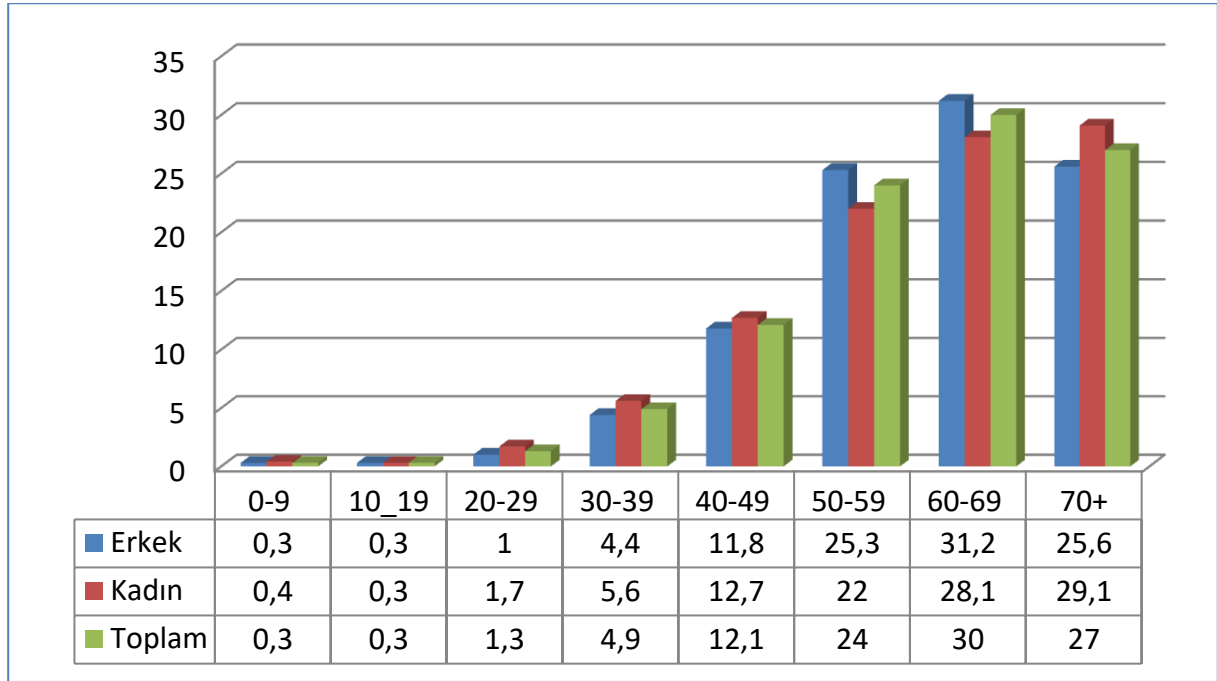
Yerleşim	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Ökofagus	573	4,8	436	5,7	1.009	5,2
Mide	2.692	22,6	1.520	20	4.212	21,6
İnce Barsak	178	1,5	109	1,4	287	1,5
Kolorektal	4.347	36,5	2.938	38,6	7.285	37,3
Anal Kanal ve Anüs	54	0,5	72	0,9	126	0,6
Karaciğer ve İHSY	1.627	13,6	645	8,5	2.272	11,6
Safra kesesi ve EHSY	808	6,8	761	10	1.569	8
Pankreas	1.493	12,5	1.014	13,3	2.507	12,8
Appendiks ve Diğer GİS	151	1,3	124	1,6	275	1,4
Toplam	11.923	100	7.619	100	19.542	100

İHSY: intrahepatik safra yolları, EHSY: ekstrahepatik safra yolları.



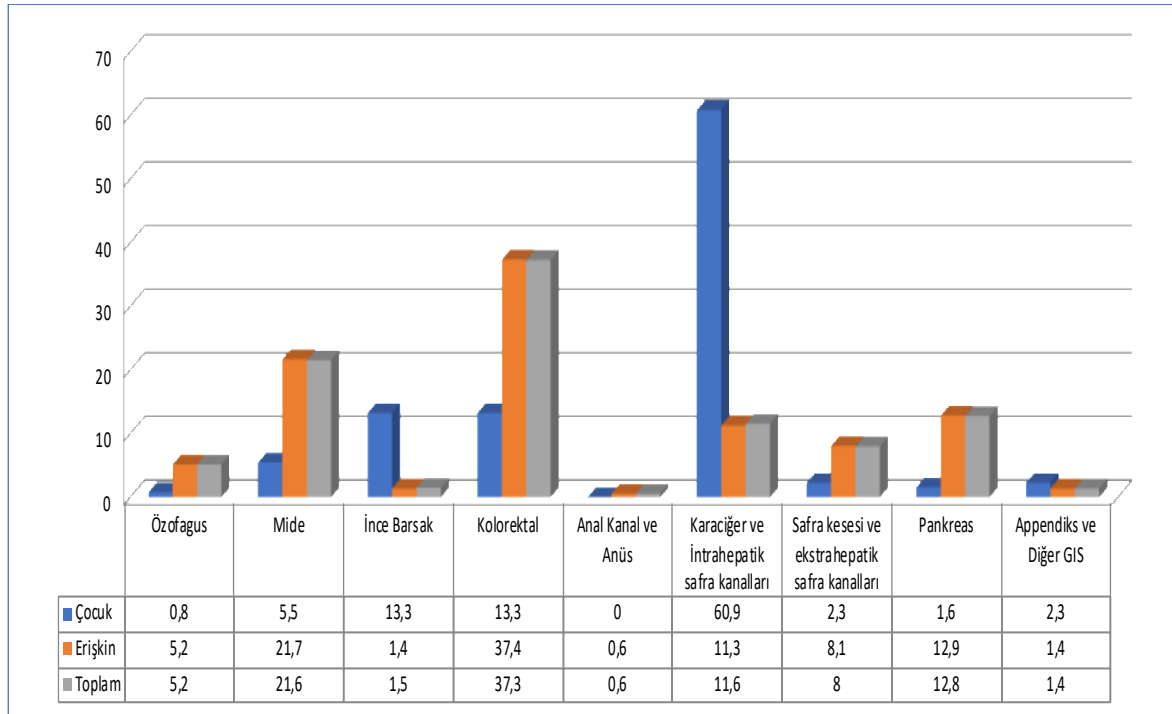
Şekil-3. Cinsiyetlere göre GİS kanserlerinin yüzde dağılımı.

Yerleşimlerin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımında GİS kanserleri erkeklerde 60-69 yaş grubunda (%31), kadınlarda ise 70 yaş üzeri grupta (%28,6) anlamlı yüksektir (Ki-kare:85,297; $p<0,0001$) (Şekil-4).



Şekil-4. GİS kanserlerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı.

Yirmi yaş ve üzeri erişkin ve çocukluk dönemi karşılaştırmasında çocuklarda en sık yerleşim karaciğer ve intrahepatik safra kanalları iken (%60,9), erişkinde kolorektal yerleşim ilk sıradadır (%37,4) (Ki-kare:320,871; $p<0,00019$) (Şekil-5).



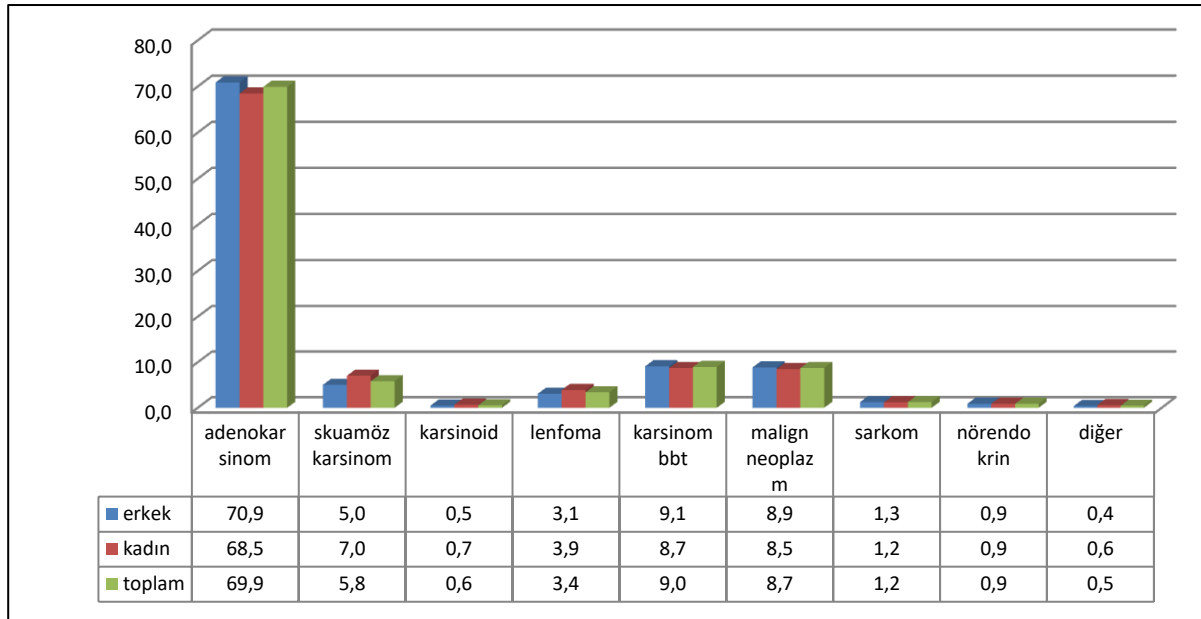
Şekil-5. GİS kanser yerleşimlerinin çocukluk (< 20 yaş) ve erişkin grupta yüzde dağılımları.

Histopatolojik açıdan en sık adenokanserler (%70) görülmektedir (Ki-kare=36,591; p<0,0001) (Tablo-4, Şekil-6).

Tablo-4. GİS kanserlerinin histopatolojik dağılımı.

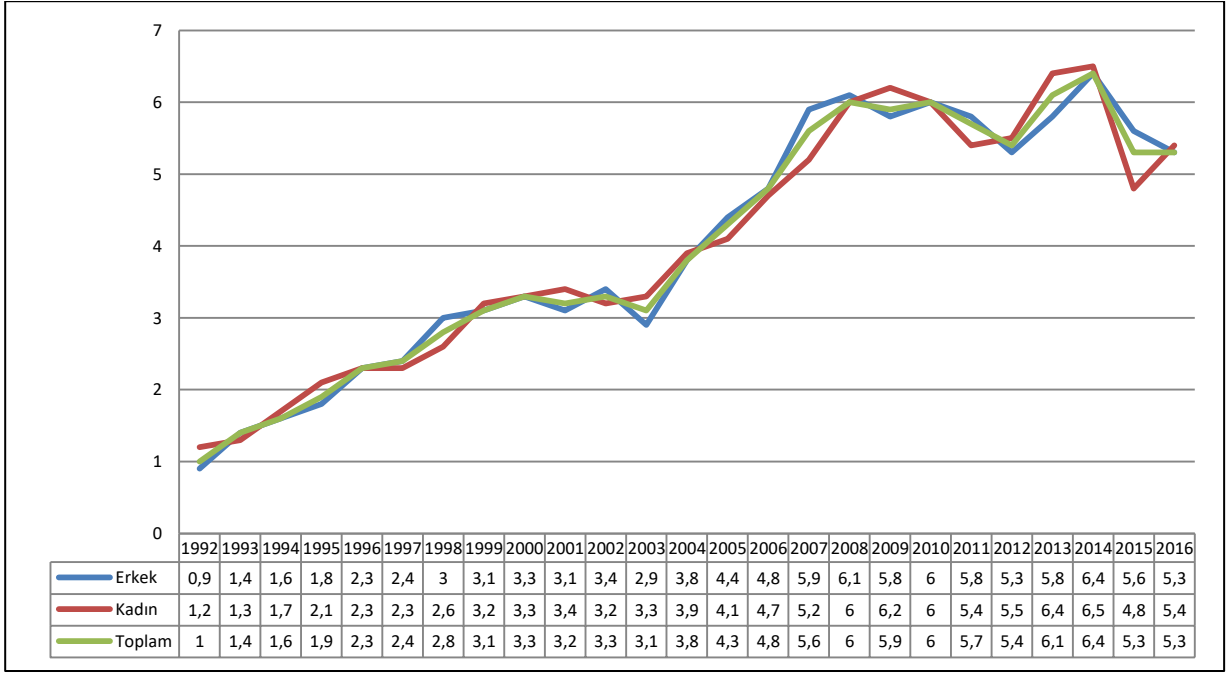
Histoloji	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Adenokarsinom	5.667	70,9	3.559	68,5	9.226	69,9
Skvamöz Karsinom	403	5,0	366	7,0	769	5,8
Karsinoid	38	0,5	36	0,7	74	0,6
Lenfoma	247	3,1	203	3,9	450	3,4
Karsinom BBT	729	9,1	454	8,7	1.183	9,0
Malign Neoplazm	709	8,9	441	8,5	1.150	8,7
Sarkom	100	1,3	63	1,2	163	1,2
Nörendokrin	71	0,9	47	0,9	118	0,9
Diğer	31	0,4	30	0,6	61	0,5
Toplam	7.995	100,0	5.199	100,0	13.194	100,0

BBT: Başka bir yerde tanımlanmamış.

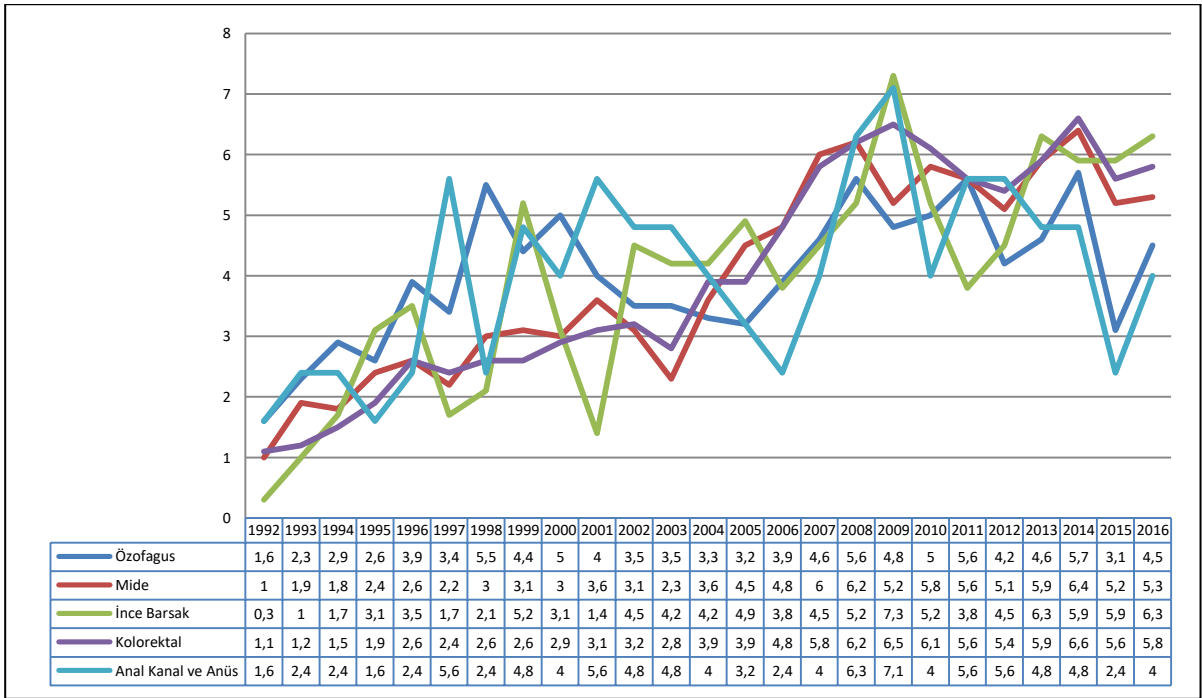


Şekil-6. GİS kanserlerinin cinsiyetlere göre histopatolojik dağılım yüzdesi.

GİS kanserlerinde cinsiyet ve yıllara göre sayıca doğrusal bir artış saptanmıştır (GLM: F=45,257; p<0,0001). Cinsiyetler arası fark anlamlı değildir (Şekil-7). Ayrıca yerleşimlerde yıllara göre artış eğilimi değerlendirildiğinde tüm yerleşimlerde doğrusal artış olduğu dikkati çekmektedir (GLM: F=45,218; p<0,0001) (Şekil-8).

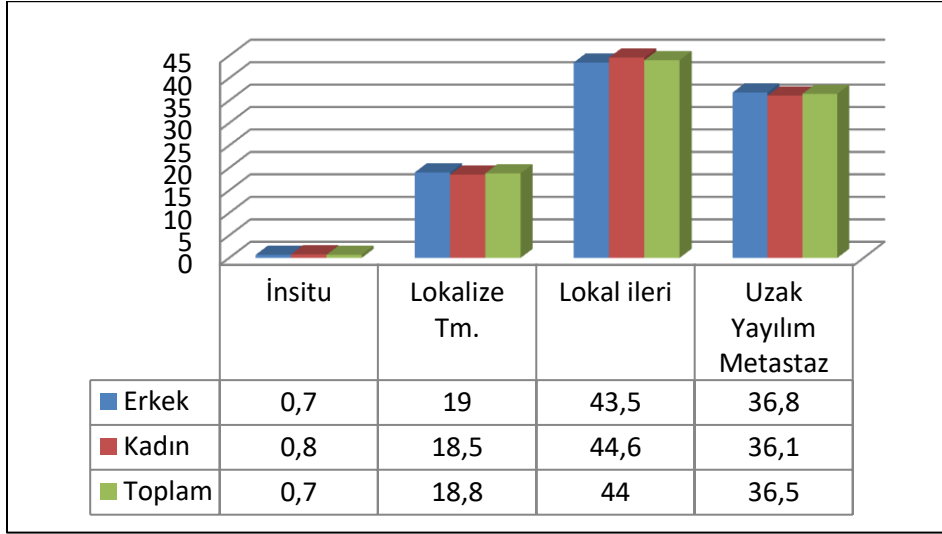


Şekil-7. GİS kanserlerinde cinsiyete ve yıllara göre artış eğilimi.



Şekil-8. GİS kanserlerinde yerleşime ve yıllara göre artış eğilimi.

Evrelendirme yapılan olguların daha çok lokal ileri evrelerde tanı aldığı görülmüştür. Evrelere ve cinsiyete göre dağılım Şekil-9'da görülmektedir.



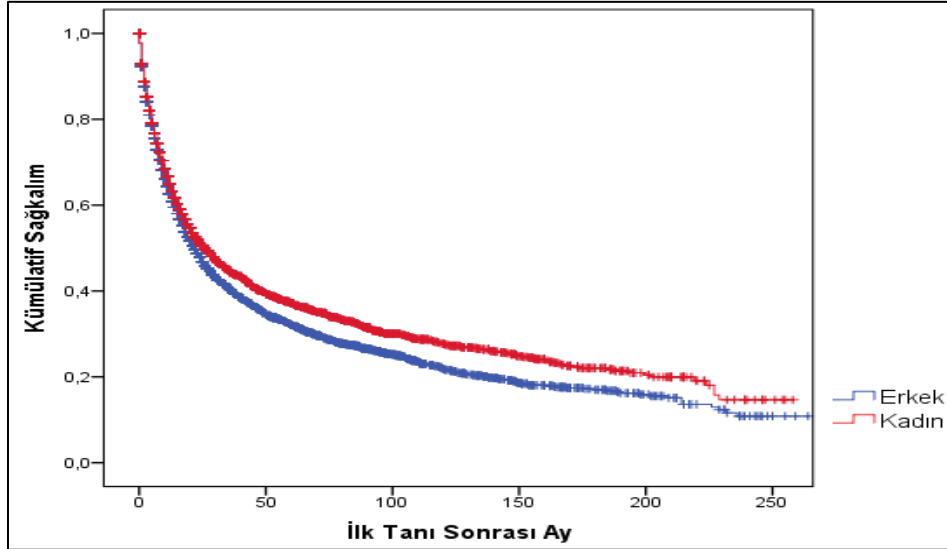
Şekil-9. GİS Kanserlerinde Evrelere ve Cinsiyete Göre Dağılım.

GİS kanserlerimizde ortalama sağ kalım 25 ay, beş ve 10 yıllık GSK oranları %33,6 ve %25,2'tir (Tablo-5, Şekil-10).

Tablo-5. GİS kanserlerinde sağ kalım.

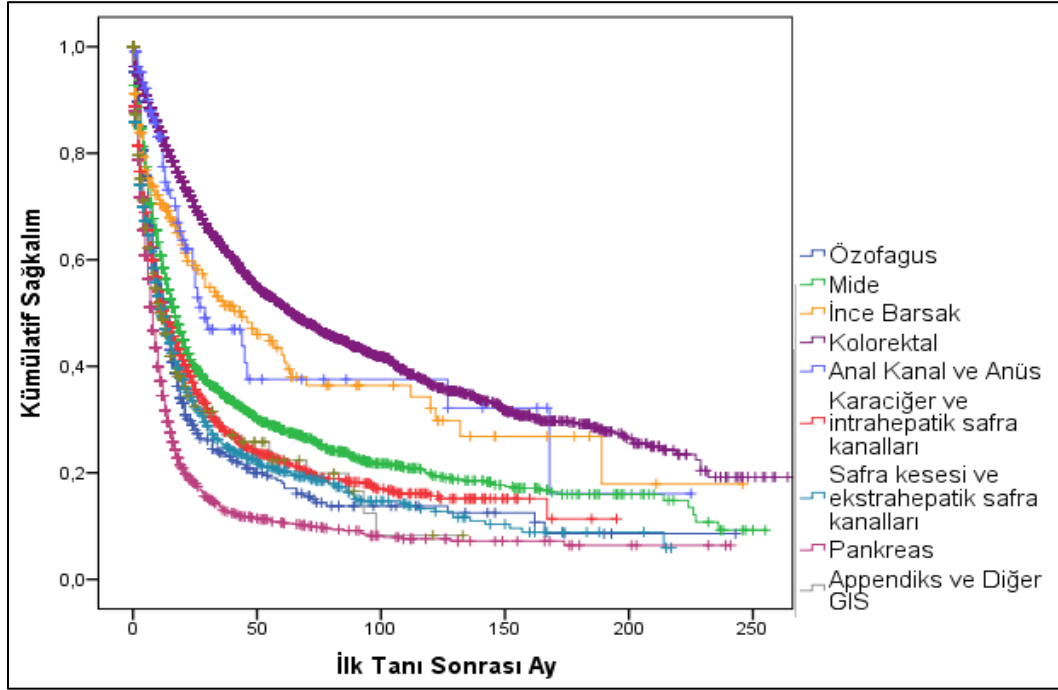
	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıllık sağ kalım	10 yıllık sağ kalım
GİS	13.780	9781	29,0	33,6	25,2

Cinsiyete göre sağ kalım eğrilerinde kadınlarda prognozun biraz daha iyi olduğu görülmüştür (Şekil-11).



Şekil-10. GİS kanserlerinde cinsiyetlere göre sağ kalım eğrileri.

Yerleşim yerlerine göre en iyi sağ kalım KRK'de (5 ve 10 yıllık GSK oranları sırasıyla %53 ve %40), en kötü sağ kalım pankreas kanserlerindedir (5 ve 10 yıllık GSK oranları sırasıyla %8,3 ve %6) (Şekil-11).



Şekil-11. GİS kanser yerleşimine göre sağ kalım eğrileri.

Tartışma

GLOBOCAN 2018 verilerine göre total kanser vakalarında birinci sırada %11,6 ile solunum sistemi kanserleri yer almaktadır (1). Bu kanser tüm kanser ölümlerinin %18,4'ünü oluşturur. Türkiye kanser istatistiklerinde erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş hızlar (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2009- 2013) 100.000 kişide 67,6 ile solunum sistemi birinci sırada, 55,6 ile GİS kanserleri ikinci sıradadır. Kadınlarda ise 100.000 kişide 45,9 ile meme kanseri, 31,4 ile GİS kanseri ikinci sıradadır (2). GİS kanserlerinde yerleşimlere göre erkeklerde mide, kadınlarda kolorektal kanserler ön plandadır (2). Bizim serimizde de erkeklerde mide kanseri, kadınlarda ise kolorektal kanserler daha fazladır. Her iki cinsiyeti ele alacak olursak içinde en sık görülen sistem kanserleri %16,7 ile GİS kanserleridir. Erkeklerde ikinci, kadınlarda üçüncü sırada GİS kanserleri görülürken, her iki cins bir arada değerlendirildiğinde GİS kanserleri birinci sıraya çıkmaktadır.

Avrupa çalışmasında erkeklerde mortalite oranında akciğer kanserini, GİS kanserleri içindeki kolorektal kanserler izlemektedir (3). Bizim çalışmamızda ise erkeklerde akciğer kanserini GİS kanserleri içinden mide kanseri izlemektedir. Avrupa çalışmasında kadınlarda kanser mortalitesinde %16,2 ile meme kanseri

birinci sıradadır. Bunu akciğer, KRK ve pankreas kanseri izlemektedir (3). Amerikan çalışmasında meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ancak mortalitede ABD'de akciğer kanseri birinci sıraya çıkmakta, bunu meme ve GİS kanserlerinden KRK izlemektedir (4). Bizim kadın kanserlerimizde ise ölüme en sık sebebiyet veren meme kanseri %18'lik bir yer kaplamakta, bunu hemopoetik maligniteler ve jinekolojik kanserler izlemekte, GİS kanserleri kadın kanser mortalitesinde ön sıralarda yer almamaktadır. Kadın olgularımızda, GİS kanserleri daha iyi prognoza sahiptir. Bunun nedeni kadın olguların rektal muayene ve invaziv endoskopik incelemeler gibi kontrol yöntemlerinden kaçınmayıp kontroller konusunda daha uyumlu olmalarıyla açıklayabiliriz. Yerleşim yerlerine göre en iyi sağ kalım kolorektal kanserlerde, en kötü sağ kalım pankreas kanserlerindedir. Amerika'da tüm evreler için KRK'de beş yıllık GSK %64 iken (5), bu oran erken evrede %90'lardadır. Avrupa'da beş yıllık GSK %57 iken (6), Asya ülkelerinde %31-62 arası değişmektedir (7, 8). Bizim serimizde 5 yıllık GSK oranı %53, erken evrelerde ise %77,4 bulunmuştur. Pankreas kanserlerinde ise beş yıllık GSK erkeklerde %11,3'e, kadınlarda %15,4'e düşmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak 25 yıllık EÜKAM veri tabanında GİS kanserleri sıklık açısından tüm sistemler arasında birinci sırada yer almıştır. GİS kanserleri içinde en sık KRK ve takiben mide kanserleri izlenmektedir ve yıllara göre doğrusal bir artış göstermektedir. GİS kanserlerinde ortalama sağ kalım 25 ay, 5 ve 10 yıllık GSK oranları sırasıyla %33,6 ve %25,2 saptanmıştır.

Katkıda bulunanlar: Bu çalışmada kullanılan verilerde, derginin bu sayısının önsözünde “Teşekkür Listesinde” belirtilen tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinin katkıları olmuştur.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I and et al: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
2. Gültekin M, Boztaş G; Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Daire Başkanlığı, 2016.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, et al: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *2013 Apr; 49(6):1374-403.*
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A.CA. *Cancer Statistics, 2018. CA CANCER J CLIN* 2018; 68: 7–30.
5. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2019.* Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2019.
6. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23–34.
7. Yeole BB, Sunny L, Swaminathan R, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Population-based survival from colorectal cancer in Mumbai, (Bombay) India. *Eur J Cancer.* 2001Jul; 37 (11): 1402-8.
8. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg.* 1999 Jul; 23 (7): 721-6

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi veri tabanındaki kolorektal kanserli olguların epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiologic and survival characteristics of patients with colorectal cancer in Ege University medical faculty database

Nalan Gülşen Ünal¹ Gizem Coşgun² Mustafa Korkut³ Ahmet Ömer Özütmez¹
Başak Doğanavşargil^{4,5} Burcu Çakar⁶ Serdar Özkök² Deniz Yalman²
Fatma Sert² Murat Sezak⁴ Tayfun Yoldaş³ Cemil Çalışkan³
Erhan Akgün³ Halit Osmanoğlu³ Ayfer Haydaroğlu²

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Kolorektal kanser (KRK) epidemiyolojisi ve genel sağ kalım (GSK) özelliklerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Uygulama ve Araştırma Merkezine (EÜKAM) 1992-2017 yıllarında kayıtlı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi kanser verileri retrospektif olarak taranmıştır. CANREG özel bilgisayar programına kayıtlı veriler, WHO ve SEER sistemlerinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan-Meier sağ kalım analizleri kullanılmıştır. Yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Bulgular: Toplam 117.139 kanser olgusunun 7.285'i (%6,2) KRK'dir. KRK sıklığı, tüm olgular içinde yedinci sırada saptanmıştır. Olguların 4.330'u (%59) erkektir. Rektum yerleşimi, %38,4 olguda saptanmış olup, en sık lokalizasyondur. KRK yaşla artmaktadır; 60 yaş ve üzerinde her iki cinsiyette de anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,022$); cinsiyetler arası fark anlamlı değildir ($p=0,299$). KRK'de yıllara göre doğrusal artış toplamda anlamlıdır (GLM: $F=12,349$; $p<0,0001$). Olguların %86'sı adenokarsinomdur, %54,2'si lokal ileri evrede tanı almıştır. Lokal ileri evrede beş yıllık GSK %66,4 iken, uzak metastaz varlığında %15,8'e düşmektedir ($p<0,0001$). Medyan sağ kalım 69 ay, beş ve 10 yıllık GSK oranları sırasıyla %53 ve %40'tır. On yıllık GSK oranı kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Yetmiş yaş ve üstü, beş ve 10 yıllık GSK oranları istatistiksel olarak anlamlı düşüktür, 20-29 yaş olgularda GSK, 70 yaş ve üstü dikkate alınmazsa anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,0001$).

Sonuç: Hastanemizde yıllara göre KRK'de artış vardır, tanı genellikle lokal ileri evrede konulmuştur. En sık görülme yaşı olan 60-69 yaş grubunda beş yıllık GSK %54,5'dir. On yıllık GSK kadınlarda %43,3 olup erkeklerden daha yüksektir. Prognozda histoloji ve evre en belirleyici parametrelerdir.

Anahtar Sözcükler: Kolorektal kanser, epidemiyoloji, mortalite, sağ kalım.

Abstract

Aim: The aim of this study was to determine epidemiological and overall survival (OS) characteristics of colorectal cancer (CRC) patients.

Yazışma Adresi: Nalan Gülşen ÜNAL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: drnalanunal@gmail.com

Materials and Methods: Data of Ege University Cancer Control and Research Center between 1992-2017 were screened retrospectively. Data recorded in CANREG program were grouped and analyzed in WHO and SEER systems. Chi-square test, General Linear Model (GLM) and Kaplan-Meier survival analysis were used for statistical analysis.

Results: Number of CRC cases were 7285 (6.2%) among 117139 cancer cases. CRC ranked 7th among all the cancer types. Of the CRC patients, 4330 (59%) were male. The most common localization was rectum (38.4%). CRC increases with age. A significant increase was found at the age of 60 years and older ($p=0.022$) among both genders, but the difference between genders was not significant ($p=0.299$). Linear increase over the years was significant in total (GLM: $F=12,349$; $p<0.0001$). Adenocarcinoma (86%) was the most common histologic type, 54.2% of patients were diagnosed at locally advanced stage. The 5-year OS rate was 66.4% in locally advanced cancer and 15.8% in case of distant metastasis ($p<0.0001$). Median survival was 69 months, 5 and 10-year OS rates were 53% and 40% respectively. Ten-year OS was significantly higher in women. Five and 10-year OS rates were significantly lower in ≥ 70 -year-old age group, and subsequently in the 20-29 years age group if ≥ 70 -year-old age group was not taken into account ($p<0.0001$).

Conclusion: There is an increase in CRC over the years, and generally the patients were diagnosed in locally advanced stages. The 5-year OS rate was 54.5% in the 60-69 age group which accounts for the most common age group, Ten-year OS rate was 43.3% in women which was higher than in men. Histology and stage were the most important prognostic parameters in prognosis.

Keywords: Colorectal cancer, epidemiology, mortality, overall survival.

Giriş

Kolorektal kanserler (KRK), tüm dünyada morbidite ve mortaliteye sebep olan kanser türleridir. İnsidans ve mortalite oranları tüm dünyada değişkenlik göstermektedir. Küresel olarak, Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN 2018 verilerine göre, KRK insidans bakımından üçüncü, mortalite açısından ikinci sırada yer almaktadır (1). 2018'de yaklaşık 1,8 milyon yeni vaka ve 881.000 ölüm tahmin edilmiştir (1). Avrupa'da (örneğin; Macaristan, Slovenya, Slovakya, Hollanda ve Norveç), Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Doğu Asya'da (özellikle Japonya, Kore, Singapur) insidans yüksek iken, gelişmekte olan ülkelerde özellikle Afrika ve Asya'da düşük oranlar bildirilmiştir (1). KRK insidansındaki farklılıkların genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (2). Batı tarzı beslenme, işlenmiş et, alkollü içecekler, obezite, erkek cinsiyet artmış KRK riskiyle ilişkili bulunmuştur. Ancak, KRK gelişiminde en önemli risk faktörleri yaş ve genetikdir (3). Kırk yaş altı sporadik KRK nadirken, 40-50 yaş sonra insidansı artmaya başlamaktadır. KRK prognozu, evre ile ilişkilidir. Hastaların sadece %40'ında erken evrede tanı konmaktadır. Tüm dünyada ve ülkemizde risk faktörleri göz önüne alınarak geliştirilen KRK tarama stratejileri ile tümörün erken evrede saptanması ve kansere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması hedeflenmiştir.

Bu makalede Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1992-2017 yılları arasında kayıtlı 7.285 KRK olgusunun epidemiyolojik ve genel sağ kalım özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Uygulama ve Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 yılları arasında toplanan KRK verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiştir. Bu veriler WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) sistemleri temelinde evrelenip gruplanarak analizler yapılmıştır. Olgular, gastroenteroloji kliniğinde veya dışarıda tanı alıp, tedavileri hastanemizde yapılan KRK olgularıdır. Histolojik sınıflama WHO/IARC tümör sınıflamalarına göre verilmiştir (4). Seri içerisinde daha az oranda nöroendokrin tümör (%0,7), lenfoma (%0,5), malign melanom (%0,3) ve mezenkimal tümör (%0,3) tanısı alan olgular mevcuttur. Ancak baskın tümör grubunun karsinom grubu olgular (büyük oranda da adenokarsinom) olması ve nonepitelyal tümör grubunun istatistik farklılık yaratmaması nedeniyle tüm seri "Kolorektal kanserler (KRK)" başlığı altında incelenmiştir.

Evrelemede SEER ve TNM/WHO tümör sınıflamaları dikkate alınmıştır (4). Buna göre;

Evre 0: T=İnsitu N=0 M=0
Evre I (Lokal): T=T1-T2, N=0, M=0
Evre II (Lokal ileri): T=T3-T4, N=0, M=0
Evre III (Lokal ileri): T=Herhangi bir T, N=N1-N2, M=0
Evre IV (Metastatik): T= Herhangi bir T, N=Herhangi bir N, M=1 (TxNxM1 grup dahil)
olarak gruplanmıştır.

İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier sağ kalım analizinde LogRank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:21.08.2019, Karar numarası: 19-8.1T).

Bulgular

EÜKAM'a kayıtlı toplam 117.139 kanser olgusundan 7.285'i (%6,2) KRK'dir. Tüm kanserler içinde sıklık sırasına göre yedinci sırada yer almıştır. Cinsiyete göre bakıldığında, KRK erkeklerde yedinci ve kadınlarda altıncı en sık görülen tümördür. KRK olgularının 4.330'u

(%59,4) erkek, 2.955'i (%40,6) kadın olup cinsiyetler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (ki-kare=30,532; $p < 0,001$). En sık yerleşim yerleri, cinsiyet farkı saptanmaksızın, sırasıyla rektum (n=2,794, %38,4), sigmoid kolon (n=1.185, %16,3) ve çekumdur (n=490, %6,7) (Tablo-1). Cinsiyetler arasında KRK yerleşim yerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tüm yaş grupları içerisinde KRK yaş arttıkça artmaktadır. KRK'de cinsiyetlere göre yaş grupları incelendiğinde 60 yaş ve üzerinde her iki cinsiyette de anlamlı artış mevcuttur ($p = 0,022$). Cinsiyetler arası fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,299$) (Şekil-1).

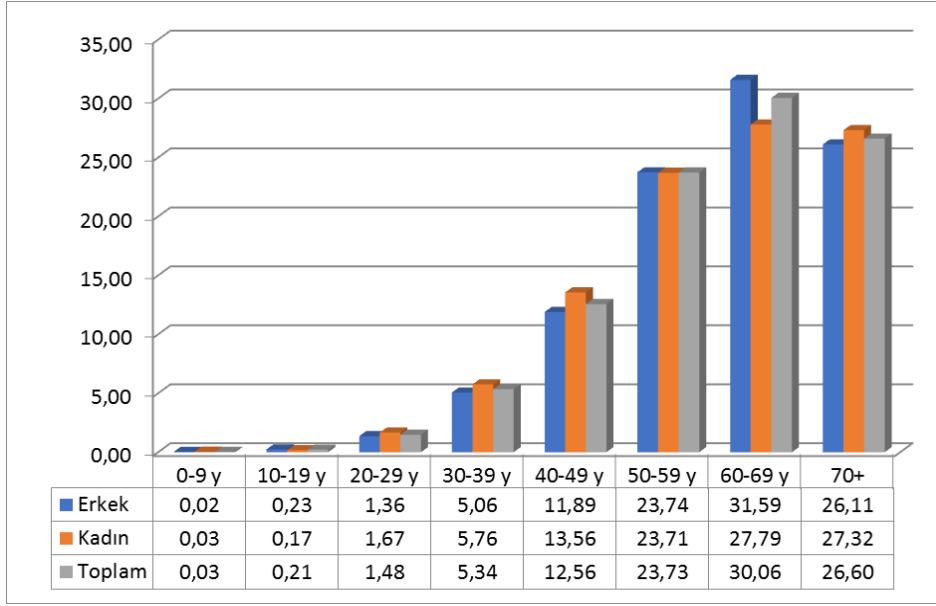
Son 25 yılda hastanemizde KRK'de artış izlenmiştir. Yıllara göre doğrusal artış toplamda anlamlıdır (GLM: $F = 12,349$; $p < 0,0001$). Cinsiyetler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,299$) (Şekil-2).

Kolorektal yerleşimli tümörlerin histolojik dağılımına bakıldığında olguların 6.297'si (%86) adenokarsinom histolojisindedir. Kolorektal tümör histolojisinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,350$) (Tablo-2). Adenokarsinomlar içerisinde 66 (%1) olguda taşlı yüzük hücreli tip, 619 (%9,7) olguda müsinoz adenokarsinom izlenmiştir.

Tablo-1. Kolorektal kanserlerin kolon segmentlerinde cinsiyetlere göre dağılımı.

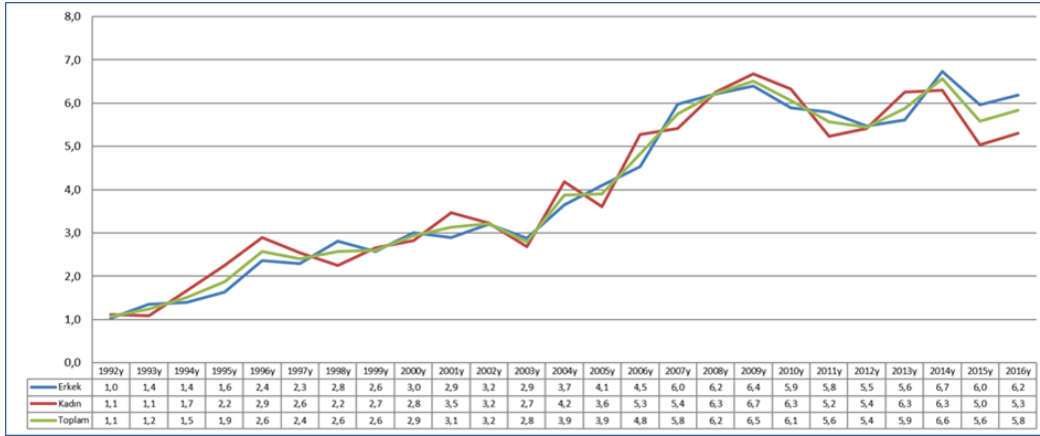
Yerleşim Yeri	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çekum	280	6,5	210	7,1	490	6,7
Appendiks	25	0,6	34	1,2	59	0,8
Çıkan kolon	197	4,5	176	6,0	373	5,1
Hepatik fleksura	95	2,2	67	2,3	162	2,2
Transvers kolon	114	2,6	84	2,8	198	2,7
Splenik fleksura	95	2,2	43	1,5	138	1,9
İnen kolon	153	3,5	130	4,4	283	3,9
Sigmoid kolon	701	16,2	484	16,4	1185	16,3
Rektosigmoid bileşke	238	5,5	129	4,4	367	5,0
Rektum	1674	38,7	1120	37,9	2794	38,4
Aşan lezyon*	39	0,9	22	0,7	61	0,8
Kolon, BBT	719	16,6	456	15,4	1175	16,1
Toplam	4.330	100,0	2.955	100,0	7.285	100,0

Ki-kare=30,532 $P < 0,001$. *Segmentlerin kesişim yerlerinde bulunan lezyonlar. BBT: Başka bir şekilde tanımlanmayan.



y: yaş, *Ki-kare:16,314 p=0,022

Şekil-1. Yaş gruplarına göre kolorektal kanserlerin oransal dağılımı.



y: yıl. GLM: F=12,349; p<0,0001.

Şekil-2. Kolorektal kanser olgularının yıllara göre sayısal artış çizelgesi.

Tablo-2. Kolorektal tümör histolojilerinin dağılımı.

