

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
MEDİKAL ONKOLOJİ ÜNİTESİNE BAŞVURAN
GASTROİNTESTİNAL KANSERLİ HASTALARIN
DEMOGRAFİK VERİLERİ

Dr. Fatih ÇANAK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Murat KOÇER

ISPARTA-2013

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında katkılarından dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Murat KOÇER'e, eğitimimde bana her zaman destek olan değerli hocalarım İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR'a, SDÜ Rektör Yardımcısı Prof. Dr. M. Numan TAMER'e, Başhekimimiz Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER'e, Prof. Dr. Ercan TUNÇ'a, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN'e, Doç. Dr. Z. Dilek AYDIN'a, Doç. Dr. Altuğ ŞENOL'a, Yrd. Doç. Dr. E. Güçhan ALANOĞLU'na, Doç. Dr. Banu Kale KÖROĞLU'na, eğitim süresi boyunca yardım ve dostluklarını esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma, Medikal Onkoloji arşiv görevlilerine, tezimin istatistik çalışmasında yardımcı olan hocam Doç. Dr. Hikmet ORHAN'a; hayatımın her noktasında bana destek olan aileme, her zaman yanımda olan eşime, işten eve yorgun geldiğimde minicik gülümseme ile yorgunluğumu gideren minik kızıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kanser	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Kanser ve Genetik.....	2
2.2. Gastrointestinal Sistem Kanseri.....	3
2.2.1. Özefagus Kanseri	3
2.2.2. Mide Kanseri.....	4
2.2.3. İnce Bağırsak Kanseri.....	5
2.2.4. Kalın Bağırsak Kanseri.....	5
2.2.5. Pankreas Kanseri.....	6
2.2.6. Safra Yolları ve Safra Kesesi Kanseri	7
2.2.6.1. Kolanjiokarsinomalar	8
2.2.6.2. Safra Kesesi Kanseri.....	9
2.2.7. Hepatosellüler karsinom (HCC).....	10
2.2.8. Gastrointestinal stromal Tümörler (GİST).....	11
3. MATERYAL METOD	13
4. SONUÇLAR	14
4.1. Kanserlerin Dağılımı.....	14
4.2. Meslek Dağılımı.....	15
4.3. Etyolojik Faktörler	16
4.4. Semptomatoloji	17
4.5. Tanı Yöntemi	20
4.6. Tümör lokalizasyonları	21
4.7. Histolojik Alt Tip ve Diferansiyasyon	23
4.8. Evre	24
4.9. Tanı Anında Aldığı Tedavi	25
5. TARTIŞMA	28

ÖZET	36
ABSTRACT	37
KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

ABD	: Amerika birleşik devletleri
AFP	: Alfa fetoprotein
AİDS	: Kazanılmış immun yetmezlik sendromu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DM	: Diyabetes mellitus
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GİST	: Gastrointestinal stromal tümör
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HNPCC	: Hereditör non-polipozis Kolorektal Kanser
HP	: Helikobakter pilori
PSK	: Primer sklerozan kolanjit

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gastrointestinal kanserlerde sıklık, ortalama yaş ve kadın - erkek oranı....	14
Tablo 2. Gastrointestinal kanserlerin yaş aralıklarına göre rastlanma sıklığı	15
Tablo 3. Gastrointestinal kanserli hastalarda meslek dağılımı	16
Tablo 4. Gastrointestinal kanserli hastalarda sigara kullanma sıklığı	17
Tablo 5. Mide kanserli hastalarda tanı anında şikayet	17
Tablo 6. Kolorektal kanserli hastalarda tanı anında şikayet.....	18
Tablo 7. GİST li hastalarda tanı anında şikayet	18
Tablo 8. HCC li hastalarda tanı anında şikayet	19
Tablo 9. Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarda tanı anında şikayet.....	19
Tablo 10. Özefagus kanserli hastalarda tanı anında şikayet.....	19
Tablo 11. Pankreas kanserli hastalarda tanı anında şikayet	20
Tablo 12. Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarda tanı yöntemi.....	21
Tablo 13. Pankreas kanserli hastalarda tanı yöntemi	21
Tablo 14. HCC'li hastalarda tanı yöntemi.....	21
Tablo 15. Kolorektal kanserli hastalarda kanser lokalizasyonu	22
Tablo 16. Mide kanserli hastalarda kanser lokalizasyonu.....	22
Tablo 17. GİST'li hastalarda primer tümör bölgesi	22
Tablo 18. Pankreas kanserli hastalarda kanser lokalizasyonu.....	23
Tablo 19. Safra kesesi ve yolları kanserli hastalarda kanser lokalizasyonu.....	23
Tablo 20. Özefagus kanserli hastalarda kanser lokalizasyonu	23
Tablo 21. Gastrointestinal kanserli hastalarda diferansiyasyon	24
Tablo 22. Gastrointestinal kanserli hastaların tanı anındaki evreleri	25
Tablo 23. Gastrointestinal kanserli hastalarda operasyon varlığı.....	26
Tablo 24. Gastrointestinal kanserli hastalarımızda KT verilme oranları	27
Tablo 25. Gastrointestinal kanserli hastalarımızda RT alma oranları	27

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanserlerin son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu dünyadaki ölümlerin %20'sinden fazlasını oluşturduğu bilinmektedir. Gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri ise kanser ölümlerinin ilk üç sırası içerisinde yer almaktadır. GİS kanserlerinin insidansında bölgesel farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Hastalığın ortaya çıkmasında kimyasal, fiziksel, viral ve kromozomal düzensizlikler gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Aynı zamanda sigara ve meslek ile ilişkisi olan bir çok kanser mevcuttur.

Çalışmamızın amacı Isparta bölgesindeki gastrointestinal kanserli hastaların demografik bilgilerini (cinsiyet, yaş, meslek, sigara kullanım öyküsü), kanser tiplerini, tanı anında şikâyetlerini, tanıya esas yöntemlerini, kanserin lokalizasyonunu, histolojik alt tiplerini, hastalığın evresini, tanı anında aldığı tedavileri (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi) tanımlamaktır.

Ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olan gastrointestinal kanserler ile ilgili benzer çalışmaların artması erken tanı koymada ve tedavi etmede bizlere faydalı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

2.1.1. Tanım

Kanser homeostatik feed-back mekanizmalara yanıt veren normal hücrelerin bu mekanizmaların kontrolünden çıkıp kontrolsüz ve spontan olarak çoğalabilen ve komşu dokulara invazyon yapabilen hücre şekillerine dönüşmeleridir. Malign hücre popülasyonunun kontrolsüz yayılım gösterdiği otonom bir süreç neoplastik büyüme olarak tanımlanmaktadır. Kanseri patogenezinde karmaşık moleküler mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılacak şekilde pek çok etken rol oynamaktadır. Pek çok kanser hücresi kanser tipine bağlı olarak moleküler ve biyokimyasal özelliklere sahiptir. Bu özellikler, büyümeyi inhibe eden sinyallere duyarsızlık, apoptozisten kaçınması, büyüme sinyallerine karşı kendi kendine yetmesi, sınırsız kopyalanma potansiyeli, angiogenezin sürdürülmesi, doku invazyonu ve metastazı kapsamaktadır(1).

2.1.2. Kanseri ve Genetik

Yüzlerce genetik kusur neoplazi gelişme riskinden sorumlu tutulmaktadır. Erişkinlerde kanserlerin % 5–10 kadarı genetik yatkınlığı olan bireylerde izlenmekteyken, bu oran çocukluk çağı kanserlerinde % 30'u geçmektedir. Hastalığıdaki genetik geçiş oranı düşük gibi görünmesine karşın, daha önemli bir etken olduğu belirtilen çevresel karsinojenlerin etkileri ise kişilerdeki genetik varyasyonlar nedeniyle değişiklik göstermektedir. Kalıtsal olarak kansere yatkınlık yaratan genler sıklıkla DNA onarımında ve genomik bütünlüğün sağlanmasında, hücre büyüme ve farklılaşmasının kontrolünde rol almaktadırlar (2). Büyüme etkenleri, sitokinler, ilgili reseptörler, G proteinleri, çeşitli kinazlar, adezyon kuvvet molekülleri, transkripsiyon etkenleri, tümör baskılayıcı proteinler vb. pek çok molekül sinyal yollarında rol almaktadır. Çeşitli genetik değişikliklere uğramaları sonucunda işlevlerinde meydana gelen değişiklikler, sinyal ileti yollarının normal akışını bozarak hücrelerin kontrolsüz çoğalmalarına ve büyümelerine neden olmaktadır (3).

2.2. Gastrointestinal Sistem Kanseri

Kanser, kalp hastalıklarından sonra en sık ölüm sebebinin oluşturmaktadır. GİS kanserleri kanser ölümlerinin ilk üç sırası içerisinde yer almaktadır. GİS kanserleri erkeklerde akciğerden sonra 2. sırada, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır (4). GİS kanserleri sık gözlenen kanserler arasındadır (5). Dünyada ve ülkemizde üst GİS kanserleri önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir (6). Kolorektal kanserler tüm gastrointestinal kanserler arasında görülme sıklığı olarak ilk sıradadır (% 60). Kolorektal kanserlerin Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) görülme oranı 27-34/100000 dir (7, 8). Tüm GİS kanserlerinin yaklaşık olarak % 10'unu oluşturduğu bildirilen mide kanseri 2. sıklıkta bulunmaktadır (8, 9). Özefagus kanseri görülme sıklığı ise tüm dünyada değişkenlik göstermektedir (85-500/100.000) (10). Özefagus kanserleri ABD de görülen kanserlerin % 1'ini oluşturur. Kanser sebebiyle hayatını kaybeden hastaların %1,8'ini özefagus kanserleri oluşturmaktadır (11). GİS kanserlerinin % 5'ini özefagus kanserleri oluşturur (12).

2.2.1. Özefagus Kanseri

Klinik olarak yutma güçlüğü, kilo kaybı ve istahsızlık ve bazen de ağrı veya hematemez ile kendini gösteren saldırgan bir tümördür. Histolojik olarak genellikle yassı hücreli karsinomdur. Özefagus kanserleri % 56 orta 1/3'de, % 32 alt 1/3'de, %12 üst özefagusta gelişir. Özefagus kanserleri % 60 polipoid tarzdadır. Daha az olarak aberran mide mukozası, submukozal bezler veya Barrett özofagusunun metaplastik silindirik epitelinden kaynaklanan adenokarsinom görülür (13). Özofagus kanserinin nedenleri olarak çevresel, genetik, diyetel, iatrojenik ve enfeksiyöz etkenler sayılabilir. Ayrıca tümör insidansında oldukça geniş bir coğrafik ve kültürel değişkenlik de izlenmektedir (14). İran, Çin ve Güney Afrika'nın Transkei bölgesinde yüksek sıklıkta buna karşılık Avrupa ve Güney Amerika'da beyazlarda düşük sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir (5). Etiyolojik etkenler arasında başlıca diyetteki tütsülenmiş yiyecekler, turşu halindeki sebzeler, molibdenyum ve çinko gibi mineral eksiklikleri, alkol ve sigara tüketimi, akalazyaya, tylozis gibi hastalıklar ve insan papilloma virüsü sayılabilir (15).

2.2.2. Mide Kanseri

Mide kanserinin insidansı 1930'lardan beri, Amerika'daki endüstriyel ve ekonomik gelişme ile birlikte yaşam koşullarındaki değişmeye paralel olarak, düşmeye başlamıştır. Dünyanın birçok ülkesinde mide kanseri insidasının düşmesinin aksine gelişmekte olan ülkelerde mide kanseri sıklığında artış gözlenmektedir (16). Türkiye, Asya'nın doğusu, Kuzey Amerika, Afrika ve sanayileşmiş, modern yaşam standartlarına sahip Japonya'da mide kanseri insidansı yüksektir. Gastrik kanserin insidansı coğrafik dağılım gösterir, Japonya'da her 100.000 erkekten 88'i, İngiltere ve Amerika'da ise her 100.000'de 11 gastrik kanser gözlenmektedir (17, 18). Mide kanseri insidansında ülkeler arası farklılık kadar ülke içinde de farklılıklar görülür. Büyük şehirler ve sosyoekonomik bakımdan düşük olan bölgelerde mortalite hızı yüksektir (19). Aynı bölgede yaşayan farklı etnik gruplar arasında da mide kanseri insidansı önemli derecede varyasyon gösterir (16). Mide kanseri insidansı yaş ile artış göstermektedir. Hastaların birçoğu 50–70 yaşları arasındadır. 30 yaş altındaki hasta sayısı çok azdır (16). Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla daha yaygındır, yaklaşık olarak erkek/kadın oranı mide kanseri insidansının yüksek olduğu bölgelerde 2/1, düşük olduğu bölgelerde 3/2'dir (20). Genetik yatkınlığı düşündürülecek şekilde A kan grubundakilerde daha sık görülür (13). Mide kanseri mukozal bir hastalık olarak başlamaktadır ve kanser oluşumuna dek uzun bir bekleyiş dönemi bulunur. Yaşamın erken evrelerinde başlayan değişiklikler gastrite ve ardından displazi ve kansere kadar ilerlemektedir. Etkilenen hastaların birinci derece akrabalarında iki ile üç kat arasında daha fazla gastrik kanser riski vardır, özellikle 50 yaş altındaki tanı konulan hastalarda Gastrik kanserin intestinal histolojik tipinde kronik gastritler, atrofi ve metaplazi öncesinde bulunur (21). Fakat diffüz histolojik tip tanımlanan haberci değişimlere sahip değildir (22). Kronik *helicobakter pilori (HP)* infeksiyonu, intestinal tip kronik gastritler ve kanser şüphesi arasında bir ilişki olabileceği iddia edilmektedir. Mide kanserli hastalarda artan *HP* infeksiyonu rapor edilmektedir (23). Kronik gastritler kalıtsal bir komponente sahip olabilir, fakat bunun dogası ve *helicobakter* infeksiyonundaki ilişkisi açıkça bildirilmemiştir. *Menetrier* hastalığı da muhtemelen gastrik kanserin artmış bir riskiylede ilişkilendirilmiştir çünkü atrofik gastrit etyolojik olarak bu hastalıkta gelişebilir (24). Hastalık belirtilerinin iyi huylu hastalıklarla benzerlik

göstermesi nedeniyle tanının zorlaşması ve tedaviye geç başlanması mide kanserinin mortalitesini artırmaktadır (25). Mide kanserlerinin yaklaşık % 90'ı adenokarsinomdur. Non-hodgkin lenfoma ve leiomyosarkomlar geri kalan % 10'luk kısmı oluşturmaktadır (16). Mide kanseri mikroskopik olarak selüler ve ekstraselüler yapısı temel alınarak çeşitli gruplara ayrılmıştır. Gland yapısının derecesine, mukus salgılayabilme kapasitesine bağlı olarak iyi, orta ve az diferansiye olmuş olarak sınıflandırılabilir. Klinisyenler ile patologlar arasında bir korelasyon sağlamak için Lauren, mide kanserini diffüz tip ve intestinal tip şeklinde iki gruba ayırmıştır (19, 26, 27). Mide kanseri mide duvarında invazyon derecelerine göre erken ve ilerlemiş mide kanserleri olarak ikiye ayrılmıştır. Erken mide kanseri lenf nodu tutulumu olmaksızın invazyonun derinliği mukoza ve submukozada sınırlanmış olan bir tümör şeklindedir (32). İlerlemiş mide kanserinde tümör, muskularis propria tabakasını geçmiş, uzak ve yakın yayılım beraberdir. Tedavi şansı ise çok azdır (19, 26).

