

## Bölgemizde *Helicobacter pylori* sıklığı

*Helicobacter pylori* prevalence in our region

Sedat ÇİFTEL<sup>1</sup>, Nihat OKÇU<sup>1</sup>, Hakan DURSUN<sup>1</sup>, Fatih ALBAYRAK<sup>1</sup>, Serpil USTA<sup>2</sup>

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Erzurum  
Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>2</sup>İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmanın amacı, Erzurum bölgesinde endoskopi yapılan hastalarda *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) sıklığının araştırılarak yıllara göre sıklığındaki değişiklikleri göstermektir. **Gereç ve Yöntem:** Şubat-Ekim 2015 tarihleri arasında, endoskopi ünitemizde dispeptik şikayetle başvuran hastalardan, endoskopik antrum ve korpus biyopsisi alınan hastalar, çalışmaya alındı ve retrospektif olarak incelendi. Hastaların *H.pylori* sıklıkları, cinsiyete göre ve yaş gruplarına ayrılarak belirlendi. Antrum ve korpus biyopsileri üre içeren besiyerine alınarak hasta başı inkübe edildi. 1.saat ve 24. saatlik inkübasyon sürelerinde, besiyerinin pH indikatörü ile sarıdan pembeye ve mor renge doğru renk değişikliğine bakıldı. Pozitif olgularda genellikle ilk 1 saat içinde sonuç alınır. Negatif olanlarda ise duyarlılığı artırmak için inkübasyon süresini uzatmak gerekir. Bu testin duyarlılığı, bir saat içinde %60-90 iken, 24 saatte ise duyarlılık %90'dan fazladır. **Bulgular:** Antrum biyopsisi alınan 653 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 268'i (%41) erkek olup, yaş ortalaması 47.5±16.05 yaş (dağılım 15-87) idi. Hastaların 377'sinde (%57.7) *H.pylori* pozitif, 276'sında (%42.2) negatif idi. *H.pylori* pozitif saptanan hastaların yaklaşık %58.7'sinde hafif (+), %41.2'sinde şiddetli (++) pozitiflik olarak rapor edildi. Kadınlarda ve erkeklerde sıklık benzer olup sırasıyla %57.6 ve %57.8' idi. 20 yaş altı, 21-40 yaş, 41-60 yaş, 60 yaş üstü yaş gruplarında, *H.pylori* sıklığı sırasıyla, %56.2, %57.7, %59.2 ve %57.3 idi. **Sonuç:** Erzurum bölgesinde, *H.pylori* sıklığı %57.7 olup yıllara göre sıklıkta azalma izlenmektedir. *H. pylori* sıklığı açısından, cinsiyet ve yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** *Helicobacter pylori*, sıklık, hızlı üreaz

**Background and Aims:** The aim of this study is to investigate the prevalence of *Helicobacter pylori* and the change of prevalence by years in patients underwent endoscopy eastern Anatolia. **Materials and Methods:** The patients whose endoscopic antrum and corpus biopsies were taken for dyspeptic symptoms in our endoscopy unit in February-October 2015 period were included and retrospectively investigated. The frequency of *Helicobacter pylori* was determined as separating the patients according to general, sex and the age groups. Antrum and corpus biopsies were stained with urea and incubated per patient. In 1 st hour and 24 th hour incubation periods, it is looked for transitions in the color from yellow to purple and pink by a PH indicator. In positive cases, we can generally get a result in the first hour. In negative ones, to increase the sensitivity, it has to be make the incubation period longer. Although the sensitivity of this test 60-90 % in an hour, it is more than 90% in 24 hours. **Results:** Biopsy specimens of 653 patients were included into the study. The mean age was 47.5±16.05 years (range 15-87) and 268 of these patients (41%) were male. 377 of the patients (57.7%) were positive and 276 (42.2%) were negative for *Helicobacter pylori*. It was reported that 58.7% of those patients had mild positive, 41.2% of those had severe positive in infected by *Helicobacter pylori*. No significant difference was found in the frequency of *Helicobacter pylori* between women and men, 57.6% and 57.8% respectively. The frequencies of *Helicobacter pylori* were 56.2%, 57.7%, 59.2% and 57.3%, respectively, in the age groups of under 20 years, 21-40 years, 41-60 years and older 60 years. **Conclusion:** The frequency of *Helicobacter pylori* was 57.7% in Erzurum Region and it is observed that it is decreasing in the during the years. No statistically significant difference was found between genders and age groups in term of the frequency of *Helicobacter pylori*.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, frequency, rapid urease

