

KLİNİK GELİŞİM

İSTANBUL TABİP ODASI'NIN SÜRELİ BİLİMSEL YAYINIDIR CİLT 24 • SAYI 3 • 2011



Kanser



Klinik Gelişim

Kanser

İlk Söz

PARÇA PARÇA

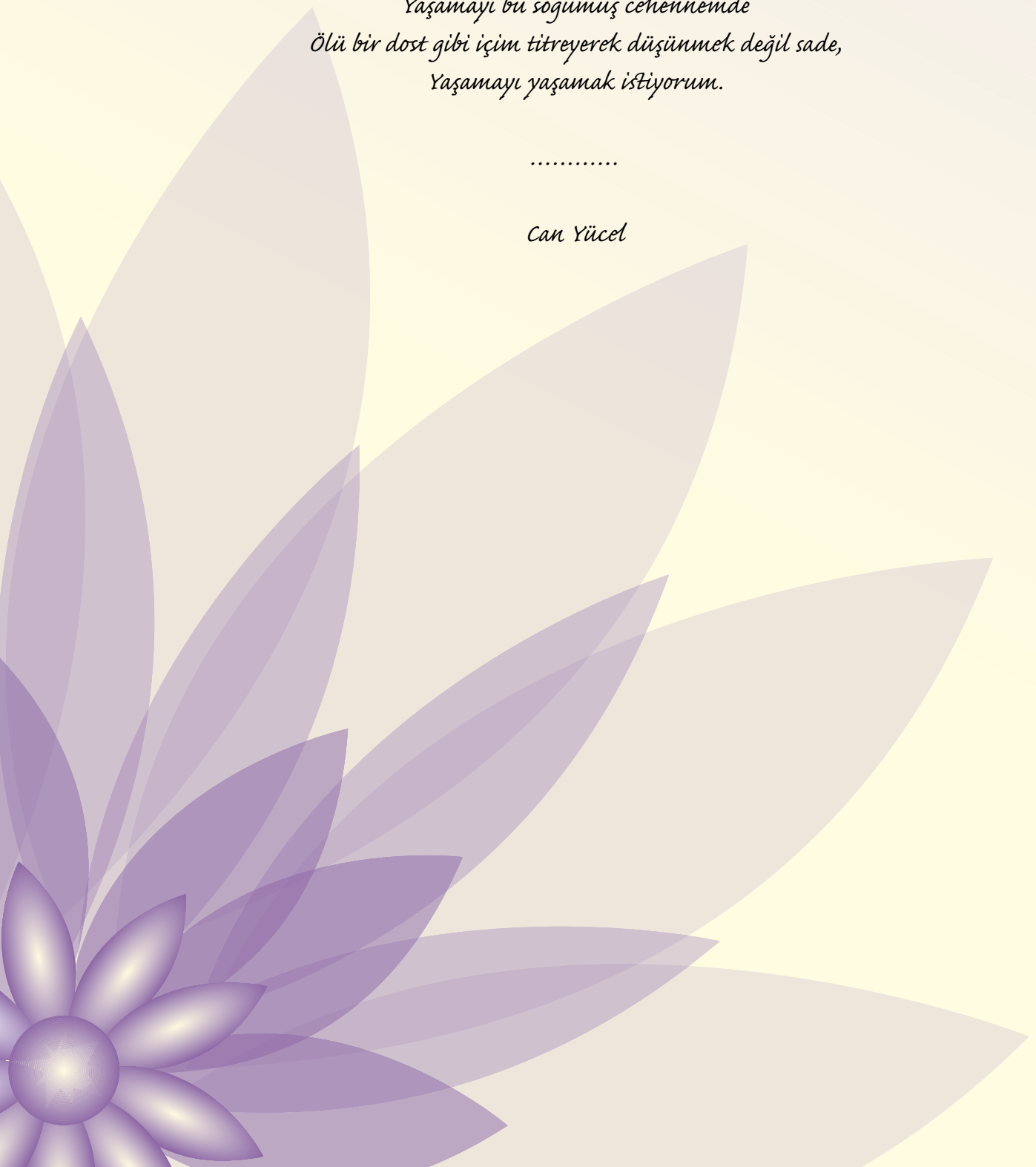
I

Yaşamak istiyorum.

*Yaşamayı bu soğumuş cehennemde
Ölü bir dost gibi içim titreyerek düşünmek değil sade,
Yaşamayı yaşamak istiyorum.*

.....

Can Yücel



İçindekiler

- 1 Onkoloji ve Tümör Belirteçleri
Leyla KILIÇ, Faruk AYKAN
- 4 Kanser Hastalarında Palyatif Tedaviler
Fatma AYDOĞAN, Kazım UYGUN
- 10 Onkolojik Aciller
Serkan KESKİN, Yeşim ERALP
- 14 Kanser Hastalarında Ağrıya Yaklaşım
Sernaz UZUNOĞLU, İrfan ÇIÇIN
- 21 Kanser Hastalarında Kemik Sorunları
İbrahim YILDIZ, Sevil BAVBEK
- 25 Kanser Hastasında Beslenme
Bülent ERDOĞAN, İrfan ÇIÇIN
- 30 Kanser Tedavisine Bağlı Geç Yan Etkiler
Fatma ŞEN, Adnan AYDINER
- 33 Kanserde Kemoprevansiyon
Çetin ORDU, Pınar SAİP

Klinik Gelişim

İstanbul Tabip Odası'nın Süreli Bilimsel Yayınıdır
Üç ayda bir yayımlanır • Cilt: 24 • Sayı: 3 • 2011

SAHİBİ

İstanbul Tabip Odası Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Taner GÖREN

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Dr. Halit TOGAY

EDİTÖR

Prof. Dr. Tunçalp DEMİR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Ali Serdar FAK

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Kardiyoloji

Prof. Dr. Nahit ÇAKAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Raşit TÜKEL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Süleyman ÖZYALÇIN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Dr. Ali ÖZYURT

Dr. Siyami Ersek Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. A. Özdemir AKTAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi

Prof. Dr. Ahmet ERÖZENCİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji

Doç. Dr. Arda SAYGILI

Acıbadem Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Arzu DENİZBAŞI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Hekimlik

Doç. Dr. Arzu UZUNER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği

Doç. Dr. Baki ARPACI

Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı Hastalıkları E.A.H. Nöroloji

Prof. Dr. Berrak YEĞEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji

Prof. Dr. Beyhan ÖMER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya

Doç. Dr. H. Cihangir YURDOĞLU

Bayındır İçerenköy Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji

Doç. Dr. Coşkun YORULMAZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp

Doç. Dr. Çetin VURAL

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Doç. Dr. Fügen AKER

Haydarpaşa Numune E.A.H., Patoloji

Doç. Dr. Gökhan AYGÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Gökhan METİN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji

Prof. Dr. Gürsu KIYAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi

Prof. Dr. Hüseyin Cem ALHAN

Acıbadem Fulya Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi

Prof. Dr. İsmail ÇEPNİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

Prof. Dr. Levent KABASAKAL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp

Prof. Dr. Levent SALTİK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi

Doç. Dr. Muzaffer BAŞAK

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyodiagnostik

Prof. Dr. N. İlknur TUĞAL TUTKUN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları

Doç. Dr. Nadi BAKIRCI

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı

Prof. Dr. Nergis ERDOĞAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji

Prof. Dr. Nurhayat YILDIRIM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz

Prof. Dr. M. Orhan ÇİZMECİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi

Prof. Dr. M. Önder ERGÖNÜL

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Önder KILIÇOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji

Prof. Dr. R. Peykan GÖKALP

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri

Prof. Dr. Pınar SAİP

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

Prof. Dr. Sabahattin SAİP

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji

Prof. Dr. Sedat Sadık KOCA

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi

Prof. Dr. Selma KARABEY

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı

Prof. Z. Serhan TUĞLULAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Nefroloji

Prof. Dr. Şahika YÜKSEL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Talat KIRIŞ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi

Prof. Dr. Tülay ERKAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Nazire Yeşim AFŞAR FAK

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

YAYIN KOORDİNATÖRÜ

Pervin ALTUNTAŞ

GRAFİK TASARIM

Emin PETEK

WEB TASARIM

Mithat HAMARAT

YAZIŞMA ADRESİ

Klinik Gelişim Dergisi

İstanbul Tabip Odası

Türkocağı Cad. No:17 34440

Cağaloğlu/İST.

Tel: 0212 514 02 92 - 94

Faks: 0212 526 65 65

www.klinikgelisim.org.tr

www.istabip.org.tr/klinikgelisim

YAYIN HAZIRLIĞI

Asimetrik ve Paralel Tanıtım Reklam ve Org. San. Tic. Ltd. Şti.

Göksu Mah. Akkavak Cad. Oya Çiçeği Sok. B158b Anadoluhisarı Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 465 64 44 (Pbx)

Faks: 0216 465 64 45

info@asimetrikparalel.com

www.asimetrikparalel.com

BASKI

Golden Print

100. Yıl Mahallesi Matbaacılar Sitesi 1. Cadde No: 88 Bağcılar/İstanbul

Tel: (0212) 629 00 24/25

Bu dergi, ülkede tıp biliminin yayılmasını amaçladığından, KDV'den muaftır.

ISSN: 1300-0675

© Copyright

Türk Tabipleri Birliği - İstanbul Tabip Odası

Baskı Tarihi: Ocak 2012

Editörden

Çağımızın Hastalığı Kanser Tüm Disiplinleri İlgilendirir

Hiç şüphesiz ki kanser çağımızın hastalığıdır. Kanser tek bir hastalık olmayıp seyirleri ve tedavileri oldukça farklı heterojen bir hastalık topluluğudur. Genel olarak dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm sebebidir. Erken tanısı için yapılan taramalar ve tedavilerdeki gelişmeler yaşam süresini uzatmasına rağmen kanser hastalarının %40-45'i kanser nedeniyle hayatlarını kaybetmektedir. Gelişmiş ülkelerde kanser mortalitesinde son 10 yılda %14'lük bir azalma olmuştur. Ülkemizde kanser istatistikleri son yıllarda daha düzenli toplanmakla birlikte hala gerçek ölüm nedenleri ölüm raporlarında doğru kaydedilmemektedir. Bu nedenle ülkemizde kansere bağlı ölüm oranları ve ölüm hızında azalma olup olmadığı bilinmemektedir.

Erken tanı için açılan KETEM'ler henüz olması gereken verimlilikte çalışmamakta ve kanser erken tanısına yönelik tarama giderleri geri ödeme kapsamında yer almamaktadır. Tanı olanaklarındaki gelişmeler ülkemizde de kanserli hasta sayısını arttırmıştır. Ülke nüfusumuzun genç olması nedeniyle kolon, meme, akciğer gibi sık görülen kanserlerde ortalama kanser yaşı gelişmiş batı ülkelerine nazaran 10 yaş daha gençtir. Ülkemizde kanser daha çok orta yaşları etkilediğinden ekonomik anlamda da ciddi bir sorun yaratmaktadır.

Kanser hastaları hastalığa ve tedavisine bağlı fiziksel, psikolojik ve sosyal yönleri olan karmaşık ve zor bir süreç yaşarlar. Gerek tanısı, gerek tedavisi ve gerekse son dönem bakımı tüm disiplinleri ilgilendiren ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu nedenle gerek aile hekimlerinin gerekse onkoloji alanı dışındaki uzmanların, kanser hastalarının yaşadığı sorunları bilmesine, çözümlenmesine ve desteğine büyük ihtiyaç vardır.

Klinik Gelişim Dergisi'nin bu sayısı özellikle kanser hastalığına ayrılmıştır. Kanser hastalığının birçoğu önlenabilir nedenlerden oluşmaktadır. Bu nedenle hekimlerin tüm hastalarına kanserden nasıl korunacaklarına yönelik eğitim vermesine ihtiyaç vardır. Bu sayıda kanser hastalarında sık görülen sorunlar, destek tedavileri, semptomlarla baş etme gibi konulara günümüzde nasıl yaklaşılması gerektiği ile ilgili derlemeler mevcuttur.

Kanser olmadan önce yapılan sağlıklı beslenme, kanser tedavisi sırasındaki beslenme ve iyileşen hastaların beslenmesi farklı yaklaşılması gereken konulardır. Kanser tedavisi alan hastalara yapılan yanlış beslenme önerileri, tedavi toleransını azaltabilir. Kanser ve beslenme konusu ile ilgili derlemede bu konulara değinilmiştir.

Tümör işaretleyicilerinin kanser tanısı ve takibinde yanlış kullanımı sağlıklı kişilerde ve kanser hastalarında gereksiz endişeye ve tetkiklere neden olmaktadır. Bu nedenle bugün için kanser tanısı ve takibinde yararı olan tümör işaretleyicilerinin neler olduğu ve ne zaman kullanılacağı tüm hekimlerce iyi bilinmesi gerekir. Tümör işaretleyicileriyle ilgili derlemede bu konu ayrıntılarıyla işlenmiştir.

Kanserin önlenmesi çok önemli bir koruyucu sağlık sorunudur. Dünya sağlık örgütünün kanserden korunmak için gerekli sağlıklı yaşam ve beslenme ile erken tanıya yönelik tarama yöntemleri tüm hekimlerce karşılaştıkları hastalara ve sağlıklı kişilere anlatılmalıdır. Bu öneriler çok standart olduğu ve tüm hekimlerce bilindiği için ayrı bir bölüm ayrılmamıştır. Bu sayıda özellikle medya ve toplum tarafından çok ilgi çeken kanserde kemoprevansiyon konusu irdelenmiştir. Ne yazık ki umut tacirlerinin en fazla yatırım yaptıkları bu konuda eldeki bilimsel verilerin ne kadar yetersiz olduğu görülecektir.

İyileşmeyen kanser hastaları hastalıklarının ileri evrelerinde mutlaka palyatif destek tedavisine ihtiyacı duyarlar. Ülkemizde hastanelerde destek bakım ünitelerinin yetersiz olması ve hastane dışı hospis tarzı örgütlenmelerin hiç olmaması nedeniyle büyük güçlükler yaşanmaktadır. Tıp eğitimi içinde kanser hastalığı ne yazık ki tanıdan ölüme kadar bütün süreciyle ele alınmadığından hekimler kanser hastalarından çekinmektedir. Yaşamda karşılaşmayacağı birçok sendromu öğrendikleri halde pratikte en çok karşılaşacakları kanser hastaları ile ilgili yeterli donanıma sahip olamadan tıp fakültelerinden mezun olmaktadır.

Acile başvuran ve destek bakım ihtiyacı olan hastaların çoğu kanserdir. Onkolojik acillerin ve kanser hastalarına semptomatik yaklaşımın tüm hekimlerce ve özellikle aile hekimleri ve iç hastalıkları uzmanlarınca tanınması ve yönlendirilmesine büyük ihtiyaç vardır. Kanser ağrısı ve kemik sorunları sık karşılaşılan ve hastayı en çok etkileyen acil durumlardır. Bu sayıda kanser ağrısı, kanserde palyatif bakım ve kanserde kemik sorunları üç ayrı derlemede ayrıntılı olarak irdelenmiştir.

Artık iyileşmiş ve anamnezlerinde kanser hikayesi olan hastaların geç yan etkiler açısından takipleri önem kazanmaktadır. İyileşmiş kanser hastaları çeşitli branşlardaki hekimlerin karşısına giderek daha çok çıkmaktadır. Tüm hekimlerin kanser hastalarının tedavilerine bağlı geç yan etkilerinin takibinde de uyanık olmaları gerekmektedir.

Kanser toplumda, kanserli hasta ve yakınlarında olumsuz duygular uyandıran, ölümü ve acıyı çağrıştıran bir hastalıktır. Tıp doktorları bile kanser hastalığının seyrini olduğundan olumsuz algılamakta ve kanser hastalarına yaklaşımdan çekinmektedir. Oysa kanser hastaları sayıları çok yetersiz olan onkologların baş edebileceğinden çok daha kapsamlı bir sağlık problemidir. Bu sağlık sorunu ile ancak tüm sağlık camiası birlikte baş edilebilir. Sağlıklı kişilerin kanserden korunması, kanserin erken tanısı için gerekli önlemlerin alınması, iyileşebilir kanserlerin ayırt edilmesi, iyileşmeyen kanser hastalarına gerekli palyatif desteğin verilmesi, onurlu ve acısız ölüm hakkının sağlanmasından tüm hekimler sorumludur.

Kanser hastasında yaklaşımda önemli konuların irdelendiği bu sayı umarız kanser hastalarına yaklaşımda hekimlerimize yararlı olabilecek bir kaynak işlevi görür.

Dr. Pınar Saip

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Onkoloji ve Tümör Belirteçleri

Leyla KILIÇ, Faruk AYKAN

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

Tümör belirteçleri kan veya dokuda bulunan, kanserin davranışı veya varlığı ile ilgili bilgi sağlayan moleküllerdir. Biyo belirteçler habis dokuyu normal dokudan veya bir maligniteyi diğerinden ayıran, ya da bir tümör tipi içerisindeki farklı davranış paternleri gibi çeşitli özelliklerden kaynaklanırlar. Tümör belirteçleri DNA, RNA, protein, hücre veya doku düzeyinde tayin edilebilir. Son yıllarda giderek popüler hale gelen mikroRNA'lar (miRNA) gibi RNA- bazlı belirteçler ise bir mesajın aşırı veya baskılanmış ekspresyonunu tespit edebilir. Kanser için ideal belirteç pozitifliği sadece kanser hastasında saptanan, dolayısıyla kanserin evresi ve tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek moleküle işaret eder. Ancak şu ana kadar bu tanıma uygun bir tümör belirteci saptanmamıştır.

Tümör belirteçleri farklı amaçlarla kullanılabilir:

1. Sağlıklı bir popülasyonu veya kanser için yüksek risk faktörleri taşıyan bir popülasyonu taramak,
2. Kanser veya kanserin spesifik bir türünün tanısını koymak,
3. Hastanın prognozunu tayin etmek ve terapötik etkinliği öngörmek,
4. Remisyonunda olan ya da cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi gibi tedavilerin ardından hastanın seyrini takip etmek.

Erken Malignite Taramasında Tümör Belirteçleri

Spesifik olarak sağlıklı bir popülasyonda veya yüksek risk grubunda kesin kanser tanısı koyduracak bir belirteç geliştirilebilmiş değildir. Çoğu popülasyon gruplarında kanser prevalansının düşük olduğu göz önüne alındığında sensitivitesi yüksek olan testlerin dahi prediktif değeri azalmaktadır. Duyarlılık ve özgünlüğü düşük olsa da pek çok tümör belirteci potansiyel kanser tarama aracı olarak kullanılmıştır. Yenidoğanda nöroblastom taraması için vanilmandelik asid ve homovanilik asid, yüksek riskli grupta hepatoselüler kanser için AFP, over kanseri için transvajinal USG ile CA 125, prostat kanserinde ise PSA tayini ile kanser taraması bu duruma örneklerden birkaçıdır. Ancak günümüze kadar herhangi bir tümör

belirteci ile taramanın kansere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir.

Yukarıda bahsedilen belirteçlerden PSA, erken prostat kanseri taramasında en sık kullanılan araçlardan biridir. Bu konuda ana sorun PSA taraması ile prostat kanserine bağlı mortalitenin gerçekten düşürülebileceğine dair çelişkili sonuçlardır. Amerikan Kanser Derneği (ASC) prostat kanseri taraması için 10 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan 50 yaş üzeri erkeklerde ve 40 yaşın üzerindeki yüksek riskli grupta yer alan erkeklerde PSA ile birlikte dijital rektal muayeneyi (DRM) önermektedir.¹

Kanserin Tanısal Sürecinde Tümör Belirteçleri

Doku veya serumdaki tümör belirteçlerinin önemli kullanım alanlarından biri yeni tanı konulmuş kanser hastasında kanserin doku orijinin belirlenmesidir. Ancak bu durumda tümör belirteci dokuya özgül olmalıdır. Buna en iyi örnek erkeklerde primeri belli olmayan az diferansiye tümörlerin tanısında kullanılan serum veya dokuda alfa-feto protein (AFP) ya da β -insan koryonik gonadotropin (β -HCG) tayinidir. Primeri belli olmayan kanser denilince fizik muayene, görüntüleme, rutin kan ve idrar tahlilleri ile histolojik mikroskopik analizlere rağmen primer tümörün lokalizasyonunun belirlenemediği kanserler akla gelmektedir. Tüm metastatik kanserlerin % 5-10'unda primer tayini yapılamamaktadır. Tedavisi mümkün olan primeri bilinmeyen tümörlerin bir kısmında tümör belirteçlerindeki yükseklik tanı ve tedavi yaklaşımında yardımcı olabilmektedir. Sıklıkla kullanılan belirteçler gestasyonel koryokarsinomlar için β -HCG, germ hücreli tümörler için β -HCG ve AFP, prostat kanseri için PSA, over kanseri için CA 125 ve meme kanseri için CA 15-3 yüksekliği olmaktadır.² Amerikan Ulusal Kanser Merkez Ağı (National Comprehensive Cancer Network- NCCN) kılavuzları primeri belli olmayan metastatik kanser nedeniyle araştırılan her erkek hastada AFP, β -HCG ve PSA'nın bakılmasını önermektedir. Kadınlarda ise mediastinal tümörle başvuranlarda AFP ve β -HCG, peritoneal veya inguinal lenf nodlarında adenokanser metastazı saptananlarda CA 125, aksiler lenf nodlarında adenokanser tespit edilenlerde ise östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER-2 tayinini

önermektedir.³ Ancak bu alanda da tümör belirteçlerinin kullanımını sınırlayan haller bulunmaktadır. PSA ve tiroidektomi sonrası diferansiye tiroid kanser taramasında kullanılan tiroglobulin dışında bahsedilen belirteçlerin hiçbiri organa özgül değildir. Ayrıca gestasyonel trofoblastik hastalıkların tamamında yükselen β -HCG dışında hiçbir tümör belirteci ilgili malignitede % 100 yüksek saptanamamaktadır. Örneğin testisin nonseminomatöz germ hücreli tümörlerinin (NSGCT) % 20'sinde HCG ve AFP düzeyleri normaldir; ayrıca saf seminomların % 70'inde β -HCG negatiftir (4). Akciğer kanseri için dokuda TTF-1, kolorektal- doudenal kanserlerde CDX-2 ve mezotelyoma için dokuda S-100, melan-A ve HMB45 pozitifliği primer tümörün ayırıcı tanısında yol gösterici olmaktadır (Tablo 1).

Tümör belirteçleri kanserin tanısall sürecinde çeşitli durumlarda ayırıcı tanı için de kullanılabilir. Post-menopoze kadınlarda pelvik kitlelerin benign-malign ayırıcı tanısında CA-125 kullanımı önerilmektedir. Premenopoze kadınlarda CA 125 daha az güvenilir hale gelmekteyse de pelvik kitle ile başvuran ve CA 125>200 U/L saptanan olgularda bir jinekolog onkolog ile konsültasyon önerilmektedir.⁵

Tümör belirteçleri bir tümörün farklı histolojik alt tiplerini birbirinden ayırmak için de kullanılabilir. Bu amaçla AFP ve β -HCG iki farklı germ hücre tümörü olan seminom ve nonseminomun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Örneğin nonseminomlu hastaların % 40-80'inde AFP veya β -HCG yüksek saptanmaktadır. Buna karşılık seminomda AFP normaldir; % 20-30 hastada β -HCG yüksek bulunabilir. Tümör histolojisi seminom ile uyumlu olan ancak AFP düzeyleri yüksek olan hastalar nonseminom gibi tedavi edilmektedir.⁶

Prognoz Tayininde Tümör Belirteçleri

Biyobelirteçlerin onkolojideki en sık kullanım alanlarından biri kanser tanısı konulmuş hastada prognozun belirlenmesidir. Ancak bu husustaki en önemli nokta prognostik bir faktör ile prediktif faktör arasındaki

farkın belirlenmesidir. Prognostik faktör tedaviden bağımsız olarak tümörün kendi invazyon ve metastaz riski ile ilişkilidir. Örneğin lokorejyonel lenf nodu tutulumu özellikle sistemik bir tedavi uygulanmadığında neredeyse tüm tümörler için, büyük oranda nüks ve ölüm riskinde artışa neden olur.⁷ Buna karşılık saf prediktif bir faktör özgül bir tedaviye duyarlılık veya dirençle ilişkilidir. Bir belirteç mevcut tedavide hedef molekülün kendisi olduğunda prediktif (tahmin edici) özellik taşır. Örneğin meme kanseri tedavisinde kullanılan endokrin tedavi seçenekleri için dokudaki östrojen reseptörü tedaviye yanıtı öngören önemli bir belirteç olmaktadır.⁸ Bir başka örnek de kolorektal kanser tedavisinde kullanılan anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) moleküllere (cetuximab, panitumumab) yanıtı predikte eden K-ras mutasyonlarıdır;⁹ mutant K-ras varlığında yanıt alınmamaktadır. Nadiren bir biyobelirteç hem prediktif, hem de prognostik değer taşıyabilir. Meme kanserinde dokuda HER-2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu herhangi bir tedavi verilmediği takdirde kötü prognoza işaret eder, öte yandan lapatinib ve trastuzumab gibi anti-HER-2 tedavilere de olumlu yanıtla ilişkilidir.¹⁰ HER-2 ekspresyonu diğer yandan endokrin tedavilere direnci de öngörmektedir.^{11,12}

Onkolojide en sık kullanılan prognostik belirteçlerden biri de Nonseminom Germ Hücreli Tümörler'de AFP, β -HCG ve LDH'dir. Tedavi öncesi AFP, β -HCG ve LDH düzeyleri UICC (International Union Against Cancer) evreleme sisteminde yer almaktadır ve prognozla birebir ilişkilidir.¹³

Tedavi Sonrası Takipte Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçlerinin onkolojide önemli kullanım alanlarından birisi de tedavi sırasında veya sonrasında tedaviye yanıtı ve yinelenmeyi belirlemektir. Özellikle solid tümörler için takipte klinik ve radyolojik prosedürlerin yanı sıra, serum tümör belirteçleri sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin dolaşımdaki karsinoembriyjenik antijen

Tablo 1: Sık rastlanan solid tümörlerin ayırıcı tanısında kullanılan biyobelirteçler.

Kanser türü	Belirteç
Meme kanseri	Dokuda ER, PR (bazı akciğer ve uterus kanserlerinde zayıf pozitif olabilir). Gross kistik hastalık proteini
Kolon/barsak kanseri	Dokuda CDX2
Akciğer kanseri	Dokuda TTF-1 (ayrıca tiroid kanserinde de pozitifdir, ancak tiroid ca.da tiroglobulin pozitifliği de vardır).
Melanom	Doku S100, Melan-A, HMB 45, MITF
Over kanseri	WT1
Prostat kanseri	Kanda veya dokuda PSA, idrarda PCA3
Erkek germ hücreli tm	Kanda veya dokuda AFP, β -HCG Dokuda PLAP
Kadınlarda koryokarsinom	Kanda veya dokuda β -HCG

(CEA) primer tedavi sonrası tespit edilebilir hastalığı olmayan kolorektal kanserli bir hastada nüks ya da metastazın klasik bulgu ve belirtilerinden önce yükselmeye başlayabilir.¹⁴ Çok sayıda metaanalize göre CEA düzeyleri nüks/metastatik kolorektal kanser tanısını yaklaşık % 80 sensitivite ve % 70 spesifite ile koyabilmektedir. Kolorektal kanserin karaciğer metastazı halen cerrahi ile kürabl bir hastalık olarak kabul edildiğinden ASCO kılavuzlarına göre karaciğer rezeksiyonu için uygun olabilecek hastalarda 3 yıl süreyle 2-3 ayda bir CEA düzeyi takibi, 3 yıldan sonra 6 ayda bir CEA takibi önerilmektedir.¹⁵ Benzer şekilde germ hücreli malignitelerde AFP, β -HCG, prostat kanserinde prostat spesifik antijen (PSA), over kanserinde kanser antijeni-125 (CA 125) ve meme kanserinde MUC-1 testleri (CA 15-3 ve CA 27.29) ile takip yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak hastaliksız kabul edilen olgularda okkült metastazların takibi pratik olarak sadece germ hücreli tümörler ve kolorektal kanser için önerilmektedir; zira meme kanseri için nüks açısından tümör belirteçleri ile takibin sağkalım avantajı gösterilmemiştir.^{16,17}

Mol hidatiform evaküasyonu sonrası HCG düzey takibi de gestasyonel trofoblastik neoplazilerin (GTN) tanısında kritik önem taşımaktadır. Bu hastalarda en az 4 ölçümde 3 hafta veya daha uzun süre içinde HCG platosu persiste ederse, 3 haftadan daha uzun süren HCG yüksekliği olursa ya da 6 ay ya da daha uzun süre HCG yüksek seyrederse, gestasyonel trofoblastik neoplazi tanısı konulabilir. Bu anlamda mol hidatiform evaküasyonu sonrası HCG takibi GTN tanısı için ideal bir belirteç olmaktadır. Bunun nedeni, trofoblastik hastalıkların hemen tamamında HCG'nin yüksek oluşu, küçük tümör için dahi çok sensitif oluşu, mol hidatiform sonrası malign trofoblastik hastalığın % 3-10 gibi sıklıkla görülmesi ve GTN için efektif bir kemoterapinin oluşuyla açıklanmaktadır.¹³

Postoperatif takipte kullanılan önemli belirteçlerden biri de tiroglobulindir (Tg). Tiroglobulin sadece tiroid foliküler hücreleri tarafından üretildiğinden tiroidektomi ve radyoaktif iyot ile total bakiye doku ablasyonu sonrası takipte Tg yüksekliği bakiye tiroid dokusu veya nüks/metastatik tiroid kanseri ile ilişkilendirilebilir. Tg duyarlılığı yüksek TSH düzeyleri varlığında (>30mU/L) daha da artmaktadır. Bu amaçla replasman amacıyla kullanılan T4 kesilir veya rekombinan TSH verilebilir. Yine de yorum yaparken serum Tg konsantrasyonlarının mevcut Tg otoantikörlerinden da etkilenebileceği dikkate alınmalıdır.¹⁸

Sonuç olarak bu derlemede gözden geçirilen alanlar dışında tümör belirteçlerinin kullanılmamalıdır. Ülkemiz-

de ve dünyada tümör belirteçlerinin gereksiz ve aşırı kullanımını söz konusudur. Hedefe yönelik olmayan tümör belirteçlerinin kullanımı sağlıklı kişilerde ve hastalarda ankiyeteye ve yararsız tetkiklere neden olmaktadır.