2.2.3. İnce Bağırsak Kanserleri

Malign ince bağırsak tümörleri nadirdir. Tüm intestinal malignitelerin yaklaşık %1'idir. İnsidansı 100.000'de 0,5'dir. Görülme sıklıklarına göre adenokarsinomalar, karsinoidler, lenfomalar ve leiomyosarkomlar azalan oranda sıralanmaktadır (28). Ailesel adenomatosis poliposis koli bulunan hastaların %8'inde gastrik, % 31'inde duodenal ve % 53'ünde jejunal adenomalar rapor edilmiştir(29).

2.2.4. Kalın Bağırsak Kanserleri

Kolorektal kanserler, erkeklerde akciğer ve prostat, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserinden sonra en sık görülen kanserlerdir. Hastalığın dünyadaki dağılımı bölgeler arasında farklılıklar gösterir. Kuzey Amerika ve Yeni Zelanda'da sık iken, Afrika ve Orta Amerika'da daha az görülür (30). Kolorektal kanser görülme sıklığı 40 yaşından itibaren artar. ABD'de 1993-1995 yılları arasında yapılan bir taramada 40 yaş altındaki hastalarda kolorektal kanser görülme oranı % 0,05-0,06 iken aynı oran 40-60 yaş arası % 0,6-0,8 ve 60-80 yaş arasında % 3-4 olarak bulunmuştur (31). Kalın bağırsak kanserlerinin neredeyse tamamı adenokarsinomdur (% 98). Kolon adenomlarının malignansi geliştirme potansiyeline sahip olduğu düşünülür ve

hastalarının % 75'inde her ikisi birlikte (32). Adenomlar birincil karsinomadan daha fazla kolonda mevcuttur, bir veya daha fazla adenom kolon karsinoma hastalarının yaklaşık üçte birinde mevcuttur. Karsinomların çoğunluğunun adenomlardan gelişmesi muhtemeldir. Genel popülasyondaki solit kolonik poliplerin insidansı yaşla ilişkilidir, 60'lı yaşlarda % 34'e varır ve 75 yaşın üzerinde % 75'tir (33). Ailede kolorektal kanser bulunması bir diğer risk faktörüdür. Birinci derece bir akrabada kolorektal kanser bulunmasıyla risk 1,7 kat artarken, ikiden fazla kolorektal kanser bulunduğunda risk 2,7 kat ve 45 yaş altı akrabalarda kolorektal kanser varlığında 5,3 kat artar (34). Kolorektal kanser gelişme riski familial adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter non polipozis kolorektal kanser (HNPCC)'de yüksektir (35). HNPCC'de kolorektal kanserli hastanın en az üç akrabasında da kolorektal kanser vardır ve bu hastaların en az biri 50 yaş altında olup en az biri birinci derece akrabadır ve bu durum en az iki nesilden beri devam etmektedir (Amsterdam Kriterleri) (36). HNPCC'nin FAP'den farkı polipler yoktur ya da çok azdır. Bunlarda % 20 senkron, % 35 metakron tümör vardır. Şişmanlık, yağdan zengin ve posalı yiyeceklerden fakir beslenme bilinen risk faktörleridir (37, 38). İnflamatuvar barsak hastalıklarında kolorektal kanser insidansı artar (39). Meme, over ve uterus kanserlerinde kolorektal kanser gelişme riski iki kat artmıştır (40). Üreterosigmoidostomi ve pelvik radyasyon uygulanması risk faktörleri arasındadır (41). Kolorektal kanserlerin %75'i ise hiçbir risk faktörü bulunmayan sporadik kanser olgularından oluşur (42).

2.2.5. Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri insidansı son 40 yılda 2-3 kat; son 70 yılda Amerika, Japonya ve Avrupa'da hastalıktan ölüm oranı 3 kat artmıştır (43, 44). Amerikada yıllık 37 000 den fazla olgu tanı almakta, bunların çoğu hastalığa bağlı hayatını kaybetmektedir (45). Kötü prognoz nedeniyle; mortalite oranları, insidans oranlarını yakından takip etmektedir. Amerika'da, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada, GİS kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında kolorektal kanserden sonra ikinci sıradadır (46). Türkiye'de GİS kanserlerinin % 10 unu oluşturmakta ve GİS kanserlerinde mide ve kolon kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır (43). Ömür boyu pankreas kanseri geliştirme riski yaklaşık 1/150 ve ortalama tanı yaşı

60'dır (46). Pankreas kanseri, 45 yaşından önce nadirdir, sonrasında insidans keskin bir şekilde artmaktadır. Amerikada veri tabanlı bir çalışmada, yaş/düzeltilmiş insidans oranları, erkeklerde yaklaşık % 30 daha yüksek ve beyaz insanlar ve diğer ırklara oranla, zencilerde % 50 daha yüksek saptanmıştır (47). Sigara, pankreas kanserinde en önemli risk faktörüdür. Hayvansal gıdalar ile beslenenlerde risk artar; taze meyve, sebze ile risk azalır. Diğer risk faktörleri, aşırı alkol tüketimi, tip II DM, kronik pankreatit, iyonize radyasyon, benzidin, beta naftilamin gibi kimyasal ajanlara maruz kalma, geçirilmiş kolesistektomi ve gastrektomi, aşırı kahve tüketimi ve nonpolipozis kolon kanseri sendromudur. Kadınlarda erken menarş, fazla gebelik sayısı ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı da suçlanmaktadır (43, 44). Pankreasın primer malign tümörleri ve benign tümörleri, duktal ve asiner hücrelerden oluşan ekzokrin parankimden veya endokrin langerhans adacık hücrelerinden kaynaklanabilir. Ekzokrin parankimden kaynaklanan benign tümörler kist adenom; malign tümörler adenokarsinom, kist adenokarsinom, müsinöz karsinomdur; pankreas duktal adenokarsinomu en sık görülen formudur. Nonepitelial tümörler (sarkoma ve lenfoma) nadirdir (48). Ekzokrin parankimden gelişen duktal adenokarsinom, malign pankreatik neoplazmların % 90'dan fazlasını; adacık hücrelerinden kaynaklananlar % 5-10'unu oluşturmaktadır (49). Pankreas kanserlerinin % 57'si pankreas başında, % 9'u gövdesinde, % 8'i kuyruk kısmında, % 6'sı birden fazla yerde meydana gelmekte; % 20'sinin ise anatomik yeri saptanamamaktadır (48). Çok nadir görülen diğer pankreas kanseri çeşitleri, adenoskuamoz, onkositik, clear cell, giant cell (dev hücreli), signet ring (mühür yüzüğü), müsinöz ve anaplastik karsinomdur (48). Kistadenokarsinomlar, sessiz bir gidişat gösterirler ve uzun yıllarca dokuda sınırlı kalabilirler. Ampulla wateri kanseri (önemli oranda daha iyi prognozlu), duodenal kanser ve distal koledok kanserini, pankreas adenokarsinomundan ayırt etmek zor olabilir (48, 50). Otopsi çalışmalarında, pankreasın her primer tümörüne karşılık dört metastatik tümör saptanmıştır. Metastatik tümörlerin kaynakları sıklıkla meme, akciğer, kutanoz melanom ve non-Hodkin lenfomadır (48).

2.2.6. Safra Yolları ve Safra Kesesi Kanseri

Safra yolları intra ve ekstrahepatik safra kanalları ve safra kesesinden oluşur. Safra yolları epitelinden kaynaklanan tüm tümörlere kolanjiokarsinom adı verilir.

Kolanjiokarsinomlar intrahepatik, hiler (Klatskin tümörü) ve distal olarak üçe ayrılırlar. Tüm kolanjiokarsinomlar içinde intrahepatik yerleşimliler % 8, hiler yerleşimliler % 50 ve distal yerleşimliler % 42 oranında izlenirler (51). Safra kesesi karsinomları epidemiyoloji, etiyoloji, tedavi olarak farklılıklar gösterirler. Safra yolları kanserleri nadir izlenen, tanısında güçlükler yaşanan ve prognozu kötü olan hastalıklardır. Bir yıllık sağkalım % 25, 2 yıllık sağkalım % 13'dür (52). Cerrahi rezeksiyon şansı olanlarda sağkalım oranları % 41'e, cerrahi sınırı negatif olanlarda % 65'e ulaşabilmektedir (51, 53).

2.2.6.1. Kolanjiokarsinomalar

Kolanjiokarsinomlar (kolanjiyeluler karsinom) oldukça nadir izlenen kanserlerdir. ABD'de yılda yaklaşık 3000 yeni vaka izlendiği ve bu hastalığa bağlı yılda yaklaşık 2000 kişinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir (54). Son yıllarda görülme sıklıklarının arttığı (özellikle intrahepatik kolanjiokarsinomların görülme sıklığının yıllık yaklaşık % 9 oranında arttığı) bildirilmiştir (55). Kolanjiokarsinomların görülme sıklığı yaş ile artar, özellikle 65 yaş üzerinde daha sık izlenirler (55). Primer sklerozan kolanjit (PSK) ya da koledokal kistleri olanlarda daha genç yaşlarda da ortaya çıkabilirler. Latin Amerikalılarda biraz daha fazla izlenir (55). Kolanjiokarsinomların önemli kısmı sporadik ortaya çıkarlar, belirgin bir predispozan ya da kalıtsal faktöre bağlı değildirler. Sadece safra kanallarının kronik inflamasyonu az sayıda hastada predispozan bir faktör olarak kabul edilir. En bilinen predispozan faktörler primer sklerozan kolanjit (PSK) ve koledok kistleridir. *Opisthorchis viverrini* ve *Clonorchis sinensis* özellikle Asya ülkelerinde yaygın izlenen karaciğer parazitleridir. Bu ülkeler aynı zamanda kolanjiokarsinomların en sık görüldüğü ülkelerdir ve etyolojiden bu parazitler sorumlu tutulmaktadır (56). Diğer etyolojik faktörler sigara içimi, radyokontrast madde olarak kullanılan thorotrast, radionuklitler, radon, nitrozaminler, dioxin ve asbestozdur (55, 57). Ayrıca son yıllarda kazanılmış immun yetmezlik sendromu (AIDS), alkolik karaciğer hastalığı ve diabetes mellitus intrahepatik kolanjikarsinom gelişiminden sorumlu tutulmaya başlanmışlardır (55). İntra ve ekstrahepatik safra yollarından gelişen malign tümörlerin % 90'dan fazlasını kolanjiokarsinomlar oluşturur. Çok nadir olarak yassı hücreli karsinomlar, sarkomlar, küçük hücreli kanserler ve lenfomalar

görülebilmektedir. Kolanjiokarsinomlar sklerozan, nodüler veya papiller paternler sergileyebilir. İntrahepatik kolanjiokarsinomlar daha çok nodüler tipteyken hiler ve ekstrahepatik olanlar daha çok sklerozan tipte olduğu bildirilmektedir (58). Histolojik olarak kolanjiokarsinomlar asiner ve solid, müsünöz görünümde olabilir. Diğer pek çok kanserde olduğu gibi p53 ve K-ras onkogenleri kolanjiokarsinomların önemli bir kısmında mutasyona uğramışlardır (59).

