

CEP ÜNİVERSİTESİ

Kanser

MAURICE TUBIANA

İletişim Yayınları • PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

CEP ÜNİVERSİTESİ

Kanser

Le cancer

MAURICE TUBIANA
Bilim Akademisi Üyesi / Tıp Akademisi Üyesi
Güney Paris Tıp Fakültesi Profesörü / Gustave-Roussy Enstitüsü Direktörü

Çevirenler

ÇİÇEK CENGİZ-MEHMET SELAMİ ŞAKİROĞLU

İletişim Yayınları • PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

İletişim Yayınları • PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

CEP ÜNİVERSİTESİ

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Belge
Yayın Koordinatörü: Taha Parla
Yayın Danışmanı: Ahmet İnsel
Yayın Yönetmeni: Erkan Kayılı

Yayın Kurulu:
Fahri Aral, Murat Belge, Tanıl Bora, Ahmet İnsel,
Erkan Kayılı, Taha Parla, Mete Tunçay.

Görsel Tasarım: Ümit Kıvanç
Dizgi ve Sayfa Düzeni: Hüsnü Abbas - İsmail Abbas
Baskı: Şefik Matbaası (İç) / Seda Matbaası (kapak)

İletişim Yayıncılık A.Ş. - Cep Üniversitesi 7 - ISBN 975-470-082-6

1. Baskı - Presses Universitaires de France, 1985.
2. Baskı - Presses Universitaires de France, Aralık 1988.
3. Baskı - İletişim Yayınları, Aralık 1990.

© Que sais-je?, Presses Universitaires de France, 1985
108, Boulevard Saint-Germain, 75006, Paris-France
© İletişim Yayıncılık A.Ş., 1990
Klodfarer Cad. İletişim Han. No:7 34400
Cağaloğlu-İSTANBUL, Tel: 516 20 60 - 61 - 62

Önsöz

Günümüzde bilgi bir yandan en önemli değer haline gelirken diğer yandan da artan bir hızla gelişiyor, çeşitleniyor. Ama katlanarak büyüyen bilgi üretiminden yararlanmak, özellikle gündelik yaşam kaygılarının baskısı altında, zorlaşıyor. Her şeye rağmen bilgiye ulaşma çabasını sürdürenler için de imkânlar pek fazla değil.

Ayrıca, özellikle Türkiye gibi ülkelerde bir konuda kendini geliştirmek ya da sırf merakını gidermek için herhangi bir konuyu öğrenmek isteyenlerin şansı çok az. Üniversitelerimiz, toplumumuzun yetişkin bölümüne katkıda bulunmak için gerekli imkânlardan yoksun.

Cep Üniversitesi kitapları işte bu olumsuz ortamda, evlerinde kendilerini yetiştirmek, otobüste, vapurda, trende harcanan zamandan kendileri için yararlanmak isteyenlere sunulmak üzere hazırlandı.

20. yüzyıl Fransız kültür hayatının en önemli ürünlerinden olan, bugün yaklaşık 3000 kitaplık dev bir dizi oluşturan "Que sais-je" (Ne Biliyorum?) dizisini İletişim Yayınları Türkçe'ye kazandırıyor. İletişim'in Cep Üniversitesi, bu büyük diziden seçilmiş,

Türkiyeli okurlar için özellikle ilgi çekici olabilecek eserlerin yanısıra, Avrupa'nın başka yayınevlerinin benzer bir çerçevede yayımladığı kitapları da içeriyor.

Ayrıca, Türkiye'nin siyaset, kültür, ekonomi hayatıyla ilgili konularda özel olarak bu dizi için yazılmış telif eserler "üniversite"nin "öğrenim programını" tamamlayacak.

Cep Üniversitesi'nin her kitabı alanının öndegelen bir uzmanı tarafından yazıldı. Kitaplar, hem konuya ilk kez eğilen kişilere hem de bilgisini derinleştirmek isteyenlere seslenebilecek bir kapsam ve derinlikte. Bilginin yeterli ve anlaşılır olması, temel kıstas. Cep Üniversitesi kitaplarını lise ve üniversite öğrencileri yardımcı ders kitabı olarak kullanabilecek; öğretmenler, öğretim üyeleri ve araştırmacılar bu kitaplardan kaynak olarak yararlanabilecek; gazeteciler yoğun iş temposu içinde çabuk bilgilenme ihtiyaçlarını Cep Üniversitesi'nden karşılayabilecek; çalıştığı meslek dalında bilgisini geliştirmek isteyen, evinde, kendi programlayabileceği bir meslekî eğitim imkânına kavuşacak; ayrıca, herhangi bir nedenle herhangi bir konuyu merak eden herkes, kolay okunur, kolay taşınır, ucuz bir kaynağı Cep Üniversitesi'nden temin edebilecek.

Cep Üniversitesi kitapları sık aralıklarla yayımlandıkça, benzersiz bir genel kültür kitaplığı oluşturacak. İnsan Hakları'ndan Genetik'e, Kanser'den Ortak Pazar'a, Alkolizm'den Kapitalizm'e, İstatistik'den Cinsellik'e kadar uzanan geniş bir bilgi alanında hem zahmetsiz hem verimli bir gezinti için ideal "mekân", Cep Üniversitesi.

İletişim Yayınları

İçindekiler

GİRİŞ 7

BİRİNCİ BÖLÜM
Kanserin Epidemiolojisi 9
Tarihte Hastalıklar 9
İstatistikî Yöntem ve Risk Nedenleri 12
Yaşa Bağlı Olarak Kanser Riski 14

İKİNCİ BÖLÜM
Kanser Yapıcılar, Deneysel İncelemeler 35
Kanser Yapıcı Etkenler 35
Molekül Biyolojisi 37
Hayvan Deneyleri 48
Normal ve Kanserli Hücre 50
Kanserin Oluşumunun Moleküler Mekanizmaları ve Onkojenler 53

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM
İnsanda Görülen Kanserlerin Tarihi 66
Kanserin Doğuşu 66
İnsandaki Kanserin Evrimi 70

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM
Tarama ve Tanı 78
Tıbbi Görüntüleme 79
Endoskopi 82
Biyopsi ve Hücresel (Sitoloji) İnceleme 83
Fransa'da Sık Görülen Kanser Türlerinin İlk Belirtileri 84
Sonuç 97

BEŞİNCİ BÖLÜM
Tedavi 99
Cerrahi Müdahale 100
Radyoterapi (Röntgen Işınlarıyla Tedavi) 102
Kanserde İlaç Tedavisi (Kemoterapi) 109
İlik Nakli 115
Hormon Tedavisi 119
Tümör Belirteçleri 120
Ağrıyla Mücadele 122

ALTINCI BÖLÜM
Korunma, Ekonomik ve Sosyal Durum 123
Korunma 123
Kalıtımın Rolü 127
Ekonomik Bakış 128
Psikolojik Bakış 129

Bibliyografya 133

GİRİŞ

Bugün Fransızlar'ın kaygı duydukları konular arasında kanser, diğer hastalıklardan, hatta büyük ekonomik, politik veya mali sorunlardan önce gelmektedir. Bunun iki nedeni vardır:

1) Kanser Fransa'da kalp hastalıklarından sonraki ikinci ölüm nedenidir. Kalp hastalıklarına göre daha genç bir nüfusu etkilediği düşünüldüğünde, kaybolan yaşam süresi açısından gerçekte kanserin ilk sırada olduğu görülmektedir.

2) İnsan ölümden korkar, ölümlü olduğunu bilir ve unutmak ister. İnsan daima ölümsüzlüğü düşler ve aynı zamanda da korkusunun sembolü haline dönüşen bir hastalıkta kaygularını yoğunlaştırır. Ortaçağ'dan beri önce cüzzam, veba; daha sonra cinsel ilişkiyle bulaşan hastalıklar, verem ve nihayet kanser birbirini izledi. Bugün de bu sonuncusu, her birimizi tehdit eden uğursuzluğu simgelemektedir.

Kanserin bir efsane haline gelmesinin ona karşı mücadele eden insanların işini kolaylaştıracağı düşünülebilir. Ama gerçek tam tersidir, çünkü kaygı hiçbir zaman iyi bir danışman olmamıştır. Yılanın karşısında donup kalan bir hayvan gibi, memelerinde bir sertlik hisseden birçok kadın, şüphelerinin gerçek olduğunun ortaya çıkacağı korkusuyla, vakit kaybetmeden doktora başvurmaktan kaçınır.

Bu kitabın amacı, bu efsaneye karşı bu hastalık-

la ilgili bilgilerimizi, hastalığın nedenlerini, tanı ve tedavi yöntemlerini anlatarak mücadele etmektir. Karmaşık olguların herkes tarafından anlaşılabilir hale gelebilmesi için doğasını bozma ihtimalinden kaçınmaya çalıştım. Bazı bölümler, özellikle ikinci ve üçüncü bölümler, bu nedenle okuyucunun sürekli dikkatini gerektirecektir. Bu hastalığı anlayabilmek için yapılan araştırmanın insanın en heyecanlı maceralarından biri olduğunu ve yeni, olağanüstü ilerlemelerin bu hastalığa karşı kazanılacak başarının boyutlarını da aşan yeni ufuklar açtığını kavramasıyla, okurun konuyu anlamak için gösterdiği çabanın karşılanacağını umarım.

Şayet okuyucu, kanserin de diğer hastalıklar gibi iyileştirilebilir, büyük oranda önlenebilir bir hastalık olduğunu, kısaca onun karşısında güçsüz olmadığımızı anlayabilirse, bu kitaptan beklediğim amaca ulaşmış olacağım.

BİRİNCİ BÖLÜM
KANSERİN EPİDEMİOLOJİSİ

Epidemioloji, yani toplum sağlığının istatistiki araştırması kanserin tanınabilmesinin en iyi yollarından birisidir. İnsan üzerinde deney yapılmaz ama çeşitli kanser türlerinin farklı yaşama biçimi gösteren toplumlardaki sıklığı incelenerek bu türlere neden olan faktörler saptanabilmiştir.

Başlangıç olarak, "kanser" riskinin diğer hastalıklara göre durumunu ele alalım.

Tarihte Hastalıklar

Tarih öncesinden 17. yüzyıla kadar ortalama yaşam süresi 25 yıl civarındaydı. Ancak 18.'yüzyıla doğru artmaya başlayan ortalama yaşam süresi, 1775'de Fransa'da 20 iken, 1830'da 36'ya, 1860'da 41'e, 1900'de 48'e, 1940'da 62, 1970'de 70 ve 1980'de 77'ye çıktı. Buna paralel olarak çocuk ölümü oranı (0-1 yaş arası) da yüzde 40'tan 1900 yılında yüzde 15'e ve bugün yüzde 1'in altına düştü.

Çağlar boyunca bazı hastalıklar kaybolurken, başkaları ortaya çıktı. 15. yüzyılın ortasına kadar hiç bilinmeyen frengi, Amerika'yı fethe çıkan İspanyol serüvencilerin geri dönüşleriyle birlikte Avrupa'ya yayıldı ve İtalya'dan dönen ordular aracılığıyla Fransa'ya ulaştı. 19. yüzyılda frengi ve verem Batılı hastalıkbiliminin en çok ilgilendiği konu ol-

du. Son derece bulaşıcı bir hastalığın böylesine önem kazanması, sosyal davranışlarımızın bir kısmının nedenidir.

Gerçekten de, nasıl tekniğin evrimi hastalığın evrimine açıklık getiriyorsa, hastalıkların hikayesi de büyük ölçüde tutum ve davranışların evrimini açıklar. Özellikle 20. yüzyılın başından itibaren, sağlık bilgisindeki gelişmelerle birlikte, hastalıklar da süratli bir değişim gösterdi. Tablo 1'de de görüldüğü gibi yüzyılın başlarında ölüm nedenlerinin başında gelen verem, bugün bütün diğer bulaşıcı hastalıklar gibi pratikte önemini yitirdi; ama buna karşılık kalp hastalıkları ve özellikle kanser önemli ölçüde arttı.

Tablo 1
(INSEE*'nin raporlarına göre)

Ölüm nedeni	*1909*		*1927*		*1976*	
Verem	84.918	(112)	71.117	(105)	2.754	(5)
Tifo ve paratifo	3.857	(5)	1.971	(3)	41	(0)
Difteri	3.502	(5)	2.028	(3)	3	(0)
Grip, bronkopnömoni, pnömoni, akut bronşit	67.105	(89)	38.698	(57)	14.670	(27)
Kanser ve kötü huylu tümörler	30.645	(41)	38.508	(57)	110.962	(201)
İntihar	8.743	(12)	7.907	(12)	8.301	(15)
Kazalar	18.563	(25)	19.861	(29)	37.396	(68)
Siroz	7.473	(10)	5.147	(8)	17.155	(31)
TOPLAM	755.442		675.540		553.354	

Parantez içindeki rakamlar yıllık toplam ölüm sayısına göre binde oranını vermektedir.

Bugün Fransa'daki Ölüm Nedenleri - Diğer Avrupa ülkelerinde olduğu gibi Fransa'da ilk beş ölüm nedeni şunlardır: Kalp hastalıkları, tümörler

* INSEE: Fransa Istatistik Kurumu (Ç.N.)

(ur), kazalar, solunum yolları hastalıkları ve sindirim yolları hastalıkları (Tablo 2). Tümörlerin yol açtığı ölüm oranı bu ülkelerin hemen hepsinde aynıdır. Kalp hastalıklarından ölüm Fransa'da daha az olmasına karşın kazaların neden olduğu ölüm sayısı daha fazladır. Bu konuda alkolün çok önemli bir rol oynadığı açıktır (trafik kazalarının üçte biri, iş kazalarının önemli bir kısmı alkolle ilişkilidir). Ayrıca, Fransa'da kadın ve erkek ortalama yaşam süreleri arasındaki farkın daha fazla olması da, alkol ve tütünün sağlık üzerindeki etkilerinin bir göstergesidir (Tablo 2).

Tablo 2
(Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 1978)

	Fransa	Batı İngiltere	Almanya	İsveç	ABD
Kadın ile erkek ortalama yaşam süreleri arasındaki fark (yıl olarak)	7,9	6,2	6,5	5,4	7,7
İlk beş ölüm nedeni (%)					
- Kalp hastalıkları	31,1	50,8	47,2	54,1	51,5
- Tümörler	23	22	22,7	22,5	20,6
- Kazalar	8,8	3,5	6,6	6,9	8,2
- Solunum yol. hast.	6,7	14,3	5,8	5,5	5,8
- Sindirim yol. hast.	6,1	2,5	5,5	3,6	3,6

Ölüm nedenleri yaşa göre değişkenlik gösterir. 25 yaşına kadar kazalar birinci sırayı alırken, 25-45 yaşları arasında ikinci sıraya düşer. Kanser, çocuklarda ikinci ölüm nedenidir. 25-65 yaşları arasında temel ölüm nedeni olan kanser, 65 yaşının üzerindeki insanlarda yerini, her iki ölümden birinin nedeni olan kalp hastalıklarına bırakır.

Bununla birlikte, şayet ölüm sayısını değil de kaybedilen yaşanabilecek yıl sayısını ele alırsak, kanser, daha çok yaşlıların ölümüne neden olan

kalp hastalıklarının önünde ve gençlerin ölüm nedenlerinden birincisi olan kazalarla neredeyse başa baş gelir.

Fransa'daki aşırı ölüm oranının üç temel nedeni şunlardır:

- Tütün: Yılda ortalama 60 bin ölümle başta gelir, özellikle üst solunum ve sindirim yolu ve akciğer kanseri, kronik bronşit ve kalp hastalıklarına neden olur.
- Alkol: Yılda ortalama 50 bin ölüm.
- Yılda ortalama 12 bin ölümle trafik kazaları üçüncü sırayı alır. Bu rakamın üç bini motorsiklet kazalarına bağlıdır.

İstatistikî Yöntem ve Risk Nedenleri

Bir hastalığın görülme sıklığının irdelenmesi sadece birinci aşamadır. Hastalığın nedenlerini ortaya çıkarmak için ayrıca bir anket yapmak gerekir.

Geleceğe yönelik anketlerde, başlangıçtaki risk nedenlerine sahip (örneğin günde içilen sigara sayısı veya kan basıncı) çok sayıda sağlıklı insan yıllarca izlenir. Bu anketlerin maliyeti yüksektir çünkü çok sayıda kişinin yıllarca izlenmesini gerektirmektedir. Bu nedenle sıklıkla, birisi araştırılan hastalığı taşıyan (ör. akciğer kanseri) diğeri aynı yaş ve cinste sağlıklı kişilerden oluşan iki grubun karşılaştırıldığı "geriye dönük" anketlere başvurulur. Geçmişleri sorgulanarak (örneğin tütün kullanma miktarı) bu iki grup arasındaki fark ortaya çıkarılabilir. Üst solunum ve sindirim yolu kanseri tütün kullananlarda sigara içmeyenlere göre 11 kez daha fazla görülüyor. Aynı şekilde akciğer kanserine, sigara içmeyenlere göre 20 kez daha çok rastlanıyor.

Tablo 3, bir Fransız erkeğinin, alkol ve tütün kullanmasına bağlı olarak yemek borusu kanserin-

den ölme riskini göstermektedir. Alkol ve tütün birbirlerinden bağımsız olarak bu riski arttırır. Şayet her ikisi birden varsa, etkilerinin toplamı oranında risk artar.

Tablo 3
Yemek borusu kanseri.
Günlük tütün ve alkol kullanımına bağlı olarak risk (gr/gün)
(Tyns ve ark. göre, 1978)

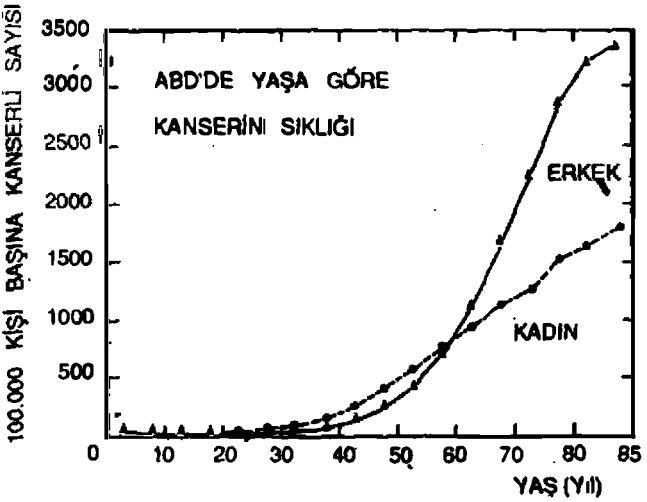
		Alkol		
		0-40	*41-80*	*81 ve üstü*
Tütün	0-9	1,0	7,3	18,0
	10-19	3,4	8,4	19,9
	20 ve üstü	5,1	12,3	44,4

Bununla beraber, gözlenen hastalık ile risk nedenleri arasındaki karşılıklı bağlantı, basit bir neden-sonuç ilişkisinin var olduğunu göstermez. Örneğin akciğer kanseri sigara içenler arasında daha yaygın olmasına karşın bu, tütünün kanserin nedeni olduğunun ileri sürülmesi için yeterli değildir. Gerçekten de, sigara içenle içmeyenler birçok farklı özellikler gösterirler ve bu özelliklerden bir diğeri kanser nedeni olabilir. Bu nedenle bu iki grubu birbirinden ayıran bütün farklılıklar üzerinde, tütünün gerçekten diğer nedenlerden bağımsız olarak bir risk nedeni olduğunu kanıtlayabilmek için çalışmalar gerçekleştirildi. Bütün bu çalışmalar büyük gelişmeler kaydettiyse de bunların sonuçları mutlak doğrular olarak kabul edilemez, çünkü bir nedeninin unutulmuş olma olasılığı her zaman vardır. Demek ki elde edilen bu sonuçlar başka yöntemlerle, özellikle hayvanlar üzerinde yapılan deneylerle kanıtlanmak zorundadır. Tütün açısından bakıldığında, sigara dumanında kanser yapıcı mad-

delerin bulunmasının yanı sıra, sigarayı bırakan tiryakiler arasında akciğer kanserine yakalanma olasılığının, bırakmayanlara göre azalması da tütün üzerine yapılan tartışmaları bitirmiştir.

Yaşa Bağlı Olarak Kanser Riski

Kansere yakalanma olasılığı (yılda saptanan kanserli sayısı) yaşla birlikte artar. Örneğin kolon* kanserine yakalanma olasılığı 20 yaşındaki bir kişiye göre 80 yaşında 1000 kez daha fazladır. Bu fark olağanüstüdür. Şekil 1'de görüldüğü gibi bu artış düzenlidir, tahlikeli bir yaş yoktur, her yeni yaş riski arttırır.



Şekil 1 - ABD'de, kadın ve erkeklerde, yaşa göre 100.000 kişi başına düşen kanserli sayısı. Her iki cinste de 25 yaşın altında düşük olan kanser sıklığı daha sonra hızla artmaktadır. Bununla birlikte eğri, kadın ve erkekde farklılıklar gösterir. Gerçekten de, kadınlarda sık görülen meme kanserinin sıklığı, menapozdan sonra nisbeten sabit kalmaktadır.

* Kolon: Kalınbağırsak. (Ç.N.)

Bu gözlemin iki sonucu vardır:

1) Kanser oluşma mekanizması açısından bu, kanserin ortaya çıkışının yılları gerektiren ve birbirini izleyen bir dizi gelişmenin sonucu olduğunu doğrulamıştır. Görüleceği gibi bu olgu deney sonuçlarıyla da uyumludur.

Kanser oluşumunun aşamalarını rakamlarla ifade edebilir miyiz? Şayet bir hücre içindeki tek bir olay [örneğin mütasyon (=değişim)] yeterli olsaydı, bu olay yaşamın her hangi bir anında ortaya çıkabileceğinden (her hücresel bölünme anı) riskin yaşla orantılı olarak artması ve örneğin 20 yaşına göre 80 yaşında 4 misli olması gerekirdi. Şayet birbiri ardına gelen iki olay (iki bölünme) gerekli olsaydı, kanserin ortaya çıkma olasılığı yaşın karesi gibi artarak 20 yaşına göre 80 yaşında 16 kat fazla olması gerekirdi. Gerçekte, çoğalma çok daha fazladır ve gözlenen eğri, kolon kanserinin ortaya çıkması için bir hücre içinde birbirini izleyen 6 dizi olayın (bölünmenin) oluşması gerektiğini gösterir. bu olayların sayısı kanser türlerine göre değişse de her zaman ikinin çok üzerindedir.

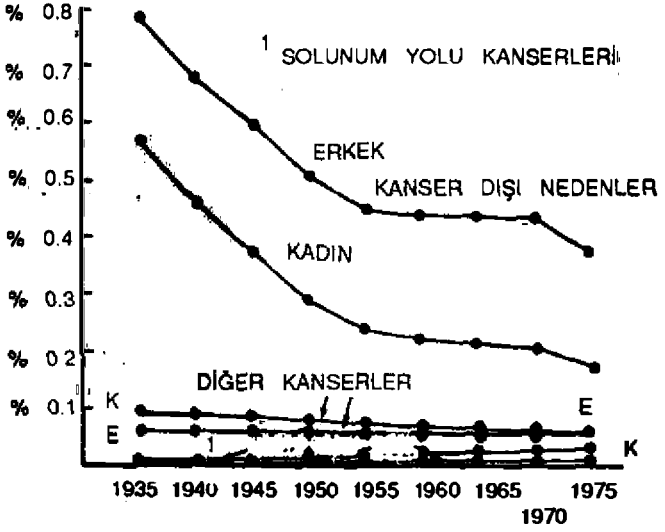
2) Bu veriler, toplumun yaş ortalamasının kanserin genel sıklığı üzerinde önemli bir etkisi olacağını göstermektedir. Her türlü coğrafi veya tarihsel karşılaştırma, ancak her yaş dilimi için yüzdeler dikkate alınırsa yapılabilir. Bu da aynı yaş gruplarındaki sıklığın karşılaştırılması demektir.

Tarihi Veriler - Şekil 2, ABD'deki kanser ve kanser dışı hastalıklardan ölüm oranının 1935'den başlayarak gelişimini göstermektedir (belirli bir yaş örnek alınarak). Burada iki olgu çarpıcıdır:

- Kansere bağlı olmayan nedenlerden ölüm riski bu dönemde sürekli azalmaktadır.

- Belli yaş grubundaki insanlarda, solunum yolları dışında görülen kanserlerin sıklığı erkeklerde sa-

bit kalırken, kadınlarda hafif bir azalma gösterir. Buna karşılık solunum yolu kanserleri erkeklerde sürekli bir şekilde artarken kadınlarda bu artış azdır.



Şekil 2 - ABD'de 1935-75 arasında kanserden ve kanser dışı nedenlerden ölüm oranının evrimi.

Ayrıca, belli yaş grubunda, kanserden ölme olasılığı 1935'den, hatta 20. yüzyıl başına kadar uzanan bazı istatistiklere dayanarak, daha uzun bir süreden beri pek fazla değişmemiştir. Tablo 1'de görülen kanserden ölümlerin sayısındaki artış ile, şekil 2'de görülen, belli yaş grubunda yer alan insanlar arasındaki kanserden ölüm sayısının sabit kalması arasındaki tutarsızlık, ortalama yaşama süresinin sürekli artmasıyla açıklanır.

Gerçekten de, iskeletler üzerinde yapılan araştırmalar, tarih öncesinden 18. yüzyıla kadar geçen sü-

re boyunca, insanların ancak yüzde 15'inden azının 60 yaşına ulaşabildiğini gösterir. Bu oran 1850'de yüzde 30'a ulaşmışken, bugün yüzde 80'dir. Oysa tanı konulan kanserlilerin yarısı 65 yaşın üzerindedir.

ABD'de 1940'lardan, Avrupa'da 1950'lerden beri, bol miktarda yeni kimyasal ürünlerin, böcek öldürücülerin, bitki yok edicilerin, gıda maddelerinde kullanılan katkı maddelerinin kullanıma girmesine ve çevre kirliliğine karşın, kanserin görülme sıklığının değişmemesi çok çarpıcıdır. Çevremizin bu kimyasal maddelerle kuşatılmasına karşın, kanserin görülme sıklığında gözle görülür bir artış olmamıştır. Oysa, bir grubun kanser yapıcı bir etkenle karşılaşması ile kanserin ilk ortaya çıkışı arasındaki süre 20 yıl civarındadır. İlk ortaya çıkışlarından beri yüzde 3 binlik bir artış gözlenen kimyasal ürünlerin belirgin bir etkisi olsaydı şimdilerde kanserde net bir artış görülmesi gerekirdi.

Coğrafi Veriler - Sanayileşmenin ve yaşam tarzının kanserin görülme sıklığı üzerindeki etkilerini analiz etmek için kullanılan bir başka yöntem ise coğrafi karşılaştırmadır. Sanayileşmiş, yüksek yaşam seviyesine ulaşmış ülkelerdeki (Batı Avrupa, İskandinav ülkeleri, ABD) kanserli sayısı ile Üçüncü Dünya ülkelerindeki ve Cenevre gibi sanayinin bulunmadığı şehirlerdeki kanserli sayısının karşılaştırılmasıdır. Sonuçlar, kanserin genel olarak görülme sıklığının -aynı yaş grupları ele alındığında- ne sanayileşme derecesine ne de yaşam seviyesine bağlı olmadığını, ülkelere göre çok az değiştiğini göstermiştir.

Buna karşılık kanserin genel görülme sıklığının karşılaştırılması yerine, yerleşim alanları incelendiğinde, önemli farklılaşmalarla karşılaşırız. Meme kanseri Batı Avrupa'da ve ABD'de çok daha sık gö-

rülürken, Üçüncü Dünya ülkelerinde ve Japonya'da göreceli olarak azdır. Tersine rahim boynu kanserinin görülme sıklığı, yaşam düzeyi yüksek ülkelerde düzenli olarak azalırken, Üçüncü Dünya ülkelerinde çok yüksektir. Buna karşılık Batılı ülkelerde rahim bedeni kanseri son on yıl boyunca artmıştır.

Burkitt hastalığı gibi bazı kanserler dünyanın bazı bölgelerinde daha yaygındır. Bu kanser tipi Afrika'nın ekvator kuşağında daha sık görülür. Kanserin, bu coğrafi dağılımının nedenlerini anlamaya başlıyoruz. Bu kanser türü, bir virüsle ilişkilidir (Epstein-Barr virüsü). Çok basit olan ve birçok sağlıklı bünyede bulunan bu virüsle ilk karşılaşma yaşının önemli olduğu düşünülmektedir. Bu bölgede anneler, bebeklerini ağızlarında çiğneyerek lokma haline getirdikleri yiyeceklerle beslerler. Şayet anne virüs taşıyıcısıysa, bebeğin güçsüz olduğu, özellikle sıtmadan zayıf düştüğü bir anda virüs bebeğe bulaşır.

Kanserin bir bölgeden diğerine farklılıklar göstermesinin başka örnekleri de vardır. Aynı şekilde yemek borusu kanseri "yemek borusu kanseri kuşağı" olarak adlandırılan ve Hazar Denizi'nden başlayıp Türkistan yaylalarından geçip Çin'e uzanan ve Kuzey Çin'de son bulan bölgede çok yaygındır. Bu bölgede, bu kanserin görülme sıklığı dünyanın diğer bölgelerine göre yüz kez daha fazladır ve 100 kilometrelik mesafeler içinde bu kanser türünün çok yaygın olduğu bir köyden normal ölçülerde bulunduğu bir köye ulaşabilirsiniz. Görülme sıklığının bu kadar yüksek olmasını şu anda dengesiz beslenmeye, özellikle A ve C vitaminlerinin eksikliğine bağlıyoruz.

Primer karaciğer kanseri* özellikle Siyah Afrika

* Primer kanser: İlk kanser odağı. (Ç.N.)

ve Güneydoğu Asya'da görülüyor. Bunun temelinde iki neden yatmaktadır. Bir yanda kötü koşullarda saklanılan yer fıstıkları bir cins küfle (Aspergillus Niger) lekelenir. Bu küfler bilinen en aktif kanser yapıcı maddelerden biri olan aflatoksini salgılar. Bu yüzden kısa süre önce yerfıstıklarının en iyi koşullarda nasıl saklanacağını Afrikalı köylülere öğreten bir kampanya başlatıldı. Diğer yandan hepatit B, kanserleşmede çok önemli bir rol oynamaktadır; Özellikle de hepatit B'nin bulaşması yeni doğan çocuklarda ortaya çıkmışsa. Bu iki mekanizma birbirini dışlamaz, tersine hayvanlarda yapılan deneyler bu iki etkenin işbirliği içinde olduğunu göstermiştir.

İdrar torbası kanseri Mısır'da ve Afrika nehirleri boyunca çok sık görülür. Bu durumun köylülerin sulama kanallarında çıplak ayakla çalışması sonucu vücuda giren ve idrar torbasına yerleşen parazitlerin (bilharziose paraziti) varlığıyla yakından ilgili olduğu sanılıyor.

Avrupa'daki ağız bölgesi, yutak ve gırtlak kanserlerinin yüzde 90'ının nedeni tütün ya da alkoldür. Hindistan'da *betel** bitkisi benzer bir role sahiptir ve bu bölgedeki kanserlerin yüzde 95'inin nedeni olduğu sanılmaktadır.

Kanserin görülme sıklığının coğrafi dağılıma göre karşılaştırılmasının sonuçlarından birisi, çevrenin ve bireysel alışkanlıkların kanserlerin yüzde 80'e yakın bölümünde etken olduğunun saptanmasıdır. Tablo 4 bunu açıkça göstermektedir. Yemek borusu kanserinin görülme sıklığı İran'da Nijerya'ya göre 300 kez daha fazladır. Penis kanseri Uganda'da İsrail'e göre yine 300 kez, mide kanseri Japonya'da Uganda'ya göre 25 kez daha fazladır.

* Betel: Hindistan'da yetişen bir tür tırmanıcı biber ağacı. (Ç.N.)