Histolojik tip	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Adenokarsinom	3749	86,6	2548	86,2	6297	86,4
Malign neoplazm, BBT	336	7,8	217	7,3	553	7,6
Karsinom, BBT	150	3,5	123	4,2	273	3,7
Nöroendokrin tümör*	33	0,8	19	0,6	52	0,7
Lenfoma	24	0,6	11	0,4	35	0,5
Skvamöz hücreli karsinom	10	0,2	21	0,7	31	0,4
Malign melanom	15	0,3	9	0,3	24	0,3
Sarkom**	13	0,3	7	0,2	20	0,3
Toplam	4.330	100,0	2.955	100,0	7.285	100,0

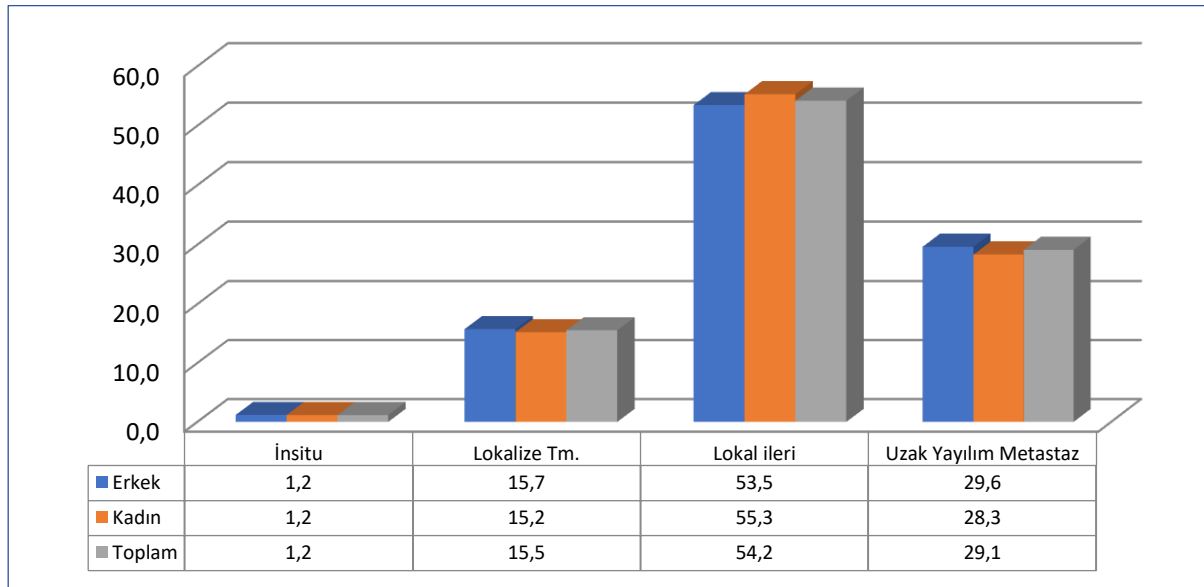
Ki-kare=14,121 P=0,49. ki-kare=14,121 p=0,49. *WHO-2010⁴ sınıflamasına göre Nöroendokrin tümör, Evre I-II ve III'e karşılık gelen tümörler, **yüksek riskli gastrointestinal stromal tümörler bu grup altında değerlendirilmiştir. BBT: Başka bir şekilde tanımlanmayan.

Hastaların yarısından çoğunun (%54,2) lokal ileri evrede tanı aldığı görülmüştür. Evre açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,585). Lokalize tümörler içerisinde 67 (%1,2) olgu karsinoma insitu olarak tanı almıştır. (Tablo-3, Şekil-3).

Tablo-3. Kolorektal kanserlerin cinsiyet ve evrelere göre dağılımı.

Evre	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Lokalize Tümör	583 (16,9)	384 (16,4)	967 (16,7)
Lokal ileri evre	1.843 (53,5)	1.296 (55,3)	3.139 (54,2)
Uzak Yayılım Metastaz	1.022 (29,6)	664 (28,3)	1.686 (29,1)
Toplam	.3448 (100)	2.344 (100)	5.792 (100)

ki-kare: sig f: 1,938 p=0,585.



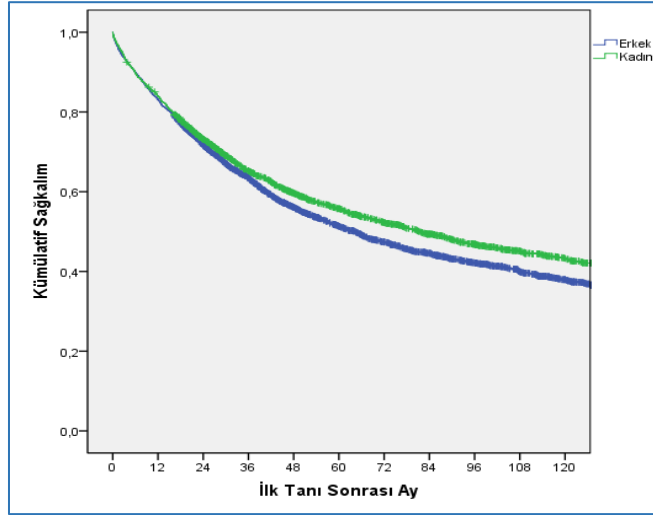
Şekil-3. Kolorektal kanserlerin cinsiyet ve evrelere göre dağılımı.

Olgularımızın ortalama sağ kalımı 69 ay, 5 ve 10 yıllık GSK oranları sırasıyla %53 ve %40'tır (Tablo-4, Şekil-4). Cinsiyetlere göre beş ve 10 yıllık GSK oranları erkeklerde sırasıyla %51,2 ve %37,8 kadınlarda ise sırasıyla %55,6 ve %43,3 saptanmıştır. Beş yıllık GSK'da cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmazken, 10 yıllık GSK kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo-4).

Tablo-4. Kolorektal kanserlerde cinsiyetlere göre beş ve 10 yıllık sağ kalım dağılımı.

Cinsiyet	n	Ölüm (n)	Yaşayan (%)	5 yıllık sağ kalım (%)	10 yıllık sağ kalım (%)
Erkek	3.319	1.876	43,5	51,2	37,8
Kadın	2.214	1.167	47,3	55,6	43,3
Toplam	5.533	3.043	45,0	53	40

Yaş gruplarına göre beş ve 10 yıllık sağ kalım analizinde; en düşük GSK oranı 70 yaş ve üzeri grupta saptanmıştır. Yetmiş yaş ve üstü grup dikkate alınmazsa, 20-29 yaş grubunda da beş ve 10 yıllık GSK, istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,0001). Yaş gruplarına göre 5-10 yıllık GSK dağılımı Tablo-5'te, kümülatif sağ kalım analizleri Şekil-5'te gösterilmiştir.

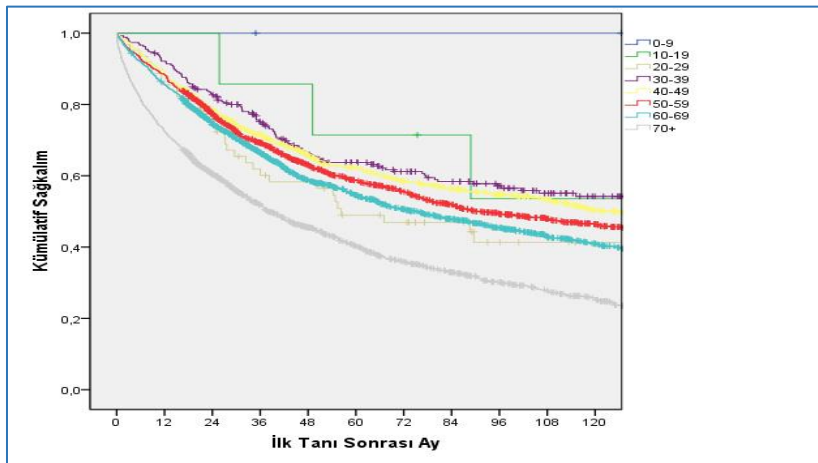


Şekil-4. Kolorektal kanserlerde cinsiyetlere göre beş ve 10 yıllık sağ kalım eğrisi.

Tablo-5. Kolorektal kanserlerde yaş gruplarına göre beş ve 10 yıllık sağ kalım dağılımı ve oranları.

Yaş Grubu	n	Ölüm (n)	Yaşayan (%)	5 yıllık Sağ kalım (%)	10 yıllık Sağ kalım (%)
0-9 y	1	0	100,0	100,0	100,0
10-19 y	7	3	57,1	71,4	53,5
20-29 y	62	34	45,2	48,8	41,3
30-39 y	267	119	55,4	61,1	54,2
40-49 y	675	309	54,2	62,2	50,2
50-59 y	1.365	662	51,5	58,6	46,1
60-69 y	1.659	868	47,7	54,5	41,0
70y üzeri	1.496	1.048	29,9	40,2	25,8

Wilcoxon (Gehan)=238.262, p<0,0001



Şekil-5. Kolorektal kanserlerde yaş gruplarına göre Kaplan-Meier kümülatif sağ kalım grafiği.

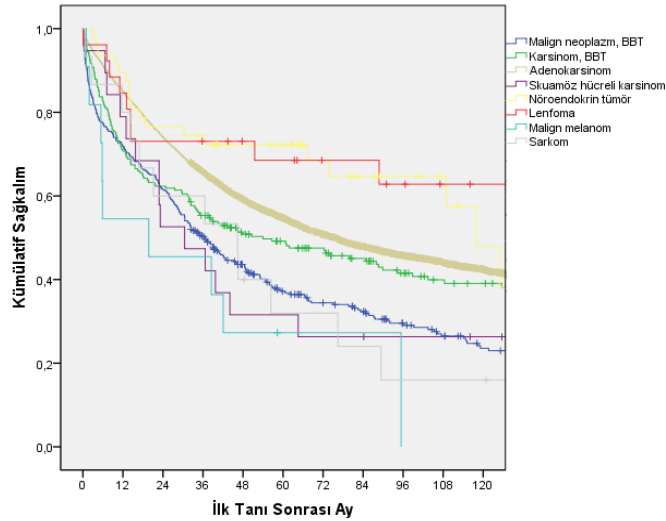
Olgularımızda, sağ kalım ve histolojik tip arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Malign melanom, skuamöz hücreli karsinom, sarkom ve “indiferan” malign neoplazmlarda (Malign neoplazm, başka bir şekilde tanımlanamayan) sağ kalım daha kötüdür. Lokal ileri evre kanserde beş yıllık sağ kalım %66,4 iken uzak metastaz varlığında %15,8’e düşmektedir ($p<0,0001$) (Tablo-6, Şekil-6).

Tablo-6. Kolorektal kanserlerde histolojik tanıya göre sağ kalım dağılımı.

Histoloji	n	Ölüm	Yaşayan	5 yıllık sağ kalım	10 yıl sağ kalım
		n	(%)	%	%
Adenokarsinom	4.843	2.707	44,1	54,7	42,5
Malign neoplazm, BBT	346	257	25,7	37,0	23,6
Karsinom, BBT	215	134	37,7	49,2	39,1
Nöroendokrin tümör*	47	18	61,7	72,1	48,5
Lenfoma	26	9	65,4	68,5	62,6
Skvamöz hücreli karsinom	19	15	21,1	31,6	26,3
Malign melanom	11	9	20,0	27,3	-
Sarkom	15	12	20,0	32,7	16,4

Wilcoxon (Gehan)=78,317 p<0,001

BBT: Başka bir şekilde tanımlanmayan. *WHO-2010'a göre Nöroendokrin tümör, Evre I, II ve III'e karşılık gelen tümörler (Evre III= Nöroendokrin karsinom).



Şekil-6. Kolorektal kanserlerde histolojik tanıya göre sağ kalım eğrileri.

Sağ kolon ve sol kolon yerleşimli tümörlerde sağ kalım açısından fark saptanmamıştır (p=0,180) (Tablo-7, Şekil-7).

Tablo-7. Kolorektal kanserlerde lateralite ve sağ kalım özellikleri.

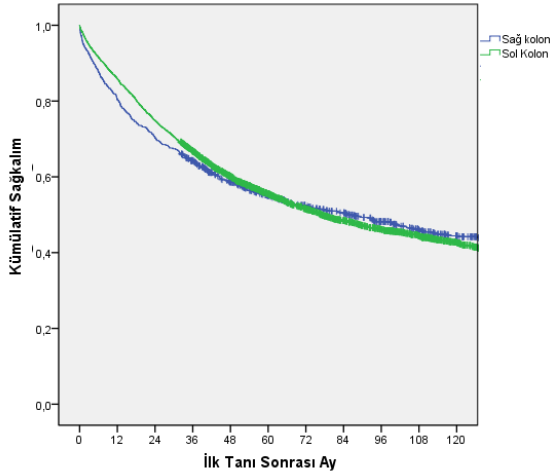
Kolorektal tümör yerleşim	n	Ölüm n	Yaşayan	5 yıllık sağ kalım	10 yıl sağ kalım
			(%)	%	%
Sağ kolon	972	518	46,7	55,0	44,4
Sol Kolon	3.602	2.016	44,0	55,4	42,7

Wilcoxon (Gehan)=1,800 p=0,180

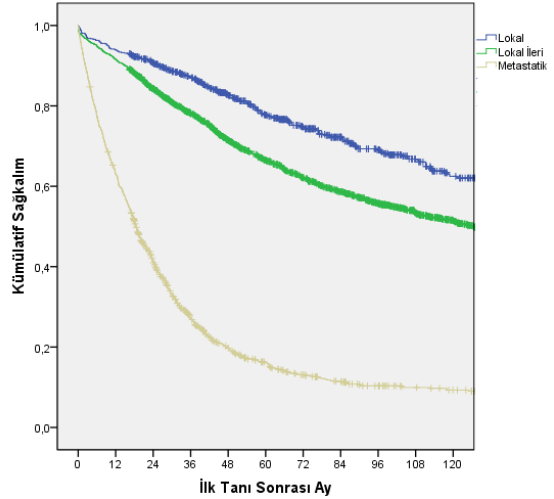
Tablo-8. Kolorektal kanserde evreye göre sağ kalım oranları.

Evre	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 Yıllık Sağ kalım	10 Yıllık Sağ kalım
Lokal	786	229	70,9	77,7	62,4
Lokal İleri	2.374	1.041	56,1	66,4	51,5
Metastatik	1.344	1.136	15,5	16,0	9,2
Toplam	4.504	2.406	46,6	-	-

Wilcoxon (Gehan)=1247,77 p<0,0001



Şekil-7. Kolorektal kanserlerde lateralite ve sağ kalım grafiği.



Şekil-8. Kolorektal kanserde evreye göre sağ kalım Eğrileri.

KRK evrelerine göre GSK özellikleri Tablo-8 ve Şekil-8'de gösterilmiştir. Kümülatif sağ kalımda lokal evreyle, lokal ileri evre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$). Lokal ileri evre ile metastatik evre arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=,000$). Evrelere göre sağ kalım oranları Tablo-8'de, sağ kalım eğrileri Şekil-8'de gösterilmiştir.

Tedavi verileri bulunan 5.842 hastanın, 545'nin (%9,3) tedavi almadığı, 413'ünün (%7) sadece kemoterapi, 57'sinin (%) sadece radyoterapi, 81'inin (%1,4) kemoterapi ve radyoterapi kombine tedavi, 2.441'inin (%41,8) sadece cerrahi tedavi, 1.443'ünün (%24,7) kemoterapi ve cerrahi kombine tedavi, 318'inin (%5,4) cerrahi ve radyoterapi kombine tedavi ve 534'ünün (%9,1) ise cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombine tedavi aldıkları görülmüştür. Tüm serimizde tedavi verisi bulunan 5,842 hastanın, evrelere göre tedavi dağılımları Tablo-9'de gösterilmiştir.

Tablo-9. Kolorektal kanser hastalarının evrelere göre tedavi dağılımları.

Evre	Yapılmadı		Kt		Rt		RT+kt		cerrahi		ct+kt		ct+rt		ct+rt+kt		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
İnsutu	25	4,6	1	0,2	1	1,8	0	0,0	37	1,5	2	0,1	0	0,0	1	0,2	67	1,1
Lokalize	93	17,1	14	3,4	16	28,1	6	7,4	581	23,8	92	6,4	58	18,2	52	9,7	915	15,7
Lokal İleri	88	16,1	23	5,6	23	40,4	32	39,5	1470	60,2	870	60,3	231	72,6	416	77,9	3159	54,1
Metastatik	339	62,2	375	90,8	17	29,8	43	53,1	353	14,5	479	33,2	29	9,1	65	12,2	1701	29,1
Toplam	545	100,0	413	100,0	57	100,0	81	100,0	2441	100,0	1443	100,0	318	100,0	534	100,0	5842	100,0

Kt: kemoterapi, Rt: radyoterapi, ct: cerrahi tedavi.

Tartışma

Ege Üniversitesi Hastanesine kayıtlı olgular arasında 25 yıllık bir dönemi içeren 117.139 olguluk serimizden 7.285'inin (%6,2) KRK olduğu saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün, Dünya kanser istatistiklerinin yayınlandığı GLOBOCAN 2018 raporunda KRK insidansının tüm kanserler içinde sıklık olarak üçüncü, mortalite açısından ikinci sırada yer aldığı belirtilmiştir (1). Bu rapor sonuçlarına göre KRK her 10 kanser vakasından

birinden sorumludur (1). Bu istatistiklere göre, Türkiye, KRK insidansı ve mortalitesi yüksek olan bölgeler arasındadır (1). Türkiye genelinde Sağlık Bakanlığı 2010 verilerine göre, KRK kadın ve erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır (1). Bizim serimizde KRK sıklığı, tüm kanserler içinde yedinci sıradadır, cinsiyete göre KRK sıklığı, erkeklerde yedinci, kadınlarda altıncı sırada yer almış olup KRK sıklığının Türkiye verilerine göre daha alt sıralarda yer aldığı görülmüştür. Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda Akdeniz tipi

beslenme alışkanlığının KRK riskini azalttığı bildirilmiştir (6, 7). Ege bölgesinde Akdeniz tipi beslenme alışkanlığı yaygındır. Serimizde KRK'in yedinci sırada yer almasında beslenme alışkanlığının rol oynayabileceği düşünülmüştür. Her ne kadar uzun bir süre içinde kaydedilen, olgu sayısı yüksek bir seri olsa da tek merkez deneyimi olduğu ve tüm Ege bölgesini yansıtamayacağı dikkate alınmalıdır.

Olgularımızın %59,4'ü erkek, %40,6'sı kadındır. Daha önce yapılan çalışmalarda da serimizle benzer şekilde KRK sıklığının erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (8-10). Bu durum biyolojik ve cinsiyete bağlı davranışlarla ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde KRK kanser riskini artıran davranışlar yani kırmızı ve işlenmiş et tüketimi, sigara ve alkol kullanımı, visceral yağlanma kadınlara göre daha fazladır (3).

Bu çalışmada, yaş grupları incelendiğinde KRK sıklığının yaşla arttığı görülmüştür. Cinsiyetlere göre yaş grupları incelendiğinde, 60 yaş ve üzerinde KRK görülme sıklığı artmaktadır ve bu artış her iki cinsiyette de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,022). Cinsiyetler arası fark saptanmamıştır (p=0,299). KRK gelişiminde, adenom-kanser sekansının 10 yıla yayıldığı bilinmektedir. Pek çok kılavuz tarafından ortalama riskli bireylerde taramaya başlama yaşı 50 yaş kabul edilmektedir (11). Bizim serimizde de 60 yaşla birlikte KRK sıklığında anlamlı artış saptanması, 50 yaşla taramaya başlama önerisini desteklemiştir.

KRK'ye bağlı sağ kalım oranları tüm dünyada değişkenlik göstermektedir. Amerika'da tüm evreler için kolon kanserlerinde beş yıllık sağ kalım %64 iken (12), bu oran erken evrede %90'lara ulaşmaktadır. Avrupa'da beş yıllık sağ kalım oranları %57 iken (10), Asya ülkelerinde %31-%62 arasında değişmektedir (13-15). Bizim serimizde olgularımızın yarısından fazlasına lokal ileri evrede tanı konmuştur. Çalışmamızda beş ve 10 yıllık GSK oranları sırasıyla %53 ve %40'tır. Dikkat çekici olarak lokal evrede 10 yıllık GSK oranı %62 iken, metastatik evrede bu oranın %9'a düştüğü görülmüştür. Sonuçlarımız literatür

bilgileriyle benzerlik göstermekte ayrıca KRK'de tümörün erken evrede saptanmasının prognozdeki önemini vurgulamaktadır.

Merkezimizin 25 yıllık verilerinde, KRK insidansında yıllar içinde doğrusal artış izlenmiştir. Türkiye'de de durum benzerdir, ancak bu artışta kanser kayıtlılığında son yıllarda kaydedilen ilerlemenin de rolü olduğu göz ardı edilmemelidir (5). GLOBOCAN verileri kullanılarak, yıllar içerisinde KRK insidans ve KRK'ya bağlı mortalite sonuçlarının araştırıldığı bir çalışmada; bazı ülkelerde her ikisinin birden arttığı, bazılarında insidans artarken mortalitenin düştüğü, Amerika, Japonya ve Fransa gibi ülkelerde ise her ikisinin de azaldığı rapor edilmiştir (16). KRK insidans ve mortalitesindeki azalma, özellikle insan gelişmişlik indeksi çok yüksek olan ülkelerde, KRK tarama programlarının aktif bir şekilde hayata geçirilmesi, postoperatif mortalitenin azaltılması ve daha etkin tedavi yaklaşımlarının kullanılmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, EÜKAM tarafından 1992-2017 arasında, 117.139 kanser kaydı gerçekleştirilmiş olup bunların 7.285'inin KRK olduğu saptanmıştır. KRK de hastanemizde yıllara göre artış vardır ve genellikle lokal ileri evrede tanı konulmaktadır. En sık görülme yaşı olan 60-69 yaş grubu için, 5 yıllık GSK oranı %54,5 olarak bulunmuştur. On yıllık GSK oranı kadınlarda %43,3 olup erkeklerden daha yüksektir. Prognozda histoloji ve evre en belirleyici parametrelerdir.

Katkıda bulunanlar: Bu çalışmada kullanılan verilerde, derginin bu sayısının önsözünde "Teşekkür Listesinde" belirtilen tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinin katkıları olmuştur.

Kaynaklar

1. Bray, F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL., Torre LA and Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018;68:394-424.
2. Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Prev. 2012;21:15-23.

3. Bates B, Cox L, Nicholson S, et al. National Diet and Nutrition Survey: Results from Years 5 and 6 (combined) of the Rolling Programme (2012/2013–2013/2014) London: Public Health England; 2016.
4. Bosman, F.T. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours, 4th Edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
5. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Türkiye 2010 Kanser İstatistikleri, www.kanser.gov.tr.
6. Farinetti A, Zurlo V, Manenti A, Coppi F, Mattioli AV. Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review. *Nutrition*. 2017 Nov - Dec;43-44:83-8.
7. Jones P, Cade JE, Evans CEL, Hancock N, Greenwood DC. The Mediterranean diet and risk of colorectal cancer in the UK Women's Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2017 Dec 1;46(6):1786-96.
8. Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn KA, Cook MB. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *Int J Cancer*. 2011;128(7): 1668-75.
9. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer*. 2018;18(1):906.
10. EC. The State of Men's Health in Europe Report (Extended report) Luxembourg: European Commission; 2011.
11. Wolf AM, Fontham ET, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018;68:250-81.
12. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2019*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2019.
13. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23–34.
14. Yeole BB, Sunny L, Swaminathan R, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Population-based survival from colorectal cancer in Mumbai, (Bombay) India. *Eur J Cancer*. 2001Jul; 37(11):1402-8.
15. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg*. 1999 Jul; 23(7):721-6.
16. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality *Gut* 2017;66:683-91.

Karaciğer, safra kesesi ve safra yolu kanserlerinde epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri

The epidemiological and survival features of liver, gallbladder, and biliary tract cancers

İlker Turan ¹	Ömer Özütemiz ¹	Galip Ersöz ¹	Zeki Karasu ¹
Fulya Günşar ¹	Fatih Tekin ¹	Ahmet Çoker ²	Murat Sözbilen ²
Ömer Vedat Ünalp ²	Alper Uğuz ²	Erdem Göker ³	Funda Yılmaz ⁴
Deniz Nart ⁴	Ayşe Caner ⁵	Ayfer Haydaroğlu ⁶	Ulus Salih Akarca ¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-2017 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 3791 karaciğer, safra kesesi ve safra yolu kanseri hastasının epidemiyolojik ve sağ kalım özelliklerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan hepatosellüler kanser, intrahepatik ve ekstrahepatik kolanjiyosellüler karsinom, safra kesesi ve ampulla Vater tümörleri verileri DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. Tümörlerin yaşam süreleri, farklı evrelerdeki sağ kalım ve yaşam süresi farkları, cinsiyet, yaş ve uygulanan tedavilerin sağ kalım ile ilişkileri araştırılmıştır.

Bulgular: 3791 hastadan 1832 hasta hepatosellüler kanser (HSK), 440 hasta intrahepatik kolanjiokarsinoma, 447 hasta ekstrahepatik kolanjiokarsinoma, 540 hasta safra kesesi kanseri ve 532 hasta ampulla Vater kanseri tanısı almıştı. HSK, kolanjiokarsinomlar ve ampulla Vater kanseri erkeklerde, safra kesesi kanseri ise kadın olgularda daha fazla idi. TNM sınıflanmasına göre tüm gruplarda hastaların daha çok ileri evrede olduğu görülmüştür ve en fazla ileri evre hasta olan grup safra kesesi kanserleriydi.

Ortalama sağ kalım süreleri HSK için 15 ay, intrahepatik kolanjiokarsinom için sekiz ay, ekstrahepatik kolanjiokarsinom için 10 ay, safra kesesi kanseri için sekiz ay ve ampulla Vater kanseri için 19 ay bulunmuştur. Tedavi modalitelerine göre bakıldığında tüm kanser gruplarında cerrahi tedavi uygulanan hastalarda yaşam süresi daha uzundu. Radyoterapi (RT) uygulamasının sadece safra kesesi kanseri olan hastalarda hayatta kalma üzerine olumlu etkisi bulunmuştur. Kemoterapi (KT) verilmesi intra/ekstrahepatik kolanjiokarsinom ve safra kesesi kanserlerinde hayatta kalmada uzama ile ilişkili bulunurken, HSK ve ampulla Vater kanseri olan hastalarda KT verilen ve verilmeyen hastalar arasında yaşam süresi açısından fark bulunmamıştır.

Sonuç: Bu seri 3791 hasta ile hepatobiliyer kanserlerle ilgili Türkiye'de yayınlanmış olan en geniş seridir. Hastalar genelde ileri evrede tanı almaktadır. Cerrahi tedavi tüm gruplarda, RT ve KT ise bazı gruplarda sağ kalım süresinde uzama ile ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Hepatobiliyer kanser, epidemiyoloji, insidans, mortalite, genel sağ kalım.

Abstract

Aim: The aim of this study was to compare the epidemiological and survival features of 3791 liver, gallbladder, and biliary tract cancer patients who were diagnosed and treated between 1992 and 2017 at Ege University Hospital.

Materials and Methods: The database of Ege University Cancer Research for liver, gallbladder, and biliary tract cancers were grouped and analyzed based on DSO and SEER systems. Survival time for each tumor, survival times and survival differences for different stages of tumors, and the associations between survival times and the sex, age, and treatment modalities were investigated.

Results: Among 3791 cases, 1832 were hepatocellular carcinoma (HCC), 440 were intrahepatic cholangiocarcinoma, 447 were extrahepatic cholangiocarcinoma, 540 were gallbladder cancer, and 532 were ampullary cancer. HCC, cholangiocarcinomas, and ampullary cancer were more common in men; gallbladder cancers were more common in women. According to TNM classification, the patients were in advanced stages in all groups and the most advanced stage patients were in gallbladder cancer group. Median survival times were 15 months for HCC, 8 months for intrahepatic cholangiocarcinoma, 10 months for extrahepatic cholangiocarcinoma, 8 months for gallbladder cancer, and 19 months for ampullary cancer. When survival was evaluated according to treatment modalities, survival was longer in patients treated with surgery in all cancer groups. Radiotherapy (RT) had a positive effect on survival only in patients with gallbladder cancer. Whereas chemotherapy (CT) was associated with survival prolongation in intra/extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder cancers, there was no survival difference favoring CT administration in patients with HCC and ampullary cancer.

Conclusion: This series is the largest of hepatobiliary cancers that was published in Turkey. Patients are usually diagnosed at an advanced stage. Surgical treatment is associated with prolongation of survival in all groups and RT and CT in some groups.

Keywords: Hepatobiliary cancer, epidemiology, incidence, mortality, overall survival.

Giriş

Karaciğer kanseri (hepatosellüler kanser–HSK) dünyada tanı konma sıklığı olarak erkeklerde 5beşinci sırada, kadınlarda ise dokuzuncu sırada yer alan en önemli kanser türlerinden biridir (1). HSK dünyada kanserden ölme sıklığında ise ikinci sırada yer alır (2). Amerika'da yıllık HSK insidansı 2010 yılında 100.000'de 6 olarak tespit edilmiştir (3). HSK insidansı coğrafik bölgelere göre geniş farklılıklar göstermektedir (4). Yine ırksal ve etnik farklılıklar söz konusudur. HSK dağılımının bu belirgin farklılığı muhtemelen hepatit virüsleri ve çevresel patojenlere maruziyetteki farklılıklara bağlıdır. Ülkemizde ne yazık ki insidans ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Tüm dünyada HSK'den yıllık ölüm oranları benzer şekilde rapor edilmiştir, bu da bu agresif hastalığın yüksek ölüm oranının önemine işaret etmektedir (1, 4). HSK insidans ve ölüm oranları dünyanın birçok bölgesinde (örneğin Kuzey Amerika, Latin Amerika, merkez Avrupa gibi) artış göstermektedir (1, 5, 6). Dünyanın tüm bölgelerinde erkeklerde HSK gelişimi kadınlardan daha fazladır. İnsidansın yüksek olduğu bölgelerde erkeklerde 2,1-5,7 kat

daha fazla gözlenmektedir (4). Tam anlaşılmasa da cinsiyet dağılımdaki bu farklılık hepatit taşıyıcılığındaki farklılığa, çevresel toksinlere maruziyete, androjenlerin trofik etkisine ve/veya östrojenlerin koruyucu etkisine bağlı olarak düşünülmektedir (7).

Kolanjiokarsinoma terimi intrahepatik, perihiler veya ekstrahepatik (distal) safra yollarından köken alan kanserleri ifade eder, ampulla Vater ve safra kesesi tümörleri bundan hariçtir. Kolanjiokarsinomalar tüm gastrointestinal malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluşturur. Bir otopsi serisinde prevalans %0,01-0,46 olarak bildirilmiştir (8). Safra yolu kanserleri yaşla birlikte artar ve genelde 50-70 yaş arasında görülür. Nedeni tam bilinmemekle beraber intrahepatik kolanjiokarsinoma insidansı geçen iki dekatta Avrupa, Kuzey Amerika, Asya, Japonya ve Avustralya'da artış gösterirken, Dünya genelinde ekstrahepatik kolanjiokarsinom oranları azalmıştır (9,10). Safra kesesi kanserlerine zıt olarak, kolanjiokarsinom görülme oranı erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır; bu muhtemelen primer sklerozan kolanjitin (PSK) erkeklerde daha fazla görülmesine bağlıdır.

Safra kesesi kanserleri nadir kanser türlerindedir ancak oldukça fatal bir kanserdir. Dünyada görülme oranları coğrafik bölgelere göre oldukça farklılık göstermektedir ve bu kolelitiazis prevalansı ile koreledir. İnsidans yaş ile birlikte artar, kadınlarda erkeklere göre 2-6 kat daha fazla görülür ve beyaz ırkta siyahlara göre daha siktir (11).

Bu makalede Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH)'nde, 1992-2017 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 3791 karaciğer, safra kesesi ve safra yolu kanseri hastasının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri araştırılmış, sonuçlar kaynaklarla karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

EÜ Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arası EÜH'de toplanan karaciğer, safra kesesi ve safra yolları kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiştir. Bu veriler DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır.

İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier Sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

EÜH Kanser veri sisteminde bulunan 117.139 olgudan 1832 hasta HSK (%1,6), 440 hasta intrahepatik kolanjiokarsinoma (%0,4), 447 hasta ekstrahepatik kolanjiokarsinoma (%0,4), 540 hasta safra kesesi kanseri (%0,5) ve 532 hasta ampulla Vater (%0,5) kanseri tanısı almıştı (toplam 3791 hasta). Literatürle uyumlu olarak HSK, safra yolu kanserleri ve ampulla Vater kanseri erkeklerde, safra kesesi kanseri ise kadın olgularda daha fazla idi (Tablo-1). HSK olgularının %76'sını erkek hastalar oluşturmaktaydı. HSK hastaları safra kesesi ve kolanjiokarsinoma hastalarına göre daha genç olup ortalama yaş (\pm SD) 58.9 ± 15.3 idi ($p < 0,0001$). İntrahepatik kolanjiokarsinoma hastaları ekstrahepatik olanlara göre biraz daha genç idi ($62.1 \pm 13.5 / 64.8 \pm 12.7$, $p < 0.0001$).

Tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflanmasına göre kanserler incelendiğinde tüm gruplarda hastaların daha çok ileri evrede olduğu görülmüştür (Şekil-1). En fazla ileri evre hasta

olan grup safra kesesi kanserleriydi, daha sonra kolanjiokarsinom gelmekteydi. Ancak tüm gruplarda önemli oranda hastada TNM evresini belirleyecek verilerin yetersiz olduğu görülmüştür (Şekil-1).

Tüm grupta genel yaşam süresi ortalama 12 ay (%95 CI: 11-13) idi (Şekil-2). Tümör tiplerine göre yaşam süreleri incelendiğinde HSK için ortalama 15 ay (%95 CI: 13-17), intrahepatik kolanjiokarsinom için ortalama 8 ay (%95 CI: 6-9), ekstrahepatik kolanjiokarsinom için ortalama 10 ay (%95 CI: 7-12), safra kesesi kanseri için ortalama 8 ay (%95 CI: 7-10) ve ampulla Vater kanseri için ortalama 19 ay (%95 CI: 14-22) bulunmuştur (Şekil-3).

Cinsiyete göre yaşam sürelerine bakıldığında HSK grubunda kadın hastalarda yaşam süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (ortalama 22 ay vs 13 ay, $p = 0.0009$) (Şekil-4). Diğer kanserlerde cinsiyete göre yaşam sürelerinde fark bulunmamıştır.

Tüm grupta TNM evrelerine göre yaşam sürelerine bakıldığında beklendiği üzere tümör evresi ileri, lenf nodu ve uzak metastazı olanlarda yaşam süresi belirgin olarak daha düşük saptanmıştır (Şekil-5 A, B, C). Tümör evresi ileri olanlarda ortalama yaşam süresi 10 ay (%95 CI: 8-12) iken, lokal evrede olan hastalarda yaşam süresi ortalama 21 ay (%95 CI: 18-23) olarak belirlenmiştir ($p < 0,0001$).

Uygulanan tedavi modalitelerine göre yaşam süresine bakıldığında tüm kanser gruplarında cerrahi tedavi uygulanan hastalarda yaşam süresi uygulanmayanlara göre daha uzundu (Şekil-6 A-E).

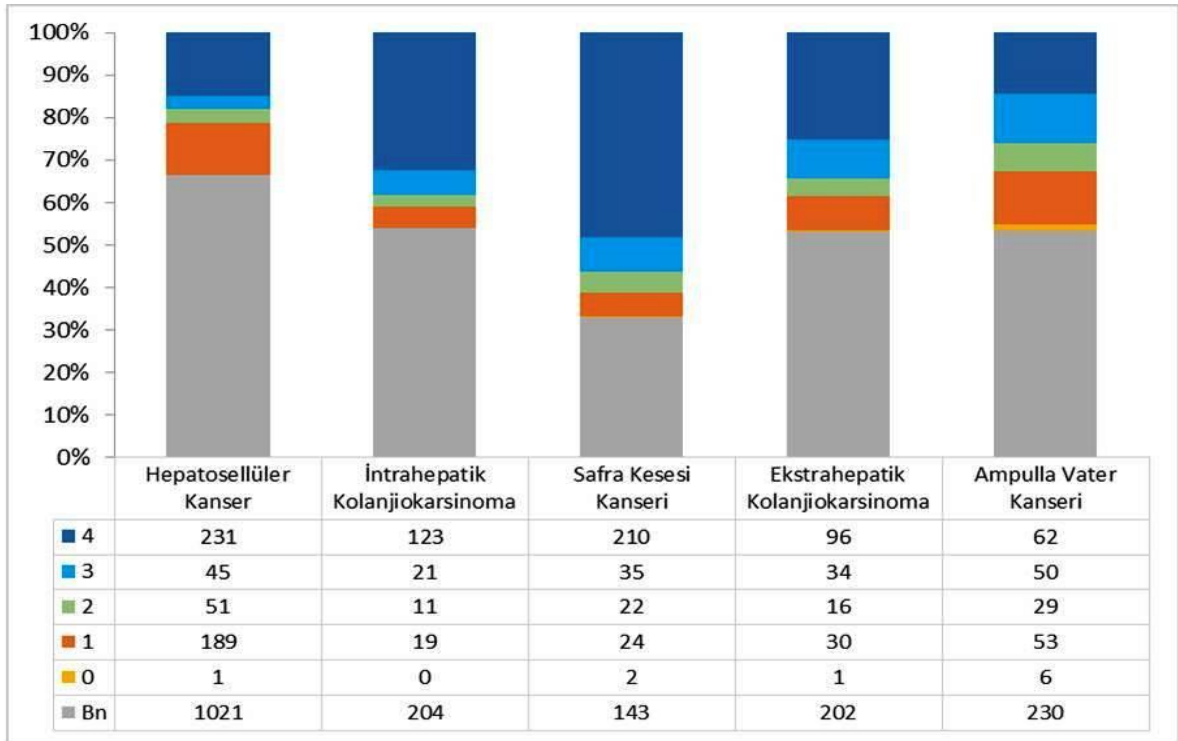
Radyoterapi (RT) uygulamasının sadece safra kesesi kanseri olan hastalarda hayatta kalma üzerine olumlu etkisi vardı (uygulananlarda ortalama süre 16 ay, uygulanmayanlarda ortalama süre 8 ay, $p = 0,0092$) (Şekil-7). Diğer gruplarda RT uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında yaşam süresi açısından fark bulunmamıştır.

Kemoterapi (KT) verilmesi ise intra/ekstrahepatik kolanjiokarsinom ve safra kesesi kanserlerinde yaşam süresinde uzama ile ilişkili bulunurken (Şekil-8 A, B, C), HSK ve ampulla Vater kanseri olan hastalarda KT verilen ve verilmeyen hastalar arasında yaşam süresi açısından fark bulunmamıştır.

Tablo-1. Tümör tiplerine göre yaş ve cinsiyet oranları.

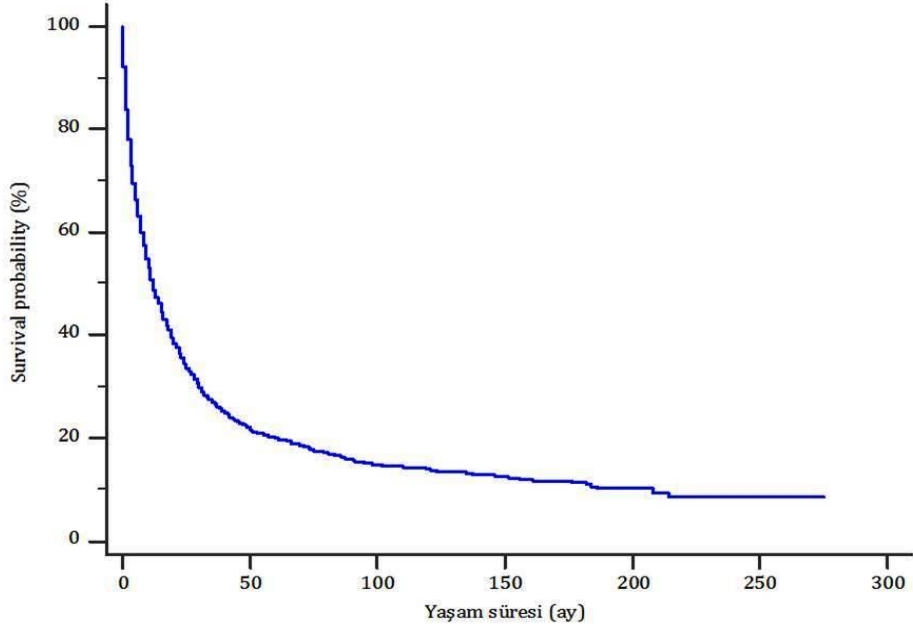
Tümör	N	Yaş (ortalama±standart sapma)	Cinsiyet (%E)
Hepatosellüler Kanser	1832	58,9±15,3 ^a	75,9
İntrahepatik Kolanjiokarsinoma	440	62,1±13,5 ^b	53,6
Safra Kesesi Kanseri	540	64,4±11,5 ^c	36,9
Ekstrahepatik Kolanjiokarsinoma	447	64,8±12,7 ^d	54,4
Ampulla Vater Kanseri	532	64,2±12,1 ^e	63,5
Total	3791	61,5±14,1	63,5

p değerleri: a-b:<0,0001; a-c:<0,0001; a-d:<0,0001; a-e:<0,0001; b-c:0,086; b-d: 0,032; b-e: 0,161; c-d: 1,000; c-e: 1,000; d-e: 1,000
Cinsiyet farkı p<0,0001



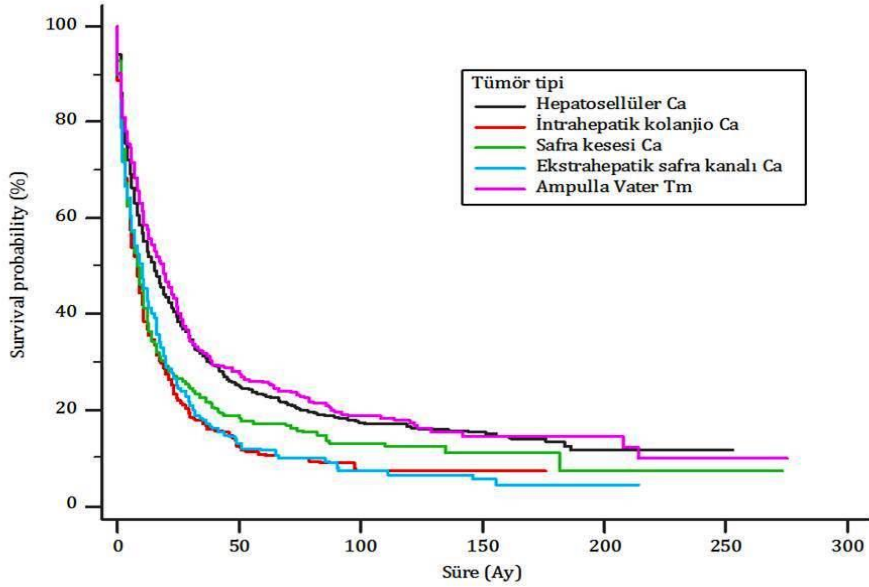
p<0,0001, Bn: bilinmeyen

Şekil-1. Tümör tipi ve TNM evreleri.