Kaynaklar

1. US preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendations and rationale. *An Intern Med* 2002; 137: 915-916.
2. Savage P. Tumor markers of unknown primary origin: a clinical perspective. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 1-2.
3. NCCN practice guidelines in Oncology, v 1.2005, on Occult Primary. http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/occult.pdf. Accessed 1 Nov, 2006.
4. Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, Nisselbaum J, Vugrin D et al. Serum tumor markers in patients with metastatic germ cell tumors of testis. A 10-year experience. *Am J Med* 1983; 75: 29-35.
5. ACOG Committee Opinion. The role of generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1413-1416.
6. Gori S, Porrozzio S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U et al. Germ cell tumors of testis. *Crit Rev Oncol Haematol* 2005; 53: 141-164
7. American Joint Committee on Cancer, AJCC cancer staging manual, 6th edition. New York, Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag, 2009.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687
9. Eng C. The evolving role of monoclonal antibodies in colorectal cancer: early presumptions and impact on clinical trial development. *Oncologist* 2010;15:73-84.
10. Press MF, Finn RS, Cameron D, et al. HER-2 gene amplification, HER-2 and epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and lapatinib efficacy in women with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14:7861.
11. Bezwoda WR. C-erbB-2 expression and response to treatment in breast cancer. *Med Oncol* 2000; 17: 22-28.
12. Pritchard KI, Messersmith H, Elavathil L, et al. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 736.
13. Duffy MJ. Clinical uses of tumor markers: a critical review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 225-262.
14. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122:467.
15. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H et al. 2000 update of recommendation for use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-1878
16. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology 2009. Clinical practice guidelines on the uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3388.
17. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5091.
18. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501-511.

Kanser Hastalarında Palyatif Tedaviler

Fatma AYDOĞAN¹, Kazım UYGUN²

¹*Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul*

²*Kocaeli Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli*

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre, palyatif bakım; yaşamı tehdit eden bir hastalıkla yüzyüze kalan, hasta ve hasta yakınlarının, yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik bir yaklaşım olup, başta ağrı olmak üzere fiziksel, psikososyal ve ruhani problemlerin erken tespit ve tedavisini hedefler. Palyatif bakım, önceleri, tedavi edici yaklaşımların tükendiği, son dönem hastalarda gündeme gelen bir yaklaşımken, günümüzde, yaşamı tehdit eden hastalıkların tanısından itibaren, tedavi edici yaklaşımlarla birlikte, onlara ek olarak gündeme gelmesi gerektiği görüşü hakimdir.

Palyatif bakım;

- Ağrı ve diğer rahatsız edici semptomların giderilmesini sağlar;
- Yaşamı desteklemekle birlikte, ölümü de doğal bir süreç olarak algılar;
- Ölümü hızlandırma veya erteleme amacı taşımaz;
- Hasta bakımının psikososyal ve ruhani yönlerini fiziksel bakıma entegre eder;
- Hastaların, son ana kadar, mümkün olduğunca aktif bir yaşam sürmelerinde destek sağlar;
- Hasta yakınlarına, hastalık süreci, ve sonrasında kendi yas süreçleriyle başa çıkabilmelerinde destek sağlar;
- Gerektiğinde yas dönemi danışmanlığı da dahil olmak üzere, hasta ve hasta yakınlarının gereksinimlerinin karşılanmasında ekip yaklaşımı kullanır;
- Yaşam kalitesini artırır, ve aynı zamanda hastalık sürecini olumlu olarak etkileyebilir;
- Hastalık sürecinin erken evrelerinde, kemoterapi ve radyoterapi gibi yaşam süresini uzatmayı hedefleyen tedavilerle birlikte kullanılabilir; klinik komplikasyonların daha iyi anlaşılması ve yönetilmesini amaçlar.¹

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere, dünya nüfusu giderek yaşlanmakta, 65 yaş üzerindeki nüfus artmaktadır. Son yüzyıl içinde, yaşlı nüfus oranının artması, ve tıptaki gelişmeler sonucunda, ölüm nedenleri oldukça değişmiştir. Enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümler azalmış, kronik hastalıklara bağlı ölümler, özellikle ileri yaş gru-

bunda, giderek artmıştır. Yapılan projeksiyonlar, 2020 yılında en sık görülen beş ölüm nedeninin; iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alt solunum yolu enfeksiyonları, ve akciğer kanseri olacağını göstermektedir.²

Dünyada her yıl milyonlarca insana kanser tanısı konulmakta, ve bu hastaların yarısından fazlası kanser nedeniyle kaybedilmektedir. Gelişmelere rağmen kanser, hasta ve yakınları için, tanısından itibaren tedavi süresince, ya da ölüm anı ve sonrasında yas sürecine kadar uzanan, fiziksel, psikososyal ve ruhani, birçok zorluğu içinde barındıran bir süreç olmaya devam etmektedir.

Kanser tedavisinde de amaç, tüm diğer hastalıklarda olduğu gibi hastalığın tümüyle ortadan kaldırılması veya yaşam süresinin uzatılmasıdır. Tedavide yol alınmış olmasına rağmen, ne yazık ki bu amaçlar her zaman mümkün olamamaktadır. Tıp alanındaki gelişmeler sonucunda, bazı kanser olgularında, tedavi şansı yakalanmış, diğerlerinde ise yaşam süresi uzatılarak kanser kronik bir süreç kazanmıştır. Tedavi edici yaklaşımların mümkün olmadığı durumlarda, hastanın sıkıntısını azaltıp, yaşam kalitesini artırmaya yönelik iyileştirici yaklaşımlar uygulanır.

Tedavi edici yaklaşımların tükendiği hastalarda başta olmak üzere, ve tanı anından itibaren tedavi süresince, ya da ölüm anına ve sonrasında yas sürecinde, hasta ve yakınlarının fiziksel, psikososyal ve ruhani gereksinimlerinin karşılanmasında palyatif bakımın önemi büyüktür.

Sosyal yapıdaki değişiklik, bağımlı yaşlı nüfus oranında artış, tıp alanındaki gelişmeler sonucu hastalıkların kronik bir süreç kazanması, hane nüfus sayısında azalma, kadınların ev dışında çalışma oranında artış gibi çeşitli gerekçelerle, kronik süreçteki hastalara aileleri gerekli bakımı sağlayamamakta ve profesyonel bakım ihtiyacı doğmaktadır. Palyatif bakım, tam da bu noktada, yaşamı tehdit eden bir hastalıkla yüz yüze kalan hasta ve yakınlarının, gereksinimlerinin karşılanması amacıyla doğmuş bir yaklaşım türüdür.³ Son zamanlarda, klasik tıp anlayışında meydana gelen değişim sonucunda, hastalık ve ölümle mücadele temel hedefinin yanında, 'yaşam kalitesi' kavramı da giderek artan bir önem kazanmaktadır.

Palyatif bakım kişiyi sadece fiziksel açıdan değil, fiziksel, psikososyal ve ruhani açıdan ele alan, kronik süreçteki hasta ve yakınları için total bir iyilik hali sağlanmasını hedefleyen bir yaklaşımdır.

Palyatif bakım, önceleri, tedavi edici yaklaşımlar tüketilmiş, son dönem hastalar için gündeme gelmekteyken, günümüzde tanı anından itibaren, tedavi edici yaklaşımlarla birlikte gündeme gelen bir yaklaşım halini almış durumdadır. Palyatif bakım ayrı bir uzmanlık alanı olmaktan çok, kapsamlı kanser bakımının bir parçası olmalıdır.⁴

Palyatif Bakım Örgütlenmesi

Palyatif bakımın tanımını, kimin tarafından, ne zaman, kime verilmesi gerektiği konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, hala tam bir entegrasyon sağlanmamaktadır. Bu konuda önerilen modeller çeşitli olmakla birlikte, hepsinde ortak amaç, hasta ve değerleri esas alınarak, hastaya ve yakınlarına uygun fiziksel, psikososyal ve ruhani desteğin sağlanmasıdır. Bu, hastanın kendi ev ortamında, ev benzeri atmosfere sahip hastane ortamlarında, veya hastanelerde sağlanabilir.³ Kanser hastasının palyatif desteği bu konuda kendisini geliştirmiş tüm hekimlerce verilebilir. Bu sayede kanser tedavisini hedefleyen onkoloji ünitelerinin işyükünün azalması ve tedaviye daha çok zaman ayrılması sağlanabilir. Ülkemizde kanser hastaları için aşağıda sayacağımız destek birimlere yönelik örgütlenmeler çok yetersizdir.

Palyatif Bakım Üniteleri: Tıp alanındaki gelişmelere rağmen, kanser hastalarında tam bir semptom kontrolü sağlamak mümkün olamamakta ve hastalar, hastalık sürecinin herhangi bir aşamasında palyatif tıbbi yardıma ihtiyaç duyabilmektedirler. Genel hasta servisleri, kendine özgü fiziksel ve psikososyal sorunları olan, ve uzmanlaşmış bir yaklaşım gerektiren bu hassas hasta grubu için uygun olmayabilir.³ Yataklı palyatif hasta bakım servislerinin oluşturulması, daha etkin ve palyatif bakım ruhuna uygun bir yaklaşımının sağlanması adına önemlidir. Böylece, yaşamlarının son dönemlerinde gereksiz tetkik yüküyle yorulmaz ve daha uygun bir semptom kontrolü sağlanır. Yataklı palyatif bakım üniteleri, kaynak kullanımını ve hastane masraflarını azaltan bir uygulamadır. Yapılan kontrollü bir çalışmada, standart palyatif yaklaşım uygulanan bir yatan hasta ünitesinde ölen hastaların, hastane masraflarının, diğer servislerde ölen hastalara göre %57 (p< 0.009) daha az olduğu gösterilmiştir.⁵

Evde Bakım (Home Care): Amaç hastanede verilebilecek düzeyde palyatif bakımın, hastanın kendi ortamında, evinde verilmesidir. İyi örgütlenen koşullarda hasta, palyatif bakım desteğine haftada yedi gün, 24 saat ulaşabilir. Sağlık Bakanlığı son zamanlarda henüz tam yaygınlaşmamakla birlikte evde bakıma yönelik girişimler başlatmıştır.

Hospis (Hospice): Tedaviye yanıt vermeyen veya ölmekte olan hastaların, semptom kontrolünün sağlandığı ev benzeri atmosfere sahip hastanelerdir. Hospis bakımı,

hastanın kalan son günlerini rahat geçirmesini ve insana yakışır, onurlu bir ölümü hedefler. Ülkemizde bu örgütlenmeler olmadığı için terminal dönem hastaların birçoğu hastanelerde gereksiz yatak işgal etmekte veya evde hastaya ve yakınlarına yeterli destek sağlanamadan ölmektedir.

Gündüz bakım üniteleri (Day Care): Terminal dönem hastalarda sosyal izolasyonu önlemeye ve semptom kontrolüne yönelik, kulüp benzeri ortamlardır.

Palyatif bakım poliklinik hizmetleri: Terminal dönem ambulatuvar hastalara veya tanı anından itibaren kanser hastalığı sürecinde herhangi bir noktada palyatif bakım ve semptomatik tedavi ihtiyacı olan hastalara destek veren polikliniklerdir.

Palyatif Onkolojik Tedaviler

Kanser, tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen, önemli bir toplum sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kanser tedavisinde primer amaç kür sağlanmasıdır. Ancak, kanser vakalarının önemli bir kısmı, küratif tedavi şansının mümkün olmadığı ileri evrelerde yakalanmakta olup, bu noktada palyatif tedavi seçenekleri devreye girmektedir.⁶

Palyatif Kemoterapi

Kemoterapi, kanserde yaygın kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. İlk kez 1900' lerde hayvan deneyleriyle gündeme gelen kemoterapi, 1950 - 1960'lı yıllardan beri, hematolojik kanserlerin ve birçok ileri evre solid kanserlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Küratif tedavi seçeneği bulunmayan hastalara uygun destek tedavi, palyatif kemoterapi veya faz I klinik çalışmalara katılma seçeneklerinden herhangibiri önerilebilir.⁷ Bu karar, asıl olarak hasta tarafından verilebilecek bir karar olup, hasta ve hekim arasında, ön planda hastanın yaşam ve ölüm konusundaki beklentileri olmak üzere; hastalığın tipi, evresi, hastanın genel sağlık durumu, içinde bulunduğu sosyal yapı gibi pek çok faktör göz önünde bulundurularak yapılan, açık ve dürüst bir diyaloga dayanmalıdır. Hasta palyatif kemoterapi uygulaması, ve kemoterapinin olası fayda ve riskleri hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.⁸

Hastanın palyatif kemoterapi kararını etkileyen faktörler; inanç sistemi, doktorun konuya yaklaşımı, hasta-doktor arasındaki ilişki ve beklenen yarar/zarar oranıdır. Hasta ve klinisyenin palyatif kemoterapiyi tercih etmelerinin altında yatan sebepler; semptom kontrolü, yaşam kalitesinin artırılması, hasta ve klinisyenin "bir şeyler yapma" isteği ve prognozdaki belirsizliktir.⁹

Küratif tedavi seçeneklerinin tükendiğini söylemek, klinisyen için çok sıkıntılı ve hasta için de kabul edilmesi zor bir süreçtir. Palyatif kemoterapide hekimin amacı palyasyon olmakla birlikte; umudu tedavidir. Aynı şey hasta ve yakınları içinde geçerlidir. Palyatif kemoterapinin semptom kontrolü, yaşam kalitesi, fonksiyonel kapasite, umudun korunması ve yaşam süresinin uzatılması konularında yararı pek çok klinik çalışma ile ortaya

konmuştur.¹⁰ İleri evre baş-boyun, mesane, meme, mide, nazofarinks, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, over, ösefagus, pankreas, prostat, serviks kanserlerinde palyatif kemoterapinin rolü giderek artmaktadır.⁷

Uygulanacak palyatif kemoterapi protokolüne mevcut literatürün ışığında kanserin tipi, evresi, eşlik eden hastalıklar, hastanın fonksiyonel kapasitesi, sosyal, fiziksel ve ekonomik koşulları gibi pek çok faktör göz önüne alınarak karar verilir. Uygulanacak tedavinin semptom kontrolü ve yaşam kalitesi üzerindeki beklenen yararının olası risklerden daha fazla olması şarttır.

Palyatif Radyoterapi

Kanser hastalarının %50-%60'ına hastalıklarının herhangi bir döneminde radyoterapi uygulanmaktadır. Bu uygulamaların yaklaşık yarısı lokal ileri evre ve/veya metastatik hastalarda uygulanmakta olup amaç semptom kontrolü, yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin uzatılmasıdır.

Palyatif radyoterapi; başlıca, kemik metastazına bağlı ağrı, beyin metastazı, spinal kord basısı, bronş, ösefagus, ve üreter obstrüksiyonları ve kanserin metastazına bağlı yüzeysel yaralarda kullanılır. Baş-boyun, meme, akciğer, endometrium, over, mesane, testis, rektum, yumuşak doku ve kemik kanserlerinde, cerrahi ve kemoterapi ile kombine edilebilir. Lenfoma, akciğer kanseri, Wilm's tümörü, neuroblastom ve rabdomyosarkom da kemoterapiye adjuvan olarak verilebilir.¹¹

Seçilecek olan radyoterapi şekil, doz ve yoğunluğunun belirlenmesinde, kanserin tipi, evresi, beklenen yaşam süresi, hastanın performans statüsü, teknik olanaklar, personel yeterliliği gibi pek çok faktör bulundurulur.¹²

Kemik metastazına bağlı ağrı, kanser hastalarının yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Radyoterapinin kemik metastazına bağlı ağrının önlenmesinde ve iskelet çatının korunmasında önemli bir yeri mevcuttur. Bu konuda hem eksternal ışın tedavisi hem de sistemik radyonükleid uygulamalarının etkinliği gösterilmiştir. Uygulanacak doz ve fraksiyon konusunda yapılan çalışmalar sonucunda ağrı palyasyonunda tek doz ışınlamanın da multifraksiyonel ışınlamalar kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Fraksiyon sayısı az, her bir fraksiyonda yüksek doz radyoterapi verilmesi durumunda; yan etkiler artmakta, altı aydan daha uzun sağkalımı olan hastalarda yaşam kalitesinde azalmaya yol açmakta ve tedavinin tekrarlanma gereği artmaktadır. Ancak tedavi maliyeti ve kaynak kullanımı daha azdır.¹²⁻¹⁵

Spinal kord kompresyonu yaşamlarının son iki yılı içindeki terminal dönem hastalarının %2,5-5'inde görülen bir komplikasyon olup, yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri mevcuttur. Spinal kord kompresyonu sonucu ağrı, motor, duyu ve otonom fonksiyonlarda defisitler oluşabilir. Spinal kord kompresyonu durumunda tedavi acildir, aksi takdirde hasar geri döndürülemez bir hal alabilir. Tedavide cerrahi müdahale, radyoterapi, kemoterapi, ve destek tedavi yaklaşımlarından biri veya birkaçı seçilebilir. Bu seçimde hastanın kliniği, kanserin

tipi ve evresi, beklenen yaşam süresi gibi pek çok faktör göz önünde bulundurulur.¹⁶

Metastatik spinal kord kompresyonunun tedavisinde radyoterapi, genel olarak birinci tedavi seçeneğidir. Ancak standard bir radyoterapi protokolü olmayıp, uygulanacak doz ve fraksiyon konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Yapılan çok merkezli bir faz 3 çalışmada, tek fraksiyonlu radyoterapi uygulamasının, çok fraksiyonlu radyoterapi uygulaması kadar etkili ve yan etki profilinin de kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tek fraksiyonlu radyoterapi uygulaması, hasta uyumu, kaynak kullanımı ve genel maliyet açısından daha uygundur. Ancak tek fraksiyonlu tedavi uygulanan hastalarda, tedavi tekrarı, çok fraksiyonlu tedavi uygulanan hastalara göre daha sık gerektiği ve fraksiyonlara ayırmanın omurliliğin zarar görme riskini azalttığı gerekçeleriyle tek fraksiyonlu radyoterapinin yalnızca ağır hastalarda kullanılması gerektiğini ifade eden görüşler vardır.¹⁷

Otopsi çalışmaları, kanser nedeniyle ölenlerin %15'inde beyin metastazı ve %10'unda dural ve leptomeningeal metastaz olduğunu ortaya koymaktadır. Veriler beyin metastazı olgularında artış olduğunu göstermektedir. Bu artışın nedenleri arasında, kanser tedavisindeki ilerlemeler sonucu yaşam süresindeki artış, görüntüleme teknikleri ile metastazın daha erken dönemde tespit edilmesi sayılabilir. Tedavi uygulanmayan hastalarda ortanca yaşam süresi sadece 1 ay iken, tedavi uygulananlarda bu süre 3-8 ay civarındadır.¹⁸ Beyin metastazlarında tedavi yaklaşımları; tüm beyin ışınlaması, lokal tedaviler (cerrahi ve radyo cerrahi) veya bu yöntemlerin kombinasyonudur.¹⁹ Tedavi seçimine hastanın genel durumu, beklenen yaşam süresi, semptomların yoğunluğu, metastazın yeri, boyut ve sayısı gibi etkenler göz önünde bulundurularak karar verilir. Genel durumu bozuk, yaygın metastazı olan bir hastada sadece destek tedavi veya kısa süreli bir eksternal beyin ışınlaması yeterli olabilir. Bunun yanında, genel durumu iyi, primer hastalığı kontrol altında ve başka metastazı olmayan hastalar, eksternal ışınlama, cerrahi, veya sterotaktik radyasyondan büyük yarar sağlayabilirler.¹²⁻¹⁹

Palyatif Cerrahi

Kanser tanı ve tedavi evrelerinde cerrahinin rolü büyüktür. Kanserli hastalarda cerrahi; tanısal girişimler, küratif ve palyatif yaklaşımlar amacıyla yapılır. Kanser cerrahisinde de temel amaç yaşam süresinin uzatılmasıdır. Ancak kanser hastaları sıklıkla küratif cerrahi olanağının tükendiği tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının mümkün olmadığı noktada başvururlar. Değişen sosyal ve kültürel yapı, hasta ve hastalık profili, yaşam kalitesi kavramının giderek önem kazanması gibi faktörler cerrahi yaklaşımlarda da değişimi zorunlu kılmıştır. Küratif cerrahi seçeneklerinin olmadığı olgularda semptom kontrolünün sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik palyatif cerrahi yaklaşımlar gündeme gelmiştir.²⁰⁻²⁴

Küratif cerrahide kanserli dokunun gros ve mikroskopik düzeyde tümüyle çıkarılması hedeflenir. Bu girişimlerin prensip ve uygulamaları literatürde iyi belirlenmiştir.

Ancak palyatif cerrahi konusunda literatür sınırlı olup palyatif cerrahinin endikasyon, amaç, risk ve faydaları konusunda netlik mevcut değildir. Palyatif cerrahi, cerrahın tüm klinik bilgi ve deneyimini, karar verme yetkisini ve iletişim yeteneğini kullanması gereken bir alandır. Cerrahin tedavi tercihinde hastanın yaşı, tümörün biyolojik tipi, hastalığın yaygınlığı, beklenen yaşam süresi, semptomların yoğunluğu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri gibi pek çok faktör önemlidir.²⁴ Uygulanacak tedavi kararında işlemin yapılması ve yapılmaması durumunda oluşacak morbitide, mortalite, maliyet gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Palyatif cerrahide, tedavinin beklenen faydalarının risk ve zararlarından fazla olması esastır.²²⁻²⁴

Palyatif cerrahinin üç temel kullanım alanı kanama, obstrüksiyon ve perforasyondur.²³ Bunun yanında, palyatif cerrahinin vasküler yol sağlanması, efüzyon drenajı, enteral beslenme ve ağrı kontrolünde de rolü büyüktür.²⁵

Uygulanması planlanan cerrahinin hasta ile paylaşılması ve hastanın tercih şansının korunması önemli bir etik sorundur. Bu noktada, hastanın umudunu kırmayacak şekilde, ama aynı zamanda da dürüst ve açık bir diyalog gereklidir.

Palyatif Semptomatik Tedaviler

Palyatif kanser hastasında en sık karşılaşılan yaşam sonu semptomları; ağrı, iştahsızlık, kaşeksi, halsizlik, dispne, asit, anksiyete, ajitasyon, deliryum ve konfüzyondur.

Ağrı: Uluslararası Ağrı Araştırma Birliği (IASP) ağrını, olası veya var olan doku hasarına eşlik eden, veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş olmayan, duysal ve duygusal bir deneyim olarak tanımlanmaktadır.²⁶ Yapılan çalışmalar, aktif tedavisi devam eden kanser hastaların üçte birinde, ileri dönem kanser hastaların da ise %60-90 oranında orta ila şiddetli ağrı probleminin olduğunu ortaya koymaktadır.²⁷

Dünya Sağlık Örgütü, kanser ağrısının farmakolojik tedavisinde, basamak sistemini önermektedir; birinci basamakta non-opioid analjezikler, ikinci basamakta zayıf opioidler, üçüncü basamakta kuvvetli opioidler kullanılır. Ağrı tedavisine, non-opioidler ile başlanmalı, yanıt alınmazsa önce zayıf opioidler, takiben kuvvetli opioidler ile tedaviye devam edilmelidir. İlaçlar ağrı oldukça değil, ağrının oluşmasını önleyecek şekilde düzenli aralıklarla kullanılmalıdır. Ağrının ilaçlarla kontrol altına alınmadığı durumlarda, girişimsel tedaviler yarar sağlayabilir.²⁸

Kanser kaşeksi, anoreksi, kilo kaybı, yağ ve kas dokusunda kayıp ile kendini gösteren paraneoplastik bir sendromdur.²⁹ Patofizyolojisine yönelik çalışmalar, protein, karbonhidrat, yağ ve enerji metabolizmalarında değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır. Tümör, immün sistemi etkileyerek, pek çok metabolik bozukluğa yol açmakta, sonuç olarak da anoreksi, protein yıkımı, lipoliz ve malnütriyon ortaya çıkmaktadır.³⁰ Kanser kaşeksinde, başta IL-1, IL-6, TNF-alpha başta olmak üzere, proinflatuar sitokinlerin rolü olduğu düşünül-

mektedir.³¹ Kaşeksi, yaşam kalitesi ve sağkalım üzerinde olumsuz etkiye sahip olup, kanser hastalarının yaklaşık %30'unda ölüm nedenidir.³² Kaşeksi durumunda, tedaviye yanıt oranları azalmakta ve tedaviye bağlı yan etkiler artmaktadır.

Kaşeksi: Kanser ve tedavisi sırasında, iştahsızlık ve kilo kaybına sık rastlanır. İştahsızlık ve kilo kaybının belli başlı nedenleri arasında; kanserin kendisine ve tedavisine bağlı nedenlerle oluşan bulantı-kusma, ağız kuruluğu, yutma güçlüğü, besinlerin sindirim ve emiliminde meydana gelen problemler sayılabilir. Ancak anoreksi-kaşeksinde, patogenezi tam aydınlatılamamış olmakla birlikte, günlük besin alımıyla ilişkisinin az olduğu bilinmelidir. Kanser kaşeksi, anoreksi olmadan, oral alımı iyi olan hastalarda da meydana gelebilir. Kanser kaşeksinin farmakolojik tedavisi, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat, kortikosteroidler, kanna-binoidler, anabolik ilaçlar ve antiinflamatuvar ilaçlardan oluşmaktadır.

Megestrol asetat'ın kanser anoreksi ve kaşeksinde etkinliği, randomize, plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmalarda kullanılan megestrol asetat dozu günde 100-1600 mg arasındadır.³³ Sitokin sentezini azaltarak, iştah, vücut ağırlığı ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir.³⁴ Berenstein ve ortiz tarafından yapılan bir meta-analizde, literatürde konuyla ilgili 30 çalışma incelenmiş, megestrol asetat'ın iştah artışı ve kilo alımında etkin olduğu gösterilmiş, ancak optimal dozu konusunda yeterli veri olmadığı bildirilmiştir. Yan etkileri arasında hipogonadizm, serum kortizol seviyelerinde düşme, glukoz intoleransı ve derin ven trombozu sayılabilir.³⁵

Kanser hastalarında, sistemik enflamasyon ile hipermetabolizma, kaşeksi ve kötü prognoz arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Balık yağı, monoklonal antikorlar, ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların, sistemik enflamasyonu azaltarak, kilo kaybı üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür. Özellikle de eicosapentaenoik asit ve siklooksijenaz 2 inhibitörlerinin, gelecekte, kanser kaşeksinin tedavisinde rolü olacağı düşünülmektedir.³⁶

Halsizlik: Kanserle ilişkili halsizlik, kanser veya tedavisi ile ilişkili, günlük yaşamı etkileyen, kalıcı subjektif yorgunluk hissi olarak tanımlanmaktadır. Halsizlik kanser hastalarının %70-100'ünde görülür. Kanser hastalarında en sık görülen semptomlardan biri olan halsizlik, performans ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. Yapılan bir çalışmada yaşam kalitesi üzerinde, kanser ağrısından bile daha etkili olduğu gösterilmiştir. Kanserle ilişkili halsizliğin nedenleri tam olarak ortaya konmuş olmamakla birlikte, oluşumunda fizyolojik ve psikososyal etkenler olduğu düşünülmektedir.³⁷

Fizyolojik faktörler; anemi, sistemik bozukluklar (malnütriyon, dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, enfeksiyonlar, organ yetmezlikleri), uyku bozuklukları, kansere veya tedaviye sekonder hareketsizlik, santral etkili ilaçlar (opioidler, antihistaminikler) ve kanser tedavisinin ken-

disidir. Psikososyal faktörler; anksiyete bozuklukları, depresif duygu durum ve stres'dir.³⁷

Amerikan Ulusal Kanser Merkez Ağı (National Comprehensive Cancer Network-NCCN) klavuzuna göre halsizlik 0' dan 10' a kadar derecelendirilebilir. '0' halsizliğin hiç olmadığı durum, '10' ise halsizliğin en yoğun halini ifade eder. Buna göre halsizlik, hafif (0-3), orta (4-6), şiddetli (7-10) olmak üzere sınıflandırılır.

Pek çok durumda, kanser ile ilişkili halsizlik, belirli bir nedene bağlanamaz. Bu durumda halsizlik tedavisine yaklaşım, farmakolojik ve/veya non-farmakolojik yöntemlerle, genel semptomatik yaklaşımdır. Farmakolojik tedaviler; metilfenidat, kortikosteroid, megestrol asetat ve modafinil' dir. Yapılan çalışmalar, metilfenidat' ın 10-30 mg/gün kullanımının kanserle ilişkili halsizlik tedavisinde hastaların %52-80' inde etkili olduğunu göstermektedir. Tedaviye 2,5-5 mg ile başlanıp, ihtiyaca göre doz giderek artırılır.³³

Dispne: Ölmekte olan hastalar için en korkulan ve anksiyeteye neden olan semptomlardan biridir. Tedavi, bir neden varsa nedene yöneliktir. Dispnenin potansiyel olarak tedavi edilebilir nedenleri anksiyete, solunum yolu tıkanması, koyu solunum yolu sekresyonu, konjestif kalp yetmezliği, hipoksi, plevral efüzyon, pnömoni, pulmoner ödem, pulmoner embolizm, anemi ya da metabolik nedenlerdir. Opiatlar dispnenin semptomatik olarak rahatlaması için en etkili tedavidir. Dikkatli titrasyonla düşük doz tedavi pek çok hasta için güvenli ve etkilidir. Anksiyolitikler (alprezolan-xanax gibi kısa etkili benzo-diazepinler) hem dispne, hem de birlikte olan anksiyete için etkilidirler.

Dispne de hastanın pozisyonunda ayarlamalar, yüzüne hava üfleme için bir fan kullanma, trigeminal siniri uyarma, ortamın havasının nem ve ısısında değişiklikler, gevşeme teknikleri gibi farmakolojik olmayan girişimlerle de rahatlamaya sağlanabilir. Destekleyici oksijen bazı hastalarda etkilidir. Ancak terminal olarak hastaların çoğunluğunun yaşadığı dispne hipoksemik değildir ve oksijen kullanımından semptomatik olarak yararlanacaklarına dair kanıt yoktur.