Fransa'da ise yemek borusu kanseri bölgeden bölgeye önemli değişiklikler gösterir. Bu değişim etnik nedenlere bağlı değildir. Çünkü gözlemler aynı azınlık grubu üyeleri arasında yaşama tarzları dikkate alınarak yapılmıştır. Örneğin Polonyalılar Polonya veya ABD'de yaşıyor olmalarına, siyahlar veya Japonlar Afrika'da, Japonya'da veya ABD'de yaşıyor olmalarına göre gözlenmişlerdir.

TABLO 4
(Doll ve Peto'nun verilerine göre, 1981)

Kanserin vücutta bulunduğu yer	*Sık rastlandığı bölge*	*Cinsiyet*	*75 yaşındaki toplam sıklık (%)*	*En yüksek ve en düşük sıklığın ilişkisi*	*Az rastlandığı bölge*
Cilt	Avustralya	E	20	200	Hind., Bombay
Yemek borusu	İran, kuzey doğu	E	20	300	Nijerya
Akciğer ve bronş	İngiltere	E	11	35	Nijerya
Mide	Japonya	E	11	25	Uganda
Rahim boynu	Kolombiya	K	10	15	İsrail, Yahudiler
Prostat	ABD, siyahlar	E	9	40	Japonya
Karaciğer	Mozambik	E	8	100	İngiltere
Meme	Kanada, İng. Kolombiyası	K	7	7	İsrail, Yahudi olm.
Kolon	ABD, Connecticut	E	3	10	Nijerya
Rahim içi	ABD, Kaliforniya	K	3	30	Japonya
Ağız bölgesi	Hind., Bombay	E	2	25	Danimarka
Rektum	Danimarka	E	2	20	Nijerya
İdrar torbası	ABD; Connecticut	E	2	6	Japonya
Yumurtalık	Danimarka	K	2	6	Japonya
Yutağın üst kısmı	Singapur, Çinliler	E	2	40	İngiltere
Pankreas	Yeni Zel., Maori	E	2	8	Hindistan
Gırtlak	Brez., Sao Paulo	E	2	10	Japonya
Yutak	Hind., Bombay	E	2	20	Danimarka
Penis	Uganda	E	1	300	İsrail, Yahudiler

Her kanser türü için yaşam tarzının etkisi gözlemlenirken, farklı ülkelerde saptanan görülme sıklıkları arasındaki farklar çok az ise, gözlenen kan-

serin dış etkenlerden bağımsız olduğu kabul edilmiştir. Görülme sıklıkları arasındaki fark ülkelere göre çok değişiyorsa, bir ülkede çok seyrekken diğerinde çok sıksa, ikincisinde çevrenin önemli bir etken olduğu kabul edilir. Bütün bu karşılaştırmalı gözlemler kanser hastalıklarının yüzde 80'inin bütün ülkelerde yaşama tarzına bağlı olduğunu göstermiştir.

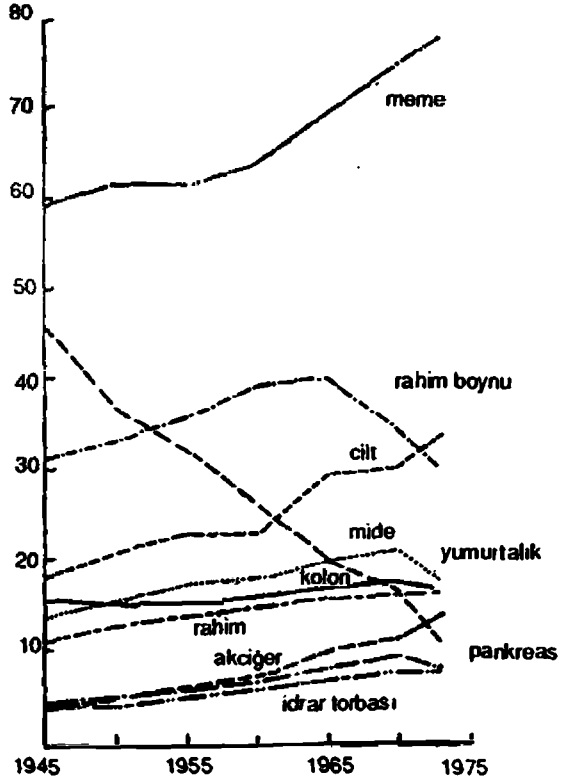
Yaşam tarzlarının oynadığı rol göçmenler arasında, örneğin Japonya'da doğmuş ve sonra ABD'ye göçmüş Japonlar, İsrail'e göçmüş Yahudiler arasında yapılan araştırmalarla da doğrulanmıştır. Farklı kanser türlerinin göçmenler veya onların çocukları arasındaki görülme sıklığı giderek geldikleri ülkedeki orandan uzaklaşarak, yaşamakta oldukları ülkenin oranına yaklaşmaktadır. Bazı kanseri türleri için bu evrim, birkaç on yıl içinde kendini gösterirken, bazı türlerde iki veya üç neslin geçmesi gerekmektedir. Bu da beslenmenin rolünü göstermektedir, çünkü beslenme alışkanlıkları çok yavaş değişmektedir.

Sanayileşme seviyesinin aşağı yukarı aynı olduğu Japonya ve ABD'de saptanan kanser türleri aynı değildir. Mide ve yemek borusu kanseri Japonya'da daha sık iken, ABD'de meme kanseri daha sık görülür. Bu iki ülke arasındaki en büyük farklılık, beslenme alışkanlıkları arasındadır.

Kanserin Görülme Sıklığının Evrimi - Batılı ülkelerde kanserin genel görülme sıklığı son 50 yılda değişmeden kalmıştır ama bazı kanser türlerinde önemli değişimler vardır.

1945'den beri kadınlarda (şekil 3) meme kanserinin görülme sıklığında önemli bir artış gözlenirken, rahim boynu kanseri, kadın cinsel organı temizlik bilgisinin yaygınlaşması ve dölyolundan (vajina) yapılan hücre incelemesi (frotti) sayesinde son 10 yıl-

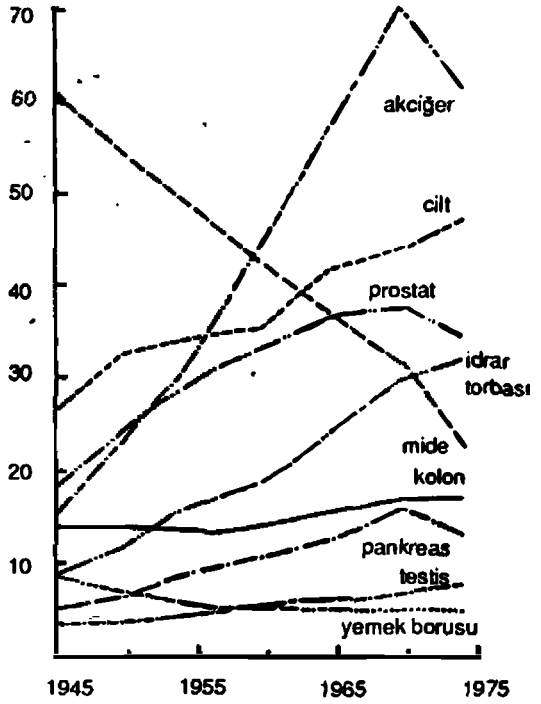
da süratle azalmıştır. Son zamanlarda küçük yaşta cinsel ilişkiye başlama ve çok eşlilik nedeniyle bir artma eğilimi göstermiştir. Bu kanser tipi üçüncü dünya ülkelerinde kadın kanserleri arasında birinci sırayı almaktadır.



Şekil 3 - Danimarka'da yeni saptanan kanserli sayısının evrimi (kadınlarda, aynı yaş grubuna göre).

Çarpıcı gelişmelerden biri de mide kanserinin süratle azalmasıdır (şekil 3 ve 4); Bütün Batılı ülkelerde görülen bu gerileme beslenmeye bağlıdır. Bu

konuda birçok hipotez vardır, özellikle tuzlanmış ve tütsülenmiş balık ve et tüketimindeki düşüş, sütlü gıdalar ve meyva-sebze tüketimindeki artış bunun bir nedeni olarak görülmektedir.



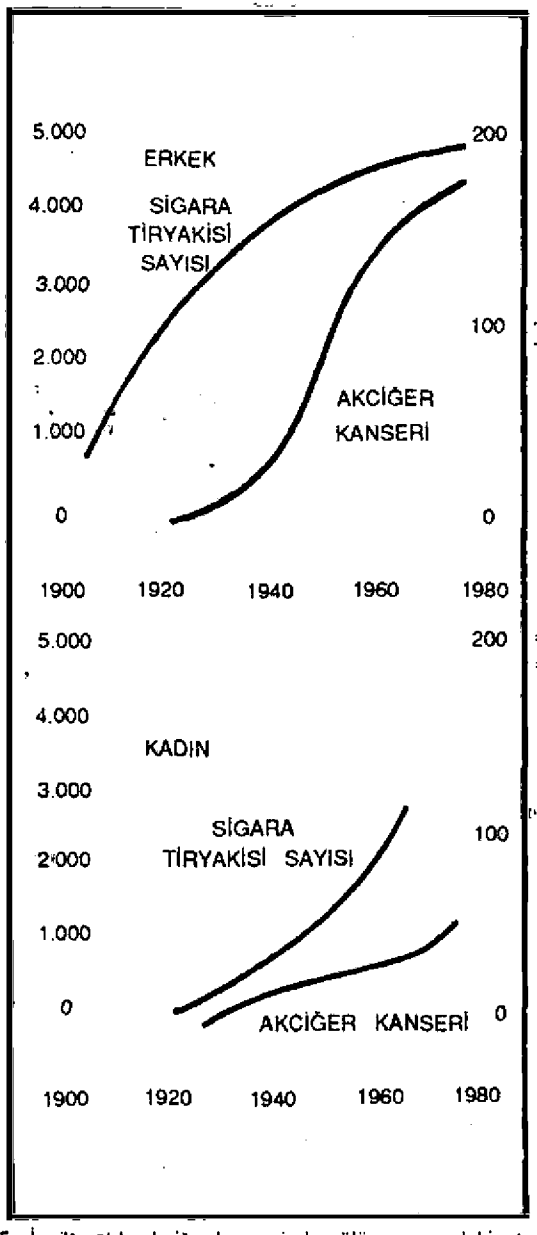
Şekil 4 - Danimarka'da yeni saptanan kanserli sayısının evrimi (erkeklerde, aynı yaş grubuna göre).

Ayrıca konservelerde oksitlenmeyi önleyici katkı maddelerinin kullanılması ve bakterilerin üremesini engelleyen buzdolabı kullanımının yaygınlaşması bu düşüşte aynı oranda etkili olmuştur. Gerçekten de bakterilerin oluşturduğu enfeksiyon, nitratların nitrite dönüşmesini kolaylaştırır veya bu nitritler midede aminler ile etkileşime girerek bir kan-

serleştirici olan nitroamine dönüşebilirler. Taze ürünlere dayalı zengin bir beslenme oksitlenmeyi önleyici etkisi olan C vitaminini içerdiğinden nitritlerin oluşumunu azaltır.

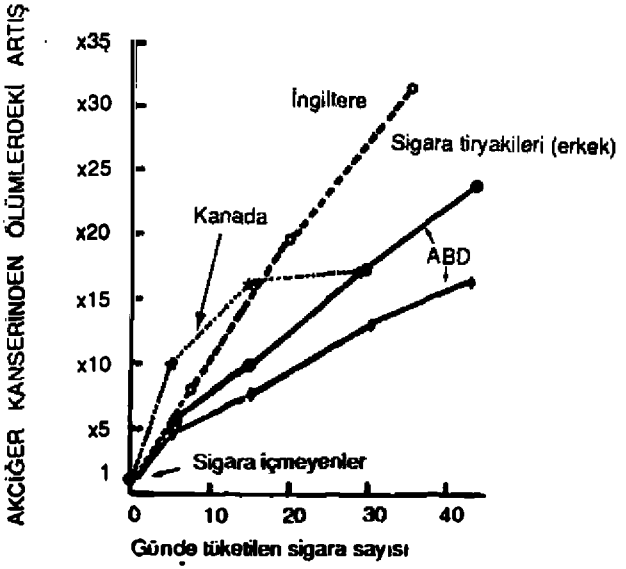
Tütün ve Alkol - Son elli yılda, bütün ülkelerde akciğer kanserlerinde bir artış saptanmıştır. 1920'lerde ender görülen bu kanser türü, 1950'den beri sanayileşmiş ülkelerde, erkekler arasında en öldürücü kanser haline gelmiştir. (şekil 4) Bu ani patlamanın nedenleri iki İngiliz epidemioloji uzmanı tarafından araştırılmıştır. Doll ve Hill adındaki bu iki uzman, akciğer kanserli 600 hasta ile, aynı yaş ve cinsten başka bir nedenle hastahanede yatan 600 hastayı karşılaştırdılar. Bu iki grubu sadece bir tek etken birbirinden ayırıyordu: tütün alışkanlığı. Akciğer kanseri olan hastaların yüzde 96'sı sigara tiryakisi veya eski tiryaki iken bu oran diğer grupta yüzde 80'e düşüyordu. Ayrıca ortalama içilen sigara sayısı kanserli hastalarda daha fazlaydı. Bu farklılıklardan kalkarak Doll ve Hill sigaranın oynadığı olumsuz etkiyi ortaya çıkardılar. Doll ve Hill'in hipotezi önceleri büyük bir kuşkuyla karşılandı. Bu kadar alışılmış ve uzun yıllardan beri kullanılan tütünün bu derecede zararlı olduğunu kabul etmek zordu. Gerçekten de Avrupa'da 18. yüzyıldan beri sigara içiliyordu ama nüfusun sadece çok küçük bir kısmının sigara içtiği unutuluyordu. Fransa'da sigara tüketimi 1900'da yılda 2 milyar sigara iken 1975'de bu rakam 90 milyara yükselmiştir. Sigara tüketimindeki bu artış, akciğer kanserinin evrimini de açıklar (şekil 5).

Geleceğe yönelik çalışmalar tütünün rolünü kesin olarak saptadı. Sağlıklı 3 milyon örneğin alışkanlıkları, özellikle günde içtikleri sigara miktarı saptandı ve bu örnekler yıllarca izlendi. Akciğer kanserinin görülme sıklığının günde içilen sigara



Şekil 5 - İngiltere'de akciğer kanserinden ölüm oranındaki artış ile sigara tüketimi arasındaki ilişki.

sayısıyla orantılı olduğu ve bunun 5 sigarayı geçmesinin kanserin görülme sıklığını arttırdığı gözlendi (şekil 6). Bu sayı yılda bin sigaraya, başka bir deyişle kanserle sonuçlanana kadar yaklaşık yirmi yıllık sürede onbinlerce sigaraya karşılık gelir.



Şekil 6 - Akciğer kanserinin görülme sıklığı ile günde içilen sigara sayısı arasındaki ilişki.

Sigara tiryakilerinde, tütünün dumanıyla temas eden bütün organlarda, ağız, gırtlak, yutak, yemek borusunun üst kısmı, soluk borusu, bronş ve hatta tütünün meydana getirdiği artık maddeler işeme yoluyla dışarı atıldığı için sidik torbasında kanserin görülme sıklığı artar. İngiltere'de yapılan bir anket, tütüne bağlı nedenlerden oluşan ölümcül sidik torbası kanserinin ölüm oranının 1945-1970 arasında erkeklerde yüzde 50'den yüzde 85'e, kadınlarda

yüzde 4'den 27'ye yükseldiğini göstermiştir.

Uzun süre tütünün kadınlarda, erkeklere göre daha az tehlikeli olduğuna inanıldığı. Gerçekte kadınlarda akciğer kanserinin daha az görülmesi, onların daha kısa süreden beri ve daha az sigara içmelerine bağlıdır. ABD'de akciğer kanserinin görülme sıklığı erkek ve kadınlarda eşit düzeye gelmiştir, hatta kadınlardaki akciğer kanserinin oranı meme kanserini geçmiştir.

1981'de Japonya'da (Hiroyama) yapılan bir anket sigara tiryakisi erkeklerle evli sigara içmeyen kadınlarda, sigara içmeyen erkeklerle evli kadınlara göre iki misli akciğer kanserine rastlanmıştır. Bu olgu başka anketlerce de doğrulanmıştır. "Pasif" içicilerin, yani çevresindeki sigara tiryakilerinin dumanını içine çeken kişilerin içmeyenlere göre daha çok bronşite yakalandığı bilinen bir şeydir.

Doğal olarak, atmosferin kirliliğinin sigaraya kıyasla etkisinin ne olduğu sorulabilir. Çok sınırlı bir etkisi vardır. Şehirde yaşayan ve sigara içmeyen insanlar arasında akciğer kanserinin görülme sıklığı çok düşüktür, bu oran kırsal alanda yaşayan ve sigara içmeyenlerin kansere yakalanma oranına eşittir. Sigara tiryakileri arasında ise eşit miktarda sigara içen akciğer kanserine yakalanma oranı şehirde biraz fazladır ama bu fark önemsizdir.

Fransa'da D.Schwartz ve ekibi tarafından başlatılan başka anketler alkolün ağız, üst solunum sindirim yolu ve yemek borusu kanserlerindeki etkisini ortaya çıkarmıştır. Bu kanserlerin görülme sıklığı alkol tüketimiyle orantılıdır (Tablo 3). Alkol tüketiminin önemli miktarda olduğu Brötanya ve Normandiya'da kanserlilerin sayısı dikkati çekecek kadar yüksektir. Tütünün ve alkolün birlikte kullanımı halinde, her birinin etkisi diğerinin üzerine eklenir. Özellikle alkolün etkisi tütünün etkisiyle iç

içe girdiğinde, günde yarım litre şaraptan fazlası kanserin görülme sıklığını arttırır.

ABD'de dinsel nedenlerle tütün ve alkol kullanımının yasaklandığı iki Protestan mezhebi, Normonlar ve Adventistler arasında kanserin görülme sıklığı aynı yaş ve cinsiyetteki Amerikalılara göre yarı yarıya azalmıştır (Tablo 5). Bu azalma özellikle solunum ve sindirim yolları, yemek borusu, idrar torbası kanserlerinde önemli orandadır. Bu gözlem, alkol ve tütünün sadece şu veya bu organda kanserin yerleşmesini kolaylaştırdığı kanserli kişilerin kanser olmaya elverişli bünyeye sahip olduğu ve sonunda birine yakalanacağı hakkındaki tartışmayı ortadan kaldırmaktadır. ABD'de erkeklerde görülen kanserlerin yüzde 43'ünün ve kadınlarda görülenlerin ise yüzde 15'inin nedeninin tütün olduğu sanılmaktadır.

Fransa'da sigara tüketimi (15 yaşından büyükler arasında) 1970 ile sigaraya karşı kampanyanın başlatıldığı 1975 arasında yüzde 9 arttı. 1975'den beri ise tüketim artmıyor. Buna karşılık sigara içme eğilimi yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. 25 yaşın üzerindeki erkekler arasında tütün kullanımında net bir düşüş; sigara içenlerin oranında yüzde 60'dan yüzde 40'a iniş gözleniyor. Yetişkin kadınlarda ise daha az bir düşüş var (yüzde 31'den yüzde 26'ya). Ayrıca sigara tiryakileri arasında daha az nikotin ve katran içen sigaraları kullanma çabası da görülüyor. Ama buna karşılık yeniyetmeler arasında sigara alışkanlığının yaygınlaşması gibi kaygılandırıcı bir gelişme de yaşanıyor. Üstüne üstlük sigaraya başlama yaşı, hem kız hem de erkek çocuklarında giderek düşüyor. Yeniyetmeler arasında sigara halen cinsler arasında eşitlik ve özgürlük sembolü olarak algılanıyor. Demek ki açılan kampanyanın bir yanıyla başarısızlığı söz konusu. Ama bu başarı-

sızlığın tersine çevrilmesi olanaksız değildir. Çünkü bazı ülkeler, gençlerde görülen bu eğilimi, uzun süren eğitim çabalarıyla ve sigara fiyatlarının hissedilir bir şekilde arttırılmasıyla geriye çevirmeyi başarmışlardır, çünkü gençlerde yüksek fiyat caydırıcı bir rol oynamaktadır.

Tablo 5
Adventistler arasında kanserin görecell sıklığı (aynı yaş grupları) Phillips'e göre, 1975.

Solunum yolları	0,10
Yemek borusu	0,34
İdrar torbası	0,28
Sindirim yolu	0,60
Böbrek	0,98
Sinir sistemi	1
Lenf bezleri	1
TOPLAM	0,5

Beslenmeye Bağlı Nedenler - Ülkeler arasında farklı kanser türlerinin görülme sıklıklarının karşılaştırılması, kanserlerin yüzde 25-30'unun beslenmeye bağlı olduğunu göstermektedir. Çeşitli ülkelerde hayvansal yağların (veya etin) ortalama tüketimi ile bazı kanserlerin özellikle kolon, meme ve prostat kanserlerinin görülme sıklıkları arasında bir bağlantı vardır. Japonya'da yaşayan Japonlar arasında meme kanseri az sayıda görülür ama ABD'de yaşayanlar arasında bu oran, şayet yetişkin yaşlarda göçmüşlerse yine az, ama genç yaşlarda göçmüşlerse, Amerika ve Japon oranlarının arasında seyreder. Bu da genç yaşlarda süte dayalı ürünlerle beslenmenin rolüne dikkati çekmektedir. Bu sistemin nasıl çalıştığı üzerine ancak varsayımlarda bulunulabilmektedir.

Bağırsak florasının*, özellikle et ağırlıklı beslenen insanlardaki bağırsak boşalımının -bu insanlarda dışkı miktarı azdır- yavaşlamasına bağlı olarak değişmesi, bakterilerin safra kesesi asitleri ve kollestrol ürünleri üzerindeki etkileri sonucu kanser yapıcıların oluşması ve hayvansal kökenli bazı yağların hipofiz** üzerindeki uyarıcı etkisi sonucu hormonal dengenin bozulması gibi.

Sonuç olarak beslenme, değişik mekanizmalarla kanser oluşumunda etkili olur. Çocukta ve yeniyetmede, onun gelişimini, boynunu, ilk adet görme yaşını ve sağlık bezlerinin dengesini etkiler. Beslenme, ya aflatoksin gibi güçlü kanser yapıcıların veya organik maddelerin yanması sırasında (özellikle ızgarada pişirme sırasında) oluşan bazı maddelerin, ya da aminler ve nitritler gibi kanser yapıcıların olası öncülerinin organizmaya girmesine neden olabilir. Ayrıca, besin maddelerindeki lif sayısının yetersizliği (lifler safra asitinin yoğunluğunu azaltır ve geçişi hızlandırır), hormonların, enzim*** ve guatr yapıcı maddelerin varlığı, içme suyunda nitrat oranının yüksekliği kanser nedenleri arasında sayılabilir.

Dengeli beslenme, örneğin doymuş ve doymamış yağların oranı, özellikle etlerin ve hayvansal yağların pişirme biçimi, besin maddelerinin taze olup olmadıkları ve bakteri veya mantar taşıyıp taşımadıklarının kanserde önemli rol oynadığı zannediliyor. Bunun tersine, taze meyva ve sebzeler koruyucu bir role sahipler. VI. Kısım'da bu konuya daha geniş değinecegiz.

* Bağırsak florası: İnce bağırsakta doğal olarak bulunan ve emilimi sağlamak amacıyla parçalanmayı sağlayan organizmalar. (Ç.N.)

** Hipofiz: Beyindeki hormonal salgı merkezi. (Ç.N.)

*** Enzim: Vücuda giren maddelerin değişiminde katalizör etkisi yapan madde. (Ç.N.)

Meslek Kanserleri - Bu kanser türü bütün kanserler arasında yüzde 2-4 arasında yer tutar ama özellikle iki nedenle çok önemlidir. Birincisi bazı mesleklerin belirgin bir şekilde kansere yol açıyor olması artık pek kabul edilmemektedir. İkincisi, işçiler normal nüfusa göre bin kez daha fazla miktarda kimyasal ürünle karşı karşıyadırlar; bunların sürekli gözlenmesi, bir ürünün kanser yapıcı (düşük düzeyde bile olsa) özelliğinin olup olmadığının saptanmasını sağlar. Şayet işçiler arasında herhangi bir etki saptanamazsa, bu ürünlerin genel olarak zararsız olduğuna karar verilir.

Meslek kanserleri Claude Bernard'ın "her şey zehirlidir, hiçbir şey zehirli değildir, her şey alınan doza bağlıdır" özdeyişine bağlıdır. Gerçekten de, alınan korunma önlemlerinin olumlu etkisiyle risk olasılığının en düşük düzeye indirilmesi sonucu, kanserin görülme sıklığının genel nüfusta görülen orana inmesi sağlanmıştır. Aynı şekilde kimya ve kauçuk sanayi işçilerinde sık görülen idrar torbası kanserine bugün çok ender rastlanılmaktadır. Uranyum işçileri arasında görülen akciğer kanseri de Batılı ülkelerde, nüfusun genelinde görülen orana düşürülmüştür. İki dünya savaşı arasında, radyasyonun tehlikelerinin ve korunma yöntemlerinin iyi bilinmediği bir dönemde, kan kanseri röntgen uzmanları arasında diğer doktorlara oranla on kat fazla idi. 1950'den beri radyasyondan korunma yöntemlerinin daha iyi uygulanması sayesinde röntgen uzmanları ile diğer doktorlar arasında kan kanserine yakalanma açısından hiçbir fark kalmamıştır. Buna karşılık sürekli tahta tozlarının içinde kalan marangozlarda yüz kanserine sık rastlanmaktadır. Bu kansere neden olan kanser yapıcılar halen saptanamamıştır. Ağır metal tozlarının üst solunum ve sindirim yolları kanserlerine yol açtığı ileri sürül-

müştür.

Amyantın kanser yapıcı özelliği yakınlarda keşfedildi. Akciğer ve akciğer zarı kanserleri amyantın kullanıldığı işyerlerindeki işçiler arasında bir artış göstermiştir. Bu artışın, işçilerin amyantla karşı karşıya olma süresine ve amyantla temas etme oranına bağlı olduğu izlenimi edinilmiştir. Çünkü amyantla daha az karşı karşıya kalan işçilerle halk arasında hiçbir artış görülmemiştir.

Ayrıca kanser yapıcı birçok etkenin biraraya gelmesi önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin akciğer kanseri aynı zamanda sigara tiryakisi olan amyant işçileri arasında kanserin görülme sıklığı 100 binde 600 iken, sigara kullanmayan işçilerde sadece 58'dir. Amyantta çalışmayan işçiler arasında bu oran sigara içinlerde 222, içmeyenlerde 11'dir.

Son olarak karaciğer anjiyosarkomuna* neden olan vinile-klorürün (polyvyinil değil) kanser yapıcı etkisi keşfedildi. Bu kanser türü son derece ender görülmesine karşın, vinvil-klorürle fazla ilişkisi olan işçiler arasında hissedilir derecede yaygındır. Yine de bu risk çok düşüktür, aşağı yukarı günde üç sigara içmenin riskiyle eşit düzeydedir.

Kanserin nedeninin araştırılması sıklıkla basite alınır. Genellikle birçok etken devrededir ve etkileri kafa karıştırır. Bu nedenle, meslek kanserlerinde kanser yapıcı etkenin saptanması için çok iyi yönlendirilmiş araştırmalara gerek vardır.

İlaçların Neden Olduğu Kanserler - Birçok ilaç, kanserin görülme sıklığını arttırabilir. Böyle bir etki rahim kanserinde görülmüştür. Rahim kanserinin görülme sıklığı 1960-75 arasında Kaliforniya'da 25-30 yaşları arasındaki kadınlarda çok az

* Anjiyosarkom: Kan damarlarının duvarlarında oluşan bir cins kanser. (Ç.N.)

değişirken ve düşük düzeydeyken, sosyal ve ekonomik olarak yüksek yaşam seviyesine sahip 50-73 yaş arasındaki kadınlarda üç katına çıkmıştır (yılda 10 bin kişide 6 iken 20'ye). Bu olgunun temel nedeninin, genel olarak menapoz sırasında ve sonrasında kullanılan östrojen hormonu olduğu ortaya çıkmıştır - östrojen tüketimi özellikle sosyo-ekonomik seviyesi yüksek çevrelerde yaygındır.

Sentetik bir östrojen olan di-ethil stilbestrol 1950-60 yılları arasında zor geçen hamileliklerde düşük olasılığına karşı kullanılıyordu. Ne yazık ki daha sonraları bu tedavinin çocuk için risk taşıdığı anlaşıldı: Şayet bir kız çocuğu ise cinsel organ anormalliği ve vajina kanseri olabilirdi. Risk çok düşük olsada bu tedavi yöntemi terkedildi.

Toplam olarak kanserlerin yaklaşık yüzde 80'inin yaşam koşullarına bağlı olduğunu gördük. Bu etkenler belirlenebilir mi?

İnsan tarafından yaratılan, doğada yer alan ve insanın kaçınamayacağı dış etkenler kanserlerin yaklaşık yüzde 5'inin nedenidir. Bu dış etkenlerin neden olduğu kanserlerden, meslek kanserleri toplam kanser sayısı içinde yüzde 3 oranında yer tutar. Tütün dışında hava kirliliğinin neden olduğu kanserler yüzde 1'den azken besin maddelerinin neden oldukları ise daha da azdır.

Geriye kalan yüzde 75 nasıl paylaşılmaktadır? Aşağı yukarı yüzde 35'i alkol ve tütüne bağlıdır (kadın ve erkekleri birliktę ele alırsak) yüzde 10'u oluşturan cilt kanserlerinin çoğunluğunun nedeni güneş ışınlarıdır; Bunların büyük çoğunluğu tedavi edilebilir. Sadece melanom (cilde rengini veren madeleri üreten hücrelerden kaynaklanan kanser tipi, benlerin nedeni bu hücrelerdir) kaygı vericidir. Bu kanser türü sıklıkla hızla yayılır ve ancak hastaların yarısı iyileştirilebilir. Bu kanser tipinin süratle

yaygınlaşmasının nedeninin güneş banyosu modası ve açık tenli kişilerin yoğun güneş ışınma maruz kalması olduğu zannedilmektedir. Aynı şekilde yapay bir şekilde bronzlaşmak için kullanılan ultraviole lambaları da, en derine inan ultra-viole ışınlarını emen filtreler kullanılmadığı ve bu filtrelerin düzenli bir şekilde çalışıp çalışmadığı sürekli denetlenmediği sürece tehlikelidir.

Doll ve Peto'ya (1980) göre kanserlerin yüzde birinin kökeninde tıbbi nedenler vardır (yüzde 0,5 röntgen ışınları, yüzde 0;5 östrojen). Doğal ışınlanma, kanserlerin yüzde 1'ine, cinsel etkenler (hamilelik, çocuk aldırma, cinsel ilişki vb.) aşağı yukarı yüzde 5'ine neden olmaktadır. Geriye kalan en az yüzde 25'de de beslenme alışkanlıklarına bağlıdır (Tablo 6).

Tablo 6
Farklı etkenlere bağlı olan kanserlerden ölüm oranları (Fransa'da) (R.Doll ve R.Peto'nun verilerinden uyarlanmıştır)

Etkenler veya etken grupları	*Kanserden ölüm yüzdesi*	
	Ortalama	*Uç değerler*
Tütün	30	25 - 40
Alkol	10	10 - 15
Beslenme rejimi	35	10 - 70
Besin katkı maddeleri	< 1	-5 → 2
Cinsel alışkanlıklar ve üreme	5	1 - 13
Meslek kanserleri	4	2 - 8
Çevre kirliliği	2	<1 - 5
Sanayi ürünleri	< 1	<1 - 2
Tıbbi nedenlere bağlı kanserler	1	0,5- 3
İthaplar	10?	1 - ?