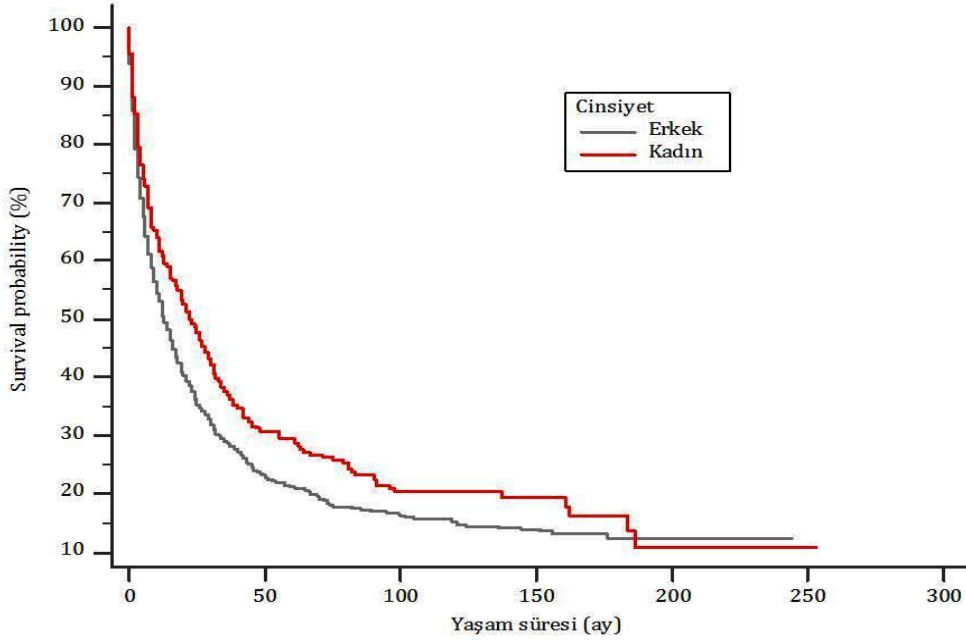
Mean	SE	95% CI for the mean	Median	95% CI for the median
47.666	1.932	43.880 to 51.451	12.000	11.000 to 13.000

Şekil-2. Genel yaşam süresi.



Factor	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	95% CI for the median
Hepatosellüler Kanseri	53.170	2.599	48.075 to 58.264	15.000	13.000 to 17.000
İntrahepatik kolanjiokarsinom	25.437	2.674	20.195 to 30.679	8.000	6.000 to 9.000
Safra kesesi kanseri	40.649	5.171	30.513 to 50.785	8.000	7.000 to 10.000
Ekstrahepatik kolanjiokarsinom	27.140	3.098	21.067 to 33.213	10.000	7.000 to 12.000
Ampulla Vater Kanseri	57.810	5.121	47.772 to 67.848	19.000	14.000 to 22.000
Overall	47.666	1.932	43.880 to 51.451	12.000	11.000 to 13.000

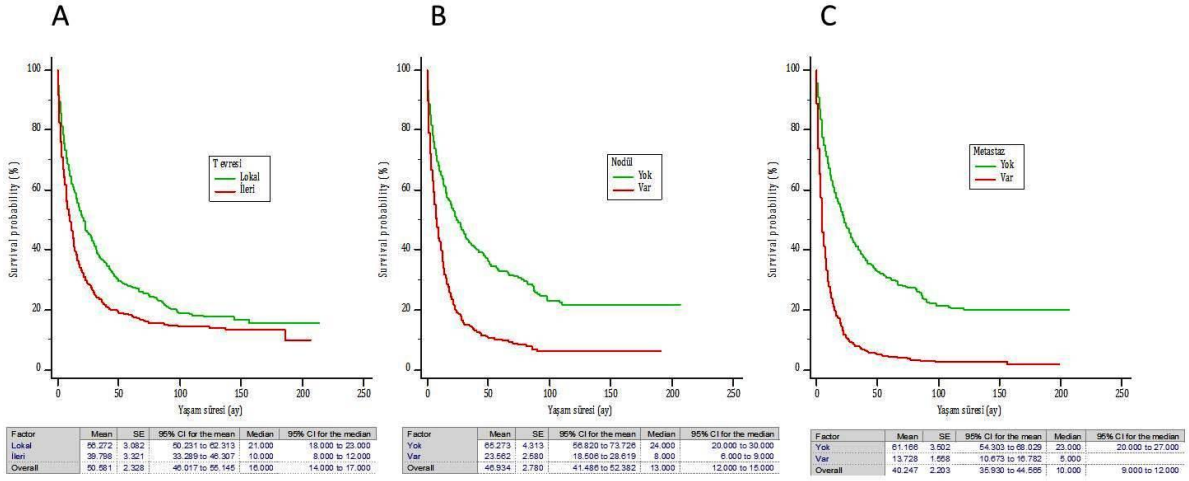
Şekil-3. Tümör tiplerine göre yaşam süreleri.



Factor	Mean	SE	95% CI for the mean	Median	95% CI for the median
Erkek	49.634	2.783	44.180 to 55.088	13.000	12.000 to 15.000
Kadın	61.604	5.451	50.921 to 72.287	22.000	18.000 to 28.000
Overall	53.170	2.599	48.075 to 58.264	15.000	13.000 to 17.000

P=0.0009

Şekil-4. Hepatosellüler kanser hastalarında cinsiyete göre yaşam süreleri.

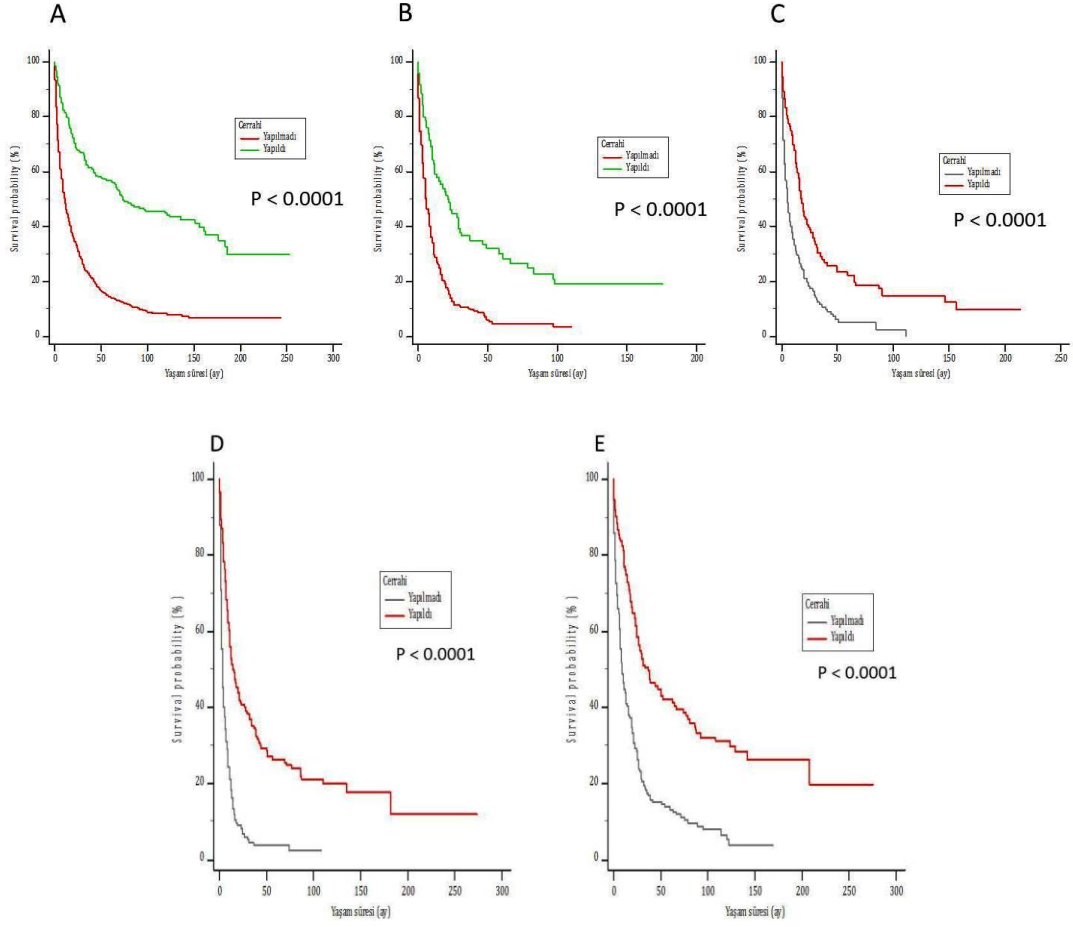


P<0.0001

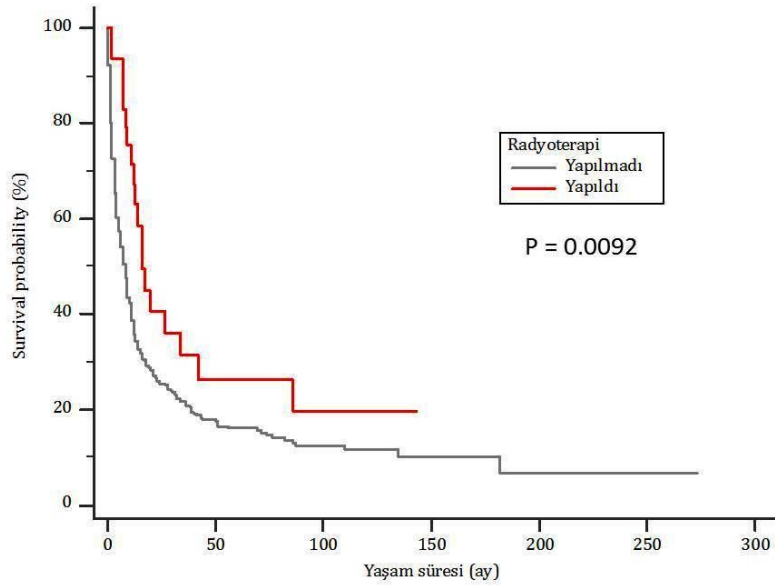
P<0.0001

P<0.0001

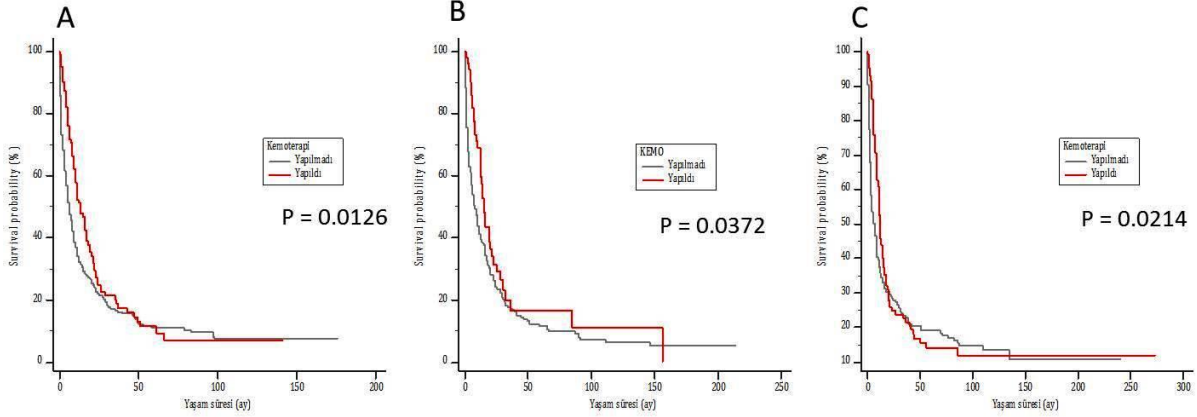
Şekil-5. Tüm grupta T evresine (A), nodül (B) ve metastaz (C) durumuna göre yaşam süreleri.



Şekil-6. Hepatosellüler kanser (A), intrahepatik (B) ve ekstrahepatik (C) kolanjiokarsinom, Safra kesesi kanseri (D) ve ampulla Vater kanseri (E) hastalarında cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastaların yaşam süresi.



Şekil-7. Safra kesesi kanseri hastalarında radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastaların yaşam süresi.



Şekil-8. İntrahepatik (A), ekstrahepatik (B) kolanjiokarsinom ve safra kesesi kanseri (C) hastalarında kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastaların yaşam süresi.

Yıllara göre yaşam süresinde değişiklik olup olmadığını araştırmak için hastalar tanı tarihleri 2010 yılından önce ve sonra olmak üzere ikiye ayrıldı. Tüm grupta, ayrıca HSK, ekstrahepatik kolanjiokarsinoma ve ampulla Vater kanserlerinde 2010 yılından sonra tanı alanlarda yaşam süresi daha kısa bulundu. Örneğin HSK hastalarında 2010 yılından önce tanı alanlarda ortalama yaşam süresi 19 ay (%95 CI: 16-22) iken, 2010 yılından sonra tanı alanlarda ortalama yaşam süresi 12 ay (%95 CI: 11-15) bulunmuştur ($p=0,002$). Yakın yıllarda yaşam süresinin kısalması daha ileri evre hastalara müdahale edilmediği için olabilir.

Tartışma

Primer karaciğer kanseri 2018 yılında tüm dünyada en sık görülen yedinci kanser ve kansere bağlı mortalitesinde en sık ikinci nedeni olarak saptanmıştır (2). HSK, birçok ülkede karaciğer kanserinin dominant histolojik tipidir ve vakaların yaklaşık %75'ini oluşturur (12). HSK genellikle kronik hepatit B veya C virüs enfeksiyonu, aflatoksin maruziyeti, aşırı alkol tüketimi, obezite, diyabet ve sigara içme tarafından tetiklenen inflamasyon ve oksidatif stres temelinde ve genelde siroz zemininde gelişir. Tüm dünyada HSK görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre belirgin olarak daha fazladır ve bu bazı bölgelerde beş kata kadar çıkmaktadır (4). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HSK vakalarının erkeklerde (%76) anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir. Bu farklılığın HSK için risk faktörlerinin (HBV, HCV, alkol ve sigara) erkeklerde daha fazla olmasına veya cinsiyet steroid hormonları, immün cevaplar ve/veya

kadınlar ve erkekler arasındaki epigenetik farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir (13). Asya ve Avrupa'dan yapılan çeşitli büyük prospektif çalışmalarda tanı yaşı ortalama 50-60 arasında bildirilmiştir (14-16). Bizim çalışmamızda da ortalama tanı yaşı 59 olarak bulunmuştur. HSK hastalarımızda tümör evresi lokal olan hasta oranı diğer gruplara (kolanjiokarsinomlar ve safra kesesi kanseri) göre daha fazlaydı (Şekil-1). Bunun muhtemelen siroz tanısı konan hastaların HSK açısından takibe alınmasına (genelde 6 ayda bir ultrason ve alfa-feto protein (AFP) ile takip) bağlı olduğu düşünülmüştür. Böylelikle hastalar daha erken evrede tanı alabilmektedir.

Yakın zamanda yayınlanan raporlarda HSK insidansında ve mortalitesinde dünyanın birçok bölgesinde artış, bazı Asya ülkelerinde de azalma bildirilmiştir (1, 17, 18). Tedavideki ilerlemelere rağmen birçok hasta tanı anında tedavi edilebilir değildir ve 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık %18'dir (19). Asya'dan yapılan bir çalışmada bir yıllık yaşam ortalama 10 ay saptanmıştır (20). Bizim çalışmamızda ortalama yaşam süresi 15 ay bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre ve cerrahi uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre yaşam süresi daha fazlaydı. Yaşam süresi üzerine etkili olan faktörler (siroz etiyolojisi, surveilans programında tanı konulması, karaciğer transplantasyonu gibi) EÜKAM verilerinde olmadığı için analiz edilememiştir.

İntrahepatik ve ekstrahepatik kolanjiokarsinomlar tüm hepatobiliyer malignitelerin yaklaşık %10-20'sini oluşturur ve en sık ikinci primer karaciğer tümörüdür. Tanı konulduğunda genelde ileri evrededir. Son dekatlarda intrahepatik

kolanjiokarsinom insidansında dünyada artış gözlenmektedir. Amerika'da her yıl 5000 yeni kolanjiokarsinom vakası bildirilmektedir (21). Ortalama tanı yaşı intrahepatik kolanjiokarsinomlarda 50'li yaşların ortası iken bu 60'lı yaşların ortasına doğru değişim göstermiştir. Bu gözlem yaşlı popülasyonda kronik karaciğer hastalıklarında artışa veya tanı, takip ve risk faktörlerinin yönetimindeki (örneğin PSK) iyileşmelere bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda da ortalama tanı yaşı 62 olarak bulunmuştur ve literatürle uyumludur. Ekstrahepatik kolanjiokarsinom hastalarımızın tanı yaşı ise biraz daha ileri idi (ortalama 64), ancak fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Kolanjiokarsinomlar safra kesesi tümörlerinden farklı olarak erkeklerde biraz daha fazla gözlenmektedir. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak hem intrahepatik hem de ekstrahepatik kolanjiokarsinomlar erkeklerde biraz daha fazla tespit edilmiştir (sırasıyla %53 ve %54). Kolanjiokarsinom vakalarımız literatürle uyumu olarak tanı anında ileri evrede idi ve ortalama yaşam süresi intrahepatik kolanjiokarsinom vakalarında sekiz ay, ekstrahepatik olanlarda 10 ay olarak tespit edildi. Literatürle uyumlu olarak cerrahi ve KT uygulanan hastalarda yaşam süreleri daha iyi bulunmuştur. RT'nin ise yaşam süresi üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Negatif cerrahi kenarlı (R0) rezeksiyon, kolanjiokarsinomların tüm alt tipleri için potansiyel olarak küratif tedavidir, ancak bu hastaların ancak 1/3'ünde başarılıdır. Maalesef bu hastaların da yarısından fazlası tanı anında ileri evrededir. En iyi sonuçlar (beş yıllık rekürrensiz sağ kalım %68) seçilmiş perihiler kolanjiokarsinom hastalarında neoadjuvan kemoterapi ve takiben ortotopik karaciğer transplantasyonu ile sağlanmıştır (22).

Safra kesesi kanserleri mortalitesi oldukça yüksek kanser türlerindedir. Vakaların çoğu ileri evrede tanı almaktadır, bunun muhtemelen nedeni hem safra kesesinin anatomik pozisyonu hem de semptomların nonspesifik olması olarak düşünülmektedir. Kadınlarda çok daha sık olarak izlenmektedir (2-6 kat) (11). Bizim çalışmamızda vakaların %63'ünü kadınlar oluşturmaktaydı ve tanı yaşı ortalama 64 idi. Bu bulgular literatürle uyumluydu. Safra kesesi kanserlerinin tedavisinde sadece cerrahi potansiyel olarak küratif tedavidir. Ancak bu kanserde de az sayıda hastanın bu tedavi şansı olabilmektedir. Rezeksiyon şansı olmayan ileri evre hastalarda ortalama yaşam süresi genelde altı aydan kısadır. Nitekim bizim çalışmamızda da cerrahi uygulanmamış olan hastalarda ortalama yaşam süresi üç ay olarak tespit edilmiştir (Şekil-11). Yine literatürle uyumlu

olarak RT ve KT alan hastalarda, almayanlara göre yaşam süresi daha uzun saptanmıştır.

Ampulla Vater kanserleri distal koledok ile pankreatik kanal bifürkasyonunda ampuller kompleks içinde gelişen tümörleri tanımlar. Genelde 60-70 yaşında tanı alırlar, bizim çalışmamızda da ortalama tanı yaşı 63 olarak saptanmıştır. Ampuller kanserlerde prognoz histolojik alt tip ve immünohistokimyasal paterne göre (histomoleküler pankreatikobiliyer fenotip ve intestinal fenotip) ile yakından ilişkilidir. Ayrıca lenf nodu metastazı olması prognozu önemli oranda etkilemektedir (23). Bizim çalışmamızda da lenf nodu metastazı yaşam süresi üzerinde anlamlı etkili bulunmuştur. Ancak fenotip paternleri bilinmediği için bu yönden analiz yapılamamıştır. Ayrıca literatürle uyumlu olarak cerrahi tedavi uygulanmasının yaşam süresinin uzaması anlamında oldukça faydalı olduğu izlenirken, RT ve KT'nin yaşam süresi üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Sonuç

HSK erkek hastalarda belirgin olarak daha fazladır ve ortalama yaşam süresi 15 ay saptanmıştır. Cerrahi tedavi uygulananlarda yaşam süresi belirgin olarak daha uzundur. Kolanjiokarsinom vakalarından intrahepatik olanların yaşam süresi daha kısadır. Cerrahi, RT ve KT uygulanması bu hastalarda yaşam süresi üzerine olumlu etkilidir. Safra kesesi kanserleri hala mortalitesi oldukça yüksek kanserlerdir. Cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda ortalama yaşam süresi üç aydır. Cerrahi uygulanan hastalarda bu süre 14 aya çıkmaktadır. Ampulla Vater tümörlerinde cerrahi uygulanması yaşam süresi üzerine oldukça etkili bulunmuştur. RT ve KT'nin bu grupta yaşam süresi üzerine etkisi saptanmamıştır. Ayrıca tüm grupta yakın zamanda (2010'dan sonra) tanı konan hastalarda yaşam süresi daha kısa olduğu gözlenmiştir. Bu muhtemel daha ileri evre hastalara da artık tedavi modalitelerinin uygulanması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Açıklamalar

Bu çalışmanın yapılmasında yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

















Katkıda bulunanlar: Bu çalışmada kullanılan verilerde, derginin bu sayısının önsözünde "Teşekkür Listesinde" belirtilen tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinin katkıları olmuştur.

Kaynaklar

1. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1683-91.
2. 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.
3. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology.* 2014; 60: 1767-75.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90.
5. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer.* 2016; 122: 1312-37.
6. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology.* 2008; 48: 137-45.
7. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, Karin M. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science.* 2007; 317: 121-4.
8. Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis.* 1994; 14: 109-14.
9. Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, Toledano MB. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol.* 2012; 56: 848-54.
10. Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE, Friis S, Sørensen HT. Incidence rates of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas in Denmark from 1978 through 2002. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 895-7.
11. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006; 118: 1591-602.
12. Altekruse SF, Devesa SS, Dickie LA, McGlynn KA, Kleiner DE. Histological classification of liver and intrahepatic bile duct cancers in SEER registries. *J Registry Manag* 2011; 38: 201-5.
13. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front Genet* 2012; 3: 268.
14. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet.* 1981; 2: 1129-33.
15. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1991; 325: 675-80.
16. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1797-801.
17. Bertuccio P, Turati F, Carioli G, et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality. *J Hepatol* 2017; 67: 302-9.
18. Liu Z, Jiang Y, Yuan H, et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: Results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J Hepatol* 2019; 70: 674-83.
19. Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, Kleiner DE. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in Surveillance, Epidemiology, and End Results registries, 1992-2008. *Hepatology* 2012; 55: 476-82.
20. Somboon K, Siramolpiwat S, Vilaichone RK. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in the central region of Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 3567-70.
21. Jemal A, et al: Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
22. Razumilava N, Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. In: Sanyal AJ (ed). *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 7th ed. Philadelphia, PA : Elsevier, 2018; 693-707.
23. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1348-56.

Kemik ve yumuşak doku sarkomları epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Bone and soft tissue sarcomas epidemiology and general survival characteristics

Hüseyin Kaya¹  Dünder Sabah¹  Burçin Keçeci¹  Başak Doğanavşargil²⁻⁴  Murat Sezak² 
Banu Yaman²  Taner Akalın²  E. Serra Kamer³  Yavuz Anacak³ 
Ayfer Haydaroglu³⁻⁴  Remide Arkun⁵  Mehmet Argın⁵  İpek Tamsel⁵  U. Ali Şanlı⁴⁻⁶ 
Eda Ataseven⁷  Mehmet Kantar⁷ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye,

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye,

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye,

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye,

⁷ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-2017 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 3179 kemik ve yumuşak doku sarkomunun epidemiyolojik ve sağ kalım özelliklerinin analizi ve sonuçların kaynaklarla karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan kemik ve yumuşak doku sarkomu verileri CANREG özel bilgisayar programına kayıt edilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model, Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: EÜH Kanser veri sisteminde bulunan 117.139 olgu arasında kemik ve yumuşak doku sarkomları %2,7 (n=3179) oranında gözükmetedir. Kemik tümörlü olgularımızın %58'i (n:795) erkek, %42'si (n:566) kadındır. Olgularımızın büyük bölümü 10-19 (%30,8) ve 20-29 (%14,8) yaş aralığındadır. En sık yerleşim yeri alt ekstremitte uzun kemiklerindedir (%42,5). Histolojik tanılarda ise en sık osteosarkom ardından Ewing sarkomu ve kondrosarkom görülmektedir. Evrelendirmesi yapılabilen olguların %41'nin (n:663) lokalize tümör, %33,2'sinin lokal ileri evre ve %25,8'inin ise uzak metastaz ile başvurduğu görüldü. Yapılan sağ kalım değerlendirmesinde kemik tümörlerinde toplam beş yıllık GSK %62, 10 yıllık ise %53 saptandı. Evrelere göre beş ve 10 yıllık GSK sırasıyla; lokalize tümörlerde %71 ve %65, lokal ileri evrede %58 ve %54, metastatik dönemde ise %43 ve %36'dır.

Yumuşak doku sarkomu olgularımızın %53'ü (n: 970) erkek, %47'si (n:847) kadındır. Evrelendirmesi yapılabilen olguların (n:739) %49,9'unun lokalize tümör, %24,1'inin lokal ileri evre ve %26,2'sinin ise uzak metastaz ile başvurduğu görüldü. Yumuşak doku sarkomlarında toplam sağ kalım değerlendirmesinde beş yıllık GSK %59, 10 yıllık %49 saptandı. YDS da GSK'nin erkek hastalarda kadın hastalara göre daha kötü olduğu görüldü. Kadınlarda beş ve 10 yıllık GSK sırasıyla %62 ve %53 olarak saptanırken erkeklerde bu oranlar %56 ve %45'e düşmektedir.

Sonuç: EÜH Kanser veri sisteminde bulunan 117.139 olgu arasında kemik ve yumuşak doku sarkomları %2,7 (n=3179) oranında gözükmetedir. Yapılan sağ kalım değerlendirmesinde kemik tümörlerinde beş yıllık GSK %62, 10 yıllık ise %53 saptandı. Yumuşak doku sarkomlarında beş yıllık GSK %59, 10 yıllık %49 saptandı.

Anahtar Sözcükler: Kemik ve Yumuşak doku sarkomu, epidemiyoloji, mortalite, genel sağ kalım.

Yazışma Adresi: Ayfer Haydaroglu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: haydaroglua@gmail.com

Abstract

Aim: To analyze the epidemiologic, and survival characteristics of 3179 bone and soft tissue sarcomas that were diagnosed as cancer and were treated in Ege University Hospital between 1992 and 2017, and compare the results with resources.

Materials and Methods: The data of the bone, and soft tissue sarcomas collected in Ege University Cancer Research Center were recorded in the CANREG special computer program, and the analyses were performed after grouping in the basis of the WHO, and SEER systems. The Chi-square, General Linear Model, Kaplan Meier survival analyses were performed in statistical analyses. Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), and Tarone-Ware statistics were used in Kaplan Meier survival analysis. $p < 0.05$ was accepted statistically significant in statistical analyses.

Results: The ratio of the bone, and soft tissue sarcomas were detected as 2.7%(n:3179) among the 117.139 cases in Ege University Hospital Cancer data system. 58% (n:795) of cases with bone tumor were men, and 42%(n:566) were women. Majority of the cases were aged between 10-19 (30.8%) years, and 20-29 (14.8%) years. The most common settlement region was the lower extremity long bones (42.5%). The most common histological diagnoses were osteosarcoma, Ewing sarcoma, and chondrosarcoma. We found that 41%(n:663) of the cases that could be staged presented with localized tumor, and 33.2% presented with locally advanced stage, and 25.8% presented with distant metastasis. The survival evaluation showed that the total 5 years overall survival in bone tumors was 62%, and 10 years overall survival was detected as 53%. 5, and 10 years overall survival in accordance with the stages was 71%, and 65% in localized tumors, 58%, and 54% in locally advanced stage, and 43%, and 36% in metastatic period.

53% (n: 970) of the soft tissue sarcoma cases were men, and 47%(n:847) were women. 49.9%(n:739) of the cases that could be staged were found to have presented with localized tumor, 24.1% with locally advanced stage, and 26.2% presented with distant metastasis. 5 years overall survival was 59%, and 10 years overall survival was detected as 49% in survival evaluation in soft tissue sarcomas. The overall survival in men in soft tissue sarcomas was detected to be poorer compared with the overall survival in women. Although 5 years, and 10 years overall survival was detected as 62%, and 53% in women, the overall survival in 5 years, and 10 years decreased to 56%, and 45%, respectively in men.

Conclusion: The bone, and soft tissue sarcomas are found in a ratio of 2.7%(n:3179) among 117.139 cases included in Ege University Hospital cancer data system. The survival evaluation showed that 5 years overall survival was 62%, and 10 years overall survival was 53% in bone tumors. The 5 years overall survival in soft tissue sarcomas was 59%, and 10 years overall survival was detected as 49%.

Keywords: Bone and soft tissue sarcomas; epidemiology; mortality; overall survival.

Giriş

Kemik ve yumuşak doku sarkomları az sayıda görülen tümörlerdendir. Tüm malign tümörlerin yaklaşık %1'ini kemik, %1'ini yumuşak doku sarkomları (YDS) oluşturmaktadır (1, 2).

Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının çok sayıda histolojik alt tipi tanımlanmıştır. Kemikte en sık osteosarkom, kondrosarkom ve Ewing sarkomu görülmektedir. YDS da ise pleomorfik sarkom, liposarkom, leiomyosarkom, sinoviyal sarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, rabdomyosarkom ve fibrosarkom olarak sıralamak mümkündür.

Kemik sarkomları arasında en sık görülen osteosarkom genellikle ikinci dekatta görülmektedir. İkinci ufak bir pik de 50-60 yaş üzerinde görülür. Genel olarak kadın erkek

görülme oranı 3/2'dir. Nöroektodermal kökenli Ewing sarkomu ise büyük oranda çocuk ve adolesan yaş grubunda karşımıza çıkmaktadır. Olguların %50'den fazlası 10-20 yaşları arasında, yaklaşık %25'i 10 yaş altındadır. Bir diğer primer kemik tümörü olan kondrosarkom en sık 30-60 yaş aralığında görülmektedir. Erkek cinsiyette 2/1 oranında daha sık görülmektedir (3).

Yumuşak doku sarkomları (YDS), mezenkimal hücrelerden gelişen nadir malign tümörlerdir. YDS vücudun her bölgesinde görülebilmekle beraber en sık ekstremitelerin geniş kas gruplarında görülmektedir (%55-60). Ayrıca gövdede, abdominal bölge ve pelvis, baş ve boyunda oluşabilmektedir. Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte olguların yaklaşık yarısı 60 yaş ve üzerinde gözlenir. Ortalama görülme yaşı 50'dir. Sıklık açısından cinsiyet arasında anlamlı

bir fark yoktur. Rabdomyosarkom çocukluk çağında, sinoviyal sarkom ve fibrosarkom genç erişkin dönemde, pleomorfik sarkom, liposarkom ve leiomyosarkom ise sıklıkla daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır.

Kemik ve yumuşak doku sarkomları; tanı, tedavi ve takibi açısından multidisipliner yaklaşımla bu konuda deneyimli merkezlerce tedavi edilmesi gereken hastalık grubudur. Kemik ve yumuşak doku sarkomları tedavisinde olguların çoğunda cerrahi gerekmektedir. Cerrahi tedavi öncesinde ve/veya sonrasında tanı ve tümörün derecesine bağlı olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanabilmektedir (4). 1970'li yıllardan önce kemik ve yumuşak doku sarkomlarında uygulanan yaygın tedavi tutulmuş olan ekstremitenin radikal amputasyonu şeklindeydi. Bu radikal cerrahilere rağmen hastaların sağ kalım oranları ancak %10 – 20 arasındaydı (5, 6).

1980'lerden sonra etkili kemoterapotik ilaçların ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi, radyoterapi tedavilerinin eklenmesi sonucu sağ kalım oranlarında artış olmuştur. Aynı zamanda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinde teknolojik ilerleme beraberinde rekonstrüktif mikrocerrahideki gelişmeler sonucu kemik ve yumuşak doku sarkomları tedavisinde amputasyon oranları %10'a düşmüştür (7).

Genellikle genç popülasyonu ilgilendiren kemik sarkomlarında modern tedavi yöntemlerinin gelişmesine rağmen en iyi şartlarda dahi beş yıllık sağ kalım oranları %50-65 civarındadır. YDS'lerde ise %50-75 olarak bildirilmektedir (8, 9).

Bu makalede Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH)'de 1992-2017 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 3179 kemik ve yumuşak doku sarkomunun epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri araştırılmış, sonuçlar karşılaştırılmıştır.

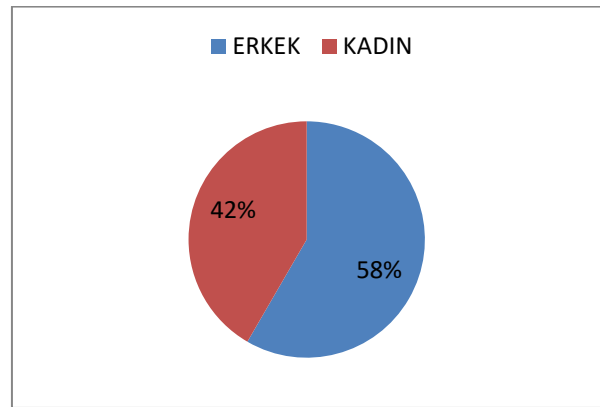
Gereç ve Yöntem

EÜ Kanser Araştırma Merkezi (EÜKAM) tarafından 1992-2017 arası EÜH'de toplanan kemik ve yumuşak doku sarkomlarının verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiştir. Bu veriler DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model (GLM), Kaplan-Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan-Meier sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow

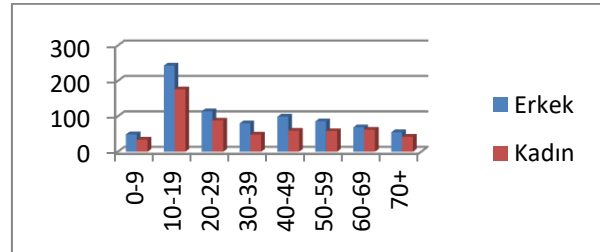
(Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Bulgular

EÜH Kanser veri sisteminde bulunan 117.139 olgu arasında kemik ve yumuşak doku sarkomları %2,7 (n=3179) oranında gözükülmektedir. Kemik sarkomları tüm kanser olgularının %1.16'sını (n:1362) oluşturmaktadır. Kemik sarkomlarının cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde erkek/kadın oranınının 1,4 olduğu görülmektedir. Olgularımızın %58'i (n:795) erkek, %42'si (n:566) kadındır (Şekil-1). Olgularımızın büyük bölümü 10-19 (%30,8) ve 20-29 (%14,8) yaş aralığındadır (Tablo-1, Şekil-1 ve 2).



Şekil-1. Kemik tümörlerinin cinsiyetlere göre dağılımı.



Şekil-2. Kemik tümörleri yaş grupları ve cinsiyet dağılımı.

Kemik sarkomlu olgularımızda tümörün en sık yerleşim yeri alt ekstremitte uzun kemiklerindedir (%42,5) (Tablo-2). Yerleşim yeri açısından yaş grupları ve cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır (Tablo 3 ve 4, Şekil 3 ve 4).

Histolojik tanılarda ise en sık osteosarkom (%30,4), Ewing sarkomu (%19) ve kondrosarkom (%17,3) görülmektedir (10) (Tablo 5 ve 6, Şekil 5 ve 6). Karsinom metastazları ve multiple myelom olguları dahil edilmemiştir.

Tablo-1. Kemik tümörleri yaş grupları ve cinsiyet dağılımı.

Yaş Grubu	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
0-9	49	6,2	34	6,0	83	6,1
10-19	243	30,6	176	31,1	419	30,8
20-29	114	14,3	88	15,5	202	14,8
30-39	80	10,1	48	8,5	128	9,4
40-49	99	12,5	59	10,4	158	11,6
50-59	86	10,8	58	10,2	144	10,6
60-69	69	8,7	62	11,0	131	9,6
70+	55	6,9	42	7,4	97	7,1
Toplam	795	100,0	566	100,0	1362	100,0

Ki-kare: 4,471; p=0,724

Tablo-2. Kemik tümörleri ICD-O3'e göre yerleşimler.

Kemik ve Eklem Tümörleri	n	Toplam
		%
C40.0 Üst ekstremitte uzun kemik	166	12,2
C40.1 Üst ekstremitte kısa kemik	24	1,8
C40.2 Alt ekstremitte uzun kemik	579	42,5
C40.3 Alt ekstremitte kısa kemik	50	3,7
C40.9 Ekstremitte kemikleri, BBT	23	1,7
C41.0 Kafa, yüz kemik	76	5,6
C41.1 Mandibula	29	2,1
C41.2 Omurga/Vertebra	117	8,6
C41.3 Kosta, Sternum, Klavikula	84	6,2
C41.4 Pelvik kemik (Sakrum, Koksiks)	180	13,2
C41.8 Kemik Aşan lezyon	5	0,4
C41.9 Kemik, BBT	29	2,1
Toplam	1362	100,0

Tablo 3. Kemik tümör yerleşimlerinin yaşam dönemlerine (çocuk ve erişkin) dağılımı.

Topografik Yerleşim	Çocuk		Erişkin		Toplam	
	(0-19 y)		(≥ 20y)			
	n	%	n	%	n	%
C40.0 Üst ekstremitte uzun kemik ve eklemler	60	12,9	106	11,8	166	12,2
C40.1 Üst ekstremitte kısa kemik ve eklemler	4	0,9	20	2,2	24	1,8
C40.2 Alt ekstremitte uzun kemik ve eklemler	254	54,6	325	36,2	579	42,5
C40.3 Alt ekstremitte kısa kemik ve eklemler	19	4,1	31	3,5	50	3,7
C40.9 Ekstremitte kemikleri, BBT	12	2,6	11	1,2	23	1,7
C41.0 Kafa, yüz kemik ve eklemler	21	4,5	55	6,1	76	5,6
C41.1 Mandibula	6	1,3	23	2,6	29	2,1
C41.2 Omurga/Vertebra	25	5,4	92	10,3	117	8,6
C41.3 Kosta, Sternum, Klavikula	20	4,3	64	7,1	84	6,2
C41.4 Pelvik kemik ve eklemler (Sakrum, Koksiks)	36	7,7	144	16,1	180	13,2
C41.8 Kemik ve eklem Aşan lezyon	0	0,0	5	0,6	5	0,4
C41.9 Kemik, BBT	8	1,7	21	2,3	29	2,1
Toplam**	465	100,0	897	100,0	1362	100,0

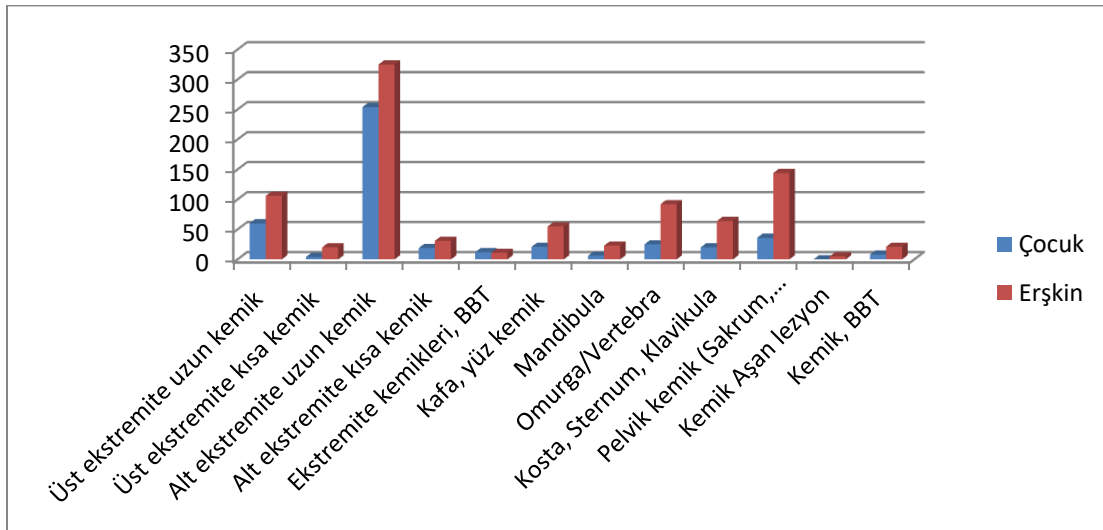
Ki-kare=62,600 p<0,001, *Sütun Yüzdesi,**Satır Yüzdesi

Tablo-4. Kemik tümör yerleşimlerinin cinsiyetlere göre dağılımı.

Yerleşimler	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
C40.0 Üst ekstremitte uzun kemik	95	11,9	71	12,5	166	12,2
C40.1 Üst ekstremitte kısa kemik	11	1,4	13	2,3	24	1,8
C40.2 Alt ekstremitte uzun kemik	314	39,5	265	46,7	579	42,5
C40.3 Alt ekstremitte kısa kemik	34	4,3	16	2,8	50	3,7
C40.9 Ekstremitte kemikleri, BBT	14	1,8	9	1,6	23	1,7
C41.0 Kafa, yüz kemik	45	5,7	31	5,5	76	5,6
C41.1 Mandibula	17	2,1	12	2,1	29	2,1
C41.2 Omurga/Vertebra	80	10,1	37	6,5	117	8,6
C41.3 Kosta, Sternum, Klavikula	52	6,5	32	5,6	84	6,2
C41.4 Pelvik kemik (Sakrum, Koksiks)	114	14,3	66	11,6	180	13,2
C41.8 Kemik Aşan lezyon	2	0,3	3	0,5	5	0,4
C41.9 Kemik, BBT	17	2,1	12	2,1	29	2,1
Toplam	795	100,0	567	100,0	1362	100,0

Ki-kare=17,051 P=0,106 Yerleşimlerde anlamlı fark yok, alt ekstremitelerde anlamlı fark.

Ki-kare=7,917 p<0,005 cinsiyetler arası anlamlı fark.



Şekil-3. Kemik tümör yerleşimlerinin yaşam dönemlerine (yaşam evreleri) dağılımı.

Evrelendirmesi yapılabilen olguların %41'inin (n:663) lokalize tümör, %33,2'sinin lokal ileri evre ve %25,8'inin ise uzak metastaz ile başvurduğu görüldü. Cinsiyetler arasında tümör evreleri açısından fark saptanmadı (Tablo-7, Şekil-7).