2.2.6.2. Safra Kesesi Kanseri

Histolojik olarak safra kesesi kanserleri ve kolanjiokarsinomlar benzerlik gösterebilir de epidemiyolojik, klinik, evreleme ve cerrahi tedavi yaklaşımları açısından farklılıklar görülmektedir. Safra kesesi tümörleri erken yayılım gösteren agresif tümörlerdir. Genellikle geç tanı konulur ve etkin tedavi yöntemi yoktur. Beş yıllık sağkalım % 5' ten az, medyan sağkalım süresi yaklaşık 6 aydır (60). Safra kesesi kanserleri görülme sıklığı coğrafi olarak belirgin farklılıklar göstermektedir. Orta Asya'da insidansı çok yüksektir. İlginç olarak Şili'de kadınlar içinde kanserden ölüm sebepleri arasında 1. sıradadır. Safra yolları kanserleri içinde en sık izlenen kanserlerdir. ABD'de tüm gastrointestinal sistem kanserleri içinde 5. sırada izlenirler, yıllık insidansı 1.2/100 000'dir (61). Diğer safra yolları kanserleri ile benzer olarak herhangi bir kronik inflamasyon en önemli etyolojik faktördür. İnflamasyonun en önemli sebebi safra kesesi taşlarıdır. Safra kesesi tümörlerinin % 98'inde kolelityazis mevcuttur. Bununla birlikte kolelityazisi olanların sadece % 0,3-3'ünde safra kesesi kanseri gelişmektedir (62). İleri yaşta ve kadınlarda daha çok görülür. Obezite, *helicobacter* enfeksiyonları, inflamatuvar barsak hastalıkları, polipozis koli diğer risk faktörleridir. Genetik predispozisyon geniş serilerde gösterilememiştir (63). Karsinogenezde rol aldığı düşünülen kimyasallar metildopa, oral kontraseptifler ve izoniaziddir (64). Safra kesesi kanseri karsinogenezinde klasik olarak displazi, karsinoma in situ ve invazif karsinoma sırası izlenir. Öncü lezyondan invazif sürece geçiş yaklaşık 5-15 yıl sürer (65). Adenomların prekanseröz oldukları tartışmalıdır ancak safra kesesi kanserlerinin önemli bir kısmı adenomların içinden gelişir. Safra kesesi kanserlerinin % 60'ı fundustan, % 30'u korpustan, % 10'u boyundan kaynaklanır. Safra kesesi kanserlerinin infiltratif, nodüler ve papiller formları vardır. Kolanjiokarsinomlarda olduğu gibi en sık infiltratif form izlenir, en

iyi prognoz ise papiller formdadır. En sık izlenen histolojik alt tip adenokarsinomdur. Ayrıca papiller adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, yassı hücreli karsinom, sarkomlar ve nadiren diğer alt tipler izlenebilir. Tümörlerin çoğu birden çok histolojik alt tipe sahiptir. İçlerinde tek başına izlenen tek alt tip papiller adenokarsinomdur ve en iyi prognoza sahiptir. Küçük hücreli ve adenoskuamoz alt tipler ise en kötü prognoza sahiptirler. K-ras ve p53 mutasyonları safra kesesi tümörlerinde sık izlenir. P53 mutasyonu % 28-92 oranında izlenirken K-ras mutasyonları % 39 oranında izlenir (66, 67).

2.2.7. Hepatosellüler karsinom (HCC)

HCC, karaciğerin primer malign tümörlerinin % 85-90'ından sorumludur. HCC dünya genelinde erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda sekizinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir (68). HCC için tanımlanmış major risk faktörleri; kronik hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, alkol ve aflatoksindir. HCC insidansının yüksek olduğu bölgelerde HBV ve aflatoksin major risk faktörü iken, HCC insidansının düşük olduğu bölgelerde HCV ve alkol major risk faktörüdür (69). Dünyada 2002 yılında 626 000 yeni karaciğer kanseri ve buna bağlı 598 000 ölüm rapor edilmiştir, bu sayı 2008 yılında 748 000 yeni tanı ve 696 000 ölüm sayısına yükselmiştir (68). HCC, erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır, çalışmalarda erkek/kadın oranı 2:1 ve 4:1 arasında bildirilmektedir. Cinsiyet dağılımındaki bu fark erkeklerde kadınlara göre HBV ve HCV enfeksiyonlarının daha yüksek sıklıkta, alkol ve sigara kullanma oranının daha fazla ve demir depolarının zenginliği ile açıklanmaktadır (70). HCC'nin yaşa göre dağılım sıklığı da ülkelere göre farklılık göstermektedir. HCC, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere ve Kanada gibi riskin düşük olduğu ülkelerde 75 yaş ve üzerinde en yüksek sıklıkta görülmektedir. HCC riski yüksek Asya toplumlarında (Örneğin Hong Kong, Shanghai) ilginç olarak yine 75 yaş ve üzerinde daha sık görülmektedir. HCC'nin dünyada en sık görüldüğü ülke Moğolistan'dır. Bu ülkedeki insidansı erkeklerde 117/100.000, kadınlarda 75/100.000'dir ve bu ülkede hastaların % 66,1' i 45-64 yaş arasındadır (68, 71). HCC'nin ortaya çıkma yaşı, etken HBV veya HCV ise, enfeksiyonun bulaşma zamanı ile bağlantılıdır. HBV enfeksiyonu, Batı Afrika' da genelde horizontal

bulaşla 1-5 yaş arası edinilmekte ve viral replikasyon ergenlikten sonra azalmaktadır. Enfeksiyonun erken kazanılması nedeniyle, HCC genç yaşlarda daha sık görülmekte ve sıklık 45 yaşından sonra plato yapmaktadır. HBV enfeksiyonu, Doğu Asya'da çoğunlukla vertikal bulaşla 1 yaşından önce kazanılmakta, uzun süren immun tolerans nedeniyle viral replikasyon ileri yaşlara kadar devam edebilmektedir. Bu nedenle, HCC insidansı ileri yaşlara kadar azalmamaktadır. HBV enfeksiyonuna bağlı HCC' de, hastalığın ortaya çıkma yaşı konağın immun durumu ve viral genotiplerin farklılığı ile ilgili görünmektedir(72). Hepatit B' nin endemik olmadığı ülkelerde HCV enfeksiyonu genellikle erişkin dönemde edinilir. Bu ülkelerde HCC nadiren 50 yaşından önce ortaya çıkar ve yaşa göre en yüksek insidans oranı 75 yaş ve üzerinde gözlenir (68). HCC insidansı ve bu insidansın ülkelere göre dağılımı son 2-3 dekad içinde bazı değişiklikler de göstermiştir. Gelişmekte olan ülkelere, ABD ve Avrupa ülkelerine göç edenlerin sayısının çok artması, bu ülkelerde de HBV'ye bağlı HCC insidansının artmasına yol açmıştır. Aynı dönemde, gelişmekte olan ülkelerde HBV'ye bağlı HCC sıklığı etkin aşı programları ile azalma sürecine girmiştir (73). Türkiye' de HCC insidansı için sağlıklı bir istatistiksel veri olmamasına karşı, Sağlık Bakanlığı tarafından sekiz ilde yapılan çalışmada 2004-2006 yılları arasında 41438 erkeği kapsayan bir popülasyonda 629 karaciğer kanseri saptanmıştır. Ülkemizde erkeklerde karaciğer kanserinin rölatif frekansı % 1,5, kaba hızı 3,7/100.000, yaşa göre hızı 3,8/100.000 olarak bulunmuştur. Yirmi yedi bin yedi yüz dokuz kişiyi içeren kadın popülasyonunda ise 299 karaciğer kanseri saptanmıştır. Ülkemizde kadınlarda karaciğer kanseri rölatif frekansı % 1,1, kaba hızı 1,8/100.000, yaşa göre hızı 1,6/100.000 olarak bulunmuştur (74).

2.2.8. Gastrointestinal stromal Tümörler (GİST)

Normalde barsak duvarında gastrointestinal sistem peristaltizmini düzenleyen interstisiyel Cajal hücreleri bulunur. Bu hücreler yetişkin barsağında myenterik pleksusun içinde ve etrafında bulunur. GİST'lerin Cajal hücrelerinin öncüllerinden (prekürsörlerinden) kaynaklanan mezenkimal tümörler olduğu düşünülmektedir (75). C-kit'in immun işaretleyeni (marker) CD 117'dir. GİST'leri tanımlayan önemli özelliklerden birisi bu tümörlerin tamamına yakınında CD 117 (C-kit proteini) ekspresyonunun görülüyor olmasıdır. Ailevi GİST olguları bildirilmiştir.

Nörofibromatozis Tip I ile ilişkili olabilen GİST'lerin beraberlerinde kutanöz hiperpigmentasyon ile myenterik plexus hiperplazisi bildirilmiştir. Bu hastalarda çoğunlukla ekson 11 mutasyonu görülür (76, 77). Ailevi GİST'lerde genellikle tümör sayısı çok sayıdadır (multiple) (78). GİST'ler, gastrointestinal sistemin en sık karşılaşılan mezenkimal tümörleridir. Toplumdaki sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte her yıl, milyon nüfus başına ortalama 10 kişide hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sıklığının arttığı öne sürülmekle birlikte sayının artmasında tanı yöntemindeki değişikliklerin önemi olabilir. Elli yaş üstü otopsielerde milimetrik düzeydeki (<1 cm) GİST'ler % 22,5 oranında tespit edilmiştir (79). Her yaşta görülse de gençlerde ve çocuklarda çok nadirdir. GİST'ler genellikle 40-80 yaşları arasında gözlenirken en sık 60'lı yaşlarda tespit edilirler (80). Gastrointestinal sistemin her yerinde olabilirler ama en sık mide (% 50) daha sonra da ince barsaklarda (% 25) görülürler. Kolorektal (% 10), omentum/mezenter (% 7), özofagus (% 5) ve nadiren gastrointestinal sistem ile bağlantısız olarak retroperitonda veya abdomende ortaya çıkabilirler (%3) (81). İki cm ve daha küçük GİST'ler genellikle asemptomatiktir ve başka bir sebep yüzünden yapılan cerrahi, radyoloji veya endoskopi esnasında tesadüfen tespit edilirler. Semptomatik olanlar yerleşim yerlerine göre ama GİST'e özgün olmayan şikâyetlere neden olurlar (karın ağrısı, gastrointestinal kanama, anemi, karında kitle, dispeptik yakınmalar, disfaji) (82, 83). GİST'te lenf nodu metastazı çok nadirdir. Uzak metastazlar en sık karaciğere (%50-60) ve peritona (%20-40) olmakla birlikte nadiren de akciğer ve kemikte (%10) görülmektedir. Rektal GİST ise özel olarak sıklıkla akciğere metastaz yapmaktadır (84). Pek çok vakada GİST tanısı, klinisyenlerin bu tümör konusunda deneyimsiz olması nedeniyle, çıkarılan cerrahi spesmenin incelenmesi sonucu konabilmektedir. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) tanıda ve reküransların takibinde kullanılmaktadır (85).

3. MATERYAL METOD

Çalışmaya Ocak 2002-Nisan 2012 arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji ünitesine başvuran Gastrointestinal kanser tanısı almış toplam 1111 hasta alındı. Hastaların bilgilerine retrospektif dosya kayıtları incelenerek veya hastane bilgisayar sisteminden ulaşıldı. Çalışmaya çoğunlukla histopatolojik tanısı konan hastalar ile daha az olarak da performansı patolojik tanı elde etmeye uygun olmayıp klinik, radyolojik ve marker yüksekliği ile gastrointestinal kanser tanısı konan (pankreatikobiliyer sistem ve hepatosellüler kanserler) hastalar alındı.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, meslek, sigara öyküsü, tanı anında şikayetleri, tanı yöntemi, tümörün lokalize olduğu yer, histolojik alt tip ve American Joint Committee on Cancer TNM ye göre kanser evresi kaydedildi (86).

Tanımlayıcı istatistikler için sürekli verilerde ortalama ve standart sapma, kesikli verilerde ise adet ve yüzde verilmiştir. Çapraz sınıflandırılmalarda kıkare testi (bağımsızlık testi) kullanılmıştır. Birden çok seçenekli sınıflandırılmış verilerin tanımlayıcı istatistiklerinin belirlenmesinde multipl respons kullanılmıştır.

4. SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 1111 gastrointestinal kanserli hasta alındı. Hastaların demografik verileri kaydedildi.

4.1. Kanserlerin Dağılımı

Hastaların 444 tanesi kadın, 667 tanesi erkekti. Her bir gastrointestinal kanserin ve tüm GİS kanserlerinin ortalama yaşı benzerdi (62,75). Kadın - erkek oranında kolorektal, mide, pankreas, GİST, HCC ve özefagus kanserlerinde erkek egemenliği; ince barsak, safra kesesi ve yolları kanserlerinde kadın egemenliği mevcuttu (Tablo 1). En sık görülen kanser % 46,5 ile kolorektal kanser, ikinci sırada % 24,1 ile mide kanseri, üçüncü sırada % 9,6 ile pankreas kanseri, dördüncü sırada % 8,5 ile safra kesesi ve safra yolları kanserleri geliyordu. Daha sonra sırasıyla GİST, HCC özefagus ve en az sıklıkta görülen ince barsak kanseri geliyordu.

Tablo 1. Gastrointestinal kanserlerde sıklık, ortalama yaş ve kadın - erkek oranı.

Kanser tipi	Sayı (n)	GİS kanserleri içinde oranı (%)	Ortalama yaş	Kadın (n)	Erkek (n)	K / E
Kolorektal	517	46,5	63,4	216	301	1 / 1,39
Mide	268	24,1	62,1	84	184	1 / 2,19
Pankreas	107	9,6	63,2	43	64	1 / 1,48
Safra kesesi ve yolları	94	8,5	63,34	58	36	1 / 0,62
GİST	59	5,3	57,56	27	32	1 / 1,18
HCC	38	3,4	62	6	32	1 / 5,3
Özefagus	22	2,0	64,8	6	16	1 / 2,66
İnce barsak	6	0,5	59,5	4	2	1 / 0,5
Toplam	1111	100	62,75	444	667	1 / 1,5

Tablo 2. Gastrointestinal kanserlerin yaş aralıklarına göre rastlanma sıklığı

Kanser/ Yaş aralığı	21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		71-80		81-90		Toplam
	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	
Kolorektal	5	1	10	11	26	24	62	58	102	44	81	69	15	9	517
Mide	3	0	3	6	18	15	48	19	57	18	53	24	2	2	268
Pankreas	0	2	0	2	5	3	19	10	19	16	17	8	4	2	107
Safra kesesi ve yolları	0	1	1	4	4	8	3	15	10	12	15	17	3	1	94
GIST	0	1	4	1	8	3	6	9	8	8	6	5	0	0	59
HCC	0	0	1	0	2	0	11	2	11	3	7	1	0	0	38
Ösafagus	0	0	0	1	3	0	2	3	3	0	5	2	3	0	22
İnce barsak	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	2	0	0	6
Tüm kanserler	8	5	19	25	67	54	152	116	210	102	184	128	27	14	1111

Yaş aralıkları göz önünde bulundurulduğunda GİS kanserlerinin yaş ile beraber artan sıklıkta karşımıza çıktığını, çalışmamızda 61-70 ve 71-80 yaş aralığında en sık rastlandığını görmekteyiz. Alt gruplara bakıldığında kolorektal, mide, özefagus, safra kesesi ve yolları kanserleri 71-80 aralığında en sık karşımıza çıkmaktaydı. Pankreas, GİST ve HCC ise en sık 61-70 aralığında en sık karşımıza çıkmaktaydı (Tablo 2).

