

GASTROINTESTINAL SİSTEM KANSERLERİ

ÖZEFAGUS KANSERİ

Epidemiyoloji :

Ülkemizde sık görülmeyen özofagus kanseri, Çin , Singapur ve Porto-Riko'da endemiktir. Sıklıkla ileri yaşda görülür (medyan yaş: 55-65'dir).

Risk faktörleri :

- 1- Ailesel sendrom: Tilozis palmaris et plantaris (otozomal dominant, avuç içi ile tabanda hiperkeratoz ve özofagusda papillomlar var, kanser riski% 40-70),
- 2- Akalazya (en sık orta 1/3'de lokalize , risk % 2-7),
- 3- Özofagus vepleri,
- 4- Barrett özofagusu (özofagus alt ucunda kronik inflamasyona bağlı olabilen silendirik epitel proliferasyonudur, adeno karsinom riski vardır),
- 5- Plummer- Vinson sendromu (sideroblastik anemi, atrofik glossit, özofajit ve disfaji bulunur, kanser riski % 10-16),
- 6- Epifrenik divertiküller,
- 7- Sigara alışkanlığı,
- 8- Alkol kullanımı,
- 9- Epidemik olduğu bölgelerde diyet içeriği (nitrozaminler, vb., sıcak içecekler),
- 10- İkinci primer tümör (üst solunum yolları tümörleri ile birlikteliği % 4 oranındadır).

Patoloji : Lokalizasyon en sık olarak, özofagusun orta 1/3 (% 50), sonra alt 1/3 (% 30-40) ve en az üst 1/3 (% 10-20) bölümü gözlenir.

Histoloji en sık yassı hücreli karsinom (% 96) , sonra adenokarsinom (% 2) ve seyrek olarak lenfoma, adenoid kistik karsinom, küçük hücreli karsinom ve sarkomdur.

Metastaz özellikleri : Lokal yayılım sıklıkla , özofagusun serozası olmadığı için mediastinal yapılara olmaktadır. Lenfatiklerden çok zengin olması nedeniyle , lenfatik metastaz sıktır. Duvar boyunca submukozal lenfatikler; üst 1/3 bölümde lokalize olan tümörler için servikal, supraklavikular, orta 1/3 için mediastinal ve alt 1/3 için çöliak lenf nodlarına yayılır. Hematojen olarak metastaz yaptığı bölgeler sırasıyla, karaciğer, akciğer ve plevradır.

Klinik özellikler : En sık görülen lokal belirti, progresif disfajidir. Diğer belirtiler odinofaji, retrosternal veya epigastrik ağrı, regürjitasyon, aspirasyon pnömonisi ve trakeaözofagial fistül olabilir. En sık gözlenen sistemik belirti ise, zayıflamadır. Paraneoplastik sendrom olarak, seyrek görülmekle birlikte hiperkalsemi tanımlanmıştır.

Tanı yöntemleri :

- 1- Anamnez ve sistemik fizik muayene (genel görünüm, servikal LAP, Horner sendromu, organomegali...),

- 2- Rutin kan testleri,
- 3- Baryumlu özofagus grafisi (lümen içi kitle veya duvar düzensizliği biçiminde dolma defekti görülür , ancak küçük lezyonlarda tanı değeri düşüktür),
- 4- Özofagoskopi ve biyopsi, standart tanı yöntemidir,
- 5- İkinci primer tümör olasılığı yüksek bulunan kişilerde, bronkoskopi ve laringoskopi eklenebilir,
- 6- Evreleme amacıyla, toraks ve abdomenin bilgisayarlı tomografi incelemeleri ve gerekirse kemik sintigrafisi yapılır.

Evreleme :

TNM sınıflaması kullanılır. N0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur. M0 : Uzak organ metastazı yoktur.

Evre 0 : Karsinoma in situ

Evre I : Tümör lamina propriya veya submukozada, N0, M0 'dır

Evre IIA : Tümör mükölaris propriya veya adventisyada, N0, M0'dır

Evre IIB : Tümör mükölaris propriyayı aşmamıştır, ancak bölgesel lenf nodu metastazı vardır, M0'dır

Evre III : Tümör çevre dokulara invazedir ve/ veya bölgesel lenf nodu metastazı vardır, M0'dır

Evre IV : Uzak organ metastazı vardır (M1).

Prognoz : Prognoz, evre ve hastaya ait özelliklere göre belirlenir. Özofagus kanserinde tanı sırasında, hastalar genellikle ileri evrede bulunmaktadır. İleri evredeki hastalarda beş yıllık sağkalım % 6 civarındadır ve hastaların çoğu ilk 6-12 ay içinde ölmektedir.

Tedavi :

Cerrahi tedavi : Evre 0, I ve II'de cerrahi tedavi, küratif yaklaşımdır. Küratif amaçlı cerrahi tedavide , tümörün lokalizasyonuna göre değişik girişimler ve rekonstrüksiyon yöntemleri tanımlanmıştır. Yeni teknikler sayesinde azaltılmış olmakla birlikte, morbidite ve mortalite oranları, cerrahi tedavi planlanırken göz önünde bulundurulmaktadır. Cerrahi tedavide amaç, küratif başarının yanı sıra, tedavinin morbidite ve mortalite oranlarını düşürmek ve hospitalizasyon süresini kısaltmaktır. Beş yıllık sağkalım oranları % 20 civarındadır. İleri evrelerde ise, palyatif amaçla değişik cerrahi girişimler uygulanabilir (disfaji için özofagusa stent uygulanması, dilatasyon, rezeksiyon veya gastrostomi gibi).