İKİNCİ BÖLÜM
KANSER YAPICILAR, DENEYSEL İNCELEMELER

Farklı kanser türlerinin görülme sıklığı yaşam koşullarına bağlıdır ama, deneysel araştırmalar, sorumlu kanser yapıcılarını belirlememize ve etki biçimlerini anlamamıza yardımcı oldu. Son yıllarda bu konuda olağanüstü bir gelişme kaydedildi. Bu kısımdaki bazı paragrafların bilimle doğrudan ilişkisi olmayan okur tarafından izlenmesi zor olacaktır. Dileyen okur bu paragrafları atlayabilir.

I. Kanser Yapıcı Etkenler

Kanserin oluşumunda dış etkenlerin rolü ilk kez İngiliz doktor Pott tarafından 1775'de ortaya çıkarıldı. Pott genç baca temizleyicilerinin çok sık testis (erbezi torbası) kanserine yakalandıklarını ve buna, baca temizliği sırasında üzerlerine bulaşan isin neden olduğunu gözlemledi. Ama iki Japon araştırmacı Yamagiwa ve Ichikawa'nın bir tavşanın kulağına sürekli kömür katranı sürerek kanserin oluşturulabileceğini göstermesi için aradan 140 yıl geçmesi gerekti. 1924-32 arasında Kennaway ve grubu, iki ton is özü üzerindeki çalışmaları sonucunda, bilinen ilk kanser yapıcı molekül olan 1,2-5,6 dibenzantracenli belirlemeyi başardı. Bu maddenin 1 mg'ı kanserin oluşması için yeterliydi. Diğer hidrokarbonlar üzerinde yapılan sistemli çalışmalar,

bunların 60'ının fare derisi üzerinde kanser yapıcı etkisinin olduğunu ortaya koydu.

O günden beri yapılan araştırmalar, yüzlerce ürünün bir veya birçok hayvan türünde kanser oluşmasına neden olabileceğini ortaya çıkardı. Bunların birçoğuna o kadar çok alışılmıştır ki, çevre dışına atılmaları hemen hemen olanaksızdır. Ayrıca hayvanlarda kanser yapan birçok madde (sakarin ve isoniasit gibi) insanda aynı etkiyi göstermemektedir. Bu olgu bu maddelerin organizmada uğradıkları değişimle açıklanır.

Kanser yapıcı olmayan bir ürün, organizmada sorunlu enzim sistemi varsa kanser yapıcı haline dönüşebilir. Bu şekilde, Pasifik adalarının bazılarında temel bir besin maddesi olan sikas* cevizinde bulunan sikas sadece sindirim sisteminde bazı bakteriler varsa kanser yapıcı maddeye dönüşebilir. Bunun tersine, çok sayıda kanser yapıcı madde organizma içinde etkisiz ürünler haline dönüşebilir. Bu da aynı kimyasal molekülün etkilerinin örnek alınan hayvana göre değişmesini açıklamaktadır.

Fiziksel ajanların iyonlaştırıcı veya ultra-viole ışınlarının hücre üzerindeki etkilerinin hemen hemen bütün hayvanlarda aynı olmasına karşın, gerek kanserin görülme sıklığında gerekse oluştuğu bölgelerde, bir hayvandan diğerine büyük farklılıklar gözlenmektedir. Fareler üzerinde yapılan deneylerde, kanserin görülme sıklığının ve iyonlaştırıcı ışınların kanserleştirici etkisinin ırklara göre değiştiği saptanmıştır. Bu da kanserin oluşumunda genetik etkenlerin rolünü gösterir. Işınlanmadan sonra tümörlerin görülme sıklığı, hormonal durum, yaş, cinsiyet, kronik bakteri iltihabının olup olmaması vb. gibi etkenler tarafından belirlenir. Oysa

* Sikas: Tropikal bölgelerde yetişen palmiyeye benzer bir ağaç. (Ç.N.)

her koşulda fiziksel etken aynı hücre bozukluğuna neden olur. Demek ki, potansiyel olarak kanserli hücrelerin, kanserin doğumuna neden olup olmaması başka etkenlere bağlıdır.

Hayvanlarda gözlemlenen olumlu veya olumsuz sonuçların, insan için de geçerli olduğunu kabul etmeden önce çok ihtiyatlı davranmak gerekmektedir. Deneyler ve epidemiolojik veriler birbirini tamamlamalıdır. Bugün 30'a yakın kimyasal ürünün veya fiziksel etkenin insanda kanser yapıcı etkisinin olduğunu söyleyebiliriz (Tablo 7).

Ayrıca, insan hiçbir zaman kanserleştirici tek bir etkenle değil, potansiyel olarak kanserleştirici etkisi olan çok sayıda fiziksel veya kimyasal etkenle yüz yüzedir. İnsanda oluşan kanserlerin büyük çoğunluğunun *birçok etkenin birden fazla* veya tek bir etkenin tekrar tekrar devreye girmesiyle oluştuğu düşünülebilir.

Kimyasal veya fiziksel bütün kanser yapıcı etkenlerin ortak bir özelliği vardır: DNA moleküllerini bozarlar. Bu bozulma kanserleşmede anahtar rolü görür. Buradan bakıldığında molekül biyolojisine değinmek gerekecektir.

II- Molekül Biyolojisi

Bakteriden insana kadar bütün canlı hücrelerde DNA molekülleri genetik bilgilerin depolarıdır. Bu moleküller bir hücrenin bir çevrede yaşamasını, o çevreye karşı davranışlar geliştirmesini ve uygun anda çoğalmak için kendini ortama uyarlamasını sağlar. Bir hücreye her an çok sayıda bilgi-mesaj gelir. *Genom* diye adlandırdığımız *DNA moleküllerinin* tümü aynen bir bilgisayar gibi bu mesajları alır ve bu mesajlara göre yanıtlar hazırlar. Bu moleküller boyunca, genler seviyesinde, hücrenin ge-

reksinim duyduğu anda şu veya bu proteinin sentezine olanak verecek bilgiler yüklenmiştir.

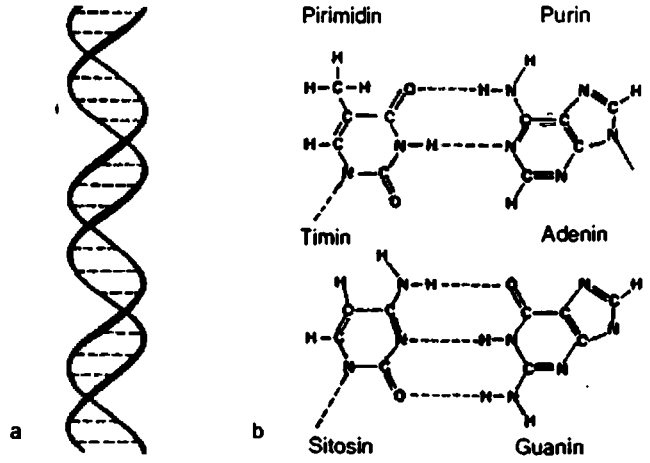
Hücrelerin temel yapıtaşı olan proteinler, kesin bir sıra ile bir zincirin halkaları gibi birbirine eklenmiş yüzlerce amino asitten* oluşmuş moleküllerdir. Sadece 20 çeşit amino asit vardır (20 çeşit halkanın birbirine eklenmesiyle oluşmuş zincir gibi). Her protein, hücre içinde kesin bir işleve sahiptir. Amino asitlerin sırasını değiştirmek veya bir amino asiti bir diğeriyle değiştirmek, bu moleküllerin şeklini değiştirmek için yeterlidir. Oysa şekil ve etki arasında sıkı bir ilişki vardır. Proteinin bileşimindeki çok küçük bir değişiklik, onun özelliklerini köklü bir şekilde bozabilir. Örneğin kandaki alyuvar hastalıklarının bazıları hemoglobini** oluşturan 200 amino asit içinden bir tanesinin bir diğeriyle yer değiştirmesine bağlıdır.

Proteinlerin sentezi DNA moleküllerinin kontrolü altındadır. Bu mekanizmanın incelenmesiyle 1950'li yıllarda molekül biyolojisinin temeli atıldı. Bir DNA molekülü birbiri etrafında sarmal bir şekilde dolanmış 2 liften oluşur, bu ekseni etrafında bükülmüş bir ip merdivene benzetilebilir. Nükleotidler her lifin üzerine (merdiven dikmeleri) ard arda dizilmişlerdir. Bu nükleotidlerin bileşenlerinden biri bir bazdır (Purin veya Primidin). Her iki dikme üzerinde aynı seviyede bulunan 2 baz, merdivenin bir nevi basamaklarını oluşturur. Ama bu sadece bu bazların birbirini tamamlayıcı olduğu durumda söz konusudur. 4 baz vardır (Adenin, Timin, Guanin, Sitosin). Lifteki bazların karşılıklı olarak birbirlerini tamamlayan şekilde yerleşmesi gereklidir: Bir lifte adenin varsa diğerinde timin, guanin varsa

* Amino asit: Bileşiminde NH ve COOH gruplarını içeren ve proteinlerin yapı taşlarını oluşturan asitler grubu. (Ç.N.)

** Hemoglobin: Kana renk veren madde. (Ç.N.)

sitosin olmalıdır. Bir lifteki bazların sırası böylelikle diğer lifteki sırayı belirlemektedir. (Şekil 7)



Şekil 7 - DNA molekülünün yapısı. Solda, birbiri etrafında sarmal bir şekilde dolanmış iki nükleotid lifi görülmektedir. Sağda ise birbiri karşısına yerleşmiş, iki bazdan oluşmuş (Purin veya Pirimidin) bir basamağın şeması görülüyor. Bir lifin üzerinde, Timin molekülü varsa, zorunlu olarak diğerinde Adenin molekülü yer alır. Aynı şekilde Sitosin'in karşısında da Guanin molekülü vardır. Bazların bir lif üzerine yerleşme sırası, sonuç olarak diğer lifteki baz sıralamasına bağlıdır.

Dört tip baz olduğuna göre dört tip de nükleotid vardır. Bunların bir lif boyunca sıralanışı hayati bir öneme sahiptir çünkü bilgiyi oluşturan bu sıralamadır. Her DNA lifinin bir bölütü bir geni temsil etmektedir. Ve her gen (bir insanın genomunda aşağı yukarı 50 bin gen bulunur) kendine özgü bir işleve sahiptir çünkü belirli bir proteinin sentezini sağlayan bilgiyle yüklenmiştir. Bunun nasıl çalıştığını görelim. Bu bölüt ribonükleik asit (RNA) denilen bir başka nükleik asitin sentezi için kalıp işlevini görür. Bu asit de (RNA) denilen bir başka nük-

leik asitin sentezi için kalıp işlevini görür. Bu asit de (RNA), DNA molekülündeki nükleotidlerin sırasına kesin olarak bağlı dizilen nükleotidlerden oluşmuştur (RNA molekülünün DNA molekülüne göre oluşmasına "tarnskripsion" -örnek alma- denir). RNA molekülünün uzunluğu ile DNA molekülünün geninin boyu birbirine eşittir. Haberci denilen bu RNA molekülü geçicidir, hücre çekirdeğini terkederek kendine özgü proteinin sentezini yönlendirmek için protoplazma* içine geçer. Protein molekülünün amino asitlerinin sıralanışı RNA molekülü boyunca yerleşen nükleotidler tarafından düzenlenir. Sonuç olarak proteinin oluşumu DNA molekülü nükleotidlerinin sıralanışı tarafından belirlenir.

DNA ve RNA molekülündeki nükleotidlerin ve buna bağlı olarak da proteinler içindeki amino asitlerin sırasını düzenleyen şifre çözümlenebilmiştir. İki nükleotidden oluşan bir diziyi ele alalım. Dört çeşit nükleotid olduğuna göre, iki nükleotidden 16 dizilim oluşabilir. Bu, 20 amino asiti kodlamak için yeterli değildir. Buna karşılık üç nükleotidden oluşan bir diziyi ele alırsak bu 64 şekilde olabilir. Bir başka deyişle üç nükleotid ile 64 farklı sözcük yazabiliriz. Bu 20 amino asiti şifrelemek için gerekli olandan daha fazlasına sahip olmamız demektir. Böylece, üç nükleotidden oluşan her dizi bir sözcük oluşturur, bu da amino asitlerden birine karşılık gelir. Bu sözcüklerin DNA içindeki sıralaması, protein molekülü içindeki amino asitlerin sıralamasını sağlar. Yani bu sıralama onun özelliğini belirler.

Bir DNA molekülü yüzbinlerce nükleotidden oluşur. Oysa bir proteini şifrelemek için birkaç bin nükleotid yeterlidir. Bir hücrede birkaç bin çeşit protein vardır. Yani DNA moleküllerinin tümü bü-

* Protoplazma: Hücrede var olan canlı varlıkların temel maddelerini oluşturan protein jeli. (Ç.N.)

tün proteinlerin sentezi için gerekli olan bilgiden çok daha fazlasını taşımaktadır.

Bu durum, çeşitli proteinlerin sentezini durdurmak veya başlatmak için, çok karmaşık bir düzenleme sisteminin gerekli olmasının bir sonucudur. Sentezi şifreleyen nükleotid dizilerinin yanı sıra bu sentezi denetleyen başka diziler de vardır. Şematik bir şekilde ele alacak olursak bu mekanizma şöyle işler: Bir hücredeki protein miktarı yeterliyse, bir sinyal (yani bir molekül) genoma doğru yükselir. Bu sinyal DNA molekülündeki düzenleyici bir gen tarafından alınır (durdurucu gen). Bunun sonucunda proteinin sentezine karar veren komşu genin çalışmasını durduran bir "durdurucu" oluşur. Tersi halinde ise, başka nükleotid dizileri bir haberci RNA'nın oluşumunun başlatılmasında harekete geçirici rol oynar.

DNA lifleri boyunca bilgileri şifreleyen genlerin yanı sıra "uyarıcı" ve "baskılayıcı" nükleotid dizileri de bulunur. Bunların hepsi birden, onlara özgü protein sentezinin düzenlenmesini sağlar, böylece proteinin hücre içindeki konsantrasyonunun en uygun seviyede tutulması sağlanır. Bu sistemin çalışması özellikle, düzenleyici genlere ve proteinin sentezini şifreleyen genlere bağlıdır. Bu şifreleyici genler hemen bitişiklerinde yer alan düzenleyici genler tarafından yayılan sinyallerin denetimi altındadır. Bunların birbirinden ayrılması sistemin çalışmasını altüst edebilir.

Bir hücrede bulunan gen sayısı, o hücrenin çalışması için gerekli olan gen sayısından çok daha fazladır, çünkü her hücrede, organizmanın farklı tip hücreleri için (bunlar aşağı yukarı 200 kadardır) gerekli bilgiler şifrelenmiştir. Döllenmiş hücrenin gelişimi (embriyogenez) sırasında yumurtanın başlangıç hücresinden başlayarak, hücreler belirlenmiş

bir programa uygun şekilde farklılaşırlar; yani hücre tipine göre çok farklı özellikler ve işlevlere sahip olurlar (adale, deri, kemik beyin hücreleri vb. gibi). Bütün hücreler, bu bilgilerin hemen hemen tümünü taşırlar ama sadece bunların bir kısmını, hücre tipinin temel işlevine denk düşen kısmını kullanırlar. Genomun tüm bölütleri, hücrelerin farklılaşması sırasında uykuya yatarlar ama yok olmazlar. Bazı genler sadece embriyonun gelişmesi sırasında faaldirler, bu süreçten sonra hareketsiz kalırlar.

Hücresel bölünmeden önce hücre bünyesindeki DNA moleküllerinin sayısı iki katına çıkar (çiftleme). Böylece oluşan her iki yeni hücrenin her biri aynı genetik bilgileri içerir. DNA molekülü sarmal bir şekilde birbirine dolanmış iki liften oluşmuştur. Çiftleme sırasında bu iki lif birbirinden ayrılır ve bunların her biri yeni bir lifin sentezi için kalıp işlevini görür. Böylece başlangıç molekülünün aynı, iki DNA molekülü elde edilir.

Mütasyon (Değişim) - DNA molekülünün bir lifi hasara uğrarsa, bu bozulma aynen yeni DNA molekülünde de oluşur ve sonuçta yavru hücreye aktarılır. Bu duruma mütasyon denir.

Mütasyon iki kaynaklı olabilir: Liflerin çiftlemesi sırasında bir hata olur. Bu tür hatalar son derece enderdir, yüz milyonda bir nükleotid. Ama genom içindeki nükleotid sayısının fazlalığı göz önüne alınırsa, denetleme mekanizmalarına rağmen her üç hücresel bölünmeden birinde mütasyon oluşur. İkinci neden DNA molekülünü hasara uğratabilecek fiziksel veya kimyasal bir maddenin etkisidir. Hasara uğramış DNA bölütünün onarımı sırasındaki hatalar normale göre çok daha sıktır ve bu hatalar tekrar tekrar üretilir.

Nükleotidlerin sıralanmasındaki hata, buna karşılık gelen proteinin amino asitlerinin şifrelenme-

sinde bir hataya neden olur. Bu da proteinde bulunması gereken bir amino asitin yerini başkasının alması demektir. Bu durum proteinin ve dolayısıyla da hücrenin özelliğini değiştirir. Normal bir hücrede bir gen iki örnek halinde bulunur (her kromozom çiftinin her bir kromozomu üzerinde). Şayet bu iki genden birisi değiştiyse, bu hakim (dominant) mütasyondur. Şayet her iki gen değişime uğradıysa veya normal gen yoksa, bu gizli (resesif) mütasyondur.

Kromozomlar ve Sapmalar (Aberasyon) - Bir DNA molekülü destek işlevi gören proteinlerle birlikte, hücresel bölünme sırasında mikroskopla görülebilen bir yapı olan kromozomu oluşturur. Bir insan hücresinde 23 çift kromozom bulunur. Bugün bunları birbirinden ayırt edebiliyoruz ve sapma (aberasyon) olarak adlandırılan şekil anomalilerini saptayabiliyoruz. Önemli bir bozulmaya karşılık gelen sapmaların çeşitli tipleri vardır: Kopma (kromozomun bir parçasının yok olması), yer değiştirme (kromozomun bir kısmının aynı kromozomun bir başka bölgesine geçmesi veya bir başka kromozom üzerine yerleşmesi), vb.

Uzun süre, mütasyon dışında, DNA moleküllerinin ve genomun sadece hücrenin yaşamı boyunca değil, nesiller boyunca da değişmez olduğuna inanıldı. Gerçekte ise, birçok olay bunlarda değişikliğe neden olabiliyor; bir yandan, hücresel DNA'lara hem viral DNA'nın hem de hücre içine giren DNA parçacıklarının girmesi, diğer yandan, molekül bölütlerinin DNA molekülünün bir bölgesinden bir başka bölgesine veya bir kromozomdan diğerine gitmesi bozulmaya neden olur. Bazı yeniden düzenlemeler programlanmıştır ama bunlar tesadüflere bağlı olarak çalışırlar (aynen kâğıt oyunlarında kağıtların belirli zamanlarda karıştırılması gibi) ve

bazı hücresel farklılaşmalarda rol oynarlar. Örneğin antikor* salgılamakla görevli hücreler içinde (B lenfositler) bu yeniden düzenleme mekanizması organizmanın birbirinden farklı hücrelere sahip olmasını sağlayarak onun farklı antijenlere** karşı harekete geçme kapasitesini arttırır.

Kanserin Oluşumu (Karsinogenez)

Tekrar kanser oluşumuna dönelim. Bütün kanser yapıcılar DNA molekülünün yapısını sürekli bir şekilde değiştirilebilir ve orada bozulmalara yol açabilir. Ultraviole ve X ışınlarının ve birçok kimyasal kanser yapıcının bu etkisi öteden beri biliniyor. Son yıllarda yapılan araştırmalar kimyasal kanser yapıcıların aslında mütajen*** olmadığını ama metabolizmaları**** sırasında organizmada mütajenlere dönüştüğünü göstermiştir. Bu dönüşüm ayrıca bazı kimyasal maddelerin neden özellikle bazı dokular üzerine etki yaptığını açıklar. Çünkü bu kimyasal maddeler, ancak bu dokular içinde mütajene dönüşürler.

Bütün kanser yapıcılar mütajen olsalar bile, bunun tersi doğru değildir. Kanser yapıcı olmayan mütajenler de vardır. Bir kanserin ortaya çıkışı bazı bozulmaların sonucudur ama tüm mütajenler bu bozulmalara neden olmamaktadır.

* Antikor: Vücuda giren yabancı cisimlere karşı salgılanan bağışıklık maddesi. (Ç.N.)

** Antijen: Vücuda giren yabancı maddelerin bileşiminde bulunan proteinler. Antijenler vücuda girdiğinde bunlara karşı antikorlar oluşur ve bunların arasındaki mücadele sırasında bağışıklık mekanizması gelişir. (Ç.N.)

*** Mütajen: Mütasyona (değişime) neden olan madde. (Ç.N.)

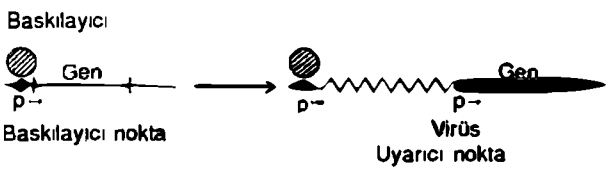
**** Metabolizma: Canlı maddelerde sürekli olarak oluşan kimyasal değişiklik. Organizma içine giren her türlü maddenin gösterdiği değişimlerin tümü. (Ç.N.)

Kanser Yapıcı Virüs - Virüslerden söz edildiği zaman gözümüzde canlanan ilk görüntü, bakterilerden daha küçük ve grip, çocuk felci gibi bulaşıcı hastalıklara neden olan mikro-organizmalardır. Bu hastalıklarda virüs organizma içine ve oradan da hücrelere girerek, bu hücreleri öldürüp süratle çoğalır. Ölü hücrelerden çıkan virüsler organizmanın diğer hücrelerine saldırır. Bu hücreler ise antikorlar üreterek virüsün ölümüne neden olurlar. İşte bu mekanizmadan yararlanılarak hastalıklara karşı, örneğin çocuk felcine karşı, aşılanarak korunulabilinir. Aşılama sırasında pasif virüs parçacıkları vücuda şırıngı edilir ve vücudun buna karşı antikorlar üretmesi sağlanır. Böylece organizma bu tip virüse karşı kendini savunabilecek duruma gelir.

Gerçekte bu şema, virüslerin bir kısmı için doğrudur. Bir hücrenin protoplazması içinde yaşayan ve çoğalan virüslerin yanı sıra farklı hedefi olan virüsler de vardır: Bunlar hücrenin çekirdeğine girerek, kendi DNA'larını hücrenin DNA'sı içine yerleştirirler. Bir virüsün içerdiği DNA miktarı memeli hücresindekine göre çok küçüktür. Virüsün küçük DNA lifi hücrenin DNA lifinin içine girer; şekil 8'de görüldüğü gibi viral DNA'nın iki ucu hücrenin DNA'sının üzerine yapışarak nükleotidlerin iki dizisini birbirine bağlar. Bu değişime uğramış DNA molekülü hücresel bölünme sırasındaki çiftleme ile kendine benzeyen yani viral DNA içeren bir molekülün doğuşuna neden olur.

Viral DNA'nın böylece yeni molekül içinde yer almasının iki sonucu vardır: 1) Virüs tarafından taşınan bilgiler (geni ve genleri tarafından) artık genomun bir parçası olmuştur. Özellikle viral genlerde şifrelenen proteinler bundan böyle hücre tarafından üretilecektir. 2) Hücresel genlerin normal sıralanımı değişime uğramıştır. Bu da, daha önce gör-

düğümüz gibi, genlerin denetleme ve düzenleme sistemlerinde değişikliklere yol açacaktır (şekil 8).



Şekil 8 - DNA virüsünün DNA molekülü içine yerleşmesi. Solda, bir gen ve bu genin solunda onun çalışmasını düzenleyen "baskılayıcı nokta" bulunur. Bir DNA virüsünün bu ikisi arasına, gen ile baskılayıcı nokta arasına girip yerleşmesi, geni, virüsü harekete geçiren noktanın etkisi altına sokar ve genin düzenini değiştirir.

Bazı virüsler proteinle çevrelenmiş DNA moleküllerinden değil, ribonükleik asit (RNA) moleküllerinden oluşmuştur. Bu virüslerin bazılarının kanserleştirici etkisi çok fazladır. Bunların DNA içermedikleri halde böylesine kanser yapıcı olmalarının nedeni oldukça ilginçtir ve incelenmeleri çok öğretici olmuştur.

Normal bir hücrede RNA kendisine karşılık gelen DNA bölütlerini örnek alarak sentezlenir. Daha sonra protoplazma içine göçen RNA, burada, bu DNA bölütü içinde şifrelenmiş olan proteinin sentezini sağlar.

RNA *"Retrovirüs"*leri, çoğalmak için kendilerine özgü bir yöntem kullanır: Virüs içinde bulunan bir enzim sayesinde (RNA transkriptaz) kendisine karşılık gelen DNA bölütünün sentezine neden olur (kalıptan çıkarılan örneğin, kalıbın yapımına örnek olması gibi). Bu şekilde üretilen DNA bölütü hücresel DNA içerisine yerleşir ve yeni virüsün kalbini oluşturacak olan viral DNA'ların üretilmesi için örnek işlevini görür. Viral siklus hücresel DNA içine yeni bir DNA bölütünün yerleşmesini gerektirir.

Bu RNA retrovirüslerinin özelliklerini taşıyan

genler omurgalıların hemen hemen tümünün genomuna yerleşmişlerdir ve her an virüsü üretmek için harekete geçebilirler. Maymunlarda genomun aşağı yukarı binde 1'ini oluştururlar. Bunlar gerçekten hareketli genetik elementlerdir, çünkü beraberlerinde hücresel genleri, genomun bir bölgesinden diğerine taşıyabilirler. Gerçekten de, haberci RNA'nın sentezi sırasında (transkripsiyon) bu retrovirüs tarafından taşınan geni değil, genoma komşu genleri de içine alabilir. Böylece yeni virüs, viral genler ve bu yeni virüsü bünyesine alırken genomun bir bölgesinden diğerine göçecek olan hücresel genlerden oluşacaktır. Normal bir hücresel gen bu şekilde genomun sakin bir bölgesinden uyarılmış bir bölgesine taşınırsa, o da bu göçten yana tavır alabilir.

Böylece virüsler diğer kanser yapıcı etkenler gibi hücrenin genomunu değiştirirler. Bu virüsler üzerine 15 yıldır yapılan araştırmalar çok öğretici olmuştur. Gerçekten de kimyasal veya fiziksel etkenler bir memelinin hücresinin genomunda bulunan 50 bin genden herhangi birisini bozabilirken, sadece birkaç genden oluşmuş virüs kolayca saptanabilir ve izlenebilir. Bu da, normal bir hücrenin kanserli hücre haline dönüşmesine neden olan değişimleri belirlememizi kolaylaştırmıştır.

Virüsler, insanlardaki kanserlerin en az yüzde 15'inde rol oynarlar HTLV (Human T-cell Leukemia Virüs) diye adlandırılan bir retrovirüs lösemilerin (kan kanseri) ve hematosarkomların bazı tiplerinde, en azından dünyanın bazı bölgelerinde (Japonya'nın güneyinde, Karayip Adaları'nda) önemli bir rol oynar. Hastaların kanlarında bu virüse karşı oluşmuş yüksek oranda antikorlara rastlanmış ve lösemi hücrelerinin içinde bu virüsün genomu bulunmuştur. Üstelik bu virüs, kültürde sağlıklı insandaki hematopoietik (kan) hücrelerini,

kanserli hücrelere dönüştürme yeteneğine de sahiptir. Buna benzer bir başka virüs de (HIV), bağışıklık mekanizmasının ortadan kaldırılmasından sorumludur (AIDS).

Diğer kanserlerde virüsler kanserleşmenin bazı aşamalarında devreye girerler. Burkit hastalığının oluşumunda Epstein Barr virüsünün varlığı zorunlu değildir, ama sıklıkla hastalığın oluşumunda yer alır. Aynı şekilde bu virüs bir başka kanserin, Güneydoğu Asya ve Kuzey Afrika'da çok yaygın olan yutağın üst kısmı kanserinin ortaya çıkışıyla yakından bağlantılıdır. Hepatit B virüsü ise Siyah Afrika'da primer karaciğer kanserinde rol oynar. Hepatit B virüsüne karşı şu anda sürdürülen aşı kampanyası, bu virüsün kökünün kazınmasının karaciğer kanseri sayısında bir düşüşe neden olup olmayacağını gösterecektir.

"Papillome" virüsü ise rahim boynu ve diğer erkek ve kadın dış cinsel organları kanserinde belirleyici bir rol oynar (gereklidir ama tek başına yeterli değildir). İltihaplı yaralar sıklıkla belli belirsizdir ve virüsler cinsel ilişki sırasında bulaşırlar. Ama virüsün bulaşması ile kanserin ortaya çıkması arasında onlarca yıl geçebilir; ayrıca bu virüsün neden olduğu lezyonların çok azı kansere dönüşür.

III- Hayvan Deneyleri

Bir kanserin doğuşu uzun bir gelişmenin sonucudur ve hücrede birçok değişimi gerektirir. Hayvanlarda en aşağı iki aşama saptanmıştır. Başlangıç aşaması genomun bir veya birden fazla değişim göstermesidir. *İlerleme aşaması* ise epeyce uzun bir süre sonra ortaya çıkabilir. Bu aşama ancak, başlangıç aşamasına girmiş hücrenin bulunduğu dokunun yeni bir etkenin etkisi altına girmesi ve bu yeni et-

kenin diğer etkilerinin yanı sıra, bu dokunun hücrelerinin bölünerek çoğalmasına neden olması halinde gerçekleşir.

Kömür katranında veya sigara dumanında bulunan dimetil benzatraseni (DMBA) örnek alalım. Bu maddenin cilt üzerine düzenli olarak aylarca sürülmesi kanserin oluşmasını uyarabilir. Buna karşın tek bir uygulama yetersizdir. Hem ağız yoluyla verir hem de cildi sürekli kaşıyarak uyarırsak, bu noktada kanser ortaya çıkar. Şayet sadece DMBA'nın ağız yoluyla verilmesi veya düzenli kaşıma ile sınırlı kalınırsa hiçbir şey olmaz. Ayrıca, DMBA'nın verilmesi ve kaşımanın başlangıcı arasındaki süre ne olursa olsun kanser oluşur. Bu durum, DMBA'nın bir hücrede "başlangıç"ı kışkırttığı ve bunun sürekli kaşımanın yol açtığı yoğun hücresel bölünme sırasında ortaya çıktığını gösterir.

Deneysel sistemlerin hemen hepsinde bu iki aşama görülür. Örneğin ışın almış farelerde, tekrar tekrar kan alarak hematopoietik hücrelerin çoğalmasını hızlandırdığımızda kan kanserinin görülme sıklığı artar. İnsanlarda yapılan gözlemler hücresel bölünmeyi arttıran iltihaplanma veya irritasyon gibi birçok etkenin kanserleşme olayını hızlandırdığını doğrulamaktadır.

Aynı kanser yapıcı etken iki rolü, "başlangıç" ve "ilerleme"yi üstlenebilir. Bunu DNA'yı bozarak (başlangıç) ve hücreleri öldürerek (DNA'daki hasar hücre hayatiyetiyle bağdaşmazsa), komşu hücreleri bu boşluğu doldurmak için çoğalmaya zorlayarak gerçekleştirir.

"Başlangıç" ile "ilerleme" ayrımları aslında yapaydır ama bu ayrım kanserleşme süreci boyunca bazı maddelerin nasıl bir etki yaptığını anlamamıza yardımcı olur. Bu maddeler ya teşvik ederek (uyarıcı) ya da gerekli aşamaları durdurarak (baskılayıcı)

işlev görürler. Baskılayıcıların arasında en ilginçleri A vitamininin bazı türevleri ve anti-enflamatuarlardır (iltihap önleyiciler).