Koyu sekresyonlar için nebulize salin veya bazı durumlar için nebulize opiatlar, standart tedaviye dirençli dispnelerde etkinliğinin olmadığını gösteren kontrollü çalışmalara rağmen alternatif olarak kullanılabilir.³⁸

Dispne nedenlerinden olan malign plevral efüzyon tedavisi palyatifdir. Malign plevral efüzyonda tedaviye başlamak için semptomların oluşması beklenir ya da lokulasyonu engellemek için tanı anında tedavi başlanabilir. Hastanın genel durumuna, yaşam beklentisine, tümörün tipine, tedaviden yanıt beklentisine göre zamanlama yapılmalıdır. Tedavinin amacı sıvıyı drene etmek, mümkünse plöredezi, ya da uzun süreli drenajı sağlamaktır. Tedavi yöntemi terapötik torasentez veya plöredezdir. Terapötik torasentez tedavide ilk adımdır ve ilk torasentezde 1000 ml'den fazla sıvı drene edilmemelidir. Drenaj uygulanan hastaların %98-100'ünde efüzyon ve semptomlar ilk 30 gün içinde tekrar eder. Tekrarlayan

torasentezler için uygun hastalar; ilk drenaj sonrası sıvısı uzun sürede toplanan, uygulanacak onkolojik tedaviye yanıt verme beklentisi yüksek olan veya yaşam beklentisi kısa olan hastalardır. Palyatif torasentez pratisyen ve aile hekimleri tarafından da yapılabilir. Plöredez için uygun hastalar; yaşam beklentisi 2-3 aydan uzun olan, dispnesi torasentezle gerileyen, plevral multilokulasyonu olmayan, hapsolmuş akciğer görünümü olmayan ve hava yolu obstrüksiyonu olmayan hastalardır. Plöredez göğüs tüpüyle veya torakoskopi/videotorakoskopi ile yapılabilir.³⁸

Sonuç

Kanser hastalarının palyatif tedavisi için iyi bir örgütlenme, hekimlerin bu konudaki eğitim ve deneyimi gereklidir. Kür şansı kalmayan hastalarda yaşam kalitesinin artırılması, semptomların giderilmesi, hasta ve yakınlarının insanlık onuruna yakışı şekilde desteği çok önemlidir. Kanser hastalarının palyatif tedavisi sadece onkolojiyle uğraşan hekimlerin değil, tüm diğer branş ve aile hekimlerinin aktif desteği ile sağlanabilir.

Kaynaklar

1. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
2. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by causes 1990-2020. Global burden of disease study Lancet, 1997, 349:1498-504.
3. Lagman R, W alsh D. Integration of palliative medicine into comprehensive cancer care. Semin Oncol 2005;32:134-8
4. American Society of Clinical Oncology: Cancer care during the last phase of life. J Clin Oncol 1998;16:1986-96
5. Smith TJ, Coyne P, Cassel B, Penberthy L, Hopson A, Hager MA
6. Hegedüs K, Szy I. Palliative Care of Terminally Ill Cancer Patients. Professional guidelines 2nd improved and extended edition. Hungarian Hospice-Palliative Association. Budapest; 2002
7. Chu E, DeVita VT Jr. Principles of Medical Oncology.
8. Liebert MA. Medical oncology and palliative care: The intersection of end-of-life care. J Palliat Med 2003;6:859-61.
9. Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O, AshAS. Chemotherapy use among Medicare beneficiaries at the end of life. Ann Intern Med 2003;138:639-44
10. Browner I, Carducci M. Palliative chemotherapy: Historical perspective, applications, and controversies. Semin Oncol 2005 32:145-55
11. Parker RG. Radiation Oncology. In: Casciato DA, ed. Manual of clinical oncology 5. ed. Philadelphia,USA: Lippincot Williams and Wilkins, 2004. p.44-8.
12. Konski A, Feigenberg S, Chow E. Palliative radiation therapy
13. van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E, Wiggeraad RG, Kievit J, de Haes H, Leer JW. Single- versus multiplefraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95:222-9
14. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:594-605
15. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop MJ. A population based study of malignant spinal cord compression in Ontario. Clin Oncol 2003;15:211-7.
16. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal cord compression. Lancet Oncol 2005;6:15-24.

17. Ernesto Maranzano, Rita Bellavita, Romina Rossi, ve ark. Short Course Versus Split-Course Radiotherapy in Metastatic Spinal Cord Compression: Results of a Phase III, Randomized, Multicenter Trial. *J Clin Oncol*, 2005;23:3358-65.
18. DeAngelis LM. Neuromuscular complications. In: Casciato DA, editor. *Manual of clinical oncology*.
19. Larson DA, Rubenstein JL, McDermott MW. Treatment of Metastatic Cancer: Section 1: Metastatic Brain Cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.
20. Dunn GP. Surgical palliative care: An enduring framework for surgical care. *Surg Clin North Am* 2005;85:169-90.
21. Milch R. Surgical palliative care. *Semin Oncol* 2005;32:165-8
22. Miner TJ, Jaques DP, Shriver CD. A prospective Evaluation of patients undergoing surgery for the palliation of an advanced malignancy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:696-703
23. Miner TJ. Palliative surgery for advanced cancer. *Am J Clin Oncol* 2005;28:411-4
24. McCahill LE, Krouse RS, Chu DZ. Decision making in palliative surgery. *J Am Col Surgery* 2002;195:411-22
25. Eason EA, Asch M, Swallow CJ. Palliative general surgical procedures. *Surg Oncol Clin North Am* 2001;10:161-2
26. <http://www.iasp-pain.org/terms-p.html>
27. Kathleen M, Foley KM. Supportive Care and Quality of Life: Section 1: Management of cancer pain. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. 7th ed. Lippincott Williams Wilkins; 2005. Chapter 55.
28. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/print.html>
29. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z. Prevention and treatment of cancer cachexia. *Eur J Cancer*. 2005 Nov 25
30. McClement S. Cancer anorexia-cachexia syndrome. Psychological effect on the patient and family. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005;32:264-8
31. Argiles JM, Busquets S, Garcia Martinez C. Mediators involved in the cancer anorexia-cachexia syndrome: past, present and future. *Nutrition* 2005;21:977-85
32. Illman J, Corringham R, Robinson D Jr. Are inflammatory cytokines the common link between cancer-associated cachexia and depression? *J Support Oncol* 2005;3:37-50
33. Von Roenn JH, Paice JA. Control of common, non-pain cancer symptoms. *Semin Oncol* 2005;32:200-10
34. Mantovani G, Maccio A, Lai P. Cytokine activity in cancer related anorexia/cachexia: the role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Semin Oncol*. 1998;25:45-52
35. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia/cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18
36. Nelson K, Walsh D, Deeter P. A phase 2 study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer associated-anorexia. *J Palliat Care* 1994;10:14-8
37. Mock V. Evidence based treatment for cancer related fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:112-8
38. Fischer J. Palliating symptoms other than pain. *Australian Family Physician* 2006;35(10):762-5

Onkolojik Aciller

Serkan KESKİN, Yeşim ERALP

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

Solid tümörlü hastalar gerek kanserin kendisi/metastazına bağlı olarak, gerek tedavi komplikasyonu olarak, gerekse de tümörden salgılanan metabolik aktif maddeler nedeniyle acil sorunlarla sıklıkla karşılaşmaktadırlar. Bu komplikasyonlar uygun yaklaşımlarla tedavi edildiğinde kanser hastalarında yaşam süresinin uzaması ile beraber lenfoma, testis tümörleri gibi kür olma şansı olan hastaların bu şanslarının devam etmesi sağlanabilecektir. Tablo 1'de karşılaşılabilecek onkolojik aciller görülmektedir.

Onkolojik acil sorunu olan hastaların başlangıç tedavilerinin ilk başvurduğu merkez tarafından başlanması hayati önem taşımaktadır.

Febril Nötropeni

Nötropeni kanser tedavisinin en önemli ve en sık görülen yan etkilerinden biridir. Nötrofil sayısının periferik kandaki mutlak değerinin $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altında olması nötropeni olarak kabul edilir. Nötrofil sayısı $0,5-1 \times 10^9/L$ arasında olup 24-48 saat içerisinde $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi beklenen hastalarda nötropenik olarak kabul edilmektedirler.¹ Nötropenik ateş tanısı için ilaç, kan ürünü transfüzyonu gibi diğer ateş nedenleri dışlanmalıdır. Febril nötropeni için farklı tanımlamalar olmasına karşın en yaygın kabul edilen tanı kriteri oral ateşin tek ölçümde $38,3^\circ C$ veya üzerinde olması veya bir saat süreyle $38^\circ C$ veya üzerinde seyretmesi olarak tanımlanan kriterdir.^{1,2}

Günümüzde filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim ve sarmograstim kullanılabilecek granülosit "colony" stimulan faktörlerdir (G-CSF). G-CSF'lerin kullanıma girmesi ile myelosüpresif tedavinin bir sonucu olarak gelişen nötropeni insidansı azalmıştır. Kemoterapi rejimine bağlı nötropeni riski %20'nin üzerinde olan hastalarda G-CSF'lerin birinci siklus kemoterapi ile profilaktik kullanımı önerilmektedir.

Nötropenik bir hastada ateşin nedeni aksi kanıtlanan kadar enfeksiyondur ve hastaların tamamına yakınında kaynak endojen floradır. Başlangıç değerlendirmesi anamnez ve fizik muayene ile olmalıdır. Tam kan sayımı, üre, kreatinin, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri istenmesi gereken laboratuvar tetkiklerindedir. Mutlaka en az 2 veya daha fazla kan kültürü, akciğer grafisi, tam idrar tetkiki, idrar-gaita-boğaz-balgam kültürü, şüpheli odaklardan kültür alınması yapılması gereken

ilk tetkiklerdendir. İlk değerlendirmenin ardından nötropenik ve ateşi olan bir hastaya beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Başlangıç antibiyotik tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar arasında organ disfonksiyonu, ilaç allerjisi, önceki antibiyotik kullanımı, antipseudomonal aktivite, bakterisidal etki, merkezin antibiyotik kullanım tecrübesi, metisiline dirençli stafilokokus aureus ile kolonizasyon yer almaktadır. Solid tümör tedavisinde kullanılan kemoteraplere bağlı olarak ortaya çıkan ve beklenen nötropeni süresi 7 günden az olan, akut komorbid hastalığı olmayan, performans statüsü 0-1 olan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalar düşük riskli olarak tanımlanmaktadır ve bu hastalarda oral siprofloksasinin amoksisilin ve klavulonik asit ile kombinasyonu

Tablo 1: Hematolojik-Onkolojik Aciller

1. Metabolik aciller

- Tümör lizis sendromu
- Hiperkalsemi
- Hiponatremi ve uygunsuz ADH sendromu
- Tümöre bağlı hipokalemi

2. Mekanik ve obstrüktif aciller

- Vena cava süperior sendromu
- Kalp tamponadı
- Hiperviskozite
- Medulla spinalis basısı
- Beyin metastazları-KIBAS

3. Tedavi ilişkili aciller

- Kemoterapotiklerin damar dışına kaçması
- Sitokin salınım sendromu
- Anafilaksi ve kapiller kaçış sendromu
- Hemorajik sistit
- Tedaviye bağlı ani ölüm
- Heparine bağlı trombositopeni

4. Kan ilişkili aciller

- Kemik iliği baskılanması
- Anemi
- Trombositopeni
- Koagülopati ve akut kanamalar
- Yaygın damar içi pıhtılaşması
- Mikroanjyopatik hemolitik anemi
- Primer fibrinolizis
- Nötropeni ve Nötropenik Ateş

başlangıç ampirik antibiyotik rejimi olarak kullanılabilir. Başlangıç ampirik intravenöz antibiyotik monoterapisinde kullanılacak ajanlar arasında imipenem/cilastatin, meropenem, piperasilin/tazobaktam ve sefepim yer almaktadır. Aminoglikozit + antipseudomonas penisilin + beta-laktamaz inhibitörü, aminoglikozit + sefepim, aminoglikozit + seftazidim, siprofloksasin + antipseudomonas penisilin kullanılacak kombinasyon rejimleridir. Klinik olarak stabil olmayan hastalarda başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine vankomisin eklenebilir.

Kültürde üreme olur ise antibiyogram sonuçlarına göre tedavi gözden geçirilir. Ateşin seyri ve diğer semptomlar günlük olarak kontrol edilmelidir. Kan tetkikleri haftada iki kez tekrarlanmalıdır. Tedavinin 48-72. saatinde eğer hala ateş yüksekliği devam ediyor, kültürlerde üreme yok ve hastanın kliniği ateşin devamı dışında kötüleşmiyor ise antibiyotik tedavisine antifungal bir ajan eklenmelidir.¹ Bununla birlikte hastanın kliniği kötüleşiyor ise vankomisin tedavisi rejimine eklenmesi gibi antibiyotik spektrumu genişletilmelidir.

Bununla birlikte ishali olan bir hastada clostridium difficileyi kapsayacak metranidazol gibi bir ajanın kullanılması, vasküler giriş yerlerinde enfeksiyon belirtileri olan bir hastanın başlangıç tedavisinde vankomisin olması, perirektal enfeksiyon belirtileri olan bir hastaya anaerobları kapsayan bir ajan eklenmesi, veziküler lezyonları olan bir hastaya antiviral bir ajan ile tedavi, oral veya ösefageal aftöz lezyonları olan bir hastada antifungal bir ajanın başlangıç tedavisinde olması önemlidir.

Ateşin gerilemesinin ve nötropeninin düzelmesinden 48-72 saat sonra oral ajanlarla tedaviye devam edilebilir. Tedavinin süresi hastanın genel durumuna ve laboratuvar sonuçlarına bağlı olarak değişmekle beraber en az 7-10 gün sürmelidir.

Febril nötropeni nedeniyle antibiyotik tedavisi başlanan bir hastaya beraberinde G-CSF başlaması tartışmalı olmakla beraber günlük pratikte kullanılmaktadır.¹ Kullanımı lökosit sayısı 10 000'in üzerine çıkana kadar sürdürülmelidir.

Vena Kava Süperior Sendromu

Süperior mediastinal yapıları veya lenfatikleri sıkıştıran herhangi bir benign ya da malign patolojilerin ince duvarlı vena cava süperiora baskı yapmak suretiyle kalbe venöz dönüşü engel olması vena cava süperior sendromu olarak bilinir.² Özellikle küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma, lösemi ve timoma hastalarında gözlenir. Klinikte baş ağrısı, yüzde ödem, yüzün hiperemik hal alması, boyun venöz damarlarının dolgunluğu, nefes darlığı görülebilir.³

Vena kava süperior sendromunun erken dönemde tanınması hayati önem taşır. Histopatolojik olarak doğrulanmayan ancak hayatı tehdit eden durumlarda iyi klinik değerlendirme ve radyolojik destekle ampirik kemoterapi/radyoterapi çoğu zaman yanlış değildir. Ancak kesin tanının konulabilmesi için histopatolojik örnekleme ilk üç gün içinde yapılmalıdır.

İlk yapılması gereken doğru tanının konulmasıdır. Kemoterapi ile hızlı cevap elde edilebilecek lösemi, lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri ve germ hücreli tümörlerde ilk yaklaşım tedaviye kemoterapi ile başlamasıdır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve timoma hastalarında radyoterapi öncelikle planlanabilir.

Ampirik olarak diüretikler (furosemid 20 mg 2x1, İV), steroidler (deksametazon 8 mg 3x1, İV), başın yükseltilmesi, oksijen desteği gibi önlemler alınmalı ve hasta hızla bir onkoloji kliniğine yönlendirilmelidir. Vena kava süperiorun tromboz nedeniyle tıkanmasına bağlı gelişen vena kava süperior sendromunda trombolitik ajanlar dikkatle kullanılmalıdır.

Spinal Kord Kompresyonu

Çoğunlukla ekstradural metastazlar (%95), daha az oranda da intradural metastazlarla ortaya çıkar. Kemik metastazlarının en sık görüldüğü meme, prostat ve akciğer kanserlerinde görülme sıklığı daha fazladır. En sık torakal bölge etkilenir. Ağrı ilk semptomlardan biridir. İleri dönemlerde bacaklarda güçsüzlük, yürüme bozukluğu, parmaklarda uyuşluk, idrar ve gaita sorunları gibi nörolojik semptomlar tabloya eklenir. Direkt vertebra grafileri, MRI ve CT önemli tanı yöntemleridir. Kortikosteroidler ödemi azaltarak ve duyarlı tümörlerde lizis yaparak etkili olur. Lokal ve sağkalım beklentisi uzun olan hastalarda ilk seçilecek tedavi yöntemi cerrahidir. Lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi radyoterapiye duyarlı tümörlerde primer tedavi radyoterapi olabilir. Kemoterapinin kısa dönemde omurilik basısının lokal tedavisinde yeri yoktur.⁴

Hiperkalsemi

Hiperkalseminin en sık nedenlerinden birisi malignitedir. Kanser tanısı konulmuş bir hastada hiperkalsemi litik kemik metastazlarına bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi kemik metastazı olmadan paraneoplastik sendromun bir parçası olarak tümörden salgılanan "PTH-releasing peptid", prostoglandinler ve osteoklast aktive edici faktörlerin salgılanmasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

Multipl myelom, meme kanseri, prostat kanseri, böbrek kanseri, akciğer kanseri, lenfoma hiperkalsemiye sıklıkla neden olan malignitelerdir.³ Semptomları arasında baş ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık, idrar miktarında azalma yer almaktadır.

Hafif yüksek kalsiyum seviyeli asemptomatik hastalarda (<12 mg/dl) kalsiyum seviyelerinin ve semptomların yakın takibi yapılmalıdır ve primer hastalığa yönelik tedavi uygulanmalıdır. Altta yatan hastalığın tedavisi, oral hidrasyon, mobilizasyon ve hiperkalsemiye neden olabilecek ilaçların (lityum, D vitamini, tiazid diüretikler vb.) eliminasyonu esastır.²

Semptomatik veya kalsiyum seviyesi 12-13'ün üzerinde olan hastalarda kalsiyum seviyeleri parantal tedavi ile düşürülmelidir. İzotonik sodyum klorür infüzyonu en etkili ilk tedavi yöntemidir. Volüm ekspansiyonu ve natriürezis renal kan akımını artırır ve distal tübülde

sodyum-kalsiyum değişimi ile kalsiyum ekskresyonu artırılır. Verilecek sıvı miktarı hastanın dehidratasyonu ve kardiyovasküler fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonları önceden normal olan ve kardiyak rezervi normal olan bir hastaya 300–400 mL/saat hızında üç-dört saat serum infüzyonu önerilir. Birkaç saat sonra hasta yeniden değerlendirilir. Genellikle 4000 mL/gün sıvı verilmesiyle, iki günde hastaların serum kalsiyum düzeyinde düşme sağlanabilmektedir.

Furosemidin tedavide kullanılması tartışmalıdır. Diürez yetersizse ve sıvı retansiyonu varsa 40-80 mg/gün dozunda kullanılabilir.

Steroidler, osteoklast aracılığı ile olan kemik rezorbsiyonunu ve gastrointestinal kalsiyum rezorbsiyonunu azaltırlar. Kortikosteroidler, altta yatan miyeloma, lenfoma, lösemi gibi bu ilaca yanıt veren tümörler ise veriyorsa özellikle kullanılmalıdır. Günlük steroid dozu 40-100 mg/gün prednizon olabilir.⁵

Farmakolojik dozlarda kalsitonin, böbrek kalsiyum atılımını artırarak ve kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek serum kalsiyumunu düşürür. Kalsitoninin etkisinin çabuk başlaması (iki-dört saat) en önemli avantajdır. İlk 48 saat sonra maksimum etkiye ulaşır ve daha sonra kalsitonine devam edilse de tolerans gelişir/etkisi azalır. Akut hiperkalsemi tedavisinde her altı saatte bir 8 IU/kg kalsitonin kullanılması önerilir. Kalsitonin çabuk başlayan etkisi nedeniyle bisfosfonatlar ile kombine olarak da kullanılmaktadır.

Bisfosfonatlar hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve kemik rezorbsiyonunu inhibe ederler. Ancak etkileri geç başlar. Klinikte pamidronat ve zoledronik asit kullanılan başlıca bileşiklerdir. Pamidronat için önerilen doz 4 saatin üzerinde 90 mg intravenöz şeklindedir. Zoledronik asit ise 4 mg intravenöz 15 dakika infüzyon ile uygulanmaktadır.

Hiperürisemi

Lösemi, lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi hücre “doubling-time”ı kısa olan tümörlerde daha sık görülür.⁴ Hiperürisemi riskinin yüksek olduğu tümörlerde özellikle böbrek yetmezliğini engellemek için profilaktik tedavi başlanmalıdır. Ürik asit yükselmesine veya asidik idrara neden olabilecek ilaçlar (tiyazidler, salisilatlar vb.) kesilmelidir. İzotonik ile intravenöz hidrasyona hemen başlanmalıdır. Tedavide kullanılabilir diğer ajanlar arasında furosemid, oral ve/veya IV bikarbonat, asetazolamid, allopürinoldür (300–600 mg/gün). Bir diğer önemli noktada hiperürisemide akut tübüler nekroz riskini arttıracığı için intravenöz kontrast madde kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Tümör Lizis Sendromu

Tümör lizis sendromu kana hücre içi içeriğin hızlı bir şekilde salınması sonrası oluşur. Bu sendrom hücre “turn-over”inin yüksek olduğu lösemi, lenfoma gibi malignitelerde daha sık görülmektedir.²⁻⁵ Tümör lizis sendromu tedavi başlanmasından önce ortaya çıkabileceği gibi daha sıklıkla sitotoksik tedavinin başlanmasının ardından

günler içinde görülür. Tümör lizis sendromunun yönetiminde en önemli adım bu sendromun gelişmesinin önlenmesidir.

Hücre parçalanması sonucu çok miktarda ürik asit, potasyum, fosfat ve pürin metabolitleri dolaşıma katılır. Kalsiyum-fosfat kristallerinin çökmesi sonucu hipokalsemi oluşur. Tümör lizis sendromu başta kalsiyum-fosfat ve urat çökeltisi sonucu oluşan akut böbrek yetmezliği ve diğer multiorgan yetmezlikleri sonucu yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır.

Yüksek riskteki hastalar; genç (<25 yaş), erkek, ileri evre hastalığı olan ve yüksek LDH seviyeleri olan hastalardır. Diğer predispozan faktörler ise volüm azalması, konsantre asidik idrar pH'sı ve yüksek üriner ürik asit atılımının olmasıdır.

Bu sendromun ortaya çıkabileceği risk altındaki hastalara kemoterapi uygulamadan 24–48 saat önce intravenöz hidrasyon başlanmalıdır. Sitotoksik tedaviden önce allopürinol de başlanmalıdır. Serum elektrolitleri, ürik asit ve kreatinin yakından izlenmelidir.

Tümör lizis sendromu geliştikten sonra en önemli adım intravenöz hidrasyondur. Tedavi elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi ve hemodiyalizden oluşmaktadır. Hemodiyaliz gerekirse günde iki kez uygulanabilmelidir.

Hipoglisemi

Hepatoma, böbrek kanseri, pankreas adacık hücreli tümörleri gibi insülin salgılayan tümörlerde görülebilir. Bunun dışında hücre “turn-over”inin yüksek olduğu tümörlerde tümör hücrelerinin glikozu kullanmasına bağlı olarak da oluşabilmektedir. Fizyopatolojisinde başlıca üç mekanizma vardır. Birincisi insülin benzeri maddelerin tümör tarafından yapılması, ikincisi karaciğerdeki yapımından daha fazla glikozun tümör tarafından kullanılması ve son olarak hipoglisemiyi önleyen mekanizmaların yetersizliğidir.⁵ Hafif hipoglisemiler daha sık yemek yemekle kontrol edilebilir. Orta ve şiddetli hipoglisemilerin akut dönemdeki kontrolünde kortikosteroidler ve glukagon kullanılabilir. Asıl tedavi altta yatan hastalığa yönelik tedavi olmalıdır. Hücre proliferasyonunun yüksek olduğu ve tümör hücrelerinin glikozu kullanmasına bağlı olarak ortaya çıkan hipoglisemilerde intravenöz sürekli glikoz infüzyonu gerekebilir.

Uyumsuz ADH Sendromu (UADHS)

Bu sendrom küçük hücreli akciğer kanseri başta olmak üzere malign tümörlerde, santral sinir sistemi enfeksiyonlarında, intraserebral lezyonlara, kafa travmasında, subaraknoid hemorajide, tüberküloz, pnömoni, abse gibi akciğer hastalıklarında görülebilir. Bunun yanında başta siklofosamid, vinkristin, vinblastin, melfalan ve thiotepa olmak üzere çeşitli kemoterapötikler amitriptilin, klofibrat, klorpropamide ve morfin gibi bir kısım ilaçlarda UADHS'a yol açabilmektedir.

En önemli bulgusu hiponatremidir. Halsizlik, mental durum değişikliği, konfüzyon, psikotik durum, nöbet,

koma ve ölüm gerçekleşebilir. UADHS tanısı konabilmesi için renal, adrenal ve tiroid fonksiyonları normal olmalıdır.

Tedavideki en önemli olan altta yatan hastalığın etkili bir şekilde tedavisidir. Neden olan ilaç kesilmelidir. Acil tedavi semptomatik ve şiddetli hiponatremisi (serum sodyumun < 125 mEq/l) olan hastalarda endikedir.^{2,4,5} Bu hastalarda tedavi intravenöz serum fizyolojik ve furosemidden (1 mg/kg) oluşmaktadır. Serum sodyum konsantrasyonu hızla yükseltilmesi tablonun ağırlaşmasına neden olabilir.

Kronik tedavide sıvı kısıtlaması uygulanmalıdır ve 24 saatlik sıvı 500–1000 mL ile sınırlanmalıdır. Bu tedavi yetersiz kalırsa demeklosiklin 600 mg/gün başlanmalıdır.

Spesifik anti tümör tedavi hemen başlatılmalı ve beyin metastazı varsa steroidlerle birlikte kranial radyoterapi uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. NCCN Guidelines Version 1.2011. Myeloid Growth Factors. MS-1. Erişim tarihi: 08.11.2011.
2. Çetin M. Hematolojik Aciller ve Tedavileri. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, III. Hematoloji İlk Basamak Kursu, 2003; 7-23.
3. Başaran GA, Başaran M. Onkolojik Aciller. Klinik Gelişim 2004; 17: 16-19.
4. Özet A. Onkolojik Aciller. Erişim tarihi: 31.10.2011. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/egitim/aihk/39.pdf>.
5. Demirkazık A, Altun R. Onkolojik Aciller. Yoğun Bakım Dergisi 2004; 4: 232-243.

Kanser Hastalarında Ağrıya Yaklaşım

Sernaz UZUNOĞLU, İrfan ÇİÇİN

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Ağrı kanser hastalarında en sık görülen belirti olarak karşımıza çıkmakta ve yaşamın son dönemlerinde görülme sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Yaşam kalitesi ve bütünlüğünü olumsuz etkileyerek hasta ve hasta yakınları için ölümün kendisinden bile daha büyük bir korku kaynağı olabilmektedir. Kanser tanısı konulan hastaların %20-30'u, ileri dönemdeki hastaların ise %60-100'ü orta ve şiddetli derecede ağrı çekerler.¹ Ancak doğru yaklaşımların uygulanması neticesinde kansere bağlı ağrı %85-95 oranında etkili şekilde tedavi edilebilmektedir. Diğer %5-15 hastaya ise uygun invaziv prosedürler uygulanarak ağrı palyasyonu sağlanabilmektedir.²

Kanser ağrısı etkin yöntemler uygulandığında tedavi edilebilmesine karşın pratikte başarısız olunmaktadır. Kanser ağrısının giderilememesi sağlık personelinin yetersiz bilgisine, hastaya ve sağlık sistemine ait nedenlere bağlı olabilmektedir.

Doktorlara bağlı nedenler,³

- Ağrı tedavisi hakkında yetersiz bilgi
- Ağrının doğru olarak değerlendirilememesi
- Hastanın bağımlı olabileceği konusunda yanlış bilgi
- Analjezik yan etkilerinden endişe duymak
- Hastanın analjezik ajanlara tolerans geliştirmesinden endişe duymak

Hastalara bağlı nedenler,⁴

- Ağrıyı doktora bildirmedeki isteksizlik (altta yatan hastalığın tedavisi ile ilgili doktorun konsantrasyonunu bozma kaygısı, ağrının ileri dönem hastalık ile eş anlamlı olduğunu zannetmesi, 'iyi' hasta olmayacağı'nın düşünülmesinden korkması vb. nedenler).
- Ağrı kesicileri almaya isteksizlik (bağımlı olma korkusu, yan etkilerden korku, ağrı kesicilere karşı tolerans gelişme korkusu)

Sağlık sistemi ile ilgili nedenler:

- Kanser hastalarının ağrı tedavisine öncelik verilmesi
- Sağlık güvenlik kurumlarının bazı ağrı tedavisindeki yöntemleri geri ödemedeki zorlukları
- Bazı ajanların uygulanabilir ve erişilebilir olamaması
- Narkotik ilaçlardaki doz kısıtlaması

Kanserli hastalarda ağrı şiddeti ve sıklığı; kanserin yeri, evresi, metastaz yeri, hastanın yaşı gibi birçok etkene bağlıdır. Etkin kanser ağrısı tedavisi için öncelikle her hastanın ağrısının, kanserinin, eşlik eden medikal problemlerinin ve psikososyal durumunun kapsamlı olarak değerlendirilmesinin yapılması ve daha sonra tedavinin planlanması gerekmektedir.⁵

Ağrının Mekanizması

Ağrı temel olarak nosiseptif, nöropatik ve psikojenik olarak üç ana tipte sınıflandırılır. Nosiseptörler, sinir sistemi dışındaki tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Ağrı ileten lifler ile omuriliğe oradan da talamusa iletilen ve serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanan uyarılar, nosiseptörlerce algılanır. **Nosiseptif ağrı** da, somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır. Somatik ağrı; cilt, cilt altı, tendon, eklem ve kaslardan kaynaklanan, iyi lokalize edilen, keskin bir ağrıdır. Visseral ağrı organlardan kaynaklanır, iyi lokalize edilemez, kolik, kramp ve sıkışma tarzında hissedilir. **Nöropatik ağrı** periferik veya santral sinir sistemin anormal duysal fonksiyonundan kaynaklanır, elektrik çarpması ve yanma tarzında, disestezi ve otonomik disfonksiyon, kas güçsüzlüğü gibi bulgularla birlikte olan ağrılardır. **Psikojenik ağrı** ağırlıklı olarak kanser tanısının vermiş olduğu sıkıntıya veya diğer komorbid psikiyatrik hastalıklara bağlı olabilir. Nadiren ağrının tek nedenidir ve genelde diğer sebeplere bağlı ağrının şiddetlenmesine katkıda bulunur. Tam tersi depresyonu da içeren psikolojik çöküntü genelde ağrıya ikincil olarak da gelişmektedir.⁶

Tedavi şeklinin ve prognozunu doğru olarak belirlenmesi açısından ağrının tipinin açığa çıkarılması ve ağrının primer hastalığa mı bağlı, yoksa tedaviye ikincil olarak mı geliştiğinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Örneğin altta yatan kansere bağlı gelişen ağrı, öncelikli olarak kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi gibi antitümör tedavilerden hatta bazı vakalarda cerrahiden fayda görebilir.

