

# Rize Bölgesinde Kanser Tanılı Hastaların Genel Özellikleri

## General Characteristic of Cancer Patients in Rize Region

Bayram Kızılkaya, Teslime Ayaz, Serdar Durak, Cemil Bilir

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği, Merkez-RİZE

### Abstract

**Giriş:** Kanser günümüzde hastalık kaynaklı mortalite istatistiklerinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir. Bu çalışmada Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki Onkoloji Merkezimizin ilk 2 yıl kanser istatistiklerini yayınlamayı amaçladık.

**Metod:** 2014-2015 tarihlerinde Tıbbi Onkoloji Kliniğimize ilk defa başvuran ve yeni kanser tanısı olarak tedavi planı yapılan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

**Bulgular:** Ocak 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında yapılan çalışmamıza toplam 298 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 60 ( $\pm 12$ ) idi. Hastaların 178'i erkek (%60) kalan 120'si kadın idi (%40). Hasta popülasyonunun tümör tiplerine göre dağılımına bakıldığında en sık görülen 3 kanser tipi akciğer, kolorektal ve meme kanserleri olup literatür ile uyumlu bir dağılım gözlenmişti. Çalışma sonlandığında hastaların 174 (%58) tanesinde ölüm gerçekleşmişti. 124 (%42) hasta ise halen yaşıyordu. Tüm çalışma grubunda ortalama sağkalım 9 (1-54) ay iken ortalama genel sağkalım ise 12,5 (1-68) ay olarak saptanmıştı.

**Tartışma ve Sonuç:** Bölgemizde kanser hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğu literatüre kıyasla daha fazla saptandı ancak kemoterapi ile tiroid hormonlarında anlamlı bir değişiklik görülmedi. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında değişiklikler hastadan hastaya değişken olduğu görülmekle birlikte her kemoterapi hastasında bu değerlerin mutlaka takibi gerektiği tartışılmadı.

**Keywords:** Kanser, Kemoterapi, Karakteristik özellikler, TSH, Sağkalım

### Özet

**Introduction:** Statistically, cancer is the second leading cause of mortality in the world after cardiovascular diseases and has an increasing rate of incidence. We aimed to publish the first 2 year cancer statistics in oncology center of Recep Tayyip Erdoğan University Education and Research Hospital which is one of the most important cancer center in Eastern Black Sea Region of Turkey.

**Methods:** Between 2014 and 2015 we retrospectively investigated our clinical record of cancer patients.

**Results:** 298 patients were included in our research between January 2014 and August 2015. The mean age was 60 ( $\pm 12$ ). 178 patients (%60) were male and the remaining 120 (%40) were female. When cancer types are ranked by frequency, the most common cancers were lung, colorectal and breast cancers which was concordant to the literature. At the end of follow up, 174 (%58) patients were dead, 124 (%42) patients were stillalive. In the whole research group, median survival rate was 9 (1-54) months whereas median overall survival rate was 12,5 (1-68) months.

**Discussion:** In our region, thyroid dysfunction had a higher prevalence than the literature however there was no statistical significance between chemotherapy and thyroid hormones change. Liver functions and renal functions deteriorate according to chemotherapy and patient, so every cancer patient must be follow up for these functions and treatment modifications must be made.