Radyoterapi : Primer tedavi olarak, seçilmiş olgularda radyoterapi uygulanabilir. Erken evrede bulunan ve cerrahi tedavinin kontrendike olduğu hastalarda bir tedavi seçeneğidir. Medyan sağkalımlar 2 yıl için % 10-15, yanıt oranı ise % 55-60 civarındadır. Lokal ilerlemiş olgularda, preoperatif radyoterapinin sağkalıma katkısı gösterilememiştir. İleri evredeki hastalarda radyoterapi palyatif amaçla da kullanılabilir. Radyoterapinin başlıca komplikasyonları özofajit, striktür ve mediastinitisdir.

Kemoterapi: Primer tedavi olarak önerilmez. Lokorejyonel olarak ilerlemiş hastalıkta, yanıt oranı %50 civarındadır. Küratif cerrahi sonrası, adjuvant kemoterapinin sağkalımda yararı gösterilememiştir.

İleri evredeki hastalarda kemoterapi palyatif amaçla uygulanır. Tedavide değişik kombinasyonlar tanımlanmıştır. Yassı hücreli kanser için tek ajan olarak, etkinliğine göre sırasıyla mitomisin-C, 5-fluorourasil, metotreksat , sisplatin ve bleomisin değişik çalışmalarda % 27-44 oranında başarılı bulunmuştur. Ancak kombine rejimler, tek ajanla tedavilere üstündür. Sisplatin + 5-fluorourasil kombinasyonunun yanıt oranları %40 civarındadır ve özefagus yassı hücreli kanserlerinde standart tedavi şeması olarak önerilmektedir. Özefagus alt ucunda görülen adenokarsinomada ise kemoterapi yaklaşımları , mide kanserinde tanımlandığı gibidir.

MİDE KANSERİ

Epidemiyoloji : Dünyada insidansı giderek azalmakla birlikte, başta Japonya olmak üzere Doğu Avrupa ve Güney Amerika ülkelerinde , kansere bağlı gelişen ölümler arasında önemli bir yere sahiptir. Ülkemizde ise gastrointestinal sistem kanserleri içinde en sık görülenidir ve kanserden ölümlerde ilk sıralarda yer alır. Ülkemizin doğusunda birinci sırada iken batı bölgelerinde kolorektal kanserlerden sonra ikinci surada yer alır. İleri yaşlarda sık görülür, insidans yaşla artar, ancak 35 yaşın altında görülme sıklığı son yıllarda artmaktadır.

Risk faktörleri :

- 1- Genetik faktörler (aile öyküsü- Bonapart 'lar , A kan grubu, gastrik hamartomların bulunması koşulunda Peutz- Jeghers sendromu),
- 2- Diyet (çiğ yeyve ve sebze alımının az olması, kötü hazırlanmış ve iyi korunmamış gıdalar - nitrat bileşikleri içerir - ,düşük kalorili ve düşük proteinli diyet riski arttırır),
- 3- Öncesinde bulunan bazı gastrik patolojiler (atrofik gastrit - risk artışı % 5-10-, Menetrier hastalığı, intestinal metaplazi, daha önce geçirilmiş mide rezeksiyonu-latent süre en az 15 yıldır -) riski arttırır,
- 4- Düşük sosyoekonomik yapı,
- 5- Sigara kullanımı
- 6- Helikobakter pilori, olguların çoğunda gösterilmiştir.

Patoloji : Lokalizasyon sıklıkla antrumdur ve bunu küçük kurvatur, korpus ve kardiya bölgeliri izler.

Histoloji % 95 olguda adenokarsinomdur. Daha seyrek olarak lenfoma, leiomyosarkom ve karsinoid tümör saptanır. Ayrıca Lauren'in tanımladığı iki tip histoloji vardır: Biri yaşlılar ve erkeklerde daha sık görülen ve iyi prognozlu olan intestinal tip; diğeri ise gençler ve kadınlarda sık olan ve kötü prognozlu diffüz tiptir. Moleküler çalışmalarda pek çok genetik değişiklik gösterilmiştir. Kromozomal anomaliler (11. kromozomun kısa kolu), onkogenler (RAS), p53 mutasyonları, EGF reseptörleri ve anöploidi ile evre ve prognoz ilişkileri tanımlanmıştır.

Metastaz özellikleri : Lokal yayılım transmural yolla serozaya olur ve omentum , karaciğer, kolon , pankreas, dalak ve böbrek gibi komşu organlara invazyon gelişebilir.

Midede zengin bir lenfatik drenaj bulunduğu için ,lenfatik metastaz erken gelişir ve tanı sırasında genellikle hastaların çoğunda saptanır. Bölgesel lenf nodlarına (gastrik, gastroduodenal, pankreatik, pankreatikoduodenal, hepatik ve çöliak bölgeler) ve daha geç dönemlerde periferik lenf nodlarına (sol supraklavikular - Virchow nodülü - , sol aksilla - Irish nodülü -) metastaz görülür.

Peritoneal metastaz , peritona dökülme biçiminde ve olguların yaklaşık % 20-24'ünde bulunur ; ancak klinik ve radyolojik olarak gösterilmesi erken dönemlerde güçtür. Peritoneal implantasyonlar, kadınlarda overe (Krukerberg tümörü) olabilir. Seyrek olarak umblikal kanal açıklığında, periumblikal metastaz (Sister Mary Joseph nodülü) görülebilir.