Bazı uyarıcılar DNA seviyesinde etkiliyken, diğerleri hücre zarında etkili olurlar. Örneğin forbol esterleri, membranda hücresel bölünmeyi uyarıcı ajanların bağlanacağı alıcılara bağlanırlar. Hücresel bölünerek çoğalmanın "ilerleme" aşamasında oynadığı rol şaşırtıcı değildir çünkü her hücresel bölünme sırasında, DNA'nın çiftlemesi veya iki yavru hücre arasında DNA moleküllerinin paylaşılması anında hata olasılığı vardır.

"Başlangıç" ile tümörün gelişmeye başladığı zaman arasında bir dizi gelişmenin varlığı, bu aşamada müdahale etme olanağı verir.

IV- Normal ve Kanserli Hücre

1. Normal Doku - Sağlam bir hücrenin nasıl kanserin doğuşuna neden olduğunu incelemeden önce, normal bir dokunun ne olduğunu görelim. Bütün gelişmiş organizmalar çok sayıda hücrenin yan yana gelmesi sonucu oluşmuşlardır. Organizmanın yaşayabilmesi, biçimini ve işlevini sürdürebilmesi için doğan hücre sayısı ölen hücre sayısını tam olarak karşılamak zorundadır. İnsan organizması aşağı yukarı 60.000 milyar hücreden oluşmuştur. Her gün aşağı yukarı 200 milyar hücre ölür. Düzenleme mekanizmaları, ölen her hücrenin, aynı işlevi gören ve aynı oluşumda olan yeni hücrelerle değiştirilmesini sağlamak zorundadır. Kayıplar daha fazla olduğu zaman, örneğin bir yaralanmadan sonra, bölünerek çoğalmanın hızı bu kayıpları karşılayacak seviyeye çıkmak zorundadır.

Bu, ancak karmaşık düzenleme sistemleri tarafından sağlanabilir. Dokunun her hücresi her an,

var olduğunu bildiren bir mesaj göndermek zorundadır. Bu mesaj dokunun hücrelerinin çoğalmasını uyaran veya durduran maddeler salgılayan diğer hücreler tarafından toplanır. Bazı maddeler uzaktan etki yaparak dokuların yenilenmesi için müdahalede bulunur, diğerleri kısa mesafede etki yapar.

Normal bir hücre, davranışını belirleyen bir dizi molekülün (büyüme faktörleri, engelleyiciler) etkisi altındadır. Buna karşılık bu hücre de komşu hücrelerin geleceğini belirleyen moleküller salgılar. Hücre zarı bu sinyallerin alınmasında temel rolü oynar. Bu hücrelerin zarları düzeyinde var olan özel alıcıların üzerine bu moleküller yerleşebilir. Bu alıcıyı, ancak ona uygun anahtarla açabildiğimiz bir emniyet kilidine benzetebiliriz. Bu molekülün hücre zarına bağlanması, mesajın çekirdek DNA'sına aktarılmasını sağlayan bir seri kimyasal reaksiyona neden olur.

Ayrıca, küçük moleküllerin bir hücreden diğerine geçtiği hücreler arası bağlantılar vardır. Normal hücreler kendilerini çevreleyen hücreleri tanıma kapasitesine sahiptir ve onlarla ilişki içine girebilirler. Bu özellik, hücrelerin ait oldukları dokunun sınırlarına niçin saygı gösterdiğini açıklar. Örneğin adale hücreleri eklem kapsülüne girmezler. İki komşu doku arasında kesin bir sınır çizgisi vardır.

Bütün bu işlevlerin kökü hücrenin genomu içindedir. Çünkü hücresel faaliyetlerin tümü genom tarafından denetlenir. Özetlersek sinyaller genoma ulaşır ve mesajlar genomdan çıkar. Hücresel faaliyetlere müdahale eden tek olgu genom değildir ama denetleyen odur.

2. Kanserli Hücre - Normal hücre ile kanserli hücre arasında üç temel fark vardır:

A) Ölümsüzlük - Yani sınırsız çoğalma kapasitesi. Normal bir hücre, zorunlu olan besin maddeleri

ve büyüme etkenlerinin varlığında, tüp içinde (in vitro) çoğalabilir. Ama olası bölünme sayısı sınırlıdır ve bu sınıra ulaşıldığında yeni oluşan hücreler bölünme yeteneğini yitirir ve ölür. Ölüm programlanmıştır ve hücrenin özelliklerinin bir parçasıdır. Normal bir hücre gelişiminin birbirini izleyen aşamaları boyunca işlevsel özelliklerini kazanır (örneğin kan hücrelerinin imal ettiği kemik iliğinin ana hücresi alyuvarların oluşmasını sağlar). Her aşamada hücre, farklılaştıkça, çoğalma yeteneğinin bir kısmını kaybeder. Kanserleşmenin ilk aşamalarından biri, bölünme yeteneğinin kaybedilmesi işlevinin durdurulmasıdır. Buna ölümsüzleşme diyoruz.

B) Hücresel Bölünmenin Bağımsızlaşması - Sağlıklı hücre, daha önce de gördüğümüz gibi sadece emir aldığı zaman çoğalır. Uyarıcı veya baskılayıcı çok sayıda madde çoğalmasını denetler.

Kanserli hücre ise bu ilişkiye girme yeteneğini kaybeder. Bazen hücresel bölünmeyi durdurmak veya uyarınakla görevli moleküller hücre zarına bağlanamazlar veya az sayıda bağlanırlar ve biyokimyasal zincirler dış uyarı olmaksızın faaliyete geçebilir. Bir başka durumda ise hücre, kendi uyarıcı etkenlerini oluşturur. Anarşik bir hale gelen bu hücreler kendi ritmine göre çoğalır. Bu çoğalma hızı, sağlıklı dokunun kendini yenileme ritmine göre daha yavaştır. Ama sağlıklı dokunun hücrelerinin sayısı sabit kalırken, bu hücreler, durdurucuların emirlerine uymadıkları için, düzenli artar ve bir tümör oluştururlar. Tümörler iki tiptir: İyi huylu tümörler çok büyük hacimlere ulaşabilirler ama asla komşu dokuları istila etmezler ve kendi bölgelerinin sınırlarına saygı gösterirler. Guatr, rahimdeki bağ dokusu tümörü ve bağırsak poliplerini bunlara örnek olarak verebiliriz. Tersine, kötü huylu tümörler veya kanserler komşu dokulara yayılır.

C) Yayılma-Göç - Sağlıklı hücre komşu hücrelerle kendi geleceğini etkileyen ilişkiler kurar, onlarsız olamaz. Kanserli hücreler ise çoğalmak için aynı tipte hücreler arasında dolaşan mesajlara hiç ihtiyaç duymadığından, komşu dokuyu istila edebilir ve uzaklara giderek farklı dokuların içinde yayılabilir. Başka dokular içinde koloniler, (metastaz*) oluşturabilirler.

Dokuların laboratuvarda üretilmesi sırasında bu anormalliğin oluşumu gözlenebilir. Gerçekte normal hücreler veya ölümsüzleştirilmiş ama kanserli olmayan hücreler birbirleriyle temas ettiklerinde çoğalmayı durdururlar ve üretildikleri kabın dibinde düzenli bir tabaka oluştururlar. "Değişime" uğramış, habisleşmiş hücre birçok tabakadan oluşan küçük yığınlar meydana getirir ve bunların uzantıları komşu hücrelerin içine girer. Üstelik bunlar, sağlıklı hücreler gibi bölünmek için dayanıklı bir ortama gereksinim duymadıkları gibi, kabın tabanıyla ilişkileri kesilse bile bölünebilirler. Bu da hücre zarının özelliklerinin değişmesini gösterir.

Bu üç özellik, ölümsüzlük, bölünmenin bağımsızlaşması ve yayılma yeteneği, birbiri ardına değil birbirinden bağımsız olarak kazanılır. Kötü huylu hücreye dönüşme birçok aşamada oluşur ve bu aşamaların her biri DNA'daki yeni bir bozulmaya karşılık gelir.

V- Kanserin Oluşumunun Moleküler Mekanizmaları ve Onkojenler**

Birinci paragrafta kanser yapıcıların hücrenin

* Metastaz: Bir hastalığın bir organdan diğerine (kanserde bir dokudan diğerine) yayılması, hastalık etkenlerinin (kanserli hücrelerin) kan veya lenf yolu ile taşınarak yeni odaklar yapması. (Ç.N.)

** Onkojen: Tümör yapıcı. (Ç.N.)

genomunu bozduğunu, değiştirdiğini görmüştük. Bu değişimleri virüs ve hücresel onkojenler üzerinde gerçekleştirilen araştırmalar sayesinde tanımaya başladık.

Virüsün Etki Şekli - Hayvanlarda kansere yol açan retrovirüsleri iki grupta tanımlayabiliriz.

A) Hızlı Virüs - Bu virüsler bir hayvana şırınga edildiklerinde, birkaç haftalık kuluçka döneminin sonunda tümör oluşur. Bu durum, virüs içinde hücreleri "dönüştürebilecek" bir veya birçok genin, "onkojen"in varlığına bağlıdır. Değişikliğe uğramış virüsler üzerinde yapılan çalışmalar bu bilgileri edinmemizi sağlamıştır. Değişime uğramış virüs, genlerinden biri eksik veya değişmiş (yani özelliği değişmiş) virüs demektir. Değişime uğramış virüslerin çeşitli grupları üzerinde yapılan çalışmalar bunların bazılarının kansere neden olma yeteneğini yitirmiş olduğunu gösterdi. Çünkü bunlardaki kayıp gen, dönüşüme neden olacak gendi. Örneğin değişikliğe uğramış bu virüslerin bazılarında, genlerden biri, ısı 40° C'nin üzerine çıkınca faaliyetini durdurur. Bu virüsler düşük ısıda hücreleri dönüştürebilirler ama şayet ısıyı yükseltirsek (dokunun laboratuvarda üretilmesi sırasında bu olasıdır) dönüşüme uğramış hücreler tekrar normale dönerler. Bu da dönüştürücü genin, dönüşmenin sabit kalması için sürekli etki göstermesi gerektiğini gösterir.

Kanserin oluşmasına neden olabilen viral genlerin keşfedilmesi çok önemlidir. Ama bu keşif, bu genlerin aşağı yukarı aynısının normal hücrelerde bulunmasıyla daha da önemli hale geldi. Normal hücrelerde bulunan bu türdeş genleri "ön-onkojen" (proto-onkojen) diye adlandırıyoruz.

Ön-onkojen'in sadece hücresel yaşamın belirli bir anında işlev gördüğü zannedilmektedir. Ön-onkojen, virüsün düzenleyici sinyallerinin denetimi altı-

na girdiği zaman, onkojene dönüşür. Çünkü bu, sürekli aktif bir durumdadır. Bu durumda virüs hem hücresel genin harekete uyarıcısı hem de taşıyıcısıdır.*

B) Yavaş Virüs - Bu virüsler 6 veya 12 aylık bir kuluçka döneminden sonra kansere neden olurlar. Bunlar dönüştürücü genlerden yoksundurlar.

Bu virüsler, uyardıkları ön-onkojenin yakınındaki viral kökenli DNA'ya sızarak etki yaparlar. Bu durumda oluşan protein, viral değil, hücrelerin normal proteinidir. Buradaki anormallik bu proteinin ya anormal derecede fazla oluşması, ya da, hücrelerin farklılaşmaları göz önüne alındığında, sentez yapmaması gereken hücrelerce yapılmasıdır. Bu durum ise, hücresel genlerin düzenlenmesinin, normal gen tarafından değil de viral gen tarafından üstlenilmesinin sonucudur.

Kanserli Hücrelerde Dönüşüme Neden Olan Genlerin (Onkojen) Saptanması - Bundan 40 yıl önce moleküler biyolojinin doğuşuna damgasını vuran keşiflerden birisi DNA'ların dönüştürücü gücünün gözlemlenmesi olmuştur. Pnömokok "A"** bakterilerinin, farklı özelliklerdeki Pnömokok "B" bakterilerinden gelen DNA' parçacıklarının bulunduğu ortamda üretilmesi sırasında, bazı Pnömokok "A" bakterilerinin "B"nin özelliklerini kesin bir şekilde aldıkları gözlemlendi. Bu olgu sadece "B"nin DNA'sının "A" bakterisine girmesi ve onun genomuna yerleşmesinin kabul edilmesiyle açıklanabilir. Uzun zaman bu olgunun sadece bakteriler gibi çok basit

* Onkojen virüsünün atasının ön-onkojen bulunduran bir virüs olduğu düşünülmektedir. Bu ön-onkojenli virüs, genom'un oluşmasını sağlayan hücresel gen ile onkojen virüsünün kopya çıkarma işlemi sırasındaki birleşiminde oluşmuştur.

** Pnömokok: Akciğer enfeksiyonuna sebep olan mikroplardan birisi. (Ç.N.)

organizmalarda görülebilineceğine inanılırdı. Benim laboratuvarımda çalışan araştırmacı Françoise Laval, 1970'de, bir bakteriden elde edilen DNA'nın da aynı şekilde memelilerin hücresinin içine yerleşebileceğini gösterdi. Birkaç yıl sonra Villejuif'de Hill'ler bir hücreden alınan ve bir kültür ortamına bırakılan DNA'nın bu ortamda üretilmiş hücrelerin genomuna yerleşebildiğini gösterdi. Bu işleme "transfeksiyon" diyoruz. Böylece, bugüne kadar inanılanın tersine, DNA'nın değişmez olmadığı ve dışarıdan DNA'ya girilebileceği ortaya çıktı.

1982'de, moleküler biyolojideki gelişmeler tümör hücrelerinde onkojenlerin araştırılması için transfeksiyon deneylerinin yapılmasına olanak sağladı. Bu deneyin kuralları çok basittir. Kanserli hücrenin DNA'sı çıkartılarak, bu DNA'nın parçacıklarının bulunduğu ortamda normal hücreler (değişime uğratılmamış) üretilir. Laboratuvar kuşallarında, düzenli tabakalar yerine, hücre yığını oluşturan değişime uğramış hücre odaklarını saptamak kolaydır.

Tümör DNA'sının bulunduğu ortamda bir tip hücrenin üretilmesinden sonra (3T3 diye adlandırılan fare fibroblast soyu), dönüştürülmüş hücre topluluklarının ortaya çıktığını görürüz. Bu hücreler fareye şırınga edildiğinde kansere neden olur. Bu da, kanserli hücrelerin DNA'sı içinde hücreleri dönüştürmeye ve kanserleştirmeye yetenekli onkojenlerin varlığının kanıtıdır; çünkü normal hücrelerden gelen DNA'larla yapılan kuluçkaya yatırma işlemi bu etkiyi yapmaz. Bu deney, bazı genlerle kanserleşme arasında bir etki-tepki ilişkisinin varlığının kanıtı oldu. Bu çalışmalar birçok hayvan ve insan kanserleri üzerinde tekrarlandı ve sonuç olarak insan tümörlerinin yüzde 25'inde dönüştürücü onkojene rastlandı.

Bu sistem, sorunlu genlerin tanınması için kullanıldı. Bunun için karmaşık işlemler gereklidir. Önce, değişikliğe uğramış fare hücresinin DNA'sının çıkarılması, sonra bunun sadece dönüşüme neden olan DNA içine değil, insan tümöründen elde edilen çok sayıda DNA dizisi içine yerleştirilmesi gerekir. Demek ki onkojeni belirleyebilmek için her şeye yeniden başlanır; yani dönüştürülmüş bu hücrelerden çıkarılan DNA'ların bulunduğu ortamda yeni hücreler (3T3) üretilir. Sonra bu DNA ile dönüştürülen hücreler ayrılır. Defalarca tekrarlanan bu işlem sırasında, dönüşümde hiçbir rolü olmayan insan DNA dizileri elenir. Sonuçta sadece birkaç insan DNA dizisinin yer aldığı fare hücreleri elde edilir. İşte dönüşümün sorumlusu bu hücrelerdir; yani onkojen bunlardır.

İnsandaki bu DNA dizilerinin belirlenmesinden sonra, virüs tarafından oluşturulmayan tümörden gelen bu onkojenlerin, bazı virüslerin dönüştürücü genleriyle aynı özellikleri gösterdiği anlaşıldı.

Aynı şekilde bu onkojenler, virüs veya kimyasal etkenler tarafından oluşturulan veya kendiliğinden oluşan kanserlerde de bulundu. Aynı onkojenler, kuşlardan insanlara kadar, bütün canlılarda görüldü; yani bunlar türe özgü değillerdi. Ayrıca aynı onkojen birbirlerinden çok farklı kanserlerde de bulunabilir. Üstüne üstlük, bir kanserleştirici etkenin (kimyasal madde veya iyon ışınları) faaliyetinin daha sonra transfeksiyon yapılabilecek bir onkojenin ortaya çıkışında rol oynadığı anlaşıldı.

En son olarak da, sinekten insana kadar çok çeşitli canlının normal hücrelerinde bunlara karşılık gelen ön-onkojenler bulundu. Evrim sırasında bunlara sürekli bir şekilde rastlanması, bunların çok önemli bir biyolojik işleve sahip olduklarını gösterir, çünkü bunlar bütün bu hücrelerin hepsinde bu-

lunan ender ortak elementlerdir. Bunların,embriyonun oluşumuna müdahale ettikleri ve hücrelerin farklılaşmalarında ve çoğalmalarında bir rol oynadığı düşünülüyor. Ayrıca bu genlerden bazılarının, farenin embriyonunun oluşumunun bazı aşamalarında etkili olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Ön-onkojenler canlı hücrelerde sürekli bulunur ve hücrenin yaşamında çok önemli bir yerleri vardır ama rolleri daha çok devreseldir. Bu onların, işlevinin ya normal denetim mekanizmalarından kaçabildikleri ya da kendilleri normal olmadıkları zaman, köklü düzensizliğe yol açabileceğini gösterir.

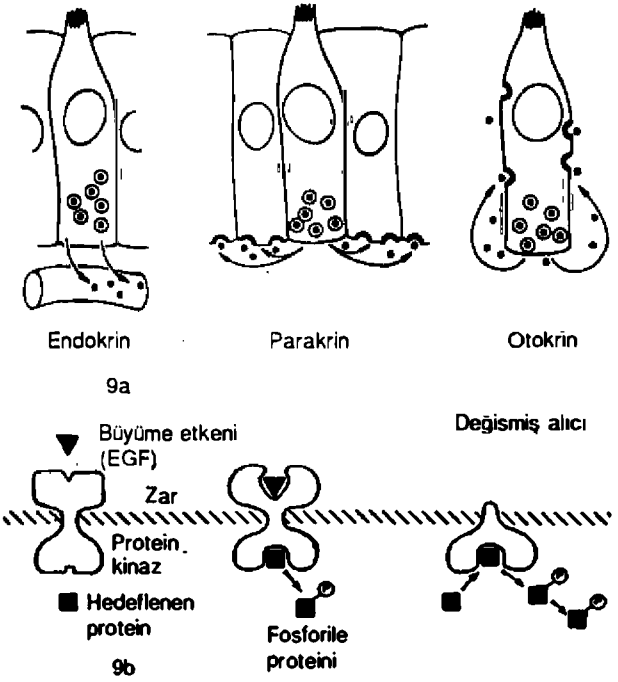
Burada iki soru ile karşı karşıya kalmaktayız: 1) Neden bir ön-onkojen onkojene dönüşüğü zaman anormal bir işlev görür; 2) Bu onkojenlerin işlevi nedir?

1) Bir onkojen çeşitli mekanizmaların etkisiyle *harekete geçebilir*:

a) Translokasyon: Bir ön-onkojenin genomun daha aktif olan bir başka bölgesine geçişi. Bu durumda, ön-onkojenler kendisini düzenleyen genlerden ayrılarak, uyarıcı bir başka gene yaklaşır. Bu yer değiştirmeye bir virüs de neden olabilir ama bu olmadan da görülebilir. Bazı kanser türlerinde özgün kromozom alış verişine de rastlarız. Örneğin bir kromozomun belirli bir kısmının, diğer bir kromozoma ait bölgeye geçişi gibi. Bu yer değiştirme, geni (RNA'nın ve dolayısıyla buna özgü proteinin aşırı salgısı) uyarabilir veya onu "yeniden düzenler", bu da şifrelenmiş proteini zayıflatır veya onun özelliklerini değiştirir.

b) Gensel Çoğalma: Bu olgu, bir genin çok sayıda kopyalarını oluşturacak şekilde çoğalmasıdır ve genin böyle aşırı sayıda ortaya çıkması bazı ilaçlara karşı direncin oluşmasını sağlar. Kanserli hücrelerde bazı onkojenlerin artması ise geç kalmış bir olgu-

dur ve bir hastadan diğerine veya hastalığın seyrinde tümörlerin "kötü huyluluk" farklılıklarını açıklamamıza yardımcı olur.



Şekil 9 - Bazı onkojenlerin etki mekanizmaları.

9a) Bir hücrenin büyüme etkenleri tarafından uyarılması. Normal koşullarda hücre tarafından salgılanan büyüme etkenleri, ya komşu hücreye (parakrino) ya da kan tarafından taşınarak ilerideki bir hücreye ulaşır. Tümörlerde ise, hasta hücre kendine yönelik büyüme etkenini salgılayabilirve bu durumda (otokrin), kendi bölünmesini uyarır.

9b) Büyüme etkenlerinin alıcılarının etki mekanizması: normal olarak (1) büyüme etkeni, EGF, hücre zarının dışında kalan alıcı üzerine yerleşir. Etkenin buraya yerleşmesi (2) iç kısımdaki alıcının hücrenin çekirdeğine bir biyokimyasal mesaj gönderilmesine neden olur.

Değişmiş bir alıcı (3) (kendisine karşılık gelen genin değişime uğraması nedeniyle), uyarılmadığı halde mesajı gönderebilir. Bu durumda alıcının dış parçası yok olur ve iç parça sürekli mesaj gönderir.

c) Mütasyon: Ön-onkojen tarafından normal olarak şifrelenmiş proteinden farklı bir proteinin senteziyle sonuçlanan on-önkojenin onkojene değişimi. Aynı şekilde, insanlarda, idrar torbası tümörlerindeki *ras** onkojeni, noktasal bir mütasyonu temsil eder ve şifrelenmiş proteinde zincirin onikinci aminoasitinin yerini "glycocole" yerine, bir başka amino asitin, valin'in almasına neden olarak değişimi tamamlar. Bu değişiklik, proteinin özelliğinin değişmesi için yeterlidir.

Ön-onkojenin harekete geçmesi, denetim sisteminde bir bozulmaya da bağlı olabilir (görevli genlerin bozulması).

Tek bir onkojenin varlığı hücrenin kanserleşmesi için yeterli değildir. Normal fibroblastların** *ras* onkojeni ile kuluçkaya yatırılması sonucunda dönüşüm görülmez. *Myc* onkojeni*** ile kuluçkaya yatırılma sırasında da dönüşüm olmaz. Ama normal hücreleri bu iki tip onkojenle aynı anda kuluçkaya yatırırsak dönüşümü sağlarız. Bununla birlikte bu iki genin transfeksiyon'undan sonra elde edilen "dönüştürülmüş" hücrelerin mutlak kanserli olmaları gerekmez. Şayet bunları hayvana şırıngı edersek elde edilen tümörün büyümesi süratle durur ve hayvan ölmez. Aşamaların tümü geçilmemiştir ve bu iki onkojen yeterli değildir. Bu da, daha önceki verilerin de gösterdiği gibi, kanserleşmenin ard arda gelen aşamalardan geçerek oluştuğu düşüncesini doğrulamaktadır. Bilinen tek ayrıcalıklı durum hızlı virüsün virüs içinde çok sayıda farklı genin varlı-

* Ras onkojeni: Mantarların neden olduğu tümörlerin geni. (Ç.N.)

** Fibroblast: Liflerin gelişmesini sağlayan hücresel element, bağ dokusunun ana hücresi. (Ç.N.)

*** Myc onkojeni: Mantarların neden olduğu tümörlerin geni. (Ç.N.)

ğı ile açıklanır (örneğin polyom virüsünde bu üç tanedir).

Dönüşümün oluşabilmesi için molekül aşamasında bir dizi gelişmeye gerek vardır (örneğin gen seviyesinde bir mütasyon ve bir yeniden düzenleme). Bu değişimler farklı birçok yoldan elde edilebilir.

2) Normal bir hücrede bölünmenin uyarılması üç etkene bağlıdır: Büyüme etkenlerine, bu etkenlerin alıcılarına ve mesajların hücrenin zarından çekirdeğine kadar iletilmesini sağlayan sisteme. Bilinen 25. onkojenden bazıları büyüme etkeninin sentezini şifreler. Bu durumda kanserli hücre kendi büyüme etkenini salgılar (otokrin uyarma); bu normal hücrelerde hiç görülmeyen bir durumdur (Şekil 9a). Diğerleri ise bu faktörün salgılanmasını bir başka hücre aracılığıyla sağlar. Örneğin *sis* onkojenin şifrelediği protein normal bir büyüme etkeniyle aşırı derecede benzerlik gösterir (trombositten türemiş büyüme faktörü). Bir ikinci grup onkojen ise, bir büyüme etkeninin alıcısının sentezini şifreler ama bu kötü çalışan büyüme etkeninin yokluğunda da sinyal yayabilen anormal bir alıcıdır (örneğin zayıf düşürülmüş budanmış) (şekil 9b). Örneğin *erb B* onkojeni EGF büyüme etkeninin alıcısını şifreleyen genin türdeşidir. Bir üçüncü grup onkojen, sitoplazma içinde yer alan ve mesajların hücre zarından çekirdeğe naklinde rol oynayan proteinleri şifreler: protein kinaz veya GTP *ase* (*ras* geni) gibi. Dördüncü grup onkojen ise (örneğin myc), hücresel farklılaşma ve bölünmeyle ilgili çok sayıda genin denetiminde çok önemli bir rol oynayarak, DNA ile çok yakından bağlantılı intranükleer proteinler için şifreleme yapar.

En son olarak, *anti-onkojen* veya baskılayıcı genler gibi farklı, rolleri olan başka genler de vardır. Bir kanserin ortaya çıkması için bu genlerin kay-

bolması gerekir. Örneğin retinoblastom* insanlarda görülen ve sıklıkla kalıtsal olan bir kanserdir. Bu kanserin sık görüldüğü ailelerde 13 kromozomun bir dilimi, iki 13 kromozomundan birinde eksiktir. Yine de normal olan bu hücreler ikinci 13 kromozomun üzerinde bulunan dilim de kaybolursa kanserli hale gelirler. Yani hücrenin kanserleşmesinin nedeni kromozomun bu parçası üzerindeki genin kaybolmasıdır. Demek ki bu gen, önleyici bir işleve sahiptir: Hücre, bu genlerden sadece birisine sahip olduğu zaman, işlevini normal olarak sürdürür ama ikinci geni de kaybettiği zaman kanserleşir. Bu önleyici "anti onkojen" özelliğe sahip birçok kromozom bölgesi saptanabilmiştir ve bazı kanserli hücrelerin çekirdeğine kayıp kromozom parçası yerleştirilerek hücre tekrar normale döndürülmüştür.

Kendiliğinen oluşan tümörlerde yapılan gözlemler, genomun en aşağı iki bölgesinde bir bozulmanın meydana gelmesinin gerekli olduğunu göstermiştir.

Burkitt hastalığını, Afrika'nın bazı bölgelerinde çocuklarda çok sık, Avrupa'da çok daha az görülen bu lenf bezi kanserini örnek alırsak, bütün hastaların kromozom yapısında aynı anormalliğe rastlarız: 8. kromozomunun bir parçasının 14. veya 22. kromozomun üzerine gidip yerleşmesi. Demek ki dönüşüme neden olan, virüs taşısalar da taşımasalar da, Burkittlerin hepsinde görülen kromozomun yer değiştirilmesidir.

Gerçekten de, myc ön-onkojeni 8. kromozomunun üzerine yerleşirken, immünglobülin** şifrelemekle görevli genler 14. ve 22. kromozomunun üzerinde bulunurlar. Yani burada oluşan yer değiştirme, myc

* Retinoblastom: (Gözde) ağ tabakası kanseri. (Ç.N.)
** İmmünglobülin: Bağışıklık özelliğini taşıyan protein-lenfoid hücreler tarafından salgılanan proteinler. (Ç.N.)

geninin, genomun çok aktif bir bölgesinde bulunan immünglobülin genlerinin yanına gitmesiyle sonuçlanır. Bu da genin neden aktifleştiğini açıklar.

Bununla birlikte, bu yer değiştirme çok gerekli olsa da, yeterli değildir. Kanserin gelişebilmesi için, neoplastik hücrelerin çoğalmasına olanak sağlayan, organizmanın bağışıklığının zayıflaması gibi genomda başka bir bozulmanın da varlığı gereklidir. Yer değiştirme bu kanserin doğuşuna neden olan üç farklı olgudan sadece bir tanesidir. Diğer ikisi: 1) Hücreyi "ölümsüzleştiren" Epstein-Barr virüsünün neden olduğu enfeksiyon ve; 2) Hastalanmış hücrelerin çoğalmasına izin veren bağışıklık sisteminin tümüyle çalışamaz duruma gelmesidir (bu sonuncusuna Afrika'da sıtma neden olmaktadır).

Onkojenlerin toplam sayısının sınırlı olmasına ve bir iki grup içinde toplanmasına karşın, karmaşık ve çok sayıda düzensizlik gözlenmektedir. Üstelik bu düzensizlikler bir kanser türünden diğerine göre de değişmektedir. Bazı onkojenlerin, ölümsüzleşme ve bağımsızlaşma gibi bazı aşamalarda özellikle etki yaptığı düşünülmektedir. Sonuç olarak onkojenlerin düzensiz çalışmasının derecesi kanserin evrimi süresince artar. Bu gelişmenin incelenmesi kanserin boyutunu anlamamızı sağlar.

Tanı aşamasında onkojenlerin incelenmesi verimli olabilir. Örneğin nükleik asitlerin (DNA veya RNA) bazı bölütlerine bağlanabilen "moleküler sonda" tümörden alınan, nükleik asitlerde herhangi bir onkojene karşı gelen DNA (büyüme) veya RNA'nın (genin harekete geçmesi) fazlalığının araştırılması için kullanılır.

Aynı şekilde hücre çekirdeği içine sokulan, viral DNA'yı veya bir onkojene karşılık gelen RNA'yı tanıyabilecek sondalar kullanılabilir. Böylelikle bir sonda takımı ile onkojenlere göre tümör hücreleri

sınıflandırılabilir.

Bir onkojen bozulmaya uğradığı zaman, normal proteinden farklı bir şekilde senteze uğramış protein, özel antikor aracılığıyla tanınabilir.

Bu çeşitli yöntemler sayesinde sadece dokubilimsel tanıda gelişmeler kaydetmekle kalmayız, gerçekte birbirinden farklı hastalıkları olan ama birbirine çok benzeyen bazı bozuklukları da ayırt edebiliriz.

Tedaviye ilişkin çeşitli yolların da ele alınmasına gerek vardır. Birkaç örnek verelim. Kanserli hücre kendi büyüme etkenini salgıladığı zaman (otokrin uyarma), buna karşı, bu büyüme etkeninin üzerine veya zardaki alıcıya yerleşen özgün antikorlarla mücadele uygundur. Anormal proteinlerin varlığında da, bu proteinler üzerine gidip yapışan antikorlar kullanılabilir. Aynı şekilde, onkojenlerin "haberci RNA"ları seviyesinde de etkili olunabilir. Burada yaratılacak etki, onkojenin kendini ifade etmesinin engellenmesidir; laboratuvar koşullarında, doku kültüründe bu şimdiden gerçekleştiriliyor ama canlı organizmalar üzerinde uygulamaya geçebilmek için daha alınacak epey bir yol vardır. Son olarak "anti-onkojen"leri belirleyebildiğimiz anda, bunların, hasta hücrelerin tekrar normal hücreye dönüştürülmesinde kullanılması düşünülebilir.

Bütün bu alanlarda çok yoğun araştırmalar yapılıyor ama şimdiden bütün kanserlere karşı sihirli bir ilacın bulunmasının olanaksız olduğu biliniyor. Ama az veya çok etkili ve aynı zamanda az veya çok zehirli bir çok etken bulunacaktır.