## GİRİŞ

İlk kez 1982'de Marshall ve Warren (1) tarafından keşfedilen *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik mukoza ilişkili lenfoma (MALT lenfoma) ve gastrik adenokanser etyolojisinde önemli bir etkindir (2-4). *H. pylori* gram-negatif bir bakteri olup üreaz, katalaz ve oksidaz enzimlerine sahiptir. Bakteri genetik olarak oldukça polimorfizm göstermekte olup kişinin farklı *H. pylori* suşları ile enfekte olabileceği gösterilmiştir

(5). Ekstrasellüler bir bakteri olan *H. pylori* invaziv olmadığından epitel dokusunun altına geçemez (6). 1994 yılında ise, Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (World Health Organization International Agency for Research on Cancer), *H. pylori*'nin, mide karsinogenezisi ile nedensel bir bağlantı içinde olduğu ve insanlarda kesin bir karsinogen olduğu sonucuna varmasıyla birlikte tüm dikkatler bu bakteri üzerine yoğunlaşmıştır (7).

**İletişim:** Sedat ÇİFTEL

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Erzurum  
Tel: +90 442 316 63 33  
E-mail: sedat-cif@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 13.01.2016 • **Kabul Tarihi:** 29.01.2016

Dünyada kanserler arasında gastrik kanser sıklık yönünden 5. sırada olup kansere bağlı ölümlerde ise 3. sırada yer almaktadır (8,9). Yapılan çalışmalarda gastrik kanser ile ilgili öngörülen önümüzdeki 50 yıl boyunca gastrik kansere bağlı ölümlerde artış beklenmektedir (10,12). Gastrik kanser için ana etyolojik faktör *H. pylori*dir (10). Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının *H. pylori* ile enfekte olduğu kabul edilmekte ve prevalans ile bakterinin alındığı çocukluk dönemindeki sosyo-ekonomik şartlar arasında kesin bir ilişki olduğu bilinmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde 5-10 yaş arasında prevalans %60-70, yetişkinlerde ise bu oran %85-90'dır (11).

Ayrıca son dönemde yapılan araştırmalar sonucunda *H. pylori* enfeksiyonunun, inatçı demir eksikliği anemisi, idiyopatik trombositopenik purpura, felç, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve iskemik kalp hastalığı gibi gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla da ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (12). *H. pylori*'nin bulaşma yolları kesin olarak bilinmemekle birlikte mikroorganizmanın vücuda girişi açısından kalabalık ortamlarda yaşama, kötü hijyen koşulları, düşük sosyoekonomik düzey, kötü beslenme, 0 kan grubunda olma, annenin eğitim düzeyinin düşük olması, risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Özellikle kalabalık ortamlarda ve kötü hijyen koşullarında yaşayanlarda *H. pylori* enfeksiyonunun daha sık görülmesi fekal-oral yolla bulaş ihtimalini desteklemektedir (13).

Tanı için birbirine alternatif yöntemler bulunmakta olup hızlı üreaz testi bu yöntemlerden biri olup endoskopi sırasında antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinde *H. pylori*'nin salgıladığı bir enzim olan üreaz enziminin gösterilmesi esasına dayanır (14). Üreaz enziminin varlığında ortamdaki üre amonyak ve bikarbonata parçalanarak, ortamın pH'sını yükseltir ve bu değişim pH indikatörü ile gözlenir. Pozitif sonuçların %80-90'ı ilk bir saatte pozitif hale gelir. Hızlı ve pratik bir yöntem olması nedeniyle çok kullanılmakta olup, sensitivitesi %75-100 spesifitesi ise %84-100 arasında değişmektedir (15).