Hematojen metastazlar sıklığa göre, karaciğer, akciğer, sürrenal, kemik ve santral sinir sistemine olur.

Klinik özellikler : Erken dönemde dispeptik yakınmalar şeklinde kendini gösterir ve peptik ülser ve akut gastrit semptomlarından ayırt edilmesi zordur. Belirtiler nonspesifiktir. Hastaların çoğunda zayıflama, iştahsızlık, halsizlik görülür. Dispeptik yakınmalar, epigastrik ağrı, bazı gıdalara karşı tikslenme hissi, bulantı ve kusma başlıca lokal belirtilerdir. Tümörün yerleşimine göre, pilor stenozu, disfaji (kardiya) bulunabilir. Üst gastrointestinal sistem kanamaları seyrek, ancak kronik kanama ve buna ait belirti ve bulgular (demir eksikliği anemisi) sıklıdır. Paraneoplastik sendrom olarak dermatomyozit, akantozis nigricans, tromboflebitler ve eritema giratum repens gibi bulgular tanımlanmıştır.

Tanı yöntemleri :

- 1- Anamnez ve fizik muayene (evreye göre fizik muayenede anemi, kaşeksi, ikter, periferik LAP , asit, hepatomegali, epigastrik duyarlılık veya kitle, kadınlarda ovariyal kitleler, rektal tuşede peritoneal implantlar Douglas boşluğunda - rektal raf, şelf - saptanabilir),
- 2- Rutin kan ve gaita incelemeleri (burada tümör belirleyicilerin, standart olarak kullanımı tanımlanmamıştır) ,
- 3- Baryumlu mide grafileri tanıda genellikle yetersizdir,
- 4- Standart tanı yöntemi, gastroskopi ve biyopsidir,
- 5- Evreleme işlemleri için abdomenin bilgisayarlı tomografi, bazan endoskopik ultrasonografi, akciğer grafisi ve gerekirse diğer tetkikler kullanılabilir.

Borrman I : Polipoid tümör,

Borrman II : Ülseratif tümör,

Borrman III : Mide duvarına infiltrat tümör,

Borrman IV : Mide duvarına diffüz infiltrasyon,

Borrman V : Sınıflandırılmayan.

Evreleme :

Farklı merkezlerin modifiye ettiği değişik sınıflandırmalar vardır. Bunlar içinde daha yaygın kullanılan TNM sınıflaması şöyledir :

Evre 0 : Karsinoma in situ

Evre IA : Tümör lamina propria veya submukozada lokalize , NO, MO'dır

Evre IB : Evre IA ve primer tümöre 3 cm yakınlıktaki bölgesel lenf nodlarında metastaz var, MO'dır veya tümör mükülaris propriya veya submukozayı invaze etmiş, NO, MO'dır

Evre II : Tümör serozayı infitre etmiş, NO, MO'dır veya tümör serozaya ulaşmamıştır ancak bölgesel lenf nodlarında metastaz var, MO'dır,

Evre IIIA : Tümör çevre dokulara invazedir, NO,MO'dır veya serozayı aşmamıştır ancak bölgesel lenf nodu metastazı vardır, MO'dır

Evre IIIB : Tümör serozada veya onu aşmıştır ve bölgesel lenf nodu metastazı vardır, MO'dır

Evre IV : Uzak organ metastazı vardır.

Prognoz : Pronoz evre, hastanın yaşı ve performans statusu, tümörün greydi ile ilişkilidir. Hastaların çoğunun tanı sırasında ileri evrede bulunması nedeniyle , prognoz mide kanserinde kötüdür. Beş yıllık sağkalım oranları % 5-15 'dir.

Tedavi :

Cerrahi tedavi : Cerrahi tedavi , erken evre mide kanserinde küratif olan tek yaklaşımdır. Tümörün yerleşimine göre , subtotal veya radikal gastrektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu uygulanır. Cerrahi rezeksiyonun genişliği, sağkalımda önemlidir. Beş yıllık sağkalım oranı % 60-85 olarak bildirilmiştir. Unrezektabil olgularda, bazı koşullarda palyatif cerrahi uygulanabilir (gastrik obstrüksiyonu düzeltmeye yönelik gastroenterostomi , gastrostomi gibi). Palyatif amaçla ağrı veya kanama semptomları için, seyrek olarak cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Cerrahinin komplikasyonları anastomoz kaçağı, striktürler, yara enfeksiyonu, subfrenik abse ve postprandial dumping sendromudur.

Radyoterapi : Mide kanserinde radyoterapinin yeri sınırlıdır. Erken evredeki hastalarda özellikle seroza tutulumu olan veya lenf nodu pozitif olan hastalarda cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi kemoterapi (5-florourasil, folinik asit) ile birlikte standart olarak önerilmektedir. Sadece palyatif amaçla kemik, santral sinir sistemi metastazlarına yönelik uygulama standarttır.