Uygun Analjezik Tedavinin Seçimi

Tedavinin amacı ağrının en kısa sürede geçirilmesi ve tekrarının önlenmesidir. Ağrı değerlendirilirken heki-

Tablo 1: Ağrının kategorizasyonu ve uygun analjezi tedavisi

DSÖ analjezik merdiven tedavisi	Skor	Analjezik seçimi
1 (hafif ağrı)	< 3 (10 üzerinden)	Parasetamol veya NSAİ ajanlar
2 (hafif-orta ağrı)	3-6 (10 üzerinden)	Zayıf opioidler ± parasetamol veya NSAİ ajanlar
3 (orta-şiddetli ağrı)	> 6 (10 üzerinden)	Kuvvetli opioidler ± parasetamol veya NSAİ ajanlar

DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü

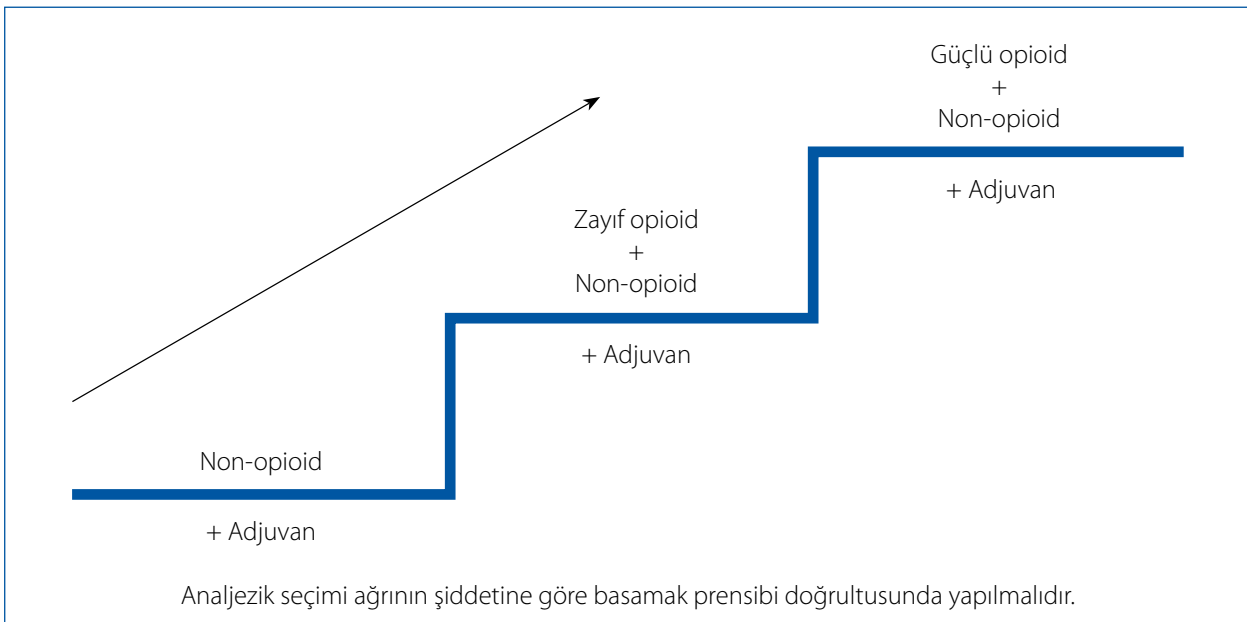
min öncelikle hastanın ağrısının varlığına inanması ve bunu etraflıca irdelemesi gerekmektedir. Ağrı şiddetinin belirlenmesinde primer kaynak hastanın kendisidir. Subjektif bir yakınma olan ağrının objektif olarak değerlendirilmesinde genelde 0-10 arası ölçüm dereceleri olan sözel ya da sayısal skalalar kullanılır. Skalada beş veya daha yüksek ağrı tanımlaması hastanın ağrısının hem önemli olduğunun, hem de hayat kalitesini önemli ölçüde bozduğunun bir göstergesidir.⁷ Ağrı skala ölçümü 1-4 arası ise hafif ağrı, 5-6 ise orta dereceli ağrı, 7-10 arası ise ciddi ağrı olarak sınıflandırılır (Tablo 1). Dünya Sağlık Örgütü 1980 ortalarında uygun ağrı tedavisi için üç basamaklı merdiven sistemi geliştirmiştir.⁸ Bu sistem hala geçerliliğini korumakta ve pratikte birçok klinik klavuzlarla birleştirilmektedir. Bu merdiven sistemi ağrı kontrolüne basamaklar kullanarak yaklaşmayı ve analjezik ilaçların seçiminin ağrının şiddetine göre yapılmasını önermektedir (Şekil 1).

Hafif ağrısı olan ve analjezik kullanmayan hastalarda, asetaminofen ve nonsteroidal antiinflatuar ajanlar adjuvan analjeziklerle birlikte ya da tek başına kullanılabilir (basamak 1). Nonopioid ajan kullandığı halde hafif-orta düzeyde ağrısı olan hastalarda, nonopioid analjezik dozu maksimize edilmeli ve zayıf opioidler (tramadol, kodein gibi) eklenmelidir (basamak 2). İkinci basamaktaki opioid tedavisine rağmen orta ve ciddi ağrısı olan hastalarda opio-

id dozu maksimize edilmeli veya bu mümkün değilse kuvvetli opioidlere geçilmelidir (basamak 3). Her basamakta adjuvan analjezikler kullanılabilir. Bu metodun doğru şekilde uygulanması ile hastaların %80-90'ında etkin ağrı tedavisi sağlanmaktadır (Şekil 1). Merdiven tedavisinde uygun analjezik seçiminin önemi kadar uygun yol, uygun doz ve uygun zaman aralıklarının da doğru olarak saptanması gerekmektedir.⁹ En sık yapılan hata; uygulayıcının mutlaka 1. basamaktan başlamaya çalışmasıdır. Dikkatli bir değerlendirme ve ağrının ciddiyetine göre merdivenin herhangi bir basamağından tedaviye başlanabilir. Orta derecede ağrısı olan bir hastaya ikinci basamak tedaviyle başlamak ya da ciddi ağrısı olan bir hastaya üçüncü basamak tedaviyle başlamak yanlış olmaz.¹⁰

Ek olarak ağrı yönetiminde beş önemli tamamlayıcı ilkeyi vurgulamak gerekir:

1. Her zaman oral yol tercih edilmelidir.
2. Kronik ağrılarda gün boyu sürekli doz uygulaması yapılmalıdır.
3. İlaç seçimi ağrı şiddetine göre seçilmelidir.
4. Hastaların doğuştan gelen analjezik tedaviye cevaplarındaki değişiklikler nedeniyle tedavileri kişiselleştirilmelidir.
5. Ağrının analizi ve tedavi takibinde ağrının tekrar değerlendirilmesi konusunda daimi dikkatin verilmesi gerekmektedir.¹¹

**Şekil 1:** Analjezik merdiven sistemi

Nonopioid Analjezikler

Nonopioidleri; Non Steroid Anti-İnflamatuar (NSAİ) ilaçlar, asetaminofen ve asetilsalisilik asit oluşturmaktadır (Tablo 2). NSAİ ilaçlar hafif ağrıda tek başlarına, orta ve şiddetli ağrılarda opioidlerle kombine edilerek kullanılır. En sık kullanılan analjeziklerdir. Opioid rejimine eklendiğinde, hem ağrı kontrolünü arttırmakta, hem de opioid dozunun azaltılmasına ve opioidlere bağlı yan etkilerin en aza indirilmesinde etkili olmaktadır. Etkilerini; ağrılı uyarının nosiseptörler tarafından tanınması ve iletilmesinde görevli prostaglandin sentezinden sorumlu siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Nonselektif NSAİ ilaçlar siklooksijenaz enziminin iki izoenzimi olan COX1 ve COX2'yi de inhibe ederler. COX1; gastrik asit sekresyonunun sınırlanması, gastrik mukazanın korunması, su elektrolit dengesi ve trombosit fonksiyonlarından sorumlu iken, COX2; doku hasarında IL1 ve TNF gibi inflammatuar sitokin stimülasyonu ile artarak inflamasyon oluşumunda rol alır. Nonselektif NSAİ ilaçlar antiinflammatuar etkileri yanında gastrik ülser ve kanamaya yol açabilen gastrointestinal sitoproteksiyonunda azalmaya da neden olurlar. Ayrıca renal kan akımında azalmaya, trombosit fonksiyon bozukluğuna ve hepatorenal disfonksiyona sebep olabildikleri için yan etkilerinin bilinerek dikkatli kullanımı uygun olur. Bir NSAİ ajanın diğerine göre daha etkili veya güvenilir olduğunu destekleyen bir kanıt ne yazık ki yoktur. Sadece COX2'yi inhibe eden selektif NSAİ ilaçlarının gastrik ve renal etkileri çok zayıf, trombosit fonksiyonları üzerine ise etkileri yoktur. Ancak tromboemboli (serebravasküler atak ve myokard infarktüsü) riskini arttırdıkları gösterildiği için klinik kullanımları sınırlandırılmıştır.^{12,13}

Asetaminofen sadece santral sinir sistemindeki prostaglandin sentezini inhibe ettiği için antiinflammatuar etkiye

ve diğer ilaçların periferik olumsuz etkilerine sahip değildir. En önemli yan etkisi (6 gr ve üzerinde) hepatotoksisite oluşturabilmesidir. Bilinen en güvenli analjeziktir. Oral, rektal ve parenteral formu vardır. Hafif ağrılarda tek başına yeterli olabildiği gibi orta dereceli ağrılarda zayıf ve kuvvetli opioidlerle kombine edilebilir.

Asetilsalisilik asit yan etki potansiyelinin yüksek olması nedeniyle uzun süreli kanser ağrısının tedavisinde kullanılmaz.

Parasetamol ve veya NSAİ ajanlar, en azından kısa bir dönem için ve kullanımı kontrendike değil ise kanser ağrısının tüm aşamalarında etkili olarak tek başına veya mevcut tedaviye ek olarak kullanılabilir.¹⁴

Opioidler

Farklı ağrı türlerin tedavisinde etkili olması, verilmiş yollarının çeşitliliği ve güvenilir özelliği nedeniyle kanser ağrısında temel tedaviyi oluşturmaktadır. Tüm opioidler mu, kapa ve delta reseptörleri olarak isimlendirilen spesifik ağrı reseptörlerine bağlanır. Önemli birkaç istisnai durum dışında genel olarak her hangi bir opioidin diğerine göre daha etkin veya daha tolere edilebilir olduğunu destekleyen kanıt yoktur. Örneğin renal yetmezlikte morfin ve kodein kontrendikedir; çünkü kendi aktif metabolitleri birikebilir ve artmış toksisiteye katkıda bulunabilir. Renal yetmezlikte tramadol, hidromorfon ve oksikodon çok dikkatli olarak, fentanil ya da metadon ise güvenli olarak kullanılabilir. Ancak metadonun bir çok ilaç ile etkileşimi, uzun yarılanma ömrü ve diğer opioidlere geçerken çok değişken konversiyon oranına sahip olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.¹⁵

Opioidlerin tavan etkileri ve maksimum dozları yoktur. Analjezi ile ilişkili majör reseptörleri mu reseptörleridir.

Tablo 2: Hafif ağrı için kullanılan bazı seçilmiş non opioid analjezikler (DSÖ, basamak 1)

Madde ismi	Sıklıkla kullanılan form ve dozları	Etki etme süresi (dk)	Yan etki	Maksimal günlük doz (mg)
Parasetamol	Tablet, supposituar, intravenöz form 500-1000mg	15-30	Hepatotoksisite	4x1000
Asetilsalisilik asit	Tablet 500-1000mg	15-30	Gİ toksisite, allerji, trombosit inhibisyonu	3x1000
İbuprofen	200-400-600 mg tablet, 800 mg modifiye salınımlı tablet, topikal jel	15-30;120 +	Gİ ve renal toksisite	4x600; 3x800 modifiye salınımlı formu
Ketoprofen	25-75 mg tablet; 100-150-200 mg modifiye salınımlı tablet	30 +	Gİ ve renal toksisite	4x75 2x20
Diklofenak	25-50-75 mg tablet, 100 mg modifiye salınımlı tablet	30-120	Gİ ve renal toksisite	4x50 2x100
Mefenamik asit	250-500 mg kapsül	30 +	Gİ ve renal toksisite	4x500
Naproksen	250-375-500 mg tablet	30 +	Gİ ve renal toksisite	2x500

Gİ, gastrointestinal; dk, dakika; mg, miligram

Hem santral etki, hem de spinal kord düzeyinde etkilidir. Beyindeki kemoreseptör triger zonu stimüle; respiratuar ve vazomotor merkezini ise deprese edebilir.¹⁵

Geleneksel olarak hafif-orta derecede ağrısı olan hastalar, asetaminofen veya NSAİ ajan içeren bir ürüne; kodein, dihidrokodein, tramadol veya propoksifen gibi zayıf etkili bir opioid eklenerek tedavi edilir (Tablo 3). Ancak ikinci basamakta kullanılan ajanlar için bazı tartışmalı yaklaşımlar bulunmaktadır. Klinik randomize kontrollü çalışmaların bir meta analizinde tek başına nonopioid analjeziklerle, bu ajanların zayıf opioidlerle kombine edilerek kullanımında etkinlik açısından önemli bir fark olmadığı rapor edilmiştir.¹³ Hatta mevcut çalışmalar birinci basamakta kullanılan ajanlarla, ikinci basamakta kullanılan ajanlar arasında belirgin bir farkın varlığını kanıtlamamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün ikinci basamak ağrı tedavisinde kullanımını önerdiği kodein ve tramadol gibi zayıf opioidlerin, üçüncü basamaktaki opioidlerin en düşük dozuna tercihen en yüksek dozlarda kullanımını destekleyen az sayıda kanıt vardır.⁶

Zayıf etkili opioidlerden kodein, ikinci basamakta sık kullanılan bir opioiddir. Kronik kullanımda dahi önemli bir tolerans ve bağımlılığa neden olmaz. Ükemizde hazır kodein tablet yoktur, asetaminofen ve metimazol ile birlikte kaşe şeklinde hazırlanarak kullanılır. Antitüsif etki için 10-15 mg/gün, analjezi için 4-6 saat ara ile 20-40 mg

oral yolla kullanılabilir. **Tramadol** ise zayıf opioid reseptör agonisti özelliğinin yanı sıra noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitör etkisi ile güçlü opioidlerden önce ikinci basamakta sıkça tercih edilen opioid analjeziktir. Altı-sekiz saat ara ile 50-100 mg dozda oral, IM veya IV yolla kullanılabilir. Tramadolün 50 mg'lık analjezik etkisi 60 mg kodeinin veya 30 mg kodeinle birlikte 650 mg asetaminofenin analjezik etkisine eşittir. **Propoksifenin** rutin kullanımı uzun yarılanma ömrü ve toksik metaboliti nedeniyle önerilmemektedir.¹⁶

Güçlü opioidler, orta ve ciddi ağrısı olan hastaların tedavisinin belkemiğini oluşturmaktadır (Tablo 4). Avrupa'da morfin, metadone, oksikodon, hidromorfon, fentanyl, buprenorfin, heroin, levorfanol ve oksimorfon yaygın olarak kullanılan güçlü opioidlerdir. Etkinlik ve tolerabilite açısından diğer opioidlerin morfinden üstün olduğunu gösteren yüksek kalitede karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen bir kanıt yoktur.¹⁷ Tedaviye her 4 saatte bir 5-10 mg düşük doz hızlı çözünen **morfin** preparatları ile tedaviye başlamak uygun bir yaklaşımdır (veya eş dozlarda oksikodon veya hidromorfon) Emilimi iyi ve birikim toksisiteleri yoktur. Diğer bir opsiyon hasta uyumunun daha iyi olacağı yavaş salınımlı 15 mg morfinin 12 saat ara ile verilmesidir. Bu formlarda pik etki 3-5 saatte başlar, 8-12 saatlik etki süresi ile kanser ağrısında tercih edilir. Morfinin kanser hastasında standart dozu yoktur. Tedaviye en az invaziv yol olan oral yolla başlanmalıdır. Ancak yutma güçlüğü, şiddetli kusma ve gast-

Tablo 3: Hafif ve orta şiddette ağrı için kullanılan zayıf opioidler (DSÖ, basamak 2)

Madde	Sıklıkla kullanılan form ve dozları (miligram)	Oral morfinle karşılaştırıldığında etkinlik oranı	Etki süresi (saat)	Maksimum günlük doz (miligram)	Başlangıç dozu (miligram)
Dihidrokodein	60-90-120 modifiye salınımlı tablet	0.17	12	240	60-120
Kodein	15-30-60 tablet	0.17	4-6	360	15-60
Tramadol	100mg\lt damla formu, 50 kapsül	0.1-0.2	2-4	400	50-100
Tramadol	100-150-200 modifiye salınımlı tablet	0.1-0.2	12	400	50-100

Tablo 4: Şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan kuvvetli opioidlerin karşılaştırılması

Madde	Veriliş yolu	Oral morfinle karşılaştırıldığında etkinlik oranı	Maksimal günlük doz (miligram)	Daha önce tedavisiz başlangıç dozu (miligram)
Morfin sülfat	oral	1	Üst limit yok	20-40
Morfin	intravenöz	3	Üst limit yok	5-10
Hidromorfon	oral	7.5	Üst limit yok	8
Fentanyl transdermal	TTS	Doz mg\gün'den µh'e çevrilir.	Üst limit yok	12µg\h(30 oral morfin sülfata eş değerdir)
Oksikodon	oral	1,5-2	Üst limit yok	20
Buprenorfin	intravenöz	100	3	0.3-0.6

rointestinal obstrüksiyonu olanlarda sublingual, rektal veya parenteral yol tercih edilmelidir. Ayrıca çok şiddetli ağrısı olan ve acil tedavi gereksinimi duyulan daha önce opioid kullanımı olmayan hastalar da oral, subkutanöz veya intravenöz yol kullanılarak doz titrasyonu yapılarak tedavi edilmelidir (Şekil 2). Titrasyon; kabul edilebilir derecede yan etkilerle birlikte ağrının en etkin tedavisini sağlayan uygun dozu hızlı bir şekilde belirlemek için yapılır. Hızlı çözünen morfin preparatlarının yarılanma ömürleri kısadır, bu yüzden titrasyon fazında ve kaçak ağrı episodlarının tedavisinde endikedirler. Ağrısı çok ciddi olan hastalarda intravenöz titrasyon endikasyonu vardır. Parenteral uygulama dozu oral dozun üçte birine eş değerdedir ancak bu oran morfinin kullanıldığı durumlara ve her hastaya göre farklılıklar gösterebilir. Ortalama olarak bu oran 1:2 ve 1:3 arasında değişebilir.^{18,19}

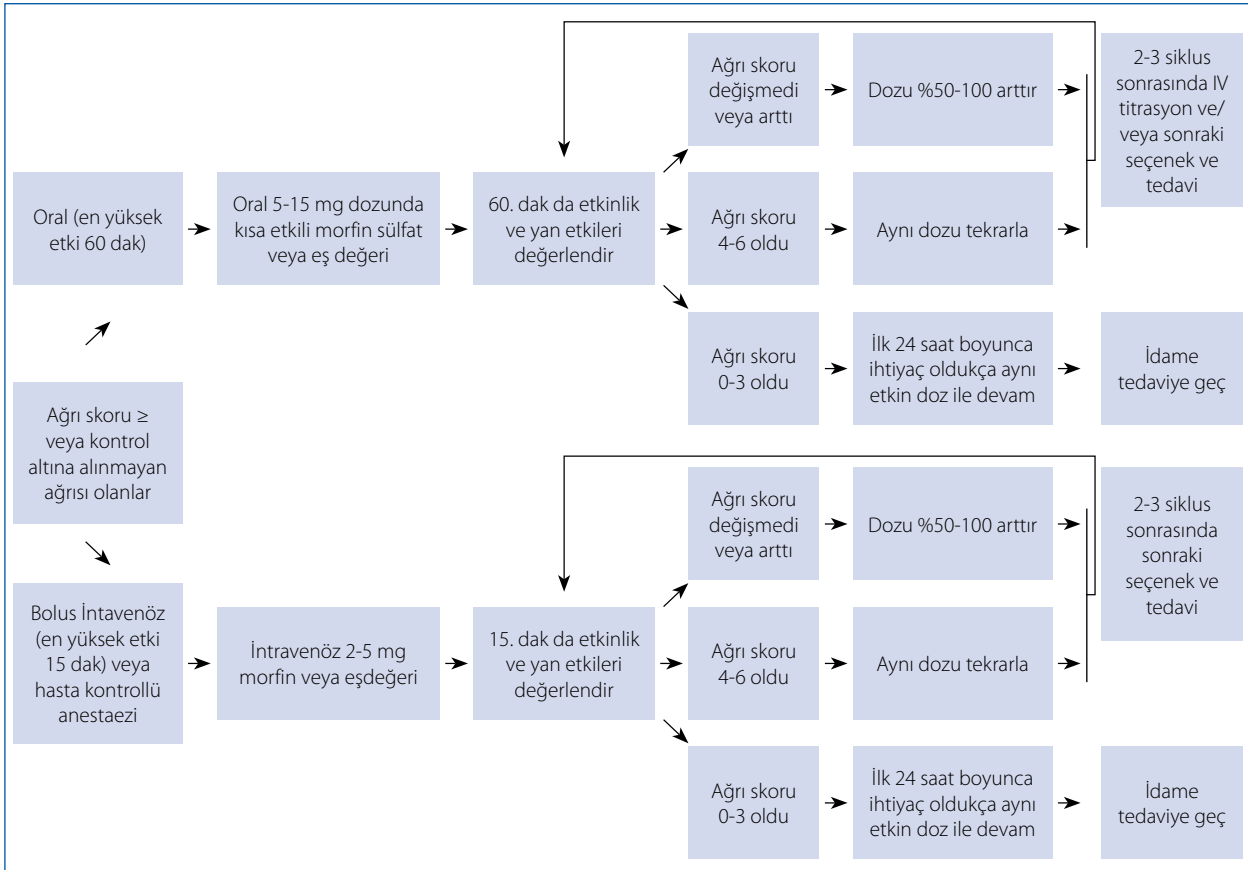
Her hastanın tedavi doz uygulaması 24 saat sürekli olarak devam etmeli, tedavi sırasında kısa süreli geçici ağrı alevlenmeleri (breakthrough pain) için kaçak ağrı dozu ek olarak sağlanmalıdır. Ara dozlar 24 saatlik dozun %5-15'i kadar olmalıdır. Oral 1-2 saat, parenteral 15-30 dakikada bir uygulanabilir. Kaçak ağrı dozuna bir günde dört kereden daha fazla ihtiyaç duyuluyor ise devam eden opioid tedavisinin, yavaş salınımlı formülasyon ile değiştirilmesi gerekir. Hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi olan preparatlar tercih edilir. Titrasyon periodu sonrası yavaş salınımlı opioidlere geçiş yapılmalıdır.^{14,19}

Transdermal fentanyl ve transdermal buprenorfin opioid ihtiyaçları stabil olan hastalar için uygun bir tercih ola-

bilir. Genellikle yutma güçlüğü olan, morfine toleransı kötü olan ve uyum zorluğu yaşayan hastalar için tedavi seçeneğidir. Buprenorfin, NCCN klavuzunda parsiyel agonist etkisi nedeniyle önerilmese de,¹⁹ renal yetmezliği olan ve hemodialize giren hastalarda analjezik tedavide yer almaktadır.²⁰ Güçlü opioidler arasında metadon başka bir alternatif tedavi olsa da, kişiler arasında plazma yarılanma ömrü ve etki süresindeki değişiklikler nedeniyle kullanımı konusunda kesinlikle tecrübeli hekimlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Pratikte bir opioidden başkasına geçmek ağrı tedavisini ve/veya ilaç tolerabilitesini arttırmak amacıyla uygulanabilir.²¹ Bu yaklaşımı destekleyen kanıtımız olmasa da alternatif bir opioide geçmek klinik pratiğimizde mutlaka dikkate alınmalıdır. Bu yaklaşım; değişik opioidlerin birbirlerine eşdeğer analjezik dozlarının bilinmesini gerektirmektedir.

Hastalar mutlaka opioidlerin yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidirler. Çoğu hastada kabızlık, bulantı, kusma, üriner retansiyon, pruritis ve santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler (kognitif bozukluk, sedasyon, konfüzyon, halüsinasyon, myoklonik seyirme) gelişmektedir. En sık görülen yan etki kabızlık ve bulantı kusmadır. Kabızlık hemen her hastada görüldüğü ve tolerans gelişmediği için poflaktik laksatif (stimulan veya osmotik) kullanımı önerilmelidir. Bulantı-kusma %10-40 oranında görülür. Günler içinde tolerans gelişir. Bulantıya sebep olan diğer nedenler mutlaka dışlanmalıdır. Tedavide benzodiazepinler ve dopamin reseptör antago-



Şekil 2: Daha önce opioid kullanımı olmayan hastalarda kısa etkili morfinle titrasyon

nistleri (metoklopramid ve haloperidol) öncelikle düşünülmelidir. Bulantının devam etmesi halinde serotonin antagonistleri ve kortikosteroidler tedaviye eklenebilir. Kaşını %10-50 hastada, genellikle tedavinin erken döneminde ortaya çıkar. Tedavide antihistaminikler yararlı olabilir. Sedasyon tedavinin başlangıcında orta çıkabilir ancak 2-5 günde tolerans gelişir. Hastaya bunu geçici olduğu anlatılmalıdır. Sabit dozda opioid kullanan (2 haftadan uzun süreli) hastalarda kognitif ve psikomotor fonksiyonlarla ilgili yan etkiler çok olası olmasa da tedavi süresince bu fonksiyonlar her hastada mutlaka izlenmeli ve tekrar değerlendirilmelidir.^{10,19}

Bazı vakalarda opioid dozunun azaltılması refrakter yan etkilerin azalmasına yardımcı olur. Başka bir analjezik ajanın kullanılması, alternatif başka bir yöntem olan sinir blokajı veya radyoterapinin tedaviye eklenmesi de yan etki yönetiminde etkin bir yöntem olabilir. Bazı yan etkiler toksik metabolitlerin birikimi neticesi gelişebileceğinden başka bir opioid agonistine geçmek veya başka bir veriliş yoluna geçmek aynı yan etkilerin yaşanmadığı etkin bir analjezi titrasyonuna olanak sağlayabilir.

Adjuvan Analjezikler

Kansere bağlı ağrı tedavisi dışında başka endikasyonlar için kullanılan ancak analjeziklerin etkilerini artıran veya ağrıya eşlik eden semptomların tedavisinde kullanılan koanaljezik veya sekonder analjezik olarak da adlandırılan ajanlardır. Antidepresanlar, antikonvüsanlar, kortikosteroidler ve bifosfonatlar başlıca adjuvan analjeziklerdir.²³ **Antidepresanlar** nöropatik ağrıda, uykusuzluk ve depresyon şikayetlerinde kullanılır. Sık olarak trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, imipramin) selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (duloxetine, venlafaxin) kullanılmaktadır. **Antikonvüsan ajanlardan** karbamazepin ve gabapentin de nöropatik ağrıda endikedir ve trisiklik antidepresanlar ile kombine edilerek kullanılabilir.^{24,25,26} **Kortikosteroidler**, kemik ağrılarında, kranial metastazlara bağlı baş ağrılarında, spinal kord basısına bağlı ağrılarda ve barsak obstrüksiyonuna bağlı karın ağrılarında oldukça faydalıdır.^{27,28} Bifosfonatlar, kemik metastazlarına bağlı ağrısı olan hastaların ağrı ve analjezik ihtiyacında %20-50 azalma sağlarlar.²⁹ Polipeptid bir hormon olan kalsitonin de kemik metastazlarına bağlı ve ekstremitte fantom tip ağrılarında etkilidir.

İnvaziv Yöntemler

Hastaların çoğunluğu noninvaziv yöntemlerden fayda görmektedir. Ancak hastaların %2-5'inde veya bazı durumlarda sadece medikal ilaç tedavisi yeterli olmamaktadır. Güçlü opioidlerle tedaviye karşın hastalığın ilerlemesi ve tedavilere dirençli kalan olgularda veya analjezi yan etkileri ile baş edilemediği durumlarda invaziv yöntemlere başvurulabilir. Bu tip olgularda intraspinal opioid uygulaması yaygın olarak kabul görmektedir. Uzun süreli kullanım için kateterler takılarak subkutan yeleştirilen port ve pompa sistemleri kullanılır. Epidural ya da intratekal yol kullanılır. Morfinin dozu epidural

uygulamada intravenöz dozun onda biri, intratekal uygulamada intravenöz dozun yüzde biri olarak uygulanır. Bu yöntemlerin pahalı olması sebebiyle hastanın yaşam beklentisinin 3 ayın üstünde olması gerekmektedir.^{30,31}

Bazı hastalarda kimyasallar ve nöroablatif yöntemlerle yapılan sinir blokları visseral türde ağrıları ve vazospazmı giderebilir. Pankreas, safra kesesi, paraaortik lenf nodu metastazlarında ve pelvik malignitelerde uygulanmaktadır. Nörolitik bloklara bağlı komplikasyonlar uzun süreli ya da kalıcı olabilir. Bu yüzden yaşam beklentisi uzun olmayan ve ağrısını iyi lokalize edebilen hastalarda uygulanmalıdır. Etil alkol veya fenol ile kimyasal nöroliz, -70°C ile kriyoneöliz veya radyofrekans termokoagülasyon ile termik nöroliz yapılabilir. En büyük avantajı kontrollü ve sınırlı sinir hasar oluşturması ve daha düşük komplikasyon oranına sahip olmasıdır. En sık kullanılan pankreas, ince barsak veya karaciğer tümörlerinde uygulanan çölyak plexus blokajıdır. Ayrıca stellar ganglion bloğu, torakal sempatik blok, superior hipogastrik pleksus bloğu, splanik sinir bloğu, trigeminal, paravertebral ve interkostal nöroliz yapılabilir.³²

Kordotomi kansere bağlı tek taraflı ağrılarda başarı ile uygulanan bir yöntemdir. Skopi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde C1-2 aralığından girilerek omuriliğin anterolateral bölgesinde spinotamik traktusta termal lezyon oluşturulur. Başarı oranı %80-90'dır ve etkisi 1 yıl sürer. Parezi, ataksi, mesane disonksiyonu en önemli komplikasyonlarındandır.³¹

Sonuç

Ağrı, hastalık evresinden bağımsız olarak bir çok kanser hastasının yaşadığı bir semptomdur. Ancak bu semptom çoğunlukla yeteri kadar önemsenmez ve çoğu zaman yeterli tedavisi yapılamaz. Uygun kanser ağrısı tedavisi sağlayabilmek için hekimlerin analjezik ajanların farmakokinetik ve farmakodinamiğini etkileyen faktörleri, tedaviyi engelleyen nedenleri tam olarak kavraması gerekmektedir. Başarılı bir kanser ağrı tedavisi programında multidisipliner yaklaşımın gerekliliği şart olup, ağrı yönetiminde analjeziklerin kombinasyonunun yanında duygusal, psikolojik ve ruhsal destek de tedavide yer almalıdır.