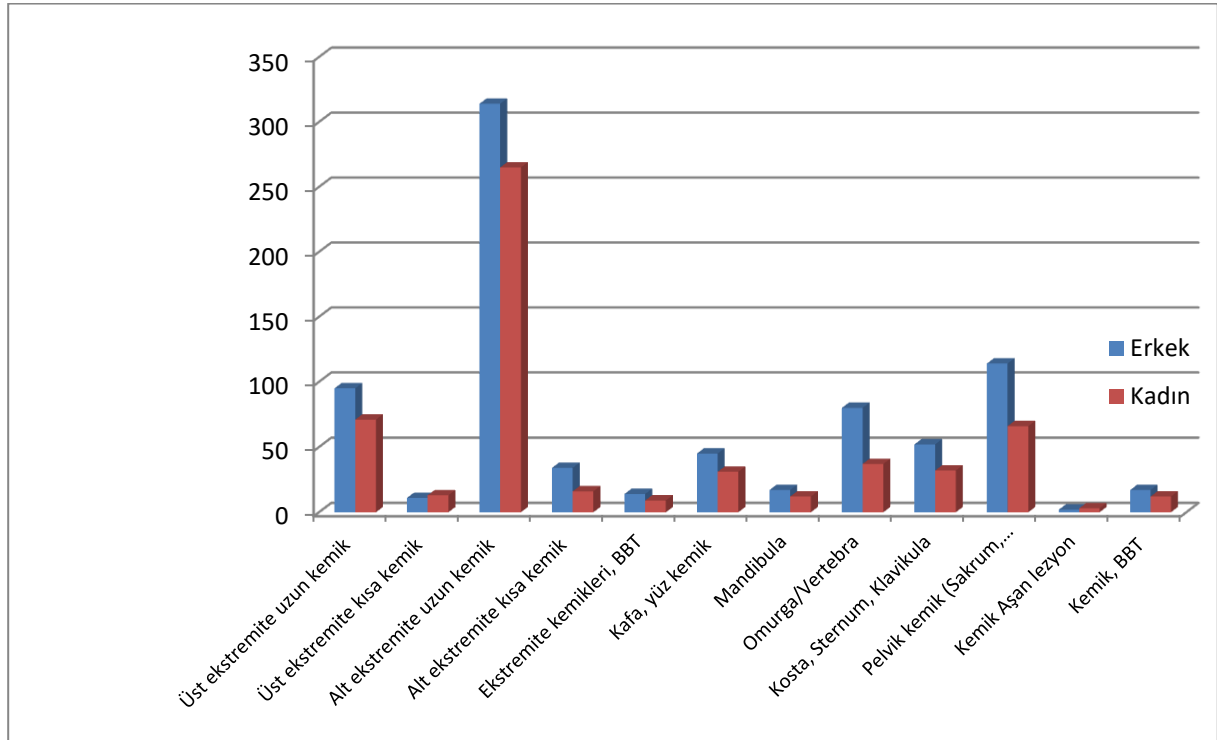
Yapılan sağ kalım değerlendirilmesinde kemik tümörlerinde toplam beş yıllık GSK %62, 10 yıllık ise %53 saptandı (Tablo-8, Şekil-8). GSK değerlendirilmesinde cinsiyetler arası ve yaşam dönemleri arasında fark saptanmazken, 60 yaş

ve üstü hastalarda GSK oranlarının belirgin düşük olduğu görüldü (Tablo-9 ve 10).

Histolojik alt tiplerde bu oran osteosarkom için beş yıllık %56, 10 yıllık %51 iken, Ewing sarkomunda sırasıyla %57, %48 ve kondrosarkom için ise %71, %63'tür (Tablo-11, Şekil-9).

Evrelere göre beş ve 10 yıllık GSK sırasıyla; lokalize tümörlerde %71 ve %65, lokal ileri

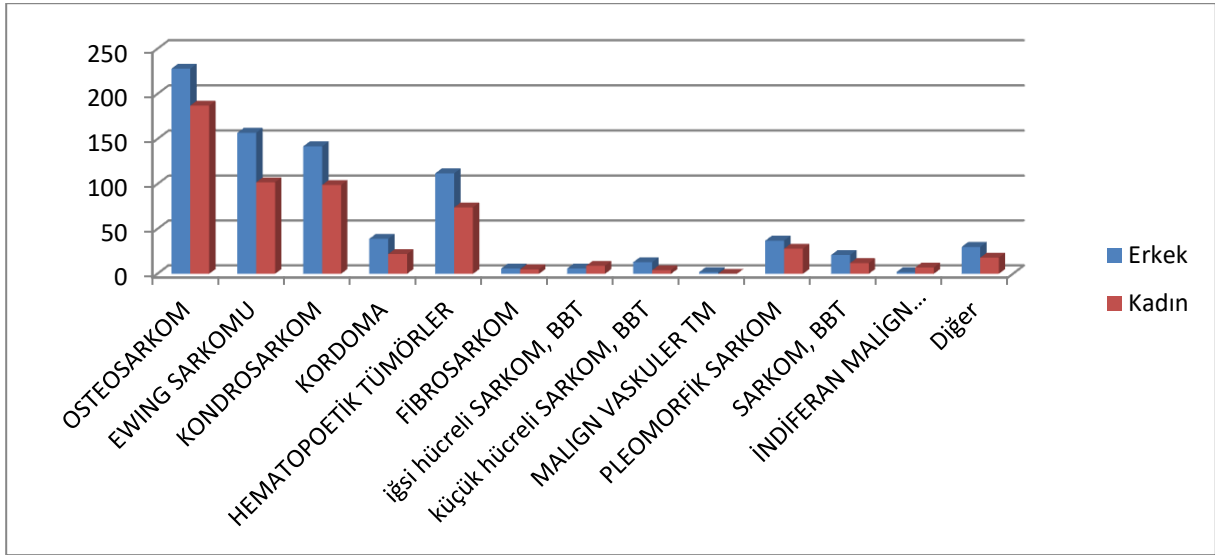
evrede %58 ve %54, metastatik dönemde ise %43 ve %36'dır (Tablo-12, Şekil-10).



Şekil-4. Kemik tümör yerleşimlerinin cinsiyetlere dağılımı.

Tablo-5. Kemik tümör histolojilerinin cinsiyetlere dağılımı.

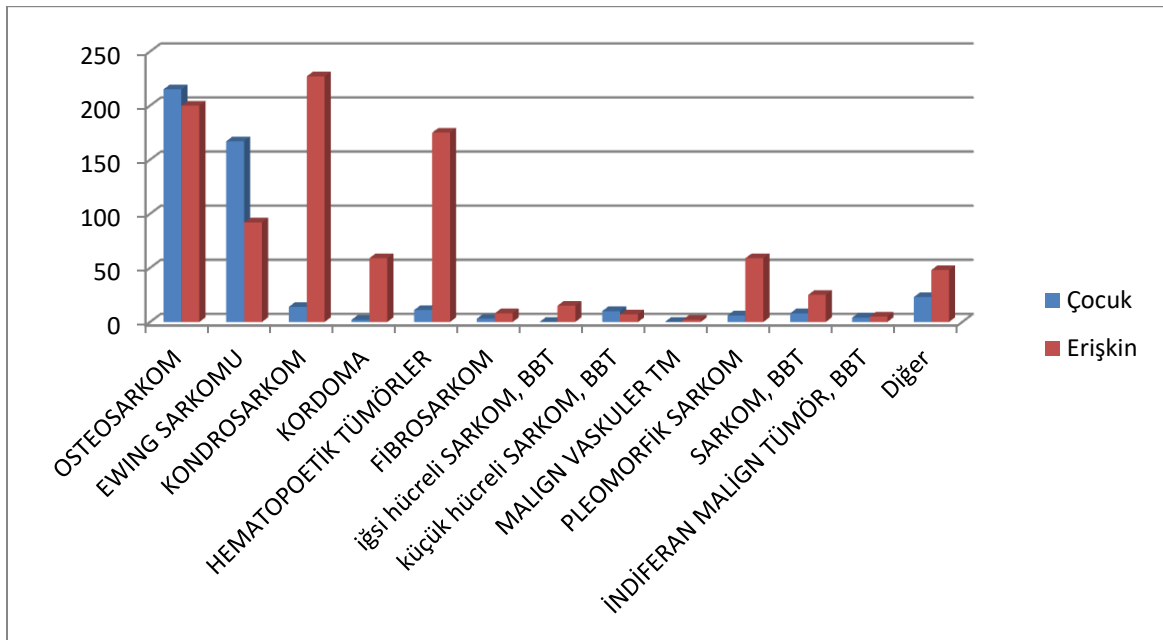
Histoloji	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
OSTEOSARKOM	228	28,7	187	33	415	30,5
EWING SARKOMU	157	19,7	102	18	259	19
KONDROSARKOM	142	17,9	99	17,5	241	17,7
KORDOMA	39	4,9	22	3,9	61	4,5
HEMATOPOETİK TÜMÖRLER (PLAZMASİTOM, LENFOMA)	112	14,1	74	13,1	186	13,7
FİBROSARKOM	6	0,8	5	0,9	11	0,8
İĞSİ HÜCRELİ SARKOM, BBT	6	0,8	9	1,6	15	1,1
KÜÇÜK HÜCRELİ SARKOM, BBT	13	1,6	4	0,7	17	1,2
MALIGN VASKULER TM	2	0,3	0	0	2	0,1
PLEOMORFİK SARKOM	37	4,7	28	4,9	65	4,8
SARKOM, BBT	21	2,6	12	2,1	33	2,4
İNDİFERAN MALİGN TÜMÖR, BBT	2	0,3	7	1,2	9	0,7
Diğer	30	3,8	18	3,2	48	3,5



Şekil-5. Kemik tümör histolojilerinin cinsiyetlere dağılımı.

Tablo-6. Kemik tümör histolojilerinin yaşam dönemlerine dağılımı.

Histoloji	Çocuk (0-19 y)		Erişkin (≥ 20y)		Toplam
	n	%	n	%	
Osteosarkom	215	51,8	200	48,2	415
Ewing sarkomu	167	64,5	92	35,5	259
Kondrosarkom	14	5,8	227	94,2	241
Kordoma	2	3,3	59	96,7	61
Hematopoetik tümörler (Plazmasitom, lenfoma)	11	5,9	175	94,1	186
Fibrosarkom	3	27,3	8	72,7	11
İğsi hücreli sarkom, BBT	0	0,0	15	100,0	15
Küçük hücreli sarkom, BBT	10	58,8	7	41,2	17
Malign vasküler tm	0	0,0	2	100,0	2
Pleomorfik sarkom	6	9,2	59	90,8	65
Sarkom, BBT	8	24,2	25	75,8	33
İndiferen malign tümör, BBT	4	44,4	5	55,6	9
Diğer	23	47,9	48	100,0	48
Toplam	51	27,0	161	85,2	189
Genel Toplam	463	34,0	922	67,7	1362

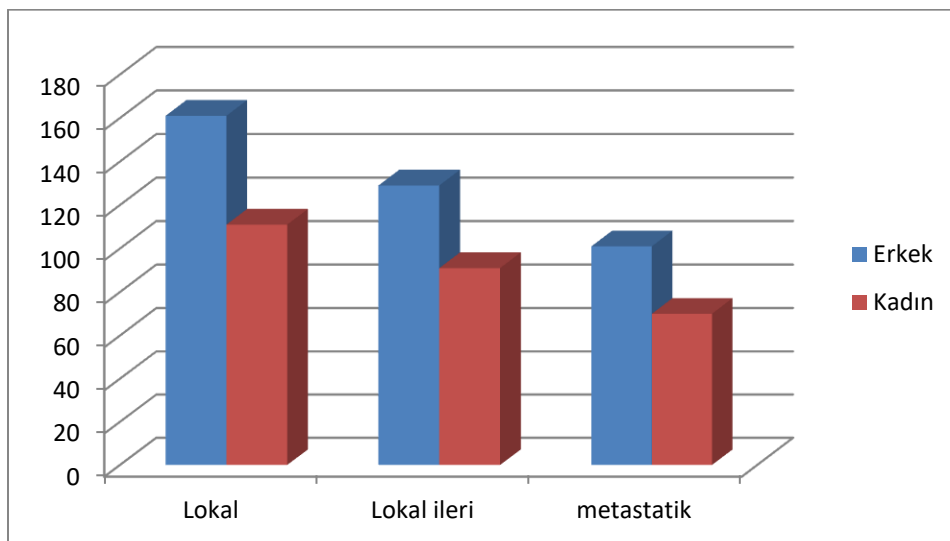


Şekil-6. Kemik tümör histolojilerinin yaşam dönemlerine (yaşam evresi) dağılımı.

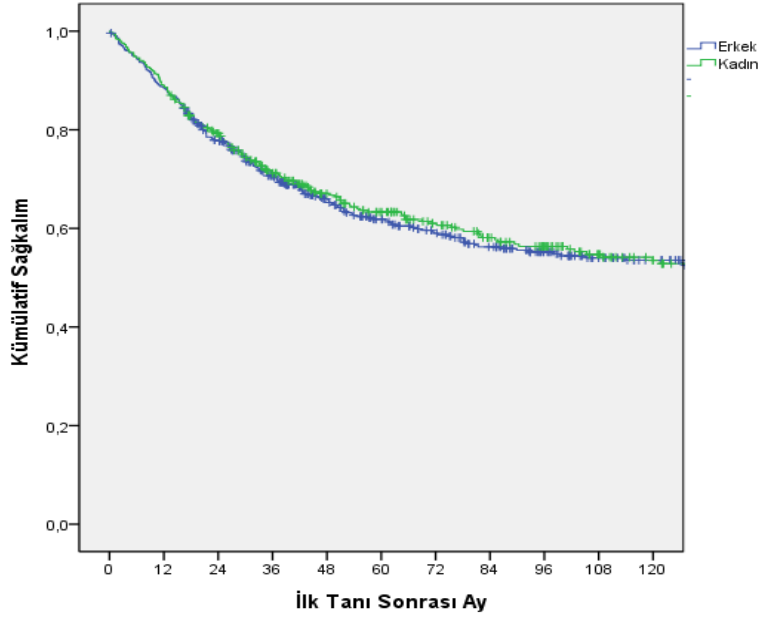
Tablo-7. Kemik tümör evrelerinin cinsiyetlere dağılımı (bilinmeyenler hariç).

Evreler	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Lokalize tümör	161	41,2	111	40,8	272	41,0
Lokal ileri	129	33,0	91	33,5	220	33,2
Uzak yayılım, metastaz	101	25,8	70	25,7	171	25,8
Toplam	391	100,0	272	100,0	663	100,0

Ki-kare: 0,066; p=0992



Şekil-7. Kemik tümör evrelerinin cinsiyetlere göre dağılımı.



Şekil-8. Kemik tümörü cinsiyetlere göre sağ kalım.

Tablo-8. Kemik tümörleri sağ kalım oranları.

Cinsiyet	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
Erkek	507	215	57,60%	61	52
Kadın	369	157	57,50%	63	53
Toplam	876	372	57,50%	62	53

Tablo-9. Kemik tümörü yaşam dönemlerine göre sağ kalım.

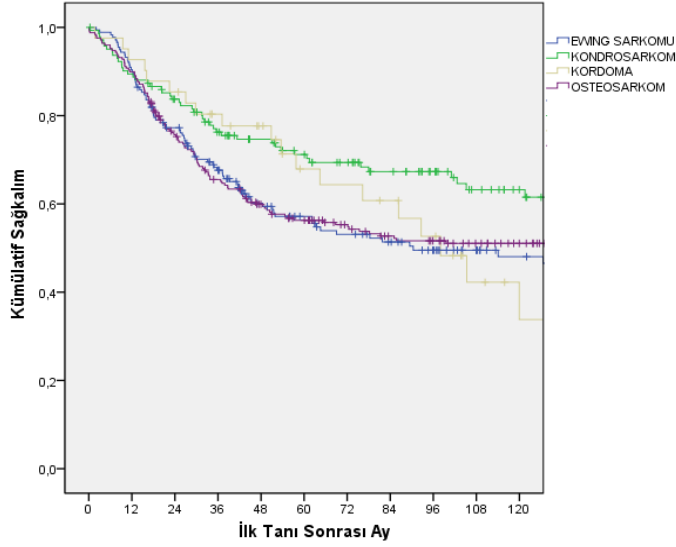
	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
Çocuk	305	126	58,70%	63	56
Erişkin	571	246	56,90%	62	52

Tablo-10. Kemik tümörü yaş gruplarına göre sağ kalım.

Yaş Grubu	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
0-9	60	20	66,70%	67	61
10-19	265	110	58,50%	63	56
20-29	127	42	66,90%	68	64
30-39	80	26	67,50%	71	60
40-49	97	39	59,80%	66	55
50-59	100	44	56,00%	61	53
60-69	82	44	46,30%	56	41
70+	65	47	27,70%	37	15

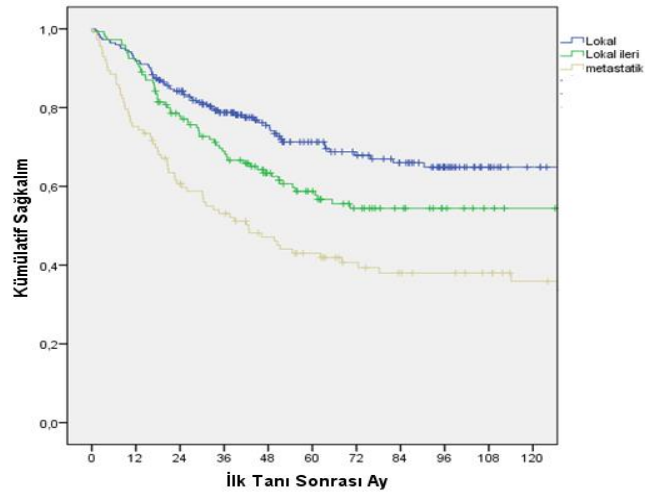
Tablo-11. Kemik tümörlerinde histolojilere göre sağ kalım.

Histoloji	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 Yıl
OSTEOSARKOM	249	117	53,00%	56	51
EWING SARKOMU	177	84	52,50%	57	48
KONDROSARKOM	143	49	65,70%	71	63
KORDOMA	41	20	51,20%	68	36



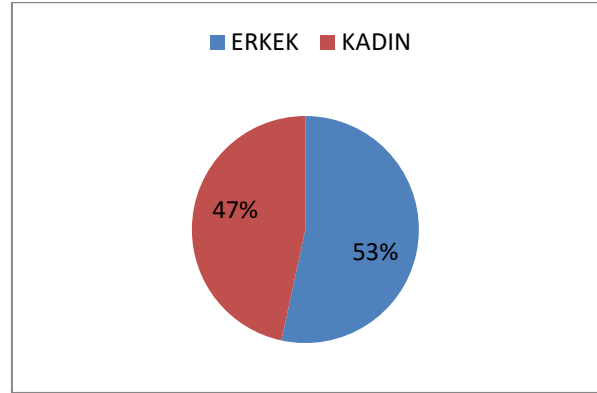
Tablo-12. Kemik tümörlerinde evrelere göre sağ kalım.

	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl %	10 Yıl %
Lokal	223	64	71,3%	71	65
Lokal ileri	146	62	57,5%	58	54
metastatik	113	69	38,9%	43	36

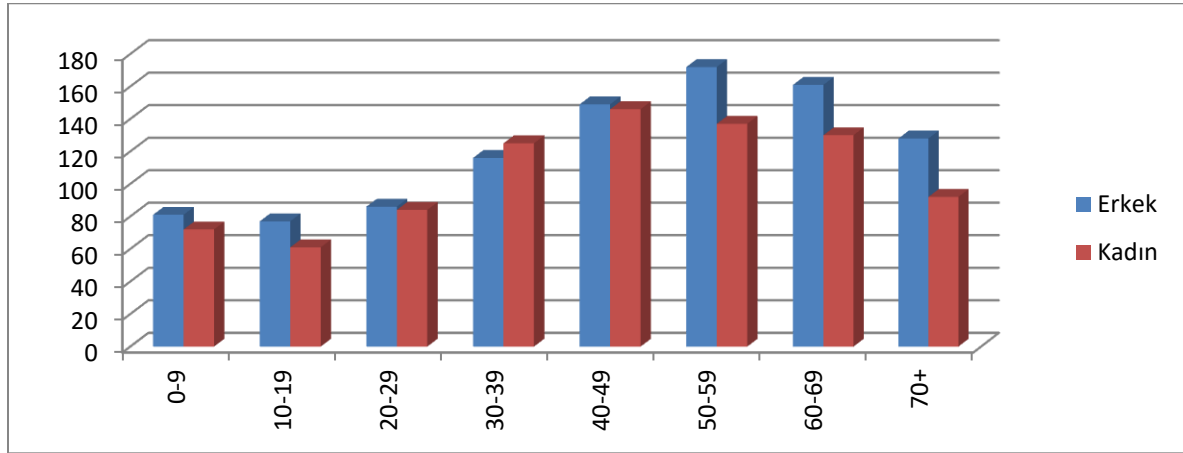


Yumuşak doku sarkomları veri sisteminde bulunan tüm hastaların %1,55'ini (n:1817) oluşturmaktadır. Yumuşak doku sarkomlarının cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde erkek/kadın oranının 1,1 olduğu görülmektedir. Olgularımızın %53'ü (n: 970) erkek, %47'si (n: 847) kadındır (Şekil-11). Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte dördüncü dekattan itibaren daha sık oranda görülmektedir (Şekil-12). YDS yerleşim yerlerine göre yapılan değerlendirmede erişkin yaş grubunda belirgin oranda en sık alt ekstremitte ve kalça (%37) bölgesinde, ikinci sıklıkta ise pelvis (%16,2) çevresinde saptandı. Çocuk yaş grubunda ise en sık alt ekstremitte ve kalça (%18,2) bölgesinde daha sonra karın bölgesinde (%17,1) ve baş, yüz, boyun (%16,8) bölgesinde saptandı (Tablo-13, Şekil-13).

Cinsiyetler arasında yerleşim yeri açısından fark saptanmadı (Tablo-14).



Şekil 11. Yumuşak doku sarkomlarının cinsiyetlere göre dağılımı.

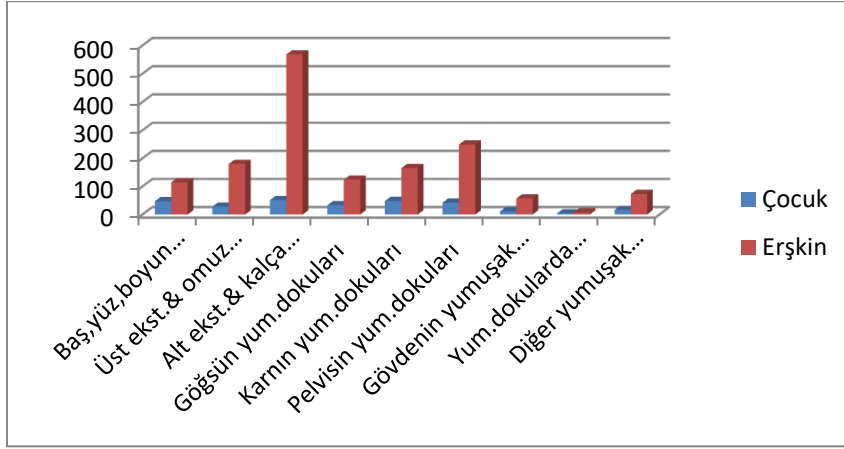


Şekil-12. Yumuşak doku sarkomları yaş grupları ve cinsiyet dağılımı.

Tablo-13. Yumuşak doku sarkomları yerleşimlerinin yaşam dönemlerine (yaşam evreleri) dağılımı.

Topografik Yerleşim	Çocuk		Erişkin		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Baş, yüz, boyun yumuşak dokular	47	16,8	114	7,4	161	8,9
Üst ekstremitte & omuz yumuşak doku	28	10,0	180	11,7	208	11,4
Alt ekstremitte & kalça yumuşak doku	51	18,2	568	37,0	619	34,1
Göğsün yumuşak dokuları	33	11,8	124	8,1	157	8,6
Karın yumuşak dokuları	48	17,1	165	10,7	213	11,7
Pelvis yumuşak dokuları	42	15,0	249	16,2	291	16,0
Gövde yumuşak dokuları	11	3,9	57	3,7	68	3,7
Yumuşak dokularda aşan lezyon	4	1,4	7	0,5	11	0,6
Diğer yumuşak dokular	16	5,7	73	4,7	89	4,9
Toplam	280	100,0	1537	100,0	1817	100,0

Ki-kare=62,600 p<0,001

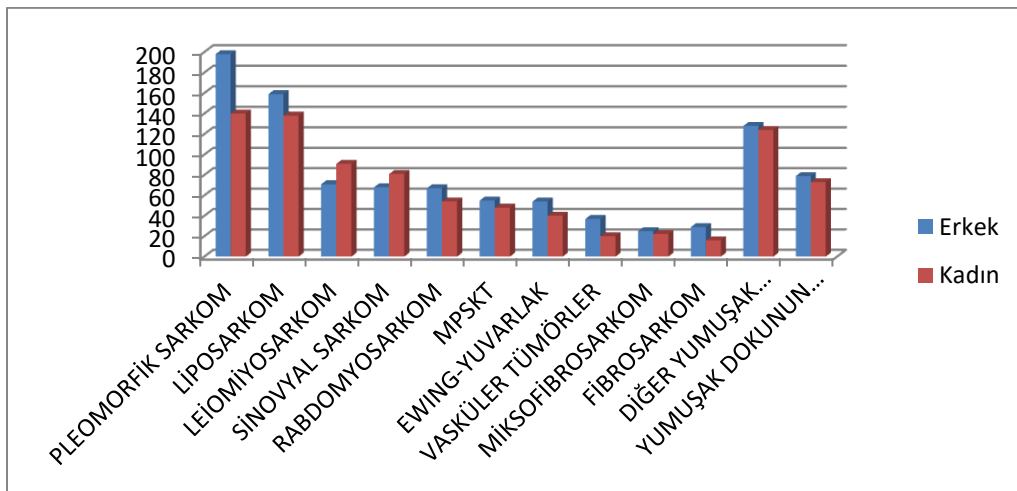


Şekil-13. Yumuşak doku sarkomları yerleşimlerinin yaşam dönemlerine (yaşam evreleri) dağılımı.

Tablo-14. Yumuşak doku sarkomları yerleşimlerinin cinsiyetlere dağılımı.

Topografik Yerleşim	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Baş, yüz, boyun yumuşak dokular	96	9,9	65	7,7	161	8,9
Üst ekstremitte & omuz yumuşak doku	109	11,2	99	11,7	208	11,4
Alt ekstremitte & kalça yumuşak doku	312	32,2	307	36,2	619	34,1
Göğsün yumuşak dokuları	86	8,9	71	8,4	157	8,6
Karın yumuşak dokuları	104	10,7	109	12,9	213	11,7
Pelvis yumuşak dokuları	165	17,0	126	14,9	291	16,0
Gövde yumuşak dokuları	46	4,7	22	2,6	68	3,7
Yumuşak dokularda aşan lezyon	4	0,4	7	0,8	11	0,6
Diğer yumuşak dokular	48	4,9	41	4,8	89	4,9
Toplam	970	100,0	847	100,0	1817	100,0

Ki-kare=12,894 p=0,116



Şekil-14. Yumuşak doku sarkomları histolojilerinin cinsiyetlere göre dağılımı.

YDS histolojik alt tiplerine göre dağılımı pleomorfik sarkom (%18,6), liposarkom (%16,3), leiomyosarkom (%8,9), sinoviyal sarkom (%8,2), malign periferik sinir kılıfı tümörü (%5,7) şeklindedir (Tablo-15 ve 16, Şekil-14).

Evrelendirmesi yapılabilen olguların (n:739) %49,9'unun lokalize tümör, %24,1'inin lokal ileri evre ve %26,2'sinin ise uzak metastaz ile başvurduğu görüldü. Cinsiyetler arasında tümör evreleri açısından fark saptanmadı (Tablo-17, Şekil-15).

Yumuşak doku sarkomlarında toplam sağ kalım değerlendirilmesinde beş yıllık GSK %59, 10 yıllık %49 saptandı (Tablo-18).

Histopatolojik tanılara göre sağ kalımda liposarkomlar en iyi sağ kalıma sahipken malign

periferik sinir kılıfı tümörünün en kötü orana sahip olduğu görüldü. Liposarkomlarda beş yıllık GSK %80 ve 10 yıllık %69 iken MPSKT de %36 ve %27, en sık görülen pleomorfik sarkomda sırasıyla %59 ve %49 saptandı (Tablo-19).

YDS da GSK'nin erkek hastalarda kadın hastalara göre daha kötü olduğu görüldü. Kadınlarda GSK beş ve 10 yıllık sırasıyla %62 ve %53 olarak saptanırken erkeklerde bu oranlar %56 ve %45'e düşmektedir (Tablo-18).

YDS de evrelere göre beş ve 10 yıllık GSK sırasıyla; Lokalize tümörlerde %63 ve %56, lokal ileri evrede %49 ve %40, metastatik dönemde ise %19 ve %14'tür (Tablo-20, Şekil-16).

Tablo-15. Yumuşak doku sarkomları histolojilerinin dağılımı.

Histoloji	n	%
PLEOMORFİK SARKOM	338	18,6
LİPOSARKOM	297	16,3
LEİOMYOSARKOM	162	8,9
SİNOVİYAL SARKOM	149	8,2
FİBROSARKOM	45	2,5
MİKSOFİBROSARKOM	47	2,6
MALİGN PERİFERİK SİNİR KILIFI TM	103	5,7
RABDOMYOSARKOM	121	6,7
VASKÜLER TÜMÖRLER	57	3,1
EWING-YUVARLAK HÜCRELİ TM	94	5,2
<u>DİĞER YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI</u>	252	13,9
-Epiteloid sarkom		
-İğsi hücreli sarkom		
-Yumuşak doku alveoler sarkom		
-Şeffaf hücreli sarkom		
-Dermatofibrosarkom		
-Kondrosarkom		
-Sarkom BBT		
-Diğer		
<u>YUMUŞAK DOKUNUN DİĞER MALİGN TÜMÖRLERİ</u>	152	8,4
-İndeferen malign tümör		
-Nöroblastom		
-Lenfoma		
-GİST		
-Diğer		
Toplam	1817	100,0

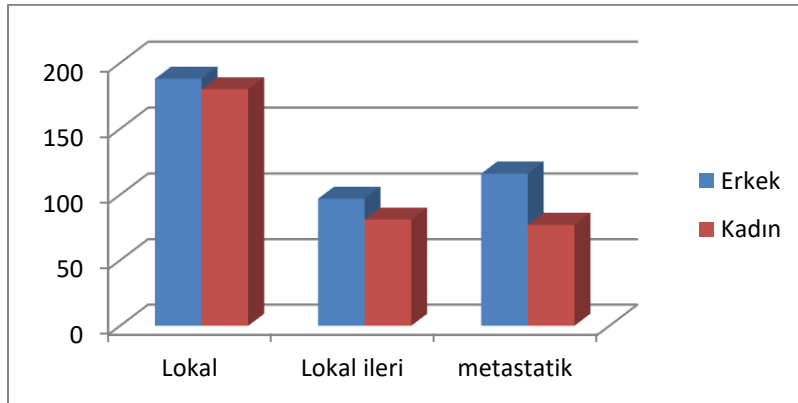
Tablo-16. Yumuşak doku sarkomları histolojilerinin cinsiyetlere dağılımı.

Histoloji	Erkek		Kadın		Toplam
	n	%	n	%	
PLEOMORFİK SARKOM	198	58,6	140	41,4	338
LİPOSARKOM	159	53,5	138	46,5	297
LEİOMYOSARKOM	71	43,8	91	56,2	162
SİNOVYAL SARKOM	68	45,6	81	54,4	149
RABDOMYOSARKOM	67	55,4	54	44,6	121
MPSKT	55	53,4	48	46,6	103
EWING-YUVARLAK HÜC. TM	54	57,4	40	42,6	94
VASKÜLER TÜMÖRLER	37	64,9	20	35,1	57
MİKSOFİBROSARKOM	25	53,2	22	46,8	47
FİBROSARKOM	29	64,4	16	35,6	45
DİĞER YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI	128	50,8	124	49,2	252
YUMUŞAK DOKUNUN DİĞER MALİGN TÜMÖRLERİ	79	52,0	73	48,0	152
TOPLAM	970	53,4	847	46,6	1817

Tablo-17. Yumuşak doku sarkomları evrelerinin cinsiyetlere dağılımı (bilinmeyenler hariç).

Evreler	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Lokale tümör	188	46,9	180	53,3	368	49,9
Lokal ileri	97	24,2	81	24,0	178	24,1
Uzak Yayılım Metastaz	116	28,9	77	22,8	193	26,2
Toplam	401	100,0	338	100,0	739	100,1

Ki-kare: 4,152; p=0,125

**Şekil-15.** Yumuşak doku sarkomları evrelerinin cinsiyetlere göre dağılımı.**Tablo-18.** Yumuşak doku sarkomları sağ kalım oranları.

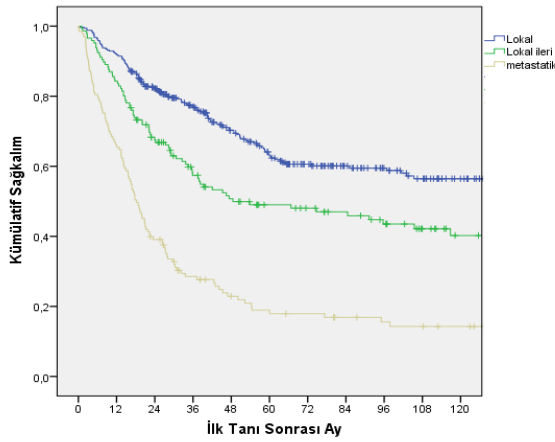
Yerleşim	n	Ölüm	Yaşayan	5 yıl	10 Yıl
		n	%	%	%
Erkek	657	328	50,1%	56	45
Kadın	600	258	57,0%	62	53
Toplam	1257	586	53,4%	59	49

Tablo-19. Yumuşak doku sarkomları histolojilere göre sağ kalım oranları.

Histolojik alt tip	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl %	10 Yıl %
PLEOMORFİK SARKOM	236	132	44,10%	59	49
LİPOSARKOM	221	66	70,10%	80	69
LEİOMYOSARKOM	113	69	38,90%	51	33
SİNOVYAL SARKOM	106	54	49,10%	59	46
MPSKT	64	42	34,40%	36	27
TÜM YDS	1257	586	53,40%	59	49

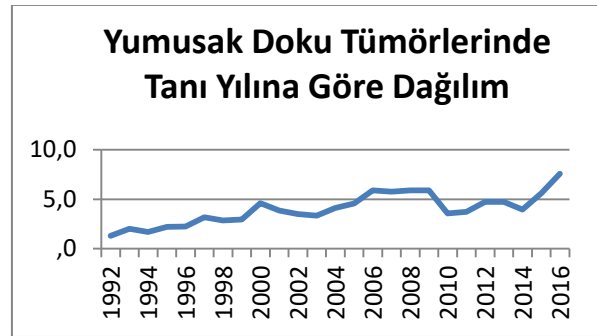
Tablo-20. Yumuşak doku sarkomları evrelerine göre sağ kalım oranları.

YDS	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl %	10 Yıl %
Lokal	339	127	62,5%	63,2	56,2
Lokal ileri	146	79	45,9%	49,1	40,4
Metastatik	133	110	17,3%	19,0	14,3



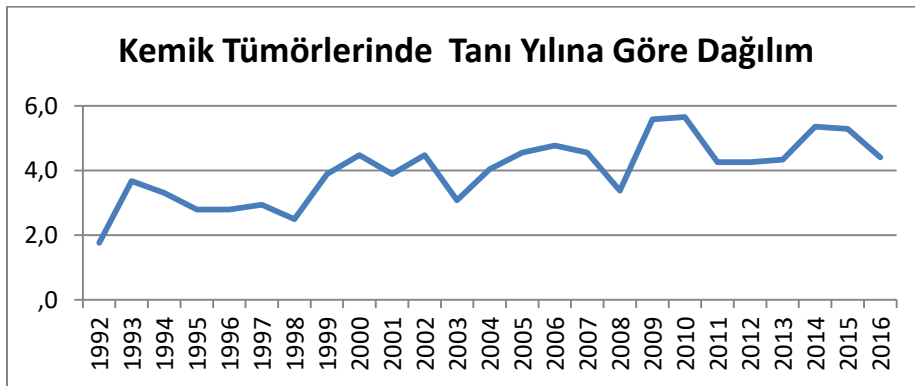
Şekil-16. Yumuşak doku sarkomları evrelere göre sağ kalım.

Hastanemizde kemik ve yumuşak doku sarkomlarında yıllara göre artış eğilimi görülmektedir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (Şekil-17 ve 18).



p<0,0001 doğrusal artış anlamlı

Şekil-17. Yumuşak doku sarkomlarının tanı yılına göre dağılımı.



(p<0,0001 doğrusal artış anlamlı)

Şekil 18. Kemik tümörlerinin tanı yılına göre dağılımı.

Tartışma

Kemik ve yumuşak doku sarkomları dünya genelinde nadir görülen tümörlerdendir. Ülkemize ait bu tümörlerle ilgili sağlıklı insidans verileri yoktur. Yaşa bağımlı değişim göstermekle birlikte Amerika ve Avrupa çalışmalarında yumuşak doku sarkomlarının yıllık insidans 1,8-6/100000 kemik sarkomlarının ise 0,6-2/100000 olarak bildirilmektedir (11). Kaynaklarda tüm kanser olgularının yaklaşık %1'ini kemik, %1'ini ise yumuşak doku sarkomlarının oluşturduğu görülmektedir (1, 2). Bizim çalışmamızda da oranlar kaynaklarla benzerlik göstermektedir.

Kemik sarkomları özellikle genç erişkin yaş grubunda sık görülen yüksek dereceli tümörlerdir. Literatüre göre en sık görülen histolojik alt tip olan osteosarkom en sık ikinci dekatta görülür. İkinci pikini 50-60 yaş üzerinde yapar. Ewing sarkomunun ise %50'den fazlası 10-20 yaş aralığındadır. %25'i ise 10 yaş altında görülmektedir (3). Kondrosarkom en sık 30-60 yaş aralığında görülür ve yaklaşık kemik sarkomlarının %20'sini oluşturur (12). Benzer şekilde bizim olgularımızda en sık osteosarkom ardından Ewing ve kondrosarkom saptandı. En sık 10-19 yaş grubunda olduğu görüldü. Ewing ve osteosarkom çocukluk döneminde belirgin görülürken, kondrosarkom ve kordoma ise ileri yaşlarda görüldü.

Yumuşak doku sarkomlarının görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Olguların %75'i erişkin yaş grubundadır. Bizim de hasta grubumuzun büyük bölümünü erişkin yaş grubu oluşturmaktadır (13). Olgularımızın yaklaşık yarısı 50 yaş üstüdür. Literatürle benzer şekilde erişkin yaş grubunda en sık ekstremitte yerleşimi görülmekte ve çocuk yaş grubunda ise ekstremitte ile birlikte baş-boyun bölgesinde yerleşim sıklığı dikkati çekmektedir.

Sarkomlar özellikle genç erişkin dönemde görülen ve her yaş grubunu etkileyen mortalitesi yüksek tümörlerdir.

Trautmann ve ark.'nın yapmış oldukları Almanya merkezli çalışmada YDS'de beş yıllık sağ kalım %66,4 olarak saptanmış, kemik sarkomlarında ise %52,9 saptanmıştır (8). Still ve ark.'nın Avrupa'da yaptıkları çalışmada ise beş yıllık sağ kalım oranları YDS'de %57,8,

kemik sarkomlarında ise %61,6 bildirilmektedir (9). Hastanemiz verilerinde saptadığımız sağ kalım oranları kaynaklarla uyum göstermektedir. Bizim çalışmamızda YDS da beş yıllık %59 ve 10 yıllık %49, kemik sarkomlarında %62 ve %53 saptandı.

Genel sağ kalım oranlarını etkileyen en önemli parametrelerden birisi tanı anında tümörün evresidir. Lokal evrede saptanan tümörlerde sağ kalım oranları iyi iken lokal ileri evre ve özellikle metastatik evrede sağ kalım oranları oldukça düşmektedir. Metastatik evrede GSK osteosarkomda %30, Ewing sarkomunda %22 oranlarına kadar düşmektedir (6, 14). Bizim olgularımızda kemik sarkomlarında beş ve 10 yıllık GSK değerlendirmemizde; Lokalize tümörlerde %71 ve %65 oranlarından, lokal ileri evrede %58 ve %54, metastatik dönemde ise %43 ve %36'lara kadar düştüğünü görmekteyiz.

Hem kemik hem de yumuşak doku sarkomlarında olguların yarısından fazlası lokal ileri evre ve metastatik evrede hastanemize başvurmakta. Bu durum nadir görülen bu tümörlerin geç tanı almaları ile ilişkilendirilmiştir. Kemik sarkomlarının genç yaş grubunda görülmesi nedeniyle çoğunlukla travma ya da büyüme ağrısı ile ilişkilendirilip tanıda gecikme olmaktadır. YDS'de ise kitlenin ağrısız ya da küçük olması gibi sebeplerden iyi huylu olduğu kanaati oluşmakta ve hastaneye geç başvurulara, tanıda gecikmelere yol açmaktadır.
















Sonuç: EÜH Kanser veri sisteminde bulunan 117.139 olgu arasında kemik ve yumuşak doku sarkomları %2,7 (n=3179) oranında görülmektedir. Yapılan sağ kalım değerlendirmesinde kemik tümörlerinde beş yıllık GSK %62, 10 yıllık ise %53 saptandı. Yumuşak doku sarkomlarında beş yıllık GSK %59, 10 yıllık %49 saptandı. YDS da GSK'nın erkek hastalarda kadın hastalara göre daha kötü olduğu görüldü. Hem kemik hem de yumuşak doku sarkomlarında olguların yarısından fazlası lokal ileri evre ve metastatik evrede hastanemize başvurmakta. Lokal evrede saptanan tümörlerde sağ kalım oranları iyi iken lokal ileri evre ve özellikle metastatik evrede sağ kalım oranları oldukça düşmektedir.

Kaynaklar

1. Weiss, S.; Goldblum, J. General considerations. In: Weiss, S.; Goldblum, J., editors. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. St Louis, Missouri: CV Mosby, 2001: 1-19.
2. Unni KK, Inwards CY. *Dahlin's Bone Tumors*, 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
3. Greenspan A, Jundt G, Remagen W. *Differential diagnosis in orthopaedic oncology*. 2 nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
4. Fuchs B, Ossendorf C, Leerapun T, Sim FH: Intercalary segmental reconstruction after bone tumor resection. *EJSO* 2008; 34 (12): 1271-6.
5. Mathew R, Di Caprio MD, Gary E, Friedlaender MD: Malign bone tumors; Limb sparing versus amputations. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2003; 11: 25-37.
6. Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 6.
7. Böhm P, Fritz J, Thiede S, Budach W: Reimplantation of extracorporeal irradiated bone segments in musculoskeletal tumor surgery: clinical experience in eight patients and review of the literature. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 387: 355-65.
8. Trautmann F, Schulerb M, Schmitta J. Burden of soft-tissue and bone sarcoma in routine care Estimation of incidence, prevalence and survival for health services research. *Cancer Epidemiology* 2015; 39: 440-6.
9. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013; 49 (3): 684–95.
10. C.D.M. Fletcher. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC. 4th Ed. 2013: 240-2.
11. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Annals of Oncology* 2010; 21: 1106–11.
12. Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, Kransdorf MJ, Temple HT, Gannon FH. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2003; 23 (5): 1245-78.
13. Weis SW, Goldblum JR. *Soft Tissue Tumors*. 5th. Ed. Mosby, 2008.
14. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, Voute PA, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's sarcoma Study Group. *J of Clinical Oncology* 2000; 18 (3): 108-14.