Kemoterapi : Primer tedavi olarak kemoterapinin yeri yoktur. Erken evredeki hastalarda küratif cerrahi tedavi sonrası, tümör serozayı tutmuşsa veya lenf nodu metastazı var ise radyoterapi ile birlikte 5-Florourasil adjuvan tedavisi standart olarak uygulanır. Neoadjuvan kemoterapi uygulaması , hem cerrahiye kolaylaştırma ve hem de sağ kalım avantajı nedeniyle önerilen tedavi yöntemlerinden biridir. Neoadjuvan tedavide cisplatin bazlı (Cisplatin-5-florourasi, dosetaksel-cisplatin-5-FU; Cisplatin, epirübisin, etoposid) tedaviler önerilir. İleri evredeki hastalarda kemoterapi palyatif amaçla uygulanır. Palyatif kemoterapide neoadjuvan tedavi için önerilen rejimlerden biri kullanılabilir. Mide kanserinde c-ErbB2 pozitif olan hastalarda platinli kemoterapi şemalarına trastuzumab eklenir.

İNCE BARSAK MALİYNİTELERİ

Geniş bir yüzey içermesine rağmen ince barsaklarda maliyn tümörler az görülür (etyolojide detoksifikasyon? immünite?) . Gastrointestinal sistem tümörleri içinde %10 kadarı, ince barsaklarda yer alır.

Risk faktörleri : 1- Genetik faktörler (familyal polipozis, Peutz- Jeghers sendromu, nörofibromatozis),2- Bazı intestinal patolojiler (Crohn hastalığı, çöliak hastalığı)

Patoloji : Histoloji sıklık sırasına göre, adenokarsinom (% 50), karsinoid tümör (% 30) , sarkomlar (% 20) ve lenfomadır.

Metastaz özellikleri : Lokal yayılım, çevre organlar ve barsak boyunca olur. Lenfatik metastazlar bölgesel lenf nodlarına olur ve genellikle sarkom dışındaki tümörlerde görülür.

Hematojen metastazlar sıklıkla karaciğer, akciğer , kemik ve peritona olur.

Klinik özellikler : Tümörün patolojisi ve yerleşimine bağlıdır. Bazı olgular asemptomatiktir. Hastaların çoğunda obstrüksiyon (% 42-70) , kronik kanama (% 20-53) , perforasyon (% 10) ve zayıflama görülür.

Tanı yöntemleri :

- 1- Anamnez ve fizik muayene,
- 2- Rutin kan, gaita ve idrar incelemeleri,
- 3- Karsinoid sendromda 5-hidroksi indolasetik asit düzeyleri,
- 4- İnce barsak grafileri genellikle tanısız değildir,
- 5- Kanamalı lezyonlarda seyrek olarak anjiyografi, işaretli eritrositlerle sintigrafi,
- 6- Bazan endoskopik inceleme (duodenoskopi, kolonoskopi),
- 7- Bilgisayarlı tomografinin giderek artan tanısız değeri bulunmaktadır (lenfomada duvar kalınlaşması, adenokarsinomda intraluminal lezyon),
- 8- Kimi zaman tanısız laparotomi ve biyopsi gereklidir.

Evreleme ve prognoz : Histopatolojiye göre değişiklik gösterir.

Tedavi : Tedavi yaklaşımları ve seçilecek kemoterapi ajanları, tümörün histopatolojisine bağlıdır. Adenokarsinom, karsinoid tümör ve sarkomlar için primer tedavi cerrahidir. Radyoterapi ve kemoterapinin yeri palyasyonla sınırlıdır. Lenfomada ise kemoterapi ve radyoterapi yanıtları iyidir.

KOLON VE REKTUM KANSERİ

Epidemiyoloji : Kolorektal kanserler, gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur, gastrointestinal kanserler içinde en sık görülenidir. Yüksek insidansı yanında, erken tanıda şifa şansının artması da özellik taşıyor. Ülkemizde insidansı daha düşüktür ve risk yaşla artar.

Risk faktörleri :

- 1- Aile öyküsü (birinci derece akrabalarda hastalık, riski artırır)
- 2- Ailesel kanser sendromları (Lynch I ve II sendromları - otozomal dominant, polipozis yoktur, erken yaşda kolon ve kolon dışı kanserler bulunur),
- 3- Ailesel polipozis sendromları (Familyal polipozis koli -FAP - otozomal dominant, kolonda multipl adenomatöz polipozis bulunur ; Gardner sendromu - otozomal dominant, kolonda polipozis ve mezenter, abdominal duvarda desmoid tümörler, osteoma , fibroma gibi beniyen tümörlerle birlikte ; Turcot sendromu - otozomal dominant , kolonda polipozis ve gliomlar vardır),
- 4- Diyet (poliansatüre yağdan zengin beslenme riski artırır, lifden zengin beslenme ise koruyucu etkidedir)
- 5- İnflamatuvar kolon hastalıkları (kolitis ülserozada , hastalığın süresi ve tutulan barsak segmenti ile orantılı olarak risk % 10-20 kadar yüksektir ; Crohn hastalığında ise risk artışı daha azdır),
- 6- Adenomatöz polipler (risk artışı, polipin tipi ve boyutu ile orantılıdır, villöz adenomda risk daha yüksektir),
- 7- Kolonda multipl kanser olasılığı önemlidir (meme, serviks, mesani kanserleri ile birlikteliği görülür).

Patoloji :

En sık yerleştiği bölge sol kolondur (% 52), sağ kolon (% 32) ve seyrek olarak transvers kolondur. Rektumda ise distal bölümde yerleşim daha sıktır. Lezyonlar multipl olabilir (senkron veya metakron).