Bu çalışmadaki amaç dispeptik şikayetlerle Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran

hastalardan alınan endoskopik antrum ve korpus biyopsisi ile hızlı üreaz testi ile *H. pylori* pozitiflik sıklığı, sıklığın yaş ve cinsiyet ile ilişkisinin araştırılarak bölgemizde *H. pylori* sıklığındaki değişimleri saptamaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2015-Ekim 2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesine dispeptik şikayetlerle başvuran hastalara farengel lokal anestezi ile sedasyonlu anestezi (propofol i.v) altında tecrübeli gastroenterologlar tarafından ve Fujinon (4400 system) ve Olympus (Evis Exera III CLV-190) video endoskoplar kullanılarak gastroskopi yapıldı. Hızlı üreaz testi için antrum ve korpustan en az 2 adet biyopsi alındı. Alınan örnekler Gold Hp Dry Gastroscopic Urease Test kiti kullanılarak hasta başı değerlendirildi. Mide biyopsi örnekleri kit'e yerleştirilerek yaklaşık 1. saatte ve 24. saatte değerlendirildi. Kit üzerindeki sarı rengin değişmeden sabit kalması, *H. pylori* negatifliği olarak kabul edilirken, sarı rengin pembe renge dönüşmesi *H. pylori* hafif pozitif (+), mor renge dönüşmesi ise *H. pylori* şiddetli pozitifliği (++) olarak kabul edildi. Toplam 750 hastanın gastroskopi raporu ve üreaz test kitleri değerlendirildi. İncelenen tüm raporlarda 97 hastanın üreaz test kitleri son 3 hafta içinde antibiyotik, proton pompa inhibitörü ve anti asit kullanım öyküsü olduğu için çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen 653 hastanın gastroskopi raporu ve üreaz testleri değerlendirildi. Hastalarda yaş ve cinsiyete göre *H. pylori* sıklığı hafif ve şiddetli pozitiflik derecelerine göre araştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 11.0 programı kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Toplam 385 kadın hastanın %58.9'unda *H. pylori* pozitif saptandı. 268 erkek hastanın %56.3'ünde *H. pylori* pozitif saptandı. Her iki cinsiyet arasında *H. pylori* sıklıkları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). *H. pylori* pozitifliği saptanan hastaların %58.7'sinde hafif (+), %41.2'sinde ise şiddetli (++) olarak saptandı. Çalışmaya

**Tablo 1.** *Helicobacter pylori*'nin yaşa göre sıklığının ve pozitiflik derecesinin dağılımı

Yaş	E/K	Hp Sıklığı	Hafif Hp (+)	Şiddetli Hp (++)
<20 yaş	(41/21)	%56.2	%58.5	%41.5
21-40	(72/57)	%57.7	%59.0	%41.0
41-60	(69/40)	%59.2	%57.0	%43.0
>60 yaş	(40/37)	%57.3	%60.5	%39.5
Toplam	(222/155)	%57.7	%58.7	%41.2

E/K:Erkek hasta/Kadın hasta. Hp: *Helicobacter pylori*

$p>0.05$

alınan 653 hasta 4 yaş grubuna ayrılarak yaş gruplarına göre *H. pylori* pozitifliği incelendi. 20 yaş altında, 21-40 yaş, 41-60 yaş, 60 yaş üstü, yaş gruplarında *H. pylori* sıklığı sırasıyla %56.2, %57.7, %59.2 ve %57.3 idi. 41-60 yaş grubunda *H. pylori* sıklığı en yüksek ve 20 yaş altı grupta ise en düşük olmakla birlikte aralarında istatistiki anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 1). Tüm yaş grupları arasında *H. pylori* sıklıkları açısından istatistiki anlamlılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Türkiye *H. pylori* sıklığı yönünden gelişmekte olan ülkelere benzer bir görünüm sergilemektedir. Ancak tek tek çalışmalar bunu gösterse de Türkiye genelinde *H. pylori* sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde *H. pylori*'ye yönelik epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bunun nedenleri, çalışma yöntemlerinin farklı olması ve ülkemizde *H. pylori* prevalansının bölgelere göre farklılık göstermesidir.