4.2. Meslek Dağılımı

GİS kanserli hastaların meslek gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; kolorektal kanserli hastalarda ilk sırada ev hanımı (% 36), ikinci sırada memur (%18), üçüncü sırada ise çiftçi (% 15,1) geliyordu. Mide kanserli hastalarda ilk sırada ev hanımı (% 28,7), ikinci sırada çiftçi (% 22,4), üçüncü sırada ise işçi (% 14,6) geliyordu. Pankreas kanserli hastalarda ilk sırada ev hanımı (% 35,5), ikinci sırada çiftçi (% 15), üçüncü sırada ise işçi (% 14) geliyordu.

Safra kesesi ve yolları kanserli hastalarda ilk sırada ev hanımı (% 51,1), ikinci sırada işçi (% 12,8) geliyordu. GİST li hastalarda ilk sırada ev hanımı (% 32,2), ikinci sırada işçi (% 25,4) geliyordu. HCC li hastalarda ilk sırada memur (% 26,3), ikinci sırada işçi (% 21,1) geliyordu (Tablo 3).

Tablo 3. Gastrointestinal kanserli hastalarda meslek dağılımı

Meslek \ Kanser tipi	Ev hanımı (%)	Çiftçi (%)	İşçi (%)	Memur (%)	Esnaf (%)	İşsiz (%)	Belirtilmemiş (%)
Kolorektal	36	15,1	14,9	18	5,6	0,6	9,9
Mide	28,7	22,4	14,6	12,7	8,6	1,1	11,9
Pankreas	35,5	15	14	11,2	5,6	0,9	17,8
Safra kesesi ve yolları	51,1	10,6	12,8	9,6	8,5	0	7,4
GİST	32,2	10,2	25,4	13,6	18,6	0	0
HCC	13,2	18,4	21,1	26,3	15,8	5,3	0
Özefagus	27,3	27,3	9,1	9,1	9,1	4,5	13,6
İnce barsak	33,3	0	33,3	16,6	16,6	0	0

4.3. Etiyolojik Faktörler

Çalışmamız retrospektif dosya taraması ve bilgisayar verilerine dayalı olup, GİS kanserleri etiolojisinde rol alan faktörlerden ulaşılabilen veriler kaydedildi. Bunlar arasında sigara öyküsü, mide kanserinde HP enfeksiyon varlığı, kolorektal kanserlerde polipozis, iltihabi barsak hastalığı varlığı, HCC için viral hepatit etiolojisinin varlığına bakıldı.

HCC, mide ve özefagus kanserli hastalarda sigara içenlerin sayısı; içmeyenlerden fazlaydı. Özellikle HCC li hastalarda 2 kata yakın daha fazla sigara içme oranı (% 60,5 - % 31,6) vardı. Mide kanserinde sigara içenlerle içmeyenlerin sayısı benzer olmakla birlikte; sigara içenlerin sayısı hafif yüksekti (% 47,8 - %46,6). Özefagus kanserinde de sigara içenlerin sayısı içmeyenlerden daha fazlaydı (% 54,5 - 45,5). Diğer GİS kanserlerinde sigara içmeyenler çoğunlukta idi (Tablo 4).

Kolorektal kanserli hastaların 5 tanesinde inflamatuvar barsak hastalığı mevcuttu. Bunlardan 1 tanesi Chron diğerleri Ülseratif kolitti. Ayrıca hastaların 4 tanesinde famiyal polipozis koli öyküsü vardı.

Mide kanserli hastalarda tanı anında yapılan endoskopilerden sadece 28 hastada HP bakılmıştı. HP bakılan 28 hastanın 18 tanesinde pozitifdi.

HCC li hastaların etiolojisinde viral hepatitler hastaların % 76,3 ünde (n=29) etiolojide rol oynamıştı. Onaltı hastada B hepatit (% 55,2), 13 hastada C hepatit

(%44,8) etyolojide rol oynamıştı. B hepatit, C ye göre 1,23 kat HCC etyolojisinde daha fazla rol almıştı.

Tablo 4. Gastrointestinal kanserli hastalarda sigara kullanma sıklığı

Sigara kullanımı \ Kanser tipi	Sigara içmiş (%)	Sigara hiç içmemiş (%)	Bilinmiyor (%)
Kolorektal	39,1	54,7	6,2
Mide	47,8	46,6	5,6
Pankreas	39,3	52,3	8,4
Safra kesesi ve yolları	20,2	74,5	5,3
GİST	30,5	64,4	5,1
HCC	60,5	31,6	7,9
Özefagus	54,5	45,5	0
İnce barsak	16,6	83,3	0

4.4. Semptomatoloji

Mide kanserli hastalarda tanı anında şikayet olarak ilk üç sırada; sırasıyla karın ağrısı (% 45,5), kilo kaybı (% 18,6), bulantı-kusma (% 13,4) idi (Tablo 5).

Tablo 5. Mide kanserli hastalarda tanı anında şikayet

Tanı anında şikayet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karın ağrısı	174	45,5
Kilo kaybı	71	18,6
Halsizlik	25	6,5
Bulantı-kusma	51	13,4
Gastrointestinal kanama	13	3,4
Karında şişlik	7	1,8
Şişkinlik hissi	13	3,4
Yutma güçlüğü	7	1,8
Belirtilmemiş	21	5,5

Kolorektal kanserli hastalarda tanı anında şikayet olarak ilk üç sırada; sırasıyla gastrointestinal kanama (% 32,7), karın ağrısı (% 32,4), barsak alışkanlığında değişiklik (% 16,2) idi (Tablo 6).

Tablo 6. Kolorektal kanserli hastalarda tanı anında şikayet

Tanı anında şikayet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karın ağrısı	214	32,4
Kilo kaybı	68	10,3
Halsizlik	38	5,7
Bulantı-kusma	10	1,5
Gastrointestinal kanama	216	32,7
Karında şişlik	3	0,5
Şişkinlik hissi	5	0,8
Barsak alışkanlığında değişiklik	107	16,2

GİST li hastalarda tanı anında şikayet olarak ilk üç sırada; sırasıyla karın ağrısı (% 43,6), halsizlik, gastrointestinal kanama (% 15,4), bulantı-kusma (% 7,7) idi (Tablo 7).

Tablo 7. GİST li hastalarda tanı anında şikayet

Tanı anında şikayet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karın ağrısı	34	43,6
Kilo kaybı	4	5,1
Halsizlik	12	15,4
Bulantı-kusma	6	7,7
Gastrointestinal kanama	12	15,4
Karında şişlik	3	3,8
Şişkinlik hissi	5	6,4
Barsak alışkanlığında değişiklik	2	2,6

HCC li hastalarada tanı anında şikayet olarak ilk üç sırada; sırasıyla karın ağrısı (% 44,9), halsizlik (% 30,6), karında şişlik (% 10,2) idi (Tablo 8).

Tablo 8. HCC li hastalarda tanı anında şikayet

Tanı anında şikayet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karın ağrısı	22	44,9
Kilo kaybı	3	6,1
Halsizlik	15	30,6
Karında şişlik	5	10,2
Sarılık	1	2
Kaşıntı	1	2
Belirtilmemiş	2	4,1

Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarda tanı anında şikayet olarak ilk üç sırada; sırasıyla karın ağrısı (% 38,8), sarılık (% 28,8), kilo kaybı, bulantı-kusma (% 10,1) idi (Tablo 9).

Tablo 9. Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarda tanı anında şikayet

Tanı anında şikayet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karın ağrısı	54	38,8
Kilo kaybı	14	10,1
Halsizlik	10	7,2
Bulantı-kusma	14	10,1
Sarılık	40	28,8
Karında şişlik	2	1,4
Kaşıntı	4	2,9
Barsak alışkanlığında değişiklik	1	0,7

Özefagus kanserli hastalarda tanı anında şikayet olarak ilk üç sırada; sırasıyla yutma güçlüğü (% 51,4), kilo kaybı (% 25,7), halsizlik, bulantı-kusma (%11,4) idi (Tablo 10).

Tablo 10. Özefagus kanserli hastalarda tanı anında şikayet

Tanı anında şikayet	Sayı (n)	Yüzdesi (%)
Kilo kaybı	9	25,7
Halsizlik	4	11,4
Bulantı-kusma	4	11,4
Yutma güçlüğü	18	51,4

Pankreas kanserli hastalarda tanı anında şikayet olarak ilk üç sırada; sırasıyla karın ağrısı (% 44,3), kilo kaybı (% 17,4), sarılık (% 16,8) idi (Tablo 11).

Tablo 11. Pankreas kanserli hastalarda tanı anında şikayet

Tanı anında şikayet	Sayı (n)	Yüzdesi (%)
Karın ağrısı	74	44,3
Kilo kaybı	29	17,4
Halsizlik	11	6,6
Karında şişlik	4	2,4
Sarılık	28	16,8
Kaşıntı	2	1,2
Bulantı-kusma	10	6,0
Barsak alışkanlığında değişiklik	2	1,2
Belirtilmemiş	7	4,2

İnce barsak kanserli hastalarda tanı anında şikayet olarak ilk üç sırada; sırasıyla karın ağrısı (n=4), bulantı-kusma (n=4), kilo kaybı (n=3) idi

4.5. Tanı Yöntemi

Mide kanserli hastaların 264 tanesi preoperatif yapılan endoskopi ile, 4 tanesi ise cerrahi sonrası tanı almıştı. Kolorektal kanserli hastaların ise 380 tanesi preoperatif yapılan kolonoskopi ile 92 tanesi ise cerrahi sonrası tanı almıştı, 45 hastanın dosya bilgilerinden tanı yöntemine ait bilgi edinilemedi. Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastaların çoğuna (% 78,7) operasyon sonrası tanı konulmuştu (Tablo 12). Pankreas kanserli hastaların çoğunluğunda (% 49,5) ise primer veya metastatik lezyondan görüntüleme eşliğinde biopsi ile tanı konulmuştu (Tablo 13). HCC de de pankreas kanserine benzer şekilde (% 57,9) primer lezyondan görüntüleme eşliğinde biopsi ile tanı konulmuştu (Tablo 14). Özefagus kanserli hastaların 20 tanesinde endoskopi ile bir tanesinde ise özefagus grafisi ile tanı konmuştu. Bir hastanın ise dosyadaki bilgilerden tanı yöntemi anlaşılamadı. İnce barsak kanserlerinin 3 tanesinde endoskopi ile tanı konulmuştu, diğer 3 tanesi ise cerrahi sonrası tanı almıştı. GİST li hastaların çoğunluğu (n=41) cerrahi sonrası tanı almıştı, 5 hastada ise başka bir kanser nedeniyle opere edilirken eş zamanlı rastlantısal olarak GİST tanısı konuldu. Ayrıca 6 hasta endoskopi, 1 hasta

kolonoskopi ve 2 hastada endoskopik USG ile tanı konuldu. Kalan 4 hastada ise görüntüleme eşliğinde biopsi alınarak tanı konuldu.

Tablo 12. Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarda tanı yöntemi

Tanı yöntemi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Görüntüleme eşliğinde biopsi	12	12,8
Radyolojik yöntem ve klinik	6	6,4
Postoperatif	74	78,7
Endoskopik yöntem	2	2,1

Tablo 13. Pankreas kanserli hastalarda tanı yöntemi

Tanı yöntemi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Görüntüleme eşliğinde biopsi	53	49,5
Radyolojik yöntem ve klinik	12	11,2
Postoperatif	42	39,1

Tablo 14. HCC'li hastalarda tanı yöntemi

Tanı yöntemi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Görüntüleme eşliğinde biopsi	22	57,9
Radyolojik yöntem ve markır (AFP)	3	7,9
Postoperatif	13	34,2

4.6. Tümör lokalizasyonları

Kolorektal kanserlerin çoğunluğu rektosigmoid kökenliydi (n=311, % 60,2). Beşyüz onyediy kolorektal kanserli hastanın 16 tanesinde (% 3,1) kolorektal bölgenin başka bir veya birkaç bölgesinde senkron tümör mevcuttu, 3 tanesinde ise hastaların takipleri sırasında kolonun diğer farklı lokalizasyonlarında tümör saptandı. (Tablo 15).

Tablo 15. Kolorektal kanserli hastalarda kanser lokalizasyonu

Kanser lokalizasyonu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Rektum	154	29,8
Rektosigmoid bileşke	47	9,1
Sigmoid	110	21,3
Sol kolon	36	7,0
Splenik fleksura	6	6
Transvers kolon	13	1,2
Hepatik fleksura	8	1,5
Sağ kolon	70	13,5
Çekum	54	10,4
Sekron tümör	16	3,1
Lokalizasyonu belli değil	3	0,6

Mide kanserli hastaların çoğunluğu antrum (% 39,8) ve korpus (% 38,1) lokalizasyonundaydı (Tablo 16).

Tablo 16. Mide kanserli hastalarda kanser lokalizasyonu

Kanser lokalizasyonu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kardiya	43	14,6
Fundus	7	2,4
Korpus	112	38,1
Antrum	117	39,8
Tüm mide	9	3,1
Lokalizasyonu belli değil	6	2,0

GİST'li hastaların çoğunluğu mide (n=31, % 52,5) ve ince barsak (n=20, %33,9) yerleşimliydi (Tablo 17).

Tablo 17. GİST'li hastalarda primer tümör bölgesi

Kanser lokalizasyonu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Mide	31	52,5
İnce barsak	20	33,9
Kolon	1	1,7
Pankreas	1	1,7
Gastroözefagial bileşke	1	1,7
Ekstragastrointestinal	4	6,8
Hem mide hemde incebarsakta	1	1,7

Pankreas kanserli hastaların çoğunluğu pankreas başında (% 62,7), kalan kısmı ise gövde (% 21,2) ve kuyruk (% 13,6) yerleşimliydi (Tablo 18).