Ege Üniversitesi Hastanesi çocukluk çağı tümörlerinde epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri

Epidemiology and survival of childhood cancers in Ege University Hospital

Eda Ataseven¹  Mehmet Kantar¹  Yavuz Anacak²  Serra Kamer²  Yeşim Ertan³ 
Ayşe Caner⁴  Ahmet Çelik⁵  Tuncer Turhan⁶  Elif Bolat⁶  Hüdaver Alper⁷ 
Ömer Kitiş⁷  Dünder Sabah⁸  Deniz Karapınar¹  Serap Aksoylar¹  Nazan Çetingül¹ 

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ABD, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserele Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM), İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi ABD, İzmir, Türkiye

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi ABD, İzmir, Türkiye

⁷ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD, İzmir, Türkiye

⁸ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji ABD, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Her yıl Dünyada 0-19 yaş arası yaklaşık 300.000 olgu kanser tanısı almaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı ve sağ kalım hızlarında belirgin farklılık bildirilmektedir. Bu çalışmada amacımız merkezimizde kayıtlı olan çocukluk çağı kanser olgularının epidemiyolojik özelliklerini ve sağ kalım hızlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde 1992-2017 tarihleri arasında 0-19 yaş arasında kanser tanısı alan 4602 hastanın verileri Ege Üniversitesi Kanserele Savaş ve Araştırma Merkezi kayıtları kullanılarak geriye dönük olarak değerlendirildi. Yaşa, cinsiyete, yıllara göre tümör dağılımları ve genel sağ kalım hızları değerlendirildi.

Bulgular: Olguların %55,3'ü erkek, %44,7'si kız ve erkek/kız oranı 1,23/1 idi. Olguların ortalama tanı yaşı 5,6 yıl idi. Merkezimizde en sık lösemi (%25,6), ikinci sıklıkta santral sinir sistemi tümörleri (%23,4), üçüncü sıklıkta ise lenfomalar (%14,2) görülmekteydi. Olguların ortalama izlem süresi 41,4 ay (0-316 ay) idi. Tüm olgular için beş yıllık genel sağ kalım hızı %74 saptandı.

Sonuç: Merkezimizdeki kanser tiplerinin dağılımı ve genel sağ kalım hızları literatür ile benzerdir. Ülkemiz verileri ile karşılaştırıldığında genel sağ kalım hızlarımızın daha iyi olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar sağ kalım hızlarının bölgeden bölgeye değiştiğini, bu değişimde hasta ve hasta yakınının farkındalık düzeyinin, gerekli tedaviye ulaşabilme imkanının ve multidisipliner merkezlerin varlığının önemini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, kanser, epidemiyoloji.

Abstract

Aim: Approximately 300.000 children between the ages of 0-19 diagnosed with cancer every year in the world. The distribution and survival rates of childhood cancers are significantly different in developed and developing countries. The aim of this study to evaluate the epidemiological characteristics and survival rates of childhood cancer cases registered in our center.

Materials and Methods: Recordings of 4602 patients diagnosed with cancer between 0-19 years of age at our center between 1992 and 2017 were evaluated retrospectively using the registry of Ege University Cancer Control and Research Center. Distribution of cancer groups and overall survival rates were evaluated according to age, sex and years.

Results: Median age was 5.6 years. 55,3% of the cases were male, 44,7% were female and the male/female ratio was 1.23/1. Leukemias (25.6%), central nervous system tumors (23.4%), and lymphomas (14.2%) were the most common tumors in our center. The median follow-up period was 41.4 months (0-316 months). The 5-year overall survival rate for all patients was 74%.

Yazışma Adresi: Eda Ataseven
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
ABD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir,
Türkiye
E-mail: edataseven @yahoo.com

Conclusion: *The distribution of cancer types and overall survival rates in our center are similar with those reported in the literature. Compared with the cancer registry of our country, our overall survival rates were found to be better. These results suggest that survival rates vary from region to region, and the importance of awareness of the patient and his/ her relatives, access to the treatment and the presence of multidisciplinary centers.*

Keywords: *Childhood, cancer, epidemiology.*

Giriş

Kanser çocuklardaki en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre her yıl 0-19 yaş arası yaklaşık 300.000 çocuk kanser tanısı almaktadır ve ortalama 80.000 çocuk kanser nedeni ile hayatını kaybetmektedir (1). 1980'li yıllarda çocukluk çağı kanserlerinin görülme sıklığı 100.000'de 15 iken, 2016'da 100.000'de 19.3'e yükselmiştir (3). Amerika'da 2019 verilerine göre çocuklarda en sık ölüm nedeni olan kanser, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde de ilk dört sırada yer almaktadır (2).

Tüm dünyada çocuklarda kanser sıklığı ve kansere bağlı ölümler artarken tanı ve tedavi alanında olan yenilik ve gelişmelere bağlı olarak günümüzde genel sağ kalım hızları %90'lara kadar çıkmıştır. Amerika'da 2015 yılında tüm çocukluk çağı kanserlerinde beş yıllık genel sağ kalım hızı %84,1 olarak bildirilmiştir (4). Avrupa'da beş yıllık genel sağ kalım hızları ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte %75'in üzerine çıkmıştır (2). Ancak düşük gelirli ülkelere baktığımızda bu oran halen çok düşüktür ve gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında genel sağ kalım hızlarında belirgin farklılık vardır (3). Bu veriler ışığında Dünya Sağlık Örgütü artık çocukluk çağı kanserlerinin gelişmekte olan dünyada büyük bir halk sağlığı problemi olduğunu vurgulamaktadır (5).

Ülkemizde ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sağ kalım hızlarının arttırılabilmesi, yaşam standartlarının yükseltilebilmesi için kanser dağılımının ve sıklığının bilinmesi, genel sağ kalım hızlarının saptanması oldukça önemlidir. Bu da ancak kanser kayıtlarının

düzenli tutulması ve bildirimlerin düzenli yapılması ile mümkündür.

Bizim bu çalışmada amacımız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1992-2017 arasında çocukluk çağı kanseri tanısı ile tedavileri yapılan olguların epidemiyolojik özelliklerini, merkezimizdeki kanser tiplerinin dağılımını ve genel sağ kalım (GSK) özelliklerini global sonuçlarla karşılaştırmak, hastanemizdeki çocukluk çağı kanserli olguların durumlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM)'nin özel eğitilmiş ve sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından 1992-2017 yılları arasında, EÜH'de çocukluk çağı kanser olgularının kaydı yapılmıştır. Hastaların kanser kayıtları yapılırken Uluslararası Çocukluk Çağı Kanserleri Sınıflaması (3. Edisyon) kullanılmıştır (Tablo-1) (4). CANREG 4 programı ile kaydedilen veriler SPSS programına aktarılmıştır. İstatistik analizde hastaların yaş, cinsiyet, kanser tiplerinin dağılımında tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Hastaların ön görülen beş yıllık genel sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Hastalar < 1 yaş, 1 - 4 yaş, 5 - 9 yaş, 10 - 14 yaş, 15 - 19 yaş olmak üzere yaşlarına göre beş gruba ayrılmış, yaşlara göre kanser dağılımları ve genel sağ kalım hızları değerlendirilmiştir. Yine tanı aldıkları tarihlere göre 1992-1999, 2000-2009, 2010-2017 olarak gruplara ayrılmış ve yıllar içinde kanser dağılımları ve genel sağ kalım hızları (GSKH) değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada Log-rank testi kullanılmıştır ve p<0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo-1. Uluslararası çocukluk çağı kanserleri sınıflaması (ICCC-3) (6).

-
- I. Lösemiler
 - a. Lenfoid lösemiler
 - b. Akut myeloid lösemiler
 - c. Kronik myeloproliferatif hastalıklar
 - d. Myelodisplastik sendrom ve diğer myeloproliferatif hastalıklar
 - e. Spesifik olmayan ve diğer spesifik lösemiler
 - II. Lenfomalar
 - a. Hodgkin lenfoma
 - b. Non- Hodgkin lenfoma (Burkitt hariç)
 - c. Burkitt lenfoma
 - d. Diğer lenforetiküler neoplaziler
 - e. Spesifik olmayan lenfomalar
 - III. Santral sinir sistemi tümörleri
 - a. Ependimom ve koroid pleksus tümörleri
 - b. Astrositomlar
 - c. İntrakranial ve intraspinal embriyonel tümörler
 - d. Diğer gliomlar
 - e. Diğer spesifik intrakranial ve intraspinal neoplaziler
 - f. Spesifik olmayan intrakranial ve intraspinal neoplaziler
 - IV. Nöroblastom
 - a. Nöroblastom ve ganglionöroblastom
 - b. Diğer periferik sinir sistemi tümörleri
 - V. Retinoblastom
 - VI. Böbrek tümörleri
 - a. Nefroblastom ve diğer non- epiteliyal renal tümörler
 - b. Renal karsinomlar
 - c. Spesifik olmayan malign renal tümörler
 - VII. Karaciğer tümörleri
 - a. Hepatoblastom
 - b. Hepatik karsinom
 - c. Spesifik olmayan malign hepatik tümörler
 - VIII. Kemik tümörleri
 - a. Osteosarkom
 - b. Kondrosarkom
 - c. Ewing sarkom ve ilişkili sarkomlar
 - d. Diğer spesifik malign kemik tümörleri
 - e. Spesifik olmayan malign kemik tümörleri
 - IX. Yumuşak doku sarkomları
 - a. Rabdomyosarkom
 - b. Fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, diğer fibröz tümörler
 - c. Kaposi sarkomu
 - d. Diğer spesifik yumuşak doku sarkomları
 - e. Spesifik olmayan yumuşak doku sarkomları
 - X. Germ hücreli tümörler
 - a. İntrakranial/ intraspinal germ hücreli tümörler
 - b. Malign ekstrakranial ve ekstraponadal germ hücreli tümörler
 - c. Malign gonadal germ hücreli tümörler
 - d. Gonadal karsinomlar
 - e. Diğer spesifik olmayan malign gonadal tümörler
 - XI. Epitelyal tümörler
 - a. Adrenokortikal karsinom
 - b. Tiroit karsinomu
 - c. Nazofarinks karsinomu
 - d. Malign melanom
 - e. Cilt karsinomları
 - f. Diğer spesifik olmayan karsinomlar
 - XII. Diğer malign neoplazmalar
 - a. Diğer spesifik malign tümörler
 - b. Diğer spesifik olmayan tümörler
-

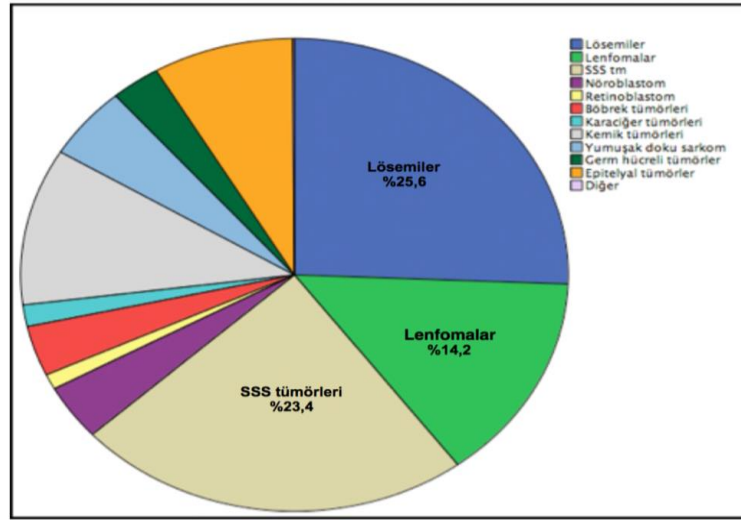
Bulgular

Merkezimizde EÜKAM kayıtlarına bakıldığında 1992-2017 yıllarında toplam 4602 çocuk kanser tanısı ile kaydedilmişti. Mikroskopik olarak (histoloji-sitoloji) 4450 olgu (%96,7) tanı almıştı. Otopsi ile tanı alan olgu olmamıştı. Hastalardan 4111'i (%89,3) merkezimizde tedavi alırken, 333 hasta (%7,2) tedaviyi kabul etmeyerek ayrılmış, 158 (%3,4) hastanın ise tedavi durumu bilinmemektedir.

Tablo-2'de olguların tümör tiplerine, yaş gruplarına ve tanı yıllarına göre dağılımı

gösterilmiştir. Dağılıma baktığımızda merkezimizde en sık lösemi (%25,6), ikinci sıklıkta beyin tümörleri (%23,4), üçüncü sıklıkta ise lenfoma (%14,2) tanısı ile hastaların izlendiği görülmüştür (Şekil-1).

Ortalama izlem süresi 41,4 ay (0-316 ay) idi. Tüm çocukluk çağı kanserlerinde beş yıllık genel sağ kalım hızı %74 olarak saptandı. Erkeklerde beş yıllık genel sağ kalım hızı %73,4 iken, kızlarda %75 idi (p=0,20). Hastalarımızın kanser tiplerine göre ve yıllara göre sağ kalım hızları Tablo-3'te verilmiştir.



Şekil-1. Merkezimizdeki çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı.

Tablo-2. Uluslararası çocukluk çağı kanserleri sınıflamasına, tanı yaşlarına ve tanı tarihlerine göre hastalarımızın dağılımı.

	Tüm Olgular	Lösemi	Lenfoma	SSS tümörleri	Nöroblastom	Retinoblastom	Böbrek Tümörleri	Karaciğer Tümörleri	Kemik Tümörleri	Yumuşak Doku Sarkomları	Germ hücreli tümörler	Maliyn epitelial tümörler
Toplam	4602	1179(%25,6)	654 (%14,2)	1076(%23,4)	175 (%3,8)	48 (%1)	158 (%3,4)	68 (%1,5)	494 (%10,7)	229 (%5)	134 (%2,9)	382 (%8,3)
Erkek	2547(%55,3)	686(%58,2)	431 (%65,9)	564 (%52,4)	98 (%56)	24 (%50)	70 (%44,3)	39 (%57,4)	293 (%59,3)	125 (%54,6)	68 (%50,7)	145 (%38)
Kız	2055(%44,7)	493(%41,8)	223 (%34,1)	512 (%47,6)	77 (%44)	24 (%50)	88 (%55,7)	29 (%42,6)	201 (%40,7)	104 (%45,4)	66 (%49,3)	237 (%62)
Ortanca yaş	10 yaş (0-18 yaş)	7 yaş (0-18 yaş)	12 yaş (0-18 yaş)	8 yaş (0-18 yaş)	2 yaş (0-17 yaş)	1 yaş (0-9 yaş)	3 yaş (0-18 yaş)	4 yaş (0-18 yaş)	14 yaş (0-18 yaş)	11 yaş (0-18 yaş)	13 yaş (0-18 yaş)	15 yaş (0-18 yaş)
Tanı yaşı												
< 1 yaş	161 (%3,5)	24(%2)	3 (%0,5)	38 (%3,5)	33 (%18,9)	12 (%25)	14 (%8,9)	11 (%16,2)	7 (%1,4)	7 (%3,1)	8 (%6)	3 (%0,8)
1-4 yaş	1089 (%23,7)	407(%34,5)	73 (%11,2)	241 (%22,4)	102 (%58,3)	32 (%66,7)	96 (%60,8)	25 (%36,8)	22 (%4,5)	57 (%24,9)	22 (%16,4)	11 (%2,9)
5-9 yaş	1050 (%22,8)	321(%27,2)	170 (%26)	338 (%31,4)	31 (%17,7)	4 (%8,3)	38 (%24,1)	6 (%8,8)	61 (%12,3)	41 (%17,9)	8 (%6)	32 (%8,4)
10-14 yaş	1176 (%25,6)	255(%21,6)	223 (%34,1)	262 (%24,3)	5 (%2,9)	0	5 (%3,2)	13 (%19,1)	201 (%40,7)	44 (%19,2)	43 (%32,1)	124 (%32,5)
15-19 yaş	1126 (%24,5)	172(%14,6)	185 (%28,3)	197 (%18,3)	4 (%2,3)	0	5 (%3,2)	13 (%19,1)	203 (%41,1)	80 (%34,9)	53 (%39,6)	212 (%55,5)
Tanı tarihi												
1992-1999	1127 (%24,5)	326 (%27,7)	159 (%24,3)	283 (%26,3)	34 (%19,4)	12 (%25)	42 (%26,6)	8 (%11,8)	137 (%27,7)	33 (%14,4)	29 (%21,6)	62 (%16,2)
2000-2009	1876 (%40,8)	437 (%37,1)	281 (%43)	454 (%42,2)	64 (%36,6)	17 (%35,4)	58 (%36,7)	24 (%35,3)	212 (%42,9)	116 (%50,7)	58 (%43,3)	154 (%40,3)
2010-2017	1599 (%34,7)	416 (%35,3)	214 (%32,7)	339 (%31,5)	77 (%44)	19 (%39,6)	58 (%36,7)	36 (%52,9)	145 (%29,4)	80 (%34,9)	47 (%35,1)	166 (%43,5)

Tablo-3.Çocukluk çağı kanserlerinin tanı aldıkları yıllara göre beş yıllık genel sağ kalım hızları.

	5 yıllık genel sağ kalım hızı (%)	5 yıllık genel sağ kalım hızı (%) 1992-1999	5 yıllık genel sağ kalım hızı (%) 2000-2009	5 yıllık genel sağ kalım hızı (%) 2010-2017
Lösemiler	% 76	%75	%74,4	%78,6
ALL	% 77,7	%74,9	%77,3	%80,4
AML	%61	%74,9	%61	%59,4
Lenfomalar	%88,8	%88,8	%88	%90
Hodgkin Lenfoma	%94,7	%81,7	%94,8	%94,3
Non-Hodgkin Lenfoma	%83,5	%82,6	%80,6	%89,8
Burkit Lenfoma	%78,8	%75,5	%77,7	%80,8
SSS tümörleri	%67,2	%76,1	%67,4	%63,1
Ependimom	%61,8	%89,7	%54,7	%63,5
Astrositom	%65,7	%69,6	%72,9	%55,9
Embriyonel tümörler	%57,3	%74,6	%48,4	%60,3
Nöroblastom	%59,8	%43,7	%53	%69,1
Retinoblastom	%72	%66,7	%64,9	%78,3
Böbrek tümörleri	%75,8	%70,4	%77,2	%73,8
Karaciğer tümörleri	%65	%100	%52,2	%68,3
Hepatoblastom	%72,4	%100	%60	%73,1
Karsinomlar	%55	%100	%49,7	%55,6
Kemik tümörleri	%56,1	%73	%56,3	%49,6
Osteosarkom	%57,3	%75,3	%60,2	%42
Ewing sarkom	%53,5	%75,8	%48,5	%51,3
Yumuşak doku sarkomları	%64,8	%74,2	%66,8	%61,8
Rabdomyosarkom	%61,8	%77	%67,3	%51,4
Germ hücreli tümörler	%80	%79,9	%73,5	%88,5
Epitelyal tümörler	%90	%87	%87,6	%93,3
Tüm olgular	%74	%77	%73	%75

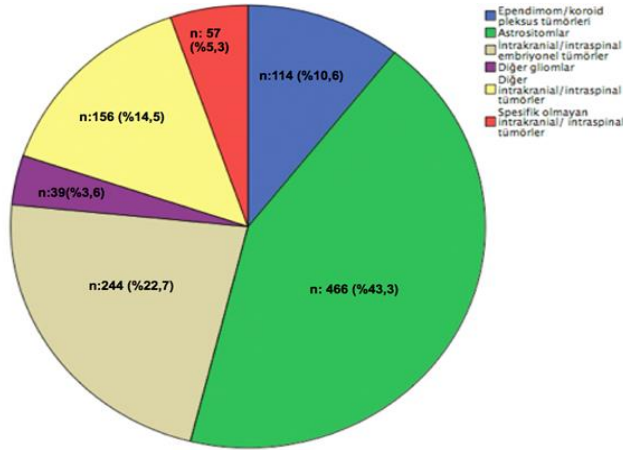
Lösemi tanısı alan olgularda erkeklerde beş yıllık GSKH %74,2 iken kızlarda %78,2 idi ancak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,39). En sık akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%67,6), ikinci sıklıkta akut myeloid lösemi (AML) (%18,5) saptandı. ALL tanısı alan hastalarda ortanca tanı yaşı 6 yaş (0-18 yaş) iken, AML tanısı alanlarda ortanca tanı yaşı 10 yaş (0- 18 yaş) idi. Beş yıllık GSKH'ye bakıldığında ALL'de %77,7 iken AML'de %61 saptandı. KML tanısı alan 28 hasta (%2,4) vardı. Tanı aldıkları yıllara göre genel sağ kalım hızı değerlendirildiğinde GSKH tüm lösemilerde ve ALL'de yükselirken AML'de düştüğü görüldü. Bunun ilk yıllarda girilen hasta son durum bilgilerinde eksikliğe bağlı olabileceği düşünüldü. Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri merkezimizde ikinci sıklıkta görülen tümörlerdi. Astrositom tanısı alan 466 (%43,3) hasta, embriyonel tümör (medulloblastom/ PNET) tanısı alan 244 (%22,7) hasta, ependimom tanısı alan 114 (%10,6) hasta vardı (Tablo-4). Tüm MSS

tümörü vakalarında beş yıllık GSKH %67,2 idi. Erkeklerde beş yıllık GSKH %70,4 ile daha yüksek saptanırken kızlarda %63,8 ile daha düşük saptandı (p=0,16).

En sık görülen MSS tümörü astrositomdu. Ortanca tanı yaşı 8 yaş (0-18 yaş) ve E/K: 0,92 idi. Beş yıllık GSKH %65,7 idi. Erkeklerde beş yıllık GSKH %69,7 iken kızlarda %61,5 idi (p=0,28).

İkinci sıklıkta embriyonel tümörler (medulloblastom/ PNET) görülmekteydi (n=244). Ortanca tanı yaşı 7 idi (0-18 yaş). E/K: 1,24 idi. Diğer MSS tümörlerine benzer olarak olguların çoğunluğu 5-9 yaş aralığında idi (%38,9). Tüm olgularda beş yıllık GSKH %57,3 idi. Erkeklerde beş yıllık GSKH %59,5 iken kızlarda %53,8 idi (p=0,32). En kötü sağ kalım hızı 1 yaş altı tanı alan olgularda saptanırken (beş yıllık GSKH %25,7), en iyi GSKH 5-9 yaş arası tanı alan grupta saptandı (beş yıllık GSKH %70).

Tablo-4. Merkezi sinir sistemi tümörleri.



Ependimomlarda ortalama tanı yaşı 5 yaş (0-18 yaş) idi. 114 olgunun 65'i erkek, 49'u kızdı. Elli yedi vaka (%50) anaplastik tipteydi. Beş yıllık GSKH %61,8 idi. Beş yıllık genel sağ kalım hızları erkeklerde (%65,9) kızlara göre (%55,4) daha iyi saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,45$).

Merkezimizde üçüncü sıklıkta lenfomalar görülmekteydi. Erkeklerde beş yıllık GSKH %90 iken kızlarda %85,5 idi ($p=0,29$). Yıllara göre genel sağ kalım hızının giderek arttığı görüldü.

Lenfomalarda en sık olarak 338 hastada (%51,7) Hodgkin lenfoma saptandı. Ortalama tanı yaşı 12 yaş (2-18 yaş) idi. 219'u erkek, 119'u kızdı. Beş yıllık GSKH %94,7 saptandı ve tüm çocukluk çağı kanserlerinde en iyi sağ kalım hızı bu gruptaydı. Erkeklerde beş yıllık GSKH %97,8 iken kızlarda %89,1 saptandı ($p=0,059$).

İkinci sıklıkta 209 hastada (%32) non-Hodgkin lenfoma (Burkitt lenfoma hariç) tespit edildi. Olguların ortalama tanı yaşı 12 yaş (0-18 yaş) idi. 142'si erkek, 67'si kızdı. Beş yıllık GSKH %83,5 olarak saptandı. Erkeklerde beş yıllık GSKH %81 iken kızlarda %88,9 olarak saptandı ($p=0,12$). Diğer lenfomalarda erkeklerde sağ kalım hızları daha iyi iken NHL 'de kızlarda daha iyiydi.

Üçüncü sıklıkta 84 hastada (%12,8) Burkitt lenfoma tespit edildi. Olguların ortalama tanı yaşı diğer lenfomalardan daha düşüktü ve 8 yaş (1-18 yaş) idi. 57'si erkek, 27'si kızdı. Beş yıllık GSKH %78,8 saptandı. Erkeklerde beş yıllık GSKH %85,9 iken kızlarda %64,2 olarak saptandı ($p=0,018$).

Nöroblastom hastalarında erkeklerde beş yıllık GSKH %62,9 iken kızlarda %57,1 idi ($p=0,26$). Bir yaş altı olan grupta beş yıllık GSKH 'nın %90 olduğu görülürken 1-4 yaş arası grupta %54,1 olarak saptandı ve yaşla beraber genel sağ kalım

hızları düşmekteydi. Ayrıca yıllar içinde GSKH'nın belirgin arttığı görüldü (Tablo-3).

Retinoblastom tanısı alan olguların 13'ünde (%27,1) bilateral gözlerde retinoblastom saptandı. Tüm vakalarda beş yıllık GSKH %72 idi. Ancak tanı yıllarına göre gruplara ayırdığımızda beş yıllık GSKH'nın yıllar içinde yükseldiği saptandı. Erkeklerde beş yıllık GSKH %58,1 iken kızlarda beş yıllık GSKH %88,5 ile yüksek saptandı ancak fark saptanmadı ($p=0,35$). Yine 1 yaş altı tanı alan retinoblastom olgularında beş yıllık GSKH %89 iken, 1-4 yaş arası grupta %63,3 olarak saptandı ($p=0,24$).

Böbrek tümörü tanısı alan 158 olgudan 150'si Wilms tümörü, sekiz olgu ise renal hücreli karsinom tanısı almıştı. Olguların 75'inde (%47,5) tümör sol böbrekte, 60 olguda (%38) sağ böbrekteydi. Üç olguda bilateral tümör mevcuttu. Erkeklerde beş yıllık GSKH %73,4 iken kızlarda %77,9 idi ($p=0,33$). Bir yaş altında beş yıllık GSKH %52,7 iken, 1-4 yaş arasında %83,4 olduğu, 5-9 yaş arasında %71'e gerilediği görüldü.

Toplam 68 olgu karaciğer tümörü tanısı ile kaydedilmişti. Bu olguların 35'i (%51,5) hepatoblastom, 33'ü (%48,5) hepatosellüler karsinom tanısı almıştı. Ortalama tanı yaşı hepatoblastomda 1 yaş (0-17 yaş), hepatosellüler karsinomda ise 12 yaş (0-18 yaş) idi. Tüm karaciğer tümörlerinde beş yıllık GSKH %65 saptandı. Erkeklerde beş yıllık GSKH %59 iken kızlarda %72,1 idi ($p=0,5$).

Hepatoblastom tanısı alan 35 olgunun 22'si erkek, 13'ü kızdı. Olguların 32'si (%91,4) 0-4 yaş arasında tanı almıştı. Hepatoblastom tanısı alan hastaların beş yıllık GSKH %72,4 idi.

Erkeklerde beş yıllık GSKH %62 iken kızlarda %91,7 olarak saptandı (p=0,064).

Hepatosellüler karsinom tanısı alan 33 olgunun 17'si erkek, 16'sı kızdı. Olguların 24'ü (%72,8) 10 yaş ve üzerindedir. Hastaların beş yıllık GSKH %55 idi. Erkeklerde beş yıllık GSKH %51 iken kızlarda %56 olarak saptandı (p=0,66).

Kemik tümörü tanısı alan 494 olgunun 211'i (%42,7) osteosarkom, 180'i (%36,4) Ewing sarkom tanısı almıştı. Kondrosarkom tanısı alan 17 hasta vardı. Tüm kemik tümörlerinde beş yıllık GSKH %56,1 iken cinsiyetlere göre baktığımızda erkeklerde %55, kızlarda %57,5 olduğu ve aralarında genel sağ kalımda farklılık olmadığı görüldü (p=0,56). Yaş gruplarına göre beş yıllık genel sağ kalım hızlarına baktığımızda 10-14 yaş arası tanı alan grupta sağ kalım hızının en yüksek olduğu görülürken (%67), 1-4 yaş arası tanı alanlarda (%41) ve 15 yaş üstü tanı alanlarda (%45,7) en düşük olduğu görüldü.

Osteosarkom merkezimizde en sık görülen (n=211) kemik tümörü idi. Olguların 120'si erkek, 91'i kızdı. Ortanca tanı yaşı 14 yaş (5-18 yaş) olup, tanı sırasında %89,6' sını ≥ 10 yaş idi. Beş yıllık GSKH erkeklerde %52 iken kızlarda %63,4 olarak saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,35).

İkinci sıklıkta görülen kemik tümörü Ewing sarkomu (n=180) idi. Olguların 110'u erkek, 70'i kızdı. Ortanca tanı yaşı 13 yaş (0-18 yaş) olup, başvuruda %79,4' ü ≥ 10 yaş idi. Beş yıllık GSKH erkeklerde %52,2 iken kızlarda %55,2 saptandı (p=0,78).

Yumuşak doku sarkomu tanısı alan olgularda en sık rabdomyosarkom saptandı (n=132; %57,6). Diğer spesifik yumuşak doku sarkomları 69 hastada (%30,1), fibrosarkom 19 hastada (%8,3), Kaposi sarkomu 2 hastada (%0,9) saptandı. Beş yıllık GSKH erkeklerde %65,7 iken kızlarda %63,2 olarak saptandı (p=0,77).

Rabdomyosarkom tanısı alan 132 hastanın ortalama tanı yaşı 6 yaş (0-18 yaş) idi. Diğer yumuşak doku sarkomlarından farklı olarak olguların %43,2'si 0-4 yaş aralığında tanı almıştı, ≥ 10 yaş tanı alan hastalar tüm olguların %32,6'sını oluşturmaktaydı. Olguların 80'i (%60,6) erkek, 52'si (%39,4) kızdı. Beş yıllık GSKH'na bakıldığında; erkekler %62,5; kızlar %60,7 idi (p=0,79).

Germ hücreli tümör tanısı alan olgulardan 27'si (%20) intrakranial/intraspinal germ hücreli tümör, 93 olgu (%69) gonadal germ hücreli tümör tanısı almıştı. Cinsiyete göre beş yıllık

GSKH'lerini karşılaştırdığımızda erkeklerde %76, kızlarda %85,4 olduğu görüldü ancak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,22). Yaş gruplarına göre beş yıllık GSKH 1-4 yaş arası %42,5; 5-9 yaş arası %68,6; 10-14 yaş arası %80; 15-19 yaş arası %95,7 olarak saptandı.

Epitelial tümör tanısı alan olgularda en sık tiroit karsinomu (n:191; %50) ; ikinci sıklıkta nazofarinks karsinomu (n:70; %18,3) saptandı. Diğer çocukluk çağı tümörlerinden farklı olarak bu grup tümörler kızlarda daha sık saptandı (E/K:0,61). Hodgkin lenfomadan sonra beş yıllık GSKH'lerin en iyi olduğu tümör gruplarından biri idi (%90). Ayrıca cinsiyete göre beş yıllık GSKH'ye baktığımızda kızlarda (%94,7) sağ kalım hızlarının erkeklerle göre (%85,3) anlamlı yüksek olduğu görüldü (p=0,00).

Yaş gruplarına göre dağılım ve GSKH değerlendirildiğimizde; <1 yaş en sık MSS tümörü (%23,6), ikinci sıklıkta nöroblastom (%20,5), üçüncü sıklıkta ise lösemiler (%14,9) saptanırken, bu grupta beş yıllık GSKH %71,3 idi. 1-4 yaş aralığında en sık lösemiler (%37,4), ikinci sıklıkta MSS tümörleri (%22,1), üçüncü sıklıkta nöroblastom (%9,4) görülmekteydi ve GSKH %72 idi. 5-9 yaş grubunda ilk sırayı MSS tümörleri (%32,2) almaktayken, ikinci sıklıkta lösemiler (%30,6), sonrasında ise lenfomalar (%16,2) görülmekteydi. Bu yaş grubunda beş yıllık GSKH %76 idi. 10-14 yaş grubunda en sık MSS tümörleri (%22,3), ikinci sıklıkta lösemiler (%21,7), sonrasında ise lenfomalar (%19) görülmekteydi. Bu yaş grubunda kemik tümörlerinin belirgin arttığı görüldü (%17,1). Beş yıllık GSKH bu grupta %77 idi. On beş yaş ve üzerindeki hastalarda diğer gruplardan farklı olarak ilk sırada epitelial tümörler (%18,8), ikinci sıklıkta kemik tümörleri (%18), üçüncü sıklıkta MSS tümörleri (%17,5) görülmekteydi. Beş yıllık GSKH bu grupta %71,5 idi. 0-14 yaş arası grupla karşılaştırıldığında; ≥ 15 yaş olan hastalarda GSKH'nin daha düşük olduğu görüldü (p=0,019). Yine ≥ 15 yaş olan hastalarda erkeklerde beş yıllık GSKH %66,9 iken kızlarda %76,8 idi ve anlamlı yüksekti (p=0,01).

Tartışma

Merkezimizin 1992-2017 verileri değerlendirildiğinde en önemli sonuçlardan birisi kanser türlerinin dağılımının ülkemizden farklı olmasıydı. Merkezimizde en sık lösemiler, ikinci sıklıkta MSS tümörleri, üçüncü sıklıkta ise lenfomalar görülmekteydi. Çetingül ve ark. tarafından 1979-1988 yılları arasındaki merkezimizdeki çocukluk çağı kanserleri değerlendirildiğinde en sık

lösemiler, ikinci sıklıkta MSS tümörü, üçüncü sırada ise lenfomalar gelmekteydi ve şu anki sonuçlarımızla benzerdi (7).

Ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneğini 33 merkezden topladığı kanser kayıtlarının sonuçlarına baktığımızda 2009-2018 arasında ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinde ilk sırada lösemiler (%27,8), ikinci sırada lenfomalar (%19,1), üçüncü sırada ise MSS tümörleri (%13,3) yer almaktadır (8). 2002-2008 verilerine bakıldığında bu sıralamanın yine aynı olduğu görülmektedir (9). Bizim hasta grubumuzda ülke verilerimizden farklı olarak MSS tümörleri lenfomalardan daha sık görülmekteydi.

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü 2017 verilerine baktığımızda, en sık MSS tümörleri (%26), ikinci sıklıkta lösemiler (%25), sonrasında lenfomalar gelmektedir (%11) (4). 1999-2007 arasında Avrupa'da yapılan EUROCARE-5 çalışmasında da 0-14 yaş arası çocukluk çağı kanserleri değerlendirilmiş en sık lösemi, ikinci sıklıkta MSS tümörleri, üçüncü sıklıkta ise lenfoma saptanmıştır (2).

Literatüre baktığımızda genel olarak Avrupa ve Amerika' da MSS tümörlerinin lenfomalardan daha sık olduğu, Afrika ve Orta Asya ülkelerinde ise lenfomaların ön planda olduğu şeklinde bir genelleme yapılabilir. Merkezimizde de ülkemizden farklı olarak MSS tümörlerinin daha sık görülmesinin Ege bölgesinin bölgesel özelliklerine ve merkezimizin özellikle Beyin Cerrahisi ve Radyasyon Onkolojisi için referans merkezlerden biri olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Merkezimiz verilerinden elde ettiğimiz önemli bir sonuç da beş yıllık genel sağ kalım hızımızın %75 olmasıydı. Yıllara göre değerlendirdiğimizde 1992- 1999 arasında %77, 2000-2009 arasında %73, 2010-2017 arasında %75 olduğu görüldü. İlk yıllardaki yüksekliğin hastaların izlem ve son durumlarında takip eksikliğine bağlı olabileceği düşünüldü. Ülkemiz TPOG/TPHD verilerine bakıldığında 2002-2008 arasında yedi yıllık genel sağ kalım %65,8; 2009-2018 arasında ise beş yıllık sağ kalım hızı %70 olarak bildirilmişti (8, 9). Aynı bölgede bulunduğumuz Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nin 1990-1997 yılları arasında lösemi dışındaki kanserleri değerlendirdiği 320 hastalık çalışmasında beş yıllık genel sağ kalım hızı %64 olarak bulundu (10). Bu çalışmalarla karşılaştırdığımızda, genel sağ kalım hızımızın ülkemiz ortalamasından yüksek olduğu görülmektedir. Literatüre bakıldığında gelişmiş ülkelerde genel sağ kalım hızları %80'leri bulmaktadır. EUROCARE-5 çalışması 1999-

2007 arası Avrupa'daki 29 ülkeden 74 merkezdeki toplam 157499 hastayı değerlendirmiş ve beş yıllık genel sağ kalım hızını %77,9 saptandı (2). Almanya 2003-2012 arası genel sağ kalım hızını %84, Avusturya 1994-2011 arasını %86, İsviçre 2004-2013 arasını %88 olarak bildirildi (11-13). Ancak bu yüksek sağ kalım hızlarında bu ülkelerin çocukluk çağı kanserlerinde klinik çalışmalarda yer almalarının rolü büyüktür. Tüm bu bilgiler ışığında, her ne kadar merkezimizde sağ kalım hızları ülkemiz ortalamasının üstünde ise de gelişmiş ülkelerdeki oranlara baktığımızda bu konuda daha çok yol alınması gereklidir.

Genel sağ kalım hızlarını kanser tiplerinde ayrı ayrı Avrupa verileri ile karşılaştırdığımızda, merkezimizdeki lösemi, lenfoma, MSS tümörü, germ hücreli tümörler ve epitelyal tümörlerde sağ kalım hızlarının Avrupa verileri ile benzer olduğu görülmüştür. Ancak kemik tümörlerinde (EUROCARE-5 %67, merkezimiz %56), böbrek tümörlerinde (EUROCARE-5 %89,4, merkezimiz %75) ve retinoblastomda (EUROCARE-5 %96,4, merkezimiz %72) sağ kalım hızlarımızın belirgin düşük olduğu görülmüştür (2). Nöroblastomda 1992-2017 arası genel sağ kalım hızımız %59,8'dir. Ancak 2010-2017 arasına baktığımızda bu oran %69'dur ve Avrupa'nın 1999-2007 arasında bildirdiği %70'e yaklaşmaktadır.

Çalışmamızda erkek/kız oranı 1,2 saptandı. Ülkemiz 2009-2018 verilerinde de 1,28 olarak bildirildi. Kanser tiplerine baktığımızda çoğunlukla erkeklerde daha sık görülürken bizim çalışma grubumuzda Wilms tümörü ve epitelyal tümörlerin kızlarda daha sık görüldüğü saptandı. Tüm olgular değerlendirildiğinde genel sağ kalım hızlarında erkekler ve kızlar arasında fark saptanmadı. Retinoblastom, hepatoblastom ve germ hücreli tümörlerde genel sağ kalım hızları kızlarda daha iyiydi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak epitelyal tümörlerde prognoz kızlarda anlamlı olarak daha iyi idi. EUROCARE-5'e baktığımızda cinsiyet ve genel sağ kalım arasında çocukluk yaş grubunda bir ilişki bildirilmemişti (2). Ancak ergen ve genç erişkinlerde yaptıkları çalışmada 15 yaş ve üzeri ergen grupta prognoz kızlarda daha iyi olduğu gösterildi. Bizim çalışmamızda yaş gruplarına baktığımızda, cinsiyetler arasında çocukluk yaş grubunda fark bulunmazken 15 yaş üstü olan grupta prognoz anlamlı olarak kızlarda erkeklerden daha iyiydi (14). Özellikle ergen grupta cinsiyet ile prognoz arasında ilişki bulunması, bu dönemde aktif hale gelen seks hormonlarının tümör biyolojisine etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Williams LA ve ark. Amerika'dan 18 merkezden 57004 hastanın verilerini değerlendirdiğinde, erkeklerde genel sağ kalım hızlarının kızlara göre

daha düşük olduğunu saptadılar. ALL, ependimom, nöroblastom, osteosarkom, tiroit karsinomu ve malign melanomda prognozun erkeklerde daha kötü olduğunu gösterdiler (15).

Çalışmamızda bazı kanser gruplarında 1992-1999 yıllarında sağ kalım hızları yüksek iken zamanla düştüğü görülmektedir. Beyin ve kemik tümörlerinde özellikle görülen bu düşme, büyük ihtimalle özellikle o dönemdeki şartlar göz önüne alındığında merkezimize cerrahi için başvurmış olan hastaların, cerrahi yapıldıktan sonra başka merkeze gittikleri ve bu nedenle sistemde cerrahi sonrası son durumlarının girilmiş olabileceği, bu nedenle sağ kalımın yüksek saptandığı düşünülmüştür.

Sonuç

Çalışmamız beş yıllık bir süreci kapsamı ve hasta sayısının yüksekliği nedeniyle ülkemizden bölgesel olarak bildirilen en geniş kapsamlı sağ kalım çalışması olarak değerlendirilebilir. Ayrıca sonuçlarımıza baktığımızda, sağ kalım hızlarımızın ülkemiz ortalaması üzerinde olduğu ve gelişmiş ülkelere yakın olduğu görülmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinde ülke çapında tedavi ve izlemdeki eksiklerimizin belirlenebilmesi ve sağ kalım hızlarımızın yükseltilebilmesi için bölgesel olarak yapılmış daha çok çalışmaya ihtiyacımız vardır.

Kaynaklar

1. <https://www.who.int/cancer/childhood-cancer/en/>
2. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCORE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15:35–47.
3. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/browse_csr.php?sectionSEL=28&pageSEL=sect_28_table.02
4. <https://curesearch.org/5-Year-Survival-Rate>
5. <https://www.acco.org/global-childhood-cancer-statistics/>
6. E.Steliarova-Foucher, C.Stiller, B. Lacour, P. Kaatsch. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 103 (7) (2005) 1457-67.
7. Çetingül N, Öztöp S, Nişli G, et al. Childhood tumors series of the Ege University Hospital between 1979-1988. *Turk J Cancer* 1990;20: 100-8.
8. Kutluk T, Yeşilipek A. Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2018 (TPOG & TPHD). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e21510
9. Kutluk T, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 15_suppl (May 20 2013) 10067.
10. Düzovalı O, Ortaç R, Karaca İ, et al. Childhood cancer survival 1990-1997: Dr. Behçet Uz Childrens hospital registry. *Turk J Cancer* 2000;30: 68-74.
11. Kaatsch P, Spix C. German Childhood Cancer Registry- Report 2012 (1980-2012). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2013: 117.
12. Schindler M, Belle FN, Grotzer MA, von der Weid NX, Kuehni CE; Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). Childhood cancer survival in Switzerland (1976-2013): Time-trends and predictors. *Int J Cancer*. 2017 Jan 1;140(1):62-74.
13. Karim-Kos HE, Hackl M, Mann G, Urban C, Woehrer A, Slavic I, Ladenstein R. Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994-2011. *Cancer Epidemiol*. 2016 Jun;42:72-81.
14. Trama A, Botta L, Foschi R, Ferrari A, Stiller C, Desandes E, Maule MM, Merletti F, Gatta G; EUROCORE-5 Working Group. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EUROCORE-5. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):896-906.
15. Williams LA, Spector LG. Survival Differences Between Males and Females Diagnosed With Childhood Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 Jun;3(2):pkz032.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi veri tabanında kayıtlı baş-boyun kanserli olguların epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of head and neck cancer patients recorded in the database of Ege University Faculty of Medicine

Özlem Özkaya Akagündüz¹  Gizem Cosgun¹  Mustafa Esassolak¹  Ali Veral³ 
Ayşe Caner⁴  Serdar Akyıldız²  Ulus Ali Şanlı⁵  Ümit Uluöz²  Kerem Öztürk² 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (EÜKAM) kayıtlı olan, baş-boyun bölgesi yerleşimli tümör tanısı alan hastaların, genel demografik özellikleri, tümör yerleşim sıklığı, kanser yerleşimlerine göre genel sağ kalımları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: EÜKAM'nin kanser kayıt elemanları tarafından kaydedilen 1992-2016 yılları arasında, Ege Üniversitesinde kayıtlı 6951 Baş-Boyun kanserli hasta topografi koduna göre; tanı yaşı, tümör yerleşimi, histopatolojileri, cinsiyetleri, uygulanan tedavi yöntemleri, son durumları, takip süreleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olgularımızın 6549'u (%94,2) karsinom, larinks %45,3 oranıyla en sık yerleşim yeridir. Olguların %80'i erkektir. Cinsiyetlere göre tümör yerleşim yeri, erkeklerde sıklıkla larinkse (%57,3), kadınlarda oral kavite bölgesine (%40,6) olmuştur. Olguların çoğunlukla lokal sınırlı evrede tanı almışlardır (%47,9). Tüm olgularda beş ve 10 yıllık genel sağ kalım sırasıyla %56, %48'dir. Larinks ve nazofarinks yerleşiminde beş yıllık sağ kalım sırasıyla %61 ve %57 bulunmuştur.