**Anahtar Kelimeler:** Cancer, Chemotherapy, Characteristics, TSH, Survey

## Giriş

Kanser, hücrelerin mutasyona uğrayıp kontrolsüz çoğalarak meydana getirdikleri malign hastalıklar grubunun genel adıdır. Karsinogenezde temel mekanizma kontrolsüz hücre çoğalması ve aynı zamanda apoptozisin baskılanmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü raporunda tüm kanser olgularının üçte birinin sigaranın azaltılması, sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesi, diyetin düzenlenmesi ve enfeksiyonların engellenmesi ile önlenilebileceği, diğer üçte birinin ise tedavi edilebilir türden kanserler olduğu ileri sürülmüştür<sup>1</sup>. Kanser tedavisinde surveydeki farklılığın en önemli nedeni kanser hücrelerinin moleküler düzeyde olan farklılığı ve hastalığın tedavi yanıtındaki değişkenliktir. Kemoterapi; kanser hücresi gibi hızlı çoğalan ve çoğalması frenlenemeyen hücrelere karşı sitotoksik etkili biyolojik, sentetik ve hormonal ajanlar ile yapılan tedavinin genel adıdır<sup>2</sup>. Kemoterapide asıl amaç normal hücrelere zarar vermeden tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurma. Kemoterapideki başarısızlığın ana nedeni ilaçlara karşı gelişen direnç sorunu ve tümör hücre heterojenitesidir. Kemoterapötikler hücre döngüsünde evreye özgü ya da evreye özgü olmayanlar olarak etki etmektedirler. Hücre döngüsünde evreye özgü olmayan ilaçlar G0 evresindeki ve yavaş çoğalan hücrelere etkilidirler<sup>2,3</sup>.

Amacımız bu ajanların bölgemiz hasta profilinde yaptığı sistemik, metabolik ve hormonal değişiklikleri retrospektif olarak incelemektir. Bölgemiz kanser hastaları ülkemizdeki birçok bölgeye göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin daha fazla yaşlı popülasyon olması, akciğer kanseri olan hastaların fazlalığı, benign tiroid patolojilerinin ve tiroid kanserlerinin fazlalığı dikkat çekici bulgular olup muhtemelen bu farklılığın kemoterapi yan etkilerinde farklılık yapabileceği görüşünü doğurmuştur. Bu çalışma ile kemoterapi alan hastalarda böbrek, tiroid, karaciğer ve diğer sistem fonksiyonlarındaki değişimin retrospektif olarak araştırması planlanmıştır.

## Metod

Çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde tanı alıp tedavi olan hastalar dâhil edildi. Hastaların takibi aynı onkoloji uzmanı tarafından yapıldı. Çalışma ile ilgili Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 20.11.2015 tarihinde 45/2015 sayılı etik kurul kararı alındı. Çalışmaya Ocak 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında tedavi alan toplam 298 hasta dâhil edildi. Hastaların 178'i erkek (%60) 120'si kadın idi (%40).

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Yeni tanı olarak kanser tanısının konulması
2. Daha önceden her hangi bir kanser tedavisi almamış olmak

Çalışma dışında bırakılma kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. İkincil veya üçüncül kanser tanısı olması,
2. Çalışmaya dâhil olmak istememesi,
3. Kemoterapi almasını engelleyecek düzeyde multipl komorbiditesi olması,
  - a. Dekompanze kalp yetmezliği,
  - b. Diyaliz gerektirecek kronik böbrek yetmezliği,
  - c. Kontrol edilemeyen diyabetes mellitus ve makrovasküler komplikasyonların birlikteliği,
  - d. Oksijen kondansatörü gerektirecek düzeyde kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı,
  - e. Daha önceden ciddi immünsüpresyon tedavisi gerektirecek romatolojik hastalık,
  - f. Transplantasyon öyküsü olması,
4. ECOG performansının durumunun 3 veya 4 olması,
5. Kemoterapi için kontrendikasyon oluşturan diğer durumların olması.

## Kemoterapi Kararı

Kanser tanısı konulduktan sonra hastalar rutin fizik muayene, anamnez, ayrıntılı laboratuvar değerlendirme sonrası bilgisayarlı tomografi, MRI veya PET-BT ile evrelendirilerek cerrahi tedavi alabilecek hastalar öncelikle operasyona yönlendirildiler. Onkoloji konseyinde neoadjuvan tedavi kararı çıkan hastalara önce neoadjuvan tedavi uygulandı. Hastalar daha sonra adjuvan veya metastatik tedavi seçeneklerine evrelerine göre tedavileri planlandı. Her kemoterapi öncesi rutin biyokimyasal değerlendirmeleri ve 3 ayda bir hormonal tetkikleri, istendi. Kemoterapi her hastaya ayrı olarak tümör tipine, evresine, hastanın performansı ve diğer organ fonksiyonlarına göre karar verildi.