Tablo 18. Pankreas kanserli hastalarda kanser lokalizasyonu

Kanser lokalizasyonu	Sayı (n)	Yüzdesi (%)
Baş	74	62,7
Gövde	25	21,2
Kuyruk	16	13,6
Lokalizasyonu belli değil	3	2,5

Bilier sistem kanserlerinin % 55,3 ünü safra kesesi, % 44,7 sini safra yolları kanserleri oluşturuyordu. Safra yolları kanserlerinden extrahepatik lokalizasyon daha sık idi (Tablo 19).

Tablo 19. Safra kesesi ve yolları kanserli hastalarda kanser lokalizasyonu

Kanser lokalizasyonu	Sayı (n)	Yüzdesi (%)
Extrahepatik safra yolları	33	35,1
İntrahepatik safra yolları	9	9,6
Safra kesesi	52	55,3

Özefagus kanserli hastaların yarısından çoğunda alt özefagus (% 54,5), kalan kısmı ise sırasıyla üst özefagus (% 27,3) ve orta özefagus (% 18,2) yerleşimliydi (Tablo 20).

Tablo 20. Özefagus kanserli hastalarda kanser lokalizasyonu

Kanser lokalizasyonu	Sayı (n)	Yüzdesi (%)
Üst	6	27,3
Orta	4	18,2
Alt	12	54,5

İnce barsak kanserlerinden 3 tanesi duodenum, 1 tanesi jejunum, 1 tanesi duodenojejunal bileşkede lokalize olup 1 tanesinin ise lokalizasyonu belli değildi.

4.7. Histolojik Alt Tip ve Diferansiyasyon

Kolorektal kanserli hastaların 3 tanesi insitu karsinom, kalanı invaziv karsinom idi. İnvaziv karsinomlar içinde 509 tanesi (% 98,5) adenokarsinom, 2 tane

lenfoma, 1 er tanesi teratom, skuamöz hücreli karsinom ve nöroendokrin karsinom histolojisindeydi. Mide kanserli hastaların 244 tanesi (% 91) adenokarsinom, 4 tanesi nöroendokrin karsinom, 2 tanesi lenfoma, 17 tanesi ise malign epitalyal tümör olarak belirtilip histolojik tip tayini yapılamamıştı. Bir tanesinde ise dosyadaki bilgilerden histolojik tipi anlaşılamadı. Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastaların 86 tanesi (% 91,5) adenokarsinom, 1 er tanesi karsinoid tümör ve adenoskuamöz karsinom histolojisindeydi. Altı tanesinde ise dosyadaki bilgilerden histolojik tipi anlaşılamadı. Özefagus kanserlerinden 11 tanesi (% 50) skuamöz hücreli karsinom, 9 tanesi (% 40) adenokarsinom, 1 er tanesi mixt ve indifferansiye karsinom histolojisindeydi. İnce barsak kanserli hastaların 4 tanesi adenokarsinom histolojisinde, 2 tanesi ise malign epitalyal tümör olarak belirtilip histolojik tip tayini yapılamamıştı. Pankreas kanserli hastaların 90 tanesi (% 84,1) adenokarsinom, 3 tanesi papiller tümör, birer tanesi ise malign insulinoma, nöroendokrin karsinom ve indifferansiye karsinom histolojisindeydi. Onbir tanesinde ise dosyadaki bilgilerden histolojik tipi anlaşılamadı.

Mide ve özefagus kanserlerinde kötü diferansiye olanların sayısı; iyi ve orta diferansiye kanserlerden daha fazlaydı. HCC, safra kesesi ve safra yolları kanserlerinde ise iyi diferansiye kanserler çoğunlukta idi (Tablo 21).

Tablo 21. Gastrointestinal kanserli hastalarda diferansiyasyon

grade Kanser tipi	İyi diferansiye (%)	Orta diferansiye (%)	Kötü diferansiye (%)	Bilinmiyor (%)
Kolorektal	34,2	38,7	12,8	14,3
Mide	11,2	20,1	32,1	36,6
Pankreas	6,5	6,5	3,7	83,2
Safra kesesi ve yolları	22,3	16	18,1	43,6
HCC	23,7	10,5	7,9	57,9
Özefagus	4,5	13,6	18,2	63,6

4.8. Evre

Hastalarımızın çoğunluğu genelde ileri evrede tanı almıştı. Tanı anında özefagus (% 45,5) ve kolorektal kanserlerin çoğu (% 34) evre 3 dü. Mide, pankreas,

HCC, safra kesesi ve yolları kanserleri ise tanı anında daha çok evre 4 dđ. Özefagus kanserlerinde tanı anında evre 1 olan hasta yoktu. Pankreas kanserinde ise tanı anında evre 1 olan hasta sayısı (% 1,9) çok azdı (Tablo 22). GİST li hastalarda ise % 66,1 tanesi lokalize, % 32,2 si metastatik ve 1 tanesinde ise dosya bilgilerinden lokalize veya metastatik olup olmadığı anlaşılamadı.

Tablo 22. Gastrointestinal kanserli hastaların tanı anındaki evreleri

Evre \ Kanser tipi	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	Bilinmiyor (%)
Kolorektal	10,8	28,4	34,0	25,0	1,7
Mide	6,0	9,7	35,8	42,9	5,6
Pankreas	1,9	14,0	25,2	57,0	1,9
Safra kesesi ve yolları	8,5	22,3	28,7	40,4	0
HCC	15,8	18,4	23,7	34,2	7,9
Özefagus	0	9,1	45,5	18,2	27,3
İnce barsak	0	16,6	33,3	33,3	16,6

Uzak organ metastazı ile prezente olan GİS kanserlerinin metastaz yerleri incelendiğinde: Sıklık sırasına göre kolorektal kanserlerde karaciğer (% 58,6), periton (% 18,5), 3. sırada ise akciğerdi (%15,3). Pankreas kanserlerinde karaciğer (% 65), akciğer (% 16,3), 3. sırada ise peritondur (% 15). Mide kanserlerinde karaciğer (% 42), periton (% 29,3), 3. sırada ise akciğerdi (% 9,3). Safra kesesi ve safra yolları kanserlerinde karaciğer (% 64,6), periton (% 20,8), 3. sırada ise akciğerdi (% 12,5). Özefagus kanserli hastalarda 2 tanesinde karaciğer, 1 tanesinde ise akciğer ve 1 tanesinde ise hem karaciğer hemde akciğer metastazı mevcuttu. İnce barsak kanserli hastaların 1 tanesinde karaciğer, 1 tanesinde ise akciğer metastazı mevcuttu.

4.9. Tanı Anında Aldığı Tedavi

Mide, kolorektal, ince barsak ve GİST li hastalarımızda tanı anında sıklıkla operasyon (radikal veya palyatif) öyküsü vardı. Pankreas, HCC, özefagus, safra kesesi ve safra yolları kanserlerinde ise operasyon yapılan hasta sayısı daha azdı. Kolorektal kanserlerinin çoğunda (% 93) operasyon yapılmıştı. Bunun tersine

pankreas kanserli hastalarımızda ve özefagus kanserli hastalarımızda operasyon yapılan hasta sayısı çok azdı (Tablo 23).

Tablo 23. Gastrointestinal kanserli hastalarda operasyon varlığı

Operasyon \ Kanser tipi	Var (n / %)	Yok (n / %)	Bilinmiyor (n / %)
Kolorektal	481 (% 93)	36 (% 7)	0
Mide	177 (% 66)	91 (% 34)	0
Pankreas	26 (% 24,3)	79 (% 73,8)	2 (% 1,9)
Safra kesesi ve yolları	61 (% 64,9)	33 (% 35,1)	0
GİST	49 (% 83,1)	10 (% 16,9)	0
HCC	13 (% 34,2)	25 (% 65,8)	0
Özefagus	6 (% 27,3)	16 (% 72,7)	0
İnce barsak	4 (% 66,6)	2 (% 33,3)	0

Kolorektal kanserli hastaların 99 tanesinde palyatif operasyon, 382 tanesinde radikal operasyon (113 tanesinde LAR, 96 tanesinde sağ hemikolektomi, 58 tanesinde sigmoid rezeksiyon) uygulanmıştı. Mide kanserli hastaların 37 (%13,8) tanesinde palyatif operasyon, 140 tanesinde radikal operasyon (72 tanesi subtotal gastrektomi, 68 tanesi total gastrektomi) yapılmıştı. HCC li opere edilen 13 hastadan 1 tanesinde karaciğer transplantasyonu, 12 tanesinde ise cerrahi rezeksiyon uygulanmıştı. Safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarda 17 tanesinde palyatif operasyon, 42 tanesinde ise radikal operasyon (26 tanesinde kolesistektomi, 17 tanesinde whipple ve 1 tanesinde ise koledok eksizyonu) uygulanmıştı. İnce barsak kanserli hastalarda 1 tanesinde whipple, diğer 3 tanesinde ise segmenter ince barsak rezeksiyonu uygulanmıştı. Özefagus kanserli opere edilen hastaların hepsine segmenter özefajektomi uygulanmıştı. Pankreas kanserli hastalarda 6 tanesinde palyatif operasyon, 20 tanesinde radikal operasyon (17 tanesinde whipple ve 3 tanesinde parsiyel pankreatektomi) uygulanmıştı.

Mide, kolorektal, ince barsak ve pankreas kanserli hastalarımızın çoğu tanı anında kemoterapi almıştı. HCC, özefagus, GİST, safra kesesi ve safra yolları kanserli hastalarımızda ise KT alan hasta sayısı daha azdı (Tablo 24). İnce barsak kanserli hastaların 4 tanesi KT almış, diğer 2 tanesi ise KT almamıştı.

Tablo 24. Gastrointestinal kanserli hastalarımızda KT verilme oranları

Kanser tipi \ Kemoterapi	Kemoterapi		
	Var (%)	Yok (%)	Bilinmiyor (%)
Kolorektal	64,4	33,1	2,5
Mide	60,8	35,8	3,4
Pankreas	55,1	40,2	4,7
Safra kesesi ve yolları	22,3	76,6	1,1
GİST	33,9	66,1	0
HCC	28,9	71,1	0
Özefagus	36,4	63,6	0

GİS kanserli hastalarımızın çok az kısmına tanı anında RT uygulanmıştı. Alt gruplara bakıldığında mide kanserinde RT uygulanan hasta sayısı (% 69), uygulanmayanlardan daha fazla idi (Tablo 25). Kolorektal kanserli hastalardan RT uygulananların çoğunluğu rektum kanseriydi. HCC li hastaların % 7,9 una ablatif tedavi yapılmıştı.

Tablo 25. Gastrointestinal kanserli hastalarımızda RT alma oranları

Kanser tipi \ Radyoterapi	Radyoterapi		
	Var (%)	Vok (%)	Bilinmiyor (%)
Kolorektal	19,7	74,5	5,8
Mide	69,0	24,3	6,7
Pankreas	12,1	82,2	5,6
Safra kesesi ve yolları	5,3	92,6	2,1
Özefagus	31,8	59,1	9,1

5. TARTIŞMA

Kanser; kalp hastalıklarından sonra en sık ölüm sebebinin oluşturmaktadır. GİS kanserleri ise kanser nedeniyle ölümlerin ilk üç sırası içerisinde yer almaktadır. GİS kanserleri erkeklerde akciğerden sonra 2. sırada, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır (4). GİS kanserlerinin insidansı belirgin şekilde çeşitlilik gösterir. Birleşmiş Milletler, Avrupa, Avustralya ve Japonya’da kolorektal kanser en yüksek sıklığı gösterirken, Asya ve Afrika’da mide ve karaciğer kanseri sıklığı daha fazladır. Dünya geneline bakılacak olursa kolorektal kanserler tüm gastrointestinal kanserler arasında görülme sıklığı olarak ilk sıradadır (% 60) (7, 8). Tüm GİS kanserlerinin yaklaşık olarak % 10’unu oluşturduğu bildirilen mide kanseri 2. sıklıkta bulunmaktadır (8, 9). Pankreas kanserleri Türkiye’de GİS kanserlerinin % 10 unu oluşturmakta ve GİS kanserlerinde kolon ve mide kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır (43). Özefagus kanserinin görülme sıklığı ise tüm dünyada değişkenlik göstermektedir (85-500/100.000) (10). GİS kanserlerinin % 5’ini özefagus kanserleri oluşturur (12). Safra kesesi kanserleri ABD’de tüm gastrointestinal sistem kanserleri içinde 5. sırada izlenirler, yıllık insidansı 1.2 / 100000’ dir (61). İnce barsak kanserleri GİS kanserlerinin % 1’i olarak hesaplanmıştır ve insidansı 100.000’de 0,5’dir (28). GİST’lerin toplumdaki sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte her yıl, milyon nüfus başına ortalama 10 kişide hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tanı yöntemindeki değişikliklerin önemi ile birlikte sıklığının arttığı öne sürülmektedir (79). Bizim çalışmamızda da literatürlerle benzer şekilde kolorektal kanserler % 46,5 görülme sıklığı ile 1. sırada, mide kanserleri (% 24,1) 2. sırada, pankreas kanserleri (% 9,6) 3. sırada, safra kesesi ve safra yolları kanserleri (% 8,5) 4. sırada, GİST (% 5,3) 5. sırada, HCC (% 3,4) 6. sırada, özefagus kanserleri (% 2) 7. sırada ve ince barsak kanserleri (% 0,5) ile 8. sırada görülmekteydi. Yaptığımız çalışmada GİST, safra kesesi ve safra yolları kanserlerinin dünya geneline göre, sıklık sırasına göre daha ön planda olduğunu görmekteyiz. Özefagus kanserleri dünyada görülme sıklığına göre ünitemizde biraz daha az görülmüştür. Bu durum özefagus kanserinin tedavisinde önemli yer tutan radyoterapinin uzun yıllar merkezimizde olmamasından veya tanı sonrası hastaların beslenme problemleri nedeniyle medikal onkoloji polikliniğimize başvurmadan ex

olmaları sebebiyle olabilir. Yılmaz ve arkadaşlarının Eskişehir Osmangazi üniversitesinde 1987-2001 yılları arasında genel cerrahide ameliyat edilip gastrointestinal tümör tanısı almış hastaları incelediğinde 1165 hastadan bizim çalışmamıza benzer olarak; kolorektal kanserler % 42,4 görülme sıklığı ile 1. sırada, mide kanserleri (% 27,9) 2. sırada, pankreas kanserleri (% 12,3) 3. sırada, safra kesesi ve safra yolları kanserleri (% 6,8) 4. sırada görülmüştür (87).