Tablo 7
İnsan üzerinde etkili olduğu kanıtlanan kanser yapıcı etkenler (Lyon Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi'nin verilerine göre)

Etkenler	Temas: Mesleki	Tıbbi	Sosyal	Kanserin görüldüğü bölge
Aflatoksin			x	Karaciğer
Alkilleyici maddeler:				
Siklofosfamid		x		İdrar torbası
Malfalan		x		Kemik iliği
Alkol			x	Ağız, yutak, gırtlak, yemek borusu, karaciğe
Amyant	x			Akciğer, akciğer zarı, karcinom
Aromatik Aminler:				
4-Aminodifenil	x			İdrar torbası
Benzidin	x			İdrar torbası
2-Naftilamin	x			İdrar torbası
Arsenik	x	x		Cilt, akciğer
Benzen	x			Kemik iliği
Bis (klorometil) eter	x			Akciğer
Kereste tozu	x			Burun boşluğu
Büsulfan		x		Kemik iliği
Kadminyum	x			Prostat
Ağızda çiğnenen tütün			x	Ağız
Krom	x			Akciğer
Klornafazin		x		İdrar torbası
Vinyl klorür	x			Karaciğer
Bağışıklıksistemini baskılayan ilaçlar		x		Retikuloendotel sistem
Hardal gazı	x			Akciğer, gırtlak
Polisiklik hidrokarbonlar	x	x		Cilt, akciğer ve taşak torbası
İzopropil alkol sanayi	x			Burun boşluğu
Deri sanayi (tabaklama)	x			Burun boşluğu
UV ışını (güneş)	x		x	Cilt, dudak
Nikel	x			Burun boşluğu, akciğer
Aşırı şişmanlık			x	Rahim (içi)
Östrojen		x		Rahim, döl yolu
Parazitler:				
Schistosoma haematobium			x	İdrar torbası
Clonorchis sinensis			x	Karaciğer
Fenasetin		x		Böbrek
İyonlaştırıcışınlar	x	x		Kemik iliği ve muhtemelen bütün bölgeler
Cinsel ilişki			x	Rahim boynu
İlk hamilelik yaşı			x	Meme
Çocuksuz veya az çocuklu	x			Yumurtalık
Steroidler:				
Anabolisant		x		Karaciğer
Kontraseptif (doğum kontrol ilaçları)		x		Karaciğer
Tütün			x	Ağız, yutak, gırtlak, akciğer, yemek borusu, idrar torbası
Virüs (Hepatit B)			x	Karaciğer

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM
İNSANDA GÖRÜLEN KANSERLERİN TARİHİ

Bazı kanserlerin evrimi çok uzundur, hiçbir tedaviye başvurulmasa bile yavaş büyürler ve onlarca yıl normal bir yaşam sürdürebilir. Diğer uçta ise ne yapılırsa yapılsın hastayı birkaç ay içinde ölüme götüren kanserler yer alır. Böylesine farklı evrim süreçleri ve bunun önceden kestirilememesi karşısında, her hangi bir genelleme yapabilmek olanaksız görünmektedir. Yine de, çok sayıdaki insan tümörlerinin incelenmesi, hastalığın evriminin analiz edilmesine olanak vermiştir.

I- Kanserin Doğuşu

1. Monoklonal Köken - Bu kanser türünde kanserin bütün hücreleri, özelliklerini kendinden sonrakilere devreden "dönüşmüş" bir tek hücrenin soyundan gelir. Gerçekten de yapılan birçok incelemede, tümör hücrelerinin hepsinde bu soy zincirini kanıtlayan genetik özellikler bulunmuştur.

Lenf bezi hücreleri, organizma içine sızmış yabancı maddelerle savaşmak veya onu tahrib etmek için antikorlar salgılar. Her lenf bezi hücresi bir tek tip molekül salgılar. Demek ki aynı antikor molekülünü salgılayan bütün hücreler ortak bir köke sahiptir, bunlara monoklonal hücreler denir. Aynı şekilde, lenf bezi kanserlerinde, kanseri oluşturan hücrelerin tümü aynı molekülü salgılarlar; yani bunlar da bir tek tip molekül salgılarlar; yani bun-

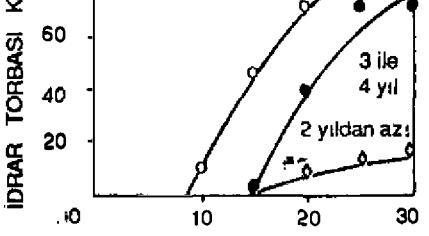
lar da bir tek hücrenin soyundan gelmektedir.

Daha genel olarak bir başka yöntem daha vardır. Erkeklerde bir X ve bir Y kromozomu varken, kadınlarda iki X kromozumu bulunur. Y kromozomu, X kromozumundan daha küçüktür ve daha az genetik bilgi taşır. Yani X kromozumunun rolü belirleyicidir. Kadın ve erkek organizmaları aynı sayıda bilgiye gereksinim duyarlar. Erkeklerde tek bir X kromozumu bulunduğuna göre, kadındaki iki X kromozumundan bir tanesi yeterlidir ve ikincisi işlevsizdir. Yumurtanın 20 kadar hücre bulundurduğu aşamada her hücre bu iki X kromozumundan bir tanesini sessizliğe mahkum eder. Dişi organizmanın doğuşuna neden olacak olan yumurtayı oluşturan sperm hücresi ile yumurta hücresinin birleşmesi sırasında, X kromozomlarından birisi (babaya ait olan) sperm hücresi, diğeri ise (anneye ait olan) yumurta (ovule) tarafından taşınır. Yani dişi organizmada, aktif olan kromozomun anneden veya babadan gelmesine bağlı olarak iki tip hücre vardır. Bu açıdan bakıldığında kadın bir mozaiktir; çünkü organizmasının her dokusu birbirinden çok az farklı iki tip hücrenin eşit oranlarda karışımından oluşmuştur. Babadan gelen X kromozomlarıyla, anneden gelenler kolayca tanımlanabilen bir özellikle ayrılabiliyorlarsa, bu iki tip hücreyi tanımak olanaklıdır.* Bütün dokularda bu iki tip hücreyle karşılaşmamıza karşın, tümörler bu iki tip hücrenin sadece birinden oluşmuştur, bu da tümör hücrelerinin aynı kökten geldikleri düşüncesini doğrular.

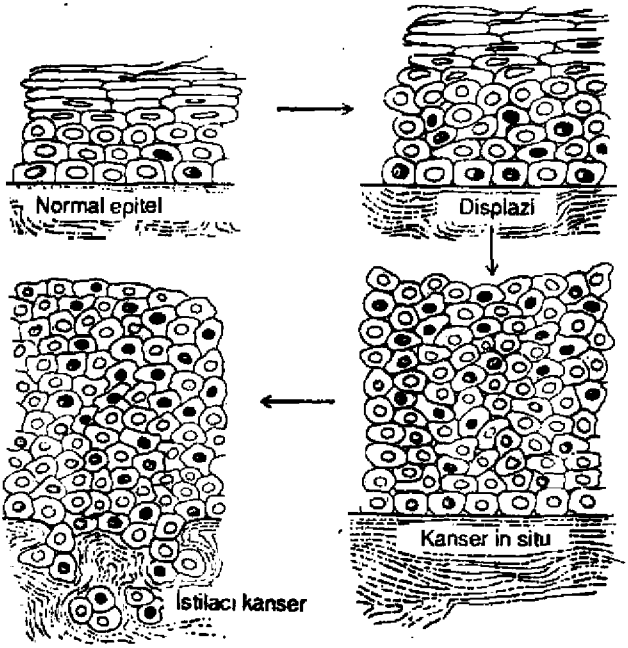
* Kromozomu belirlemek için bir enzimin geni kullanılır, örneğin glikoz -6- fosfat de hidrogenez veya G6PD. Şayet hastanın anne ve babası bu genle ayırt ediliyorsa, ki bu durum Afrika kökenlilerde sıktır, her hücre için, anneden mi yoksa babadan mı gelen X kromozomunun işlevsel olduğu anlaşılır.

2. Başlangıç İle Büyümenin Başlaması Arasındaki Süre. Kanser Öncesi Oluşumlar - Kanseri ortaya çıkaran etkenlerin (fiziksel, kimyasal ve viral) etki yapmaya başladığı andan, kanserin ortaya çıkış anına kadar 10 ile 30 yıl arasında bir zaman geçer. Hiroşima ve Nagazaki'de hayatta kalan insanlar arasında kan kanserinin ve diğer kanserlerin ortaya çıkışı, bombanın atılmasından 10 ile 35 yıl sonra olmuştur. Sigara içenlerde, sigaraya başlama anı ile kanserin ortaya çıkışı arasında 20 ile 30 yıl fark vardır.

Çağın başlarında, bazı renklendirici üreten işyerlerinin işçileri arasında idrar torbası kanseri görüldü. Bunlarda, mesleki nedenlerle zehirlenmenin başlaması ile kanserin ortaya çıkışı arasındaki süre, bu dönemde işçilerin korunmasız çalıştığı gözönüne alınırsa, önemlidir ve en aşağı 10-15 yıldı. Ayrıca bu süre zehirlenmeye daha fazla uğrayanlarda daha kısa idi (Şekil 10). Diğer kanserlerde ise bu süre daha uzundur.



Şekil 10 - İdrar torbası kanserinin ortaya çıkışı ile kanser yapıcıların etkisinin başlamasının arasındaki süre (naftalinle temas halindeki işçilerde). Örnek alınan işçiler, çalışma sürelerine göre üç gruba ayrılmışlardır. Şekilde görüldüğü gibi, kanser yapıcının dozu arttıkça kansere yakalanma süresi kısalmakta ve kansere yakalanma oranı artmaktadır. (M.H.C. Williams'a göre)



Şekil 11 - Rahim boynu kanserinin evrimi. Normal epitelde (yukarıda solda) sadece bazal tabakadaki hücreler bölünür.* Bu tabakanın üzerindeki hücreler bölünme yeteneklerini yitirirler ve bazal tabakadaki sürekli bölünen hücreler tarafından yukarıya doğru itilirler, en üst tabakaya geldiklerinde ise dökülerek ölürler.

Displazi durumunda ise, hücreler bazal tabakanın dışında da olsalar bölünebilirler, bunun sonucunda da, epitel kalınlığı artar.

Üçüncü aşamada, *in situ* kanser durumunda, hücreler hangi seviyede olursa olsun bölünerek çoğalırlar, ama farklılaşamazlar.

Gelişimin son aşaması olan istilacı kanserde (solda altta) kanserli hücreler bazal tabakayı aşıp alttaki dokulara yayılırlar.

(*) (Bölünen hücre çekirdekleri koyu renkli olarak gösterilmiştir. Ç.N.)

..adında döl yolu (vajinal) epitelinin incelenmesiyle rahim boynu kanserinin nasıl oluştuğu saptanabildi. 25-35 yaşları arasındaki kadınlarda sıklıkla dispalazi, yani hücrelerin normal olarak bölündüğü bölgelerin dışında da çoğalma yeteneği göste-

rebildiği gözlenir. Bunun sonucunda da, hücre sıralarının sayısının komşu mukozadan* daha fazla olduğu bir mukoza oluşur (Şekil 11). Bu displaziler aynı genetik özelliğe sahip, tek bir hücreden türemiş hücrelerden oluşmuştur. 40 yaşlarına doğru *in situ* halinde kanser, yeni mukozanın tümünün anarşik bir şekilde, ama altındaki dokulara geçmeden bölünerek çoğalması gözlenir. 50 yaş ve üzerinde, gerçek bir kanser ortaya çıkar ki, bu, anarşik büyüyerek çoğalmadan başka, alttaki derin dokuları da işgal eder. Bu andan başlayarak kanserin tanı konulabilecek -taramayla saptanmadıysa- boyuta ulaşabilmesi için ortalama 4 veya 5 yıl gereklidir. Kanserin ortaya çıkışıyla sonuçlanan gelişme süresini buradan ortaya çıkarabiliriz.

Bir hücrenin, bir virüsün etkisiyle 20 yaşında başlayan dönüşümü ancak 50 yaşında kanser diye adlandırdığımız aşamaya ulaşır. Bu süre boyunca, dönüştürülmüş hücrelerin bağrında, gittikçe daha habis olan yeni hücreler ortaya çıkar ve daha habis hücrelerin soyundan gelenler, diğerlerinin yerini alır. Ayrıca, bütün displazilerin arasında sadece çok az bir kısmı, *in situ* kanser ile sonlanır. Bunların içinde de sadece onda biri komşu dokulara yayılarak gerçek bir kansere dönüşür.

II- İnsandaki Kanserin Evrimi

Hayvanlarda nakledilen tümörlerde, tümörün boyutunun evrimi, binlerce hücreden oluştuğu andan hayvanın ölümüne kadar geçen süre boyunca izlenebilir. Ayrıca, primer tümör** çıkarılıp sonrasında

* Mukoza: Organların iç yüzlerini örten yumuşak, yaş, sümüksü örtü. (Ç.N.)

** Primer tümör: Tümörün ilk ortaya çıktığı dokudaki tümör böyle adlandırılır. (Ç.N.)

hayvan izlendiğinde, metastazın, yani hücrelerin, organizmanın bir başka dokusu içine giderek orada yeni odaklar oluşturma anı saptanabilir. İnsanda bu anın bilinmesi temel bir öneme sahiptir; çünkü, yerel-bölgesel durumda olan ve yerel tedaviyle iyileştirilebilen hastalık bu andan itibaren tüm organizmayı sarmış bir hastalığa dönüşür. Yayılmanın gerçekleştiği andaki tümörün boyutu, tümör cinslerine göre değişir ama aynı tip tümörlerde bu değişiklik çok azdır. Genellikle santimetre ile ifade edilebilecek boyutlardadır. Sonuç olarak bir tümörün özellikleri şunlardır: primer tümörün büyüme hızı, metastaz (yeni odak oluşum) sırasında tümörün boyutu, metastazların büyüme hızı, ölüme neden oldukları andaki kanserli dokuların (tümör ve metastazların) tümünün ulaştığı kitle.

Deneysel yoldan elde edilen aynı tipteki tümörler de benzer özelliklere sahiptirler, yani bunlar da hücrenin özelliklerine bağlıdırlar.

İnsanda, bazı hastalar üzerinde -çeşitli nedenlerle tedavi edilemeyen, örneğin hastanın tedaviyi reddetmesi gibi- primer tümörün ve metastazların büyümesi izlenebildi.*

Hastaların yüzde 90'ına yakınında, bu büyüme düzenli ve katlanarak gerçekleşir. Başka bir değişle bir tümörün hacminin iki katına çıkması için gerekli süre sabittir: Şayet tümör 2 ml'den 4 ml'ye üç ayda çıkıyorsa, 4 ml'den 8'e ve 8'den 16 ml'ye çıkmak için de üçer ay gerekecektir. Bu durum hücresel bölünme ritminin sabit olmasından kaynaklanır.

İnsan tümörleri ortalama olarak, iki ayda iki katına çıkarlar; ama bu bir tümörden diğerine önemli ölçüde, bir haftadan birkaç yıla kadar, değişim gösterir. Buna karşın, tümörlerin farklı histolojik (dokubilimsel) grupları arasında anlamlı farklılıklar vardır: Kan ve lenf sistemi kanserleri, (hematosar-

kom) embriyon kökenli kanserler yüksek büyüme hızına (ikiye katlanma süresi bir ay) sahipken, salgı bezi kökenli kanserler daha yavaş çoğalırlar (ikiye katlanma süresi 3-4 ay arasında). Aynı şekilde metastazların çoğalma hızı da ölçüldü. Bu hız genel olarak primer tümörünkinden daha fazladır, ama aynı zamanda onların hızına da bağımlıdır. Daha önce hayvanlarda saptananların insanda da görülmesi, çoğalma hızının tümör tipinin bir özelliği olduğunu gösterir.

Tümörün evriminin gizli kalan dönemini tasarlamak için primer tümörün keşfi ile tedavisi arasındaki birkaç haftalık süre vardır. Bazı hastalarda, kemoterapiden* önce metastazlar ortaya çıkar ki bunların gelişimi sıklıkla hastanın ölümüne kadar izlenebilir. Büyüme hızı bilinince, tümörün evrimi de tahmin edilebilir: önce doğuşu, yani gelişmenin başlaması ve daha sonra metastazları oluşturmak için yayılması. Büyümenin düzenli ve ikiye katlanma süresinin sabit olduğu kabul edilerek hazırlanan şekil 12'de bu evrimi şematik olarak görebiliriz. Şayet ikiye katlanma süresi üç ay ise, tümör 30, ikiye katlanma zamanı kadar bir sürede, yani 90 ayda, saptanabilecek büyüklüğe ulaşır. Yani klinik olarak ortaya çıkacak hale geldiğinde 7-8 yıllık bir gizli gelişme süresi geçmiş demektir.

Şayet metastaz, primer tümörün tedavisinden önce oluştuysa, düzenli bir şekilde gelişmeye devam eder, ama genellikle tanı sırasında belirlenemeyecek kadar küçüktür. Metastazlar primer tümörün tahrib edilmesinden ancak yıllarca sonra saptanabilir: Örneğin bunların ikiye katlanma süresi 2 ay ise, belirlenebilir bir büyüklüğe gelmeleri için 60

* Kemoterapi: Kanser hücrelerini organizmaya zarar vermeden kimyasal maddelerle öldürme veya üremesine engel olma ve bu yolla hastalığı tedavi etme. (Ç.N.)

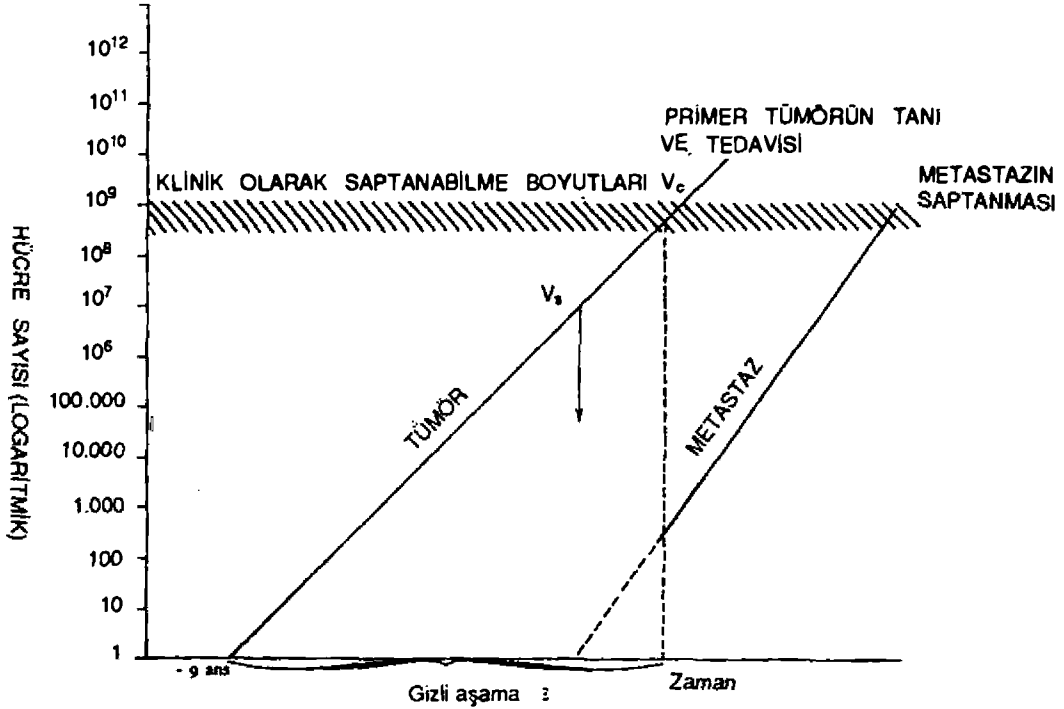
aya, yani 5 yıla gereksinim vardır. Şayet primer tümörün tedavisinden bir yıl önce yayılma başladıysa, metastaz tanısı tedavinin başlamasından 4 yıl sonra konulabilir. Şayet primer tümör bütünüyle yok edilemediyse, hastalığın yerel olarak tekrarlama olasılığı vardır. Primer tümörün tedavisinin başlamasıyla, hastalığın tekrarlaması arasındaki süre, şayet tümör kalıntısı küçükse, yılları alabilir. Bu süre, tümörün büyüme hızı ne kadar yüksekse, o kadar kısadır.

İyileşmeden sözedebilmek için, genel olarak, tedaviden sonra 5 yıl beklemenin gerekli olduğu kabul görmektedir. Şayet ikiye katlanma süresi 2 aya eşitse, bu daha önce gördüğümüz gibi insan tümörlerinin ortalama ikiye katlanma süresidir, bu 5 yıl 30 kez ikiye katlanma süresine karşılık gelir; yani, hücrenin klinik ve radyolojik olarak saptanabilecek bir tümör kitlesini oluşturabilmesi için 5 yıl gereklidir. Oysa bu 5 yıl mutlak bir değer değildir çünkü ikiye katlanma süresi bütün tümörler için aynı değildir. Örneğin, meme kanserlerinde, hastaların yüzde 80'inde hastalığın yinelenmesi veya metastazın saptanabilir hale gelmesi bu süre içinde gerçekleşebiliyorsa da, yüzde 20'sinde hastalığın yinelenmesi 5. yıl ile 20. yıl arasında görülecektir. Hızlı gelişen tümörler için bu 5 yıllık süre güvenlik payı olurken, yavaş büyüyenler için (örneğin tiroid kanserinde) daha uzun bir süre gereklidir. Uçta bir örnek alırsak, şayet ikiye katlanma süresi 1 yıl ise, 30 kez ikiye katlanma süresi 30 yıla karşılık gelir. Çok yavaş büyüyen tümörlerde ilk tedaviden 30 yıl sonra hastalığın tekrarladığını görebiliriz.

Uygulama açısından, primer tümörün tedavisine başlamadan önce, metastaz oluşturup oluşturmadığını bilmek çok önemlidir. Gerçekten de, tümör metastaz oluşturmadıysa yerel tedaviyle iyileştirilebi-

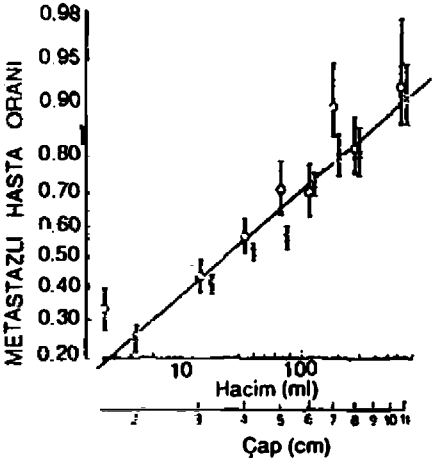
lirken, uzak metastaz varlığında bütün organizmayı tedavi etmek gerekir. Tümörlerin evrimi üzerine yapılan araştırmalar, tümör ne kadar büyükse, yayılma olasılığının da o kadar fazla olduğunu göstermiştir. Meme kanserinde, şekil 13'de görüldüğü gibi, yayılma primer tümörün hacminin ortalama 25 ml'ye, yani 3,5 cm. çaplı bir küreye ulaştığı zaman gerçekleşmektedir. Bu, çok sayıda tümörün yerel-bölgesel müdahale ile iyileştirilebileceğini gösterdiği gibi, tümörün erişebileceği hacim üzerinde de bir kazançtan söz edilebilir; yani tanı ne kadar erken konursa, metastaz riski o kadar azalır.

Metastazın varlığının ortaya çıkarıldığı an ve onun büyüme hızı bilindiğinde, doğuş anı da saptanabilir (şekil 12). Bunun araştırılmasının birçok yararı vardır: 1) Her tümör tipi için erken tanıyla yani sistemli taramalarla önlenebilecek metastaz hesaplanması, 2) Tümörün boyutun ve özelliklerinden (histolojik, tipi, büyüme hızı, hastanın yaşı, uydu ganglionların tümör hücreleri tarafından işgal edilip edilmemesi) yararlanarak klinik veya radyolojik denetleme sırasında ortaya çıkartılmayacak kadar küçük metastazın var olma olasılığını tahmin etmek; çünkü bu metastazlar, şayet hiçbir şey yapılmazsa birkaç ay veya yıl sonra ortaya çıkacaklardır. Metastazlar ne kadar küçükse, kemoterapi de o kadar etkili olduğuna göre, şayet metastazın var olduğu izlenimini veren belirtiler varsa, metastazların ortaya çıkışı beklenmeden tedaviye başlanmalıdır, çünkü daha sonra onu kurutmak çok daha zor olacaktır. Buna karşılık, kemoterapinin zahmetli, zor dayanılır ve bazı riskleri de taşıyan bir tedavi yöntemi olduğu düşünülürse, metastazın bulunma olasılığı azsa, uygulanmamalıdır. Meme kanserlerinde, şayet tümör 3,5 cm. çapındaysa, metastazın bulunma riski yüzde 50 (her iki hastadan biri) iken,



Şekil 12 - İnsandaki kanserin evriminin şeması.

Bu şemada tümörün 2'ye katlanma süresi 3 ay olarak kabul edilmiştir (meme kanserlerinde sıklıkla görülen süre). Şayet büyüme, birinci hücreden başlayarak katlanarak gerçekleşirse, bir hücreden oluşan tümörün 1 milyar hücreden oluşan tümör (V_c) haline gelmesi (yani saptanabilir bir tümör haline gelmek için gerekli 1 gr'lık hacme ulaşması) için 9 yıl gereklidir. Metastaz yayılması ise tümörün hacmi V_s seviyesindeyken başlar. Bu şemada, metastazların primer tümörün tanı ve tedavisinin başlamasından önce doğduğu varsayılmıştır. Bu durumda, tanının konulduğu ve tedavinin başladığı anda, metastazlar saptanamayacak kadar küçüktür ve ancak birkaç yıl sonra ortaya çıkacaklardır. Genellikle metastazlar primer tümörlerden daha hızlı gelişirler, yani primer tümörün tedavisinin başlangıcı ile metastazların ortaya çıkışı arasındaki süre genellikle birkaç yıldır (Koscielny, Tubiana ve ark.'na göre)



Şekil 13 - Meme kanserlerinde, primer tümörün tedavisinin başladığı anda, primer tümörün hacmine göre metastazların var olma olasılığı. Küçük tümörlerde (çapı 2 cm'den küçük), primer tümörün tedavisinin başladığı anda hastaların yüzde 80'inde metastaz görülmezken (ne gizli, ne de klinik olarak saptanabilen), bu oran 10 cm çapında bir kansere sahip olan hastalarda sadece yüzde 15'dir. Bu şeklin hazırlanmasında, kadınlarda görülen meme kanseri verileri kullanılmıştır(Koscielny, Tubiana ve ark.'na göre, 1984).

şayet tümörün çapı 2 cm. ise risk yüzde 25'dir (her dört hastadan biri). Bununla beraber, bu rakamlar histolojik evrelemeye göre yeniden ele alınmak zorundadır. Histolojik evrelemede en iyi cins tümörlerde riskin yüzde 50'ye ulaştığı noktadaki çap 10 cm.'dir. Bu da metastaz oluşma olasılığının eşit boyuttaki tümörlerde hücrelerin biyolojik özelliklerinden etkilendiğini gösterir.

Tümöral hücre kolonilerinin tümöre komşu lenf düğümlerinde bulunması, tümör hücrelerinin bir başka dokuya göçme ve taşınma kapasitesi için bir ölçüdür. Lenf düğümlerinin istilası, ortalama olarak uzak metastazların gelişmesinden önce gerçekleşir ama yine de, özellikle çok sayıda lenf düğümüne yayılma, bu hastalığın seyriyle ilgili olumsuz bir noktadır.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM
TARAMA VE TANI

Tanı yöntemleri üç durumda kullanılır (ilk ikisi sıklıkla tarama terimi içinde birleştirilir).

1) Kanser Öncesi Doku Bozukluklarının Ortaya Çıkarılması - En azından iki kanser türünde, rahim boynu ve rekto-kolik kanserlerde, önce kanser öncesi doku bozuklukları oluşur ve bunların çıkartılıp alınması kanserin ortaya çıkmasını engelleyebilir.

2) Erken Tanı - Amaç, kanserlerin klinik denetlemelerde ortaya çıkarılabilecek boyutlara (en az 1 gr.) ulaşmasından önce tanının konulmasıdır. Kanserin bu aşamada saptanması, seyir için olumlu bir noktadır; çünkü, genellikle metastaz bu ön klinik aşamanın sonunda ve klinik aşamanın başlangıcında oluşmaya başlar.

3) Hastayı veya Doktoru Uyarıcı Belirtilerin Nedenlerinin Saptanması - Klinik planda, kanserin varlığını düşündüren ve muayene olmayı gerektiren uyarıcı sinyaller çok çeşitlidir. Bunları şöyle sıralayabiliriz.

1) Memede ağrısız küçük sertlik veya meme ucundan anormal akıntı.

2) Dudaklarda, dilde ve ağızdan uzun süre ülser (yara).

3) Özellikle sigara tiryakilerinde ve alkoliklerde görülen boğaz ağrısı, sürekli nezle ve yutkunma

güçlüğü.

4) Özellikle sigara tiryakilerinde görülen nedeni bilinemeyen sürekli öksürük.

5) Büyüyen ve ülserleşen (yara haline dönüşen) ciltteki küçük tümörler.

6) Yetişkinlerde ortaya çıkan veya büyüyen, renk değiştiren veya kaşıntı veren et benleri.

7) Ağız, anüs, döl yolu ve uretradan kan gelmesi, kadınlarda menapozdan sonra akıntı olması, idrarda ve dışkıda kan bulunması.

8) Birbirini izleyen kabızlık ve ishal, özellikle beraberinde zayıflamayı da getiren sindirim bozuklukları.

9) 40 yaşından sonra görülen bağırsak tembelliği ve kabızlık veya siyah dışkı.

10) Genel sağlığın zayıflama ve yorgunlukla bozulması.

Bu belirtilerden birisinin varlığı durumunda doktora başvurulmalıdır. Hemen hemen bütün olgularda hastalığın dökümünün yapılması ses ve ışın dalgaları aracılığıyla elde edilen görüntülerin incelenmesiyle başlar ve bunu alınan parçaların analizi izler. Ancak bu sonuncusu kesin bir yargıya ulaşmamızı sağlar.

Tıbbi Görüntüleme

Tanı ve tedavide kullanmak için, ses ve ışık dalgaları aracılığı ile görüntü elde etme teknikleri kastedilmektedir.

Bu terim, klasik röntgenden başka, yeni teknikleri de ifade eder.

Röntgen Tanısı - Kullanım kolaylığı ve elde edilen görüntülerin kalitesi nedeniyle, röntgen akciğer, iskelet ve bazı dokuların (meme) muayenesinde kullanılır.

Dokudan daha yoğun (baryum, iyod ürünleri) veya daha az yoğun (hava) kontrast maddeler kullanılarak, sindirim sistemi (örneğin baryumlu lavmanla kolon), idrar torbası, (intravenoz ve böbrek ürografi) rahim boşluğu (histerografi) (arteriografi) muayeneleri yapılabilir. Kana kontrast maddeler şırıngı edilerek, muayene edilecek organın ven ve arter şebekesi gözlenebilir. Tomografi aracılığıy, X ışınları yayıcı jeneratörün hastanın çevresinde döndürülmesiyle, "kesit" filmlerinde görülemeyen bulgular saptanır ve kesitin önünde ve arkasında kalan bölgeler de incelenebilir.

Tarayıcı - Bu bir çeşit bilgisayarlı tomografidir. Tomografi aracılığıyla X ışınları verilerek elde edilen görüntü bilgisayar aracılığıyla gerçekleştirilir. Bilgisayar elde edilen görüntünün sentezini yapar (aynen iki gözün algıladığı görüntülerin beyin tarafından sentezinin yapılması gibi). Böylece anatomik yapının kesitleri en ince detaylarına kadar elde edilir. Sağlıklı doku ile kanserli doku arasındaki yoğunluk farkından hareket ederek, tarayıcı aracılığıyla tümörlerin yeri hassas bir şekilde saptanabilir.