## Onkolojik Sonlanımlar

Genel tanımlar; hastalar tanı tarihlerinden itibaren takibe alınıp tanı sonrası herhangi bir sebeple gerçekleşen ölüme kadar geçen süre "genel sağkalım" olarak (GSK/OS), tanı sonrası tedaviyi takiben ilk progresyonun gözlemlendiği süreye kadar geçen süre ise "progresyonsuz sağkalım" (PSK/PFS), adjuvan hastaları için ise tanı konulduktan sonra progresyonun gözlenmediği süre ise "hastaliksız geçen süre" (HGS/DFS) olarak tanımlandı.

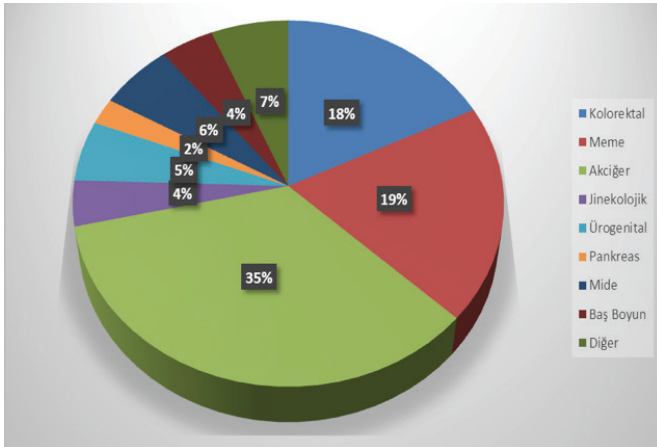
### İstatiksel Analiz

Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standart sapma ve normal dağılım göstermeyenlerde median ve düşük-yüksek aralık olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında, yine veri dağılımına göre parametrik test olarak Student's t-test veya non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler Paired Sample test ile hesaplandı. Sağkalım analizi için ise Kaplan Meier Egiris Cox regresyon analizi kullanıldı. Tüm P değerleri çift yönlü olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalarda SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında,  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

### Bulgular

#### Genel Özellikler

Çalışmaya Ocak 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında tedavi edilen toplam 298 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 60 ( $\pm 12$ ) idi. Hastaların 178'i erkek (%60) 120'si kadın idi (%40). Hasta popülasyonunun tümör tiplerine göre dağılımına bakıldığında en sık görülen 3 kanser tipi akciğer, kolorektal ve meme kanserleri olup literatür ile uyumlu idi. Hastaların tümör tipine göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

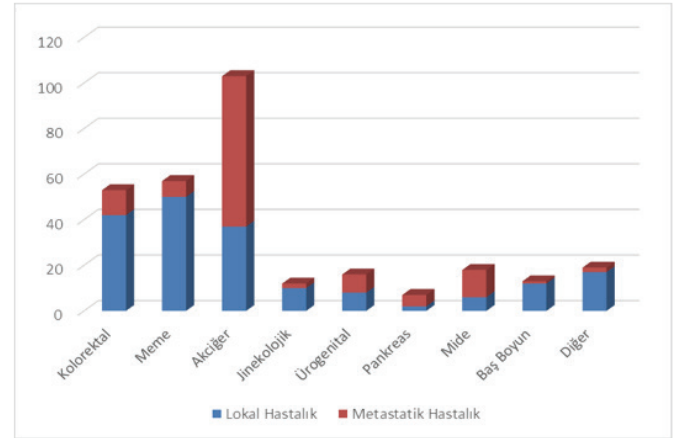


Şekil 1. Araştırma grubunda kanser sıklıkları

Çalışma sonlandığında hastaların 174'ünde (%58) ölüm gerçekleşmişti. 124 hasta (%42) ise halen yaşıyordu. Tüm çalışma grubunda ortalama sağkalım 9 (1-54) ay iken ortalama genel sağkalım ise 12,5 (1-68) ay olarak saptanmıştır.