Kaynaklar

1. M Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M et al. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey...Ann Oncol 2009; 20: 729-735
2. Breivik H, Cherny N, Collet F et al. Cancer related pain: a pan European survey of prevalence, treatment and patient attitudes. Ann Oncol 2009; 20: 1420-1433
3. Von Roen JH, Cleeland CS, Gonin R et al. Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. Ann Intern Med 1993; 119: 121-126
4. Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V et al. Patient related barriers to management of cancer pain. Pain 1993; 52: 319-324
5. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet 1999; 353: 1695-1700

6. Hall AJ, Sykes NP. Analgesia for patients with advanced disease. *Postgrad Med J* 2004; 80: 148-154
7. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. The Steering Committee of the EAPC Research. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Network. Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 239–255
8. World Health Organization Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of Pain in adults with cancer. A National Clinical Guideline. SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. November 2008
10. Michael H, Levy MD. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996; 335 (15):1124-1131
11. Cheung WY, Zimmermann C. Pharmacologic management of cancer-related pain, dyspnea, and Nausea. *Semin Oncol* 2011; 38(3): 450-459
12. Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best practice and research clinical anesthesiology* 2002; 4: 475-488
13. Eisenberg E, Berkey C, Carr DB, Mosteller F, Chalmers C. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12:2756-2765
14. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22(suppl 6): 69-77
15. Mcquay HJ, and Moore RA. Opioid problems and morphine metabolism and excretion. In: Dickenson AH, Besson J-M(eds) *Handbook of experimental pharmacology*, 130 pp 335-360. Berlin: Springer-Verlag
16. Raffa RB, Friderich E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(1): 275-279
17. Bandieri E, Chirarolanza A, Luppi M, Magrini N, Marata AM, Ripamonti C. Prescription of opioids in Italy: everything but the morphine. *Ann Oncol* 2009; 20: 961-962
18. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Brit J Cancer* 2001; 84 (5): 587-593
19. National Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain V.II.2011
20. Boger Rh. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006; 20:17-23
21. Ripamonti C, Bandieri E. Cancer pain. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70: 145-149
22. -de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-384
23. Tan P, Barry S, Reken S et al. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340: c1079
24. Saarto T, Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain (Cochrane Review) *Cochrane Syst Rev* 2007; 2: CD002068
25. Wiffen P, Mcquary H, Edwards J, Moore R. Gabapentin for acute and chronic pain (Cochrane Review) *Cochrane Syst Rev* 2005; 2: CD005452
26. Wiffen P, Collins S, Mcquary H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. (Cochrane Review) *Cochrane Syst Rev* 2005; 3: CD001133
27. Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A et al. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care*. 2007; 24: 13-19
28. Shih A, Jackson KC. Role of corticosteroids in palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007; 21: 69-76
29. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19: 420-432
30. Nguyen H, Garber JE, Hassenbusch SJ. Spinal analgesics. *Anesthesiology Clin N Am* 2003; 21: 805-816
31. De Leon-Casasola OA. Interventional procedures for cancer pain management: are they indicated? *Cancer Invest* 2004; 22: 630-642
32. Teng J. Cancer pain and neurolysis. *Semin Anesth Perio M* 2003; 22: 175-185
33. Stuart G, Cramond T. Role of percutaneous cervical cordotomy for pain of malignant origin. *Med J Aust* 1993; 158: 667-670
34. Von Roen JH, Cleeland CS, Gonin R et al. Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 1993; 119: 121-126
35. Ward SE, Goldberg N, Miller-McCaulay V et al. Patient related barriers to management of cancer pain. *Pain* 1993; 52: 319-324

Kanser Hastalarında Kemik Sorunları

İbrahim YILDIZ, Sevil BAVBEK

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

İleri evre kanserler sıklıkla kemiğe metastaz yaparlar ve kemik destrüksiyonu ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, spinal kord kompresyonu ve hiperkalsemi gibi iskelet morbiditelerine yol açarlar.¹

Kemik hayat boyunca sürekli şekillenme sürecindedir. İskeletin mekanik bütünlüğünün ve kalsiyum dengesinin sağlanması kemik yıkım ve oluşumundan sorumlu hücrelerin düzen içerisinde birlikteliğiyle sağlanır. Kemik yapım ve şekillenmesinde rol alan fizyolojik birim osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlardan oluşur. Osteoblastlar kemik yapıcı hücrelerdir. Alkalen fosfataz (ALP)'larca zengin olup kalsiyum fosfatın kemikte depolanmasını ayarlamaktadırlar. Osteoblastlar kemiğin esas maddesini oluşturan osteoid salgırlar. Osteositler, mezenşimden gelişen olgun kemik hücreleridir ve bunların bir kısmı ayrılarak hem matriks proteinlerini hem de bunların proteazlarını sentez edebilen osteoblastlara aktive olurlar. Osteositler, kemik dokuda lakun adı verilen boşlukları dolduran hücrelerdir. Osteoklastlar, hemopoetik progenitor hücrelerden ayrılır ve osteoblastlarca yapılan yeni matriks bölgelerinde kemik rezorpsiyonu yapabilecek güçlü fagositik hücreler haline gelen özelleşmiş makrofajlardır.²

Kemik metastazlarında en çok aksiyel iskelet tutulur. Kemik iliğinden zengin, geniş kapiller ağına sahip ve yavaş kan akımı olması nedeniyle tümör büyümesi için uygun bir ortam yaratır. En çok lomber, daha sonra sırasıyla torasik ve servikal vertebralara tutulur. Diğer tutulum bölgeleri sıklık sırasına göre pelvis, kaburgalar, sternum, femur, humerus ve kafatasıdır. Tümörler genellikle kemiklere hematogen yolla yayılmakla birlikte, lenfatik ve direkt yayılımda görülebilir.³ Hematojen yayılımda, venöz yayılım arteriyel yayılıma nazaran daha sıktır. Venöz yayılım vertebralara çerçeveleyen ince duvarlı Batson pleksusu yoluyla olur. Serviks kanseri gibi pelvik tümörlerde ise lenfatik yayılım görülür. Yada yumuşak doku tümörleri gibi komşu kemik dokusuna direkt olarak yayılırlar. Bunun dışında intraspinal yayılım da olabilir. Bu durum intrakraniyal tümörlerde görülür. Subaraknoid boşluklardan medulla spinalis boyunca tümörler ekilebilir ve vertebralarda lezyonlara yol açabilir. En bariz

örneği çocuklarda görülen medulloblastomların vertebralarda osteoblastik metastazlara yol açmasıdır.

Kemik mikroortamında metastatik hücreler için zengin mitojenler ve agonistler bulunur. Tümör hücrelerinden salınan faktörler hem osteoklastları hem de osteoblastları uyarır ve kemikte osteolitik yada osteoblastik yanıt oluştururlar. Kanser hücrelerinin kemikteki yayılımı mineralleşmiş kollajen kemik matriksinin yaygın osteolizi ile olabileceği gibi, bazı kemik metastazları özellikle prostat kanserinin sebep olduğu metastazlar kemik yüzeyinde ve hacminde artış ve mineralizasyonda hızlanma ile karakterizedir. Paratiroid hormon (PTH), tiroid hormonları, kortikosteroidler, paratiroid hormon related protein (PTHrP) gibi sistemik faktörler ve interlökinler, TNF alfa-beta, Epidermal growth faktör (EGF), Prostaglandinler (PG), Koloni stimule edici faktörler (GM-CSF) gibi lokal faktörlerin kemik rezorpsiyonunda rolleri vardır. Ayrıca, kemik yıkım veya metabolizma ürünleri ve kemotaktik cevapları, kanser hücrelerinin adezyonu ve matriks invazyonunu artırır. Çünkü iskelette metastatik tümör hücrelerinin yerleşmesi ve büyümeleri onların endotel hücreleri, kemik iliği stroması ve ekstrasellüler matriks üzerindeki özgül bölgelere yapışmalarına bağlıdır.⁴⁻¹⁰

Kanser tiplerine göre kemik metastazı insidansı ve kemik kanserlerinin prognozu değişkendir. Kemik metastazları kadınlarda en çok meme kanserlerine, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerine bağlı gelişir. İskelet metastazı, ileri meme ve prostat Ca'da hastaların %70 inde, akciğer, kolon, tiroid ve böbrek gibi diğer kanser tiplerinde ise hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir.

Genel olarak metastatik kemik hastalığında tamamen iyileşme şansı yoktur. Ancak nadir görülen germ hücreli tümörler, yüksek gradlı lenfomalar, papiller veya foliküler tiroid kanserlerinin kemik metastazlarında iyileşme görülebilir. Seminomlarda kemik metastazı nadirdir. Görüldüğünde iyileştirilmesi diğer metastaz yerlerinden daha zordur. İyileşmesi mümkün olmayan kanserlerde ise kemik metastazlarının klinik seyri primer tümörün seyri ile ilişkilidir. Melanomlu ve akciğer kanserli hastalarda ortalama sağkalmı aylarla ölçülürken meme ve prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarının seyri daha yavaştır.

Klinik pratikte en sık karşılaşılan kemik sorunları; periost gerilmesi, intramedüller hipoksi, sinir köklerinde infiltrasyon ve kompresyon, refleks adale spazmı, patolojik kırık oluşumu, direkt kemik invazyonu ve yıkımı, kemik destruksiyonu sonucu açığa çıkan osteoklastlardan salınan sitokinlerin (prostoglandin v.s.) ağrı reseptörlerini aktive etmesi gibi faktörlerle oluşan ağrı, ağrıya bağlı hareket kısıtlılığı, medulla spinalis basısı ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı kemik iliği supresyonudur.

Kemik Metastazlarının Tanısı

Kemik metastazlarının incelenmesinin iki amacı vardır: 1- Kanser olan veya olmayan bir hastada ağrılı bir lezyonunun tanısının konulması 2-Tedavinin yönlendirilmesi için kanserin evrenmesi. İskelet metastazı saptandığında sadece varlığını bilmek yeterli değildir. Tedaviye başlamadan önce, lezyonun gerçek yeri, yayılma bölgeleri ve derecesi, komplikasyon varlığı, yumuşak doku tutulumu, lezyonun damarlanması ve lezyonun tek lezyon olup olmadığı gibi bilgilerin edinilmesi gerekir.

Kas-kemik ağrısı olan kanser tanılı bir hastada ilk yapılacak radyolojik inceleme, ilgili bölgelerin düz grafilerinin çekilmesidir. Hızlı, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Kemik dansitesindeki ve yapısındaki değişiklikler üç tip radyografik görüntüye neden olurlar: litik, sklerotik ve mikst. Litik metastazlar en sık meme, akciğer, tiroid, böbrek, böbrek üstü ve gastrointestinal tümörlerde görülür. Kemik dansitesindeki azalma habis hücrelerin direkt harabiyetine veya osteoklast stimülasyonunun yol açtığı kemik yıkımına bağlıdır. Trabekülalarda incelleme veya kayıp olur, sınırları düzensizdir. Sklerotik osteoblastik metastazlar daha çok prostat, akciğer, mesane ve gastrointestinal sistem kaynaklıdır. Meme kanseri, medulloblastoma ve nöroblastomada da görülür. Sklerozun nedeni tümör hücreleri tarafından osteoblastların aktivasyonları veya iyileşmeye konak cevabı olarak trabeküllerin kalınlaşmasıdır. Direkt grafiler, trabeküler kemik kaybı >%30 olduğunda litik lezyonu gösterebilirler. Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi, potansiyel olarak direkt radyografiden daha duyarlı olmasına karşın, genellikle görüntüleme şekil ve genişliği olarak pratik değildir. Özellikle pelvis ve omuz bölgesinin metastaz varlığı açısından incelenmesinde yararlı olabilir. Kemik mineral içeriğinin ve kortikal bütünlüğün incelenmesinde Magnetik Rezonans Görüntülemeye (MRG) göre daha üstündür. BT'nin çok iyi yumuşak doku ve kontrast rezolüsyonunun olması kemik metastaz ile birlikte yumuşak doku kitlelerini, ekstadural metastazları ve sinir basılarını da gösterir. Ancak medüller patolojileri görüntülemeye sınırlı kalmaktadır. Her iki tekniğe göre daha duyarlı olduğu için sintigrafik incelemeler kemik metastazı taramasında rutin olarak kullanılmaktadır.¹¹ Teknesyum-99m-perteknetat ile işaretli fosfanatlar kullanılarak yapılır. Radyofarmasötüğün kemikte tutulumu kan akımı ve osteoblastik aktiviteye bağlıdır. Ancak özgülüğü düşük olduğu için sintigrafide anormal olarak bildirilen bölgelerin metastaz olup olmadığını değerlendirmek için diğer görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kemik sintigrafisi litik lezyonla seyrettiği için multipl myelomda işe yaramaz. Bunun dışında, kemik sintigrafisinin dezavantajı, kemiğin yapısal bütünlüğünü göstermeyip sadece

metabolik aktivitesini göstermesidir. Tümörün biyolojik olarak kontrol edilmesi her zaman mekanik olarak sağlam olduğunu göstermez. MRI, kemikteki lezyonun medüller yayılımının belirlenmesinde, tümörün kemik korteksi dışına yayılımında ve kemik iliği tutulumunu göstermede çok sensitif fakat nonspesifik bir tekniktir. Lösemi, lenfoma ve multiple myeloma gibi hastalıkların kemik iliği tutulumunu göstermede yararlıdır. Kemik ağrısı kliniği veren buna karşın kemik sintigrafisi ve direkt grafilerde metastazı saptanmayan olgularda, primer malignitesi bilinen olgulardaki kemik metastazı ve kemik iliğinin ayrıntılı görüntülenmesinde yardımcı olabilir. Özellikle medulla spinalise bası veya invazyon olduğu durumlarda değerlidir. Medulla basısı düşünülen durumlarda ilk yöntem olarak kullanılabilir. FDG-PET, kemik sintigrafisi (Teknesyum 99 m) ile karşılaştırıldığında biyopsi ile ispatlanmış küçük hücre dışı akciğer kanserinde kemik metastazlarını aynı duyarlılıkta ancak daha fazla doğrulukta göstermektedir. Bu nedenle (PET) görüntülemeye kemik metastazlarının kemik sintigrafisine oranla daha iyi tespit edilebileceği düşünülmektedir.¹²

Kemik metastazlı hastaların takibinde kemik dönüşüm biyokimyasal belirteçlerinin yeri halen araştırılmaktadır. Bazı kemik yıkımı ve yapımı ile ilişkili biyokimyasal belirleyiciler kemik metastazlı hastaların kanında ve idrarında yüksek oranlarda bulunurlar. Kemik metastazlarının tedaviye yanıtını diğer yöntemlerle ölçebilmek için aylar gereklidir. Bazı kemik belirleyicileri tedaviye yanıtın özellikle kısa süreli yanıtın değerlendirilmesinde etkili bulunmuşlardır. Bugüne kadar araştırılan biyokimyasal belirleyicilerden kemik yıkımı için tip 1 kollajenin karboksiterminal telopeptidi (ICTP), deokspiridinolin (DPD), N-telopeptid, C-telopeptid; kemik yapımı için kemiğe has alkali fosfataz (BAP), prokollajeno 1'in amino (PINP) ve karboksi (PICP) terminal ürünleri ve osteokalsin yararlı bulunmuşlardır. Kemik belirleyici düzeyleri metastaz varlığı veya yokluğu, metastatik kemik hastalığının yaygınlığı, lezyonun tipi (litik veya blastik) ile ilişkilidir. Bu belirleyiciler kemik metastazlarının tanısında veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcıdırlar fakat henüz rutin pratikte kullanımları önerilmemektedir. Alkali fosfataz ve kalsiyum yüksekliği metastazla ilişkili olabilir.

Tümörlerine has belirteçleri yüksek olan hastalarda tedaviye yanıt değerlendirilmesi bu belirteçlerle yapılabilir. Meme kanserinde CA 153 ve CEA, prostat kanserli hastalarda PSA, lenfomalarda ve multipl myelomada beta 2 mikroglobulin, germ hücreli tümörlerde alfa fetoprotein ve beta HCG, küçük hücreli akciğer kanserinde NSE, medüller tiroid kanserinde kalsitonin düzeyi ile kemik metastazlarının tedaviye yanıtları takip edilebilir.

Kemik Metastazlarında Tedavi

Günümüzde kemik metastazlarının tedavi seçenekleri standart antikanser tedavisinin yanında radyoterapi (RT), cerrahi, bifosfanatlar, radyonüklid ve analjezikleri içermektedir. Esas amaç; ağrıyı azaltmak, patolojik fraktür gelişmesini önlemek, mobiditeyi azaltırken fonksiyonu iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir.⁶

Cerrahi

Cerrahi tedavi gerektiren en önemli komplikasyonlar patolojik veya muhtemel kırıklar ve medulla spinalis basısına yol açan vertebra kompresyonlarıdır. Amaç kemiği kıvrılma ve torsiyona karşı güçlendirmek ve ağırlık taşımaya sağlamaktır. Litik lezyon > 2.5 cm ve/veya kortikal kemik harabiyeti > %50 ise kırık riski olduğunu gösterir. Hayat beklentisi 6 haftadan uzunsa, hasta medikal olarak cerrahiye tolere edebilecekse, planlanan işlemin, mobilizasyonu kolaylaştıracağı bekleniyorsa, ağırlık taşıyan kemiklerdeki litik lezyonlarda, yeterli dozda RT'ye karşın ağrı devam ediyorsa cerrahi uygulanabilir.¹⁴ En etkili cerrahi yöntemler internal fiksasyon ve protez replasmanıdır.

Radyoterapi

Radyoterapi ağırlı kemik metastazlarının tedavisinde ve spinal kord ve sinir köklerinin kompresyonunun önlenmesinde ve tedavisinde ilk tercih edilen palyasyon yöntemidir. Kemik ağrıların tedavisinde radyoterapi ile hastaların %80 inden fazlasında yanıt alınırken, %15-40 arasında tam yanıt elde edilmektedir. Eğer ağrı birçok bölgedeysen sistemik tedavi ön planda düşünülmelidir. En ağırlı bölgelere radyoterapi verilebilir. Kemik metastazlarında RT'nin amacı; kimyasal ağrı mediatörlerinin salınımını inhibe ederek ağrıyı ortadan kaldırmak, lokal tümör büyümesini önlemek, patolojik kırık gelişimine engel olmaktır. Litik lezyon > 2.5 cm, kortikal kemik harabiyeti > %50 ise kırık riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Radyoterapinin etkisi ortalama 2-3 hafta sonra görülmeye başlar ve 13-24 hafta kadar devam eder. Tek-fraksiyon (8 GyX1) veya multi-fraksiyon (3 GyX10) rejimlerin toplam ve tam ağrı giderilmesindeki başarı oranları arasında fark bulunmamıştır. Multipl metastazlarda öncelik; ağırlık taşıyan, kırık tehlikesi taşıyan ve çok ağrı veren kemikler olmalıdır.¹⁵ Muhtemel kırık şüphesi olan durumlarda hasta ortopedik cerrahi açısından radyoterapiden önce değerlendirilmelidir. Stabilize edilmesi gereken durumlarda RT, cerrahi stabilizasyon sonrası yara iyileşir iyileşmez verilmelidir. Kemoterapi planlanan olgularda kemik iliği rezervlerini korumak için sahalar mümkün olduğunca küçük tutulmalıdır. Medulla spinalis tolerans dozu aşılmamalıdır.

Sistemik Tedaviler

Sistemik tedavilerden sitotoksik, endokrin ve radyoizotop tedavilerinin antitümör etkileri, bisfosfonat türü ajanların ise tümör hücrelerine karşı konak hücrelerini koruyucu etkileri vardır. Kemik metastazlarında sistemik tedavi diğer metastaz bölgelerinin tedavisinden ayrı düşünülemez. Özellikle kemik metastazlarının en sık görüldüğü prostat ve meme kanserli hastalarda kemik metastazları uzun seyirlidir ve daha fazla morbiditeye yol açarlar. Bu hastalıkların kemik metastazlarında endokrin tedavinin öncelikli yeri vardır.

Endokrin ve Sitotoksik Tedavi

Meme kanseri kemik metastazlarına bağlı semptomların kontrolünde hem endokrin tedavi hem de kemoterapi

etkilidir. Tedavi seçimi hastanın genel durumuna, tutulum bölgelerine, hastalığın yaygınlığına, hastanın menapoz durumuna, tümörün hormon reseptör durumuna ve daha önceki adjuvan tedavisine bağlıdır. Sadece kemik ve/veya yumuşak doku metastazı olan hastalarda klinik seyir diğer metastaz bölgelerine göre daha yavaştır. Metastaz sonrası sağkalımları 24-52 ay arasında değişir. Bu hastalardaki daha uzun sağkalım bu tür tümörlerin daha fazla hormon reseptörü pozitif ve iyi diferansiye olmalarına bağlıdır. Günümüzde hastaların menapoz durumlarına göre tamoksifen, over ablasyonu veya supresyonu, aromataz inhibitörleri, lentaron, projestinler gibi endokrin tedavi seçenekleri mevcuttur.

Yaygın visseral organ metastazı olan ve hormon tedaviye yanıtı olmayan hastalarda kemoterapi yapılır. Yaygın kemik metastazlarında kemik iliği rezervi yetersiz olabilir ve kemoterapi verilirken hematolojik yakın takip gerekir.

Kemik prostat kanserinde en sık metastaz yeridir. Androjen deprivasyonu, androjene duyarlı prostat kanserinin ağırlı kemik metastazlarının tedavisinde ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir, ancak hastaların pek çoğunda 2-3 yıl sonra hormonal tedaviye direnç gelişmektedir. Günümüzde uygulanan hormonal tedaviler; bilateral orşiektomi, östrojenler, LHRH analogları, antiandrojenler ve projestinal ajanlardır. Prostat kanserli hastalarda metastaz dışında hormonal tedavi ve yaşlılık sonucu gelişen osteoporoz ve osteopeni de kemik komplikasyonların görülme riskini arturmaktadır. Metastatik prostat kanserinin standart tedavisi, androjen deprivasyonunun, kemik kaybına neden olduğu çok iyi bilinmektedir ve hormonal tedavi kemik mineral dansitesini yılda %3-5 oranlarında azaltmaktadır.

Radyonüklid Tedavi

Radyoizotoplar kemik metastazlarının tedavisinde diğer lokal ve sistemik tedavilere nazaran daha selektif ve daha etkilidir. Bu grubun prototipi iyi diferansiye tiroid kanserinde kullanılan Iyod 131'dir. Stronsiyum 89 ise kemik metastazlarında en yaygın olarak kullanılan radyofarmasötik izotoptur. Özellikle osteoblastik lezyonlarda etkilidir. Etkilenen tüm kemiklerdeki osteoblastik metastazların aynı anda tedavisi, osteoblastik metastazların olduğu dokuya seçicilik göstermesi, kısa hastane kalış süresi, ayaktan tedavi imkanı vermesi ve daha az hastane başvuru gerektirmesi, tekrarlanabilirlik, kombinasyon tedavisi olanağı sağlaması gibi üstünlükleri vardır. Eksternal RT ile yanıt alınmayan, multipl ağırlı kemik metastazlarında, kemik sintigrafisinde birden fazla alanda tutulum mevcutsa, narkotik olmayan analjeziklere direnç mevcutsa ve 3 aydan uzun sağkalım bekleniyorsa uygulanır. Osteoblastik, yaygın, kırık riski ve spinal kord basısı riski olmayan hastalarda yapılmalıdır. Gebelik, emzirme, akut spinal kord basısı, tek metastatik lezyon, son dönem böbrek yetmezliği, uzun kemiklerde % 50'den fazla etkilenen kemiği tutan metastaz, kırık riski, disemine intravasküler koagülasyon varlığında kontraendikedir.^{16,17}

Bisfosfonatlar

Nitrojen içeren bifosfonatlar kemik metastazı olan hastaların tedavisinde önemli bir tedavi edici role sahiptir. Bifosfonatların etki mekanizması osteoklastik aktivitenin inhibe edilmesidir ve iskelete bağlı morbiditenin azalmasında etkilidirler. Metastatik kemik hastalığı tedavisi için FDA onaylı bifosfonatlar pamidronat ve zoledronik asittir. Zoledronik asit ve pamidronat metastatik meme, prostat ve akciğer kanseri ve multipl miyelom kemik metastazı iskelet komplikasyonlarını azaltır. Faz 3 bir randomize çalışmada multipl myelom ve meme kanserli hastalarda zoledronik asitin en az pamidronat kadar etkili, iskelet komplikasyonları daha az, bu komplikasyonların oluşana kadar geçen süre daha uzun bulundu.¹⁸ Nefrotoksitesi daha az ve uygulaması daha kolay olan zoledronik asit böylece pamidronatın yerine kullanılmaya başlandı. Zoledronik asidin metastatik olmayan prostat kanserli ve anti-androjen tedavi alan hastalarda kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir.¹⁹ İbandronat daha yenir bir bisfosfanattır. Kemik metastazlı meme kanseri olan hastalarda üç randomize plasebo kontrollü faz III çalışmada ibandronatın iskelet komplikasyonlarını azaltmada plaseboya karşı etkinliği gösterilmiştir. İbandronatın intravenöz veya peroral kullanımı ile uzun dönemde anlamlı serum kreatinin değişikliği gelişmediği bildirilmiştir. Hafif - orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-80 ml/dk) doz ayarı gerekli değildir. Ancak zoledronik asitin böbrek yetmezliğinde dozu ayarlanmalıdır. kreatinin klirensi <30 ise verilmesi, >60 ise 4 mg tam doz verilebilir.

RANKL İnhibitorleri (Denosumab)

Kemik metastazlarında 2010 yılında FDA onayı alan ve bir monoklonal antikor RANKL inhibitörü olan denosumab'ın etki mekanizması bifosfanattan farklıdır (20). RANKL osteoklast gelişimi için gerekli olduğu gösterilen ve kanser hücreleri tarafından salgılanan en kritik pro-osteoklastojenik faktördür. Denosumab, osteoklast formasyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder. Endikasyonu şimdilik kemik metastazlı solid tümörler için mevcut olup, multipl myelom için endike değildir. Yan etki ve osteonekroz oranları zoledronik asit ile benzerdir. Bifosfanatlardan farklı olarak nefrotoksik değildir, bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan kemik metastazlı hastalarda zoledronik asit'e alternatif olabilir. Ancak GFR<30 ise hipokalsemi sıklığı denosumab ile daha fazladır. Kemik metastazlı meme ve kastrasyona dirençli prostat kanseriyle yapılan son çalışmalarda iskelet ilişkili olayları önlemede ve geciktirmede zoledronik asitten biraz daha üstün olduğu olduğu gösterildi.^{20,21} Ek olarak, zoledronat gibi metastazla ilişkili kemik ağrıların azalttığı gösterildi.

Sonuç

Kemik metastazlı hastaların tedavisinde hem sistemik hem de lokal tedavi seçenekleri mevcuttur. Uygun yöntemin seçimi için medikal, radyasyon ve ortopedik

onkologların işbirliği gereklidir. Ağrı kontrolü ve fonksiyonların korunması tedavideki en önemli amaçlardır. Tedavi seçimi hastanın performansına, prognozuna ve yaşam beklentisine bağlıdır. Uygun zamanda gerekli girişimlerin yapılması hastaların hayat kalitesini artırır.

Kaynaklar

1. Brown JE, Webbe H N, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:207-24.
2. Parfitt AM. Bone remodeling, normal and abnormal: a biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment. *Can J Oncol* 1995;5(Suppl 1):1-10.
3. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 1997;15;(Suppl 8):1595-607.
4. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997;80:1546-56.
5. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WC, Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000;88:2912-8.
6. Mundy GR. Metastasis to bone: Causes, consequences, and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
7. Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer* 1997;80:1581-7.
8. Adami S. Bisphosphonates in prostate carcinoma. *Cancer* 1997;80:1674-9.
9. Boyce BF, Yoneda T, Guise TA. Factors regulating the growth of metastatic cancer in bone. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:333-47.
10. Maurer T, Retz M, Gschwend JE. Palliative and supportive treatment options in patients with advanced prostate cancer. *Urologe A* 2007;46:30-5.
11. Langer C. Management of bone metastases: 2005 update. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3(Suppl 1):59-63.
12. Hsia TC, Shen YY, Yen RF et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002;49:267-71.
13. Brown J, Thomson C, Ellis S et al. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2003;89: 2031-7.
14. Frassica DA. General principles of external beam radiation therapy for skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res*, 2003;415(Suppl):158-64.
15. Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *Pain* 1995;63:137-9.
16. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases. *J Nucl Med* 2004;45:1358-65.
17. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35: 152-8.
18. Costa L, Lipton A, Coleman RE. Role of bisphosphonates for the management of skeletal complications and bone pain from skeletal metastases. *Support Cancer Ther*. 2006;3:143-153.
19. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*, 2003; 169:2008-2012.
20. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1221-1227.
21. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28:5132-5139.