Sonuç: Larinks kanseri en sık görülen tümör olup ve beş yıllık genel sağ kalım %61'dir. Yıllar içinde baş-boyun tümörlü olgu sayısında artış devam etmiştir.

Anahtar Sözcükler: Baş-boyun kanserleri, epidemiyoloji, larinks, nazofarinks, orofarinks, hipofarinks, oral kavite, sağ kalım.

Abstract

Aim: General demographic characteristics, tumor localization frequency and overall survival according to cancer locations of the patients diagnosed with head and neck tumor located in EU Cancer Control Application and Research Center (EUKAM) were investigated.

Methods: According to the topography code of 6951 head and neck cancer patients registered at Ege University between 1992-2016; diagnosis age, tumor location, histopathology, sex, treatment modalities, latest status, follow-up period were evaluated.

Results: 6549 (94.2%) of our cases were diagnosed as carcinoma, the larynx is the most common site with a rate of 45.3%. Male are 80% of the cases. According to genders, tumor location was mostly in the larynx (57.3%) in males and in the oral cavity (40.6%) in females. Most of the cases were diagnosed in locally limited stage (47.9%). Overall survival at 5 and 10 years was 56% and 48%, respectively. The 5-year survival rate in the larynx and nasopharynx was 61% and 57%, respectively.

Conclusion: Laryngeal cancer is the most common tumor and 5-year overall survival is 61%. Over the years, the number of cases with head and neck tumors continued to increase.

Keywords: Head and neck cancers, epidemiology, larynx, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, oral cavity, survival.

Yazışma Adresi: Özlem Özkaya Akagündüz
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir
E-mail: ozakagunduz@gmail.com

Giriş

Baş-boyun kanserleri dünya genelinde 6. en sık görülen kanser grubudur. Tüm kanserlerin %6'sı ve ölümlerinin %1-2'sidir (1). Diğer kanserler arasında, bölgelere göre %5 ile 40 arasında yüksek farklılık gösterip, Hindistan ve Sri Lanka en sık tanının konulduğu bölgelerdir (2). Bu coğrafi farklılıklar; risk faktörleri, sosyo-kültürel özellikler ve veri toplama yöntemlerinden kaynaklanabilir (3). Baş-boyun tümörleri, yerleşim yerlerine göre oral kavite, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks, larinks, sinonazal yerleşimli üst hava yolu-yutak bölgesi olarak tanımlanır. Bu bölgedeki yapılar birbirine ne kadar yakın olsa da tümör etiyojisi, histolojisi, tedavi yaklaşımı ve prognozu açısından oldukça farklılık göstermektedir. Etiyojide en başta tütün ve alkol tüketimi olmak üzere, orofarinks karsinomlarında sıklıkla Human Papilloma Virus (HPV), nazofarinks karsinomlarında Epstein-Barr Virusü (EBV), genetik, radyasyon maruziyeti, nitrozamin, çevresel faktörler yer alır (4).

Baş-boyun bölgesi vücudun küçük bir kısmı olmasına rağmen bu bölge, bireyin sosyal etkileşiminde, solunum, beslenme gibi fonksiyonlarında önemlidir. Dolayısıyla tümörün yerleşim yeri, boyutu ve yayılma şekli, uygulanan tedaviler (cerrahi ve radyoterapi), çok çeşitli yapısal ve fonksiyonel deformasyonlara sebep olup kişinin konforunu ve sosyal yaşamını kısıtlayabilir. Son yıllarda tümör patogenezi ve tedavilerdeki gelişmelere rağmen bu hastalarda ortalama beş yıllık sağ kalım %50'dir (5).

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tüm Türkiye ve özellikle Ege Bölgesi'nden başvuran baş boyun kanserli olguların tanı ve tedavisini yapan üçüncü basamak donanımlı bir hastanedir. Bu çalışmada; E.Ü. Kanserle Savaş Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (EÜKAM) kayıtlı olan, baş-boyun bölgesi yerleşimli tümör tanısı alan hastaların, genel demografik özellikleri, tümör yerleşim sıklığı, kanser yerleşimlerine göre genel sağ kalımları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

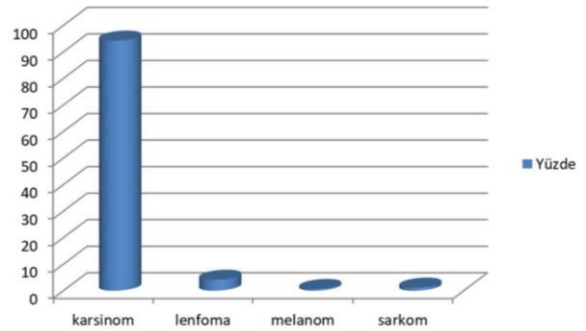
EÜKAM'nin özel eğitilmiş ve sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından kaydedilen 1992-2016 yılları arasında, Ege Üniversitesinde kayıtlı 6951 Baş-Boyun kanserli hasta topografi koduna göre C01 dil kökü, C02 dil ve lingual tonsil, C03-06 oral kavite, C07-08 tükürük bezleri, C09 tonsil, C10 orofarinks, C11 nazofarinks, C12-13 hipofarinks, C30-31 sinonazal, C32 larinks malign neoplazileri alt başlıkları ile; tanı yaşı, tümör yerleşimi, histopatolojileri, cinsiyetleri, uygulanan tedavi yöntemleri, son durumları, takip süreleri

değerlendirilmiştir. Çalışma için Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 19-9.1T/49 numarası ile onayı alınmıştır.

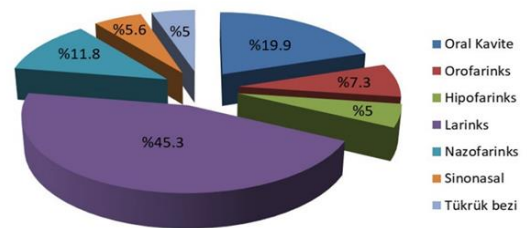
CANREG 4 programı ile kaydedilen, SPSS 18.0 versiyonuna aktarılan retrospektif veriler ile hasta ve hastalık özelliklerinin sıklığı ve bu özelliklerin tümör yerleşim sıklığı açısından karşılaştırmaları, genel sağ kalımları araştırılmıştır. Genel sağ kalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi ve ardından tümör yerleşim bölgelerine göre sağ kalım karşılaştırmaları long-rank testi ile yapılmıştır. $p \leq 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Olgularımızın 6549'u (%94,2) karsinom, 287'si (%4,1) lenfoma, 73'ü (%1,1) sarkom, 42'si (%0,6) melanom histopatolojisindedir (Şekil-1). Baş-boyun karsinomları yerleşimlerine göre oral kavite, orofarinks, hipofarinks, larinks, nazofarinks, sinonazal ve tükürük bezi olarak gruplandırılmıştır. Larinks %45,3 oranıyla en sık yerleşim yeridir. Sinonazal ve tükürük bezi yerleşimleri %4 oranıyla en az görülen yerleşimdir (Şekil-2). Farklı histopatolojilerin yerleşim sıklığına bakıldığında, karsinomların larinkse; lenfomaların, orofarinkse; sarkom ve melanomların sinonazal bölgede yerleştiği görülmüştür (Tablo-1).



Şekil 1. Baş-boyun kanserlerinin histopatolojilerine göre dağılımı.

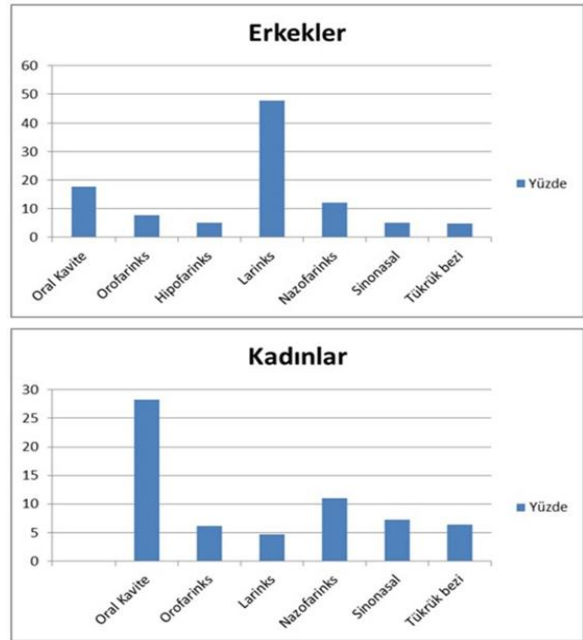


Şekil-2. Baş-boyun kanserlerinin yerleşimlerine göre dağılımı.

Karsinom histopatolojisindeki olguların %78,7'si skuamöz hücreli karsinomdur. Olguların %80'i erkektir, cinsiyetlere göre tümör yerleşim yeri, erkeklerde sıklıkla larinkse (%57,3), kadınlarda oral kavite bölgesine (%40,6) olmuştur (Şekil-3). Olgular TNM evrelemesi ile insitu, lokal sınırlı, lokal ileri, lokal bölgesel ve metastatik olarak gruplandırılmış, çoğunlukla lokal sınırlı evrede tanı almışlardır (%47,9). Hastaların %7,7'sinde tanı anında metastaz saptanmıştır (Tablo-2).

Yaş gruplarına göre 0-19, 20-29, 30-39,40-49, 50-59, 60-69, 70 ve üzeri olarak yedi gruba ayrılan olgular histopatolojilerine göre analiz edilmiştir. Baş-boyun bölgesinde gelişen sarkomlar en sık 0-19 yaş grubunda görülmüş, diğer tümörler sıklıkla daha ileri yaşta artış göstermiştir (Tablo-3). Baş-boyun karsinomları yaş gruplarına göre lokalizasyonları 39 yaşına kadar en sık yerleşim yeri %39 oranı ile nazofarinkstir, 0-19 yaş arasında bu oran %83'lere çıkmaktadır. Kırk yaş ve üzeri tüm gruplarda en sık yerleşim yeri larinkstir. Olguların %57,3'sine cerrahi tedavi uygulanmış, bunların da %65'i adjuvan radyoterapi almıştır. Olguların %27'si de küratif kemoradyoterapi ile tedavi edilmiştir (Şekil-4). Tüm olgularda beş yıllık genel sağ kalım %56, 10 ve 1beş yıllık sırası ile %48, %34'tür. Yerleşimlere göre beş yıllık genel sağ kalım analizi orofarinks yerleşiminde %42 oranı ile en düşüktür. Larinks ve nazofarinks yerleşiminde beş yıllık sağ kalım sırasıyla %61 ve %57 bulunmuştur (Tablo-4,

Şekil-5). 1992-2016 yılları arasında tüm yerleşimlerde tanı alan hasta sayısında artış mevcuttur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil-6).



Şekil-3. Baş-boyun kanserlerinin cinsiyetlere göre dağılımı.

Tablo-1. Histolojilerin yerleşimlere göre analizi (% Hasta sayısı).

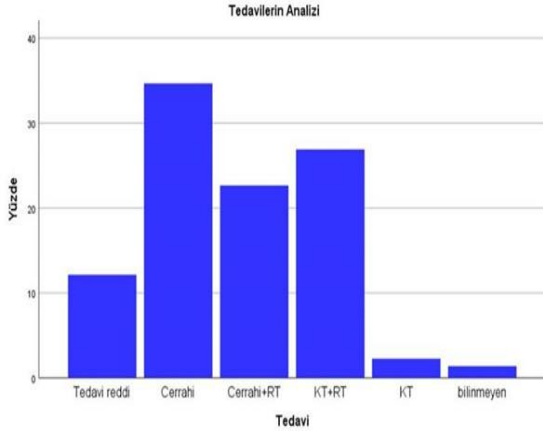
Tümör bölgesi	Karsinom %	Lenfoma %	Melanom %	Sarkom %
Oral kavite	94,2	3,7	0,4	1,7
Orofarinks	97,6	2,2	-	0,2
Hipofarinks	97,7	2,0	-	0,3
Larinks	97,4	1,9	0,4	0,2
Nazofarinks	96,5	2,4	0,7	0,4
Sinonasal	96,5	2,2	0,3	1,1
Tükürük bezi	95,5	3,6	0,6	0,3

Tablo-2. Tümör bölgelerinin evrelere göre dağılımı (% Hasta sayısı).

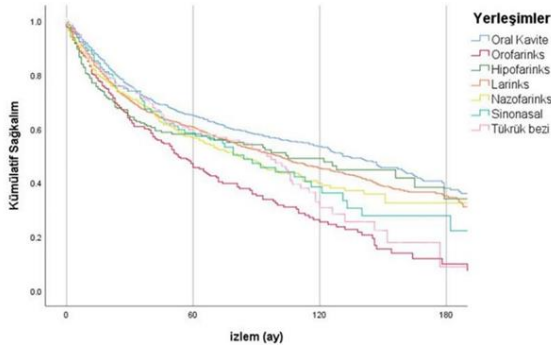
Tümör bölgesi	İnsitu %	Lokal sınırlı %	Lokal ileri %	Lokal bölgesel %	Metastatik %
Oral kavite	41,2	14,4	15,7	18,8	24,0
Orofarinks	27,7	4,4	7,1	5,0	10,4
Hipofarinks	6,8	4,9	5,2	6,5	7,3
Larinks	14,2	55,3	54,5	51,1	44,8
Nazofarinks	6,8	12,2	10,2	11,2	7,3
Sinonasal	1,4	3,7	3,1	3,7	3,1
Tükürük bezi	2,0	5,1	4,3	3,7	3,1
% Dağılım	2,6	47,9	12,0	29,9	7,7

Tablo-3. Yaş grupları ve histopatolojilerin analizi (% Hasta sayısı).

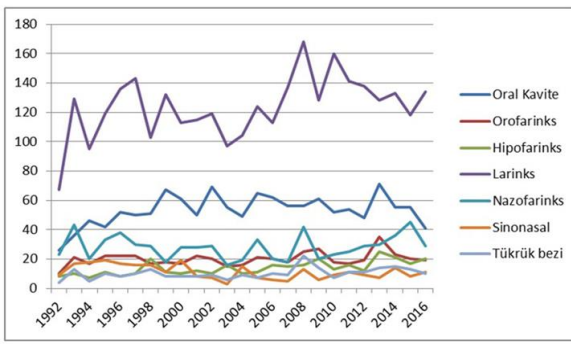
Yaş grupları	Karsinom %	Lenfoma %	Melanom %	Sarkom %	% Dağılım
0-19	1,6	7,8	0	37,5	1,9
20-29	2,0	4,8	3,7	7,5	2,1
30-39	5,2	8,4	0	2,5	5,2
40-49	15,2	12,7	14,8	12,5	15,1
50-59	29,3	18,1	14,8	12,5	28,9
60-69	28,2	27,1	37	10,0	28,2
70 ve üzeri	18,5	21,1	29,6	17,5	18,6



Şekil 4. Baş-boyun kanserlerinde uygulanan tedavilerin dağılımı.



Şekil 5. Baş-boyun kanserlerinin yerleşimlerine göre sağ kalım analizi ($p=0.33$)



Şekil-6. Baş-boyun kanserinin yıllar içindeki görülme sıklığı.

Tablo-4. Yerleşimlere göre genel sağ kalım analizi.

Tümör bölgesi	bes yıllık	10 yıllık	1beş yıllık	20 yıllık
Oral Kavite	<u>%62,2</u>	<u>%43,3</u>	<u>%34,3</u>	<u>%23,2</u>
Orofarinks	<u>%42,2</u>	<u>%25,0</u>	<u>%10,4</u>	<u>%12,8</u>
Hipofarinks	<u>%58,1</u>	<u>%49,2</u>	<u>%34,6</u>	<u>%15,1</u>
Larinks	<u>%60,7</u>	<u>%45,0</u>	<u>%35,2</u>	<u>%24,0</u>
Nazofarinks	<u>%56,6</u>	<u>%40,2</u>	<u>%32,0</u>	<u>%22,5</u>
Sinonasal	<u>%52,3</u>	<u>%38,0</u>	<u>%27,0</u>	<u>%14,0</u>
Tükürük bezi	<u>%59,2</u>	<u>%30,3</u>	<u>%19</u>	<u>%0,9</u>

Tartışma

Bu çalışmada 1992-2016 yılları arasında Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Uygulama ve Araştırma Merkezi (EÜKAM)'nde kayıtlı baş-boyun bölgesi yerleşimli kanser tanısı alan hastalara ait epidemiyolojik özellikler değerlendirilmiş, Türkiye ve global istatistikler ile karşılaştırılmıştır. Olgularımızın %94'ü karsinom tanısı almıştır ve bunlarında %78'i skuamöz hücreli karsinom histopatolojisindedir. Çalışmada sadece karsinom tanılı baş-boyun tümörleri analiz edilmiştir: anatomik yerleşime göre larinks %48,3 ile ilk, oral kavite %21 ile ikinci sırada yer almıştır. Ülkelere göre bu sıra değişebilmektedir; benzer coğrafi bölgede bulunduğumuz İran'da yapılan epidemiyolojik çalışmada da larinks %48 ile birinci, oral kavite %16 ile ikinci sırada olup sonuçlar bizimki ile benzerdir (6, 7). 2019 yılı ASCO (American Society of Clinical Oncology) kanser istatistik verilerine göre yeni tanı alan oral kavite kanserli hasta sayısının yaklaşık 35 bin, larinks yerleşiminin ise bunun yaklaşık üçte biri kadar olduğu bildirilmiştir. Batı toplumlarında larinks kanseri insidansı düşme eğiliminde olup orofarinks kanseri artmaktadır (8). Sağlık Bakanlığı 2011-2015 yılları arası Kanser İstatistik Verilerine göre baş-boyun kanserli yeni tanı alan 13.778 olgu kaydedilmiş olup, bunların %46'sı larinks karsinomu, %25'i oral kavite tümörleridir. Erkeklerde larinks kanserinde yaşa standardize edilmiş hız 6,6 iken diğer baş-boyun

tümörlerinde 5,3 olmuştur. Kadınlarda ise bu oran sırasıyla 0,5 ve 2,1'dir (9). Çalışmamızda erkek kadın oranı 4'tür. Dünyada ise bu oran 3'tür. Özellikle gelişmiş ülkelerde baş boyun kanserleri kadınlarda daha az görülür (10). Epidemiyolojik çalışmalar baş boyun kanserlerinin yaşla arttığını göstermektedir (11). Avrupa'daki verilerde olguların %98'i 40 yaş ve üzeridir. Bizim çalışmamızda olguların %92'si 40 yaş ve üzeridir.

Baş boyun kanserlerinde beş yıllık sağ kalım gelişen tedavi stratejilerine rağmen ortalama %50'dir (5). Bizim çalışmamızda tüm olgularda beş yıllık genel sağ kalım %56'dır. Tümör yerleşimine göre larinks %61, nazofarinks %57, orofarinkste %42, oral kavite karsinomunda %62'dir. EURO CARE-5 popülasyon bazlı tüm Avrupa ülkelerindeki baş-boyun kanserli hastaların değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmada, beş yıllık rölatif sağ kalım oranları larinkste %62, nazofarinkste %53, orofarinkste %40, oral kavite tümörlerinde %48'dir (12). SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 2011 yılı kanser istatistik verilerine göre beş yıllık sağ kalım larinkste %60, nazofarinks %59, orofarinks %42 ve oral kavite %60, dil %63 olup (13) bizim beş yıllık sonuçlarımızla benzerdir. Lambert ve arkadaşlarının oral kavite ve farinks kanserleri ile ilgili yaptığı bir analizde gelişmiş ülkelerde beş yıllık sağ kalım %67'lere çıkarken, bu oran az gelişmiş ülkelerde %44'lere düşmüştür (14). EURO CARE-5 çalışmasında farklı coğrafik yerleşimlerde maruz kalınan risk faktörlerindeki farklılıklar özellikle nazofarinks ve orofarinks karsinomunda EBV ve HPV enfeksiyonu, sigara ve

alkol tüketim sıklığı, tanı konulduğundaki evre, tedavinin başlama zamanı gibi faktörlerin sağ kalımdaki farklılıkların nedeni olduğu düşünülmüştür. Çalışmada bölgesel sağ kalım farklılıkları araştırılmış; Doğu Avrupa'da baş-boyun kanserlerinde beş yıllık sağ kalım en düşük bulunmuştur. Norveç, Avrupa'nın merkezi, İngiltere-İrlanda'da ise tonsil, larinks, oral kavitede ortalama bir sağ kalım varken, nazofarinks ve hipofarinkste sonuçlar en iyi olmuştur (12).

1992-2016 yılları arasında tüm yerleşimlerde tanı alan hasta sayısı artarken bu artışın larinks karsinomunda daha belirgin olduğu izlenmiştir. Gelişmiş ülkelerde ise yıllar içinde muhtemelen sigara tüketimindeki azalmaya bağlı larinks karsinomunda düşme eğilimi varken orofarinks karsinomu sabit kalmış veya artış göstermiştir. Bu durum HPV etkeninin artması ile açıklanabilir (11). Bizim verilerimizde orofarinks ve hipofarinks karsinomunda yıllar içinde hafif artış eğilimi izlenmiştir.

Ege Üniversitesi Kanserle Savaş, Uygulama ve Araştırma merkezinde kayıtlı baş-boyun kanserli hastaların epidemiyolojik verilerinin değerlendirildiği bu çalışmada, batı ülkelerinin aksine Sağlık Bakanlığı istatistik verilerinde olduğu gibi larinks kanseri en sık görülen tümör olup ve beş yıllık genel sağ kalım %61'dir, en kötü sonuç %45 sağ kalım oranı ile orofarinks karsinomunda olmuştur. Yıllar içinde baş-boyun tümürlü olgu sayısında artış devam etmiştir.

Çıkar çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, ve ark. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
2. Ajayi OF, Adeyemo WL, Ladeinde AL, ve ark. Primary malignant neoplasms of orofacial origin: a retrospective review of 256 cases in a Nigerian tertiary hospital. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007;36(5):403-8.
3. Effiom OA, Adeyemo WL, Omitola OG, ve ark. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(8):1595-9.
4. Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. Oral Oncol. 2000;36(1):106-15.
5. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. CA Cancer J Clin. 1994;44(1):7-26.
6. Larizadeh M H, Damghani M A, M. Epidemiological Characteristics of Head and Neck Cancers in Southeast of Iran. Iran J Cancer Prev. 2014;7(2):80-6.
7. Alvarenga L M, Ruiz M T, Pavarino-Bertelli E C. Epidemiologic evaluation of head and neck patients in a university hospital of Northwestern. São Paulo State Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2008;74(1):68-73.
8. Rebecca L. Siegel MPH Kimberly D. Miller MPH Cancer statistics, 2019 CA Cancer J Clin 2019;69:7-34.
9. Kara F, İter H, Keskinçilic B ve ark. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. Halk Sağlığı Genel Müd. Sağlık Bakanlığı 2018.
10. Carvalho AL, Singh B, Spiro RH. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. Head Neck. 2004;26(1):31-8.

11. Mourad M, Jetmore T, Jategaonkar AA. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(12):2562-72.
12. Gatta G, Bottai L, Sánchez M J ve ark. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer.* 2015;51(15):2130-43.
13. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015 Jul;24(3):379-96.
14. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(8):633-41.

Ege Üniversitesi Hastanesinde erkek genital sistem kanserlerinin epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of male genital system cancers in Ege University Hospital database

Ayfer Haydaroğlu¹ Deniz Yalman¹ Serdar Özkök¹ Erhan Gökmen² Sait Şen³
Banu Sarsık Kumbaracı³ Fuat Kızılay⁴ İbrahim Cüreklibatır⁴ Ayşe Caner⁵

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesi'nde (EÜH) Erkek Genital Sistem Kanseri (EGSK) tanısı ile tedavileri yapılan 5.634 kayıtlı olgunun epidemiyolojik ve genel sağ kalım (GSK) özelliklerini istatistiksel açıdan değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Sınıflandırmalarda ve sağ kalım analizlerinde "Surveillance, Epidemiology, and End Results" (SEER) verileri göz önüne alınmıştır. CANREG-4 programı ile kaydedilen veriler SPSS programına aktarılmıştır. İstatistik analizde Ki-kare yöntemi ve doğrusal modellemeler yapılmış ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: EGSK, EÜH kanser olgularının %5,3'ni, erkek kanserlerinin %10,1'ni oluşturmaktadır. EGSK'lerinin %84,7'si prostat, %15,3'ü ise testis yerleşimlidir. EGSK'lerinin yaş gruplarına göre dağılımında prostat kanserleri en sık 60-69 yaş grubunda, testis tümörleri ise 30-39 yaş grubunda yer almaktadır. Evrelendirme yapılabilen prostat kanserleri %60,9 lokalize, %20,2 lokal ileri, %16,8 metastatik dönemde tanı almışlardır. Prostat kanserinde yıllara göre doğrusal bir artış vardır ($p < 0,0001$), testis tümöründe ise artış saptanmamıştır. Prostat kanserlerimizde medyan sağ kalım 120 ay, 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım (GSK) oranları %74,2 ve %55,2'dir. Evrelere göre 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla; lokalize evrede %86,3 ve %70, lokal ileri evrede %78,1 ve %62,7, metastatik dönemde %21,7 ve %14'tür. Testis tümörlerinde olguların %45,4'ü seminom, %54,6'sı nonseminomdur. Testis tümörlerinde 5 ve 10 yıllık sağ kalımlar sırasıyla %86,6 ve %82,9'dir. Histopatolojiye göre 5 ve 10 yıllık GSK sırasıyla; seminomlarda %95,7 ve %94,2, nonseminomlarda ise %80,6 ve %75,2'dir ($p < 0,001$).

Sonuç: EÜH'de EGSK'lerinin %84,7'si prostat, %15,3'ü testis tümörüdür. Yıllar içinde prostat kanserinde doğrusal artış saptanmış, 5 ve 10 yıllık GSK oranları prostat kanseri için sırasıyla %74,2 ve %55,2, testis tümörlerinde %86,6 ve %82,9 bulunmuştur. Seminomlarda 10 yıllık sağ kalım %94,2 iken non-seminomlarda %75,2'ye düşmektedir.

Anahtar Sözcükler: Erkek genital kanser, prostat kanseri, testis tümörü, epidemiyoloji, insidans, mortalite.

Abstract

Aim: The aim of this study is to evaluate the epidemiological and survival characteristics of 5634 patients with Male Genital System Cancer (MGSC) who were treated at Ege University Hospital (EÜH).

Yazışma Adresi: Ayfer Haydaroğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: haydaroglua@gmail.com

Materials and Methods: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data were considered for classification and survival analysis. The data were recorded using the CANREG-4 program and transferred to SPSS program for statistical analysis. Chi-square test and linear model was used for statistical analysis, and $p < 0.05$ value was considered significant.

Results: MGSC accounts for 5.3% of all EUH cancer patients and 10.1% of all male cancers. 84.7% were located in the prostate, and 15.3% in the testis. According to the age groups prostate cancer was more frequent in males aged 60-69 years, whereas testicular cancer was more frequent in males aged 30-39 years. Among the prostate cancer patients 60.9% had localized, 20.2% had locally advanced, and 16.8% had metastatic disease. There is a linear increase in prostate cancer according to years ($p < 0.0001$), whereas no significant increase was detected for testicular cancer. Median survival for prostate cancer was 120 months. Five and 10-year overall survival (OS) rates were 74.2% and 55.2% respectively. 5- and 10-year OS rates according to stage were 86.3% and 70%, 78.1% and 62.7%, 21.7% and 14% for localized, locally advanced and metastatic disease respectively. For testicular tumors 45.4 % were seminoma and 54.6% were non-seminoma. Five and 10-year OS rates for testicular tumors were 86.6% and 82.9% respectively. The same rates for seminomas were 95.7% and 94.2%, and for non-seminomas were 80.6% and 75.2% respectively ($p < 0,001$).

Conclusions: Among MGSC patients who were treated at EUH 84.7% were prostate and 15.3% were testicular cancers. A linear increase according to years was detected for prostate cancer. 5- and 10-year overall survival (OS) rates for prostate, and testicular cancer were 74.2% and 55.2%, and 86.6% and 82.9% respectively. Ten-year OS rate for seminomas was 94.2% whereas it decreased to 94.2% for non-seminomas.

Keywords: Male genital cancer, prostate cancer, testicular tumor, epidemiology, incidence, mortality.

Giriş

Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostat kanserleridir. Dünya genelinde kanser sıklığına baktığımızda erkeklerde Kuzey ve Güney Amerika'daki tüm ülkeler, Avustralya, Avrupa'nın bir çok ülkesi ve Afrika'nın bir bölümü dahil olmak üzere 87 ülkede prostat kanseri en sık görülen kanserdir. Akciğer kanseri ise Rusya, Çin, Doğu Avrupa ve Kuzey Afrika'nın bir bölümünde ve Türkiye dahil 38 ülkede erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). GLOBOCAN 2018 verilerine göre tüm dünyada erkeklerde kanser insidansında sıklık açısından sıralamada akciğer kanseri %14,5 ile birinci sırada olup prostat kanseri %13,5 pay ile akciğer kanserini yakından izlemektedir. Mortalite açısından ise prostat kanseri akciğer, karaciğer, mide, kolorektal kanserlerin arkasından beşinci sırada yer almaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise insidansda prostat kanseri birinci sıradayken mortalitede akciğer kanserinin hemen ardından ikinci sıradadır (3). Avrupa çalışmasında Ferlay ve ark. prostat kanserini insidansda birinci sırada, mortalitede ise akciğer ve kolorektal kanser arkasından üçüncü sırada bulmuşlardır (4). Türkiye Birleşik Veri Tabanında ise erkeklerde genital sistem kanserleri solunum ve sindirim sistemi kanserlerinden sonra üçüncü sırada gelmektedir (5).

Organ bazında ele alındığında prostat kanseri akciğer kanserinden sonra ikinci sırada sık görülmektedir.

Bu makalede Ege Üniversitesi Hastanesi'nde (EÜH) 1992-2017 yılları arasında Erkek Genital Sistem Kanseri (EGSK) tanısı ile tedavileri yapılan 5634 kayıtlı olgunun epidemiyolojik ve genel sağ kalım (GSK) özellikleri istatistiksel açıdan değerlendirilmiş, sonuçlarımız literatürle karşılaştırılmıştır. Bu çalışma 23. Ulusal Kanser Kongresinde sunulmuş olup ilgili anabilim dallarının müsaadesiyle etik onay alınarak yayınlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM)'nin özel eğitimli ve sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından 1992-2017 arasında, 25 yıl içinde EÜH'de EGSK tanılı 5634 kanser kaydı yapılmıştır. Sınıflandırmalarda ve sağ kalım analizlerinde SEER verileri göz önüne alınmıştır. CANREG-4 programı ile kaydedilen veriler SPSS programına aktarılmıştır. İstatistik analizde ki-kare yöntemi ve doğrusal modellemeler yapılmış ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

EÜH'de EÜKAM tarafından, 1992-2017 arası 25 yıl içinde 117.139 kanser verisi toplanmıştır. Melanom dışı cilt kanserleri çıkarılırsa toplam olgu sayısı 107.238'dir. Melanom dışı cilt kanserleri hariç kanser verilerimizin %5,3'ni, erkek olguların ise %10,1'ni EGSK oluşturmaktadır (Tablo-1).

Tablo-1. Kayıtlı kanser olgularının sistemler ve cinsiyetlere dağılımı.

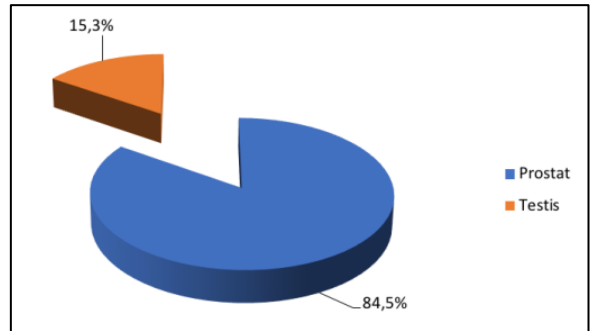
Sistemlere Göre Dağılım	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Gastrointestinal sistem	11.923	21,3	7.619	14,9	19.542	18,2
Baş ve boyun	7.225	12,9	8.176	15,9	15.401	14,4
Solunum sistemi	12.507	22,4	1.745	3,4	14.252	13,3
Meme	170	0,3	12.909	25,2	13.079	12,2
Kadın genital	0	0,0	8.332	16,2	8.332	7,8
Kan-kemik iliği	3.739	6,7	2.924	5,7	6.663	6,2
Üriner sistem	4.744	8,5	1.288	2,5	6.032	5,6
Merkezi sinir sistemi	2.949	5,3	2.928	5,7	5.877	5,5
Erkek genital	5.634	10,1	0	0,0	5.634	5,3
Lenf sistemi	2.298	4,1	1.623	3,2	3.921	3,7
Primeri bilinmeyen	2.053	3,7	1.397	2,7	3.450	3,2
Nadir tümörler	949	1,7	945	1,8	1.894	1,8
Bağ dokusu	942	1,7	837	1,6	1.779	1,7
Kemik-eklem	813	1,5	569	1,1	1.382	1,3
Toplam	55.946	100,0	51.292	100,0	107.238	100,0

Ki-kare: 37746,311; p<0,0001

EGSK'nde 4759 (%84,5) prostat kanseri, 861 (%15,39) testis tümörü ve 14 (%0,2) diğer erkek genital organ kanseri bulunmaktadır. Prostat ve testis dışında altı penis, beş skrotum ve bir epididim kanseri vardır (Tablo-2, Şekil-1).

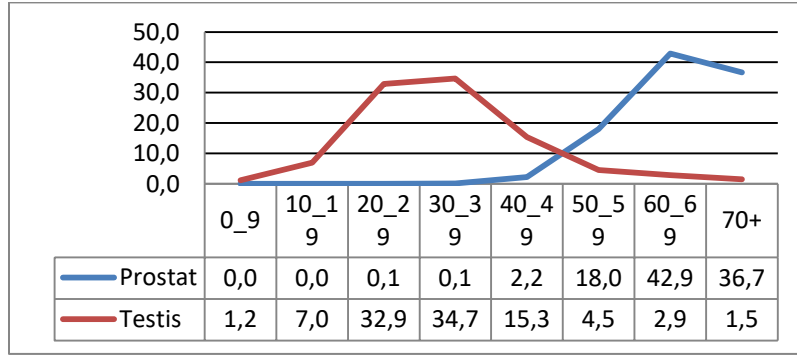
Tablo-2. Erkek genital sistem kanserlerinde yerleşim dağılımı.

Erkek Genital Sistemi	n	%
Prostat	4.759	84,5
Testis	861	15,3
Diğer Erkek Genital Organlar		
Penis	6	
Epididim	1	
Skrotum, NOS	5	
Erkek genital organları, NOS	2	
Toplam	14	0,2
Toplam	5.634	100,0

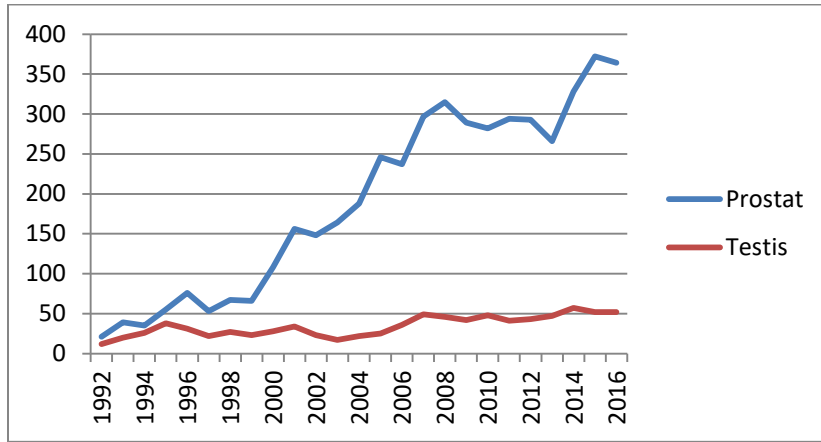


Şekil-1. Erkek genital sistem kanserlerinde yerleşim dağılımı.

EGSK'nin yaş gruplarına göre dağılımında prostat kanserleri en sık 60-69 yaş grubunda, testis tümörleri ise 30-39 yaş grubunda yer almaktadır. Prostat kanserlerinin ileri yaşlarda, testis tümörlerinin ise daha genç yaşlarda rastlanması istatistik açıdan anlamlıdır (Ki-kare:4527,265 p<0,0001) (Şekil-2).



Şekil-2. Erkek genital sistemi kanserlerinin yaş gruplarına göre dağılımları.



Şekil-3. Erkek genital sistem kanserlerinde yıllara göre artış eğilimi.

Evrelendirme yapılan prostat kanserlerinin %60,9'u lokalize, %20,2'si lokal ileri, %16,8'i metastatik dönemde tanı almışlardır (Tablo-4).

Tablo-4. Prostat kanserlerinde tanı evrelere göre dağılımı.

Evre	n	%
İnsitu	64	2,2
Lokalize Tm.	1.807	60,9
Lokal ileri	600	20,2
Metastatik	498	16,8
Toplam	2.969	100,0

Daha önceki döneme ait prostat kanseri analizlerinde lokal ileri ve metastatik dönemde tanı daha sık iken 25. yıl değerlendirmemizde lokal evrede tanı artmış ve %61'e ulaşmıştır. Giderek daha erken evrelerde prostat kanseri tanısı alma anlamlıdır ($p<0,0001$). EÜH kanser verilerinde prostat kanseri görülme sıklığında

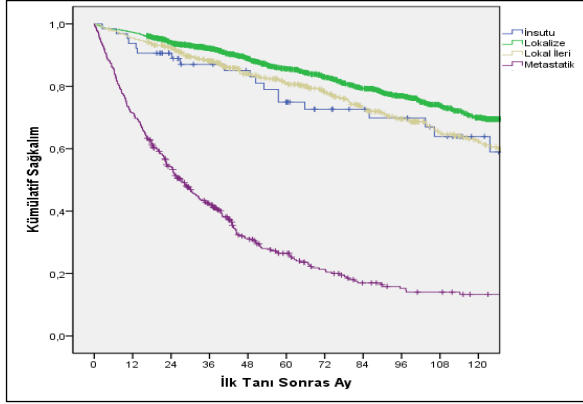
yıllara göre doğrusal bir artış olduğu ($p<0,0001$), testis tümörlerinde ise olmadığı saptanmıştır (Şekil-3).

Prostat kanserinde medyan sağ kalım 120 ay olup tüm prostat kanserlerinde beş ve 10 yıllık GSK %74,2 ve %55,2'dir. Evrelere göre beş ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla; lokalize evrede %86,3 ve %70, lokal ileri evrede %78,1 ve %62,7 ve metastatik dönemde ise %21,7 ve %14'tür (Tablo-5, Şekil-4).

Tablo-5. Prostat kanseri sağ kalımının evrelere göre dağılımı.

Evre	n	Ölüm n	Yaşayan %	5 yıl	10 yıl
İn situ	64	19	70,3	75,1	64,0
Lokalize kanser	1.724	352	79,6	86,3	70,0
Lokal ileri kanser	487	148	69,6	78,1	62,7
Metastatik dönem	390	299	23,3	21,7	14,0

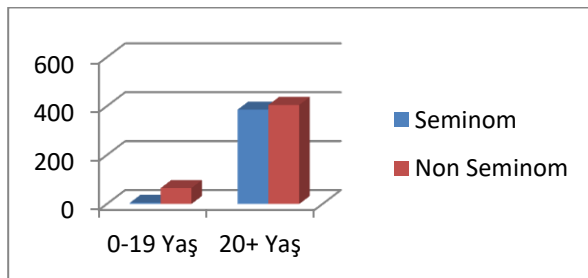
Erişkin ve 19 yaş altı çocuklarda seminom-nonseminom tip olmalarına göre testis tümörlerinin karşılaştırılmasında erişkinlerde; seminomların (%48,8), çocuklarda %7,1, non seminom tümörlerde ise; erişkinlerde %51,2, çocuklarda %92,9 olduğu görülmüştür. Bu istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.0001) (Tablo-6, Şekil-5).



Şekil-4. Prostat kanserinde evrelere göre sağ kalım grafiği.

Tablo-6. Testis tümörlerinde seminom ve nonseminomların erişkin ve çocukluk çağına göre karşılaştırılması.

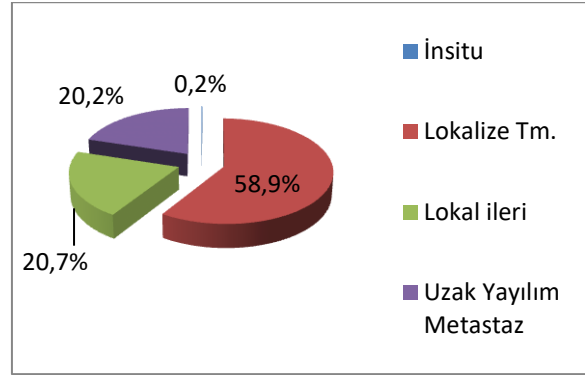
Histoloji	0-19 Yaş		20+ Yaş		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Seminom	5	7,1	386	48,8	391	45,4
Non Seminom	65	92,9	405	51,2	470	54,6
Toplam	70	100,0	791	100,0	861	100,0



Şekil-5. Testis tümörlerinde seminom ve nonseminomların erişkin ve çocukluk çağına göre karşılaştırılması grafiği.