Hasta grubu heterojen olması sebebiyle evreleme metastatik ve

lokal hastalık olarak sınıflandırıldı ve buna göre 114 hasta (%34) metastatik evredeyken kalan 184 hasta (%66) erken evre ve lokal ileri evredeydi. Tümör tiplerine göre evrelerin dağılımı ise Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Tümör tiplerine göre evrelerin dağılımı

Komorbid durumlara bakıldığında ise 66 hastada (%22) hipertansiyon, 48 hastada (%16) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 36 hastada (%12) diyabet, 15 hastada (%4.5) kronik renal yetmezlik öyküsü mevcut idi. Tiroid fonksiyon testlerine ulaşılabilen hastalar içerisinde 7 hastada klinik hipotiroidi, 8 hastada klinik hipertiroidi tanı anında mevcuttu. Tedavi başlanmadan önce 25 hasta (%8.3) düşük vücut kitle indeksine sahipti ( $< 20 \text{ kg/m}^2$ ), 48 hasta (%16) ise VKİ değerleri  $> 30 \text{ (kg/m}^2)$  olarak saptanmıştır.

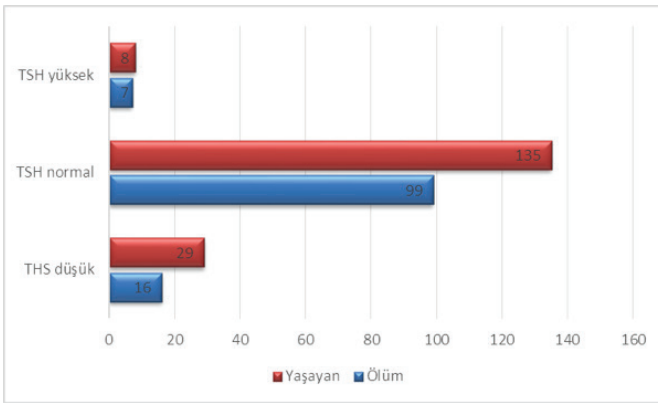
Hastaların tanı anındaki bazal biyokimya ve hemogram değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışma grubunda 293 hastanın bazal TSH değerlerine ulaşılabildi. Hastaların ortalama TSH değerleri  $1.0 \mu\text{U/mL}$  (0.001-39) olup, yaklaşık %15 hastada hipertiroidik ( $< 0.4 \mu\text{U/mL}$ ) düzeyde, %5 hastada ise hipotiroidik ( $> 4.8 \mu\text{U/mL}$ ) düzeyde saptandı.

Hipotiroidik hastaların %70'i klinik hipotiroidi, %30'u subklinik hipotiroidi, hipertiroidik hastaların ise ancak %10'u klinik hipertiroidik kalan %90'ı subklinik hipertiroidiye sahipti. TSH değeri ile OS ve PFS arasındaki korelasyona baktığımızda OS ile TSH arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu (CI %95; Pearson katsayısı 0.117,  $P: 0.046$ ) ancak PFS ile anlamlı bir ilişki yoktu (CI %95; Pearson katsayısı 0.069,  $P: 0.24$ ). Cox regresyon analizinde ise OS ile TSH arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $P=0.6$ ). Ölüm ve yaşayanla-