Ülkemizde *H. pylori*'ye yönelik epidemiyolojik çalışmalar konusunda, erişkinlerdeki en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan TURHEP çalışmasıdır (16). Bu çalışmada, 18 yaş üstü erişkinlerde 5.549 kişide, 13C üre nefes testi kullanılarak *H. pylori*'nin genel prevalansı %82.5 olarak tespit edilmiş, prevalans erkeklerde %84, kadınlarda %81 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada *H. pylori* prevalansı, Doğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda en yüksek %88, Güney Anadolu bölgesinde yaşayanlarda ise en düşük %79 oranda görülmüştür (16).

A. Özden ve ark. (17) yaptıkları çalışmalarda *H. pylori* antikoru sıklığını Türkiye genelinde 1990 yılında %78.5, 2000 yılında ise Türkiye genelinde %66.3, Doğu Bölgesinde ise %66.7 olarak bulmuşlar ve 10 yıllık bir dönem içerisinde Türkiye genelinde *H. pylori* prevalansında düşme olduğunu göstermişlerdir (20).

Syam ve ark. tarafından yapılan çalışmada, *H. pylori* prevalansı açısından cinsler ve yaş grupları arasındaki farkın belirgin olmadığı açıklanmıştır (18). Türkiye'de 2003 yılında Açık ve ark. (19) yaptığı çalışmada da cinsiyetin ve yaş gruplarının *H. pylori* pozitifliğine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada ise *H. pylori* pozitifliğinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (20). A. Uyanıkoğlu ve ark. (21) Erzurum'da 2010 yılında yaptıkları çalışmada toplam 691 kadın hastanın %69'unda *H. pylori* pozitif saptarken, 607 erkek hastanın %71,4'ünde *H. pylori* pozitif saptamışlardır. Bu çalışmada her iki cinsiyet arasında *H. pylori* sıklıkları açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı gibi çalışmaya alınan tüm yaş grupları arasında *H. pylori* sıklıkları açısından da istatistiki anlamlılık yoktu.

Bölgemizde endoskopi, yapılan hastalarda *H. pylori* sıklığı %57.7 oranla, sıklıkla hafif şiddette (+) pozitif olup literatürle benzer şekilde *H. pylori* sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu (18,19,21). Yaş ile birlikte değişkenlik gösteren *H. pylori* antijen pozitifliğinin 20 yaş altında düşük olduğu, 50 yaş üzerinde ise artış gösterdiği bildirilmektedir (13,22,23). Çalışmamızda ise yaş gruplarına göre *H. pylori* pozitiflik oranları, 41-60 yaş grubunda en yüksek ve 20 yaş altı yaş grubunda ise en düşük oranda saptanmakla birlikte aralarında istatistiki anlamlı farklılık bulunmadı. 41-60 yaş grubunda *H. pylori* sıklığının fazla olmasını bu yaş grubuna bölgemizde daha az eradikasyon tedavisi verilmiş olabileceğini, 20 yaş altı yaş grubunda daha düşük oranda *H. pylori* sıklığı olmasını da bölgemizde ülkemiz genelinde olduğu gibi yaşam şartları, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik nedenlerdeki iyileşmelelere bağlı olduğunu düşündük (22).

Çalışmalar *H. pylori* sıklığının yıllara ve bölgelere göre değişiklik gösterdiğini, batı toplumlarında ve ülkemizin batısında nispeten daha düşük olduğunu göstermektedir (17). Bu veriler ışığında bölgemizde *H. pylori*'nin %57.7'lik sıklıkla batıdan daha yüksek olabileceğini düşünüyoruz. Bu yükseklik, çevresel nedenler, hijyen, daha az eradikasyon verilmiş olması, sosyo-ekonomik nedenler ve eğitim seviyesindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Dünyada her yıl yaklaşık olarak bir milyon insan, *H. pylori* ile ilişkili hastalıklardan hayatını kaybetmektedir (24). *H. pylori*'nin özellikle gastrik kanserde ana etyolojik faktör olması ve ilişkili olduğu diğer hastalıklar ile genel popülasyondaki sıklığı, göz önünde bulunulduğunda *H. pylori* enfeksiyonu, önümüzdeki 50 yıl, gelişmekte olan ülkelerin önde gelen sağlık problemi olarak, gündemde kalacaktır (10,24). Bu nedenle *H. pylori*'nin sıklığındaki değişikliklerin izlenmesi ve eradikasyonunun yapılması zorunlu hale gelmektedir. *H. pylori*'nin eradikasyonu ile gastrik kanser insidansında azalma beklenmesi en etkin ve uygun maliyetli yöntem olarak görülmektedir. Bu yöntem çerçevesinde, sağlık politikalarının ve sağlık programlarının güncellenmesi gerekmektedir.