Evreleme yapılabilen tüm testis tümörü olgularında dağılım Şekil-6'de görülmektedir. Testis tümörlerinde beş ve 10 yıllık sağ kalımlar sırasıyla %86,6 ve %82,9'dur. Histopatolojiye göre beş ve 10 yıllık GSK sırasıyla; seminomlarda %95,7 ve

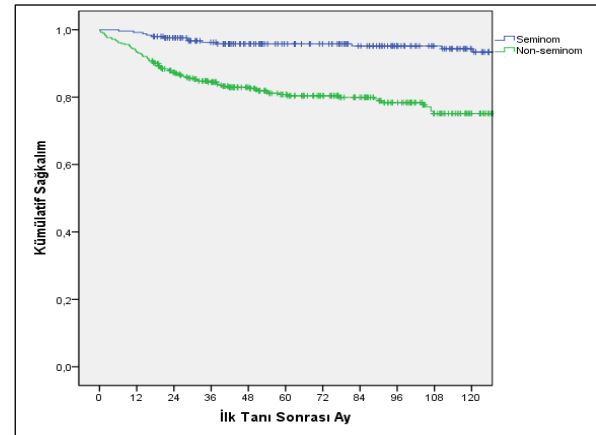
%94,2, non seminomlarda ise %80,6 ve %75,2'ye düşmektedir (Wilcoxon (Gehan) Statistic=31.426 p<0,001) (Tablo-7, Şekil-7).



Şekil-6. Testis tümörlerinde evrelere göre dağılım.

Tablo-7. Testis tümörlerinde histopatolojiye göre sağ kalım.

Histoloji	n	Ölüm Yaşayan		
		n	%	1 Yıl 5 yıl 10 yıl
Seminom	249	20	92,0	99,1 95,7 94,2
Non-Seminom	389	86	77,9	93,3 80,6 75,2



Şekil-7. Testis tümörlerinde histopatolojiye göre sağ kalım eğrileri.

Tartışma

GLOBOCAN 2018 verilerine göre tüm dünyada erkeklerde kanser insidansında sıklık açısından sıralamada prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta izlenmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise prostat kanseri birinci sırada görülmektedir (3). Keza 40 Avrupa ülkesinin kanser insidansı ve mortalitesi çalışmasında Avrupa'da erkeklerde en sık

görülen kanser prostat kanseridir (4). Erkeklerde Kuzey ve Güney Amerika'daki tüm ülkeler, Avustralya ve Avrupa'nın çoğu ülkesinde prostat kanseri en sık görülen kanserdir. Türkiye kanser verilerinde ise erkeklerde genital sistem kanserleri solunum ve sindirim sistemi kanserlerinden sonra üçüncü sırada gelmektedir (5). Bizim serimize gelince, sistemlere göre görülüş sıklığımızda erkeklerde EGSK solunum, sindirim sistemi ve baş-boyun kanserlerinden sonra 4. sırada %10,1 ile yer almaktadır.

Prostat kanseri tüm dünyada mortalite açısından akciğer, karaciğer, mide, kolorektal kanserler arkasından beşinci sırada yer almaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise mortalitede akciğer kanserinin hemen ardından ikinci sıradayken (3), Avrupa çalışmasında akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından üçüncü sırada bulunmuştur. Bizim olgularımızda ise mortalite açısından prostat kanseri akciğer, hemopoetik sistem ardından üçüncü sırada gelmektedir (4). Sistemlere göre 10 yıllık sağ kalımda erkek genital kanser olgularımız, baş-boyun, meme ve lenfatik sistem ardından %59 oranı ile dördüncü sıradadır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Vineis P, Bray F, Torre L, Forman D (Editörler). Kanser Atlası. İkinci Baskı. Atlanta, GA: Amerikan Kanser Derneği; 2014. www.cancer.org/canceratlas
2. 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. *Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal ACA. Cancer Statistics, 2018. *CA CANCER J CLIN* 2018;68:7-30.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer* 103 (2018) 356-87.
5. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Daire Başkanlığı. 2016.

Literatürde testis tümörleri prostat kanserlerine göre daha erken yaşlarda görülmektedir. Bizim olgularımızda da bu durum dikkat çekicidir. Seminomlar 30-40 yaşlarında, non-seminomlar ise daha erken yaşlarda izlenmektedir (3). Bizim hastalarımızda da literatürle uyumlu olarak non-seminomlara biraz daha erken yaşta rastlanmıştır. Testis kanserlerinde mortalite oranları etkin kemoterapi rejimleri ve multidisipliner yaklaşımlar nedeniyle gittikçe azalmaktadır.

Sonuç

EÜH Kanser Kayıt sisteminde EGSK tüm sistemler arasında %5,3 oranında yer almaktadır. EGSK'nin %84,5'i prostat, %15,3'ü testis kanseri, %0,2'lik küçük bir bölümü penis, skrotum ve diğer genital bölge kanserleridir. Yıllar içinde görülme sıklığı açısından prostat kanserinde doğrusal artış saptanmıştır. Prostat kanserinde beş ve 10 yıllık GSK oranları sırasıyla %74,2 ve %55,2, testis tümörlerinde ise %86,6 ve %82,9 bulunmuştur. Seminomlarda 10 yıllık sağ kalım %94,2 iken non-seminomlarda %75,2'ye düşmektedir.

Ege Üniversitesi Hastanesinde testis kanserlerinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of testicular cancers in Ege University Hospital database

Pınar Gürsoy¹  Burcu Çakar¹  Erhan Gökmen¹  Banu Sarsık Kumbaracı² 
Bülent Semerci³  Ayşe Caner⁴  Fatma Sert⁵  Serdar Özkök⁵  Ayfer Haydaroglu⁵ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-Haziran 2018 arası kanser tanısı konan ve tedavi edilen 26 yıllık testis kanseri hastalarının genel özellikleri, tedavi modaliteleri ve sağ kalım sürelerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan testis kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Fisher's Exact Test, Kaplan-Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Toplam 864 testis kanser (TK) hastanın patolojik verisine ve 831 hastanın sağ kalım verisine ulaşılmıştır. En sık görüldüğü yaş 26-32 olarak saptanmıştır. Sağ testis tutulumu %42, sol testis tutulumu %35,9 ve bilateral testis tutulumu %13,4 olarak gözlenmiştir. Hastaların %94,6'sını germ hücreli tümörler ve %5,3'ünü non-germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörlerin ise seminomlar %49,2'sini, nonseminom tümörler ise %50,7'sini oluşturmaktadır. Nonseminomatöz tümörlerin %33,1'ini miks germ hücreli; %9,5'ini embriyonel karsinom; %3,6'sını yolk sak tümör; %2,3'ünü teratom, %0,85'ini koriyokarsinom ve %1,2'sini spermatositik seminom oluşturmaktadır. Hastaların %54,3'ü testiste sınırlı hastalık ile başvururken %14 hasta ise metastatik hastalık ile başvurmuştur. Hastaların %94,8'i orşiektomi, %23,2'si radyoterapi ve %42,4'ü ise kemoterapi tedavisi almıştır. Sağ kalım analizinde seminom tanısı alanlarda 277 ay, yolk sak 211 ay, miks germ hücreli tümör 197 ay, teratom 176 ay ve koriyokarsinom 25 ay saptanmıştır. Hastaların 5, 10 ve 15 yıllık sağ kalımları sırayla %88,1, %85,3 ve %81,1 bulunmuştur.

Sonuç: Verilerimize göre non-seminomatöz tümörler seminomlara göre daha sık gözlenmektedir. En sık görülen histolojik alt tip miks germ hücreli tümördür. Hastalarımızın büyük kısmı nonmetastatik olarak başvurmuştur. En iyi sağ kalım seminomlarda, en kötü sağ kalım koriyokarsinomlarda izlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Testis kanseri, epidemiyoloji, insidans, genel sağ kalım.

Abstract

Aim: The purpose of this study was to describe the general characteristics, treatment modalities and overall survival times of testicular cancer patients that diagnosed and treated in the period of 26 years (1992 – June 2018) at Ege University Hospital.

Yazışma Adresi: Pınar Gürsoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-mail: pinargursoy77@gmail.com

Materials and Methods: Ege University Cancer Control, Research and Application Center registered the collected testicular cancer data in CANREG which is a special computer program for grouping and analyzing the data in WHO and SEER based systems. Fisher's Exact Test Kaplan Meier survival analyzing technique was used in statistical analysis. Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) and Tarone-Ware statistical techniques were used in survival analysis. $p < 0,05$ was considered significant in statistical analysis.

Results: Pathological data of 864 testicular cancer patients and survival data of 831 patients were obtained. The most common observed patient age range was 26-32 years old. Right testicular involvement was observed in 42%, left testicular involvement in 35,9% and bilateral testicular involvement in 13,4% ratio. 94,6% of the patients were germ cell tumors and 5,3% were non-germ cell tumors. 49,2% of the cases with testicular cancer were seminoma and 50,7% were nonseminoma. When subtypes of nonseminoma tumors were examined; Mixt germ cell tumors were in 33,1%, embryonal carcinoma were in 9,5%, yolk sak tumors were in 3,6%, teratoma were in 2,3%, choriocarcinoma were in 1,1% and spermatocytic seminoma were in 1,2% detected. While 54.3% of the patients presented with testicular limited disease, 14% presented with denovo metastatic disease. 94.8% of the patients treated with orchiectomy, 23.2% of them treated with radiotherapy and 42.4% of them treated with chemotherapy. According to histological subtypes, survival was 277 months in seminoma, 211 months in yolk sak, 197 months in mixt germ cell tumor, 176 months in teratoma and 25 months in choriocarcinoma. The 5, 10- and 15-year survival rates of the patients were detected 88.1%, 85.3% and 81.1% respectively.

Conclusion: According to our obtained data, nonseminoma tumors are more common than seminomas. Among these, the most common histologic subtype is mixt germ cell tumors. Most of our patients are nonmetastatic. The best survival was found in seminomas and the worst survival was found in cases with choriocarcinoma.

Keywords: Testicular cancer, epidemiology, incidence, overall survival.

Giriş

Testis kanseri erkeklerde tüm kanserlerin sadece %0,5'ini oluştursa da, 15-35 yaş erkeklerde en sık görülen solid tümördür (1, 2, 4). Testis kanserlerinin %95'ini germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. %5'ini ise non-germ hücreli tümörler ve çeşitli non-spesifik stromal tümörler oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörlerin seminom ve nonseminomatöz tümörler olmak üzere iki ana histolojik alt tipi bulunmaktadır. Seminom, testis kanserinin en sık görülen şeklidir ve tüm testis kanserlerinin %50'sini oluşturmaktadır. Nonseminomlar embriyonel karsinom, koryokarsinom, yolk sak tümör, teratom, miks germ hücreli tümörler olarak alt tiplere ayrılmaktadır. 2016 The World Health Organization (WHO) sınıflandırılmasında spermatositik tümörlerde germ hücreli tümörler sınıfındadır (3). Sadece diğer germ hücreli tümörlerden farkı germ hücre neoplazi insitu ile ilişkili olmayan grupta yer almasıdır. Nonseminomatöz tümörler 20-30 yaş arasında sık görülürken, seminomatöz tümörler tipik olarak 30-40 yaşları arasında görülür (4, 5). Testis kanseri insidansı, coğrafi bölgelere göre belirgin değişiklikler göstermektedir; İskandinav ülkelerinde insidans yüksek iken Asya ve Afrika ülkelerinde daha düşüktür (6). Son yıllarda görülen

insidanstaki artışın aksine testis kanserine bağlı mortalite oranları azalmaktadır.

Etyopatogenezi tam aydınlatılmamakla beraber, risk faktörleri arasında aile öyküsü (4-8 kat), kriptorşidizm (4-8 kat), kontralateral testis tümörü (12,5-27,5 kat), infertilite (20 kat) ve testiküler mikrolitiazis (12 kat) sayılmaktadır. Etyopatogenezin tam aydınlatılabilmesi için genetik, çevresel ve mesleki etkenleri araştıran geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Testis kanseri hastaları testiste ağrılı-ağrısız kitle, şişlik ya da endurasyon ile başvururlar. Testiküler ultrasonda kitle saptanırsa laktat dehidrogenaz (LDH), alfafetoprotein (AFP) ve β HCG'yi kapsayan serum tümör markerleri bakılmalıdır. Hastada ekstratestiküler tutulumu araştırmak açısından özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir. Magnetik rezonans görüntüleme (MR) beyin metastazlarından şüphelenildiği durumlarda uygulanabilir. Pozitron emisyon tomografi (PET) yanlış negatifliğin sık olması nedeniyle evrelemedeki kullanımı sınırlıdır. Testis kanserinde PET daha çok tedavi sonrası rezidüel hastalığı değerlendirmede kullanılabilir.

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH)'de 1992-Haziran 2018 arası kanser tanı ve

tedavisi yapılan 831 testis kanseri hastasının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özelliklerini tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

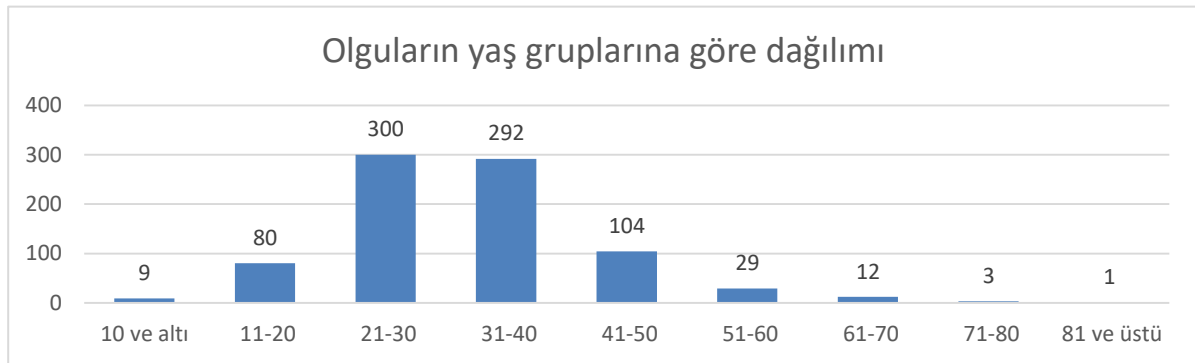
Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan testis kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kayıt edilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Fisher's Exact Test, Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Olguların büyük çoğunluğu üroloji anabilim dalında ameliyat edilen, tedavileri hastanemizde yapılan olgular olup, dış hastanelerde tanı alıp radyoterapi ve kemoterapi için başvuran yalnız tedavisi yapılan olgular da bulunmaktadır. Çalışmanın etik kurul

onayı 19.10.1T/45 numarası ile Ege Üniversitesi etik kurulundan alınmıştır.

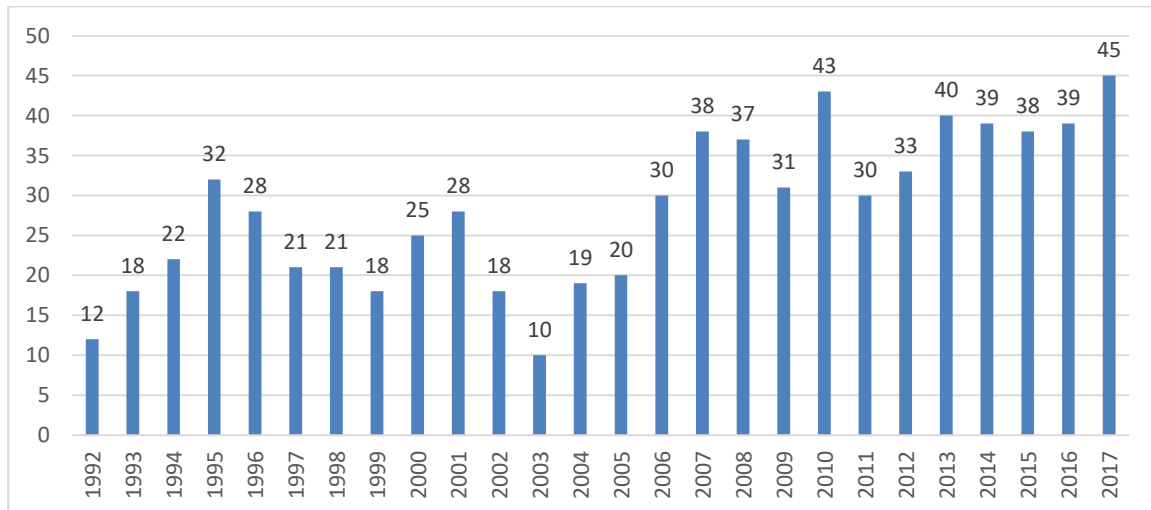
Bulgular

Toplam 864 testis kanser (TK) hastanın patolojik verisine ve 831 hastanın sağ kalım verisine ulaşılmıştır. EÜH kanser veri sisteminde bulunan 831 olgu değerlendirildiğinde testis kanserinin en sık görülme yaşı 26-32'dir (Şekil-1).

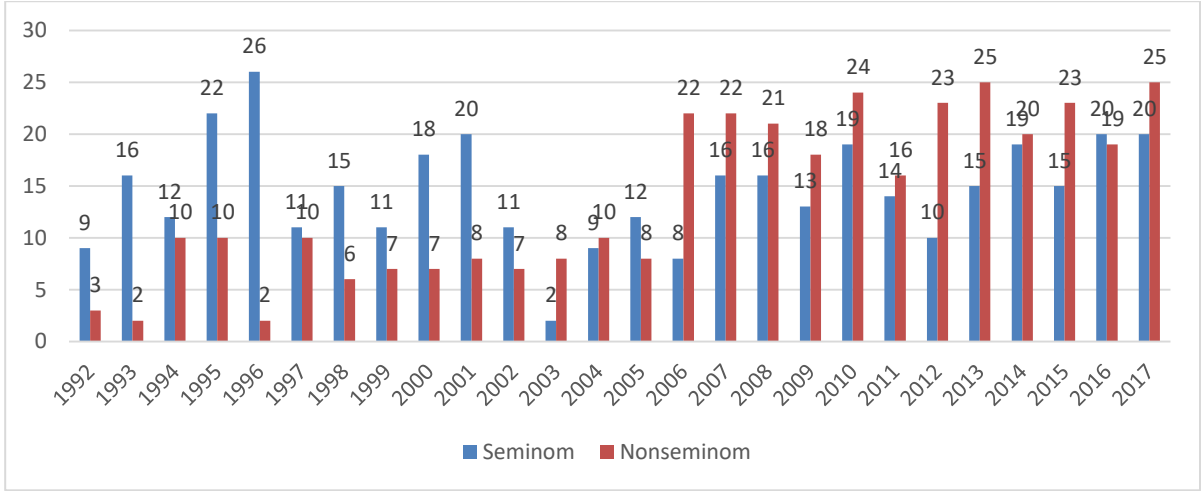
Seminom görülme yaşı 22-57 (ortalama 36,7), nonseminomatöz tümörlerin görülme yaşı 15-46 (ortalama 28,04) olarak saptanmıştır. Tanı yaşı açısından karşılaştırma yapıldığında nonseminomatöz tümörler istatistiksel olarak anlamlı olarak daha genç yaşta görülmektedir. ($p < 0,001$). Testis kanseri insidansında yıllara göre tüm dünyada artış olmakla beraber bizim verilerimizde de insidans artışı izlenmektedir (Şekil-2). Histolojik alt tipler açısından karşılaştırma yapıldığında 2000 yılından önce seminom daha sık görülürken 2000 yılından sonra nonseminomatöz tümörler artış eğilimini vardır (Şekil-3).



Şekil-1. Testis tümörlerinin yaşlara göre dağılımı.



Şekil-2. Testis tümörlerinin yıllara göre dağılımı.



Şekil-3. Seminom ve nonseminom tümörlerin yıllara göre dağılımı.

Hastalarımız başvuru anında en sık testise sınırlı hastalık (%54,3), daha sonra metastatik hastalık (%14,0) ile başvurmaktadır. Hastaların %9,7'si ise lokal ileri hastalık olarak tanı almaktadır (Tablo-1).

Tablo-1. Testis tümörlerinin tanı sırasında evrelere göre dağılımı.

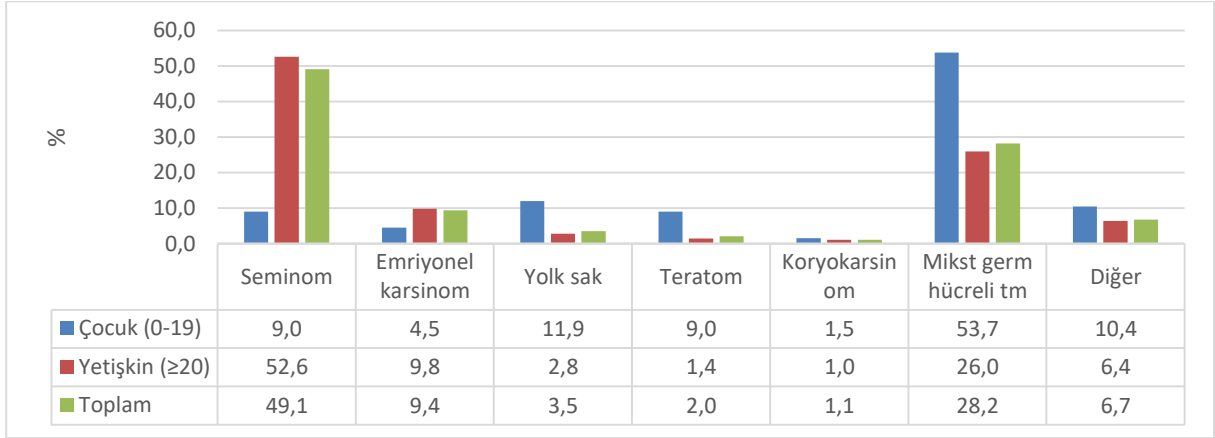
Evre	n	%
İnsitu	1	0,1
Lokalize (testis sınırlı)	424	54,3
Lokal ileri (Lenf nodu tutulumu)	76	9,7
Metastatik	109	14,0
Bilinmeyen	221	21,9
Total	831	100,0

Seminom tanısı alanların %59,3 evre 1 iken; metastaz ile başvuran hasta oranı ise %5,8'dir. Nonseminomatöz tümörlerde ise hastaların %46'sı evre 1 ve %19,6'sı metastatik evrede saptanmıştır. Hastaların %94,6'sını germ hücreli tümörler ve %5,3'ünü non-germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörlerin ise seminomlar %49,2'sini, nonseminom tümörler ise %50,7'sini oluşturmaktadır. Nonseminomatöz tümörler içerisinde en sık %33,1 ile mikst germ hücreli tümör görülürken, embriyonel karsinom (%9,5), yolk sak tümörü (%3,6), teratom (%2,3), koryokarsinomlar (%0,85) ve spermatositik tümörler (%1,2) oranında daha nadir saptanmıştır (Tablo-2).

Tablo-2. Testis tümörlerinde histopatolojik dağılım.

Histopatoloji		n	%
Seminom (%49,2)		403	49,1
Nonseminom (%50,7)	Emriyonel karsinom	78	9,5
	Yolk sak	30	3,6
	Teratom	19	2,3
	Koryokarsinom	7	0,85
	Mikst germ hücreli tm	271	33,1,
	Spermatositik seminom	10	1,2
Diğer(non-germ hücreli tümörler)		46	5,3
Toplam		864	100,0

Hastalarımızın yaşam dönemlerine göre histopatolojik dağılımlarına bakıldığında erişkinlerde seminomların (%52,6), çocuklarda nonseminomatöz tümör alt tipi olan mikst germ hücreli tümörlerin (%53,7) en sık görüldüğü dikkati çekmektedir (Şekil-4).



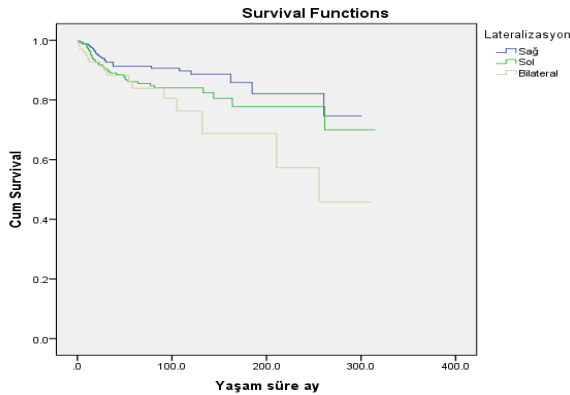
Şekil-4. Testis tümörlerinde yaşam dönemlerine göre histopatolojik dağılım.

Tablo-3. Testis tümörlerinde sağ kalım.

Testis tümörleri	n	Sağ kalım oranı			
		Ölüm N (%)	60 ay (5 yıl)	120 ay (10 yıl)	180 ay (15 yıl)
	831	94 (11,3)	88,1±0,13	85,3±0,16	81,1±0,23

Hastalarımız risk faktörleri açısından bakıldığında 9 hastamızda (%1,08) inmemiş testis saptanmıştır. Seminomlarda inmemiş testis sıklığının bir miktar daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Literatürde inmemiş testis daha çok sağ testiste görüldüğünden testis kanserinin sağ testiste görülme sıklığı bir miktar daha fazladır. Bizim çalışmamızda da seminomlar %52,7 oranında, nonseminomlarda %53,1 oranında sağ testiste daha fazla görülmektedir. Hastaların sadece %2-3'ü bilateral olup, tutulum açısından sağ kalıma bakıldığında bilateral olan olgularda sağ kalımın anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,033) (Şekil-5).

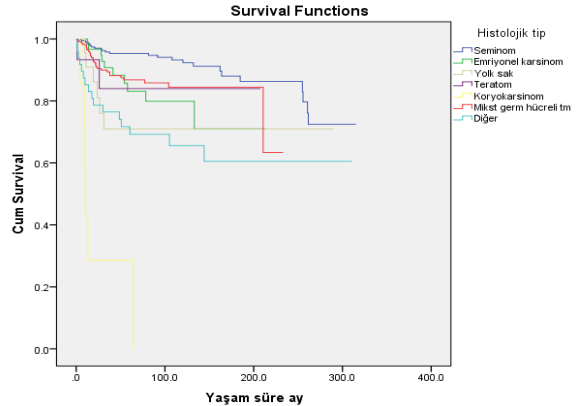


Şekil-5. Tutulum yeri açısından sağ kalım analizi.

Hastalarımızın %94,8'i cerrahi tedavi olmuş olup %4 hasta testis kanseri nedeniyle cerrahi yapılmamıştır. Geri kalan hastaların cerrahi verisine ulaşamamıştır. Hastaların %21,8'i

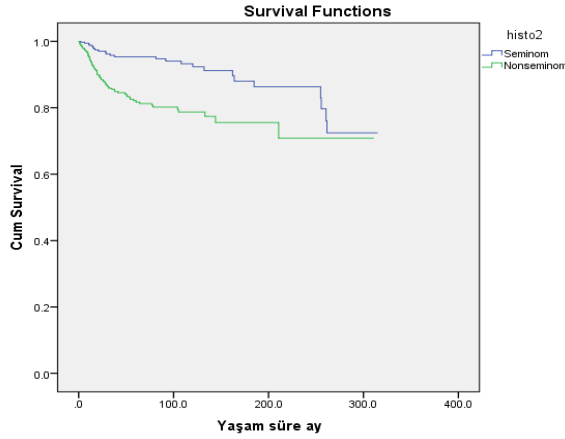
radoterapi (RT) almış olup kemoterapi (KT) alan hasta oranı ise %39,8'dir. Hasta sağ kalım verileri 2019 yılında güncellenmiş olup bu tarih itibarıyla %88,6 hasta yaşamakta, %11,3 hasta ise kaybedilmiştir.

Histolojik alt tiplere göre sağ kalım bakıldığında seminomda 277 ay, yolk sak 211 ay, mikst germ hücreli tümör 197 ay, teratom 176 ay ve koryokarsinom 25 aydır (Şekil-6).



Şekil-6. Histolojik tiplere göre sağ kalım analizi.

Seminomların genel sağ kalımları daha iyi olup nonseminomatöz tümörlerden istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. (p:0,000) (Şekil-7).



Şekil-7. Seminom ve nonseminom olmasına göre sağ kalım analizi.

Hastaların 5, 10 ve 15 yıllık sağ kalımları sırayla %88,1, %85,3 ve %81,1 olarak bulunmuştur (Tablo -3).

Tartışma

Testis kanseri tanısını yılda yaklaşık 9500 erkek hasta almış olup bu hastalardan 410 tanesi hastalık nedeniyle kaybedilmektedir (1, 2). Yeni testis kanseri vakaları oranları son 10 yılda her yıl ortalama %0,8 artmaktadır. Ölüm oranları 2007-2016 yılları arasında sabit kalmıştır.

Testis kanseri son 40 yıl içinde yaklaşık 2-3 kat artmasına rağmen 1970'lerin sonlarına doğru cisplatin içeren kemoterapi rejimlerinin kullanılmaya başlanması ve multidisipliner yaklaşımlar nedeniyle mortalite hızı gittikçe azalmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde mortalite hızı gittikçe azalmaktadır. En sık görüldüğü yaş 33 (20-34) yaş olup bizim verilerimizde bu yaş aralığı 26-32 olarak belirtilmiştir. Seminomlar literatürde 30-40 yaş, nonseminomatöz tümörler ise daha erken yaşlarda görülmektedir (4, 5). Bizim hastalarımızda da nonseminomatöz tümörlere biraz daha erken yaşta rastlanmış olup ve bu iki grup arasında istatistiki fark bulunmaktadır.

Güncel verilere göre seminom sıklığı nonseminomlara göre daha fazla olmakla beraber, bizim hastane verilerimizde nonseminomatöz tümörlere bir miktar daha sık rastlanmaktadır (5). Özellikle 2000'li yıllardan sonra nonseminom vakalarının sayısında artış mevcuttur. Ancak bu iki grup arasındaki hasta sayısı farkı çok azdır. Histolojik alt tip sıklığı literatürle benzer bulunmuştur.

Testis kanseri olan hastalar şişlik, ağrı gibi şikayetler ile başvurduğundan genellikle hastalık

tanı anında erken evrede olmaktadır. SEER analizinde hastaların %68'i lokalize hastalık, %19'u bölgesel tutulum ve %12 hasta uzak met ile başvurmuştur. Bizim 27 yıllık verimizde de hastaların çoğu erken evrede tanı almış olup denovo metastatik hastalık oranı daha düşüktür. Her ne kadar metastatik hastalık oranı diğer evrelere göre düşük olsa da literatür ile aynıdır.

Testis kanserinin primer tedavisi cerrahi olup, daha sonrasında patolojik evreleme sistemine göre izlem, radyoterapi ve kemoterapi seçenekleri söz konusu olmaktadır (8). RT özellikle erken evre hastalıkta, KT ise lokal ileri ve metastatik hastalıkta daha sık kullanılmaktadır. Bizim verilerimizde de %21,8 hasta RT, %39,8 hasta KT almıştır. Kemoterapi alan hastalardan %34,5'i testise sınırlı hastalık nedeniyle, %17,1'i lokal ileri hastalık nedeniyle ve %27,7'i metastatik hastalık nedeniyle kemoterapi almıştır.

Testis tümörlerinin yaklaşık %2-3'ü bilateral olup, inmemiş testis sıklığına bağlı olarak sağ testiste sola göre daha sık görülmektedir (3). Bizim verilerimizde literatürle benzer olup özellikle seminomlara sağ testiste daha sık rastlanmaktadır. Bilateral tutulumu olan hasta grubumuzda sağ kalım düşük olmakla beraber literatürde bunu destekleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bunun nedeni de hasta grupları arasındaki sayının eşit dağılım göstermemesi olabilir.

Histopatolojik tanıya göre sağ kalımlar kaynaklara uygun olarak seminom en iyi, koryokarsinom en kötüdür (9). SEER toplum tabanlı veri tabanında beş yıllık sağ kalım seminomda bütün evrelerde %90, nonseminomda lokalize hastalıkta %99,2, metastatik hastalıkta %72,8 olarak saptanmıştır. Bizim hastalarımızda 5, 10 ve 15 yıllık sağ kalımları sırasıyla %88,1, %85,3 ve %81,1 bulunmuştur.

Sonuç

Testis kanseri genç erkeklerde en sık görülen solid tümörlerden biridir. Yıllara göre sıklığı artmakla beraber erken tanı ve tedavi seçeneklerinin artması nedeniyle mortalite hızı gittikçe azalmaktadır. Nonseminomatöz tümörlere daha sık rastlanmaktadır. Sağ testis tutulumu sık olup, bilateral tutulumu olan vakalarda sağ kalım daha kötüdür. Hastaların çoğunda cerrahi yapılmış olup, RT ve KT ilavesi sağ kalım avantajı sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8.
2. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Cancer.* 2003;97(1):63.
3. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology.* 2017 Feb;70(3):335-346. doi: 10.1111/his.13102. Epub 2016 Dec 14.
4. SEER Cancer Statistics Factsheets: Testis Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2018. October 17, 2018.
5. Sarıcı H, Telli O, Erođlu M. Bilateral testicular germ cell tumors. *Turk J Urol.* 2013 Dec;39(4):249-52.
6. Gajendran VK, Nguyen M, Ellison LM. Testicular cancer patterns in African-American men. *Urology.* 2005 Sep;66(3):602-5.
7. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. *Int J Dev Biol.* 2013;57(2-4): 133-9.
8. Richie JP, Sheinfeld J. International consultation on urologic diseases: testicular cancer: Societe Internationale d'Urologie/International Consultation on Urologic Diseases Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. *Urology.* 2011 Oct;78(4 Suppl):S425-6.
9. Oliver RT, Mason MD, Mead GM et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet.* 2005 Jul 23-29;366(9482):293-300.
10. Van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006;42(7):820.

Ege Üniversitesi Hastanesinde renal kanser hastalarının epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of kidney cancer patients in Ege University Hospital database

Pınar Gürsoy¹ ID, Burcu Çakar¹ ID, Erhan Gökmen¹ ID, Banu Sarsık Kumbaracı² ID, Sait Şen² ID, Erdal Apaydın³ ID, A. Çağ Çal³ ID, Ayşe Caner⁴ ID, Serdar Özkök⁵ ID, Ayfer Haydaroğlu⁵ ID

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-Haziran 2018 arası kanser tanısı konan ve tedavisi yapılan renal kanser tanılı hastaların genel özellikleri, tedavi modaliteleri ve sağ kalım sürelerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan renal kanser verileri CANREG özel bilgisayar programına kayıt edilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Fisher's Exact Test, Kaplan-Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada 1397'si (%64,0) erkek ve 783'si (%35,9) kadın toplam 2180 renal kanser hastasının verileri analiz edildi. Hastaların yaş ortalaması 65 idi. Tümörlerin %91,9'u renal parankimden, %8,07'si renal pelvisten köken almıştı. Parankim tümörlerinin yaklaşık %85'ini renal hücreli karsinom (RCC) oluşturmaktadır. En sık görülen histolojik alt tip berrak hücreli karsinom olup, bunu nefroblastoma ve papiller karsinom izlemekteydi. Histolojik alt tipler arasında en iyi beş yıllık sağ kalım kromofob ve nefroblastomada idi. Berrak hücreli RCC ile diğer histolojik alt tipler arasında istatistiki fark yoktu. En kötü sağ kalım sarkom ve toplayıcı kanal tümörlerinde izlendi. Hastalar başvuru anında en sık evre 1 (%46,6), sonra sırayla evre 4 (%19,2), evre 2 (%14,9), evre 3 (%4) hastalık ile başvurmakta idi. Evre 1 hastalıkta beş yıllık sağ kalım %88, evre 2'de %65, evre 3'te %27 ve metastatik hastalıkta %17 idi. Hastaların %89 da primer tümöre yönelik cerrahi yapıldığı görüldü, %10,4 hastada cerrahi uygulanmamıştı ve %0,5'i ise bilinmemekte idi. Cerrahi yapılanlarda sağ kalım, yapılmayanlara göre anlamlı saptanmıştır.

Sonuç: Berrak hücreli karsinomlar en sık görülen alt tip olup çoğunlukla malign tümörlerdir. Kromofob ve nefroblastoma ise genellikle benign tümörler olup daha iyi sağ kalım ile ilişkilidirler. Kadın cinsiyet ve cerrahi tedavi uygulanması daha iyi sağ kalımla ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek kanseri, epidemiyoloji, insidans, genel sağ kalım.

Abstract

Aim: The purpose of this study was to describe the general characteristics, treatment modalities and overall survival times of kidney cancer patients that diagnosed and treated in between 1992 –and June 2018 at Ege University Hospital.

Yazışma Adresi: Pınar Gürsoy
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-mail: pinargursoy77@gmail.com

Materials and Methods: Ege University Cancer Control, Research and Application Center registered the collected kidney cancer data in CANREG which is a special computer program for grouping and analyzing the data in WHO and SEER based systems. Fisher's Exact Test Kaplan Meier survival analyzing technique was used in statistical analysis. Log Rank(Mantel-Cox), Breslow(Generalized Wilcoxon) and Tarone-Ware statistical techniques were used in survival analysis. $P < 0,05$ was considered significant in statistical analysis.

Results: A total of 2180 kidney cancer patient (1397 male, 783 female) were included in the analysis. The mean age of the patients was 65 years.91.9% of them originated from renal parenchyma and 8,07% of them originated from renal pelvis. Approximately 85% of parenchymal tumors constitute renal cell carcinoma (RCC). The most common histological subtype was clear cell carcinoma, followed by papillary carcinoma and Wilms tumor. Among the histological subtypes, the best 5-year survival was in chromophobe and Wilms tumor. There was no statistical difference between clear cell RCC and other histological subtypes. The worst survival was detected at sarcoma and collecting canal tumor patients. The most common presentation was stage 1 (46.6%), followed by stage 4 (19.2%), stage 2 (14.9%), stage 3 (4%) disease. Five-year survival was 88%, 65%, 27% and 10.4% in stage 1, 2, 3 and metastatic patients respectively. We detected that 89% had undergone surgery for primary tumor, 10.4% had surgical intervention for their disease, and 0.5% was unknown. Survival was significantly higher in the surgical group than in the surgical group.

Conclusion: Clear cell carcinomas are the most common subtype and mostly malignant tumors. Chromophobe and Wilms tumors are usually benign tumors and are associated with better survival. Female sex and surgical treatment are associated with better survival.

Keywords: Kidney cancer, epidemiology, incidence, overall survival.

Giriş

Böbrek tümörleri tüm kanserlerin %4,2'sini oluşturmaktadır. Ürolojik kanserler arasında prostat ve mesane kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülür. Tüm kanser ölümlerinin %2,4 'sini içermektedir(1). Böbrek tümörlerinin %90'ı parankimden,%5-10'u ise kaliks ve pelvis renalisten kaynaklanır. Parankim tümörlerinin yaklaşık %85'i renal hücreli karsinom (RCC)oluşturmaktadır RCC insidansı bölgeden bölgeye değişiklik göstermekle beraber en sık Çek Cumhuriyeti ve Kuzey Amerika'da rastlanmaktadır. Retroperitonda bulunan bir organ olması nedeniyle ancak ileri evrede semptomatik hale gelmektedir. Ülkemizde de ultrason, tomografi, magnetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinde yaşanan gelişmeler ve tarama sıklığında artış olması nedeniyle, insidental tümör saptanma oranı 1970'li yıllarda %10 iken, 2000'li yıllarda bu oran %65'lere kadar yükselmiştir.

Böbrek tümörlerinin büyük bir kısmı epitelyal orijinli ve maligndir. Renal epitelyal tümörlerin sınıflaması son dekatlarda belirgin değişikliklere uğramıştır. Temel morfoloji, immünohistokimya, sitogenetik ve moleküler patolojideki gelişmeler

farklı tümör tiplerini gündeme getirmiştir. Böbrek tümörlerinin yaklaşık %85'i renal hücreli karsinom olup, bu grubunda %70'ini berrak hücreli karsinom oluşturmaktadır. Son olarak, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılında yayınladığı ürogenital tümörlerin sınıflamasında belirgin revizyonlar mevcuttur. Böbrek tümör tipleri arasına herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom sendromu-ilişkili renal hücreli karsinom, süksinat dehidrogenaz eksikliği ilişkili RCC, tübülokistik RCC, edinsel kistik hastalık-ilişkili RCC ve berrak hücreli papiller RCC gibi yeni epitelyal tümör tipleri dahil edilmiştir (2).

Ürotelyal karsinomalar ise renal pelvisten köken alır ve daha nadir görülürler. Ürotelyal kanserlerin yaklaşık %4'ü böbrekte gelişir. Sarkomlar, nefroblastoma, lenfoma, lösemi ve renal metastazlarda böbreğin malign tümörleridir. Böbreğe en sık metastaz yapan kanser akciğer kanseri olup genelde bilateral ve multiple olma eğilimindedirler.

RCC kadınlara kıyasla erkeklerde %50 daha sık görülmektedir. 2009-2015 Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre 6. ve 7. dekatta ortalama 64 yaş civarında

sıklığı artmakta olup, 40 yaş altı ve çocuklarda nadirdir. Ortalama ölüm yaşı 71'dir (1).

Bugüne kadar RCC etyolojisinde birçok faktör suçlanmıştır. Sigara içimi, endüstriyel ürünlerdeki karsinojenik arseniğe direkt ya da içilen sular aracılığı ile maruz kalmak RCC riskini %30 arttırmaktadır. Çok sayıdaki retrospektif ve prospektif epidemiyolojik çalışmalarda artmış vücut kitle indeksinin böbrek kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Obezite ve sigara içiminden bağımsız olarak hipertansiyon öyküsü de RCC insidansını arttırmaktadır. Sigara günümüzde RCC gelişiminde suçlanan en önemli faktör olup dahası daha ileri evre hastalık ile ilişkili gibi görünmektedir. RCC çoğunlukla sporadik olarak saptanmakla beraber %2-3 oranında herediter RCC'ye rastlanabilmektedir. Von Hippel Lindau (VHL) hastalığı en sık görülen herediter renal kanser sendromudur.

Böbrek kanserini düşündüren belirti ve bulgular olduğunda ilk yapılması gereken renal ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT). Magnetik rezonans (MR) ise USG veya BT ile karakterize edilemeyen lezyonlarda, radyokontrast verilemeyen hastalarda ve damar tutulumunu göstermede yararlıdır (3-5). Daha önceleri 3 cm'nin altındaki böbrek kitlelerinin benign adenom oldukları düşünülmekteydi. Ancak çok küçük tümörler bile metastaz yapabilmektedirler. Bu nedenle solid böbrek kitlelerinde histolojik tanı konulması önerilmektedir. RHK tanısı nadir olarak böbrek biyopsisi ile konulmaktadır. Histolojik tanı çoğunlukla görüntüleme testlerinden sonra yapılan nefrektomi ile konulmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) renal hücreli kanserin tanı ve takibinde rutin kullanımı sınırlıdır (6).