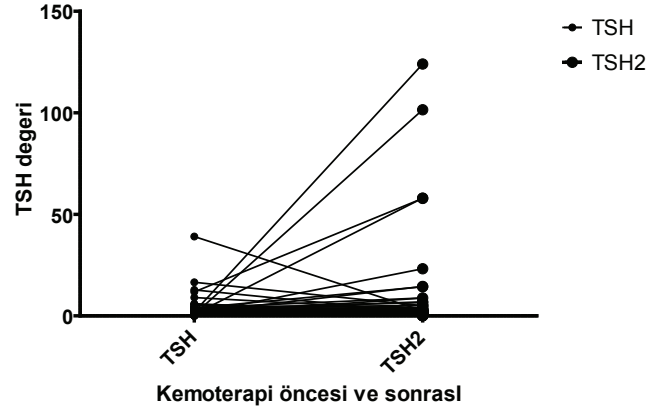
rın oranları ise Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. Tanı anında biyokimyasal parametreler ve hemogram değerleri		
	a	IR/Standart Deviasyon
AKŞ(mg/dl),	102	36
Kreatinin(mg/dL)	0.79	0.4-6
AST(U/L),	27	9-400
ALT(U/L),	25	5-380
GGT(U/L),	63	12
T.Bil(mg/dL),	0.8	0.3
Kalsiyum(mg/dL),	9.3	0.9
WBC K/mm3	7300	3400
HCT(%L),	37	16
PLT (K/mm3)	285000	115000
CRP (mg/dL)	3.1	0.1-41



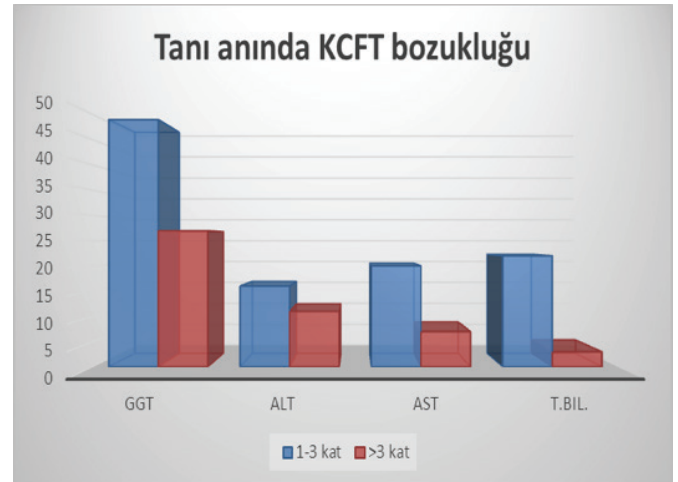
Şekil 3. TSH düşük, normal veya yüksek olanlar içerisinde ölüm ve yaşam oranları

Kemoterapi sonrasında takip edilen hastaların TSH değişimlerine Paired T test ile bakıldığında ise anlamlı bir değişim bulunamadı (1.9'a karşın 2.5, P= 0.099). Takiplerde öncesi ve sonrası saptanan 167 TSH normal hastanın 10 tanesinde (%6) TSH değerleri 5 µU/mL üzerine çıkarken, 18 hastada (%10) ise TSH değerleri <0.4 µU/mL altına düştü. Toplam olarak %16 oranda TSH değişikliği kemoterapi alan hastalarda görülmüş oldu (Şekil 4'te gösterilmiştir). Değişen TSH değeri ile OS ve PFS arasında yine anlamlı ilişki saptanamadı (P=0.34 ve 0.32, sırası ile).



Şekil 4. Kemoterapi öncesi ve sonrası TSH değeri

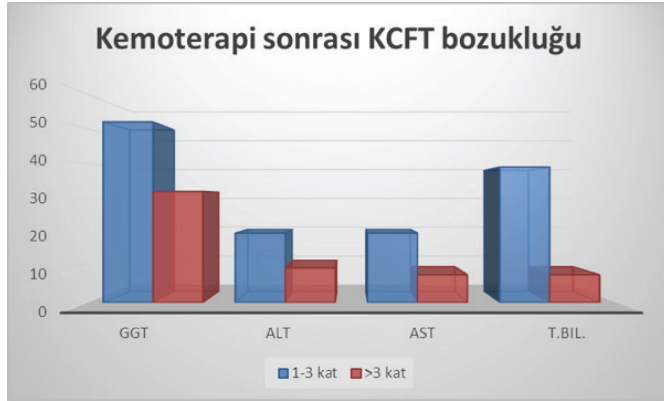
Çalışmamızda 298 hasta karaciğer fonksiyon bozuklukları için değerlendirildi. 119 (%39) hasta metastatik olup %35'inde karaciğer metastazı mevcut idi. Karaciğer fonksiyon testlerinden en fazla yükseklik serum GGT yüksekliği olarak saptandı. 76 hastada (%23) serum GGT değerleri yüksek iken, bunu 27 hasta (%8.3) ile serum AST ve ALT yükseklikleri takip ederken total bilirubin değeri yüksekliği ise 25 hastada (%7.7) saptandı. Yükseklik derecelerine göre Şekil 5'te özetlenmiştir.