Ekografi - Ses ötesi mekanik titreşimlerin (ultrason) bir ortamdaki yayılma hızı, çevrenin katı, sıvı ve gaz olmasına bağlıdır. İki farklı yoğunluğun sınırlarında (örneğin sıvı veya hava dolu kistin iç çeperi) ses ötesi titreşimler yansıma yapar. Bir ses öteki titreşimler demetinin organizma içindeki yayılımı, bize, organların biçim ve boyutlarıyla bunların içindeki farklılıklarla ilgili bilgiler aktarır (tıpkı denizlerde denizaltıların yerlerinin saptanması veya yer altındaki petrol yataklarının yerlerinin ve boyutlarının belirlenmesi gibi).

Ekografi, karaciğer, prostat, tiroid, dalak gibi dokularla ilgili, bilgiler edinmemizi sağlar; bu dokula-

rın yoğunluğu, çevresindeki dokularınkine çok yakın olduğundan klasik röntgen pek yararlı olmamaktadır. Ekografi ile çok küçük te olsa (1 cm.) bu dokular içindeki tümörü ayırt edebiliriz.

Nükleer Manyetik Rezonans (Yankılanma) - Bu uygulamada, organizma yoğun bir manyetik alanın (0,3 ile 2 Tesla* arasında) etkisi altına sokulur. Tek sayılı tanecik taşıyan atom çekirdekleri (özellikle hidrojen) manyetik alanın yönlendirmesi altına girerler. Daha sonra, atom çekirdeklerinin doğrultusu bir başka ek manyetik alanda düzeltilir ve aniden durdurulur. Böylece atomlar radarlarda kullanılan elektromanyetik dalgalara benzer (uzun dalga boyundaki ışık ve X ışınları gibi) dalgalar yayarak tekrar dengeye gelirler. Bu elektromanyetik dalgaların kaydedilmesi çeşitli tipte görüntülerin oluşmasını sağlar. Bu görüntüler sadece incelenen atomun (örneğin hidrojen) yoğunluk farklılıklarını değil, aynı zamanda atomların etkisi altında kaldığı birleşme gücünü gösterir. Gerçekten de, yayılan elektromanyetik dalgaların özellikleri molekülün bağrındaki atomların bileşimine (kimyasal bileşimine) ve ortamın fiziksel durumuna (katı veya sıvı) bağlıdır.

Böylece elde edilen görüntülerin incelenmesi, incelenen dokunun kimyasal bileşimi ile ilgili bilgileri verir. Örneğin beyindeki gri ve beyaz maddeleri açıkça ayırt edebiliriz. Tümörleri ve tümörün sağlıklı dokudaki uzantılarını manyetik yankılanma yoluyla ayırt etmek, bazen tarayıcı ile ayırt etmekten daha kolaydır. Ayrıca, bir tümörün tedavisinden sonra tümöre kalıntısının, yara izi veya sağlam doku seviyesindeki bir sorundan ayırt edilebilir. Bununla beraber, görüntünün elde edilmesi çok

* Tesla: Bir metrekareye düşen manyetik dalga miktarına göre hesaplanan ölçü birimi. (Ç.N.)

uzun sürer ve pahalıya mal olur. Uygulama alanı sınırlıdır.

Nükleer Tıp - Bu yöntemde radyoaktif izotoplar* kullanılır ve bunların yaydığı ışınlar kaydedilir. Bu izotoplar özellikle tümörlü dokulara bağlanmış moleküllerin içine yerleştirilir. Daha sonra sintigrafi aracılığıyla bunların yerleri belirlenir ve bu radyoaktif izotopun veya bu izotoplar tarafından işaretlenen molekülün organizma içindeki dağılımının görüntüsü elde edilir. Bu yöntemle tiroid bozukluklarının (radyoaktif iyod ile), iskeletin, karaciğerin ve beynin incelenmesinde çok değerli bilgilerin elde edilmesi sağlanır. Bu yöntemin üstünlüğü, bize hem dokunun yapısı, hem de dokuların işlevsel faaliyetleri ile ilgili bilgiler vermesidir. Bazı tip doku ve tümörlere karşı yönlendirilen antikorların saptanmasında da radyoaktif izotoplar kullanılabilir.

Endoskopi

Cam liflerinden yapılmış yumuşak fibroskopların kullanılmaya başlaması, bu yöntemin uygulanmasını yaygınlaştırdı ve daha az ağrı verici hale getirdi. Araştırılacak boşluklara (solunum borusu, yemek borusu, bronşlar, mide, kalın bağırsak, idrar torbası vb.) birkaç milimetre çapında, ucu çevreyi aydınlatan bir yumuşak tüp sokulur ve organın iç yüzeyinin görülmesi sağlanır. Bu tüpün uç kısmındaki pensler ise parçacıkların alınıp çıkartılmasını sağlar.

Endoskopi, karın zarı, göğüs zarı boşluklarında da yerel anestezi altında kullanılır.

* İzotop: Kimyasal ve fiziksel özellikleri aynı, atom ağırlıkları farklı element. (Ç.N.)

Biyopsi* ve Hücresel (Sitoloji) İnceleme

Kanserli hücrelerin mikroskop altındaki görünümleri normal hücreninkinden farklıdır. Ayrıca, tümörün yapısı da, yani bir tümör hücresinin diğerine göre yerleşimi de sağlıklı dokunun hücrelerinin yapısından farklıdır. Sağlıklı dokunun yapısı düzenlidir, bir dokunun farklı bölgelerini ve dokuları birbirinden ayıran sınırlar son derece belirgindir. Bir tümör içindeki hücreler ise bunun tersine, anarşik bir şekilde yer alırlar ve komşu dokulara sızarlar.

Kanser tanısı için kullandığımız yöntemlerin içinde sadece dokunun mikroskop altında incelenmesi kesinlik taşır. Çünkü bu inceleme yapılmaksızın iyi ve kötü huylu tümörleri birbirinden ayırmak çok zordur. Bunun yanı sıra, tek tek hücrelerin incelenmesi, yani hücrebilim, hücrenin görünümüyle ilgili bir kanıya varabilmemiz için çok önemli bilgiler verir. Bu bilgilerle cerrahi müdahaleye karar verilebilir. Bu yöntem, ayrıca, kan ve kemik iliğinin incelenmesi sayesinde kan kanseri tanısının konulabilmesini sağlar. Hücreler, dokunun durumuna göre, ya mukoza kazınarak ya da şırıngı aracılığı ile emilerek elde edilir. Görüntüleme yöntemlerinden birinin denetimi altında, beyin hariç, organizmanın herhangi bir noktasından, hatta pankreas gibi derinde bulunan organlardan bile hücresel inceleme için, hatta biyopsi için parçacıklar çıkartabiliriz.

Biokimyasal İnceleme - Kan ve idrar üzerinde çok sayıda dozajla yapılır. Tümörün kökeni konusunda şüpheler varsa, biokimyasal inceleme tanıyı bazı dokulara yönlendirebilir. Bununla beraber, bu

* Biyopsi: Canlı bir dokudan incelenmek üzere bir parçanın çıkarılması. (Ç.N.)

yöntem dokuda bir bozukluk olduğunu kanıtlasa bile, bu bozukluğun kötü huylu olduğunu doğrulamaya olanak vermez.

Tanı konulduğunda, kullanılan maddelerin, "işaretleyicilerin" düzeyi tümör kitlesinin hesaplanmasına ve onun evriminin izlenmesine yardımcı olur (Bkz. Dördüncü Bölüm). Ayrıca, bir dokunun işlevlerindeki bozukluk (örneğin karaciğer) bir yayılmanın varlığını düşündürebilir ama bu yine de sadece bir tahmindir.

Fransa'da Sık Görülen Kanser Türlerinin İlk Belirtileri

Rahim Kanseri - Rahim boynu ve rahim içi kanseri olmak üzere iki çeşittir.

Rahim Boynu Kanseri - a) Kanser öncesi doku bozukluklarının saptanması: Rahim boynu mukozasında hafif bir kazımayla elde edilen hücrelerin mikroskop altında incelenmesi (yayma) şüpheli hücrelerin saptanmasını sağlar. Ne zaman bir anormallik ortaya çıkarılsa, basit bir iltihaplanma bile olsa, tedavi edilmesi gerekir. Hücrelerin incelenmesi sonucunda elde edilen veriler önem derecesi büyüyen P1, P2, ... P5, Papanicolaou sınıflandırmasına göre belirtilir.

P1 ve P2 sınıflamasına gören sonuçlar normaldir. P3 iltihaplanmalara ve önemli sayılabilecek gelişme bozukluğuna (displazi) karşılık gelir. Bunların tedavisi uzmana gitmeyi gerektirir. Gerçekten de, displazi bir cins kanser olan epitoliyomaya yataklık eder ve rahim boynu iltihaplanmasını, displaziye ve sonra da epiteliyamaya dönüştüren aşamayı durdurmak önemlidir. P4 ve P5'e giren sonuçlar kötü huylu olma ihtimali yüksek hücrelerin veya açıkca kanserli hücrelerin varlığını gösterir. Bunlar, *in si-*

tu (yayılma öncesi) evredeki veya şimdiden yayılmaya başlamış epiteliyomaların belirtileridir. *P3, P4 ve P5'e giren sonuçlar* belirli doku bozuklukları üzerinde veya şüpheli bölgelerde *biyopsi yapılmasını gerektirir.*

Biyopsi, bir uzman tarafından bir pens aracılığıyla gerçekleştirilir, uygulaması basit ve ağrısızdır. Şayet sonuç pozitif çıkarsa, şüpheli bölgenin büyük bir kısmı alınır. Şayet hasta 3. evrede ise ve yapılan birçok biyopsi negatif sonuç verdiyse, hasta gözlem altına alınır ve periyodik olarak inceleme yinelenir. Gerçekten de, iltihaplanmalar ve hormonal rahatsızlıklar 3. derecede sınıflandırılan hücrelerin varlığına neden olabilir. Bunların varlığı cerrahi bir müdahaleyi gerektirmez.

Şayet sonuç pozitif ve doku bozukluğu çok küçük boyuttaysa, rahimi yerinde bırakan ve hamile kalma olanağını ortadan kaldırmayan, sadece rahim boynunun çıkarılması, tedavi ve daha derinlemesine bir değerlendirme yapabilmek için yeterlidir.

Döl yolundaki hücrelerin incelenmesi, kadının bütün cinsel yaşamı boyunca hatta menapozdan sonra bile sürekli yapılmalıdır. Fransa'da bu işlem genellikle doktor tarafından yapılır, bu da fazladan bir güvenlik unsurudur. Kadın üreme organlarının sürekli izlenmesi, ilk cinsel ilişkiden başlayarak her üç yılda bir yenilenir, bir anormallik görüldüğünde bu süre daha da sıklaştırılır.

Döl yolu hücrelerinin düzenli bir şekilde gözlemlenmesi ve ortaya çıkarılan anormalliklerin tedavi edilmesi, Finlandiya, İzlanda, Kanada ve ABD'de gerçekleştirilen araştırmaların da gösterdiği gibi, rahim boynu kanserinde ölüm ve hastalığa yakalanma oranını düşürdü. Rahim boynu kanserinin sıklığındaki bu düşüş, ahlâki değerlerdeki özgürleşmeye bağlı risklerin artmasına karşın, önümüzdeki

yıllarda da devam edecektir.

Bununla beraber, şayet olayı basit bir denklem, yani şüpheli yayma eşittir kanser, o da eşittir sistemli uygulanan büyük çaplı müdahale, gibi algılarsak, bu incelemeler kaçınılmaz olmayan müdahalelere de yol açabilir. Gerçekte displazilerin çok azı kansere dönüşür.

b) Düzenli bir şekilde muayeneden geçmeyen kadınlarda, şüpheli belirtilerin -özellikle iki adet dönemi arasında kanama- varlığında 40-60 yaşları arasında kadınlarda rahim boynu kanserinin ortaya çıkma olasılığı vardır. Böyle bir kanama ile karşılaşıldığında, mutlaka ciddi-sistemli bir jinekolojik muayeneden geçmek ve hücrelerin incelenmesi şarttır. Şayet bu kanamalar en ufak bir zorlamanın (örneğin cinsel ilişki) ardından oluyorsa özellikle şüphelidir. Rahim boynu kanseri aşağıdaki risk etkenlerinden biri veya birkaçına sahip kadınlarda daha sık görülür. Bu durumdaki kadınların özellikle uyanık olmaları gerekir:

- ilk cinsel ilişkinin çok genç yaşta olması,
- birden fazla insanla cinsel ilişki,
- küçük yaşta gebelik,
- üreme organlarının temiz tutulmaması,
- eski rahim iltihaplanmaları, beyaz akıntı
- çok sayıda gebelik veya düşük,
- sosyo-ekonomik düzeyin düşüklüğü.

Rahim İçi Kanseri (endometrium) - Bu kanser tipi 50-65 yaşları arasındaki kadınlarda görülür ve menapozdan sonra oluşan kanama ve vajinal akıntı gibi nedenlerden ötürü yapılan muayeneyle ortaya çıkar. Daha çok menapoz sırasında östrojen hormonu almış veya geç menapoza girmiş kadınlarda görülür. Bu durumda hücrelerin incelenmesi etkili değildir, tanı koymayı sağlayan tek yöntem olan bir tür kürtaj uygulamasıyla beraber detaylı bir mua-

yene gereklidir.

Kolon ve Rektum* Kanseri - Bu kanserler giderek daha sık görülmektedir ve bunlardaki ölüm oranı, sıklıkla çok geç tanı konulduğu için göreceli olarak yüksektir. Bunların erken tanısı için çaba gösterilmelidir. İki belirti özellikle dikkat çekicidir: dışkıyla birlikte veya iki dışkılama arasında kanama ve sürekli kabızlık veya birbirini izleyen ishal ve kabızlık. Bu belirtiler önce doktor muayenesini ve sonra da daha ayrıntılı incelemeyi gerektirir. Hastalığın geleceği, bu incelemelerin erken yapılıp yapılmadığına bağlıdır.

Ayrıca bu kanserler, daha önceden var olan poliplerin** üzerinde gelişirler ve bunların tahrip edilmesi bu kanserlerin yüzde 80'inin ortaya çıkışına engel olur. Bununla birlikte bu polipler 50 yaşın üzerinde sık görülürler ve bunların çok azı kansere dönüşür. Bunları ortaya çıkaracak olan inceleme kolonoskopidir poliplerin alınması da bu esnada yapılır. Bu yöntem, anüsten bir çeşit yumuşak periskopun (endoskop) kalın bağırsaklara kadar sokulmasıyla gerçekleştirilir. Böylece anüsün ve kolonun iç yüzeyine bakılabilir. Bu yöntem çok dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır, saatler sürer ve titiz bir hazırlığı gerektirir: Ancak bir uzman tarafından uygulanabilir. Maliyeti ve uygulama süresinin uzunluğu sistemli olarak uygulanmasına olanak vermez. Sadece risk taşıyan kişilerde, yani 45-70 yaşları arasında, kişisel veya ailesel polip (sıklıkla ailesel bir hastalıktır) veya ülseratif kolit hikayesi olan, şüphe uyandırıcı belirtiler saptananlarda uygulanmaktadır.

Sadece anüs ve sigmoid*** muayenesinde kulla-

* Rektum: Kalın bağırsağın son kısmı. (Ç.N.)

** *Polip*: Saplı *mukoza tümörü*. (Ç.N.)

*** Sigmoid: Kalın bağırsağın bir parçası, "S" harfi (sigma) şeklinde olduğu için böyle adlandırılıyor. (Ç.N.)

nılan daha basit bir yöntem ise *rektosigmoidoskopi*'dir. Kısa bir kolonoskop kullanılan ve uygulaması daha kolay olan bu yöntem aracılığıyla kanserlerin ve poliplerin yüzde 70'i saptanabilir. Yukarıdaki yöntemlere göre daha basit olan ve 50 yaşının üzerindeki bütün kadın ve erkeklerde, en ufak şüpheli bir olayda sistemli olarak uygulanabilen yöntem ise rektal muayenedir. Yumuşak bir şekilde yapıldığı zaman tamamiyle ağrısızdır. Bu yöntem, doktorun parmağıyla rektum ve anüs yolu çeperini muayene etmesiyle gerçekleştirilir ve burada oluşan tomurcukların veya sertliklerin ortaya çıkarılmasını sağlar.

Rektal kanama çok önemli bir uyarıcıdır ama sıklıkla gözden kaçar. Çok yararlı bir başka yöntem de "kan kültürü" aracılığıyla dışkıda yapılan kan araştırmasıdır. Bazı basit önlemlere dikkat ederek, herkes bu yöntemi kendi kendine uygulayabilir. Duyarlı bir kağıdın dışkı ile teması şeklinde gerçekleştirilen bu yöntem aracılığıyla, dışkıdaki minimum miktardaki kan bile saptanabilir. Sonuç hemen alınabilir ve çok ucuzdur. Bu yöntemin duyarlılığını arttırmak için, muayeneden önce iki gün süreyle etsiz bir yemek rejimi uygulanır. 50 yaşından başlayarak her yıl dışkıda kan denetiminin yapılması önerilir. Bununla beraber, sadece kanama yapan kanserleri ve polipleri saptayabildiği için, kanserlerde ancak yüzde 80, poliplerde ise ancak yüzde 25 oranında olumlu sonuç verir.

Her önemli veya küçük bir kanamada, kanamanın nedenlerinin araştırılması zorunludur. Sıklıkla kanamanın nedeni basit ve önemsiz bir hastalık olan hemoroiddir. Yine de kanamanın nedenini kolayca bunlara bağlamamak gerekir, çünkü hemoroidin varlığı, daha yukarı kısımlardaki önemli doku bozukluklarının varlığını dışlamaz. Her kanama,

kolonun ve anüsün tümünün denetlenmesini sağlayan endoskopi uygulamasını gerektirir, en azından rektosigmoidoskopi yapılmalıdır.

Rektal kanamaları hasta saptayamadığı veya doktor ihmal ettiği için kanser uzun süre gelişmeye devam eder. Fransa'da hastaların yüzde 50'sinde, artık tedavisi olanaksız noktaya geldiğinde kanser tanısı konulmaktadır.

Kolon ve rektum kanserleri, kanserolojinin en önemli sorunlarından birisidir. Fransa'da, her yıl aşağı yukarı 15 bin kişi bu hastalıktan ölmektedir. Şayet, her rektal kanamadan veya her şüpheli belirtiden sonra rektosigmoidoskopi uygulansaydı, şayet dışkıdan kan araması veya endoskopi uygulamasına daha çok başvurulsaydı, bu sayı önemli ölçüde azaltılabilirdi.

Meme Kanseri - Kadınlarda en sık görülen kanserdir. Genellikle ağrısız bir sertlik, meme ucundan gelen kanlı bir akıntıyla kendini gösterir. Memenin elle muayenesi sırasında küçük bir sertliğin (1 cm) varlığı hissedilebilir ve bu aşamada tedavi kolaydır. Göğüsün alınması gerekmez ve yüzde 85 oranında kesin tedaviyle sonuçlanır. 30 yaşından başlayarak, bütün kadınların bu meme muayenesini yaptırmaları gerekir. Ayrıca, her ay kendi kendilerine memelerini muayene etmeyi öğrenmelidirler. Bu işlemin her aybaşı dönemini izleyen ilk 15 gün içinde yapılması yeğlenmelidir; çünkü ikinci 15 günün içinde göğüsler şiş ve çok hassastır. Memede görülen her sertlik endişe kaynağı olmamalıdır, çünkü bunların yüzde 80'i zararsızdır.

Mammografi* yoğunluk farklılıklarının açıkça ortaya çıkartılacak şekilde derine hafif sızan X ışınları ile çalışan özel bir aygıtla gerçekleştirilir. Mam-

* Mammografi: Meme röntgeni. (Ç.N.)

mografi kullanılarak yapılan muayenede, elle hissedilemeyecek kadar küçük tümörler görülebilir: Elle ancak 8-10 mm çapındaki tümörler saptanabilirken, mammografi çok küçük tümörlerin saptanmasını sağlar. Ayrıca, sertliğin iyi huylu veya kötü huylu olup olmadığı konusunda da fikir verir. Kireçlenmiş alanların varlığı, parça alınarak analiz yapılmasını gerektiren bir bulgudur. Elle muayenede hiçbir şey hissedilmediği durumlarda, kanlı bir akıntı varsa, mammografiden sonra süt kanallarına farklı yoğunlukta madde şırıngı edilerek kanalların röntgeni çekilir.

Memenin röntgenle muayenesi küçük doku bozukluklarının görülmesini sağlar ama, bütün duyarlılığına karşın, bozuklukların tümü saptanamaz. Birkaç milimetre çapındaki küçük kanserlerin, özellikle aşırı büyümüş memelerde, röntgen ile saptanması çok güçtür ve ancak konunun uzmanlarının çektiği filmler üzerinde bunlar görülebilir.

Meme ısısının ölçülmesi, termografi, bir zamanlar çok moda olan bir yöntemse de, gerçekte pek fazla bir bilgi vermez, röntgen verilerine göre çok az değer taşır. Dikkatle yapılmış elle muayeneye göre daha fazla bir üstünlüğü yoktur. Bugün, meme kanseri üzerine uzmanlaşmış merkezlerde bu yöntem terk edilmiştir.

Aynı şekilde, ses ötesi titreşimleriyle yapılan muayeneler de yanıltıcıdır. Buna karşılık, ele gelen veya meme röntgeni ile saptanan tümörden sıvı alınarak yapılan analizler hem çok değerlidir, hem de tehlikesiz ve ağrısızdır. Bu yöntemde ince bir iğneyle tümörün içine girilerek bir parça çekilir. Şayet söz konusu olan bir kistse, içindeki sıvı çekilir ve buraya, sıvı cebin çevresinin röntgen görüntüsünü elde edebilmek için, hava şırıngı edilir. Şayet katı bir tümörse, içinde hücrelerin bulunduğu sıvı çeki-

lir ve bunların incelenmesi son derecede değerli bilgiler edinmemizi sağlar.

Şırıngayla delerek sıvı alma veya biyopsi bize tam bir bilgilenme sağlar, çünkü bu şekilde alınan doku parçaları üzerinde doku incelemesi yapılabilir. Ayrıca bu yöntem, herhangi bir müdahalede bulunulmak istenmediği zaman, cerrahi müdahale yapılmadan kesin tanıya olanak verir. Buna karşılık, bir müdahaleye karar verildiyse, ameliyat öncesi incelemeler çok daha kapsamlı olacağından gereksizdir. Tanı için yapılan bir müdahale sonuçta bir şey bulunmasa bile, hastalığın gelişmesine neden olacak "bir şey yapmamaya" tercih edilmelidir.

Tedaviden önce, ameliyat öncesi bir değerlendirme yapılır. Ameliyat sırasında sorun çıkartabilecek durumların, özellikle akciğer de metastaz bulunup bulunmadığının anlaşılabilmesi için akciğer filmi çekilir. Omurga ve kalça grafikleriyle beraber iskelet sintigrafisi yapılarak kemiklerde bozukluk olup olmadığı araştırılır. Ayrıca müdahaleden yararlanılarak, kötü huylu hücre seviyesinde, östrojen ve progesteron* alıcılarının bulunup bulunmadığı araştırılır, şayet varsa (meme mukozasının dış tabakasının normal hücrelerinde var olması gibi), bu kötü huylu hücrelerin çoğalmasının hormonlar tarafından etkilendiğini gösterir. Bu da hormonal tedavinin etkili olabileceği demektir.

Tarama, elle muayenede hiçbir anormallik görülmediğinde, mammografi yardımıyla yapılır. 40 yaşının üstündeki kadınlara, her iki yılda bir, sistemli olarak her iki memenin de muayene ettirilmesi önerilir. New York'ta, on binlerce kadın üzerinde yapılan bir araştırmada, bu taramadan geçmiş kadınlarla, geçmemiş kadınlar arasında ölüm oranların-

* Progesteron: Yumurtalıkta bulunan ve gebelikte etkili olan bir hormon. (Ç.N.)

da bir farkın olup olmadığı araştırıldı. Menapoz sonrası yaşlarda (50 yaş ve üstü), taramadan geçmiş kadınlarda kanserden ölüm oranında yüzde 30 düşüş olduğu görüldü. Bu da, tanı süresinin bir yıl öne alınmasının kanserin bu sürede olası metaztatik gelişmesini üçte bir oranında durdurabildiğini gösterir.

Menapoz öncesi yaşlarda kazanç daha düşüktür ama yine de dikkate değerdir.

Bu koşullarda, bu tarama yönteminin yaygınlaştırılması yararlı olacaktır. Ama, bunun yanı sıra, mammografi sisteminin kuruluşu çok pahalıdır ve ancak sınırlı sayıda uygulanabilir. Filmin çekilmesi ve okunması, bu konuda uzmanlaşmış bir ekip tarafından yapılmalıdır. Uygulama sırasında memenin en düşük dozda ışın alması gerekir. Yani, özel olarak uzmanlaşmış bir yapının kurulması gerekmektedir. Tarama yöntemi özellikle yüksek risk altındaki; yani meme kanserine yakalanma olasılığı normal kişilere göre yüksek olan kadınlar için önemlidir. Meme kanserine neden olan risk etkenlerini şöyle sıralayabiliriz:

- hiç hamile kalmamış veya çok az hamile kalmış kadınlar,
- ilk hamileliğin 30 yaşından sonra olduğu kadınlar,
- ailede (anne, kız kardeş, teyze) daha önce meme kanserinin varlığı,
- meme ucundan gelen, özellikle kanlı akıntı ve meme ucunun şekil bozukluğu,
- daha önce göğüste sertliklerin ya da iyi huylu diğer yapısal değişikliklerin varlığı,
- erken buluğ dönemi ve erken adet görme (12 yaşından önce), geç menapoza girme (55 yaşından sonra),
- aşırı şişmanlık, şeker hastalığı,

- sosyal ve ekonomik seviyenin yüksekliği (etli gıdalarla ve süt ürünleriyle beslenme).

Üst Solunum, Sindirim Yolları ve Bronş Kanserleri - İçki ve sigara kullanmayan kişilerde bu kanserler çok ender görülür. Bronş kanserleri Fransa'da en çok görülen kanser türüdür ve bunların yüzde 95'i tütün kullanımına bağlıdır. Akciğer röntgeni, her yıl tekrarlansa bile, bu kanserlerin tedavisinde önemli bir sonuç vermemektedir. Buna karşın sigara için insanlarda, en ufak bir uyarıda (yorgunluk, ateş, öksürük ve balgam) mutlaka akciğer filmi çekilmelidir.

Üst solunum-sindirim yolu kanserleri, şayet zamanında saptanabilirse tedavi edilebilir. Bütün Batılı ülkeler arasında Fransa, bu kanser türünde, sigara ve alkolün birlikte kullanımı nedeniyle başı çekmektedir. Sigara veya alkol kullananlar, özellikle de ikisini birden kullananlar, yılda iki kez ağız ve orta yutak denetimi yaptırmalıdırlar. Çünkü, bazen henüz belirti vermeyen kanser öncesi doku bozuklukları görülebilir. İnsanın iyi bir aydınlatma altında, bir kaşık sapının yardımıyla kendi kendini muayene etmesi bile yararlı olabilir. Mukozadaki her renk değişikliği, ülserleşme, büyüme ve sertleşme gibi durumlarda bir uzmana başvurulmalıdır.

Bu konuda dişçilere önemli bir rol düşmektedir. Çünkü, diş ve diş eti sağlığının bozuk olması kansere yataklık yapar, ayrıca diş tedavisi sırasında dişçi, nedeni bilinmeyen doku bozukluklarını keşfedebilir. İyi bir diş sağlığı, özellikle sigara tiryakilerinde ve alkol kullananlarda kırılmış dişlerin çıkarılması, ağız ve boğaz kanserlerine karşı gerekli bir önlemdir.

Son olarak, sigara tiryakilerinde, ses tonunda görülen ve süreklilik gösteren değişiklik, özellikle boğukluk ve ses kısılması halinde ise, ses telleri mua-

yenesi (ayna muayenesi) yapılmalıdır.

Prostat Kanseri - Prostat kanseri 50 yaşının üzerinde sık görülür ve sıklığı yaşın ilerlemesiyle birlikte düzenli bir şekilde artar. Erkeklerde 75 yaşından sonra en çok görülen kanser türüdür. İlk belirtileri genellikle idrarla ilgilidir (idrar az ve kesintilidir, işemede zorlanma veya başlangıçta zorlanma, geceleri sık sık işeme gereksinimi duyma, idrarla birlikte kan gelmesi, işeme sırasında yanma, işemeyi durdurmada zorlanma, kalça, sırt ve uyluk seviyesinde ağrı).

Gerçekte ise bu belirtiler gecikmiş veya sıradan belirtilerdir; prostatın hacminin artışına bağlıdır. Bu nedenle prostat kanseri taraması rektal muayeneye dayanır. *50 yaşın üzerindeki her erkek, en aşağı yılda bir kez rektal muayeneden geçmelidir.* Prostat kanseri, eşeylik bezinin arkasındaki bölümde, hemen kapsülün altında oluşur. Bu nedenle parmakla yapılan muayenede hemen hissedilir. Normal bir prostat, hareketli, pütürlü, 2 cm genişliğinde 3-4 cm yüksekliğinde, birbirinden ortadan geçen bir olukla ikiye ayrılmış, yumuşak ve düzenli iki kısımdan oluşur. *Kanser, nedeni olduğu sertleşmeyle tanınır.* Prostatın bir bölgesi, bir dilimi veya tamamı sertleşebilir. Bu durumda düzensiz, yamru yumru ve az çok sabittir. erken saptanması halinde, daha yayılmamış bir çekirdek halindeyken ayırt edilebilir ve biyopsi yapmak kolaydır.

Ekografi, özellikle rektum'dan sokulan bir *sonda* ile yapıldığı zaman çok değerli bilgiler verir, çünkü böylece halen daha parmakla hissedilemeyecek kadar küçük doku bozuklukları da saptanabilir.

Prostat kanseri, özellikle yaşlılarda görülmesi ve evriminin çok yavaş olması nedeniyle çok sık görülmesine karşın, gereken ilgiyi görmemektedir. Gerçekte ise, büyük bir sıkıntı kaynağıdır ve tedavisi

büyük sakatlıklara yol açar; çünkü doku bozuklukları hissedilir derecede büyüdüğü zaman yapılan tedavi tam bir cinsel iktidarsızlığa neden olur. Bu nedenle, tedavinin etkili olabileceği en az zararı vereceği anda tanının konulması için çaba gösterilmelidir.

İdrar Torbası Kanseri - Bu kanser türü önceleri kauçuk ve renklendirici işlerinde çalışan işçiler arasında görülüyordu. Bugün alınan önlemler sonucunda bu kanser türünün Fransa'daki temel nedeni sigara tiryakiliğidir.

Temel belirti idrarda kan görülmesidir. Kanlı idrar gelmesi ağrısızdır ama bazen sık sık işeme gereksinimi ile birlikte görülür. İdrarda kan bulunması, uretradan idrar torbasına sitoskop sokularak yapılan bir muayeneyi gerektirir. Bu yolla idrar torbasının iç duvarları gözlenebilir ve gerekirse biyopsi yapılabilir. Gerçekte birçok başka hastalık idrarda kan görülmesine neden olabilir. Bu nedenle, özellikle sitoskopi sonuçları negatif ise idrarda hücrelerin incelenmesi (sitoloji) gereklidir.

Testis (Erbezi) Kanseri - Bu kanser 20-35 yaşları arasında görülür. Şayet tanı zamanında konulursa iyileşme oranı en yüksek olan kanserlerden birisidir.