Histoloji % 90-95 oranında adenokarsinomdur (müsinöz, yüzük hücreli ve adenoskuamöz alt tipleridir). Daha seyrek olarak lenfoma, sarkom, karsinoid tümör ve indiferansiye karsinomlar bulunur. Tümörün diferansiyasyon derecesi Broder sistemi ile değerlendirilir. Makroskopik görünümüne göre sıklık sırasıyla , ülseratif tümörler, ekzofitik lezyonlar ve stenoizan türler sınıflanmıştır.

Moleküler ve genetik incelemelerde, ailesel kanser sendromlarında çeşitli değişiklikler tanımlanmıştır. APC geni 5. kromozom üzerinde gösterilmiştir. Karsinogenezde iyi tanımlanmış multistep gelişim vardır. K-ras onkogen mutasyonu, 18. kromozomda delesyon ve başka değişiklikler belirlenmiştir. Maliyniteye progresyon olurken, son aşamada p53 gen mutasyonu ortaya çıkmaktadır.

Metastaz özellikleri : Lokal yayılım lümene , perinöral yolla laterale ve transmural yöne olur. Fleksuralar, kolonun posterior kısmı ve rektum , ekstraperitoneal yapılarıdır; bu yerleşimdeki tümörlerde yayılım, çevre yapılara (retroperitoneal yumuşak dokular, böbrek, üreter, pankreas ve pelvik organlar) doğru gelişir ve lökorejyonel tedavi yetersizliğinde lokal hastalık görülür. Kalan kısımlar peritonla kaplıdır ve bu yerleşimlerde sıklıkla , peritona implantasyon yoluyla yayılım gözlenir.

Lenfatik metastaz, bölgesel lenf nodlarına (perirektal, hemoroidal, perikolik) olur ve yüksek greydlü tümörlerde daha sık görülür.

Hematojen metastaz sıklık sırasıyla, karaciğer, akciğer, kemik ve santral sinir sistemine olur. İzole akciğer metastazları, rektum 1/3 distalindeki lezyonlarda

görülebilmektedir; bu durum, vena hemoroidalis inferiorun vena kava inferiora doğrudan drenajına bağlı olabilir.

Korunma : Primer korunma, poliansatüre yağların diyetle minimuma indirilmesi ve lifden zengin beslenme ile sağlanabilir. Sekonder korunma başarılıdır, erken tanı ile mortalite düşürülmüştür. Tarama testleri , 35-40 yaş üzerindeki popülasyonda yılda bir yapılan gaitada gizli kan testidir. Bazı ülkelerde bu teste, kimi durumlar için rektal muayene veya radyolojik inceleme ile rektosigmoidoskopi eklenmesi yararlı bulunmaktadır. Prekanseroz lezyonların varlığında, yüksek riskli bu kişiler için profilaktik cerrahinin (total kolektomi, gerekirse proktokolektomi), erken yaşta (35 yaş altında) uygulanması gereklidir.

Klinik özellikler : Belirtilerin süresi değişkendir, kronik gidiş yanında akut karın kliniği ile ani başlangıç da görülebilir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, zayıflama, halsizlik ve kronik kan kaybına bağlı anemi gibi belirtilerin yanında, çekum lokalizasyonundaki tümörlerde perforasyon ve sigmoid yerleşiminde ise obstrüksiyon klinikleri gelişebilir. Rektum malignitelerinde ise rektal kanama, defekasyon değişiklikleri (konstipasyon, gaita kalınlığının incelenmesi) , tenezm, özellikle ileri evrede sakral pleksus basısı ve bazan üriner belirtiler ortaya çıkabilir. Kronik olgularda çevre yapılara fistülizasyon gelişebilir.

Tanı yöntemleri :

- 1- Anamnez ve fizik muayene, özellikle rektal tuşe (ülkemizde distal lezyonların sık görülmesi nedeniyle önemlidir),
- 2- Rutin kan incelemeleri,
- 3- Gaitada gizli kan tayini,
- 4- Çift kontrastlı baryum lavmanlı grafiler,
- 5- Standart tanısal yaklaşım, endoskopik inceleme ve biyopsidir,
- 6- Evrelemede , abdominal ve pelvik ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi kullanılır,
- 7- Prognoz ve takip (nüksler ve tedavinin) için tümör belirleyiciler (CEA-karsinoembriyonik antijen) önemlidir,
- 8- Rektum kanserinde bazan transrektal ultrasonografi ile lezyonun derinliği araştırılabilir.

Evreleme : Farklı sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Dukes sınıflaması ve değişik modifikasyonları , operabil kanserlerde histolojik temele dayanır ve prognostik bilgi taşır. Adjuvant tedavi planının yapılmasında , bu evreleme çalışmaları belirleyicidir. Dukes sınıflaması şöyledir:

Dukes evre A : Tümör mukozada , müskülaris propriyayı geçmemiş,

Dukes evre B1 : Tümör müsküler tabakaya infiltridir , ancak serozaya ulaşmamıştır,

Dukes evre B2 : Tümör serozayı infiltr etmiştir,

Dukes evre C : Tümör lenf nodu metastazı yapmıştır,

Dukes evre D : Uzak organ metastazı vardır.

Rektum kanserinde, lökorejyonel ilerlemiş hastalık için bu evreleme yetersizdir, burada TNM sınıflaması yararlıdır.

Prognoz : Belirtilerin süresi prognozla ilişkili değildir. Çok sayıda faktörle prognoz arasında ilişki vardır. Bunlar şöyle sıralanabilir :

- 1- Evre
- 2- Lenfatik veya kan damarı invazyonu
- 3- Histolojik greyd
- 4- Tümör tipi
- 5- DNA plöidi
- 6- CEA düzeyi
- 7- Tümörün lokalizasyonu
- 8- Onkogen ekspresyonu.