Kanser Hastasında Beslenme

Bülent ERDOĞAN, İrfan ÇİÇİN

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Kanser hastalarının %63 ünde kilo kaybı gelişmekte ve hastaların yaklaşık %22'si kaşeksiye bağlı olarak hayatını kaybetmektedir.¹ Hem büyüyen tümör, hem de uygulanan tedavilerin katkısıyla beslenme eksikliği oluşur. Malnutrisyonun düzeltilmesi hayat kalitesini artırmakta, tedavi uyumunu ve tedavi yanıtını artırmaktadır. Beslenme eksikliğinin tespiti ve beslenme desteğinin sağlanması bu nedenlerle önemlidir. Kanser hastasında beslenme farmakolojik tedaviler, enteral veya parenteral beslenme desteği ile sağlanır. Beslenme desteğinin amacı malnutrisyonu olan hastanın kilosunu korumak ve performansını artırmaktır.

Kanser hastalarında kilo kaybı derecesi hastalığın yerine ve tipine göre farklılık gösterir. Kanser hastalarında görülen kilo kaybı enerji ve protein dengesinin negatif yönde bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalığın kendisinin ve uygulanan cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin sebep olduğu iştahsızlık, erken doyumluk, malabsorbsiyon, tat kaybı, bulantı, kusma, ishal ve depresyon besin alım eksikliğine yol açmaktadır. Tümör büyümesine karşı oluşan immun cevabın metabolizmada sebep olduğu katabolik durum ise enerji dengesini bozmaktadır.² Bu dengenin bozulması kanser hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olan kaşeksiye sebep olmaktadır. Teşhis ve tedavi öncesinde kilo kaybı olan hastaların tedaviye yanıtının ve sağ kalımlarının, kilo kaybı olmayan hastalara göre daha kötü olduğu bilinmektedir.³ Andreyev'in 1555 hastalık serisinde gastrointestinal sistem kaynaklı kanser hastaları incelenmiş, kilo kaybı olan hastalarda daha fazla toksisite gözlemlendiği bu nedenle daha düşük doz ve 1 ay daha kısa tedavi gördükleri tespit edilmiştir.⁴ Kilo kaybı olan hastaların sağkalım, hastaliksız sağkalım süreleri daha kısa, tedaviye yanıt, performans, hayat kalitesi ve prognozları da daha kötü bulunmuştur. Kilo kaybı olan hastaların tedaviye yanıtının ve prognozlarının kötü olması hastalığın agresifliğine mi, yoksa toksisiteye bağlı tedavi yetersizliğinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Beslenme desteği kanser tedavisi uygulanan hastalarda tedavi uyumunu ve tedavinin faydasını artırdığı gibi metastatik hastalarda önemli bir palyasyon sağlar.⁵

Kanser Kaşeksi

Kaşeksi ve aşamaları 2011 yılında yayınlanan uluslararası konsensus raporunda tanımlanmıştır. Kaşeksi progresif olarak fonksiyonel bozukluğa neden olan, konvansiyonel nutrisyonel destek ile tamamen düzeltilemeyen, yağ doku kaybı ile birlikte veya yağ doku kaybı olmaksızın iskelet kasi kaybı olarak tanımlanmaktadır.⁶ Kanser hastalarında görülen kaşeksi kanser kaşeksi olarak adlandırılır. Prekaşeksi, kaşeksi ve dirençli kaşeksi olmak üzere üç safhaya ayrılmıştır. Her zaman bu safhalar birbirini izlemez. Prekaşeksi %5 den az kilo kaybı olan ve metabolizmada erken değişimlerin olduğu safhadır. Kanser tedavisine cevapsızlık, sistemik inflamasyon varlığı ve azalmış gıda alımı kaşeksiye ilerlemeye sebep olabilir. Yüzde 5'den fazla kilo kaybı, BMI 20'den düşük olan hastalarda %2 den fazla kilo kaybı veya sarkopeni (iskelet kasi kaybı) ile birlikte %2 den fazla kilo kaybı kaşeksi aşamasıdır. Dirençli kaşeksi ise hastalığın hızla ilerlediği, tedavilere cevap alınamayan son dönemdeki hastalarda görülen katabolik durumdur.⁷

Kaşeksinin Patofizyolojisi

Kanser kaşeksinin etiolojisinde iki önemli etken vardır; bunlar gıda alımında azalma ve metabolik dengenin katabolizma lehine bozulmasıdır. Normal şartlarda hipotalamusta yer alan arkuat nukleusun özelleşmiş nöronları gıda alımını dengelemekle görevlidir.⁸ Adipoz doku, sindirim organları ve metabolik durumla ilgili arkuat nukleusa gelen bilgiler değerlendirilerek gıda alımı dengelenir. Leptin, kolesistokinin ve peptit YY enerji alımını inhibe ederken, insülin ve grelin enerji alımını aktive etmektedir. Enerji eksikliği halinde anoreksijenik POMC/CART (pro-opiomelanocortin/cocaine-amphetamine-regulated transcript) nöronlar inhibe olur, profajik NPY/AgRP (nöropeptit Y/ agouti-related protein) aktive olarak yeme isteği oluşturur. Tümöre karşı bir immun yanıt olarak salgılanan IL1, IL6 ve TNF α arkuat nukleustaki nörokimyasal dengelyi bozar. Sitokinler POMC/CART nöronları aktive ederek doyumluk hissi oluşturur, NPY/AgRP nöronları inhibe ederek iştahı baskılar. Sitokinlerin etkisiyle periferden gelen bilgilere direnç oluşarak enerji eksikliğine rağmen iştah baskılanır.⁹

Uygulanan tedaviler de gıda alımında eksikliklere sebep olabilir. Kemoterapiye bağlı bulantı, kusma, mukozit hastanın beslenmekten kaçınmasına ve yetersiz gıda alımına neden olabilmektedir. Diğer önemli bir sebepte tat kaybıdır. Dilde papillalardaki morfolojik değişiklikler, depresyon, nöropati, çinko eksikliği ve kemotöröpatik ajanların tükrük ile salgılanması tat kaybına dolayısıyla da beslenme eksikliğine yol açar.

Tümör tarafından salgılanan PIF (proteolysis-inducing factor) başta ATP bağımlı proteolitik sistemi aktive ederek protein katabolizmasını artırarak kas kitlesinde azalmaya neden olur. PIF özellikle kilo kaybı olan hastaların idrarında tespit edilmiştir.¹⁰ LMF (lipid mobilizing factor) adipoz dokuda lipolizi artırır, LMF de PIF gibi tümör tarafından salgılanır.¹¹

Bazı kanser hastalarında bazal enerji tüketiminin arttığı bilinmektedir. Bosaeus'un çalışmasında 297 hastanın %43'ünde %10 dan daha fazla kilo kaybı %48'inde ise metabolik hızın arttığı tespit edilmiştir.¹² Özellikle pankreas ve akciğer kanseri olan hastalarda bazal enerji tüketiminde artış olmaktadır. Bazal enerji tüketiminin artmasında da sistemik inflamasyon suçlanmaktadır. Bazal enerji tüketiminin artmasına rağmen hastaların fiziksel aktiviteleri azaldığı için total enerji tüketimi değişmemektedir.

Sistemik inflamasyona ve tümöral faktörlere bağlı katabolizmadaki artış kaşeksiyi açlığa bağlı kilo kaybindan farklı kılmaktadır. Açlıkta beslenmenin temini ile kilo alımı sağlanabilirken, kaşekside daha ileri tedavi yöntemleri gerekmektedir.

Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Kanser hastasında beslenmenin değerlendirilmesine tanı ile başlanmalı ve her vizitte tekrarlanmalıdır. Hastanın beslenme alışkanlıkları sorgulanmalı, beslenme düzeyindeki değişiklikler ve sebepleri ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Hastanın beden kitle endeksi ve kilosu kayıt altına alınarak kilo değişimi takip edilmeli, kas ve yağ kaybı olup olmadığı gözlemlenmelidir. Kilo tek başına beslenme durumunu değerlendirmek için yeterli değildir. Bir takım antropometrik ölçümler de (Triseps cilt kalınlığı, orta kol çevresi) vücut kompozisyonu hakkında bilgi verir. Antropometrik ölçümler, ölçümü yapan kişiden kişiye değişiklik gösterebildiği için dikkatli olunmalıdır. Albümin, transferrin, prealbümin değerlerinin ölçümü de faydalı olabilir ancak bu proteinler diğer birçok faktörden de etkilenebileceği için güvenilir değildir. En değerli parametre yağsız beden kitlesinin belirlenmesidir. Yağsız beden kitlesinin belirlenmesinde DEXA ve tüm vücut tomografisi kullanılabilen yöntemlerdir ancak ulaşılabilirlik ve maliyet rutinde kullanımlarını zorlaştırmaktadır. Görüldüğü gibi güvenilir ve tek bir yöntem ile nutrisyonel durumu değerlendirmek oldukça zordur. Kilo değişimi, beslenme değişiklikleri, performans durumu, gastrointestinal sistem şikayetleri, yağ ve kas dokunun durumunu, asit ve ödem varlığının

tümünü içeren subjektif global değerlendirme yöntemi ile beslenme durumu daha sistematik olarak değerlendirilerek destek ihtiyacı belirlenir.¹³

Kanser Kaşeksisinin Tedavisi

Kanser hastalarında kaşeksi tedaviye yanıt ve prognozla ilişkili olduğu için mümkün olan en erken safhada kaşeksiye yönelik farmakolojik tedavi ve beslenme desteği sağlanmalıdır. Tedavinin amacı hastanın ideal kilosunu korumak için yeterli kalori ve besin ihtiyacının karşılanmasıdır. Tümöre yönelik tedaviler tümör kitlesini küçültüp, tümörün lokal ve humoral etkilerini azaltarak kaşeksi gelişim sürecini yavaşlatır. Bu nedenle öncelikle hastalık kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır. Hastalık kontrol altına alınmıyorsa kaşeksinin düzeltilmesi neredeyse imkansızdır. Gıda alımını azaltan bulantı-kusma, kabızlık, depresyon, ağrı ve mukozit gibi sorunlar çözülmeye çalışılmalıdır. Kanser kaşeksinde iştahsızlık önemli bir rol aldığı için beslenme desteğinin yanı sıra iştahsızlığın düzeltilmesi de önemlidir.

Metabolik Tedaviler

Kaşeksiye sebep olan metabolik değişikliklerin anlaşılmasına başlanmasıyla farmakolojik tedaviler ön plana çıkmaya başlamıştır. Metabolizmayı ve iştahı düzenlemeye yönelik farmakolojik tedaviler metabolik tedavi olarak adlandırılır.

Progesteron türevleri: Megestrol asetat ve medroksiprogesteronun kanser hastalarında iştahı artırdığı, kalori alımını ve kiloyu artırdığı gösterilmiştir. Ancak kilo artışı sadece yağ kitlesindeki artışa bağlıdır.¹⁴⁻¹⁵ Megestrol asetat çalışmalarının 2008 yılında yayınlanan meta analizinde; megestrol asetatın sadece kaşeksiye bağlı semptomları azalttığı, hayat kalitesi ve sağkalım üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.¹⁶

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler de progesteron türevleri gibi iştahı ve kilo alımını artırmaktadır ancak sağkalım üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Siproheptadin: Antihistaminik etkisinin yanı sıra serotonin antagonisti de olan siproheptadin son dönem kanser hastalarında iştah artırıcı etkiye sahiptir.¹⁷ Bu etkisini beyinde artmış olan serotonerjik aktiviteyi baskılayarak gerçekleştirmektedir.

Eikosapentaenoik asit (EPA): Omega-3 yağ asitlerinin tümör büyümesi ve yağ doku kaybı üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir.¹⁸ Diyete EPA eklenmesinin kilo alımını artırdığı bazı çalışmalarda gözlenmesine rağmen beş çalışmanın yer aldığı meta analizinde EPA'nın faydası görülmemiştir.¹⁹⁻²⁰ Bu nedenle diyete EPA eklenmesi tartışmalıdır.

Aminoasitler: Dalı zincirli aminoasitlerin (İso-losin, lösin ve valin) diyete eklenmesi nitrojen dengesini sağlayarak albümin ve diğer proteinlerin sentezini artırmaktadır. Özellikle lösin proteolitik sistemi baskılayarak kas yıkımını azaltır. Bu aminoasitler serotonin öncülü olan triptofanın beyne geçişini azaltarak iştahsızlığı da

giderir. Hızlı proliferen olan hücrelerin ihtiyaç duyduğu glutamin miktarı tüketimin artmasına bağlı olarak azalır. Glutamin eksikliği immün yanıtta azalmaya ve mukozal bütünlüğün bozulmasına sebep olur. Pozitif nitrojen dengesini sağlanması ve tedaviye bağlı mukozitin tedavisi için glutamin desteği önemlidir.²¹

Antisitokin ajanlar (pentoxifilin, suramin, talidomid.), antiseratonerjik ajan olan triptofan, mideden salgılanarak iştah açan ghrelin ve antiinflamatuvar ilaçlarında kaşeksi tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

Kanser Tedavisi Sırasında Beslenme

Kanser tedavisi sırasında bazı hastaların beslenme düzenlerinde önemli bir değişiklik olmazken, bazı hastalarda tedavi ciddi beslenme eksiklikleri olmaktadır. Oluşan beslenme eksikliğiyle mücadele için beslenme eksikliği sebepleri ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır.

Beslenme Desteği

Hastanın günlük ihtiyaçları hesaplanarak beslenme desteği planlanmalıdır. Günlük kalori ihtiyacı 25-35 kcal/kg (yatan hastalar için 25-30 Kcal/kgi hareketli hastalar için 30-35 kcal/kg) arasındadır. Protein dışı kalorinin yaklaşık olarak %60'ı karbonhidrat, %40'ı yağlardan sağlanacak şekilde diyet hazırlanmalıdır. Hastaların kastan protein yıkımını azaltmak ve karaciğerde protein sentezinin devamlılığını sağlamak için günlük 1,2 ile 2 gr/kg protein desteği sağlamak gerekir.²²

Enteral Beslenme

Hastanın beslenmesi mümkün olduğu kadar oral yoldan sağlanmalı. İştahsızlığı olan hastalar aile bireyleri ile birlikte yemek yemeye teşvik edilmeli, sevdiği kalorisi yüksek besinler küçük porsiyonlar halinde verilmelidir. Tat duyusunun korunması ve mukozitin engellenmesi için ağız hijyenine azami özen gösterilmelidir. Erken doygunluk hissi olan hastalar sık ve azar azar beslenmelidir. Erken doygunluk hissini azaltmak için prokinetik ajanlar ve pankreas enzimi içeren preparatlar kullanılabilir. Çiğneme fonksiyonu bozulan hastalarda yumuşak ve sıvı gıdalar tercih edilmelidir. Hazır beslenme ürünleriyle de beslenme desteği sağlanabilir. Piyasada hazır formüller şeklinde beslenme ürünleri bulunmaktadır. Hastanın ihtiyacına ve metabolik durumuna göre uygun ürün tavsiye edilmelidir. Besin öğelerinin (Protein, disakkarit ve trigliserit) bütün halde bulunduğu standart (polimerik) formüller oral alımı olan hastalarda kullanılır. Polimerik beslenme ürünleri kullanımı sırasında ishal gelişen hastalarda fiber içeren ürünler tercih edilmelidir.

Oral yolla beslenmenin mümkün olmadığı, gastrointestinal sistemin fonksiyonel olduğu hallerde tüp enteral beslenme tercih edilmektedir. Özellikle baş boyun ve üst gastrointestinal sistem tümörlerinde tüp enteral beslenmeye ihtiyaç duyulur. Besinler bir tüp aracılığıyla mideye veya bağırsaklara ulaştırılır. Dört ila altı hafta süreyle tüp enteral beslenme planlanan hastalarda nasogastrik veya nasojejunal tüpler, daha uzun süre ihtiyacı olan hasta-

larda ise cerrahi veya endoskopik olarak yerleştirilen gastrostomi veya enterostomi tüpleri kullanılır. Jejunal beslenme tüpü yerleştirilen hastalarda protein kaynağı olarak aminoasit, dipeptit ve tripeptitlerin bulunduğu elemental beslenme ürünleri kullanılır.

Gastrik yol kullanılan hastalarda günlük ihtiyaç üç veya dört öğüne bölünerek hastanın toleransına göre bolus veya yarımla iki saatlik infüzyonlar şeklinde verilir. İntestinal yolla beslenen hastalarda 25-50 ml/saat (hipertonik formüller 15-25ml/saat) hızında başlanarak toleransa ve ihtiyaca göre 4-12 saatte bir 25 ml/saat artırılarak devam edilir. Günlük ihtiyaç 8-16 saatlik infüzyonlar halinde verilir.²³

Enteral Beslenmenin Komplikasyonları

En sık ishal, kabızlık, bulantı kusma, reflü gibi gastrointestinal komplikasyonlar görülür. Cerrahi girişimle tüp yerleştirilen hastalarda kanama tüpün yerinden çıkması, tüp tıkanması gibi mekanik sorunlar yaşanabilir. Enteral beslenmenin en önemli komplikasyonları aspirasyon pnömonisi ve refeeding sendromudur. Aspirasyon pnömonisini engellemek için bulantı kusma ve reflü engellenmelidir. Hastalar tolere edebildikleri miktarda beslenmelidir. Yetersiz beslenmiş insanların aşırı beslenmesiyle ortaya çıkan bozulmuş elektrolit (hipofosfatemi, hipokalemi, hipomagnezemi) dengesinin sebep olduğu, nörolojik, nöromuskuler, kardiyak bozukluklarla ölüme kadar varabilen tabloya refeeding sendromu denir. Refeeding sendromunun gelişmesini engellemek için malnutrisyonu olan hastalar beslenmeye ilk 3- 4 gün ihtiyacın %50-70 ile başlanmalı, gerekli sıvı ve elektrolit replasmanları yapılarak hasta yakın takipte tutulmalıdır.²⁴

Parenteral Beslenme

Fizyolojik olması ve gastrointestinal mukozal bütünlüğü sağlaması nedeniyle öncelikle enteral yol tercih edilir. Bu yüzden parenteral beslenme endikasyonları kısıtlıdır. Gastrointestinal fonksiyonların bozulduğu; mukozit, peritonit, ishal, ciddi malabsorbsiyon, ileus, intestinal fistül gibi durumlarda beslenme yetersizliği mevcutsa, beslenme yetersizliği olmayan hastalarda 7 günden daha fazla enteral yolla beslenemiyor veya enteral yolla 10 günden daha fazla süreyle günlük kalori ihtiyacının %60 tan azını alıyorsa parenteral beslenme desteği sağlanır. Gastrointestinal fonksiyonlar ve bütünlük sağlandığında tekrar enteral yolla beslenmeye geçilir. Enteral yolla beslenmenin mümkün olmadığı; intestinal fistül, kısa bağırsak sendromu gibi durumlarda hastalık kontrol altında veya yavaş seyirli ise uzun dönem parenteral yolla beslenme kullanılabilir. Parenteral beslenme için hazır solüsyonlar intravenöz yolla verilir. Enteral beslenme ürünlerinde olduğu gibi parenteral beslenme solüsyonları da hastanın ihtiyacına göre seçilmelidir. Kullanılan solüsyonlar santral venöz yolla verilir. Kısa süre için periferik yolla uygun solüsyonlar verilebilir ancak flebiti engellemek için en kısa sürede santral venöz yol temin edilmelidir.²⁵ İyileşmesi mümkün olmayan ve onkolojik tedavinin kesildiği hastalarda uzun süreli parenteral beslenme sağlanması şart değildir. Ancak iyileşmesi

mümkün olan ve onkolojik tedavilerin devam ettiği ve uzun sağkalım beklenen hastalarda, onkolojik tedavinin neden olduğu toksisiteye bağlı beslenemeyen hastalarda parenteral beslenme desteği gerektiği sürece verilmelidir.

Parenteral Beslenmenin Komplikasyonları

Santral yol açılması sırasında pnömotoraks, arter-ven yaralanmaları oluşabilir. Periferik yol kullanıyorsa filebit gelişebilir. Hipoglisemi, hiperglisemi, elektrolit bozuklukları, aist-baz bozuklukları uzun dönemde osteomalazi gibi metabolik komplikasyonlar gelişebilir.

Kanser Tedavisi Sonrasında Beslenme

Kanser tedavisi gören hastaların tedavi tamamlandıktan sonra en çok merak ettikleri konu bu aşamadan sonra nasıl beslenmeleri gerektiğidir. Fazla kilonun kansere sebep olduğu ileri sürülmektedir. Bu sebeple tedavi sonrası hastanın ideal vücut ağırlığını sağlaması ve bunu koruması önemlidir. Hastanın kilo kontrolü için beslenmenin yanı sıra hastanın durumuna göre günlük fiziksel aktivitesinin de gözden geçirilmesi gerekir. İdeal bir rejim dengeli yağ, protein ve karbonhidrat içermeli, doymuş yağ oranı düşük, sebze ve meyveden zengin olmalıdır. Antioksidan maddelerden zengin olduğu için işlenmiş tahıl ürünleri yerine tam tahıl ürünleri tercih edilmelidir. Şeker tüketiminin kansere sebep olduğu veya progresyonu artırdığı konusunda kesin veriler yoktur. Ancak artmış şeker tüketimi obeziteye yol açacağı için tüketimi kısıtlanabilir. Herhangi bir eksiklik saptanmadığı veya ihtiyaç duyulmadığı sürece ek vitamin ve mineral desteğine gerek yoktur. Aslında bunlar hasta olsun olmasın herkes için geçerli temel beslenme önerileridir.

Temel beslenme önerilerinin yanında bazı hasta grupları için dikkat edilmesi gerekli noktalar vardır. Meme kanseri hastalarında, östrojenik etkisinden dolayı soya içeren ürünlerin tüketimi kısıtlanmalıdır. Kolorektal kanser nedeniyle tedavi görmüş hastalarda yüksek fiber içeren ve hayvansal gıdalardan fakir diyet önerilmelidir. İleal rezeksiyon veya gastrektomi yapılan hastalarda B12 vitamini desteği düzenli olarak sağlanmalıdır. Mide veya özefagus kanseri nedeniyle opere olan hastalarda reflüyü azaltacak besinler önerilmelidir.²⁶

Sonuç

Kanser hastasında beslenme hastalığın tedavisi kadar önemlidir. Beslenme durumu her vizitte mutlaka değerlendirilmeli beslenme yetersizliği tespit edilen hastalarda beslenme desteğine başlanmalıdır. Kompleks metabolik değişikliklerin neden olduğu kanser kaşeksi sadece gıda alımı ile düzeltilebilir bir durum değildir. Kaşeksinin tedavisi için hastanın ihtiyacına göre planlanmış beslenme desteğinin yanında farmakolojik ajanlarda kullanılmalıdır. Hastalarda uygun beslenmenin sağlanması için onkoloji kliniklerinde kanser ve beslenme konusunda deneyimli beslenme uzmanları ve beslenme hemşireleri ekibe dahil edilmelidir. Kaşeksi mekanizmasının

zamanla daha iyi anlaşılmasıyla yeni tedavi yöntemleri günlük pratiğimize yansiyacaktır.

Kaynaklar

1. Laviano A and Meguid MM Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996; 12: 358–371
2. Argiles JM, Alvarez B, Lopez-Soriano FJ. The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997; 17(5):477–498
3. DeWys WD Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491–497
4. Andreyev H. J. N, Norman A. R, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *European Journal of Cancer* 1998; 34: 503–509
5. Arrieta O, Michel Ortega R.M., Villanueva-Rodríguez G., et al. Association of nutritional status and serumalbumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel–cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2010; 10: 50
6. Fearon K., Strasser F, Anker S, Bosaeus I et al Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489–95
7. Klastersky J, Daneau D, Verhest A. Causes of death in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1972;8(2):149–54
8. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–671
9. Laviano A. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 1000–1008
10. Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, Goldberg AL. Muscle protein breakdown and critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Nutr* 1999; 129 (Suppl 15): 227–237
11. Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, et al. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* 1998; 58:2353
12. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93:380–383
13. Ottery, F. Definition of standardised nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: 15–19
14. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol.* 1993;11(4):762–767
15. Neri B, Garos VLI, Intini C. Effect of medroxyprogesterone acetate on the quality of life of the oncologic patient: a multicentric cooperative study. *Anticancer Drugs.* 1997;8(5):459–465
16. Lesniak W, Bała M, Jaeschke R, Krzakowski M. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome—a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(11):636–644
17. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia. *Cancer.* 1990;65(12):2657–2662
18. Rose DP, Connolly JM. Effects of dietary omega-3 fatty acids on human breast cancer growth and metastases in nude mice. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(21):1743–1747
19. Van der Meij BS, Languis JA, Van Adrichem V, et al. A double blind randomized controlled trial on oral nutritional supplementation of omega-3 fatty acids in non-small cell lung carcinoma. *Clin Nutr Suppl.* 2008; 3: 111
20. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;24(1):CD004597

21. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1992;116(10):821–828
22. Barrera R. Nutritional support in cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(Suppl. 5):563–71
23. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology *Clinical Nutrition.* 2006; 25: 245–259
24. Lauts N. Management of the patient with refeeding syndrome. *J Infus Nurs* 2005; 28 (5): 337–42
25. F. Bozzetti, J. Arends, K. Lundholm, A. et al: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 445–454
26. Doyle C, Kushi LH, Byers T et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: An American Cancer Society guide for informed choices. *CACancer J Clin.* 2006; 56: 323-353.

Kanser Tedavisine Bağlı Geç Yan Etkiler

Fatma ŞEN, Adnan AYDINER

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

Kanser tedavisi bittikten sonra ortaya çıkan kanser tedavisine bağlı yan etkiler “geç etkiler” olarak tanımlanır. Kanser tedavisi yaşamı uzattığı ve hatta kanserden tamamen kurtulma şansı verdiği halde tedavi bitiminden aylar, yıllar sonra klinik olarak belirgin hale gelen geç yan etkilere neden olabilmektedir. Tedavideki gelişmeler nedeni ile giderek daha fazla kişi kanser tedavisi sonrası yaşamaktadır, bunun sonucu olarak geç yan etkiler ile ilgili deneyim ve bilgi de artmaktadır.

Geç etkiler, kanser tedavisinin 3 ana tedavi yöntemlerinden biri veya bir kaçına bağlı gelişebilir: kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi (Tablo 1). Kanser tedavisinde geliştirilen yeni hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının da geç etkilere neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu yazının konusu radyoterapi ve kemoterapiye bağlı gelişen geç yan etkilerdir.

İkincil Kanserler

Kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda ikincil kanser gelişme riski artmaktadır.¹ Tedavi sonrası on beş yıllık kümülatif ikincil malignite riski genel olarak % 11.2 iken, en sık görülen ikincil maligniteler akciğer kanseri (%2.8), lösemi (%1.5), kolorektal kanser (%1.5) ve meme kanseridir (%1.2). İkincil malignite gelişme riski genel olarak erkeklerde kadınlara göre, tedavi sırasında 50 yaş ve altında olanlarda yaşlı olanlara göre daha fazladır.

Tarihsel seriler, Hodgkin Lenfoma tedavisi sonrası kümülatif ikincil malignite insidansının 20 yılda % 10.6 olduğunu bildirirken 30 yılda %26.3'e yükseldiğini göstermektedir. Hodgkin lenfoma nedeni ile Mantle alan radyoterapi sonrası meme kanserinde artış izlenmesi nedeni ile günümüzde artık bu hastaların çoğunda radyoterapi alma indikasyonlarında sınırlamalara ve radyoterapi indikasyonu konan hastalarda da radyoterapi alanlarında daralmalara neden olmuştur. Non Hodgkin lenfoma tedavisi almış hastalarda da ikincil malignite gelişme riski artmıştır (rölatif risk 1.3) (1). Özellikle lösemi (rölatif risk 8.8) ve akciğer kanseri (rölatif risk 1.6) gelişme riskinde belirgin artış mevcuttur.² Tanı ve tedavi sırasında genç olmak yaşlı olmaya göre rölatif riskte artışa neden olmaktadır. Lösemi riskindeki artış radyoterapiye bağlı değildir, kemoterapi ile ilişkilidir. Akciğer kanseri riskinde artış radyoterapi ile ilişkili bulunmuştur.

İnfertilite

Birçok kemoteröpatikler, radyoterapi ve hatta cerrahi, erektil disfonksiyona, ejakülasyon bozukluklarına, hipogonadizme, amenoreye neden olduğu gibi, kalıcı infertilite ve menapoza neden olabilmektedir. Her ne kadar ortalama kanser yaşı > 60 yaşın üzeri olmakla birlikte yaklaşık tüm kanserlerin %4'ü 15-40 yaşlar arasında ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların çoğu halen ailesini tamamlamamış olabilmektedir, bu nedenle tedavinin fertilitte üzerine etkileri bu hastalar için çok önemli hale gelebilmektedir. İnfertilite riski kanser çeşidine, kişinin

Tablo 1: Kanser tedavisine bağlı geç yan etkiler

Tedavi	Kemoterapi	Radyoterapi	Cerrahi
Geç etkiler	Katarakt Erken menapoz Kardiak bozukluklar İnfertilite Karaciğer hastalığı Akciğer hastalığı Osteoporoz İkinci primer kanser riskinde artış	Katarakt Diş çürümesi Kardiyak bozukluklar İnfertilite Hipotiroidi Akciğer hastalığı İntestinal bozukluklar Hafıza bozuklukları Osteoporoz İkinci primer kanser riskinde artış	Lenfödem Retrograd ejakülasyon İnfertilite Brid ileus

cinsiyetine ve tedavinin şekline göre değişmektedir. Çeşitli tedavilerle infertilite gelişme riskleri ve bunlarla başa çıkma yollarını içeren rehberler oluşturulmuştur. Özellikle hastalar tedavi öncesi infertilite riski açısından aydınlatılmalı, olası öneriler verilmelidir.

Erkeklerde infertilite genellikle alkılan ajanlar veya gonadal bölgeye yapılan radyoterapi ve kök hücre nakli hazırlığı için yapılan tüm vücut ışınlaması sonrası ortaya çıkar.³ Tüm erkekler sperm bankalarında sperm saklanması önerilmelidir. Onüç yaş altında sperm üretimi genellikle efektif değildir, ancak semen incelenmelidir. Ejakülasyon yapamayanlar için sperm aspirasyonu düşünülmelidir. Bazı erkeklerde fertilité hiç etkilenmezken bazı erkeklerin fertilitesi tedaviden sonra düzelebilir. Bilateral retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu yapılmış bazı hastalarda retrograd ejakülasyon gelişebilir. Gonadal radyoterapi almış hastalarda testesteron yapımı bozulabilir, tedavi bitiminde bu açıdan hasta değerlendirilmelidir.