Önem dereceleri aynı olmayan birçok çeşidi vardır. Her koşulda ilk belirti, testislerden birinin hiçbir ağrı vermeden aşırı büyümesidir. Bu nedenle bir genç erkeğin muayenesinde, testis torbalarının elle kontrolü zorunlu olarak yapılmalıdır. 20-50 yaşları arasındaki erkeklere, banyo sırasında, ayda bir tez testislerini dikkatli bir şekilde elle yoklamaları önerilir. Testislerin kıvamında görülen bir değişiklik veya bir sertlik hissedildiği zaman doktora başvurulmalıdır. Bu denetimler sistemli yapılmazsa, testis kanserleri ancak çok geç, metastaz yaptıktan

sonra saptanabilir.

Her iki testisinde genç yaştan itibaren torbalara inmiş olması gerekmektedir. Şayet bunlardan birinin inişi gecikirse, bu inişi sağlamak gerekir yoksa inmeyen testisde kanser oluşma riski vardır.

Hematosarkom veya Lenfomalar - Bu kanserler lenf dokularında, temel olarak lenf düğümlerinde görülür. Lenf hücrelerinin tiplerine ve farklılaşma derecelerine göre birçok tipi vardır. En sık görüleni, özellikle 15-40 yaşları arasında karşılaşılan Hodgkin hastalığıdır.

Bu kanser türünün ilk belirtisi, boyun bölgesi, üst köprücük kemiği boşluğu, koltukaltı veya kasık bölgesindeki düğümlerden bir veya birkaçının hacminin artmasıdır. Düğümlerde görülen her türlü irileşmede yaş ne olursa olsun mutlaka doktora gidilmeli, kan incelemesi (kan sayımı, formül) ve son olarak da lenf bezi biyopsisi yapılmalıdır. Şayet doktora gidilmekte gecikilmez ve biyopsi yapılırsa, zamanında yapılan tedavinin sonuçları olağanüstüdür.

Bazı hallerde lenf düğümlerinin büyümesine, ateş, yorgunluk ve genel durumda bozukluk eşlik edebilir.

Cilt Kanseri - Cilt kanserlerinin yüzde 90'ında kanser tanısı, halen daha iyileştirilebilir oldukları anda konulabilmektedir. Vücudun güneş ışınları alan bölgesinde (yüz, el vb.) görülen tüm ülserleşme, sertleşme, kabuk bağlamış veya pul pul dökülen oluşumlar, daha kanser öncesi bir oluşum durumundayken (diskeratoz) veya iyileştirilmesi kolay bir kanser durumundayken tedavi edilmelidir.

Cilt kanseri türlerinden bir tanesi, melanomlar*, diğerlerine göre çok daha önemlidir çünkü çok erkan metastaz yaparlar. Aynı şekilde, güneş ışığının

* Melanom: Koyu renkli, kötü huylu tümör. (Ç.N.)

ve sürtünmenin etkisi altında kalan topuk, omuz ve yüz bölgelerinde yeni ortaya çıkan koyu renkli bütün lekelerde (ben) veya biçimi, boyutları ve kıvamı değişen benlerde çok dikkatli olmak gerekir. Melanomlar, özellikle açık havada yaşamanın yaygınlaşması sonucunda, kanserden ölüm nedenleri arasında hatırı sayılır bir ağırlığa sahip olmuştur. Güneşin ultraviyole ışınları, özellikle melanin açısından fakir olan sarı ve kızıl tenlilerde,cilt kanserlerinin temel nedenidir. Ultraviyole ışınlarını süzen güneşten koruyucu ürünler etkili bir koruma sağlamaktadır ama en iyi korunma yöntemi güneşte uzun süre kalmamaktır.

Sonuç

Kadınlar 20 yaşından başlayarak, her üç yılda bir vaginal hücrelerin muayenesi (frotti) ile jinekolojik muayene geçirmeli ve 30 yaşından sonra da, her aybaşı döneminin ertesinde memelerini elleriyle muayene etmelidirler.

Erkekler, özellikle sigara içenler, ağız, boğaz ve balgamlarını, seslerindeki değişiklikleri sürekli izlemelidirler. 50 yaşından sonra ise, özellikle ufak da olsa işeme zorluğu çekiyorlarsa, her yıl rektal muayeneden geçmelidir.

Kadınlar ve erkekler, 50 yaşından sonra, süreklilik gösteren her türlü sindirim rahatsızlıklarına özel bir önem vermelidirler. Bunlara 50 yaşından başlayarak, dışkıda kan olup olmadığına baktırmaları önerilir.

Kanser taraması veya check-up'tan sık sık söz edilir. Gerçekte ise bunlar, birkaç, günlük alışkanlıklar haline gelmiş davranışlara indirgenebilir. Ancak dikkatli bir şekilde sorgulanan uyarıcı belirtiler, daha derinlemesine bir araştırmayı haklı kıla-

bilir. Bazı şarlatanların iddialarının aksine sistematik olarak yapılan kan analizlerinin, ne yazık ki, hiçbir değeri yoktur. Sistematik olarak tarayıcılar kullanılarak yapılan muayeneler ise küçük bir kanserin ortaya çıkarılmasını sağlayamadığı gibi, organizmanın boşuna ışın almasına neden olur.Buna karşılık, en küçük bir şüphe karşısında endoskopi ile birlikte hücre incelemesi (sitoloji) yapılması kaçınılmazdır.

BEŞİNCİ BÖLÜM
TEDAVİ

Kanserin ilk tedavi yöntemi cerrahi müdahaleydi ve bugün hâlâ kansere karşı temel silah olmaya devam ediyor. Ama röntgen ışınlarıyla (radyoterapi) ve kimyasal ilaçlarla tedavi (kemoterapi) de neredeyse eşit derecede önemlidir.

Bugün tedavi gören kanserli hastaların yarıya yakını, yaşamlarının sonuna kanserden kurtulmuş olarak ulaşırlar ve başka hastalıklardan ölürler. İlk hesaplamalara göre, 5 yıllık yaşama süresi iyileşmenin ölçüsüdür. 1950'de, bütün kanser türleri ele alındığında iyileşme oranı yüzde 30 iken, 1960-1963'de yüzde 38 ve 1973-1974'de yüzde 48'e yükselmiştir.

Otuz yılda elde edilen gelişme dikkate değerdir. Bu gelişme şunlara bağlıdır:

a) Halkın bilgisinin artması; hastalar ortalama olarak daha erken doktora başvurmaktadır. Yine de bu gelişme farklı sosyal gruplar arasında dengeli değildir (ABD'de kanserli hastalar arasında yaşama oranı, alt seviyedeki sosyal gruplar arasında yüzde 37 iken, diğer gruplar için bu oran yüzde 58'dir).

b) Tanı koyma konusundaki gelişmeler tümörlerin erken saptanmasını sağlamaktadır.

c) Tedavi yöntemlerindeki gelişme.

Gelişme bütün tiplerde eşit olarak gerçekleştirilmediği için, iyileşme oranı kanser tiplerine göre de-

ğişim gösterir. Çocuk kanserleri, hematosarkom ve özellikle Hodgkin hastalığında, testis kanserinin bazı türlerinde kaydedilen ilerleme olağanüstü iken, diğerlerindeki gelişme bu oranda değildir.

Bununla birlikte, hayatta kalabilme oranlarındaki artış, tek başına son otuz yılda elde edilen gelişmeyi yansıtmaz. Buna, sakatlıkların şiddetinde azalma ve sekel (iz) ve sorunların hafiflemesi de eşlik etmiştir. Bugün, tedavi sonrasında hastaların büyük çoğunluğu normal bir yaşama dönebilmektedir.

Bu kısımda üç temel tedavi kuramını ve onların birlikteliğini ele alacağız. Bu üç tedavi kuramının da amacı aynıdır: Kanserli hücrelerin tümünü, çevredeki sağlıklı dokulara olduğunca az zarar vererek öldürmek; çünkü, çok küçük sayıda bile olsa, öldürülemeyen kanser hücreleri tekrar çoğalabilirler.

1- Cerrahi Müdahale

Amaç tümörün tamamını, çevre dokulara yayılmış uzantılarıyla birlikte çıkarmaktır. Gerçekten de, kanserli hücreler sürekli yer değiştirirler, sınır tanımazlar, tümörün görünür sınırlarının birkaç milimetre ötesindeki dokulara sızabilirler. Cerrahi müdahale sırasında, güvenlik önlemi olarak, olanaklar içinde 1-2 cm'lik alan çıkarılır. Böylece canlı hasta hücre kalmaması (hayati organlara zarar vermeden) sağlanır.

Üstelik kanserli hücreler oğul vererek uzakta koloniler (metastaz) oluşturabilirler. Bu oğul verme, yayılma, şayet hücreler damarlara sızmışsa, kan yoluyla ya da lenf yoluyla gerçekleşir. Daha sık olan ikinci durumda bu hücreler, sıklıkla lenf düğümlerine yerleşir ve burada çoğalır. Cerrahi müdahale sırasında, genellikle primer tümörle birlikte

bağlantılı lenf düğümleri de çıkarılır (örneğin meme kanserlerinde koltuk altı lenf bezleri). Duruma göre, tümör ve lenf kanalları ve lenf düğümleri "bütün" halinde çıkartılır veya bir yandan tümör kesilip çıkartılırken, öte yandan düğümler temizlenir.

Cerrahi müdahale ile radyoterapi ve ilaç tedavisinin birleştirilmesi, cerrahi müdahalenin sınırlı tutulmasına olanak verir. Çünkü kalan çok küçük tümör odakları bu iki yöntemle yok edilebilir. Bu konuya tekrar döneceğiz.

Cerrahi müdahaleye bugün üç yeni yol açılmıştır. Birincisi doğrudan metastazlara yönelik müdahale. Bundan 20 yıl önce, uzak metastazın varlığı sonucun ölümle biteceğinin garantisiydi. Bugün ise, tek veya az sayıdaki bazı akciğer metastazları, karaciğerin sadece bir yanına yerleşmiş karaciğer metastazları, cerrahi yöntemle alınabilirler ve kesin iyileşme sağlanabilir.

Ayrıca, plastik cerrahideki gelişmeler sonucunda geniş cerrahi girişimlerden sonra organları yeniden yapmak olanaklı hale gelmiştir. Örneğin bazı yemek borusu tümörlerinde, yemek borusunun tamamı çıkarılır. Yemek borusuz hasta sadece sondayla beslenebilir, bu da önemli bir sakatlık oluşturmaktadır. Bugün midenin bir parçasından veya bağırsaktan yemek borusu yapılabilmektedir ve hasta hemen hemen normal yolla beslenebilmektedir. Aynı şekilde meme kanserlerinde, memenin yapılması olanaklıdır. Yüz kanserlerinde yapılan geniş çaplı bir müdahaleden sonra, yüz tekrar eski haline getirilebilmektedir. Bu konuda mikrocerrahi önemli gelişmeler kaydetmiştir.

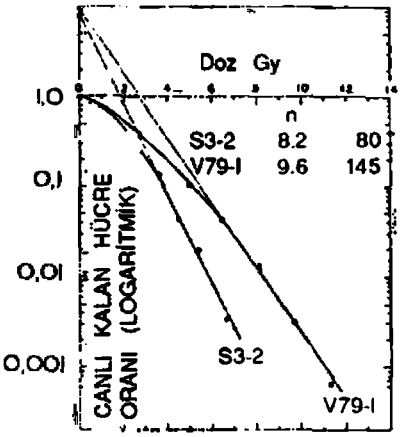
Son olarak, cerrahi müdahale tedavi öncesi ve sonrası genel dökümün çıkarılması içinde kullanılmaktadır.

II- Radyoterapi (Röntgen Işınlarıyla Tedavi)

Bu tedavi yöntemi, cerrahi müdahalede olduğu gibi, yerel-bölgesel bir tedavidir. 19. yüzyılın sonlarından başlayarak, X ışınlarının ve radyoaktivitenin keşfiyle birlikte, iyonlaştırıcı ışınların kanserin tedavisinde kullanılabileceği anlaşıldı. Bununla birlikte radyoterapi çok yavaş gelişti ve olgunluk çağına son birkaç on yılda erişti.

Bu yöntemin temel üstünlüğü, cerrahi müdahaleye bağlı sakatlıklardan kaçınmaya olanak vermesi veya onları sınırlamasıdır. Kanserli hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde bu tedavi yöntemi kullanılmaktadır ve Fransa'da her yıl 80 bin hasta bu yöntemden yararlanmaktadır. İyileşen her iki kanserli hastadan bir tanesi, bunu ışınla tedavi yöntemlerine borçludur. Bu yöntem ya tek başına, ya da giderek daha sık olarak cerrahi müdahale ve ilaçla tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılmaktadır.

Hücrelerin çoğalma sistemlerine zarar vererek, onların bölünmelerini engeller veya yavru hücreleri öldürür. Verilen doz ne kadar yüksekse, hasara uğramayan hücre oranı o kadar düşüktür (Şekil 14). Tümör hücrelerinin tümü öldürülürken, daha sonra doğabilecek bazı sakıncalara yol açmamak için sağlıklı hücrelere fazla zarar vermemek gerekir. Hareket alanı çok dardır ve tümörü iyileştirmek için gerekli doz ile daha sonra sorunlar yaratacak doz arasındaki fark çok azdır. Işınla tedavinin başarısı, klinik uygulamanın kalitesine (tümörün ve yayılabileceği dokunun iyi saptanması) ve tekniğine (ışınlama planının seçimi ve uygulaması) bağlıdır. İlk tedavi seansından önceki ön hazırlık devresi tedavinin başarısı için temel öneme sahiptir.



Şekil 14 - Işınlama dozu ile canlı kalan hücre (yani çoğalarak yeni hücre kolonileri oluşturabilecek yeteneğe sahip hücre) arasındaki ilişki.

Etki doza bağlı olarak artar. Bir hücrenin içindeki dokusal bozulma *önemli bir sayıya ulaştığı zaman, hücreler bunları tamir* edemeyecek duruma gelirler. Ama, yine de, yüksek dozlara karşın normal bölünmesini yürütebilen hücreler hâlâ vardır. Bunların sayısı grafikte görüldüğü gibi giderek azalmaktadır.

Tümör Üzerindeki Etkisi - Bir hücrenin bölünme yeteneğini yitirmesi, onun hemen ortadan kalkması anlamına gelmez. Hücre bölünmek için çaba gösterdiği sürece canlı kalır. Hücreleri sık sık bölünmeye uğrayan tümörlerde, ışınlamanın başlamasıyla hücrenin gerçekten yok olması arasındaki süre sadece birkaç gündür. Bölünme hızı az olan hücrelerde bu süre, birkaç haftaya veya aya kadar uzayabilir. Bu nedenle hemen elde edilen tepki tedavinin etkinliğinin ölçüsü olamaz.

Tümör ve Sağlıklı Doku Üzerinde Yarattığı Sonuçlar - Sağlıklı hücrelerle, kanserli hücrelerin ışınlara karşı duyarlılıkları arasında mutlak bir farklılık yoktur. Röntgen ışınlarının sağlıklı doku-

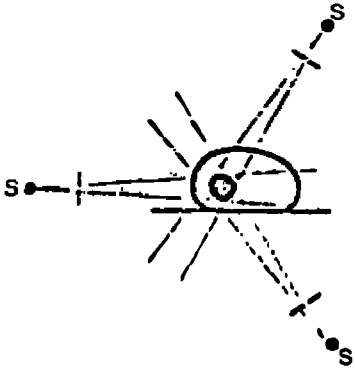
lardan çok tümörler üzerinde etkili olması, sağlıklı dokunun hücrelerinin, ışınlamadan zarar gören hücrelerden boşalan yeri doldurmak için göstereceği çoğalma ritmini arttırma yeteneğine bağlıdır. Hücrenin bu yeteneğinden yararlanmak için, ışınlama birçok hafta boyunca yayılan çok sayıda seanslara bölünerek uygulanır (genellikle 5-7 hafta). Gerçekten de, tümörün tüm hücreleri tek bir dozda tahrip etmeye kalkılırsa, çevredeki sağlıklı dokularda aynı şekilde zarar görecektir.

En Uygun Doz ve Hesaplı Risk - Bir kanseri yok etmek için gerekli doz miktarı, tümörün hacmine ve histolojik tipine bağlı olarak 40-80 Gy arasında değişir. Tümörün hacmi büyüdükçe doz artar. Örneğin gırtlak epiteliyomasında*, hastaların yüzde 90'ında tümörün yerel olarak etkisiz hale getirilmesi için, şayet tümörün çapı 6 cm'den büyükse 79 Gray (Gy), 4 ile 6 cm arasındaysa 74 Gy, 1 ile 2 cm arasındaysa 60 Gy ve 1 cm'nin altında ise 5' Gy'lik doz kullanılır. Bunlara bağlantılı olarak, küçük hücresel kümeler (klinik olarak saptanmayan) genellikle ışınlara karşı duyarlıdır ve 20-45 Gy zararsız hale gelmeleri için yeterlidir. Bu örnekler tedavi tekniğini de açıklamaktadır.

Sağlıklı dokular da yüksek doza karşı dayanıksız olduklarına göre, ışınlanacak hacim önemli bir büyüklükteyse, ışınlama işlemi birbirini izleyen iki aşamada gerçekleştirilir: Önce kanserin yayıldığından kuşku duyulan dokunun tümüne orta dozda ışın verilir (çünkü bu durumda düşük doz yeterlidir), daha sonra doğrudan tümöre, onu zararsız hale getirecek oranda yüksek doz uygulanır. Çünkü bütün şüpheli bölgeye yüksek doz uygulaması, özellikle büyük hacimli yüzeylerde olumsuz sonuç doğurur.

* Epiteliyoma: Epitel dokusunun kanseri. (Ç.N.)

Bir kanserin ışınlanması, geniş bir hacim üzerine uygulanabilecek maksimum doz ile sağlıklı dokuyu riske atma korkusu arasında bir uyum bulmayı gerektirir. Bununla birlikte risk hiçbir zaman sıfır değildir. Çok duyarlı tümörlerin dışında, tümörü etkisiz hale getirecek gerekli doz ile, kazalara yol açabilecek doz arasındaki hareket alanı son derece kısıtlıdır. İhtiyatlı davranmak ve aşırı yüksek doz vermemek gerekir ama ihtiyatsızlığın en büyüğü de, iyileşme şansı vermiyecek oranda düşük doz uygulamak olacaktır. Bütün bunlar tekniğin uygulanmasının öneminin altını çizmektedir.



Şekil 15 - Çapraz ateş kuralı: tümöre yöneltilecek ışın, tümör olası en yüksek dozda ışın alırken, tümörle cilt arasında kalan sağlıklı dokunun tümöre uygulanan dozdan daha az ışın almasını sağlayacak şekilde, çeşitli ışın demetlerine bölünür.

Işınlama Tekniği - Tümörün tümü üzerine en yüksek ve en yoğun doz uygulanırken, komşu sağlıklı dokulara olanaklı en düşük doz verilmelidir.

Üç teknik kullanılmaktadır: *transkütaneradyoterapi*, bu teknikte ışınlar organizmanın dışında bulunan bir jenaratör tarafından gönderilir (telekobalterapi, lineer hızlandırıcı) (Şekil 15); *Küriterapi*de

ise radyoaktif kaynak organizmanın içinde tümörün yakınında, ya tümörle temas halinde (örneğin rahim boynu kanserlerinde genellikle cesium içeren radyoaktif bir sonda kullanılır), ya da tümör dokusunun içindedir (iridiumlu radyoaktif iğneler) *metabolik radyoterapide* ise, ağız yoluyla hasta dokuya metabolik bir yakınlığı olan bir radio element verilir (örneğin tiroid bezi kanserlerinin tedavisinde radyoaktif iyot kullanılır).

Hangi teknik kullanılırsa kullanılsın, dozun dağılımı olabildiğince dikkatli hesaplanmalıdır (dozmetre), bu konuda bilgisayarların kullanımı sayesinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bilgisayarlar, organizmanın bütün noktaları için, ışının geçeceği dokuların doğasını ve biçimini dikkate alarak süratle doz hesaplamasının yapılmasına olanak verir.

Işınlama İşleminin Şeması ve Hastanın Yerleştirilmesi - Tedavi edilecek hacmin sınırlarının belirlenmesi temeldir. Röntgen ve tarayıcılarla yapılan muayeneler ve hatta cerrahi müdahale, doku hasarının sınırlarının belirlenmesine yardımcı olur.

Daha sonra hedeflenen hacmin yeri, organizmanın dış hatlarına göre saptanmalıdır. Bunu, hedeflenen hacime yönlendirilecek yeterli yoğunlukta ama sağlıklı dokulara zarar vermeyecek oranda ışın demetinin seçilmesi izler. Bu işlem, simülatör denilen, radyolojik tanıda kullanılan bir aygıt yardımıyla yapılır ve böylece tedavi için uygun ışın demeti saptanır.

Işınlama koşulları saptandıktan sonra, dozun organizma içindeki yayılımının uygun olup olmadığı hesaplanır. 25-30 uygulama boyunca ışının verileceği bölge kesinlikle saptandıktan sonra ışınlama işlemine başlanabilir. Özellikle kafadaki ve boyundaki tümörlerin tedavisinde, hastanın ve aygıtın hare-

ketsiz kalmasını sağlıyan sistemler çok önemli ve gereklidir.

Röntgenle Tedavi (Radyoterapi) Protokolü - Tedaviyi yürüten, ışınlama ritmini ve toplam dozu saptamak zorundadır (haftalık ışınlama sayısı ve bir seanstaki doz). Kullanılan ritim, haftada dört veya beş ışınlamayla 10 Gy'dir. Küçük hacimli tümörlerde (örneğin ses tellerindeki tümörlerde) bu haftada 12-13 Gy'a kadar yükselebilir. Buna karşılık, daha geniş hacimler için (karın boşluğundaki tümörler için) ritm daha yavaştır ve haftada beş uygulamayla 7,5 Gy'ı geçmez.

Toplam doz tümörün boyutlarına, histolojik tiplerine ve kaçınılmaz olarak ışın alacak olan komşu dokulara bağımlı olarak değişir.

Tedavi sırasında hastanın sürekli izlenmesinin iki amacı vardır:

1) Işınlamanın yerel (cilt vb.) ve genel (kandaki ve sindirim sistemindeki) *etkilerinin saptanması.* Şayet ışınlara karşı organizmanın tepkileri çok şiddetliyse (kusma, ishal, kızartı vb.) ışınlama ritmi azaltılabilir veya hedeflenen hacim küçültülebilir. Ama kural olarak başlangıçta saptanan protokol olduğunca az değiştirilmeye çalışılır, bunun yerine tedavinin yan etkilerini azaltacak yöntemlere başvurulur.

2) *Tümördeki gerilemenin izlenmesi,* sıklıkla ışınlanan alanın daraltılmasına olanak verir.

Radyoterapinin karşı karşıya kaldığı engellerden birisi, kanserli hücrelerin ışınlara karşı direncidir. Bu durum genellikle tümörlerin az oksijen bulundurulmalarından doğar. Bu konuda iki gelişme kaydedilmiştir: 1) Siklotronlar* tarafından yayılan ağır parçacıkların (nötronların) kullanılması; çünkü dü-

* Siklotron: Ağır elektrikli parçacıkları dairesel bir şekilde hızlandıran. (Ç.N.)

şük oksijenli hücrelerin bu ışınlara karşı direnci azdır; 2) Özellikle düşük oksijenli hücreler üzerinde etkili olan, ışınlara karşı duyarlı hale getiricilerin kullanılması. Çünkü bu düşük oksijenli hücreler sağlıklı dokularda bulunmazlar. Bu etkenler kuramsal olarak sağlıklı dokunun duyarlılığını arttırmadan tümörleri duyarlı hale getirirler. Bunların kullanımı, şu an için zehirli özellikleri nedeniyle kısıtlıdır ama bu olumsuz etkinin azaltılması için çaba harcanmaktadır.

Röntgen ve Cerrahinin Birlikte Kullanılması - Radyoterapi, tümörün geliştiği organı veya dokuyu olduğu gibi koruyarak kanserin iyileştirilmesine olanak tanır. Bununla birlikte, tümör hacimli olduğu veya ışınlara karşı direnç gösterdiği zaman önemli miktarda doz verilmesi gerekir. Bu da liflerin bozulmasına neden olarak ışınlanmış dokunun estetik ve işlevsel değerlerini yitirmesiyle sonuçlanır. Bu, ışınlara karşı dayanıklı bazı tümör tipleri için bile geçerlidir.

Demek ki iki tedavi yöntemini bir arada kullanmak yararlıdır: Cerrahi uygulamayla tümör çıkartılır ama alınan bölüm sınırlı tutulur, komşu dokularda görülen yayılma ışın tedavisiyle zararsız hale getirilir. Boyutlarının büyüklüğü veya hücresel özelliklerinden ötürü ışınlara karşı dirençli büyük tümör kitlesi çıkartıldığı için, aşağı yukarı 50 Gy'lık bir doz geri kalan kanserli hücreleri zararsız hale getirmek için yeterli olur. Bu ölçekteki ışın tedavisi ise ışınlanan dokunun ne biçimini ne de işlevsel değerlerini değiştirir.

Bu iki yöntemin birlikte kullanılması birçok tümör cinsinde son derece iyi sonuç vermiştir. Ağız tabanı, dil, gırtlak, yutak tümörlerinde ve yumuşak doku sarkomunda* komşu dokulara ve lenf düğüm-

* Sarkom: Kaynağını bağ dokusu hücrelerinden alan kötü huylu tümör. (Ç.N.)

lerinin bulunduğu bölgelere yayılmış kanserli hücrelerin ışınlamayla zararsız hale getirilmesi, yerel-bölgesel nükslerin azaltılmasını sağlamıştır. Bunun en iyi örneklerinden biri, *memeyi koruyarak yapılan küçük meme kanseri (4 cm'den küçük) tedavisidir*. Tümörün alınmasını izleyen memenin ve koltuk altı lenf bezlerinin ışınlanması yöntemiyle, cerrahi yöntemlerle elde edilen oranda başarıya ulaşılmıştır. Şüphesiz estetik bir üstünlük de sağlıyarak.

III- Kanserde İlaç Tedavisi (Kemoterapi)

Birçok kimyasal madde, radyoterapi gibi, hem kanserli hem de sağlıklı hücreleri öldürme yeteneğine sahiptir.

İlaç tedavisi bütün organizma üzerinde etki yapar. Bulunduğu bölge neresi olursa olsun, kanserli hücreleri etkiler. Bu bir üstünlüktür. Sağlıklı hücrelerin tümü ve özellikle de kemik iliği üzerinde etki yapması bu yöntem açısından bir olumsuzluktur, çünkü bu, zehirlenmeyi arttırır ve kullanılabilecek ilaç miktarını sınırlar. Bu zehirlenmenin önemini, sağlıklı dokuya kendine gelme olanağı vermek için ilacın dörder haftalık aralarla verilmesinden anlayabiliriz.

İlaç tedavisinde de, aynen ışın tedavisinde olduğu gibi, canlı kalan hücrelerin oranı verilen doza, yani hücrede bulunan fiziksel veya kimyasal maddelerin miktarına bağlıdır. Ama radyasyon demetinin vücutta yayılması, belirlenmesi kısmen kolay olan değerlere bağlıyken (geçilen dokunun kalınlığı ve yoğunluğu), ilacın dokudaki yoğunluğu çok karmaşık ve bir hastadan diğerine değişiklik gösteren etkenlere bağlıdır: ilacın kana karışımından başlayarak etki süresi, parçalanma hızı, birbirleriyle yarışma içindeki farklı dokulara bağlanma, hücre za-

nın geçirgenliği vb.

Ayrıca, ilacın hücresel yoğunluğunun eşit olduğu durumda bile, ilacın etkisi farklılıklar gösterebilir: a) Hücrenin tipine göre: ilaçların büyük bir kısmı, hücrelerin biokimyasal özelliklerine göre etki yaparlar, b) Hücrenin kinetik durumu: hücrenin istirahat veya bölünme devresinde olup olmaması. Hücre yaşamının çeşitli evrelerine göre hücrelerin kimyasal duyarlılığı değişir, c) Son ve temel olarak, başlangıçta bir ilaca karşı duyarlı olan hücrelerin yeni nesilleri, bu ilaca karşı bağışıklık kazanabilir - bu, ışın tedavisinde görülmez-. Burada görülen olgu, bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç kazanmasıyla aynıdır.

Her iki durumda da, yeni nesiller arasında biyokimyasal özelliklerine bağlı olarak dirençli hücreler seçilir. Ve, bu bağışıklık kazanmış hücrelerin soyundan gelen yeni hücreler, ilaçtan etkilenmezler ve hızla çoğalırlar. Bu nedenle, ilaç tedavisinde birçok ilaç bir arada kullanılır. Aynı şekilde kanserde ilaç tedavisinde kesin kurallar yoktur, tedavi tümörün ve sağlıklı dokunun gösterdiği tepkilere göre sürekli yönlendirilmelidir.

Tarihsel Bilgi - Kanserde kemoterapi, aşağı yukarı ışın tedavisinden 50 yıl sonra başladı. Bu nedenle bu tedavinin olgunluk dönemine ulaşması biraz geç oldu. Gerçekten de, kanser tedavisinde bir yöntemin geliştirilmesi, uzun süreli gözlem gerektiğinden yıllar içinde sonucu ulaşmaktadır.

Bu tedavi yöntemi II. Dünya Savaşı sırasında meydana gelen bir kaza sırasında keşfedildi. Boğucu gazlar taşıyan bir gemide, gaz kaçağı sonucunda zehirlenen mürettebatın kanındaki akyuvar sayısında düşüş gözlendi. Bu olay, askeri doktor Gilman'da bu zehirli maddeleri (hiperit) veya benzeri ürünleri (azotlu hardal veya caryolisine) hema-

topoietik* doku kanserlerinin, kan kanserinin ve hematosarkom'un tedavisinde kullanma düşüncesini uyandırdı. 1946-47 yılından başlayarak elde edilen sonuçlar, kalıcı olmasa ve zehirleme oranı yüksek olsa bile cesaret vericiydi. Böylece sistemli bir şekilde aktif maddeler arayışı sürdürüldü ve onbinlerce kimyasal bileşim faredeki deneysel tümörler üzerinde denendi. Sonuç zayıf da olsa kayda değerdi. Buna paralel olarak, bu ilaçların etki mekanizmasının giderek anlaşılması, araştırmaların daha iyi yönlendirilmesine olanak verdi: Böylece, yavaş yavaş, yeni sitostatik ilaçlar (hücre öldürücü) saptandı. Örneğin 1948'de metotreksat, 1952'de aktinomisin D, 1957'de 5-fluorourasil, 1958'de siklofosfamid, 1962'de bleomisin, 1973'de adriamisin, 1976'da sisplatin ve 1982'de eliptisin.

Bugün otuza yakın etkili sitostatik madde (hücre öldürücü) kullanılmaktadır. Bunların her birinin bulunması ve geliştirilmesi için harcanan bedelin 1 milyar Fransız frangına ulaştığı hesaplanmaktadır.

Araştırmaların oldukça önemli ikinci aşaması ise, verilecek dozun ritminin saptanması çalışmalarıdır. Başlangıçta, ilaç hastaya ve yoğun bir şekilde veya diğer ilaçlar gibi uzun sürede, günlük dozlar şeklinde verildi. Her iki durumda da elde edilen sonuç pek yüz güldürücü değildir, çünkü zehirlenmenin yarattığı tepkiler, özellikle kemik iliğinde görülen gelişme yetersizliği (medüller aplazi) tedavinin durdurulmasını gerektirdi. Hayvanlar üzerinde yapılan sistemli araştırmalar ve sağlıklı dokuların ve tümörlerin bölünerek çoğalma kinetiğinin daha iyi anlaşılması, 1960'lı yıllarda araştırmacıları aralıklı tedavi yöntemlerine götürdü. Bu yöntemde, ilaç uygulaması, araya sokulan birkaç haftalık dinlenme devreleriyle kesintiye uğratılarak, sağlıklı dokula-

* Hemotopoietik: Kan dokusu. (Ç.N.)

ra, özellikle hemotopoietik dokulara kendini toplama olanağı verildi; çünkü sağlıklı dokular bünyelerinde oluşan hasarları, tümörlere göre çok daha çabuk tamir edebiliyorlardı.