Beş yıllık sağkalım oranları, Dukes A'da % 90, B1'de % 60-80, Dukes C'de ise % 33'dür.

Tedavi :

Cerrahi tedavi : Kolorektal kanserlerin tedavisinde, cerrahi tedavi başlıca küratif tedavi seçeneğidir. Operasyon planlanırken, rektum tümörlerinde buradaki sfinkter kontrolü, mesane ve cinsel fonksiyonlarla ilişkili nöromusküler mekanizmalar özellik taşımaktadır. Tedavide tümörün yeterli ,geniş rezeksiyonu ve geniş lenf nodu disseksiyonu esastır. Bu yaklaşım hem evrenin belirlenmesi, hem de terapötik başarıda önemlidir. Tümörün lokalizasyonuna göre, kolon rezeksiyonu, hemikolektomi, anterior veya low anterior rezeksiyon ya da distal rektum kanserlerinde abdominoperineal rezeksiyon (Miles ameliyatı) uygulanmaktadır. Kolon kanserlerinde cerrahi tedavi sadece erken evreler ile sınırlı değildir. Teknik olarak total rezeksiyonun (geride hiç tümör dokusu kalmayacak şekilde) mümkün olabildiği tüm hastalarda (metastatik olsa bile) cerrahi tedavi küatif amaçla yapılabilir. Teknikolarak metastazların tamamı çıkarılamayacak ise bu durumda cerrahi sadece palyatif amaçla kullanılır. Obstrüksiyona bağlı belirtilerin giderilmesi için rezeksiyon, bypass cerrahileri ve bazan kolostomi uygulanabilir.

Radyoterapi : Kolorektal kanserlerde radyoterapinin primer tedavide yeri yoktur. Erken evre rektum kanserlerinde, lokal nüks ihtimali yüksek olduğu için rektumun periton dışında kalan bölgelerindeki tümörlerinde (ilk 10-12. cm ye kadar) radyoterapi cerrahi sonrasında kemoteapi ile birlikte adjuvan olarak uygulanır. Kolonun diğer bölgelerinde adjuvan amaçlı radyoterapi uygulaması yoktur. Lokal ileri rektum kanserlerinde ve özellikle anal sfinktere yakın erişim gösteren tümörlerde neoadjuvan radyoterapi yine standart olarak önerilen tedavi yaklaşımlarından biridir. , Kemik ve beyin metastazlarında, palyatif amaçla uygulanmaktadır. Radyoterapiye bağlı erken komplikasyonlar diyare, kolik tarzında karın ağrısı, proktit, tenezm, disüri ve kanlı mukuslu diyaredir. Geç komplikasyonlarsa, uzamış diyare, intestinal obstrüksiyon, mesane atrofisi ve idrar inkontinansı olabilir. Uygun tekniklerle bu yan etkilerden yeterli korunma sağlanabilir. Rektumda lokal tedavi yaklaşımları olarak brakiterapi ve bazı olgularda hipertermi, şu aşamada deneysel tedavilerdir.

Kemoterapi : Kolorektal kanserlerde kemoterapinin, primer tedavi olarak yeri yoktur. Küratif cerrahi tedavi yapılan evre III-IV tüm kolorektal kanserli

hastalarda adjuvan kemoetrapı standart olarak uygulanır. Evre II hastalarda ise yüksek risk faktörü olan (klinik olarak ileus tablosu, lenfovasküler invazyon, yüksek greyd, çıkarılan lenf bezi sayısının 12 den az olması) hastaalarda genellikle adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Adjuvan kemoterapide 70 yaş altı hastalarda kombine tedavi (5-florourasil, Oxaliplatin folinik asit; FOLFOX) uygulanır. 70 yaş üstü veya kombine kemoterapiyi tolere edemeyecek hastalarda adjuvan kemoterapi olarak oral capecitabin veya 5-florouurasil folinik asit kullanılabilir.

Küratif cerrahi yapılamayan ileri evre hastalarda ise kemoterapi sağkalımı uzatmaktadır. Bu hastalar eğer kombine kemoterapiyi tolere edebilecek durumda iseler FOLFOX veya FOLFIRI (irinotekan, 5-florourasil, folinik asit kombinasyonu) şemaları önerilir. Yine bu hastalarda birinci basamak tyedavi olarak kemoterapinin yanına monklonal antikorlar eklenebilir. K-RAS ve N-RAS onkgoenlerinde mutasyon olmayan hastalarda setüksimab/panitumumab (EGFR antikorı) veya bevasizumab (antiVEGF antikorı); RAS onkogeni mutan olanlarda ise bevasizumab eklenebilir. Monklonal antikorlar kolorektal kanserlerin adjuvan tedavisinde kullanılmazlar.

ANAL BÖLGE KANSERLERİ

Anal bölgenin maliyn tümörleri seyrek ve daha çok ileri yaşlarda görülür. Histoloji sıklıkla yassı hücreli kanserdir. Çok seyrek görülen malign melanom olgularında prognoz kötüdür. Çevre yapılara lokal yayılım, inguinal ve daha geç evrede mezenterik lenf nodu, ayrıca seyrek olarak hematojen yolla karaciğer metastazı oluşur. Klinik olarak anal ağrı, kaşıntı ve rektal kanama belirtileri olur. Tanıda dikkatli rektal muayene önemlidir. Radyoterapi ve 5-florourasil içeren kemoterapinin kombine kullanımı ile radikal cerrahi girişimlerin, sağkalım sonuçları eşittir. Bu nedenle yan etkileri ve hastanın yaşam kalitesi yönünden, cerrahi girişim günümüzde önceliğini kaybetmiştir.