Şekil 5. Tanı anında KCFT bozukluğu

Kemoterapiyi takiben ise en fazla değişiklik serum total bilirubin düzeylerinde gözlemlendi. Serum bilirubin düzeyleri 8 hastada 10 kat kadar artış gösterdi ve bu hastalarda ya kemoterapi kesildi ya da ilaç değişikliğine gidildi. İkinci olarak ise serum GGT değişikliği

gözlendi (Şekil 6).



Şekil 6. Kemoterapi sonrası KCFT bozukluğu

Serum bilirubin değerlerine göre sağkalım sürelerine bakıldığında normal, 1-3 kat ve >3 kat olan grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ve bilirubin değerlerinin normal kaldığı grubun daha yüksek genel sağkalıma sahip olduğu görüldü; 11 ay, 7.7 ay ve 3.5 ay sırası ile,  $P < 0.001$ . Progresyonsuz sağkalım da normal ve bilirubin 1-3 kat ve >3 kat olan hastalar arasında anlamlı fark gösterdi; 6.5 ay, 4 ay ve 2.2 ay, sırası ile,  $P = 0.01$ .

### Tartışma

Toplam 298 hastalık çalışmamızda, bölgede en sık gördüğümüz ilk 3 kanser türü akciğer, kolon ve meme kanseri olup, evre IV hasta oranı %34 olarak saptandı. Metastatik evre hastalık oranının literatüre göre daha yüksek olması dikkat çekiciydi. Tiroid kanserleri Doğu Karadeniz Bölgesi'nde sık olmasına rağmen çalışmamızda bu oranın düşük olmasının temel sebebi bu hastaların nükleer tıp ve endokrinoloji uzmanlarıncı takip edilmesiydi. Prostat kanserinin düşük olma sebebi hastaların metastatik evreye ulaşınca hatta kontrol edilemeyen PSA düzeyleri ile karşılaşıncı ancak tıbbi onkologlara refere edilmelerine bağlanabilirdi. Çalışmamızda bölgemizde tedavi alan hastalarda kemoterapi ile hormonal ve biyokimyasal değişimler incelendi.

Karaciğer fonksiyon bozuklukları: Sitotoksik kemoterapi alan her hasta karaciğer fonksiyonları açısından yakından takip edilmelidir. Direkt olarak kemoterapinin yapabileceği hepatotoksisite, altta yatan karaciğer hasarının artması özellikle viral hepatit varlığında, karaciğer hasarına bağlı ilaç metabolizmasının değişerek ölümcül toksisitelerin oluşabileceği akıldaki tutulmalı ve bu hastalar yakından

takip edilmelidir.

ilaçların karaciğer üzerine toksik etkileri aslında birçoğu idiosenrotik kalan kısmı immünolojik veya metabolik hasar şeklinde olmaktadır. 4. Klinik pratikte kullandığımız birçok ilacın karaciğer fonksiyon bozukluklarında doz azaltımı veya kesilmesi gerekmektedir. Bu doz ayarlaması da serum bilirubin ve/veya ALT/AST değerlerine göre yapılmaktadır.