Kadınlarda prematüre ovaryen yetersizlik, pelvik veya spinal radyoterapiye veya bazı kemoterapötik ajanlara bağlı olarak gelişebilmektedir.⁴ Menapoz riski, kanserin cinsinden çok yapılan tedaviye göre değişir. Kadınlarda en yüksek risk, 21-25 yaşlar arasında alkılan ajanlarla birlikte infradiafragmatik radyoterapi alanlardır. Yüksek doz kemoterapi ve alkılan ajanlar bir kadını sıklıkla infertil hale getirir. Tedaviden sonra fertilitesi devam etse bile menopoz beklenen yaştan yıllar öncesinde başlar.

Kardioksisite

Kardiyotoksisite, kalp yetersizliği, aritmiler, miyokard infarktüsünü de içine alan çok çeşitli formlarda karşımıza çıkmaktadır. Major risk faktörleri ise mediastinal veya sol göğüs duvarı radyoterapisi, antrasiklinler ve vinkristindir.⁵ Asemptomatik aritmiler çok siktir. Total dozu geçmedi ise antrasiklinler erişkinde nadiren kalp yetersizliği yaparken çocuklarda daha sık kalp yetersizliğine neden olmaktadır. Antrasiklinlerle tedavi edilmiş olan çocukların sol ventrikül duvar kalınlığında ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma izlenirken bunlar yıllar içerisinde daha kötü hale gelebilmektedir. Sonuçta konjestif kalp yetersizliği gelişebilmektedir. ACE inhibitörlerinin kısa vadede sol ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği gösterildiği halde uzun vadede semptomatik hastalarda etkin olmadığı gösterilmiştir.⁶

Nörolojik Toksikite

Nörolojik hasar, santral olarak beynin doğrudan kendisine veya tümörün cinsine, verilen tedavi çeşidine göre periferik sinirlere olabilir. Nörokognitif defisit riski akut lenfositik lösemi ve merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri nedeni ile tedavi almış hastalarda en yüksektir. Bu hastaların çoğunun genç yaşta tedavi almış olması nedeni ile, oluşan nörokognitif bozukluk sonraki eğitim ve iş hayatını etkilemektedir.⁷ MSS tümörleri nedeni ile tek başına veya bazen kemoterapi ile kombinasyon halinde

verilen kraniyal radyoterapi, periferik ve santral nörolojik defisitleri beraberinde getirmektedir. ALL tedavisinde MSS hastalığını engellemek veya tedavi etmek amacı ile kraniyal radyoterapi yapılmaktaydı, ancak nörokognitif bozukluğu azaltmak amacı ile intratekal metotreksat ve yüksek doz kemoterapiye doğru giderek eğilim artmaktadır. Platinler, vinka alkaloidleri gibi bazı kemoterapötik ajanlar nörotoksiktir. Yaşla birlikte özellikle 50 yaşın üzerinde nörotoksikite riski artmaktadır, tedavi sırasında spesifik olarak dikkatli bir şekilde monitorize edilmezler ise hasar kalıcı ve yaşam kalitesini bozucu hale gelebilir. Erişkin hastalarda, nörotoksik ajanlar ile birlikte yapılan kranyal radyoterapiye bağlı sekeller ve nörolojik yan etkiler de daha fazla olmaktadır. Alternatif kemoterapi veya biyolojik tedaviler gelecekte bu yan etkiyi azaltabilecektir.

Osteoporoz ve Osteonekroz

Kemik gelişimi ve büyümesi steroidlerden, kemoterapi-den ve radyoterapiden etkilenir. Steroidler tedavi rejimlerinin bir parçası veya kemoterapi ve radyoterapiye destek olarak verilir. Osteopeni kombinasyon kemoterapi ile tedavi sonunda sıklıkla ortaya çıkar ve bazı hastalarda kemiğin iyileşmesi kalıcı olarak etkilenmiş olur. Bunun sık bir örneği olarak hormon duyarlı meme kanserinde kemoterapiyi takiben aromataz inhibitörleri ile yapılan tedavidir. Kalsiyum ve bifosfonat tedavisi kemik fraktürlerini önlemek amacı ile başlanmalıdır.

Osteonekroz ise lenfoma, lösemi ve kemik iliği transplantasyon tedavilerinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Yüksek doz steroidlere bağlı olduğu ileri sürülür. Özellikle ağırlık taşıyan kemiklerde gelişir. Femur başı osteonekrozlarında kalça eklemine artroplasti gereksinimi yaklaşık % 20 dolayındadır. Bu hastaların çoğunun genç olması hayatın ilerleyen yıllarında eklem revizyonlarını gerektirmektedir.

Pulmoner Toksikite

Uzun dönem pulmoner toksisiteler arasında, fibrozis (radyoterapi veya bleomisine bağlı), pnömonit (radyoterapi, gemitabin), asemptomatik akciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar (radyoterapi, kombinasyon kemoterapileri), veya akciğer kanseri (özellikle radyoterapi sonrası olmak üzere kemoterapi sonrası) yer almaktadır. Çocukluk çağında Wilms tümörü nedeni ile hemitoraks radyoterapisi almış kişilerde risk dahada fazladır. Asemptomatik akciğer fonksiyon test anormalliklerinin uzun dönem etkileri ise henüz çok iyi bilinmemektedir.

Endokrin Toksikite

Hipofiz veya tiroide yakın radyoterapi almış kişilerde endokrin anormallikler daha sık görülmektedir. Endokrin bozukluklar tedaviden hemen sonra ortaya çıkmayabilir, bu nedenle tedaviden bir yıl sonra veya semptom olursa daha erken taramaya başlanmalıdır. Hormon replasman tedavileri gerekebilir.

Pediyatrik Kanserlerin Tedavisine Bağlı Geç Yan Etkiler

Genel popülasyonda kanser tanısı sırasında medyan yaş 70'tir. Ancak son 30 yılda en belirgin sağkalım artış oranları pediyatrik onkoloji grubunda olmuştur. Bir çocukta kanser tedavisinin medikal sekelleri ortalama yaşam beklentisinin uzun olmasına bağlı olarak daha fazla olabilmektedir. Tedaviye bağlı sekonder maligniteler, infertilite ve organizmadaki çeşitli sistemlerde potansiyel anormallikler (kalp, akciğer, böbrek yetersizlikleri, infertilite, kemik bzuoklukları, obezite, görme ve hafıza sorunları, vs) gelişebilmektedir.⁸ Ancak günümüzde geç yan etkileri en aza indirebilmek için pediyatrik tedavi rejimleri modifiye edilmektedir.

Kanser tedavisi görmüş tüm hastalarda yukarıda anlatılan geç yan etkilerden birkaçı veya hepsi gelişecek diye kural olmadığı gibi bazı hastalarda geç yan etkilerin hiçbirinin gelişmeyeceği de unutulmamalıdır. Farklı kemoterapi ajanları farklı yan etkilere neden olmaktadır, örneğin infertilite geliştirme riski olmayan bir kemoterapi ajanı verildi ise o hastanın infertilite açısından risk altında olduğu söylenemez. Radyoterapi ve cerrahinin genellikle vücudun tedavi edilen bölgesi ile ilişkili yan etkiler gelişmesine neden olmaktadır. Kanser tedavisi görmüş hastalar ikincil malignite, kardiyak ve daha birçok ek sağlık sorunları açısından artmış riske sahip olduğundan tedavi tamamlandıktan sonra sağlıklı yaşam konusunda hastalar bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir. Özellikle sigara ve alkol bırakılması, egzersizin artırılması önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, Hoskin PJ, Linch DC. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(10): 1568-1574.
2. Tallman MS, Gray R, Bennett JM, Variakojis D, Robert N, Wood WC, Rowe JM, Wiernik PH. Leukemogenic potential of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1995; 13(7): 1557-1563.
3. Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21(5): 601-605.
4. Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, Williams SD; Gynecologic Oncology Group. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2792-2797.
5. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, Tate DJ, Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 43-49.
6. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre VC 2nd, Shaikh SL, Mone SM, Gelber RD, Colan SD. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(23):4517-22.
7. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, Yasui Y, Mertens AC, Sklar CA, Nicholson HS, Zeltzer LK, Neglia JP, Robison LL. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3255-61.
8. Clarke SA, Eiser C. Health behaviours in childhood cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer* 2007; 43(9): 1373-1384.

Kanserde Kemoprevansiyon

Çetin ORDU¹, Pınar SAİP²

¹Balıkesir Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Birimi, Balıkesir

²İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

Kanser hastalığının tedavisiyle uğraşmaktansa önlemeye çalışmak doğal olarak tercih edilmesi gereken bir durumdur. Ama ne yazıkki bu konuda yapılan birçok araştırmaya rağmen fazla bir yol katedilememiştir. Gerçek prevansiyon çocukluk çağı virütik hastalıklarının önlenmesi için yapılan aşılardan hastalığın nedeni tam olarak anlaşıldığında mümkün olabilmektedir. Günümüzde hepatit B sonucu oluşan hepatoselüler karsinom ve papilloma virüs enfeksiyonu sonucu oluşan rahim ağzı kanseri dışında diğer kanserleri önleyici aşılardan bulunmamaktadır.

Doğal veya sentetik bileşiklerin invaziv kanser gelişimini engelleme, geriye çevirme veya önlemesine kemoprevansiyon denir. Karsinogenezis hücrenin gelişim aşamalarının herhangi bir basamağında zaman içinde gelişen bir süreçtir. Hücresel değişim, genetik ve çevresel stres faktörlerinin tetiklediği hücresel denge mekanizmalarının kaybolmasıyla oluşur. Kemoprevantif ajanlar; hücre içi sinyal yolları, onkogen yollar ile hücre dışı inflamasyon, oksidasyon ve kalıtsal genetik mutasyonlar gibi hücrenin kritik homeostatik mekanizmalarını düzenleyen hedeflerde rol oynarlar.

Kanser oluşumunun önlenmesine yönelik çalışmalar çok zor ve karışık bir süreçtir. Kemoprevansiyon için geliştirilecek ajan sağlıklı kişiye zararlı olmamalı, kolay uygulanabilmeli ve ucuz olmalıdır. Etkili olduğunun anlaşılabilmesi için fazla hasta sayılı, uzun takipli prospektif plasebo kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç gösterir. Amaç hastalığın prevalansının azaltılmasıdır. Bu nedenlerle kemoprevansiyon çalışmaları genellikle kanser açısından riskli guruplarda yapılmaktadır. Prevansiyon için sık görülen, yavaş seyirli kronik hastalık özelliği taşıyan ve nedeni az çok belli olan kanserler uygundur.

Kemoprevansiyon; primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere 3 gruba ayrılabilir: Primer kemoprevansiyon yüksek riskli sağlıklı bireylerde korunmayı kapsar. Sekonder prevansiyon prekanseröz lezyonları olan bireyleri, tersiyer prevansiyon kanser hastalarını ikincil kanserlerden korumak amacıyla uygulanır.

Akciğer Kanserinde Kemoprevansiyon

Akciğer kanseri, dünyada görülen en yaygın kanser türüdür. Akciğer kanserinden korunmada en önemli yöntem, sigarayı bırakmak olmasına rağmen sigara bırakıldıktan 30-40 yıl sonra bile artmış kanser riski devam etmektedir. Akciğer kanserinde kemoprevansiyonun amacı hem genotipik hem de fenotipik gelişimin çeşitli basamaklarında oluşan karsinogenezisi engellemektir.

Özellikle vitamin A ve vitamin E türevleri olan antioksidan bileşiklerin serum konsantrasyonlarındaki düşüklüğünün, akciğer kanserinin gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüş ve bu ajanlarla kemoprevansiyon çalışmaları yapılmıştır.

Sigara içmeye devam eden veya daha önce sigara içmiş olan ya da asbest gibi kanserojenlere maruz kalan yüksek riskli bireylerde primer kemoprevansiyon amacıyla alfa-tokoferol ve beta-karoten ile yapılan 4 randomize çalışmada faydalı olmadıkları gözlenmiş,¹⁻⁴ ikisinde ise akciğer kanseri riskinin arttığı saptanmıştır.⁵⁻⁶

İntraepitelyal neoplazi, lökoplaki, displazi gibi prekanseröz lezyonların tespit edildiği bireylerde sekonder prevansiyon çalışmaları yapılmıştır. Retinoidler ile yapılan 5 randomize çalışmada doğal ve sentetik retinoidlerin, balgam sitolojisinde metaplazi gösteren hastalarda tek başına⁷⁻¹⁰ veya beta-karoten ile birlikte¹¹ verildiğinde faydası olmadığı gözlenmiştir. Sadece bir çalışmada faydalı bulunmuştur.¹²

Yirmi paket/yıl ve daha fazla sigara içen erkek hastalarda yapılan bir çalışmada vitamin B12 ve folik asitin balgam sitolojisinde gözlenen atipiyi azalttığı gözlenmiştir.¹³

Araşidonik asit kaskadında önemli bir enzim olan COX2, akciğer dahil birçok kanserde artmıştır. COX 2 inhibitörü olan selekoksib ve oral prostosiklin analogu olan ilioprost ile yapılan çalışmalarda daha önce sigara içmiş veya sigara içmeye devam etmekte olan biyopsi ile kanıtlanmış atipisi olan hastalarda fayda gözlenmiştir.^{14,15}

Tersiyer prevansiyon amacıyla 1772 evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastada yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada operasyon sonrası günde 200

mg selenyum verilmesinin akciğer kanseri seyrini ve yeni akciğer kanseri oluşumunu azalttığı gösterilememiştir.¹⁶ Ayrıca retinil palmitat, isoretinone veya N-asetilsitein ile yapılan tersiyer prevansiyon çalışmalarında da herhangi bir fayda gözlenmemiştir.¹⁷⁻¹⁹

Sonuç olarak günümüzde akciğer kanseri kemoprevansiyonunda kullanılabilir bir ajan mevcut değildir. Kemoprevansiyonda etkili olabileceği düşünülen yeni ajanlar (tirozin kinaz inhibitörleri ve siklooksijenaz inhibitörleri) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. En etkili prevansiyon sigara, hava kirliliği, asbest gibi karsinojenlere maruz kalmamaktır.

Kolorektal Kanserde Kemoprevansiyon

Kolorektal kanserler (KRK), en yaygın kanserlerdendir. Bireylerin yaklaşık % 6'sı hayatlarının bir döneminde kolorektal kansere yakalanma riski ile karşı karşıyadır. Kolorektal kanserlilerin yarısı hastalığa bağlı olarak ölürlür. Kanser riski tarama metodları ile etkili bir şekilde azaltılabilir.

Yüksek kalorili diyet, egzersiz azlığı, obezite, sigara ve alkol kullanımı kolorektal kanser riskini artırır. Kolorektal kanserli hastaların %25'ini ailesinde KRK hikayesi olanlar, %5'ini Familial Adenomatöz Polip (FAP) ve Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu (HNPCKR) olanlar oluşturur. Bu tür genetik sendromları olan kişiler kolorektal kanser açısından yüksek riskli grubu oluştururlar. FAP'lı hastalarda genellikle kolon kanseri geliştiği için 40 yaş civarında kolektomi yapılması önerilir. NHPCKR sendromlu hastalar diğer kanserler açısından da riskli olduklarından ayrı bir bölüm halinde yazının sonunda irdelenmiştir. Kolonda adenomatöz polipi, aile hikayesinde kolorektal kanseri ve enflamatuvar barsak hastalığı olanlar barsak kanseri açısından orta riskli grubu oluştururlar. Bu tür sorunları olmayan normal populasyon ise düşük riskli olarak guruplandırılır. Kemoprevansiyon çalışmalarını değerlendirirken hangi risk gurubunda yapıldığının göz önüne alınması ve normal populasyona uyarlanmaması gerekir.

Kolon adenomları 10 yıl içinde habisleşebilir. Bu nedenle sağlıklı populasyonda 50 yaşından itibaren dışkıda gizli kan aranması; gizli kan saptananların kolonoskopi ile takip edilmesi; kolonoskopide polip saptananlarda polipektomi yapılması gerekir.

Fiziksel aktivite, meyve ve sebzeden zengin, kırmızı et, hayvansal yağ ve kolesterolden fakir beslenmenin kolorektal kanserden koruyucu olduğu gözlenmiştir.²⁰⁻²⁶ Çalışmalarda diyetdeki yüksek lif oranının kolorektal kanser koruyuculuğuna ilişkin çelişkili sonuçlar mevcuttur. Dört büyük çalışmaya göre liften zengin beslenme kolon kanseri ve adenom riskini azaltmıştır.²⁷⁻³⁰ Diğer taraftan Nurses' Health Study ve Women Health Initiative Trial'a göre koruyucu etki bulunmamıştır.^{31,32} Onüç prospektif çalışmanın analizinde ise diyetdeki fiber oranının artması, kolorektal kanser gelişimini azaltmaktadır.³³ Bu çelişkili sonuçların nedeni diyetdeki fiber oranlarının, fiberin cinslerinin ve çalışmaların tasarım farklılıklarına bağlıdır.

Folik asitin multivitamin şeklinde günlük 400µg 15 yıl süre ile alımı koruyucu bulunmuştur.³⁴ Diyetle alınan folik asitin ek olarak alınana göre daha etkili olduğu gözlenmiştir.³⁵ Başka bir çalışmada ise ek folik asit alımı adenom sayısında ve nonkolorektal kanser artışına yol açmıştır.³⁶ ABD'de nöral tüp defektini önleme amacı ile folik asit kullananlarda kolorektal kanser riskinde az bir artış saptanmıştır.³⁷ Yüksek doz B 6 vitamini alımı ile kolorektal kanser riskinde azalma sağlamıştır.³⁸ Folik asidin adenomu olanlarda kemoprevansiyon amacıyla kullanılması önerilmemektedir.

Kolon kanseri açısından bir diğer koruyucu muhtemel faktör diyetle veya ek olarak alınan kalsiyumdur. Nurses' Health Study ve Health Professionals' Follow-up Study çalışmalarının birlikte değerlendirilmesiyle, günlük 1250 mg üstünde kalsiyum alımının 500 mg ve altında alınana göre distal kolon kanseri oluşum riskinde belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir.³⁹ Benzer sonuçlar vitamin D ile birlikte kalsiyum alımının 10 kohort çalışmasının analizinde de görülmüştür. Vitamin D'nin kalsiyum emilimin artırarak etkili olduğu düşünülmektedir.⁴⁰ Yüksek miktarda kalsiyum alımı kolon adenomu oluşumunu da azaltmaktadır. Bu çalışmaların sonucunda Amerika Gastroenteroloji Derneği kolon adenom hikayesi olanlarda adenomların tekrar oluşumunu engellemek amacıyla koruyucu olarak kalsiyum alınmasını önermektedir.⁴¹

Magnezyum alımı, sarımsak ve balık eti tüketimi ile ilgili kolorektal kanserde koruyucu olduğuna dair çalışmalar vardır.⁴²⁻⁴⁵ Günlük 2g Eikosopantenoik asit (EPA) alımı ile Familial Poliposis (FAP) hastalarında plaseboya oranla adenom oluşumunda azalma saptanmıştır.⁴⁶

Statinlerle yapılan gözlemsel çalışmalarda, 5 yıl süreyle kullanımlarının kolorektal kanser oluşumunu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.⁴⁷

Epidemiyolojik ve familial poliposisli hastalarda yapılan çalışmalarda aspirin ve diğer non steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAID) kolorektal kanserden korunmada etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁸⁻⁴⁹ NSAID ve aspirinle ilgili kemoprevansiyonun biyolojik temelleri; apoptozun indüklenmesi ve karsinogenezisde etkili siklooksijenaz yolunun inhibe edilmesi üzerine kuruludur. Bu çalışmalarda ilaç kullanım süresi ve dozuna göre değişmekle birlikte adenom ve kolorektal kanser hikayesi olanlarda, kolon adenomları ve kolorektal kanser riskinde %20-40 oranında azalma saptanmıştır. Aspirinle yapılan çalışmaların metaanalizlerinde rekürren adenom riskinde %13-18 oranında azalma saptanmıştır. Kolorektal kanser riski açısından düşük riskli popülasyonlarda yapılan vasküler olayların primer profilaksisinde, sekonder profilaksisinde ve farklı aspirin dozlarının denendiği çalışmaların meta analizinde (n:14.033); aspirin alanlarda 20 yıllık kolorektal kanser insidansı %24 ve mortalitesi %35 oranlarında anlamlı olarak azalmıştır.⁵⁰ Bu çalışmaların sonucunda aspirinin günlük 75 mg ve daha üstü dozlarda uzun süreli kullanılması ile özellikle proksimal kolon kanserinde azalma sağlandığı düşünülmektedir.

NSAID'lerden sulindak, selokoksib ve sulindak-difluorometillornitine kombinasyonları ile ilgili genetik sendromu olan hastalarda kolorektal adenom riskini azalttığına dair çalışmalar olmakla birlikte kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile klinikte prevansiyon amacıyla kullanımı önerilmemektedir.

Sonuç olarak; ortalama riskli olan ve ailesinde kolorektal kanser anamnezi olmayanlarda bugünkü verilere göre kolorektal kanser veya adenom riskini azaltmada aspirin kullanımı önerilmemektedir. Çalışmalar Familial Polipozis sendromlu hastalarda aspirinin potansiyel faydası olduğunu göstermiştir. Familial poliposis sendromlu veya kolorektal kanser riski yüksek hastalarda aspirinin risk azaltımına ait daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hereditör Nonpoliposis Kolorektal Kanserde (Lynch) Kemoprevansiyon

Lynch Sendromu hereditör nonpoliposis kolorektal kanser (HNPCKK) olarak da bilinen özellikle kolon ve endometrium kanserleriyle birlikte farklı kanser türlerinin erken yaşlarda görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Genellikle Lynch Sendromu kolorektal kanser yatkınlığı ile bilinmekle beraber kadınlarda daha yüksek oranlarda (%27-71) endometrium kanseri riski mevcuttur. Over kanseri riski de %3-14 oranında artmıştır. Genel topluma yönelik vaka kontrollü çalışmalarda oral kontraseptiflerin endometrium ve over kanseri riskini %50 oranında azalttığı saptanmıştır. Projestin içeren hapların endometrial hiperplaziyi durdurduğu ve geriletildiği gözlenmekle beraber endometrial kanseri önlediğine ait kanıt yoktur.⁵¹ Lynch sendromuna spesifik bir veri olmamakla birlikte östrojen-progestin içeren oral kontraseptiflerin endometrium kanser riskini azalttığı düşünülmektedir. Lynch Sendromlu hastalarda gözlenen endometrium kanserlerinin farklı biyolojik yapıları olduğundan kemoprevansiyonda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Lynch Sendrom'lu hastalarda gelişen endometrium kanseri erken yaşlarda gözlendiğinden doğum yapan hastalarda risk azaltıcı histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygulanmaktadır. Kemoprevansiyon tek başına risk azaltıcı yöntem olarak düşünülmemelidir.

Meme Kanserinde Prevansiyon

Meme kanseri prevansiyonunda etkili olduğu gösterilen ilaçlar selektif östrojen reseptör modulatorleri (SERM) ve aromataz inhibitörleridir.

Tamoksifen ve Raloksifen

Tamoksifen ve raloksifen gibi SERM'ler etki gösterdiği farklı hedef organa göre östrojen antagonisti veya agonisti olarak etki gösterirler. Her iki ajan memede anti-östrojen etki ile epitel hücre proliferasyonunu azaltarak meme kanseri prevansiyonunu sağlar. İkisi arasındaki en önemli fark endometrium üzerine tamoksifen östrojen etkisi yaratırken, raloksifenin östrojen antagonisti etki göstermesidir.

Biri Amerika'dan, üçü Avrupa'dan 4 çalışmanın ikisinde tamoksifen meme kanseri açısından yüksek risk taşıyanların prevansiyonunda etkili bulunmuştur. Etkili bulunduğu National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)'nin sponsor olduğu American Breast Cancer Prevention Trial (P-1) çalışması diğeri ise International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1) çalışmasıdır.⁵²⁻⁵⁴ Aynı konuda yapılan İngiliz ve İtalyan çalışmalarında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.⁵⁵⁻⁵⁶ Bu çalışmaların toplu olarak metaanalizinde, tamoksifen plaseboya oranla invazif meme kanseri riskini izafi olarak %38 azaltmaktadır. Bu faydanın tamoksifen kesildikten sonra 3-5 yıl devam ettiği görülmüştür. Prevansiyon amacıyla tamoksifen kullanımının invazif meme kanseri gelişme riskini azaltmakla birlikte meme kanserine veya tüm sebeplere bağlı mortaliteyi azalttığına dair bir bulgu yoktur. Tamoksifen ile en çok gözlenen yan etkiler sıcak basması, vajinal akıntı, kaşıntı, ve kuruluştur. En ciddi yan etkileri ise tromboembolik olaylar (%0.8'e,0.4) ve endometrium kanser insidansının (%0.4'e,0.2) artmasıdır. Tamoksifen, BRCA-1 gen mutasyonu olanlarda meme kanseri kemoprevansiyonunda etkili bulunmazken ve BRCA-2 gen mutasyonu taşıyıcılarının kemoprevansiyonunda etkili olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmaların sonucunda American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve US Preventive Services Task Force (USPSTF) rehberlerinde tamoksifen yan etkileri göz önüne alınarak meme kanseri prevansiyonunda yüksek riskli hastalarda önerilebileceği belirtilmiştir.

Raloksifen kemik ve lipidler üzerine östrojenik etki, meme ve uterus üzerine anti-östrojenik etki gösterir. Raloksifenin rolü STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) çalışmasında tamoksifene karşı ve MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışmasında ise plaseboyla karşılaştırılmıştır.^{57,58} MORE çalışmasında raloksifenin osteoporoz üzerine etkisi araştırılırken, raloksifen kolunda plasebo koluna nazaran invazif meme kanseri gelişiminin azaldığı saptanmıştır. STAR çalışmasında ise raloksifen tamoksifenle karşılaştırılmıştır ve meme kanseri riskini azaltmada tamoksifen kadar etkili bulunmuştur.

Raloksifen meme kanseri açısından yüksek riskli bireylerde invazif meme kanseri riskini azaltmakla birlikte günümüzde standard olarak bu amaçla kullanılmamaktadır. Postmenapoze uterusu alınmamış ve osteoporozu olanlarda raloksifen, tamoksifene alternatif olabilir. Ayrıca venöz tromboz riski olan yüksek riskli postmenapoz kadınlarda da prevansiyon amacıyla tamoksifen yerine raloksifen kullanılabilir.

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri (Aİ), postmenopozal kadınlarda androjenik yapıtaşlarının östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini inhibe ederek östrojeni baskırlarlar. Meme kanserinde yapılan adjuvan çalışmalarda letrozol, anastrozole ve eksemestan, tamoksifene nazaran meme kanseri rekürrensi ve kontralateral meme kanseri prevansiyonunda daha etkili ve daha az toksik bulun-

muştur. Bunlardan meme kanseri prevansiyonunda tamamlanmış çalışması olan sadece eksemestandır. Aromataz inhibitörleri ile SERM'lerin bire bir karşılaştırıldığı prevansiyon çalışması mevcut değildir. Exemestanın denendiği Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü'nün yaptığı çalışmada invazif meme kanseri sayısında %65 oranında belirgin bir azalma sağlamıştır (Yıllık insidans 0.19'a 0.55; HR 0.35, 95% CI 0.18 - 0.70).⁵⁹ Bu etki tamamı ile estrogen reseptörü pozitif tümörlerde gözlenmiş, estrogen reseptörü negatif tümörlerde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Postmenopozal semptomlar exemestan kullananlarda daha fazla gözlenmesine rağmen yaşam kaltesinde belirgin bir fark bulunmamıştır. Klinik kemik fraktürleri, kardiyovasküler olaylar, ikincil kanserler ve tedaviye bağlı ölümler arasında fark gözlenmemiştir. Exemestan, bu çalışma sonuçlarına göre postmenopozal riski yüksek hastalarda meme kanseri prevansiyonunda SERM'lere alternatif olabilir. Fakat günümüz koşullarında SERM'lere göre daha pahalı tedavilerdir. Daha az toksik olmalarına rağmen osteoporoz ve kardiyovasküler yan etkileri konusunda şüpheler mevcuttur.

Baş Boyun Kanselerinde Kemoprevansiyon

Oral displazinin tedavisi yakın takipten, laser cerrahisi ve agresif rezeksiyona kadar giden farklı yöntemleri içermekle beraber klinikte hiçbirinin tam olarak sonuç vermediği görülmüştür. İnvasiv baş boyun kanserlerinin gelişiminin önlenmesi 2 başlık altında toplanabilir:

1. Sigara alkol gibi bilinen karsinojenlerden uzaklaşma: Birçok kritik kansere neden olan genetik değişiklikler erken dönemde premalign lezyonlarda oluştuğundan bu önlem genelde yetersiz kalmaktadır.
2. Karsinojenik progresyonun engellenmesi veya ters döndürülmesi.

Vitamin A, Vitamin E ve Beta Karoten

Vitamin A ile ilk çalışmalar 1950'lere dayanmaktadır. Premalign lezyonlarda %90 oranında cevap gözlenmiştir. Fakat bu çalışmaların çoğu vitamin A düzeyi düşük hasta gruplarında yapılmıştır. Normal vitamin A düzeyi olan hastalar ile ilgili sonuçlar bilinmemektedir. Beta karoten verilmesi ile de yüksek cevap oranları bildirilmiştir.^{60,61}

Üç retinoid (13-cis retinoic acit, all-trans retinoic acit ve etretinoide) ile yapılan çalışmalarda cevap oranları %59-92 arasında değişmektedir. İki çalışmada ise retinoid alanlarda yinleme oranları ve toksisite yüksek bulunmuştur. İsoretinoin en önemli yan etkileri kseroderma ve konjektivittir. Tedavi tamamlandıktan 3 ay sonra relaps olduğundan isoretinoin ve beta karoten ile idame çalışmaları yapılmıştır. Bazı toksisitelere rağmen isoretinoin ile %92 hastada, beta-karoten ile %45 hastada idame tedavi ile stabil yanıt elde edilmiştir.⁶²

Sekonder kemoprevansiyonda, isoretinoinin 50-100 mg/m²/gün 12 ay süre ile küratif tedavisi bitmiş hastalarda kullanılması lokoregional yinleme ve uzak metastaz gelişimini geciktirmede etkili bulunmamakla beraber,

ikinci primer tümörün (baş-boyun, özafagus ve akciğer) engellenmesinde etkili bulunmuştur.⁶³ Bunun dışında yapılan çalışmaların hiçbirinde olumlu etkileri bulunmamıştır.⁶⁴⁻⁶⁶

Hedef Tedaviler

Hedef tedavilerden p53 tümör süpresör geninin hedef alan, lokal kullanıma uygun olan ONYX-015 baş boyun kanserlerinin prevansiyonunda araştırılmaktadır. İntra tümöral uygulanımı etkili ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur.⁶⁷ Epitelyal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) premalign ve malign lezyonlarda regülasyonu bozulmaktadır. Baş-boyun tümörlerinde radyoterapi ile kombine kullanılan bir anti-EGFR olan cetuximab ile prevansiyonla ilgili faz II çalışma devam etmektedir.⁶⁸

Bunların dışında baş-boyun tümörlerinin prevansiyonunda, zerdeçal analogları, yeşil çay ekstresi, narsuyu ve soya fasulyesi ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir. Bu bileşiklerin ortak özelliği antioksidan etkisi bilinen ve bu yolla karsinogenesisi inhibe edebileceği düşünülen polifenol içermesidir.