Batı dünyasında sanitasyon sorunlarının çözümü, sağlıklı beslenme, hijyenik yaşam gibi faktörlerin etkisiyle *H. pylori* ile bulaş azalmış ve geçen 50 yıllık süreçte *H. pylori* prevalansı hızla düşmüştür. *H. pylori* prevalansı, Japonya ve Güney Kore gibi hızla zenginleşen ülkelerde de anlamlı şekilde düşmüştür. Buna bağlı olarak da *H. pylori*'ye bağlı hastalıkların görülmesi de hızla azalmıştır. Erzurum bölgesinde yıllara göre, bazı çelişkili sonuçlar olmakla beraber, prevalansın azalma eğiliminde olduğu söylenebilir. Daha kesin ve destekleyici sonuçlar için, geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
2. Altıntaş E, Ulu O, Sezgin O, et al. Comparison of ranitidine, bismuth citrate, tetracycline and metronidazole with ranitidine, bismuth citrate and azithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients resistant to PPI based triple therapy. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:90-3.
3. Köksal AS, Onder FO, Torun S, et al. Twice a day quadruple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori* in an area with a high prevalence of background antibiotic resistance. *Acta Gastroenterol Belg* 2013;76:34-7.
4. Zheng Q, Chen WJ, Lu H, et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *J Dig Dis* 2010;11:313-8.
5. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *Jawetz Melnick and A delberg's Medical Microbiology*. 21st ed. Connecticut: Appalet on and Lange, 1998:543-65.
6. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-41.
7. [No authors listed]. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
8. IARC *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter Pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gasric Cancer*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group reports, no.8); 2014. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php/> Last accessed 2015 Aug2)
9. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-64.
11. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100:1495-501.
12. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of *Helicobacter pylori*. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:211-23.
13. Özkan TB. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda seroloji, tanı ve tedavi. *Uludağ Üni Tıp Fak Derg* 2007;33:81-5.
14. Moya DA, Crrisinger KD. *Helicobacter pylori* persistence in children: distinguishing inadequate treatment, resistant organisms, and reinfection. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:236-42.
15. Fidan I, Türet S. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda patogeneze ve tanı. *Enfeksiyon Dergisi* 1999;13:455-460.
16. Ozaydin N1, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the <sup>13</sup>C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013;13:1215.
17. Ozden A, Bozdayı G, Ozkan M, Kose KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:156-8.
18. Syam AF, Miftahussurur M, Makmun D, et al. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* in five largest islands of Indonesia: a preliminary study. *PLoS One* 2015;10:e0140186.
19. Açıık Y, Gülbayrak C, Dönder E, Yalnız M. Fırat Tıp Merkezine dipeptik yakınmalarla başvuran hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı ve etkileyen faktörler. *OMÜ Tıp Dergisi* 2003;20:82-8.
20. Veldhuyzen-von-Zonten SJ, Pollak PT, Best LM, et al. Increasing prevalence of *Helicobacter pylori* infection with age: continuous risk of infection in adults rather than cohort effect. *J infect Dis* 1994;169:434-7.
21. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN, ve ark. Endoskopi yapılan hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Dicle Tıp Derg* 2012;39:197-200.
22. Çıkman A, Parlak M, Güdücüoğlu H, Berктаş M. Van yöresinde *Helicobacter pylori* prevalansı, yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Ankem Derg* 2012;26:30-4.
23. Yücel T, Aygin D, Şen S, Yücel O. The prevalence of *Helicobacter pylori* and related factors among university students in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:179-83.
24. Ferlay J, Soerjimataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.