HEPATOSELÜLER KANSER

Epidemiyoloji : Dünyada endemik olduğu Çin, Sahra Afrikası gibi ülkeler dışında seyrek görülür. Ülkemizde insidansı düşüktür. İleri yaşta ve erkek cinsiyette daha siktir.

Risk faktörleri :

- 1- Diyet (aflatoksin içeren gıdalar, alkol)
- 2- Kimyasal karsinojenler (anabolik steroidler, östrojenler, vinil klörür-anjiosarkom etyolojisinde önemli - , DDT, kloroform, karbontetraklörür)
- 3- Siroz (alkolik, infeksiyöz veya otoimmün gibi tüm etyolojilere bağlı olgularda değişik oranlarda risk artışı vardır)
- 4- İnfeksiyonlar (hepatit B virüsü, karsinogenezde iyi tanımlanmış bir viral etkendir)

Patoloji : Karaciğerde izlenen tümörlerin çoğu aslında metastatik tümörlerdir ancak primer karaciğer tümörlü hastaların %90'ı hepatosellüler karsinomdur. Daha az sıklıkla kolanjiokarsinom ve mezaşimal tümörler görülebilir.

Metastaz özellikleri : Lokal invazyonla karaciğer içine, safra kesesi, mide ve diyafragma ve portal venler gibi komşu yapılara yayılır. Lenfatik metastaz bölgesel lenf nodlarına olur.

Hematojen yolla uzak organ metastazı klinik olarak serektir ancak kemik ve akciğer metastazları izlenebilir.

Klinik özellikler : Karın ağrısı, zayıflama, halsizlik ve iştahsızlık gibi nonspesifik belirtilerin yanında, asit, splenomegali , varis kanamaları gibi kronik karaciğer parankim hastalığına özgü klinik veriler gözlenir. Paraneoplastik sendrom olarak hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi ve disfibrinogenemi tanımlanmıştır.

Tanı yöntemleri :

- 1- Anamnez ve fizik muayene,
- 2- Rutin kan tetkikleri ve karaciğer fonksiyon testleri (PTZ, PTT, albümin düzeyi dahil)
- 3- Tümör belirleyiciler (α - fetoprotein),
- 4- Hepatit markerleri (hepatitis B antijeni),
- 5- Abdominal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi,
- 6- Bazı durumlarda hepatik anjiyografi, karaciğer sintigrafisi , SPECT veya PET incelemeleri yapılabilir,
- 7- Biyopsi ile tanı kesinleşir.

Evreleme : Tümörün karaciğerde oluşturduğu lezyon sayısı , boyutu, lokalizasyonu, damarsal yapılarla ilişkisi ve lenfatik veya hematojen metastazın varlığına göre tanımlanan TNM sınıflandırması kullanılır.

Prognoz : Prognoz tümörün evresi kadar, karaciğer fonksiyonlarının durumu ve karaciğer rezervine de bağlıdır. Genellikle karaciğer tümörlerinde, altta bulunan kronik karaciğer parankim hastalığına da bağlı olarak prognoz kötüdür. Tedavi planı, prognostik parametrelere göre yapılır.

Tedavi : Cerrahi tedavi ancak erken evredeki, uygun anatomik özelliklere sahip tümörde ve yeterli karaciğer rezervi bulunan hastalarda seçilen küratif tedavi yaklaşımıdır. Bu olguların sayısı oldukça azdır. Uygulanacak girişim segmentektomi, lobektomi gibi rezeksiyonlardır. Operasyon sırasında kanama, sepsis gibi komplikasyonlarsa sıktır, operatif morbidite ve mortalite yüksektir. Bu nedenle, cerrahi uygulanacak hastaların seçimi önemlidir. Karaciğer rezervi yeterli olmayan erken evredeki tümörlerde küçük tümörlerde alkol enjeksiyonu, radyaofrekans ablasyon, karaciğer transplantasyonu yapılabilir.

Karaciğerin toleransının çok düşük olması nedeniyle, radyoterapinin tedavide sık kullanılmamakla birlikte daha okal ışın uygulama şansı veren IMRT veya cyberknife gibi radyoterapi uygulamaları ile son yıllarda radyoterapi daha fazla kullanılmaya başlanmıştır..

Hepatoselüler kanser genellikle kemoterapiye dirençlidir. Kemoterapinin etkinliği % 20'nin altındadır. Lokal ileri hastalıkta intraarteriyel kemoterapi veya buna embolizan bir ajanın eklenmesi ile yapılan lökorejyonel tedaviler palyatif amaçla kullanılmaktadır. Ayrıca yitrium 90 bağlı mikrokürelerle intrarteriyel radyoterapi uygulamaları da intrarteriyel kemoterapiye benzer sonuçlar verebilmektedir.

Lokal tedavi seçeneklerinin uygulanmadığı lokal ileri hatalar ile metastatik hastalarda hedefe yönelik ilaçlardan sorafenib sağkalımı uzatabilmektedir.