Bizim çalışmamızda ise 298 hastanın %39'sı metastatik evrede olup onların da yaklaşık üçte birinde karaciğer metastazı saptandı. En sık görülen karaciğer enzim yüksekliği GGT yüksekliği iken (%23 oranında) izole aminotransferaz yüksekliği %8, izole bilirubin yüksekliği %7.7 oranında saptandı. Kemoterapiyi takiben 10 hastada evre 3-4 bilirubin yüksekliği nedeniyle ilaç değişikliği yapıldı. Serum bilirubin düzeyleri ile sağkalım ilişkisine bakıldığında ise serum bilirubin düzeyi stabil kalan hastalarda diğer hastalara göre sağkalım daha yüksek saptandı.

Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormonları vücudumuzda birçok organ fonksiyonu ve devamı için gereklidir. Bu nedenle kemoterapi öncesi TSH ve serbest T3 bazal değerleri ölçülmeli ve hastaların tiroid fonksiyonları kayıt altına alınmalıdır. Hipotiroidizm sıklığı popülasyonlara göre değişmekle birlikte yaklaşık %5 sıklık bildirilmiştir. Hipertiroidizm sıklığı da yaklaşık %2-3 oranlarında bildirilmiştir. 5. Çalışmamızda 293 hastanın bazal TSH değerlerine ulaşılabildi. Hastaların ortanca TSH değerleri 1.0  $\mu\text{U}/\text{mL}$  (0.001-39) olup, yaklaşık %15 hastada hipertiroidik ( $< 0.4 \mu\text{U}/\text{mL}$ ) düzeyde, %5 hastada ise hipotiroidik ( $> 4.8 \mu\text{U}/\text{mL}$ ) düzeyde saptandı. Hipertiroidi oranı literatüre göre daha fazla olması muhtemelen bölgenin özelliklerine bağlıydı. Bu nedenle özellikle Karadeniz Bölgesi'nde rutin olarak her hastanın kemoterapi öncesi TSH, serbest tiroid hormonları ve hatta tiroid antikorlarının da bakılmasında fayda vardır. Tiroid hormonlarının kemoterapi ile değişimi üzerine literatür bilgilerinin çoğu tirozin kinaz inhibitörleri ile ilgilidir. Tirozin kinaz inhibitörleri ile sıklıkla hipotiroidi gelişebilmekle birlikte hipertiroidi sıklığında artış bildiren çalışmalar mevcuttur. 6,7 Sitotoksik kemoterapinin TSH üzerine etkisine baktığımızda ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Onkolojik sağkalım ile de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak bölgemizde kanser hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğu literatüre kıyasla daha fazla saptandı ancak kemoterapi ile

tiroid hormonlarında anlamlı bir değişiklik görülmedi. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve böbrek fonksiyonlarında bozulma; hastalığa, ilaca ve hastaya göre değişebilmekle birlikte her kemoterapi hastasında bu değerleri mutlaka takip edilmeli ve gerekli olduğunda tedavi modifikasyonları yapılmalıdır.



## References

1. WHO, 2006. World Health Organization "Cancer"
2. Akyol, H., 2004. Kemoterapinin temel ilkeleri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, İzmir, 18-22 Mayıs 2004.
3. Gürgeç, S.G., 2009. Kemoterapi Uygulamasının Sıçan Ovaryum Follikülleri Üzerine Etkisi ve Çeşitli Antioksidanların Koruyucu Rollerinin Yapısal ve İmmunohistokimyasal Düzeyde Belirlenmesi. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye
4. Lee, W.M., 1995. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333:1118.
5. Hollowell, J.G., Staehling, N.W., Flanders, W.D., Hannon, W.H., Gunter, E.W., Spencer, C.A. and Braverman, L.E., 2002. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 489–499. (doi:10.1210/jc.87.2.489)
6. Eroukmanoff, J., Castinetti, F., Penel, N. and Salas, S., 2016. Auto-immune thyroid dysfunction induced by tyrosine kinase inhibitors in a patient with recurrent chordoma. *BMC Cancer*. 2016 Aug 24;16:679.
7. Ahmadi, H. and Salti, I., 2013. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Biomed Res Int*. 2013;2013:725410.