Sonuç olarak baş boyun kanserlerinin kemoprevansiyonunda etkili olabilecek bir ajan mevcut değildir. Baş boyun epitelinin hasara uğratan sigara ve alkol gibi kanserojen maddeler kullanılmamalıdır.

Prostat Kanselerinde Kemoprevansiyon

Kemoprevansiyon için en ideal kanserlerden biri de prostatıdır. Çünkü hastalık toplumda sık görülmekte, yavaş seyretmekte ve tarama yöntemlerinin faydası netletmemiştir. Prostat kanseri dünya genelinde ikinci sıklıkta görülen yaygın bir kanser türüdür, yılda 900000 yeni vaka ve 258000 prostat kanserine bağlı ölüm söz konusudur.⁶⁹

5-Alpha Redüktaz (5-AR) İnhibitörleri

Prostat kanseri kemoprevansiyon çalışmaları daha çok 5-Alfa Redüktaz (AR) inhibitörleri ile yapılmıştır. Prostat karsinogenezinde en önemli etken olduğu bilinen androjen oluşumunu 5-AR inhibisyonu engeller. Androjenin azaltılmasının prostat kanseri tedavisinde etkili olmasından yola çıkılarak uzun süreli androjen stimülasyonunun engellenmesinin prostat kanseri oluşumunu engelleyeceği düşünülmüştür. Finasteride ve dutastaride benign prostat hiperplazisinde tedavi amacıyla kullanılırken serum PSA düzeylerinde %50 oranında azalma sağlamışlardır. Finasteride, tip 2 5-AR'ı inhibe eder. Dihidrotestesteron (DHT) düzeylerinde azalmaya, testesteron düzeylerinde ise artmaya neden olduklarından yan etkileri çok fazla değildir.

Prostate kanserini önleme çalışmasında 55 yaş üstü, dijital rektal muayenesi normal olan 18.800 erkek, finasteride 5 mg veya plaseboya 5 yıl süreyle kullanmak üzere randomize edilmiştir. Finasteride ile %25 oranında prostat kanseri riskinde azalma sağlanırken agresif prostat kanseri riskinde ise az da olsa artma saptanmıştır.⁷⁰ Tedavi tolerasyonu iyi olmakla birlikte finasterid ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre seksüel ve endokrin yan

etkiler daha fazla görülmüştür. Finasteride ile ilk 6 ayda gelişen seksüel disfonksiyona ve üriner semptomlara ait bulguların daha sonra azaldığı saptanmıştır. Dutasteride, Tip 1 ve Tip 2 5-AR'ı inhibe eder. Finasteride oranla dutasteride dihidrotestesteronu daha fazla inhibe eder. Dutasterid'in plasebo ile karşılaştırıldığı 8336 hastalık çalışmada prostat kanseri riskinde %23 oranında azalma sağlanmıştır. Çalışmanın 4. yılında ise dutasterid alan hastalarda plasebo koluna nazaran daha fazla agresif prostat kanseri saptanmış ve daha fazla erektil disfonksiyon, libido azalması ve jinekomasti görülmüştür.⁷¹

American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve American Urological Association (UMA) rehberleri aşağıdaki bilgiler ışığında prostat kanseri prevansiyonunda 5-AR inhibitörlerinin kullanımının yüksek riskli hastalarda düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir.^{72,73}

5-AR inhibisyonu prostat kanseri riskini azaltmış ama elimine etmemiştir.

Finasteride ve dutasteride ile tedavi edilen hastalarda çok net olmamakla beraber yüksek riskli prostat kanseri riski artmaktadır.

Yapılan çalışmalar 7 yılın üstünde bir takip içermediğinden prostat kanserine bağlı ölümleri azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir.

Yan etkileri ve 4 düşük gradlı kanser prevansiyonuna karşın, 1 yüksek gradlı prostat kanseri gelişme riski nedeniyle FDA prostat kanseri prevansiyonunda 5-AR inhibitörlerini onaylamamıştır.⁷⁴

Antioksidanlar

İn vitro çalışmalarda E vitamininin prostat dokusunda da epitel proliferasyonunu engellediği saptanmıştır. Vitamin E, prostat dokusundaki malign transformasyona yol açan NF-kappa B bağımlı genleri inhibe ederek etki gösterir.

Vitamin E'nin, vaka kontrollü çalışmalarda prostat kanseri riskini azalttığı görülmüştür.⁷⁵ Akciğer kanseri prevansiyonu için yapılan alfa tokopherol, beta-karoten çalışmasında; alfa tokoferol ile %32 oranında prostat kanseri insidansında ve %42 oranında prostat kanserine bağlı mortalitede azalma, beta karoten ile %23 oranında prostat kanseri riskinde ve %15 oranında prostat kanserine bağlı mortalitede azalma saptanmıştır.⁷⁶ Kardiyovasküler risk azaltımı amacı ile kullanılan 400 İÜ vitamin E prostat kanseri riskinde azalma sağlamamıştır.⁷⁷

Selenyum oral olarak alındığında prostat dokusunda birikir. Orada DNA tamir mekanizmalarını indükleyerek ve androjen reseptör sinyalinin inhibe ederek prostat kanserinde koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Prostat kanseri prevansiyonunda selenyum 200 mg, vitamin E 400 İÜ alımının plasebo ile karşılaştırıldığı 32.400 kişinin katılımı ile yapılan ve 12 yıl takip yapılan SELECT çalışmasında olumlu etkileri gösterilememiştir.⁷⁸

Beta karoten, vitamin E, askorbik asit kombinasyonu ile plasebonun çiftkör randomize edildiği çalışmada prostat kanser koruyuculuğunda herhangi bir etki gözlenmemiştir. Vitamin D ve analoglarının prelinik çalışmalarda

prostat dokusunda antiproliferatif, antimetabolik ve diferansiye edici etkileri gösterilmiştir. Vitamin D'nin prostat kanserinde kemoprevansiyon çalışmaları devam etmektedir. Sentetik bir retinoid olan fenretinide prostat kanseri koruyuculuğunda etkisiz bulunmuştur.^{79,80}

NSAID'lerin COX-2 inhibisyonu ile prostat kanserinde koruyucu olabileceği gözlenmiş olmakla beraber rofe-koksibin bu yöndeki çalışması yüksek kardiovasküler yan etkileri dolayısıyla yapılamamıştır.

Fitoestrojenler

Fitoestrojenler (flavone, isoflavone, lignan) östrojenik etkileri olan doğal bileşiklerdir. Soya fasülyesinde ve legümelere olan genistein ve daidzein insan dietindeki iki fitoöstrojendir. Fitoöstrojenler östrojenik etkilerinden dolayı 5-AR inhibisyonu yaparak prostat kanseri üzerine koruyucu olabilirler. Bir randomize çalışmada yüksek derece prostat intraneoplazisi olan erkek hastalarda soya fasülyesi, selenyum ve E vitamini kombinasyonu plaseboya randomize edilmiş fakat olumlu etkiye rastlanmamıştır⁸¹ Soya fasülyesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak finasterid ve dutasterid prostat kanseri riskini azaltmaktadır ama bu ilaçlarla tedavi edilenlerde yüksek gradlı prostat kanseri riski artma ihtimali mevcuttur. Henüz prostat kanseri kemoprevansiyonu için onaylanmış bulunmamaktadırlar. Selenyum ve Vitamin E'nin prostat kanseri korumasında yeri yoktur.

Mesane Kanserinde Kemoprevansiyon

Mesane kanserlerinin büyük çoğunluğu sigara, çevresel ve mesleki nedenlere bağlı kanserojenlere maruziyet sonucunda ürotelyumda karsinogenesis ile oluşur. Buna bağlı olarak en önemli korunma yolları sigaranın bırakılması, kanserojenlere olan maruziyetin ortadan kaldırılması, sıvı miktarının artırılması ve diyetdeki yağ ve kolesterolün azaltılması ile olur. Mesane kanserinden korunmada vitaminlerin, mikronutrientlerin ve çeşitli sentetik bileşiklerin çalışmaları vardır.

Retinoidler: Epitelyal hücrelerin diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu düzenleyerek neoplastik transformasyonu inhibe ederler. Laboratuvar çalışmalarında şıçanlarda düşük vitamin A düzeyleri, yüksek mesane kanseri insidansı ile ilişkili bulunmuş ve ek olarak verildiğinde de mesane kanseri gelişimini azaltmıştır. Fakat klinik çalışmalarda primer ve sekonder korunmada etkinlikleri bulunmamıştır.

Vitamin C: Özellikle mesane kanseri oluşumunda etkili olduğu bilinen N-Nitroso oluşumunu azalttığı ve ortamda oluşan serbest radikalleri temizlediği için mesane kanserinde koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Çalışmalarda alınan sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda vitamin C kullanımı ile mesane kanseri gelişimi azalmıştır. Buna karşılık Prospektif Kanser Prevansiyon Çalışması II' de 990.000 kişilik bir kohortta vitamin C ile 16 yıllık takipte herhangi bir fayda görülmemiştir.⁸²

Alpha tocopherol: Vitamin E, invitro ortamda N-Nitroso formasyonunu inhibe eden bir antioksidandır. Epide-miyolojik çalışmalarda diyetle alınan yüksek miktarda E vitamininin mesane kanseri insidansını azalttığı gösterilmiştir. Fakat klinik çalışmalarda ek vitamin E alımının katkısı tam olarak kanıtlanamamıştır. Serum vitamin E ve vitamin A düzeyleri vaka kontrollü bir çalışmada ayrı ayrı mesane kanseri riski açısından koruyucu bulunmakla birlikte doz, sigara içimi ve ek alınan gıdalar sonuçları etkilemektedir.⁸³ The Health Professionals Follow-up Study'de 51.529 erkekte alınan makro ve mikronutrientlerin prospektif olarak mesane kanseri riski üzerine etkisi araştırılmıştır.⁸⁴ Fazla vitamin E alımının mesane kanseri riski ile ters orantılı olduğu görülmüş ve doza bağımlı olarak etkinin arttığı belirtilmiştir. Kanser Pre-vansiyon Çalışması II'de 10 yıldan fazla düzenli vitamin E alımının mesane kanseri riskini azalttığı gözlenmiştir.⁸² Buna karşılık Finlandiya'da sigara içicilerde yapılan alfa tokoferol beta karoten (ATBC) çalışmasında alpha tokoferol ve beta karotenin ayrı ayrı veya birlikte plaseboya göre mesane kanseri riskini azaltmadığı gözlenmiştir.⁸⁵ Fakat bu çalışmada kullanılan dozların düşük olması nedeni ile daha yüksek dozlarda koruyucu olabilme ihtimali düşünülmektedir.

Multivitaminler: Vitamin kombinasyonlarının, tek tek vitaminlere göre daha koruyucu olabileceği teorik düşüncesinden hareket edilerek yapılan 10 yıllık takipli bir vaka kontrollü çalışmada, multivitaminlerin mesane kanserinde koruyucu olduğu gözlenmiştir.⁸⁶

Difluoromethylornithine (DFMO): Ürotelyal transisyonel hücrelerin kanser indüksiyonuna neden olan poliamin sentezi için gerekli ornitin dekarboksilaz enzimini DFMO inhibe eder. Yüzeysel mesane kanserli hastalarda lezyonun rezeksiyonundan sonra plasebo kontrollü olarak verilen DFMO'nun 42 aylık takip sonucunda ne rekürrense, ne de yüksek gradlı kanser oluşumuna veya intra epitelyal neoplazi gelişimine olumlu katkısı bulunmamıştır.⁸⁷

NSAID'ler: COX-2 overekspresyonu T1 ve karsinoma in-situ gibi erken evre mesane kanserinde daha çok gözlenir ve yüksek grad ile ilişkilidir. Laboratuvar ve hayvan deneylerinde özellikle intravezikal BCG uygulaması ile birlikte COX-2 inhibitörlerinin verilmesi mesane kanserinden koruma sağlamıştır.⁸⁸ Düzenli NSAID kullanılması (n:1514), düzensiz kullanan veya kullanmayanlara göre %20 oranında mesane kanseri riskinde azalma sağlamıştır.⁸⁹ Celecoxib'in sıçanlarda mesane kanseri riskini kanserojen ortamlarda belirgin azalttığı gösterilmesi nedeni ile kemoprevantif amaçlı faz IIb/III çalışmaları başlatılmıştır.⁹⁰

Selenyum: Lipid hidroksiperoksidazın su ve hidrojene ayrılmasını sağlayan glutatyon peroksidaz aktivitesi için gereklidir. Glutatyon peroksidaz aynı zamanda mesane kanseri için karsinojen maddelerin oksidatif potansiyelini nötralize eder. Birkaç çalışmada serum selenyum düzeyi ile mesane kanseri riski ilişkisi farklı bulunmuştur. Ayak tırnağı selenyum düzeyi 12 ay öncesine ait selenyum alımını gösterir. Hollanda'da büyük bir kohort çalışmasında ayak tırnaklarındaki selenyum düzeyi ile mesane kanseri insidansı ters orantılı bulunmuştur.⁹¹

Türkiye'den bir çalışmada grad 2-3 mesane kanseri hastalarda grad 1'e göre daha düşük serum selenyum düzeyleri saptanmıştır.⁹² Buna karşılık Nurses Health Study'de tam tersi yüksek selenyum düzeyleri daha çok mesane kanseri ile uyumlu bulunmuştur.⁹³

Polifenoller: Yeşil çayda çok bulunur. Güçlü antioksidandır. Hayvan deneylerinde yeşil çay yaprağının mesane kanseri koruyuculuğunda etkili bulunmasından sonra faz 2 çalışmaları yürütülmeye başlanmıştır⁹⁴

Sonuç

Kemoprevansiyon amacıyla yapılmış birçok çalışmaya rağmen günümüzde sağlıklı kişilerde kanser prevansiyonu amacıyla kullanılacak herhangi bir ilaç henüz yoktur. Kemoprevansiyon çalışmaları fazla hasta sayılı, uzun takipli, ve hasta olmayan popülasyonda yapıldığından oldukça zor ve etkileşimlere çok açık çalışmalardır. Aynı ajan ile yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişkili sonuçların çıkmasının çalışma popülasyonlarının farklı kullanılan ajanların doz ve sürelerinin farklı olması gibi birçok nedeni mevcuttur. Sadece yüksek riskli bireylerde meme kanseri prevansiyonu için; tamoksifen veya tamoksifen kontrendikasyonu olan postmenapoze kadınlarda raloksifen, prostat kanseri prevansiyonu için; prostat hiperplazisi olanlarda 5AR inhibitörleri, kolon kanseri prevansiyonu için; adenom hikayesi olanlarda Ca takviyesi ve FAP hikayesi olanlarda düşük doz aspirin alımı dışında önerilebilecek kemoprevansiyon sağlayıcı bir ajan yoktur. Bu önerilen ajanların kullanılmasının da henüz meme, kolon veya prostat kanserine bağlı sağkalımı uzattığı kesin olarak gösterilememiştir.

Kaynaklar

1. Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, et al. Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1738.
2. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1743.
3. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 334:1145.
4. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med 1994; 330:1029.
5. Lee IM, Cook NR, Manson JE, et al. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. J Natl Cancer Inst 1999; 91:2102.
6. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 334:1150.
7. Kurie JM, Lee JS, Khuri FR, et al. N-(4-hydroxyphenyl)retinamide in the chemoprevention of squamous metaplasia and dysplasia of the bronchial epithelium. Clin Cancer Res 2000; 6:2973.
8. Arnold AM, Browman GP, Levine MN, et al. The effect of the synthetic retinoid etretinate on sputum cytology: results from a randomised trial. Br J Cancer 1992; 65:737.

9. Lee JS, Lippman SM, Benner SE, et al. Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia. *J Clin Oncol* 1994; 12:937.
10. Kelly K, Kittelson J, Franklin WA, et al. A randomized phase II chemoprevention trial of 13-CIS retinoic acid with or without alpha tocopherol or observation in subjects at high risk for lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2:440.
11. McLarty JW, Holiday DB, Girard WM, et al. Beta-Carotene, vitamin A, and lung cancer chemoprevention: results of an intermediate endpoint study. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1431S.
12. Kurie JM, Lotan R, Lee JJ, et al. Treatment of former smokers with 9-cis-retinoic acid reverses loss of retinoic acid receptor-beta expression in the bronchial epithelium: results from a randomized placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:206.
13. Heimburger DC, Alexander CB, Birch R, et al. Improvement in bronchial squamous metaplasia in smokers treated with folate and vitamin B12. Report of a preliminary randomized, double-blind intervention trial. *JAMA* 1988; 259:1525.
14. Kim ES, Hong WK, Lee JJ, et al. Biological activity of celecoxib in the bronchial epithelium of current and former smokers. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3:148.
15. Keith, RL, Kittelson, JK, Blatchford, PJ, et al. Oral iloprost for the chemoprevention of lung cancer (Abstract). Presented at the American Thoracic Society meeting, 2010.
16. Karp, DD, Lee, SJ, ShawWright, GL, et al. A phase III, intergroup, randomized, double-blind, chemoprevention trial of selenium supplementation in resected stage I non-small cell lung cancer (abstract #7004). *J Clin Oncol* 2010; 28:959s.
17. Lippman SM, Lee JJ, Karp DD, et al. Randomized phase III intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:605.
18. van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, et al. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:977.
19. Pastorino U, Infante M, Maioli M, et al. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol* 1993; 11:1216.
20. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100:611.
21. Kim YI, Mason JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev* 1996; 54:259.
22. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:525.
23. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, et al. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148:4.
24. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293:172.
25. Järvinen R, Knekt P, Hakulinen T, et al. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 85:357.
26. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:925.
27. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361:1491.
28. Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361:1496.
29. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. *Br J Cancer* 2005; 92:1803.
30. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:614.
31. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340:169.
32. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295:643.
33. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005; 294:2849.
34. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129:517.
35. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, et al. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113:825.
36. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297:2351.
37. Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1325.
38. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2010; 303:1077.
39. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:437.
40. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1015.
41. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3053.
42. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA* 2005; 293:86.
43. Ngo SN, Williams DB, Cobiac L, Head RJ. Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. *J Nutr* 2007; 137:2264.
44. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective, AICR, Washington DC 2007.
45. Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166:1116.
46. West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010; 59:918.
47. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2184.
48. Dubé C, Rostom A, Lewin G, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146:365.
49. Rostom A, Dubé C, Lewin G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146:376.
50. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1741.
51. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257:796.
52. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371.
53. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:283.

54. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652.
55. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:160.
56. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:272.
57. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3:696.
58. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641.
59. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2011.
60. Jyothirmayi R, Ramadas K, Varghese C, et al. Efficacy of vitamin A in the prevention of loco-regional recurrence and second primaries in head and neck cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B:373.
61. Wright ME, Virtamo J, Hartman AM, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on upper aerodigestive tract cancers in a large, randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 109:891.
62. Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, et al. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 1993; 328:15.
63. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990; 323:795.
64. Pinto, H, Li, Y, Loprinzi, C, et al. Phase III trial of low-dose 13-cis retinoic acid for prevention of second primary cancers in stage I-II head and neck cancer - an Eastern Cooperative Oncology Group study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:222a.
65. Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, et al. Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:441.
66. Perry CF, Stevens M, Rabie I, et al. Chemoprevention of head and neck cancer with retinoids: a negative result. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:198.
67. Rudin CM, Cohen EE, Papadimitrakopoulou VA, et al. An attenuated adenovirus, ONYX-015, as mouthwash therapy for premalignant oral dysplasia. *J Clin Oncol* 2003; 21:4546.
68. Phase II Study of Single-Agent Cetuximab for Treatment of High-Risk Pre-malignant Upper Aerodigestive Lesions; information available online at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00524017?term=cetuximab+and+pre-malignant+oral+lesion&rank=1>, accessed February 4, 2008.
69. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
70. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:215.
71. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1192.
72. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009; 27:1502.
73. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Urol* 2009; 181:1642.
74. Theoret, MR, Ning, et al. The risks and benefits of 5 alpha-reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med* 2011.
75. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, et al. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:893.
76. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:1029.
77. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:1338.
78. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301:39.
79. Urban D, Myers R, Manne U, et al. Evaluation of biomarker modulation by fenretinide in prostate cancer patients. *Eur Urol* 1999; 35:429.
80. Thaller C, Shalev M, Frolov A, et al. Fenretinide therapy in prostate cancer: effects on tissue and serum retinoid concentration. *J Clin Oncol* 2000; 18:3804.
81. Fleshner NE, Kapusta L, Donnelly B, et al. Progression from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia to cancer: a randomized trial of combination vitamin-e, soy, and selenium. *J Clin Oncol* 2011; 29:2386.
82. Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 156:1002.
83. Liang D, Lin J, Grossman HB, et al. Plasma vitamins E and A and risk of bladder cancer: a case-control analysis. *Cancer Causes Control* 2008; 19:981.
84. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1145.
85. Virtamo J, Edwards BK, Virtanen M et al Effects of supplemental alpha tocopherol and beta carotene on urinary tract cancer incidence and mortality in a controlled trial (Finland) *Cancer Causes Control* 2000; 11 (10): 933.
86. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *J Urol* 1994; 151:21.
87. Messing E, Kim KM, Sharkey F, et al. Randomized prospective phase III trial of difluoromethylornithine vs placebo in preventing recurrence of completely resected low risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2006; 176:500.
88. Dovedi SJ, Kirby JA, Davies BR, et al. Celecoxib has potent antitumour effects as a single agent and in combination with BCG immunotherapy in a model of urothelial cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; 54:621.
89. Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer* 2000; 82:1364.
90. Grubbs CJ, Lubet RA, Koki AT, et al. Celecoxib inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine-induced urinary bladder cancers in male B6D2F1 mice and female Fischer-344 rats. *Cancer Res* 2000; 60:5599.
91. Zeegers MP, Goldbohm RA, Bode P, van den Brandt PA. Pre-diagnostic toenail selenium and risk of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1292.
92. Yalçın O, Karataş F, Erulaş FA, Özdemir E. The levels of glutathione peroxidase, vitamin A, E, C and lipid peroxidation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2004; 93:863.
93. Garland M, Morris JS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:497.
94. Bianchi GD, Cerhan JR, Parker AS, et al. Tea consumption and risk of bladder and kidney cancers in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:377.

Yazarlara Bilgi

Derginin amacı, tıp alanında mesleki ve toplumsal öncelik ve önem taşıyan seçilmiş konulardaki en güncel bilimsel gelişmeleri ve çalışmaların bütüncül (holistik) yaklaşımına, moleküler düzeyden sosyal boyuta dek çok katmanlı biçimde meslektaşlarımıza aktarmak ve kalıcılığı olan bir dizi oluşturmaktır.

Bu amaçla, her yılbaşında toplanan yayın kurulunun belirlediği konularda çağrılı editörlerin belirlediği alt konu başlıklarındaki derlemeleri yayımlar. Söz konusu derlemelerin tümü güncel bilgileri içermelidir. Ayrıca seçilmiş konular ile ilgili sosyal sorunlar da seçilmiş konu editörlerince dile getirilebilir. Klinik Gelişim dergisi, yayın kurulu dışından önerilecek seçilmiş konu ve editör önerilerine açıktır. Derginin hedef kütlesi konu ile ilgili tıp fakültesi son sınıf öğrencileri, pratisyen hekimler, asistan hekimler ve uzman hekimlerdir.

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazıların Türk Dil Kurumu Sözlüğüne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir.

Seçilmiş konu editörleri, yayın kurallarına uymayan yazıları yayımlamamak, düzeltmek üzere yazarına geri vermek ve biçim olarak yeniden düzenlemek yetkisine sahiptir.

Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez ve yazar yazının tüm yayın haklarının İstanbul Tabip Odasına ait olduğunu kabul eder. Makaleler için ayrı baskı yapılmaz. Yayın devir hakkı formu, bütün yazarlarca imzalanarak gönderilen makalelere eklenir. Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuksal sorumluluğu yazarlara aittir.

Gönderilen yazıların hemen işleme konulabilmesi için, mutlaka aşağıda belirtilen yazım kurallarına uygun olması gereklidir:

- Yazılar çift aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 3 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Sayfa numaraları her sayfanın alt ortasında yer almalıdır. Yazıda konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayacak alt başlıklar kullanılmalıdır. Bir derleme yazısında; konunun ve sorunun içeriği, tarihi ve temel bilgiler, klinik bulgular, konuya ilişkin sorun çözmede kullanılan yöntemler hayvan ve insan deneyleri, tartışma, sonuç, öneriler ve gelecekte yapılacak çalışmalar gibi bölümlerin bulunması yararlı olacaktır. Farmasötik ürünler jenerik veya ticari isimleriyle belirtilmelidir (jenerik isimler yeğlenir). Ticari isimler büyük harfle yazılmalı, firma ve firma şehri ürün adından hemen sonra parantezde belirtilmelidir. Ana metni teşekkür, kaynaklar, tablo ve şekiller izlemelidir. Tablo ve şekiller metin sonunda, her biri ayrı bir sayfada yazılmalıdır.
- Teşekkür bölümü, metnin sonuna eklenmeli ve bir paragrafı geçmemelidir.
- Kaynaklar: Tablo ve şekiller de dahil olmak üzere metin içerisinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmelidir. Türkçe kaynak kullanımına önem verilmelidir. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun kısaltılmalı, eğer Index Medicus'ta yer almıyorsa tam olarak yazılmalıdır. Peş peşe ikiden fazla kaynak kullanımında sadece ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir (3-9 gibi). Kaynak gösterilen makalenin künyesinde 4 veya daha fazla yazar olduğunda ilk 3 yazarın ismi yazılmalı, sonrasında Türkçe kaynaklarda ve ark. Türkçe dışı kaynaklarda et al. kullanılmalıdır. Dört veya daha az yazarlı makalelerde tüm yazarların isimleri yazılmalıdır. Kaynaklar Index Medicus'a uygun şekilde (Vancouver Stili) aşağıda örneklendiği gibi yazılmalıdır.

Dergi makaleleri

Standart makale

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996; 124: 980-983.

Ek

QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994;102 (Suppl1): 2755-2782.

Özet format

(Mektup, Abstract ve Editorial): Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease (Letter). Lancet 1996; 347:1337.

Kitaplar ve diğer monografılar

Yazarlı

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany, NY: Delmar; 1996.

Editörlü

Norman IJ, Redfem SJ, eds. Mental Health Care for Elderly People. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Kitapta Bölüm

Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995:466-478.

Basılmış Kongre Özet / Kitabı

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Pemme TE, Rienhoff O, eds. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 6-10 September 1992; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992:1561-1565.

Basılmamış kaynaklar

Smith J. New agents for cancer chemotherapy. Presented at the Third Annual Meeting of the American Cancer Society, 13 June 1983, New York.

Tez

Koca B. Juvenil idiyopatik artritli çocuklarda pnömokok aşılması (Tez). İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi;2006

Diğer kaynak yazılımları için bakınız: Uniform requirements for manuscript submitted to biomedical journals. N Eng J Med 1997;336:309-315.

- Tablolar: Her tablo ayrı bir sayfada çift aralıklı olarak yazılmalı ve metin içerisindeki dizine göre Romen rakamı ile numaralanmalıdır. Tablo kapsamının kısa tanımı başlık olarak tablonun üstüne yazılmalıdır.
- Şekiller: Her yazı için en çok 6 adet kabul edilir. Metinde geçtiği sıraya göre Arabik rakamlarla numaralanmalıdır. Mikroskopik fotoğraflarda kullanılan boya, büyütme ölçütleri, şekil içerisinde uzunluk birimi (internal scale bar) belirtilmeli ve patolojik piyeslerde santimetrik şablon eklenmelidir. Hasta fotoğraf ve graflerinde etik değerler korunmalıdır. Şekiller metin içerisinde kullanılacakları yerlere parantez içerisinde şekil numarasıyla belirtilmeli, kaynaklar ve tablolardan sonra ayrı bir sayfada da liste halinde tüm şekillerin alt yazıları sunulmalıdır. Reprodüksiyon olan şekiller için izin mektubu gereklidir.
- Kısaltmalar, uluslararası kabul edilen şekle göre yapılmalı, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde yazılmalı ve tüm metinde bu kısaltma kullanılmalıdır.

Yazışma adresi

KLİNİK GELİŞİM DERGİSİ

İstanbul Tabip Odası, Türkocağı Cad. No: 17

34440 Çağaloğlu - İstanbul

Tel: 514 02 92'den 135

Faks: 513 37 36

SON SÖZ

66. SONE

Vazgeçtim bu dünyadan tek ölüm paklar beni,
Değmez bu yangın yeri, avuç açmaya değmez,
Değil mi ki çığnenmiş inancın en seçkini,
Değil mi ki yoksullar mutluluktan habersiz,
Değil mi ki ayaklar altında insan onuru,
O kızoğlan kız erdem dağlara kaldırılmış,
Ezilmiş, horgörülmüş el emeği, göz nuru,
Ödlekler geçmiş başa, derken mertlik bozulmuş,
Değil mi ki korkudan dili bağlı sanatın,
Değil mi ki çılgınlık sahip çıkmış düzene,
Doğruya doğru derken eğriye eğri çıkmış adın,
Değil mi ki kötüler kadı olmuş Yemen'e,
Vazgeçtim bu dünyadan, dünyamdan geçtim ama,
Seni yalnız komak var, o koyuyor adama.

William Shakespeare

(Çev: Can Yücel)