SAFRA KESESİ VE BİLİYER SİSTEM KANSERLERİ

Seyrek olarak görülen safra kesesi ve biliyer sistemin maliyn tümörleri, ileri yaş ve kadın cinsiyette daha sıktır. Öncesinde taş öyküsü, bazı inflamatuvar barsak hastalıklarındaki tutulum ve karaciğer parazitleri gibi koşullarda risk artışı tanımlanmıştır. Histoloji sıklıkla adenokarsinomdur. Karın ağrısı, zayıflama gibi genel belirtilerin yanında, akut kolesistit veya kolanjit kliniği olabilir. Tanıda abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, PTK (perkütan transhepatik kolanjiografi), ERCP (endoskopik retrograd kolanjiopenkreatikografi) ve lezyondan biyopsi uygulanır. Cerrahi tedavi, uygun hastalarda esastır. Brakiterapi palyatif amaçlı, deneysel bir radyoterapi yaklaşımıdır. Kemoterapi yanıtları ise çok düşüktür ve palyatif amaç dışında kullanım endikasyonu yoktur.

PANKREAS KANSERİ

Epidemiyoloji : Ekzokrin pankreasın maliyn tümörleri , Amerika Birleşik Devletlerinde kansere bağlı ölümlerde önemli yer tutar. Ancak ülkemizde insidansı daha düşüktür. İleri yaşta ve erkek cinste daha sık görülür.

Risk faktörleri :

- 1- Alkol kullanımı
- 2- Sigara içimi
- 3- Kronik pankreatit.
4. Diabet

Patoloji : Lokalizasyon sıklık sırasına göre, pankreas başı (% 73), gövdesi (% 20) ve kuyruk bölgesidir. Histoloji % 80 olguda adenokarsinomdur, duktal ve asiner epitel kökenlidir. Diğerleri lenfoma ve mezenşimal tümörlerdir.

Metastaz özellikleri : Lokal invazyon çevre yapılara , özellikle mide, kolon, dalak ve duodenuma olur. Lokal yayılım çok sık olarak görülür. Lenfatik metastazlar bölgesel lenf nodlarına olur.

Hematojen metastaz seyrekdir. Peritoneal implantasyonla gelişen periton metastazı da görülür.

Klinik özellikler : Genellikle tanı sırasında hastaların çoğu ileri evrededir. Karın ağrısı (kuşak tarzında yayılan ve şiddetli olan), zayıflama, halsizlik, iştahsızlık

gibi genel belirtiler yanında , pankeas başında yer alan tümörlerde biliyer obstrüksiyon (ekstrahepatik kolestaz) veya gastrik obstrüksiyon ve motilite sorunları gelişebilir. Paraneoplastik sendrom olarak en sık gezici tromboflebitler (Trousseau sendromu) görülür.

Tanı yöntemleri :

- 1- Anamnez ve fizik muayene, rutin kan testleri (standart olarak kullanılan tümör belirleyici yoktur, nonspesifik olarak CEA, CA 19-9, CA 125 yükselebilir),
- 2- Abdomenin bilgisayarlı tomografisi
- 3- ERCP (endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi) , MRG (manyetik rezonans görüntüleme) ve anjiyografi gerekebilir,
- 4- Standart tanısal yaklaşım lezyondan biyopsi alınmasıdır.

Evreleme : TNM sınıflandırmasına göre yapılır.

Prognoz : Pankreas kanserleri hızlı ilerleyen tümörlerdir ve mortalite oranları yüksektir. Evreye göre prognoz belirlenir ve 5 yıllık sağkalım oranları % 20'nin altındadır. Hastaların çoğu , genellikle tanı sonrası ilk yıl içinde kaybedilir.

Tedavi :

Erken evrede cerrahi tedavi, tek küratif yaklaşımdır. Ancak preoperatif dönemde operabil bulunan, klinik olarak erken evrede olan hasta sayısı çok azdır ve operasyon sırasında da bunların sadece % 25 kadarı rezektabil bulunmaktadır. Uygun olgularda cerrahi radikaldır, pankreatikoduodenektomi + kolesistektomi + rekonstrüksiyon (Whipple ameliyatı) uygulanır.

Sınırdaki rezektabil evredeki hastalarda neoadjuvan kemoterapi + radyoterapi sonrası rezeksiyon açısından tekrar değerlendirme yapılır. Küratif cerrahi yapılan hastalarda adjuvan kemoterapi (tek ajan Gemcitabin ile) nüks oranlarını azalttığından rutin olarak önerilir. Küratif cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi (morbiditesi çok yüksek olduğu için) pek önerilmez.

Lokal ileri evredeki hastalarda ise kemoterapi standart olarak önerilen tedavi seçeneğidir.

İleri evre hastalarda ise palyatif amaçla biliyer drenaj (perkütan veya endoskopik stentler yoluyla , koledokoenterostomi ameliyatı) , gastrik drenaj (gastroenterostomi) ve ağrı palyasyonu için çöliak pleksus blokajı uygulanır. Ayrıca gemcitabin bazlı kemoterapilerin sağkalıma katkısı gösterildiği için ileri evre hastalarda bu tedaviler rutin olarak önerilmektedir. Radyoterapinin ağrı palyasyonunda yeri bilinmektedir ve standart olarak kullanılmaktadır.

Önerilen Kaynaklar

1. Tıbbi Onkoloji Ders Kitabı. Ed. Fikri İçli, AnTıp Yayınları, 2007
2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice, 2015)

3. MD Anderson Tibbi Onkoloji, Kantarjian, Wolff, Koller; 2013