Özefagus skuamöz hücreli karsinom 1960 larda sıklıkla rastlanılan histoloji iken (% 90) (88, 89), son yıllarda obezite ve baret özefagusun artmasıyla özefagus adenokarsinomunda dramatik bir yükselme olup, skuamöz hücreli karsinomdan daha fazla rastlandığı gösterilmiştir. Özellikle son 30 yılda özefageal kanserlerin daha çok alt 1/3'de gözlendiği belirtilmiştir (90, 91). Çalışmamızda özefagus kanserleri literatürlerle benzer olarak % 54,5 alt 1/3 bölgede, % 27,3 üst 1/3 bölgede ve % 18,2 orta 1/3 lokalizasyondaydı. Çalışmadaki özefagus kanserli hastalarımızın % 50 si skuamöz hücreli karsinom ve % 40,9 u adenokarsinom histolojisindeydi. Özofagus kanseri ülkemizde en sık Doğu Anadolu Bölgesi'nde görülmektedir. Erzurum ve çevresinde insidansı 8,9/100.000 bulunmuştur (92). Aynı bölgede yapılan endoskopik incelemelerde, özofagus kanseri sıklığı ise % 5,7 bulunmuştur (93). Bu oranlar Malatya'da % 0,19 oranında bulunmuştur (94). Literatür ile benzer olarak bizim çalışmamızda özefagus kanserleri GİS kanserleri içinde % 2 oranında görülmüştür. Tütün kullanımı ve alkol tüketimi özofagus kanseri için temel risk faktörleridir (95). Bizim çalışmamızda da sigara içenlerin oranı içmeyenlerden fazlaydı. Özofagus kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2-4 kat daha fazla görülmektedir (96). Bizim çalışmamızda da benzer olarak erkekler 2,66 kat daha fazlaydılar. Özefagus kanseri genelde 6-7. dekatta görülür (97). Çalışmamızda ortalama yaş 64,86 idi. Özefagus kanserinde başvuru semptomu yutma güçlüğü, kilo kaybı, istahsızlık ve bazen de ağrı veya hematemezdır (13). Çalışmamızda hastalar daha çok yutma güçlüğü ve kilo kaybı ile başvurmuştu.

Tüm GİS kanserlerinin yaklaşık % 10'unu oluşturduğu bildirilen mide kanseri 2. sıklıkda bulunmaktadır (8, 9). Çalışmamızda mide kanserleri % 24,1 ile 2. sıradaydı. Kadın/erkek oranı mide kanserli hastalarımızda 2,19 du; bu oran literatürde belirtilen sıklıkla uyumluydu (98). Mide kanseri insidansı yaş ile artış göstermektedir. Ortalama yaş 60 civarındadır (99). Bizim çalışmamızdada ortalama

yaş 62,1 di. Mide kanseri başvuru semptomları dispepsi, epigastrik ağrı, iştahsızlık ve bulantıdır (100). Bizim çalışmamızda da ilk 3 sıradaki başvuru semptomu karın ağrısı (% 45,5), kilo kaybı (% 18,6) ve bulantı kusma (% 13,4) dü. Hastalar çoğunlukla ileri hastalık evrelerinde tanı konulduğu için sağkalım düşüktür (101). Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğu evre 3 (% 35,8) ve evre 4 (% 42,9) dü. Maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, çiftlik, kimyasal, lastik ve petrol sanayisi gibi bazı meslek ve iş kollarında poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponentleri gibi karsinojenlere maruz kalındığından mide kanser insidansı yüksektir (102). Bizim çalışmamızda da meslek olarak; ev hanımlarından sonra çiftçi (% 22,4) ve işçiler (% 14,6) geliyordu. Sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisini inceleyen bir meta analizde 1997 ile 2006 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar değerlendirilmiş ve sigara kullanımı ile mide kanseri ilişkisinin % 95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (103). Yapılan 40 çalışmanın meta-analizinde sigara kullanımı erkeklerde gastrik kanser riskini yaklaşık olarak 1,5 ile 1,6 kat artırdığı tahmin edilmektedir (104). Bizim çalışmamızda da sigara içenlerin oranı içmeyenlerden fazlaydı. HP infeksiyonu, intestinal tip kronik gastritler ve kanser süphesi arasında bir ilişki olabileceği iddia edilmektedir. Mide kanserli hastalarda artan *HP* infeksiyonu rapor edilmektedir (23). Çalışmamızda tanıda yapılan endoskopilerden sadece 28 hastada HP bakılmıştı. HP bakılan 28 hastanın 18 tanesinde pozitifdi. Mide kanserleri mide içerisinde her yerde görülebilir. Ancak en sık görüldüğü yer bütün serilerde antrum ve pilor bölgesidir. Yap ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada tümörlerin % 69'unun antrum ve pilorda, % 13'ünün mide gövdesinde, % 18'inin ise fundus ve kardiada lokalize olduğunu belirtmiştir (105). Yine Heberer yapmış olduğu bir çalışmada tümörlerin % 40,3'ünün antrumda % 38,3'ünün corpus ve fundusta, % 21,4'ünün ise gastroözofageal bileşke olduğunu bulmuştur (106). Çalışmamızda literatürlerle benzer olarak tümör daha çok antrum (% 39,8), daha sonra korpus (% 38,1), %17 oranda da fundus ve kardiada lokalize olmuştu. Adenokanserler midede görülen en yaygın histolojik tiptir (% 95), bunu % 4 ile lenfoma ve % 1 ile leiomyosarkom izlemektedir (107). Bizim çalışmamızda da benzer olarak adenokarsinom (% 91) fazlaydı, ancak lenfoma % 0,7 (2 hasta) oranında bulundu. Çalışmamızda lenfomanın az oranda çıkması lenfoma hastalarının daha çok Hematoloji polikliniğine başvurmaları ile açıklanabilir. Valen ve

arkadaşlarının mide kanserlerinde yaptığı çalışmada yapılan cerrahi işlemlerde total gastrektomi (% 31), distal rezeksiyon (% 21), subtotal gastrektomi ise (% 13) olarak bildirilmektedir. % 12 olguda operasyon yapılmamış, % 20 olguya ise palyatif işlemler (gastrojejunostomi, gastrostomi, eksploratif laparotomi) uygulanmıştır (108). Benzer olarak bizim çalışmamızda % 34 olguya operasyon yapılmamış, %13,8 olguya palyatif operasyon yapılmış, % 25,4 olguya total gastrektomi ve % 26,9 olguya ise subtotal gastrektomi yapılmıştı.

İnce barsak kanserleri tüm intestinal malignitelerin yaklaşık % 1'i olarak bildirilmektedir ve insidansı 100.000'de 0,5'dir. Görülme sıklıklarına göre adenokarsinomalar, karsinoidler, lenfomalar ve leiomyosarkomlar azalan oranda sıralanmaktadır (28). Bizim çalışmamızda da ince barsak kanserleri literatürler ile benzer şekilde % 0.5 oranında bulundu. Bütün hastalarımızın histolojisi adenokarsinomdu. İnce barsak kanserinin ortalama görülme yaşı 65 dir (109). Çalışmamızda ortalama yaş 59,5 di. İnce barsak kanserinde başvuru semptomu karın ağrısı (% 43), bulantı-kusma (% 16), anemi (% 15) ve kanama (% 7) dir (110). Bizde de literatürler ile benzer olarak hastalar daha çok karın ağrısı ve bulantı-kusma ile başvurmuştu.

Kolorektal kanserler, erkeklerde akciğer ve prostat, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserinden sonra en sık görülen kanserlerdir (30). Tüm GİS malignansileri arasında % 60 görülme sıklığı ile birinci sırayı alırken (111, 112), bizim serimizde de kolorektal kanserler % 46.5 oranıyla birinci sırada görülmektedir. Tümör % 55-60 oranında rektosigmoid yerleşimli olup, %25 oranında inen kolonda, % 5 transvers kolonda, % 15 çıkan kolonda görülür. Kolorektal karsinomların % 3-6'sı multisentrik ve senkron olarak gelişebilir (113). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak % 60,2 si rektosigmoid kökenliydi. Kolorektal kanser görülme sıklığı 40 yaşından itibaren artar. ABD'de 1993-1995 yılları arasında yapılan bir taramada 40 yaş altındaki hastalarda kolorektal kanser görülme oranı % 0,05-0,06 iken aynı oran 40-60 yaş arası % 0,6-0,8 ve 60-80 yaş arasında % 3-4 olarak bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda kolorektal kanserlerin ortalama yaşı 63,4 dü. Kolorektal kanserler daha çok kanama, karın ağrısı ve anemi ile başvururlar (114). Bizim hastalarımızda literatürle benzer olarak tanı anında başvuru semptomu ilk 2 sırada kanama (% 32,7) ve karın ağrısı (% 32,4) geliyordu. Kolorektal kanserler çoğunlukla kolonoskopi ile

tanı alır (115). Literatür ile benzer olarak bizim hastalarımızın çoğunluğu kolonoskopi (% 73,5) ile tanı aldı. Kolorektal kanserlerin çoğunluğu adenokarsinomlarıdır (% 98) (32). Literatür ile benzer olarak bizim çalışmamızda da % 98,5 i adenokarsinom histolojisindeydi. Kolorektal kanserlerde histolojik olarak en sık orta ve iyi differansiye adenokarsinomlar görüldüğü bildirilmektedir (111, 116). Bizim çalışmamızda da hastaların çoğu (% 38,7) orta diferansiye ve iyi (%34,2) diferansiye idi.

Pankreas kanserleri Türkiye’de GİS kanserlerinin % 10 unu oluşturmakta ve GİS kanserlerinde mide ve kolon kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır (43). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak GİS kanserleri içinde % 9,6 ile 3. sırada saptanmıştır. Baysal ve arkadaşları kanserin görülme yaş ortalamasını 62 ± 10 ve cinsiyet bakımından da hafif bir erkek dominansı görmüşler (117). Bizim çalışmamızda da benzer olarak pankreas kanserli hastaların yaş ortalamaları 63,8 di ve kadın-erkek oranı 1 / 1,48 saptandı. Pankreas kanserli hastalar çoğunlukla karın ağrısı, kilo kaybı ve iştahsızlık ile başvururlar (118). Çalışmamızda hastalarda tanı anında ilk 3 sırada karın ağrısı (% 44,3), kilo kaybı (% 17,4) ve sarılık (% 16,8) semptomları vardı. Pankreas kanserlerinde tanı yöntemi çoğunlukla endoskopik görüntüleme eşliğinde biopsi, perkutan biopsi ve abdominal USG veya abdomen BT sonrası operasyondur (119, 120). Bizim hastalarımızda hastaların çoğunluğu (% 60,7) preoperatif yapılan tetkiklerle tanı aldı. Çalışmamızda olguların % 82,2’sinin ileri evrede (III-IV) oldukları görülmektedir. Bu oran Baysal ve arkadaşlarının çalışmasında % 85’tir (117). Pankreas kanseri daha çok pankreasın baş kısmında yerleşir (121). Pankreas kanserli hastalarımızın 74 tanesinde (% 62,7) hastalık pankreasın baş kısmına yerleşmişti. Yine literatur ile uyumlu olarak 25 tanesi (% 21,2) gövde kısmına, 16 tanesi (% 13,6) kuyruk kısmına yerleşmişti. Epidemiyolojik çalışmalarda en çok saptanan risk faktörleri yaş ve sigara içiciliğidir. Meyve, sebze vitamin C ve fibrilden zengin diyetin pankreas kanserinden koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (122). Çalışmamızda literatürlerden farklı olarak sigara içmeyenlerin sayısı içenlerden daha fazlaydı.

Safra yolları kanserleri GİS kanserlerinin % 2’sini oluşturur ve GİS kanserleri arasındaki sıklığı 10. sıradadır (123). Safra kesesi kanserleri ABD de 100000 de 1-2 oranında görülür (61). Bizim çalışmamızda da safra kesesi ve safra yolları kanserleri

birlikte % 8,5 oranında görülür. Tüm GİS kanserleri içinde 4. sırada yer almıştı. Safra kesesi ve safra yolları kanserlerinin görülme yaşı ortalama 65' dir (124, 125). Bizim hastalarımızın yaş ortalaması literatürlerle benzer olarak 63,34 saptandı. Safra kesesi kanserleri kadınlarda daha sık izlenmektedir. Kolanjiyelüler ve ampuller bölge kanserlerinde ise kadın ve erkek oranları eşittir (121, 126). Çalışmamızda kadınlarda 1,6 kat daha fazla görüldü. Safra kesesi kanserlerinin başvuru şikayeti safra kesesi hastalıklarının belirtilerine benzemektedir. Karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı-kusma, sarılık, sağ üst kadranda ele gelen kitle, hepatomegali, karında hassasiyet ve assit gibi belirtiler görülür (127). Safra yolları kanserlerinde en sık semptom sarılık, ağrı ve kilo kaybıdır. Kolestaz nedeni ile hastaların büyük bir kısmında kaşıntı vardır (123). Literatürle benzer olarak çalışmamızda bilier sistem kanserlerinde en sık semptom karın ağrısı (% 38,8) ve sarılığı (% 28,8). Safra kesesi kanserleri uygulanan kolesistektomiler esnasında tesadüfen tespit edilmektedir (125). Safra yolları kanserleri radyolojik görüntüleme sonrası veya endoskopik yöntemlerle yapılan biopsi ile tanı konur (128, 129). Bizim hastalarımızın çoğu operasyon sonrası tanı almıştı.