Renal tümörleri derecelendirmek için çok sayıda derecelendirme sistemi tanımlanmıştır. Bunlar arasında Fuhrman ve ark.'nın önerdiği sistem öne çıkmış ve yaygın olarak kullanılmıştır. Bu sistem, tümörleri nükleer boyut, nükleer membran düzensizliği ve nükleol belirginliğini değerlendirerek derecelendirmektedir (7). Ancak bu sık kullanılan derecelendirme sistemi de subjektif olup sorunlar içermektedir. Bu nedenle DSÖ tarafından daha sade olan DSÖ / ISUP (International Society of Urological Pathology) derecelendirme sistemi önerilmiştir (Tablo-1).

Tablo-1. DSÖ / ISUP (International Society of Urological Pathology) derecelendirilmesi.

Grade 1	Nükleol yok ya da belirsiz ve 400x büyütmede bazofiliktir.
Grade 2	Nükleol belirgin ve 400x büyütmede eozinofilitiktir, 100x büyütmede belirgin değil ancak görülebilir.
Grade 3	Nükleol 100x büyütmede belirgin ve eozinofilitiktir
Grade 4	Belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ve / veya sarkomatoid ve / veya rhabdoid diferansiyasyon

SEER verilerine göre 2006-2015 yılları boyunca her yıl ortalama görülme sıklığı %0,6, ölüm hızı ise %0,7 oranında artmaktadır. Beş yıllık sağ kalımda lokalize hastalıkta %88,4 den %92,5'ya, ileri evre hastalıkta %7,3 den %12 ye artmaktadır. RCC'de en önemli prognostik faktörler tümörün evresi, lenf nodu varlığı, grade, tümörün yaygınlık derecesidir. En sık akciğer, kemik, karaciğer, lenf nodları, adrenal bez ve beyine metastaz yapmaktadır.

Erken evre ve lokal ileri evre hastalıkta ilk tedavi radikal nefrektomi olup adjuvan tedavinin genel sağ kalım verisi henüz net olmadığından günümüzde her hastaya önerilmemektedir. Metastatik hastalıkta ise özellikle oligometastatik hastalıkta sitoredüktif cerrahi ve metastazektomi düşünülebilir. Evre 4 hastalıkta hastalar Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ya da International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) gibi prognostik kriterlerle gruplara ayrılarak tedavi seçenekleri belirlenir. İyi risk gruplarında tirozin kinaz inhibitörleri tercih edilirken, orta ve yüksek risk hastalarda özellikle immunoterapi önerilmektedir.

Biz çalışmamızda Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH)'de 1992-Haziran 2018 arası kanser tanı ve tedavisi yapılan 2180 renal kanser hastasının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özelliklerini tanımlamayı amaçladık.

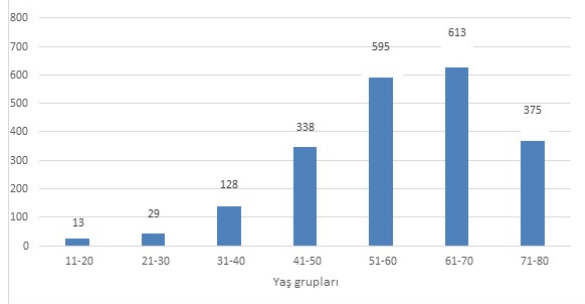
Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan renal kanser verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Fisher's Exact Test, Kaplan-Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik

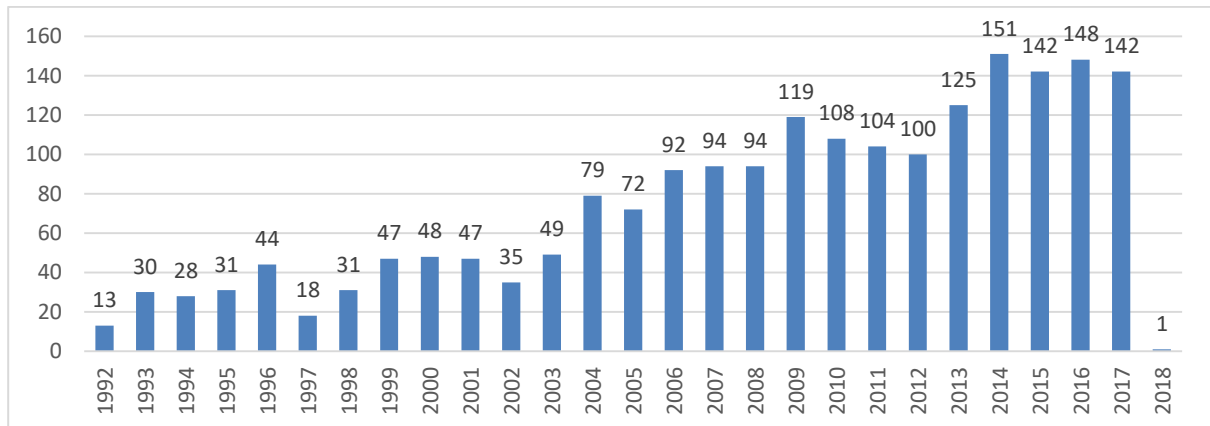
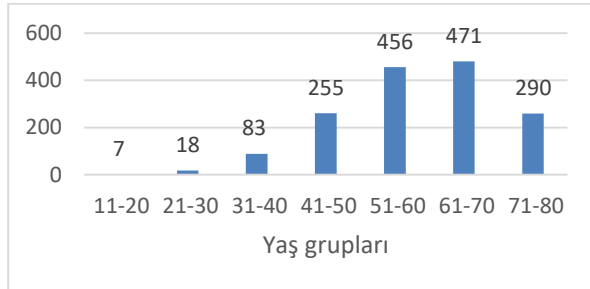
analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Olguların büyük çoğunluğu üroloji anabilim dalında ameliyat edilen, tedavileri hastanemizde yapılan olgular olup, dış hastanelerde tanı alıp tedavi için başvuran olgular da bulunmaktadır. Çalışmanın etik kurul onayı 19.10T / 60 numarası ile Ege Üniversitesi etik kurulundan alınmıştır.

Bulgular

EÜH veri sisteminde kayıtlı 2180 böbrek tümörü hastasının en sık görüldüğü yaş 60-70 yaş aralığındadır (Şekil-1). En sık görülen histolojik alt tip olan berrak hücreli karsinom görülme yaşı 61-70 iken (Şekil-2), özellikle değişici epitel karsinomlarına daha geç yaşlarda (71-80) rastlanmıştır (Şekil-3).

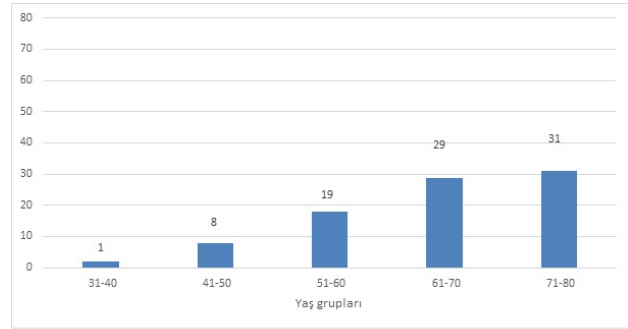


Şekil-1. Renal tümörlerin yaşlara göre dağılımı.



Şekil-4. Böbrek tümörlerinin yıllara göre dağılımı.

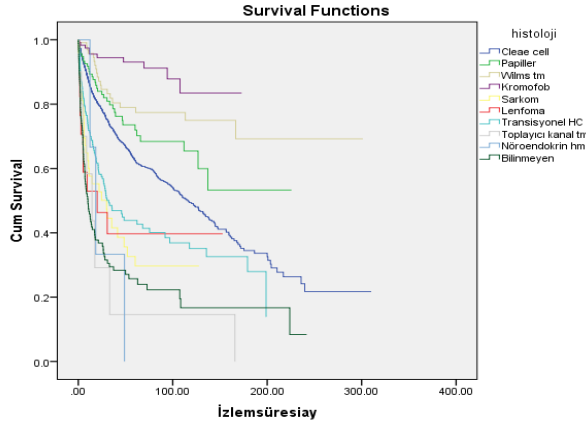
Şekil 2. Berrak hücreli kanserin yaşlara göre dağılımı.



Şekil-3. Ürotelyal karsinom yaş gruplarına göre dağılımı.

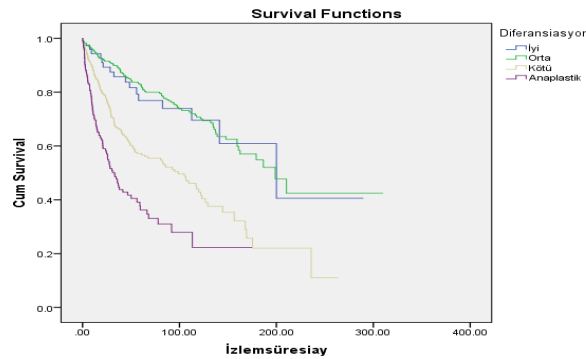
Hastalarımızın 1397'si (%64,0) erkek, 783'si (%35,9) kadın idi. Böbrek tümörlerinin %91,9'u renal parankimden, %8,07'si ise renal pelvisten köken almıştı. Renal pelvisten köken alan tümörlerin %43,1'ini ürotelyal karsinom oluşturmuş olup nadiren lenfoma (%1,1) ve nöroendokrin tümör (%0,56) tutulumları da gözlenmiştir. Böbrek parankimden köken alan tümörler arasında ise sık görülen histolojik berrak hücreli karsinom alt tipi olup %72,5'ini oluşturmaktadır. Diğer görülen alt tiplerin sıklığı sırayla nefroblastoma %6,6, papiller %6,5, kromofob %5,6 ve toplayıcı kanal tümörleri %0,45 idi. Diğer alt tipler için tutulum oranları Tablo-2 de verilmiştir. Renal kanser insidansı 2014 yılına kadar artmış olup 2014 yılından sonra stabil kalmıştır (Şekil-4).

Histolojik alt tipler arasında en iyi beş yıllık sağ kalım kromofob tümörde %93, nefroblastoma %79, papiller RCC%74 idi. Berrak hücreli RCC de ise 5 yıllık sağ kalım %63 olup, alt tipler arasında istatistiki fark yoktu(p:0,00). En kötü sağ kalım ise sarkom (%33) ve toplayıcı kanal tümörlere (%16) aitti (Şekil-5).



Şekil 5. Histolojik alt tipler göre sağ kalım.

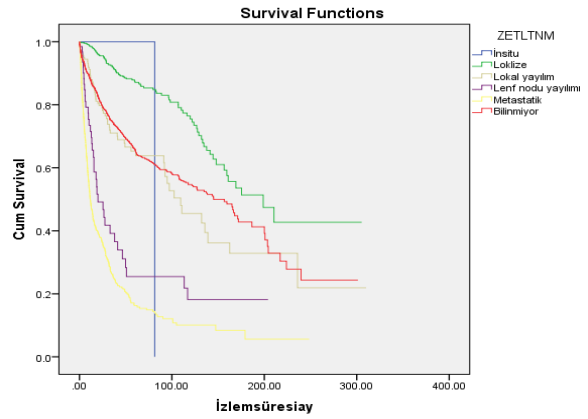
Hastaların %3,6'sında iyi diferansiye (grade 1),%23,3'ünde orta diferansiye (grade 2),%20,0'ünde kötü diferansiye (grade 3) ve %8,85'inde anaplastik diferansiyasyon (grade 4) saptanmış olup %43,3 hastanın ise diferansiyasyon durumu bilinmemekteydi. Her ne kadar diferansiyasyonu belli olmayan hastalar fazla olsada diğer gradelerdeki sağ kalımlar Şekil-6'da verilmiştir.



Şekil-6. Diferansiyasyon ile sağ kalım ilişkisi.

Hastaların başvuru anındaki evrelere bakıldığında en sık %46,6 evre 1 hastalık ile yani lokalize hastalık ile başvurumaktadırlar. Daha sonra sırasıyla evre 4 (%19,2), evre 2 (%14,9), evre 3 (%4,0) idi. %15,0 hastanın ise evresi bilinmemekteydi. Evre 1 hastalıkta beş yıllık sağ

kalım %88, evre 2'de %65, evre 3'te %27 ve metastatik hastalıkta %17 (Şekil-7) idi.



Şekil-7. Evrelere göre sağ kalım.

Böbrek tümörleri lokal hastalık durumunda saptandığında cerrahi eksizyon ile kür şansı olmaktadır. Hatta metastatik hatta da bazı hasta gruplarında cerrahinin faydalı olduğu bilinmektedir. Bizim olgularımızda da hastaların 1942'si (%89) cerrahi yapılmış, 227'si (%10,4) cerrahi yapılmamış ve 11'i (%0,5) ise bilinmemekte idi. Cerrahi yapılanların %71,7'si erken evre ve lokal ileri evrede, %14,4'ü ise metastatik evrede cerrahi uygulanmıştır.

Cerrahi yapılan hastaların sağ kalımları ortanca 144 ay olup, yapılmayan hastaların sağ kalımı ortanca 10,3 aydır. Hasta verilerinde 380 hastanın cerrahi sonrasında herhangi bir tedavi aldığı belirtilmiş ancak aldıkları tedavilere ilişkin veriye ulaşamamıştır. Cerrahi sonrası tedavi olmayan hastaların sağ kalımı 129 ay iken, tedavi olan hastaların 34 ay idi. Bunun sebebinin tedavi olmayan hastaların erken evrede olmaları ve tedavi alan hastaların ise çoğunlukla metastatik evrede olmaları olabilir.

Hastaların genel sağ kalım özelliklerine bakıldığında kadın hastaların genel sağ kalımı 148 ay ve erkeklerin sağ kalımı 101 ay olup bu iki grup arasında istatistiksel fark mevcuttur (p<0,001).

Hastalarımızın 1397'si (%64) halen yaşamakta, 783'ü (%35,9) ise kaybedilmiştir. Sağ kalımlara bakıldığında 5 yıllık sağ kalım oranı %60,6, 10 yıllık sağ kalım %49,2 ve 15 yıllık sağ kalım %36,7 idi.

Tartışma

RCC Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 74,000 yeni vaka ve 15,000 ölüme, Avrupa'da ise yaklaşık 84,000 yeni vaka ve 35,000 ölüme neden olmaktadır. Bizim verilerimizde özellikle 2006

yılında ve 2014 yılında sıklığı artmış olup son yıllarda insidans stabil kalmıştır. Literatürlerde de dünya genelinde son yıllarda böbrek tümörleri için insidans artış belirgin değildir.

Hastalığın görülme yaşı ve erkek cinsiyet hâkimiyeti literatürle aynı olup özellikle ürotelyal karsinomların daha ileri yaşlarda görüldüğü dikkati çekmektedir.

2016 yılında DSÖ tarafından yeni patolojik sınıflama yapılmış olsa da revizyon yapılan histolojik alt tiplere sık rastlanmaması nedeniyle insidans farklılıkları neden olmamıştır. Bizim serimizde %0,73 berrak hücreli papiller RCC ve %0,09 edinsel kistik hastalık-ilişkili RCC nadir görülen bu alt tipleri oluşturmaktadır. Diğer histolojik alt tiplerin sıklığı bizim olgularımızda da literatürle aynıdır (Tablo-2).

Tablo-2.Histolojik alt tiplerin sıklığı

Histoloji	Sayı	Yüzde
Berrak hücreli RCC	1582	72,5
Papiller karsinom	143	6,5
Kromofob	123	5,6
Nefroblastoma	144	6,6
Toplayıcı kanal tm	10	0,45
Kiste eşlik eden	2	0,09
Mixt tip	16	0,73
Sarkom	52	2,3
Ürotelyal karsinom	89	4,08
Nöroendokrin tm	3	0,13

Tümör gradeleri histolojik tipten bağımsız olarak prognozu etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada beş yıllık sağ kalım grade 1'de %89, grade 2'de %65 ve grade 3-4'te %46 bulunmuştur. Bizim verimizde de grade 1 ve grade 2 arasındaki sağ kalım grade 3-4 diferansiyasyona göre daha iyidir.

Böbrek tümörlerinde histolojik alt tipler ile sağ kalım değişmektedir. Nefrektomi yapılmış 2400 sporadik böbrek kanserinin incelendiği bir çalışmada beş yıllık sağ kalım berrak hücreli RCC'de %68,9, papiller tipte %87,4 bulunmuştur (8). Toplayıcı kanal tümörleri daha çok genç bireylerde gelişmektedir ve oldukça agresiftir. M.D. Anderson merkezinden bildirilen bir çalışmada metastatik 606 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş, berrak hücreli dışındaki renal hücreli kanser hastalarının sağ kalımı 9,7 ay iken berrak hücrelilerininki 20,3 ay

bulunmuştur (9). Sarkomatoid diferansiyasyon tüm histolojik subtiplerde gelişebilmektedir ve prognozu belirgin olarak kötüleştirmektedir. Bizim verilerimizde de en iyi sağ kalım berrak hücreli ve papiller karsinomda olup, sarkomatoid karsinom ve toplayıcı kanal tümörleri en kötü sağ kalıma ait histolojik alt tipleri oluşturmaktadır.

SEER 2009-2015 verilerine göre evre 1 lokalize hastalık %65, evre 2-3 lokal ileri hastalık %16 ve evre 4 metastatik hastalık ise %16 olarak bildirilmiştir. Bu verilerde %3 hastada evrelendirilememiştir (1). Bizim verilerimizde %15 hastanın evresinin bilinmediğini ve bu hastaların büyük çoğunluğunun cerrahi sonrası herhangi bir tedavi almadığını düşünürsek bu oranın büyük çoğunluğu non-metastatik hastalık olduğunu varsayabiliriz. Bu da nonmetastatik hasta oranlarımızın literatüre yakın olabileceğini göstermektedir.

Ülkemizde 2007 yılından önce interlökin ve interferon dışında metastatik RCC tedavisinde kullanılabilecek etkin ajan bulunmamaktaydı. Hedefe yönelik tedaviler 2007 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Literatürde hedefe yönelik tedavilerin kullanılmadığı dönemdeki sağ kalımlar ile kullanılmaya başladıktan sonraki dönemdeki sağ kalımlar arasında belirgin farklılık saptanmıştır (10, 11). 2007 öncesi tanı alan renal kanserler olgularının 5 yıllık genel sağ kalımları %41 iken 2007 ve sonrası tanı alanların %48 idi. Bizim serimizde 2007 öncesi ve sonrası sağ kalımlar aynı olup istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,130).

SEER verilerinde RCC hastalarının beş yıllık rölative sağ kalımları lokalize hastalıkta %92,5, bölgesel lenf nodu tulumunda %69,6 ve metastatik hastalıkta ise %12,0 olarak bulunmuştur, %41,9 ise bilinmemektedir. Bütün gruplardaki sağ kalım ise beş yıllık %74,8'dir. Bizim verimizde ise sağ kalımlara bakıldığında 5 yıllık sağ kalım oranı %60,6, 10 yıllık sağ kalım %49,2 ve 15 yıllık sağ kalım %36,7 idi.

Sonuç

Böbrek tümörleri son yıllarda sıklığı sabit kalan ancak hedefe yönelik ajanların ve immunoterapi seçeneklerinin artmasıyla sağ kalımı daha iyiye giden bir kanserdir. En sık görülen alt tipi berrak hücreli karsinom olup, bunu papiller karsinom ve nefroblastoma izlemektedir. Berrak hücreli karsinomlar ile non-berrak hücreli karsinomlar arası sağ kalım aynı olup özellikle sarkomatoid diferansiye tümörler daha az sağ kalıma sahiptir.

Hastalar her evrede cerrahi şansa sahip olup erken basamakta hastalarımızın çoğuna cerrahi yapılmıştır. Böbrek tümörlerinde sağ kalımı belirleyen klinik ve laboratuvar parametrelerin

olduğu, risk gruplarının belirlendiği, alınan tedavilerin bilindiği daha geniş çalışmalar gerekmektedir.

Kaynaklar

1. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html> .
2. Störkel S, van den Berg E. Morphological classification of renal cancer. *World J Urol.* 1995;13(3):153-8.
3. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology,* 236 (2), 441-50.
4. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol,* 148 (1), 59-63.
5. Koga S, Tsuda S, Nishikido M et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol,* 166 (6), 2126-8.
6. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001 Sep;166(3):825-30.
7. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):430-6.
8. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003 May;27(5):612-24.
9. Kassouf W, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with nonclear cell histology. *J Urol.* 2007 Nov;178(5):1896-900. Epub 2007 Sep 17.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3584-90. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293. Epub 2009 Jun 1.
11. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2137-43. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5561. Epub 2010 Apr 5.

Ege Üniversitesi Hastanesi malign plevral mezotelyoma hastalarının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and general survival characteristics of malignant pleural mesothelioma patients in Ege University Hospital

Ayşe Gül Ergönül¹ ID, Tevfik İlker Akçam¹ ID, Ali Özdiş¹ ID, Kutsal Turhan¹ ID, Alpaslan Çakan¹ ID, Deniz Nart² ID, Serdar Özkök³ ID, Erdem Göker⁴ ID, Ayşe Caner⁵ ID, Gürsel Çok⁶ ID, Ufuk Çağırıcı¹ ID

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Kanserele Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

⁶Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Malign plevral mezotelyoma (MPM) kötü prognozlu ölümcül bir hastalıktır. MPM için ortalama sağ kalım 4-18 ay arasında değişmektedir. MPM'de tüm tedavilere rağmen yüksek mortalite görüldüğünden, elimizdeki bilinen tüm tedaviler hastalara uygulanabilmektedir. Bu nedenle tümör evresine, hasta performansına, histolojik alt tipine göre; cerrahi, kemoterapi, radyoterapiyi içeren multimodal tedavi rejimleri söz konusu olmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanındaki 1992-2017 yılları arası 241 malign plevral mezotelyoma hastasının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri istatistiksel açıdan global sonuçlarla karşılaştırılacak ve malign plevral mezotelyoma verileri değerlendirilecektir.

Bulgular: Kayıtlı toplam 240 hastanın 154'ü (%64) erkek, 86'sı (%36) kadındı. Yaş ortalaması 56 (19-78) idi. Sağ kalım değerlendirilmesinde yapılan tedavilerin sağ kalıma etkisine bakıldığında en iyi sonucun (ortalama sağ kalım 24 ay, beş yıllık yaşam %16, p<0.001) kombine tedavi ile sağlandığı görülmüştür. Patolojik alt grupların sağ kalıma etkisine bakıldığında (Grafik 5) epiteloid mezotelyoma alt tipinin de anlamlı olarak daha iyi yaşam süresi gösterdiği bulunmuştur (ortalama sağ kalım 24 ay, beş yıllık yaşam %15, p<0,001).

Sonuç: Malign mezotelyomada en başarılı sonuçlar kombine tedavilerle elde edilmektedir. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavinin beraber uygulanabildiği hastalarda sağ kalım uzamaktadır. Hasta sayısı arttıkça ve düzenli bir kayıt sistemi ile ilerleyen yıllarda daha sağlıklı sonuçlar verebileceğimizi düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Malign mezotelyoma, sağ kalım.

Abstract

Aim: Malignant pleural mesothelioma is a fatal disease with poor prognosis. Mean survival in mesothelioma varies between 4-18 months. Because of the high mortality rate despite all the treatments, all the known treatments can be applied to the patients. Therefore, according to tumor stage, patient performance, histological subtype; multimodal treatment regimens including surgery, chemotherapy and radiotherapy.

Yazışma Adresi: Ayşe Gül Ergönül
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-mail: mdaysegulcevik@yahoo.com

Materials and Methods: In this study, epidemiological and general survival characteristics of 241 malignant pleural mesothelioma patients in the database of Ege University Hospital between 1992 and 2017 will be compared statistically with global results and malignant pleural mesothelioma data will be evaluated.

Results: Of the total 240 patients enrolled, 154 (64%) were male and 86 (36%) were female. When the survival effect of the treatments was evaluated, it was seen that the best result (median survival 24 months, 5-year survival 16%, $p < 0.001$) was achieved with combined therapy. When the effect of pathological subtypes on survival was examined, it was found that epitheloid mesothelioma subtype showed significantly better survival.

Conclusion: The most successful results in malignant mesothelioma are obtained with combined therapies. Survival is prolonged in patients with chemotherapy, radiotherapy and surgical treatment. We believe that as the number of patients increases and with a regular registration system, we can achieve healthier results in the years to come.

Keywords: Malignant mesothelioma, survival.

Giriş

Malign plevral mezotelyoma (MPM) kötü prognozlu ölümcül bir hastalıktır (1, 2). Plevranın en sık görülen malign neoplazmi olmasına rağmen nadir ve agresif bir tümördür. Tüm dünyada ortalama yıllık mezotelyoma riski erkekler için 1,3/100000 yıl, kadınlar için 0,2/100000 yıl olarak bildirilmiştir (3, 4). MPM için ortalama sağ kalım 4-18 ay arasında değişmektedir. Özellikle erkek cinsiyet, düşük performanslı hastalar ve non-epiteloid histopatoloji durumlarında prognoz daha kötüdür (5). Malign plevral mezotelyoma etiyolojisinde bugün için iyi bilinen iki önemli etken, her biri mineral lif olan asbest türevleri veya erionite ile temastır (2, 6). Günümüzde bu mineraller ile temas dünya üzerinde değişiklik göstermekle beraber devam etmektedir. Bu sebeple önümüzdeki yıllarda MPM insidansında artış ihtimali bulunmaktadır. MPM'de tüm tedavilere rağmen yüksek mortalite görüldüğünden, eldeki tüm tedaviler hastalara uygulanabilmektedir. Bu nedenle tümör evresine, hasta performansına, histolojik alt tipine göre; cerrahi, kemoterapi, radyoterapiyi içeren multimodal tedavi rejimleri söz konusu olmaktadır. Bu tedavilerin hastaların prognozlarına olumlu katkı yaptıkları gösterilmiştir (7). Bu tedaviler ile beraber gelecek dönemde alternatif olarak hedefe yönelik immunoterapi için çalışmalara başlanmıştır (8). *International Mesothelioma Interest Group (IMIG)* cerrahi makroskopik tam rezeksiyon ve mikrometastatik hastalığın kontrolü MPM multimodal tedavisinde çok önemli bir rol oynadığını belirtmektedir (9). Yine Wald ve Sugarbaker (10) MPM için

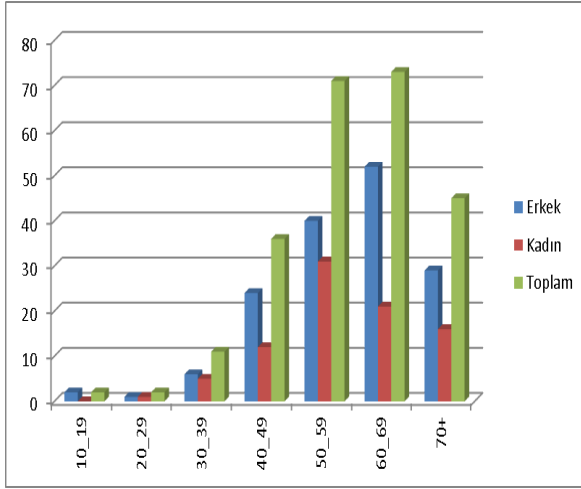
multimodal tedavi protokolünün bir parçası olarak cerrahi makroskopik rezeksiyonun sağlanmasının önemini vurgulamışlar ve sağ kalımı belirgin şekilde uzatmanın önemli bir seçeneği olduğunu belirtmişlerdir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH) veri tabanındaki 1992-2017 yılları arası 241 malign plevral mezotelyoma hastasının epidemiyolojik ve genel sağ kalım (GSK) özellikleri istatistiksel açıdan global sonuçlarla karşılaştırılacak ve EÜH malign plevral mezotelyoma verileri değerlendirilecektir. EÜ Kanslerle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM)'nin özel eğitilmiş ve sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından 1992-2016 yılları arasında, EÜH'nde 240 malign plevral mezotelyoma kaydı yapılmıştır. Sınıflandırmalarda ve sağ kalım analizlerinde SEER verileri göz önüne alınmıştır. CANREG 4 programı ile kaydedilen veriler SPSS programına aktarılmış, istatistik analizde Ki-kare yöntemi ve doğrusal modellemeler yapılmış, $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

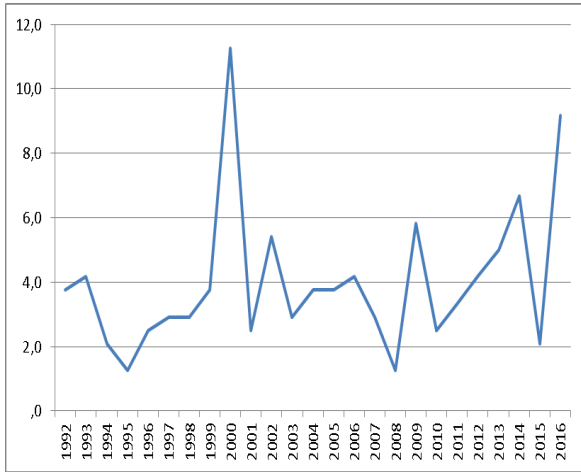
Bulgular

Kayıtlı toplam 240 hastanın 154'ü (%64) erkek, 86'sı (%36) kadındı. Yaş ortalaması 56 (19-78) idi. Yaş dağılımına bakıldığında hastaların çoğunu (%60) 50 – 69 yaş aralığındaki hastalar oluşturmaktaydı (Şekil-1).



Şekil-1. Yaş dağılımı.

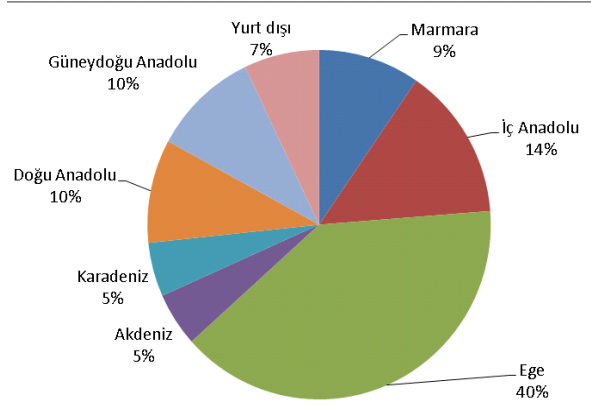
Hastalığın yıllar içinde dağılımı değerlendirildiğinde en fazla malign mezotelyoma tanısının 2000 yılında (%11) olduğu, bunu da 2016 yılının (%9,2) izlediği görüldü (Şekil-2).



Şekil-2. Yıllara göre dağılımı.

Malign mezotelyoma asbest maruziyeti ile ilişkili olduğundan ve bölgesel endemik olduğundan hastaların doğum yerlerine göre dağılıma bakıldığında çoğunluğun Ege bölgesinde (Denizli, Kütahya, Afyon) (%40) olduğu bunu İç Anadolu (%14) ve Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinin (%10-%10) izlediği görüldü (Şekil-3).

Histopatolojik dağılıma bakıldığında epitelooid mezotelyoma %26,7, sarkomatoid mezotelyoma %6,3, alt tipi belirlenememiş mezotelyoma %48,3 olarak hesaplanmış olup, geri kalan mezotelyal plevral hastalık tanısı %18,8 olarak bulunmuştur. Histopatolojik değerlendirmenin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

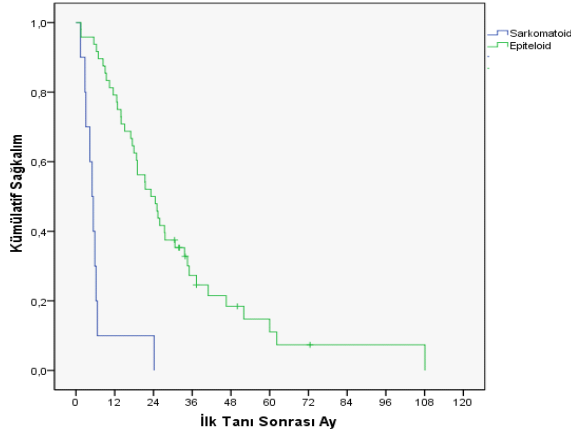


Şekil-3. Bölgelere göre dağılımı.

Tablo-1. Evrelere ve cinsiyete göre dağılımı.

Evre	Erkek	Kadın	Toplam
Lokal	15	10	25
Lokal İleri	27	10	37
Metastatik	28	17	45
	70	37	107

Hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde evre 1 ve 2 lokal, evre 3 lokal ileri, evre 4 metastatik hastalık olarak gruplandırıldı. Yirmi beş (%23,4) hasta lokal, 37 (%34,6) hasta lokal ileri, 45 (%42,1) hasta metastatik hastalık grubundaydı. Evrelerin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir. Uygulanan tedavilere baktığımızda 112 (%34,5) hastanın herhangi bir tedavi kaydına ulaşamadık, bu hastaları tedavi almadı olarak değerlendirdik. Hastaların %27,9'u tekli tedavi almış olup (sadece kemoterapi veya sadece radyoterapi) %25,4'üne kombine tedavi yaklaşımları uygulanmıştır. Bu verilerin hastaların başka merkezlerde aldığı tedavileri içermemesinin tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde tam bir standart sağlamadığını düşünmekteyiz. 2010 yılından itibaren intraplevral sıcak kemoterapi uygulanan hastalar da tedavi grubuna dahil edilmiştir. Sağ kalım değerlendirilmesinde yapılan tedavilerin sağ kalıma etkisine bakıldığında en iyi sonucun (ortalama sağ kalım 24 ay, beş yıllık yaşam %16, p<0,001) kombine tedavi ile sağlandığı görülmüştür. Patolojik alt grupların sağ kalıma etkisine bakıldığında (Şekil-5) epitelooid mezotelyoma alt tipinin de anlamlı olarak daha iyi yaşam süresi gösterdiği bulunmuştur (ortalama sağ kalım 24 ay, 5 yıllık yaşam %15, p<0,001).



Şekil-4. Histopatolojik tipe göre sağ kalım.

2010 yılından itibaren yapılmaya başlanan intraplevral sıcak kemoterapi uygulamasının dahil olduğu kombine tedavilerin daha uzun yaşam süresi sağladığı ancak istatistiksel anlam sağlamadığı görülmüştür (ortalama sağ kalım 27,8 ay, 5 yıllık yaşam %28, $p < 0,005$).

Tartışma

Malign mezotelyoma, plevra, periton, perikart veya tunika vajinalis'ten gelişebilen, mezotel hücrelerinden köken alan mezotelyal örtünün primer malign tümördür. Mezotelyoma olgularının büyük çoğunluğu (%90) plevrada görülür (1, 2). Malign Plevral Mezotelyoma etyolojisinde bugün için iyi bilinen iki önemli neden, her ikisi de mineral lif olan asbest veya erionite ile temastır (1, 11). MPM'de hastalığın cins ve yaş dağılışı, latent süre, temas süresi, temas dozu, eşik değer gibi epidemiyolojik özellikleri temas şekli ile yakından ilişkilidir. Türkiye'de mesleki asbest temasının boyutu yeterince bilinmemesine karşın, çevresel-kırsal alanda asbest teması ile ilgili oldukça kapsamlı çalışmalarla oluşturulmuş güçlü bir bilgi birikimimiz vardır. Türkiye kırsal alanında asbest temasını detaylarıyla belirleyecek Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı çalışmalarının ilk verilerine göre ülkemizde 336,000 kişinin en az 20 yıl süreyle kırsal alanda asbest ile teması olduğunu, yaklaşık 88,000 kişinin de hala kırsal alanda temasa devam ettiği öngörülmektedir (12). Çalışmamızda erkek cinsiyette iki kat daha fazla, yaş aralığı olarak da en yoğun 50 – 69 yaş aralığında hastalık görülmüştür. Ülkemizde doğal asbest maruziyeti yoğun olduğu için bölgelere göre hasta dağılımımıza baktığımızda hastalarımızın çoğunluğunun İç Ege bölgesinde

doğup büyüdüklerini gördük. Hastanemizin bu bölgenin en büyük hastanesinin olması ve yakın çevreden gelen hasta sayısının çokluğunun da bunda bir etken olduğunu düşünüyoruz. Ancak İç Ege bölgesinde de asbest bulunan bölgeler olduğunu biliyoruz. Ülkemizdeki en yoğun asbest maruziyeti İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri olmakla birlikte bizim çalışmamızda bu bölgelerden gelen hasta sayısı ikinci sıradaydı.

Mezotelyomanın alt tipleri olan epiteloid, sarkomatoid ve bifazik patolojiler de sağ kalımı etkileyen faktörlerden biridir. Sarkomatoid ve bifazik mezotelyomanın beş yıllık sağ kalımı yoktur. Çalışmamızda da epiteloid tipin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi sağ kalıma sahip olduğunu belirledik.

MPM'da evre, tedavi şekli ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Bugüne kadar birçok evreleme sistemi önerilmiş olmasına karşın prognozla olan uyumları yeterli bulunmadığından evreleme konusundaki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (13). MPM için günümüzde en yaygın kullanılan evreleme sistemi 1994'te *International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) ve *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) sponsorluğunda yapılan bir çalışmada tartışılıp üzerinde fikir birliğine varıldıktan sonra *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) ve *Union International Contre le Cancer* (UICC) tarafından da onaylanan tümör–nod–metastaz (TNM) bazlı IMIG evreleme sistemidir. Biz de çalışmamızdaki hastaları TNM sistemine göre evreleyip kendi içinde lokal, lokal ileri ve metastatik olarak üç gruba ayırarak inceledik ve erken evre hastalıkta beklendiği gibi sağ kalımın daha iyi olduğunu gördük. Malign mezotelyomada en başarılı sonuçlar kombine tedavilerle elde edilmektedir. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavinin beraber uygulanabildiği hastalarda sağ kalım uzamaktadır (7).

Sonuç

Çalışmamız uzun bir zamanı içeren tek hastane verilerinden elde edildiği için tedavi uygulamaları konusunda bir standart sağlanamamıştır. Hastaların takibi boyunca başka hastanelerde aldıkları tedaviler incelenememiştir. Buna rağmen kombine tedavi uygulanan hastaların sağ kalımı daha uzun bulunmuştur. Sıcak kemoterapi

uygulanmasının intraplevral uygulanmasıyla birlikte daha uzun sağ kalımlar alınmaya başlanmıştır (2). Son 10 yıl içinde uygulamaya başladığımız cerrahi sonrası intraplevral sıcak kemoterapi uygulaması bizim hastalarımızda da literatürle

uyumlu olarak sağ kalımı uzatmıştır. Hasta sayısı arttıkça ve düzenli bir kayıt sistemi ile ilerleyen yıllarda daha sağlıklı sonuçlar verebileceğimizi düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–08.
2. Okabe K. Intraoperative intracavitary hyperthermic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *AnnTranslMed*. 2017;5:233.
3. Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. Eskişehir: ESOGÜ-APKAM; 2014.
4. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. Philadelphia: Saunders, 1994:2222-30.
5. Steele JP, Klabatsa A, Fennell DA, et al: Prognostic factors in mesothelioma. *Lung Cancer* 2005;49(Suppl 1):49-5.
6. Opitz I, Sigrist B, Hillinger S, et al. Taurolidine and povidone-iodine induce different types of cell death in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2007;56:327-36.
7. Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, et al: Mesothelioma in the United States: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol* 2016;8:743-50.
8. Maggioni C, Barletta G, Rijavec E, et al: Advances in treatment of mesothelioma. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1197-205.
9. Rusch V, Baldini EH, Bueno R, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:909-10.
10. Wald O, Sugarbaker DJ. Perspective on malignant pleural mesothelioma diagnosis and treatment. *Ann Transl Med* 2016;4:120.
11. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 491-6.
12. Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı. Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu; 2013.
13. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura: Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15–24.
14. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122–8.

YAZIM KURALLARI

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organı olup, üç ayda bir yayımlanır ve dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; tüm tıp alanlarıyla ilgili nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Dergiye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlamamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazar(lar)a geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Açık Erişim ve Makale İşleme Ücreti

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir.

Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular makaleleri, olgu sunumlarını ve derlemeleri akademik/ eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve adapte ettiklerini aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve materyalden adapte edebilirler.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımladığı bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Dergiye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlamamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu"nu imzalamaları istenir: "Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayımlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayımlanmadı veya yayımlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz. Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz. Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malmze ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz."

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm prospektif çalışmalar için, çalışmanın yapıldığı kurumdan Etik Kurul onayı alınmalı ve yazının içinde belirtilmelidir. Olgu sunumlarında; etik ve yasal kurallar gereği, hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, "Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı" cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

Ege Tıp Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirilmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda www.egetipdergisi.com.tr adresine gönderilir.

Orijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Öz (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu, "Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında *derleme* kabul edilmez.

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır.
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen *word* dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Olgu sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Öz ve İngilizce *Abstract* bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve *Keywords* başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler. Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde, ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Dergi başlıkları, *Index Medicus*'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra *et al.* veya *ark.* yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer *.jpg* veya *.gif* dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; *iv*, *im*, *po* ve *sc* şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100-İzmir

Tel : 0 232 3903103 / 232 3903186

E-posta : egedergisi35@gmail.com

Web : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies, case reports and letters to the editor.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation by the authors.

All new submissions to Ege Journal of Medicine are screened using iThenticate plagiarism checker software. The Editor and the member of the Editorial Board have right not to publish or send back to author(s) to be amended, edit or reject the manuscript. For further review, Editor or Editorial Board members send the article to the referee(s). The review process is double-blind. If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. This invitation does not imply that the manuscript will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 21 days, otherwise they will be considered as a new application. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor and the Editorial Board members.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

Open access statement and article submission charges

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

Copyright issues

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. This means that the authors and readers are free to copy and redistribute the material in any medium or format and remix, transform, and build upon the material as long as they follow the licensing terms which include giving appropriate credit, nor using the material for commercial purposes and if remixing, transforming, or building upon the material, they must distribute the contributions from the journal under the same license as the original

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" which states the following: "*We, all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will*

produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members if requested. In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine. We also warrant that Editor, Associate Editors and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research."

Ege Journal of Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. It is the authors' responsibility to ensure compliance to ethical rules. For all prospective studies, Ethics Committee approval should be obtained from the local institution and it should be stated in the manuscript. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include a statement such as: "*Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.*"

Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the local institutional Ethics Committee.

Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via the journal's website: www.egetipdergisi.com.tr or www.dergipark.gov.tr/etd

Research articles should not exceed 3000 words and should be arranged under the headings of Abstract (not more than 250 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by one figure or one table.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply.

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Publication Committee.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

- Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- The title page should not include the names and institutions of the authors.
- The manuscript should be presented in the following order: Title page, Abstract (English, Turkish), Keywords (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present), References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present) presented each on a separate page.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist four sections: "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words) and should not include reference. Abstracts of case reports (up to 200 words) should be unstructured. No abstract is required for the letters to the Editor.

Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions (if present) should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and at 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv, im, po, and sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova, 35100, Izmir, Turkey
Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186
E-mail : egedergisi35@gmail.com.tr
Website : www.egetipdergisi.com.tr/
www.dergipark.gov.tr/etd

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at www.egetipdergisi.com.tr

EGE TIP DERGİSİ
YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:	
--------------------	--

Sorumlu yazarın;

Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.

**EGE JOURNAL OF MEDICINE
COPYRIGHT TRANSFER FORM**

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.