HCC, karaciğerin primer malign tümörlerinin % 85-90'ından sorumludur. HCC dünya genelinde erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda sekizinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir (68). Bizim çalışmamızda HCC tüm GİS kanserlerinin % 3,4 ünü kapsayıp, GİS kanserleri içinde 6. sıradadır. Dünya genelinde HCC erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup, erkek kadın oranı 2:1 ve 5:1 arasında değişmektedir. Erkeklerde kadınlara göre viral hepatitin, alkol ve sigara kullanımının daha sık olması, artmış vücut/kitle indeksi ve artmış demir depolarının bu farklılığa neden olduğu ileri sürülmüştür (130). Bizim çalışmamızda erkekler literatürlere benzer olarak 5.3 kat daha fazlaydılar. HCC için tanımlanmış major risk faktörleri; kronik HBV ve HCV enfeksiyonu, alkol ve aflatoksindir (69). Gelişmiş olan ülkelerde en sık HCC nedeni kronik HCV enfeksiyonu ve kronik alkol kullanımı, gelişmekte olan ülkelerde en sık HCC nedeni kronik HBV enfeksiyonudur. HBV enfeksiyonunun gelişmekte olan ülkelerde doğumda veya erken yaşta kazanılması, HCV enfeksiyonunun batı ülkelerinde erişkin yaşta kazanılması HCC görülme yaşındaki bu farklılığı açıklamamıza yardımcı olur (131). Çalışmamızda viral hepatitler tüm HCC li hastaların % 76,3

ünde etyolojide rol oynamıştı. Ayrıca viral hepatitlerden B hepatit, C ye göre 1,23 kat HCC etyolojisinde daha fazla rol almıştı. HCC nin ortalama görülme yaşı ABD, İngiltere ve Kanada gibi riskin düşük olduğu ülkelerde 75 yaş ve üzerindedir. HCC riski yüksek Asya toplumlarında (Örneğin Hong Kong, Shanghai) ilginç olarak yine 75 yaş ve üzerinde daha sık görülmektedir (68, 71). Bizim çalışmamızda HCC nin ortalama rastlanma yaşı 62 idi. HCC daha çok karın ağrısı, kilo kaybı ve abdomende ele gelen kitle ile başvururlar (132). Bizim hastalarımızda tanı anında başvuru semptomu ilk 2 sırada karın ağrısı (% 44,9) ve halsizlik (% 30,6) geliyordu. HCC li hastalar çoğunlukla görüntüleme eşliğinde biopsi ile tanı alır (133, 134). Literatür ile benzer olarak bizim hastalarımızın çoğunluğu görüntüleme eşliğinde biopsi (% 57,9) ile tanı aldı.

GİST'ler, gastrointestinal sistemin en sık karşılaşılan mezenkimal tümörleridir. Toplumdaki sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte her yıl, milyon nüfus başına ortalama 10 kişide hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir (79). Bizim çalışmamızda GİST ler tüm GİS kanserleri arasında 5. sırada yer alıyordu (% 5,3). Her yaşta görülse de gençlerde ve çocuklarda çok nadirdir. GİST'ler genellikle 40-80 yaşları arasında gözlenirken en sık 60'lı yaşlarda tespit edilirler (80). Çalışmamızda literatürle benzer olarak GİST lerin ortalama görülme yaşı 57,5 du. Gastrointestinal sistemin her yerinde olabilirler ama en sık mide (% 50) daha sonra da ince barsaklarda (% 25) görülürler. Kolorektal (% 10), omentum/mezenter (% 7), özofagus (% 5) ve nadiren gastrointestinal sistem ile bağlantısız olarak retroperitonda veya abdomende ortaya çıkabilirler (% 3) (81). Çalışmamızda yine literatürle benzer olarak en çok mide (% 52,5) ve daha sonra ince barsakta (% 33,9) lokalizeydi. GİST'ler genellikle asemptomatiktir ve başka bir sebep yüzünden yapılan cerrahi, radyoloji veya endoskopi esnasında tesadüfen tespit edilirler. Semptomatik olanlar yerleşim yerlerine göre ama GİST'e özgün olmayan şikâyetlere neden olurlar (karın ağrısı, gastrointestinal kanama, anemi, karında kitle, dispeptik yakınmalar, disfaji) (82, 83). Bizim serimizde ise başvuru semptomu olarak ilk 3 sırada; karın ağrısı (%43,6), halsizlik (% 15,4) ve gastrointestinal kanama (% 15,4) geliyordu. Hastalarımızın çoğunluğu (n=41, % 69) cerrahi sonrası tanı almıştı.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmanın sonundagastrointestinal sistem ile ilgili başvuru semptomları ve tanı yöntemleri göz önünde bulundurulduğunda; ileri

yaşlarda hastalarda karın ağrısı varlığı detaylı bir değerlendirmeyi gerektirir. Bu hastalarda endoskopik değerlendirmeler tanısal anlamda daha değerli bilgiler verebilir. Gastrointestinal kanserlerde çoğunlukla tanının ileri evrelerde konulduğu düşünüldüğün de erken tanı ve tarama testlerinin yaygınlaştırılması gereği ortaya çıkmaktadır. Mevcut çalışmaların giderek yaygınlaşması daha sağlıklı verilerin ortaya konmasına ve hastalarda erken dönemlerde etkin tedaviler ile sağkalım olanaklarının artmasına neden olacaktır.

ÖZET

SDÜ Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Ünitesine Başvuran Gastrointestinal Kanserli Hastaların Demografik Verileri

Gastrointestinal sistem kanserleri kanser ölümlerinin ilk üç sırası içerisinde yer almaktadır. Çalışmanın amacı Isparta bölgesindeki gastrointestinal kanserli hastaların demografik bilgilerini tanımlamaktır.

Çalışmamızda 1111 gastrointestinal kanserli hastanın demografik verilerini inceledik. Hastaların 667 si (% 60) erkek, 444 ü (% 40) bayan idi. Ortalama yaş, 62,75 idi. En sık 60-80 yaş aralığında tanı konmuştu. En sık görülen kanser % 46,5 ile kolorektal kanserdi. İkinci sırada % 24,1 ile mide kanseri geliyordu. Üçüncü sırada ise % 9,6 ile pankreas kanseri geliyordu. Dördüncü sırada % 8,5 ile safra kesesi ve safra yolları kanserleri geliyordu. Daha sonra sırasıyla HCC, GİST, özefagus ve ince barsak kanseri geliyordu. Kadın - erkek oranında kolorektal, mide, pankreas, GİST, HCC ve özefagus kanserlerinde erkek egemenliği vardı. HCC, mide ve özefagus kanserli hastalarda sigara içenlerin sayısı; içmeyenlerden fazlaydı. Özefagus kanseri dışındaki tüm kanserlerde tanı anında sıklıkla rastlanılan semptom karın ağrısı idi. Tanı yöntemi olarak en sık endoskopik tetkiklerden faydalanılmıştı. Kolorektal kanserlerin çoğunluğu rektosigmoid kökenliydi (% 60,2). Mide kanserli hastaların çoğunluğu korpus (% 38,1) ve antrum (% 39,8) lokalizasyonundaydı. GİST li hastaların çoğunluğu mide (% 52,5) ve ince barsak (% 33,9) yerleşimli idi. Pankreas kanserli hastaların çoğunluğu pankreas başında (% 62,7) yerleşimli idi. Özefagus kanserli hastaların yarısından çoğunda alt özefagus (% 54,5) yerleşimli idi. Hastalarımız genelde ileri evrede tanı almıştı. Tanı anında özefagus ve kolorektal kanserlerin çoğu evre 3 dü. Mide, pankreas, HCC, safra kesesi ve safra yolları kanserleri ise tanı anında daha çok evre 4 dü. Histolojik alt tip ağırlıklı olarak adenokarsinom idi. Mide ve özefagus kanserinde de kötü diferansiye, HCC ve safra yolları kanserlerinde iyi diferansiye kanserler çoğunlukta idi. Tüm kanserlerin seyirinde en sık metastaz yeri olarak karaciğer geliyordu.

Anahtar kelimeler: Demografi, gastrointestinal, kolorektal, kanser, pankreas

ABSTRACT

Demographic Data of Patients with Gastrointestinal Cancer in Medical Oncology Unit of SDU Medical Faculty

Gastrointestinal system cancers are placed in the first three line of cancer deaths. The aim of this study is to define demographic data of gastrointestinal cancer patients that around the Isparta.

In our study we examined the demographic data of 1111 gastrointestinal cancer patients. 667 of patients were men (60 %) and 444 of patients were women (40 %). Average age was 62.75. The patients were diagnosed mostly between the ages of 60-80. The most common cancer is colorectal cancer with 46,5 %, second most seen is gastric cancer with 24,1 %, third most seen is pancreatic cancer with 9,6 %, finally, fourth most seen is gallbladder and biliary tract cancer with 8,5 %. HCC, GIST, esophagus and small intestinal cancer follow them. Cancers of the colorectal, gastric, pancreas, GIST, HCC and esophagus are more seen in males than females. In patients with HCC, GIST and esophageal cancer, smokers are higher than non-smokers. At the time of the diagnosis, except from esophageal cancer, all cancers frequent symptom was stomach pain. Endoscopic examination was the most frequently used method of diagnosis. The majority of colorectal cancers were mostly rectosigmoid in origin (60,2 %). The majority of gastric cancer were mostly corpus (38,1 %) and antrum (39,8 %) in origin. The majority of GIST were originated from the stomach (52,5 %) and small intestine (33,9 %). The majority of pancreatic cancer was mostly in the head of pancreas (62,7 %). More than half of the esophageal cancer was in the lower esophagus (% 54,5). Our patients had been diagnosed generally at advanced stage. At the time of the diagnosis the majority of patients with esophageal cancer and colorectal cancer were stage three when gastric cancer, pancreatic cancer, HCC, gallbladder and biliary tract cancer were stage four. Histological subtype was mainly adenocarcinoma. Stomach and esophageal cancer was mainly poorly differentiated, HCC and biliary tract cancers were mostly well-differentiated. Most frequent metastatic place of all cancers was liver.

Keyword: Demography, gastrointestinal, colorectal, cancer, pancreas

KAYNAKLAR

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70. Epub 2000/01/27.
2. Bae AE, Brown SJ. Etiology of cancer: cancer genetics. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Williams, 2001: 207-217.
3. Doğan AL, Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004; 35:34-42.
4. Daly JM, Berattgnolli M, DeCosse JJ, Morton DL. Oncology In: Schwarts SI, ed. *Principles of Surgery*. International ED. New York: Mc Graw Hill Company 1999, pp:297-301.
5. Human cancer genetics (2nd end), Shirley V Hodgson and Eamonn R Maher, Cambridge University press 1999; 60-80.
6. Blot WJ. The epidemiology of cancer. In: Wyngaarden, Smith, Bennett, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company 1992; 1:1027-32.
7. Steele GD, Mayer RJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In Zuidema GD ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Philadelphia WB Saunders Company, 1996 (4): 124-139.
8. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Etiology, Epidemiology and potential prevention of the gastrointestinal cancer. In. Wanebo HJ ed. *Surgery for Gastrointestinal Cancer*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, pp:3-22.
9. Hanks J, Jones RS, Minasi JS. Tumors of the stomach and the duodenum. In. Zuidema GD ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Philadelphia: WB Saunders Company 1996(2), pp: 88-96.
10. Lee RB, Miller JJ. Esophagectomy for cancer. *Surg Clin North Am*. 1997;77(5):1169-96. Epub 1997/11/05.
11. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1994;44(1):7-26. Epub 1994/01/01.
12. Yong PC, Davis S: Incidence of cancer of the esophagus in the U.S by histologic type. *Cancer* 1998; 61: 612-618.
13. Patoloji (2.Baskı), Arthur S, Schneider MD, Philip A, Seanto MD, Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 227-239.
14. Krevsky B. Tumors of the esophagus. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Eds. *Bockus Gastroenterology Volume I*. 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders company, 1995: 534-557.
15. Peters JH, DeMeester TR. Esophagus and diaphragmatic hernia. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE Eds. *Schwartz's Principles of surgery*. 8th Ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2005: 835-931.
16. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(1):1-9. Epub 2003/02/19.
17. Demirer T, Icli F, Uzunalimoglu O, Kucuk O. Diet and stomach cancer incidence. A case-control study in Turkey. *Cancer*. 1990;65(10):2344-8. Epub 1990/05/15.

18. Kaaks R, Tuyns AJ, Haelterman M, Riboli E. Nutrient intake patterns and gastric cancer risk: a case-control study in Belgium. *Int J Cancer*. 1998;78(4):415-20. Epub 1998/10/31.
19. Davis GR. Neoplasm of the stomach. *Gastrointestinal Disease*. *Gastrointestinal Disease*. 5th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 763-782.
20. Townsend CM, Beauchamp RA, Evers BM, Mattox KL. *Textbook of Surgery*. 8th Ed., Newyork: WB Saunders Company, 2001: 855-864.
21. Lehtol J. Family study of gastric carcinoma. *Scand Z Gastroenteol* 1978; 13 (Suppl 50): 1-54.
22. Correa P, Shiao YH. Phenotypic and genotypic events in gasdtric concinogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 1941-1943.
23. Scott N, Lansdown M, Diament R et al. Helicobacter gastritis intestinal metoplasia in a gastric cancer family. *Lancet* 1990; 335: 8691-8728.
24. Kekki M S M, Varis K et al. Classification principles and genetics of chronix gastritis. *Scand Z Gastoenterol* 1987; 22 (Suppl 141): 1-128.
25. Elder JB. Carcinoma of the stomach. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Eds. *Bockus Gastroenterology Volume I*. 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders company, 1995: 859-874.
26. Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. *Int J Cancer*. 2002;101;560-566.
27. Hemminki K, Jiang Y. Familial and second gastric carcinomas. *Cancer*. 2002; 94 (4): 1157-1165.
28. Shirley V Hodgson and Eamonn R Maher, *Human cancer genetics* (2nd end), Cambridge University press 1999; 60-80.
29. De Pietri S, Sasstelli R, Roncucci L et al. Clinical and biological features of adenomatosis coli in northern Italy. *Scand Z Gastroenterol* 1995; 30: 771-779.
30. Correa P, Haenszel W. The epidemiology of large-bowel cancer. *Adv Cancer Res* 1978; 26: 1-141.
31. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer statistics, 1999*. CA: a cancer journal for clinicians. 1999;49(1):8-31, 1. Epub 1999/04/14.
32. Morson BC. Factors influencing the prognosis of early cancer of the rectum. *Proc R Soc Med*. 1966;59(7):607-8. Epub 1966/07/01.
33. Lanspa SJ, Lynch HT, Smyrk TC, Strayhorn P, Watson P, Lynch JF, et al. Colorectal adenomas in the Lynch syndromes. Results of a colonoscopy screening program. *Gastroenterology*. 1990;98(5 Pt 1):1117-22. Epub 1990/05/01.
34. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331(25):1669-74. Epub 1994/12/22.
35. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*. 1996;110(4):1020-7. Epub 1996/04/01.
36. Alabaz Ö. Editör. *Kolorektal Cerrahinin El Kitabı*. Adana:Nobel, 2004;428.
37. Willet WC. Goals for nutrition in the year 2000. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 331-352.

38. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med.* 1995;122(5):327-34. Epub 1995/03/01.
39. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1228-33. Epub 1990/11/01.
40. Rosen P, Fireman Z, Figer A, et al. Colorectal tumor screening in women with a past history of breast, uterine, or ovarian malignancies. *Cancer* 1986; 57: 1235-1239.
41. Kalble T, Tricker AR, Friedl P, Waldherr R, Hoang J, Staehler G, et al. Ureterosigmoidostomy: long-term results, risk of carcinoma and etiological factors for carcinogenesis. *The Journal of urology.* 1990;144(5):1110-4. Epub 1990/11/01.
42. Shelton AA, Wong WD. Colorectal cancer. In *Current Surgical Therapy*, Cameron SL (ed). St Louis, Mosby,1999;217-228.
43. Özkan H, Öztürk H. Pankreas kanserinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. *MNKlinik Bilimler&Doktor* 2000;6(1):39-43.
44. Karayalçın K. Pankreas kanseri. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2001;6(2):41-45.
45. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2008;58(2):71-96. Epub 2008/02/22.
46. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology.* 1999;117(6):1464-84. Epub 1999/12/02.
47. Shaib YH, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2006;24(1):87-94. Epub 2006/06/29.
48. Casciato DA. *Manual of clinical oncology.* USA, Lippincott Williams&Wilkins,2004, p:213-219.
49. Braunwald K, Hauser F, Jameson L. *Harison's principles of internal medicine.* USA, Mc Graw Hill,2004, p:537-539.
50. Özkan H. Pankreas Kanserinde son görüşler. *Klinik Bilimler & Doktor* 1999;5(5):598-606.
51. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Annals of surgery.* 2007;245(5):755-62. Epub 2007/04/26.
52. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002;2:10. Epub 2002/05/07.
53. Liu XF, Zhou XT, Zou SQ. An analysis of 680 cases of cholangiocarcinoma from 8 hospitals. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(4):585-8. Epub 2005/11/16.
54. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(10):1049-55. Epub 2002/08/31.
55. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2007;5(10):1221-8. Epub 2007/08/11.

56. Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *The British journal of surgery*. 2002;89(8):962-70. Epub 2002/08/03.
57. Mitacek EJ, Brunnemann KD, Hoffmann D, Limsila T, Suttajit M, Martin N, et al. Volatile nitrosamines and tobacco-specific nitrosamines in the smoke of Thai cigarettes: a risk factor for lung cancer and a suspected risk factor for liver cancer in Thailand. *Carcinogenesis*. 1999;20(1):133-7. Epub 1999/02/06.
58. Martin RC, Klimstra DS, Schwartz L, Yilmaz A, Blumgart LH, Jarnagin W. Hepatic intraductal oncocytic papillary carcinoma. *Cancer*. 2002;95(10):2180-7. Epub 2002/11/02.
59. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, Belghiti J, Franco D, Binot F, et al. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1763-73. Epub 2001/05/29.
60. Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):827-32. Epub 2006/11/17.
61. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):171-90. Epub 1995/01/01.
62. Kowalewski K, Todd EF. Carcinoma of the gallbladder induced in hamsters by insertion of cholesterol pellets and feeding dimethylnitrosamine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1971;136(2):482-6. Epub 1971/02/01.
63. Hemminki K, Li X. Familial liver and gall bladder cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Gut*. 2003;52(4):592-6. Epub 2003/03/13.
64. Broden G, Bengtsson L. Biliary carcinoma associated with methyl dopa therapy. *Acta Chir Scand Suppl*. 1980;500:7-12. Epub 1980/01/01.
65. Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology*. 1996;111(1):232-6. Epub 1996/07/01.
66. Wistuba, II, Sugio K, Hung J, Kishimoto Y, Virmani AK, Roa I, et al. Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder carcinoma in Chile. *Cancer Res*. 1995;55(12):2511-5. Epub 1995/06/15.
67. Imai M, Hoshi T, Ogawa K. K-ras codon 12 mutations in biliary tract tumors detected by polymerase chain reaction denaturing gradient gel electrophoresis. *Cancer*. 1994;73(11):2727-33. Epub 1994/06/01.
68. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:448-58.
69. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(1):3-23. Epub 2005/03/11.
70. Firozi A, El-Sarag HB, Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Carr BI ed, *Hepatocellular Carcinoma*, 2nd ed, Humana Press, Philadelphia 2010 p:1-26.
71. Dondog B, Lise M, Dondov O, Baldandorj B, Franceschi S. Hepatitis B and C virus infections in hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Mongolia. *Eur J Cancer Prev*. 2010;20(1):33-9. Epub 2010/12/18.

72. Evans AA, O'Connell AP, Pugh JC, Mason WS, Shen FM, Chen GC, et al. Geographic variation in viral load among hepatitis B carriers with differing risks of hepatocellular carcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 1998;7(7):559-65. Epub 1998/07/29.
73. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer.* 2001;94(2):290-6. Epub 2001/10/23.
74. Eser S, Olcayto E, Karakılınç H. ve ark. 2004-2006 yılları arası Türkiye kanser insidansı. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı.
75. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1259-69. Epub 1998/05/20.
76. Kalender ME, Sevinc A, Tutar E, et al. Effect of sunitinib on metastatic gastrointestinal stromal tumor in patients with neurofibromatosis type 1: a case report. *World J Gastroenterol* 2007;13:2629-32.
77. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003;90:1178-86.
78. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5 Suppl 2:S1-29; quiz S30. Epub 2007/08/23.
79. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rummele P, Gaumann A, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(1):113-20. Epub 2007/01/02.
80. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Annals of surgery.* 2006;244(2):176-84. Epub 2006/07/22.
81. Engin G, Asoglu O, Kapran Y, Mert G. A gastrointestinal stromal tumor with mesenteric and retroperitoneal invasion. *World J Surg Oncol.* 2007;5:121. Epub 2007/10/26.
82. Basoglu A, Kaya E, Celik B, Yildiz L. Giant gastrointestinal stromal tumor of the esophagus presenting with dyspnea. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1198-9. Epub 2006/05/09.
83. Bolukbasi H, Nazli O, Tansug T, Bozdog AD, Isgiidir AS, Yaman I, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): analysis of 20 cases. *Hepato-gastroenterology.* 2006;53(69):385-8. Epub 2006/06/27.
84. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control.* 2005;12(1):44-56. Epub 2005/01/26.
85. Demetri GD, Delaney T. NCCN: Sarcoma. *Cancer Control.* 2001;8(6 Suppl 2):94-101. Epub 2002/01/05.
86. Stephen BE, Carolyn CC, David RB, et al. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. 2010, pp:101-251.

87. Yılmaz S, Pehlivan T. gastrointestinal sistem tümörleri: retrospektif bir çalışma. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;26 (2):59-66
88. Spechler SJ. Barrett's esophagus. Semin Oncol 1994; 21:431.
89. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Hölscher AH. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. Cancer 2001; 92:549.
90. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2010;19(6):1468-70. Epub 2010/05/27.
91. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA: a cancer journal for clinicians. 2013;63(1):11-30. Epub 2013/01/22.
92. Memik F, Gulden M, Nak SG. The etiological role of diet, smoking, and drinking habits of patients with esophageal carcinoma in Turkey. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 1992;11(4):197-200. Epub 1992/07/01.
93. Uzun İ H, Yılmaz A, Selek M, Yüksel İ: Erzurum ve çevresine ait üst gastrointestinal endoskopi sonuçları. Atatürk Üniv Tıp Bülteni 1988; 20: 389-95.
94. Demir A, Yıldız C, Çeliker H, Çelebi H, Karaoğlu A: Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde yapılan 6775 üst GİS endoskopisinin retrospektif değerlendirilmesi. XII. Ulusal Gastroenterol Kong 1995; 391(Abstract).
95. Sidransky D. Cancer of the head and neck. In: DeVita VT. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2005; 653-662.
96. Moses FM: Squamous cell carcinoma of the esophagus, natural history, incidence, etiology and complications. Gastroenterol Clin North Am 1991; 20: 703.
97. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(2):142-6. Epub 2005/01/20.
98. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. Eur J Cancer. 2008;44(16):2397-403. Epub 2008/08/30.
99. Eckardt VF, Giessler W, Kanzler G, Remmele W, Bernhard G. Clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. A case-control study. Gastroenterology. 1990;98(3):708-14. Epub 1990/03/01.
100. Craanen ME, Dekker W, Ferwerda J, Blok P, Tytgat GN. Early gastric cancer: a clinicopathologic study. Journal of clinical gastroenterology. 1991;13(3):274-83. Epub 1991/06/01.
101. Plummer M, Franceschi S, Munoz N. Epidemiology of gastric cancer. IARC Sci Publ. 2004(157):311-26. Epub 2004/04/02.
102. Allum WH, Powell DJ, McConkey CC, Fielding JW. Gastric cancer: a 25-year review. The British journal of surgery. 1989;76(6):535-40. Epub 1989/06/01.
103. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. Tumori. 2009;95(1):13-22. Epub 2009/04/16.
104. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. Int J Cancer. 1997;72(4):565-73. Epub 1997/08/07.

105. Yap P, Pantangco E, Yap A, Yap R. Surgical management of gastric carcinoma. Follow-up results in 465 consecutive cases. *American journal of surgery.* 1982;143(3):284-7. Epub 1982/03/01.
106. Heberer G, Teichmann RK, Kramling HJ, Gunther B. Results of gastric resection for carcinoma of the stomach: the European experience. *World journal of surgery.* 1988;12(3):374-81. Epub 1988/06/01.
107. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World journal of surgery.* 1987;11(4):418-25. Epub 1987/08/01.
108. Valen B, Viste A, Haugstvedt T, Eide GE, Soreide O. Treatment of stomach cancer, a national experience. *The British journal of surgery.* 1988;75(7):708-12. Epub 1988/07/01.
109. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, Sullivan P, Kozol RA, Dudrick SJ, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg.* 2007;142(3):229-35. Epub 2007/03/21.
110. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *American journal of surgery.* 2010;199(6):797-803. Epub 2010/07/09.
111. Steele GD, Mayer RJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In Zuidema GD ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract.* Philadelphia WB Saunders Company, 1996 (4): 124-139.
112. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Etiology. Epidemiology and potential prevention of the gastrointestinal cancer. In. Wanebo HJ ed. *Surgery for Gastrointestinal Cancer.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, pp:3-22.
113. Topuz E, Aykan F.N. Sindirimi Sistemi Kanserleri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1998; 373-475.
114. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *Southern medical journal.* 1991;84(5):575-8. Epub 1991/05/01.
115. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2008;299(9):1027-35. Epub 2008/03/06.
116. Tan A, Yakut M, Kaymakçioğlu M, Bülbül M, Çetiner S, Şen D. Kolorektal karsinomalarda cerrahi tedavi sonuçları. *Ulusal Cerrahi Dergisi.* 1998;14(1): 27-32.
117. Stephen BE, David RB, Carolyn CC, et al. *The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM.* 2010, pp:101-251.
118. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico.* 2005;7(5):189-97. Epub 2005/06/18.
119. Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. *Endoscopy.* 1993;25(1):58-68. Epub 1993/01/01.

120. Tanaka S, Kitamra T, Yamamoto K, Fujikawa S, Imaoka T, Nishikawa S, et al. Evaluation of routine sonography for early detection of pancreatic cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 1996;26(6):422-7. Epub 1996/12/01.
121. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(2):74-108. Epub 2005/03/12.
122. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(3):765-76. Epub 2009/03/05.
123. Pohl HR, Chou CH, Ruiz P, Holler JS. Chemical risk assessment and uncertainty associated with extrapolation across exposure duration. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*. 2010;57(1):18-23. Epub 2009/12/01.
124. Pohl H, Krebs T, Morgner H. Orientation of 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine at the surface of formamide and hydroxypropionitrile. *Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids*. 2010;26(4):2473-6. Epub 2009/11/20.
125. Ünlü Y, Alimoğlu O, Uğurluoğlu C, Behzatoğlu K, Demiroğlu Z. Safra kesesi skuamöz hücreli karsinomu. *Genel Tıp Dergisi* 03;13:127-129.
126. Wallace MB, Meining A, Canto MI, Fockens P, Miehke S, Roesch T, et al. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(5):548-52. Epub 2009/12/17.
127. Dursun N, Gucin Z, Bahadır B, Bozkurt ER. Kolesistektomili hastalarda rastlantısal adenokarsinom: (696 kronik kolesistit olgusunda saptanan 2 rastlantısal karsinom). *İstanbul Tıp Dergisi* 2004;1: 40-42.
128. Hayes DH, Bolton JS, Willis GW, Bowen JC. Carcinoma of the ampulla of Vater. *Annals of surgery*. 1987;206(5):572-7. Epub 1987/11/01.
129. Walta DC, Fausel CS, Brant B. Endoscopic biliary stents and obstructive jaundice. *American journal of surgery*. 1987;153(5):444-7. Epub 1987/05/01.
130. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2010;42 Suppl 3:S206-14. Epub 2010/06/25.
131. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(8):448-58. Epub 2010/07/16.
132. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *British medical journal*. 1971;4(5784):408-11. Epub 1971/11/13.
133. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, Collins BT, Ponder TB, Bieneman BK, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(3):361-8. Epub 2006/03/11.
134. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. Journal of hepatology*. 2001;35(3):421-30. Epub 2001/10/11.