Kanserin ilaçla tedavisinde üçüncü ve kesin aşama, 1970'li yıllarda aynı tedavi sürecinde birden çok ilacın kullanılmaya başlanmasıyla katedildi. Gerçekten de, tek bir ilaçla tümörde büyük bir gerileme gözleniyordu ama bir süre sonra tedavinin sürmesine karşın, tümör tekrar gelişmeye başlıyordu. Tümörün tekrar gelişmeye başladığı anda kimyasal maddelere karşı dirençli hücrelerin sayısı önemli oranda artmış olacağı için, bunlara karşı mücadeleye daha önce başlamak gerekiyordu. İşte, başından itibaren çapraz direnci olmayan birçok ilacı bir arada kullanmak düşüncesi buradan çıktı. Böylece bir maddeye karşı direnç kazanan hücreler diğer tarafından zararsız hale getirilebilecekti. Ne yazık ki, (hastaya verilmemiş bile olsa) birçok ilaca karşı direncin gelişmesi uygulamada yeni zorluklar çıkarmıştır.

Kemoterapinin Uygulama Alanı - Tedavide kullanılan bu otuza yakın madde arasından seçilecek ilacı belirlerken: 1) tedavi edilecek kanser tipi üzerinde etkili olmasına, 2) oluşturulan karışımın, farklı mekanizmalar sayesinde tümöre etkilerinin artmasına; (aynı hücreleri iki kez öldürmek anlamsız olduğundan, ilaç karışımı ilaçlardan birine dirençli olan hücrelerin diğer ilaca hassas olacak şekilde hazırlanmalıdır) 3) zehirleme etkisinin aynı doku üzerinde birikim yapmasına dikkat edilmelidir. Şayet hasta duyarlı bir dokuya sahipse (örneğin kalp), özellikle bu doku için zehirli olan ilaçlar kullanılmamalıdır.

Ayrıca, 1) iki ilaç verme arasındaki en uygun dinlenme süresi (bu konuda göreceli olarak basit ku-

rallar vardır) ve 2) tedaviyle ulaşılmak istenen amaçla, tedavinin yarattığı zararların karşılaştırılması yapılarak ve hastanın gösterdiği tepkilere, yaşına ve ağırlığına göre kullanılacak doz belirlenmelidir.

Kemoterapi, kimyasal ilaçlara duyarlı kanserlerde, hastalığın evresi ve boyutları ne olursa olsun, tek başına veya cerrahi müdahale ile veya ışınlamayla birlikte kullanılır.

Kanserde ilaç tedavisinde kullanılan bir başka yöntem de *"destekleyici ilaç tedavisi"*dir. Daha önce de gördüğümüz gibi, kanserin yayılması ile metastazların klinik olarak saptanabilir büyüklüğe gelmesi arasında uzun bir süre vardır. Bu gelişme süresinde metastazlar ilaçlara karşı son derece duyarlıdırlar. Boyutlarının küçüklüğü, bunların olduğunca az sayıda hücreye zarar vererek öldürülmelerine olanak verir. Metastazların kimyasal maddelere karşı bu duyarlılığı, ilaç tedavisinin neden primer tümörün tedavisinden sonra da kullanıldığını açıklar. Klinik olarak metastaz saptanamayan ama ele alınmazsa birkaç ay veya yıl içinde gelişebilecek olduğundan şüphelenildiği durumlarda, ilaçla tedavi uygulanır. Bu yöntem, meme kanserlerinde, özellikle menapoz öncesi dönemde iyi sonuçlar vermiştir.

Kemoterapinin Cerrahi veya Işın Tedavisiyle Birlikte Kullanılması - Bunun en iyi örneği bazı kemik kanserleridir. Eskiden bu durumda, kanserli organ bütünüyle kesilirdi, çünkü sınırlı müdahalelerde hastalığın bölgesel olarak tekrar etmesi kaçınılmazdı. Bugün ise tedaviye ilaç kullanılarak başlanır. Şayet olumlu sonuç alınırsa, sınırlı bir müdahaleyle kemiğin bir kısmı çıkartılır ve yerine protez takılarak organın yerinde kalması sağlanır. Diğer kanserlerde ise, örneğin küçük hücreli akciğer kanserlerinde, ışınlama ve ilaç tedavisi birbirini

tamamlar, her ikisi de tümör üzerinde etkili olurken,. kemoterapi sadece saptanamayan küçük metastazlara etki yapar. Böylece, geçmişte tedavi edilemeyen kanserlerin dörtte biri bugün iyileştirilebilmektedir.

Kemoterapinin Yarattığı Kısa ve Uzun Vadeli Sorunlar - İlaç tedavisi tehlikesiz değildir, uzun vadede sorunlar yaratabilir. Birinci kural, sadece bilerek, bilinçli bir şekilde kullanılmasıdır. Bunun için, hastalar arasında, saptanamayan metastaz bulunma olasılığının yüksek olanlarını saptamak gerekir. Bunların ilaç tedavisinden elde edecekleri kazanç, ilacın vereceği zararlardan çok daha yüksektir. Bu durum, hastalığın evrimiyle ilgili belirtilerin incelenmesinin önemini gösterir. Aslında, iyileştirme olasılığının oldukça yüksek olduğu hallerde, hastadan tedavinin doğuracağı sorunlara ve ilacın yol açacağı tepkilere dayanmasını istemeye hakkımız vardır. Oluşabilecek sorunlar nedir? Her şeyden önce, gıda maddelerinden tiksinme şeklinde kendini gösteren sindirim sistemiyle ilgili sorunlar, iştahsızlık ve özellikle bulantı ve kusma. Bunların şiddeti, ilaçtan ilaca ve hastadan hastaya değişir. Bazılarında hemen hemen hiçbir sorun yaratmayan bir ilaç grubu, diğerlerinde, uygulamanın ilk günlerinde önü alınamıyan kusmalara neden olabilir. Kusmayı önleyici ilaçlar geçici olan bu duruma karşı hastaya yardımcı olabilir. Tedavinin bitmesiyle birlikte bu sorunlar önce hızla azalır ve 8. günden sonra bütünüyle kaybolur.

Saç dökülmesi, genel sağlık üzerinde hiçbir etkisi olmadığı için daha az önemlidir ama özellikle kadınlar üzerinde psikolojik olarak etkilidir; çünkü saçın kadınlar için sembolik bir değeri vardır. Ne mutlu ki bu kayıp geçicidir, tedavi sürse bile saçlar çıkmaya devam eder. Ayrıca iyi bir peruk (bedeli

Sosyal Sigortalar tarafından ediniyor), geçici olan bu durumun, yakın çevreden bile saklanmasını sağlayabilir.

İkinci derecedeki sorunlar kullanılan ilaca bağlıdır. Bu konuda en duyarlı olan organ, kan hücrelerinin üreticisi olan kemik iliğidir. Geçici kansızlık genellikle kaçınılmazdır ve ikinci ilaç uygulamasından önce bu düzeliyorsa ve kısa süreliyse önemli değildir. Ama kansızlık süreklilik gösterirse, organizma bulaşıcı hastalıklara karşı zayıf düşer. Bu durumda ya iki ilaç uygulaması arasındaki süre uzatılır, ya da ilacın dozu azaltılır. Kemoterapi, çok fazla risk almadan, iyileşme ihtimalini arttırmak için yüksek doz kullanarak nereye kadar gidilebileceğini bilme sanatıdır.

Bazı ilaçlar uzun vadede başlıca iki sorun yaratabilirler: 1) Cinsel organları etkiler. Erkeklerde döllleme yeteneğinin yok olmasına (cinsel iktidarsızlık değil), kadınlarda ise aybaşı olgusunu ya geçici ya da sürekli olarak ortadan kalmasına neden olur. 2) Çok düşük de olsa kan kanseri ve bazı kanserlere yakalanma sıklığını arttırır.

IV- İlik Nakli

Organizmanın büyük bir bölümüne uygulanan ışınlamada veya yüksek doz ilaç tedavisinde, dozu sınırlayan duyarlı doku kemik iliğidir. 25 yılı geçen bir süreden beri öldürücü kan yetersizliklerine karşı *kemik iliği nakli* önerilmektedir. Organizmasının tümü öldürücü dozda ışın almış veya yoğun ilaç tedavisi görmüş bir hastaya veya bir hayvana sağlıklı bir insanın (verici) iliği şırıngalanırsa, bu kemik iliği süratle bölünerek çoğalır ve vericinin hücreleri hastanın (alıcı) organizmasını yeniler. Bununla birlikte ilik naklinin başarısı köklü bir engelle karşı

karşıyadır. Verici ile alıcının hücreleri birbirleriyle uyum içinde değillerse, bu iki hücre arasındaki çatışma ya nakledilen hücrelerin, alıcının lenfositleri* tarafından tahrip edilmesiyle, ya da alıcının dokularının giderek vericinin lenfositleri tarafından tahrip edilmesiyle sonuçlanır. Bu ikinci durumda, "nakledilenin ev sahibine tepkisi", bu yöntemin ilk uygulandığı dönemlerde hastanın ölümüyle sonuçlanırdı. İmünolojideki (Bağışıklık bilimi) gelişmeler, özellikle Jean Dausset'in insan doku grupları üzerine yaptığı buluşlar, bu konuda elde edilen sonuçların iyileştirilmesini sağladı. Bu buluşlar sayesinde, vericiler arasındaki alıcının hücrelerine en yakın hücrelere sahip olan, yani onlarla çatışmaya girmeyen hücreleri belirleyebiliyoruz.

İlik nakli, akut kan kanserlerinde, özellikle ilaç tedavisine cevap vermeyen kanser tiplerinde kullanılır. Tedavinin kuralları çok basittir. Hastanın kemik iliğini zedelemekten korkmadan, hatta bütün sağlıklı ilik hücrelerini öldürme pahasına da olsa, kanserli hücrelerin tümünü öldürmek amacıyla yoğun ilaç uygulaması yapılır. Daha sonra organizmanın tümü, geride kalan bütün kanserli hücreleri öldürmek ve vericinin hücrelerinin nakline engel olabilecek, hastanın bağışıklık sisteminden sorumlu hücrelerin tümünü tahrip etmek için 10 Gy'lik bir ışına tutulur. Bu işlemlerden sonra, vericinin hücreleri damar yoluyla hastaya şırıngı edilir. Bunlar tamamiyle boşalmış kemik iliğine yerleşirler.

Hasta, nakledilen hücrelerin tekrar çoğalması için gerekli 3 hafta boyunca son derece duyarlı bir durumdadır. Bu dönemde organizma mikroplara karşı savunmasız olacağı için, hasta bütünüyle steril bir ortamda tutulur. İlik nakli tuttuğu zaman,

* Lenfosit: Kanın alyuvarlarının bir bölümü; bağışıklık sisteminde rol oynarlar. (Ç.N.)

kan ve bağışıklık hücrelerinin başka bir kişiden geldiği bir karışım oluşur. İşte bu anda uyuşmazlık başgösterebilir. Bugün bu uyuşmazlığa karşı yöntemlerle mücadele edebiliyoruz. Vericinin lenfositlerinin çoğalmasını durduran kimyasal ürünler veya onlara karşı harekete geçen monoklonal antikorlar bunların başlıcalarıdır.

Kemik iliği nakli, akut kan kanseri olan hastaların tedavisinde yüksek bir başarıya ulaşılmasına olanak vermiştir. Şu anda, bu yöntem daha çok, daha dayanıklı oldukları için genç hastalarda (40 yaşının altında) uygulanmaktadır. Ayrıca bu yöntem doku yapısı açısından aynı grup bir vericiyi, hemen daima aile yakınlarından birinin verici olmasını gerektirmektedir.

Şu anda, nakledilen dokunun alıcı organizmaya karşı gösterdiği tepkinin önlenmesi ve böylece doku yapısı benzer grupta olmayan vericilerin de dokularının kullanılmasını sağlayacak yöntemler üzerinde çalışılmaktadır. Amaç, vericinin iliğindeki tepkiye neden olan lenfositlerin, ilik alıcıya şırınga edilmeden önce etkisiz hale getirilmesidir. Aynı zamanda, alıcının lenfositlerine karşı yöneltilen antikorlarla da nakledilen iliğin naklinin reddedilmesiyle mücadele edilmektedir.

Bir başka insandan yapılan nakillerin yanı sıra (allogref), hastanın kendi iliğinden bir parça alınıp, -180°C'da saklanarak tekrar kendine şırıngı edilmesi de uygulanmaktadır (otogref). Bu durumda kan dokusunun tahrip edilmesinden çekinilmeden yoğun bir tedavi uygulanır. Tedavi sonuçlanınca da hastaya kendi iliği şırıngı edilir. Bu durumda ne red, ne de nakledilen dokunun evsahibi dokuya tepkisi söz konusu olur. Bu uygulamadaki tek risk, nakledilen dokuda kanserli hücrelerin bulunmasıdır. Bu nedenle, ilik içindeki kanserli hücreleri, ge-

rek ilaçlar gerekse bu tip kanserli hücrelere karşı yönlendirilecek antikorlarla öldürecek yöntemler üzerinde çalışılmaktadır.

Bu iki tip ilik nakli, taşıdığı risklere ve aşırı pahalı olmasına karşın giderek yaygınlaşmaktadır. Bu yöntem önemli bir kurumlaşmayı gerektirmektedir, (radyoterapi aletleri, mikropsuz odalar, laboratuvarlar vs.) ancak çok özel aygıtlarla donanmış, uzmanlaşmış hastahanelerde uygulanabilmektedir.

Yaygın katı tümörlü hastalarda, otogref ilginç olanaklar sunmaktadır. Bazı hematosarkom, nöröblastom tiplerinde bu sayede, cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir.

Diğer bir araştırma alanı da *imünotoksin* üzerine yapılan çalışmalardır. Kuramsal olarak, tümör hücrelerinin özgün antikorları üzerine zehirli maddeler yerleştirilerek bu tümörler öldürülebilir. Bu durumda antikor, sadece kanserli hücrelerin içine öldürücü maddeler taşıyan bir füze gibi işlev görecektir. Ne yazık ki, uygulamada birçok zorlukla karşılaşılmaktadır: Zehirin antikor üzerinde sabit tutulması ve bu antikorların sadece kötü huylu hücrelere gidip yerleşmesinin zorlukları gibi. Bu teknik, şu an özellikle hastanın kendi iliğinin kendisine nakledildiği durumlar için ilginçtir, çünkü bu yöntemle ilikte bulunan kanserli hücreler etkisiz hale getirilebilir.

Bağışıklık tedavisine (imünoterapi) ise, 1970'li yılların başlarında çok umut bağlandı ama bütün bu umutlar düşkırıklığı ile sonuçlandı. Bugün, bu konudaki araştırmalar başka bir temelden tekrar başlatılmıştır. Tümör hücrelerini "öldürebilecek" yetenekteki lenfositler ayırt edilip, bunlar laboratuvarda bir interlokin aracılığıyla çoğaltılarak hastaya şırınga edilmektedir.

V- Hormon Tedavisi

Hormonlar, organizma içindeki dokuların çoğalmalarını hızlandırarak veya tam tersine, yavaşlatarak önemli bir işlev görürler. Örneğin buluğ çağındaki kızların meme bezleri hormonların etkisiyle gelişir ve hamilelik sırasında da aşırı gelişme gösterir. Yumurtalığın aylık devreler halindeki evrimi bütünüyle hormonal salgıların, ya hipofiz ya da yumurtalığın kendi salgısının etkisi altındadır.

Bir hormonun bazı hücreler üzerindeki özel etkisi, bu hücreler üzerinde bulunan hormon alıcılarına bağlıdır. Sadece bu alıcılara sahip hücreler o hormonun verilmesine karşı tepki gösterirler. Hiç farklılaşmamış kanserler alıcıya sahip değildirler. Bununla birlikte, kanserlerin bir çoğu farklılaşmıştır ve hormonal uyarıya az veya çok cevap verebilirler. Hormon tedavisinin bu nedenle iki hedefi vardır: uyarıyı durdurmak veya tutukluk yaratmak. Birkaç örnekle bunu açıklayabiliriz.

Tiroid bezi*, bir hipofiz hormonunun, TSH'nin düzenleyiciliği altındadır. Dolaşımdaki tiroid hormonunun (tiroksine) oranı düştüğünde TSH salgılanması artar, tersine dolaşımdaki tiroksine oranı yeteri kadar yüksekse salgılanma durur. TSH, farklılaşmış tiroid kanserlerinin (TSH alıcıları olan) bölünmesini, sağlıklı *tiroid bezi hücrelerininki gibi* hızlandırır. Bu nedenle, TSH'ın salgılanması troksine verilerek engellenir. Böylece, kanserli dokuların gelişimi durdurulabilir, hatta, şayet ölen hücrelerin yeri yenileri tarafından doldurulmuyorsa, kanserin gerilediği bile görülebilir.

Prostat kanserleri, erkeklik hormonunun (testosteron) uyarısıyla gelişir, bu nedenle erkeklik hormonunun salgılanmasının durdurulması (işte bu

* Tiroid bezi: Gırtlağın önünde bulunan iç salgı bezi. (Ç.N.)

sebepten bazı hallerde hadımlaştırma uygulanır) veya salgılamayı durdurucu etki yapan kadınlık hormonu (doğal veya sentetik di-etil stilboestrol) verilmesi gerekir. Böylece farklılaşmış prostat kanserinde bir duraklama hatta gerileme görülür ama bu cinsel iktidarsızlık pahasına elde edilen bir gelişmedir.

İki cinsel hormon, östrojen ve progesteron, normal meme hücrelerinin bölünerek çoğalmalarını etkilerler. Bu hormonlar, şayet meme kanseri hücreleri alıcıya sahipse, kanserli hücreler üzerinde de bölünmeyi hızlandırıcı etki yaparlar.

Bu durumda, ya cinsel hormonların salgılanmasını durdurarak (örneğin yumurtalığı veya testisleri tahrip ederek veya karşıt hormonlar kullanarak yapımını önleyerek) ya da kanserli hücredeki alıcı noktaları anti-hormonlarla işlevsiz hale getirerek kanserli dokunun gelişmesi yavaşlatılabilir veya durdurulabilir.

Bu örnekler, hormon tedavisinin sağladığı olanakları olduğu kadar, onun sınırlarını da göstermektedir. Bu örnekler aynı zamanda, organizma içinde dokuların çoğalmasında etkili olan maddeler daha iyi tanındıkça, hormon tedavisinin, gelecekte bütün kanser türleri için kullanılabileceğini de gösterir.

VI- Tümör Belirteçleri

Kanserlerin tedavisinde, tümör belirteçlerinin devreye sokulması ile önemli gelişmeler kaydedildi.

Bu belirteçlere özellikle kanser hücreleri tarafından salgılanan proteinler de diyebiliriz. Bunların kandaki (veya idrardaki) miktarı bize yararlı bilgiler verir. Bu bilgiler tanı koymayı kolaylaştırdığı gibi, özellikle tedavide çok yararlıdırlar.

Bir kanserde, kansere karşılık gelen belirteçlerin oranı normalin üzerindeyken, tedaviden sonra bu oran düşer. Bu oranın evriminin izlenmesi, tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olur. Bu belirteçlerin normale dönmesi, tam bir düzelmenin elde edildiğini gösterir. Normalin üzerinde bir oranda var olmaya devam etmesi ise kanser hücrelerinin kaybolmadığını gösterir. Öncesine göre yükselmesi ise, hastalığın yerel olarak tekrarının veya metastazın belirtisidir. Birkaç örnekle açıklarsa

Karsinoembriyoner Antijen - Veya CEA birçok kanser tarafından, özellikle sindirim sistemi kanserleri ve medüler tiroid kanseri gibi kanserler tarafından salgılanır. Bu tip kanserlerde, CEA oranı, her zaman yüksek değildir ama yüksek olduğu zaman bu oranın evriminin izlenmesi yararlıdır. Böylece hastalığın tekrar etmeye başladığı, klinik olarak saptanabilecek düzeye gelmeden, ortaya çıkartılabilir. *Alfa-feto-protein* normal koşullarda çok düşük oranda bulunan ve sadece bazı kanser türlerinde, özellikle karaciğer kanserinde artış gösteren bir belirteçtir. Bu nedenle karaciğer kanserlerinin taranmasında kullanılabilir. İnsan koriyonik hormonuna (HCG) bazı testis kanserlerinde (testisin embriyoner kanserleri, koryokarsinom) yüksek iken, bazılarında (seminom) bu oran normaldir. Tedavileri aynı olmayan bu iki kanser tipi, hormon oranlarındaki farklılıklardan yararlanılarak ayırt edilebilir (histolojik incelemelerle bunun yapılması kolay değildir). Kadınlarda HCG, koriyokarsinomun evriminin izlenmesini sağlar. Daha önceleri tehlikeli kabul edilen bu kanser, bugün ilaç tedavisiyle sıklıkla iyileştirilebilmektedir.

Tirokalsitonun (TCT) - Bazı trioid hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur. Bu hücrelerden gelişen kanserler medüller kanserler diye adlandı-

rılırlar ve bu hormonu salgılarlar. Bu kanserler sıklıkla ailevi olduğu için, ailenin tüm üyelerinin (kardeşler, çocuklar vb.) TCT oranları ölçülerek bunlardaki olası tiroid rahatsızlıkları saptanabilir.Bu durumda tiroidin kesilip çıkartılması kaçınılmazdır, çünkü tiroid içinde, ya kanser öncesi doku bozuklukları, ya da elle hissedilemeyecek kadar küçük kanserli dokular şimdiden vardır. TCT oranının saptanması gerçek bir ön tespit aracıdır.

Bu örnekler belirteçlerin önemini ve sınırlarını gösterir. İleride daha özgül belirteçlerin bulunacağını ve teknik gelişmenin bu belirteçlerin oranlarının daha duyarlı ve etkili bir şekilde belirlenmesini sağlıyacağını umabiliriz.

VII- Ağrıyla Mücadele

Kanserlilerin üçte birine yakını, hastalığın evriminin herhangi bir anında karşılaştıkları ağrılardan şikayetçidir. Ağrılara karşı tedavi yöntemlerinde olağanüstü ilerlemeler kaydedilmiştir ve çok sayıda hastahanede bu konuda uzmanlaşmış servisler oluşturulmuştur. Kullanılan yöntemler, ağızdan alınan ağrı kesiciler gibi çok basitten, karmaşık tedavilere kadar değişiklik gösterir. Vakaların büyük çoğunluğunda ağrı dindirilebilir. Bugün artık hastanın, sakinleştirilmeden acı çeker durumda bırakılması kabul edilemez.

ALTINCI BÖLÜM
KORUNMA, EKONOMİK VE SOSYAL DURUM

Araştırmaların temel amaçlarından biri, özellikle epidemiolojinin amacı, kanserin oluşmasına neden olan etkenlerin saptanmasıyla kanserin önüne geçilmesinin sağlanmasıdır. Bu, her şeyden önce, ortak veya bireysel bir yaşama biçimi sorunudur. Ayrıca, her türlü kanser araştırması, şayet kanserin ekonomik ve sosyal etkileri ele alınmazsa eksik kalacaktır.

I- Korunma

Fransa'da kanserin temel nedeni, alkolle birlikte veya tek başına sigara alışkanlığıdır (Bkz. Birinci Bölüm). Bu nedenle kansere karşı mücadele her şeyden önce sigara alışkanlığına karşı mücadeleden geçer. Bunun için kurumlar neler yapabilirler?

1) Sigaraya karşı kampanyayı, özellikle gençler arasında güçlendirmek. Sigaraya ne kadar erken başlanırsa, bırakması da o kadar zordur. Gençler sigarayı, tadını sevdikleri için değil -başlangıçta tadı kötü bile gelir- ona bir anlam yüklediği, kendini yetişkin olarak görmek istediği ve bir sosyal gruba dahil olmak için içer. Bu güdülere karşı, onları 45-50 yaşlarında kanser olursunuz diye korkutarak mücadele edilmez. Çünkü, bu kadar uzun bir süre sonra başlarına gelebilecek şeyler onları pek ilgilen-

dirmez. Gerçekte ise, yetişkinler sigara içmeye devam ettikçe, onlara benzemeye çalışan gençler de aynısını yapacaktır.

2) Sigara reklamlarını kısıtlayan yasalara uyulmasını sağlamak. Sigara üreticileri, Fransızları sigara içmeye özendirmek için her yıl bir milyar frank harcamaktadır. Bu reklamlar, bilinçsizliğe çağrı yaptıkları oranda etkili olmaktadır, 1975'de çıkartılan bir yasa, sigara reklamlarını bir kurala bağlamıştır, ama ne yazık ki yasanın boşluklarından sürekli yararlanılmaktadır.

3) Halka açık yerlerde sigara içilmemesini öneren kurallara uyulmasını sağlamak. Bu, sigara içmeyen insanların, başkalarının durumlarıyla zehirlenen pasif içiciler haline gelmesinin tehlikelerinin bilindiği günümüzde daha da önemlidir.

4) Sigara fiyatlarının arttırılması. Deneyler, yüzde onluk bir fiyat artışının, özellikle gençler arasında, tütün tüketiminde yüzde 5'lik bir düşüşe neden olduğunu göstermiştir.

Bireysel planda, *gerçekten* sigara içmeyi bırakmak isteyenlerin uygulayabilecekleri birçok yöntem vardır. Sigarayı bırakabileceklerini düşünmeyenler ise daha düşük katranlı ve nikotinli sigaraları yeğlemelidirler. Bugüne kadar söylenenlerin aksine, sigara tiryakilerinin büyük çoğunluğu, günde içtikleri sigara sayısında hiçbir artış yapmadan daha hafif sigaralara geçebilmişlerdir. İstatistikler, bu durumda kansere yakalanma oranında büyük bir düşüşün gerçekleştiğini göstermiştir. Bu konuda, Fransız sigaralarında, batılı diğer ülkelere göre daha fazla katran bulunduğu unutulmamalıdır.

Bireysel olarak alınabilecek ikinci önlem, *alkol* kullanımının azaltılması olacaktır. Günde yarım litreyi bulan şarap tüketimi kanser sıklığında etkili olmaktadır. Bu nedenle günlük şarap tüketimini

yarım litrenin altında tutmak ihtiyatlı bir davranış olacaktır.

Beslenmeye gelince, Amerikan Kanser Topluluğu, Şubat 1984'te bu konuda dikkat edilmesi gereken kurallarla ilgili bir liste yayımladı. Buna göre:

1) Aşırı şişmanlıktan kaçınmak gerekir, çünkü bu durum çeşitli mekanizmaları harekete geçirerek bazı kanser türlerinin (rahim içi, mide, kalın bağırsak, meme, böbrek) görülme sıklığını arttırır. Normalin yüzde 40 üzerinde ağırlığa sahip insanlarda kansere yakalanma şansı, kadınlarda yüzde 55, erkeklerde ise yüzde 35 oranında artmaktadır.

2) Hayvansal ve bitkisel yağların tüketimini sınırlamak. Yapılan araştırmalar ve deneyler, yağlı maddelerden zengin bir beslenmenin meme, kalın bağırsak ve prostat kanserlerine yakalanma olasılığını arttırdığını göstermiştir. Fransa'da yağlı maddeler aldığımız kalorinin yüzde 40'ını oluşturmaktadır. Bu oranın yüzde 30'un altına düşürülmesi uygun olacaktır.

3) Yeterli oranda lifli sebze kullanılmalıdır (tahıl, kepekli ekmek, meyva ve sebze). Bunlar bağırsak hacmini arttırarak geçişi hızlandırırlar. Bu maddelerin çok tüketildiği ülkelerde kalın bağırsak kanseri daha az görülmektedir. Bunun liflerin varlığına bağlı olduğu kesinlik kazanmasa da, bu tür beslenmeyi önermek doğru olacaktır.

4) A ve C vitamini açısından zengin yiyecekleri yeğlemek. Çeşitli sebze ve meyvalar karoten (A vitamini) açısından çok zengindirler. Örneğin havuç, ıspanak, domates, soğan, şeftali ve kavun vb. Karoten ve retinoid gibi buna yakın sentetik maddeler etkili ön maddelerdir (Bkz. İkinci Bölüm). Bununla birlikte, tıbbi olarak önerilmediyse retinoidler önemli miktarlarda kullanılmamalıdır, bunlara bağlı istenmeyen etkilere yol açabilirler.

C vitamini ise taze sebze ve meyvalarda bulunur.

5) Yiyeceklerin arasına lahana türlerinin katılmasında yarar vardır. Hayvanlarda olduğu gibi, insanda da kanserin görülme sıklığını azaltır (özellikle kimyasal maddelerin neden olduğu kansere karşı).

6) Salamura ve tütsülenmiş yiyeceklerin tüketiminin azaltılması. Gerçekten de, salamura yiyecekleri midede nitrozamin oluşmasına neden olan nitrat içerirler. Tütsülenmiş balık veya ette ise yetersiz yanmanın neden olduğu katran vardır. Aynı nedenlerle, yanmış yağ içeren ızgaralardan mümkün olduğunca kaçınmak gerekmektedir.

Bunlara, pişirme sırasında yağın ısı kaynağının dışına akmasını sağlayacak yöntemlerle ızgara yapılması da eklenebilir (örneğin etin ısı kaynağının üzerine değil yanına yerleştirilmesi). Klasik ızgarada yağlar ateşin üzerine düşer kömürleşir ve dumanla birlikte tekrar etin üzerine yapışır. Bu istenmeyen bir durumdur.

Bir başka bilim çevresi de genç kız ve kadınlara, süt ve sütlü ürünleri sınırlı almalarını önerir (meme kanseri riskini arttırmamak için).

Renklendiricilerin ve besin maddelerinde kullanılan katı maddelerinin kanser yapıcı etkisi hakkındaki endişeler hiçbir bilimsel veriye dayanmamaktadır. Bir kimyasal bileşimin kanser yapıcı etkisinden kuşkulanıldığı an, bu madde kullanımdan kaldırılır. Fransız kanunları bu konuda bütün garantiyi vermektedir.*

İş sağlığı, hekimliği alanında ise iki yönde bir

* Bundan on yıl kadar önce, Villejuif hastahanesi tarafından hazırlandığı ileri sürülen ve kanser yapıcı maddelerin listesini içeren bir belge dağıtıldı. Kanser yapıcı özelliği olmayan birçok maddeyi içeren bu liste, her türlü yalanlama ve mahkeme kararlarına karşın, halen iyi niyetli birçok kişi tarafından dağıtılmaktadır.

ilerleme kaydedilebilir: Bir yandan kanser yapıcı etkenlerin çevrede sürekli araştırılması, öte yanda ise bilinen kanser yapıcılara karşı uygulanması gereken kurallara saygı gösterilmesini sağlamak. Bununla birlikte bu alanda kitlesel olarak yapılabileceklerin çoğu yapılmıştır, bireysel alışkanlıkların değiştirilmesiyle bir ölçüde ilerleme kaydedilebilir.

Genel olarak, kanserden korunmak için cildin veya mukozaların sürekli tahrip edilmesinden kaçınmak gerekir. Atlarda ağız hizasında gemin neden olduğu kanser klasik bir örnektir. Özellikle, sürekli tahriş, bakterilerin neden olduğu enfeksiyon ve bir kanser yapıcı etkenin birleşmesi (kimyasal madde veya güneşin morötesi ışınları), insanda da benzeri türde kanserlere neden olur.

II- Kalıtımın Rolü

Kalıtsal olduğu kesin olan sadece iki kanser türü vardır: Gözdeki ağ tabakası (retina) ve medüller tiroid kanserleri. Bu kanserlerden birisiyle karşılaşıldığında, ailesel durumun derinlemesine araştırılması gerekir.

Diğer kanser türleri için de genetik etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Kansere değişik derecelerde eğilimli olmaktan da söz edebiliriz. Örneğin, doğuştan gelen bir sakatlık, yerel bir tahriş ve enfeksiyon da hücresel bölünme nedeni olabilir. Diğer durumlarda kalıtsal hastalıklar kanserleşme eğilimi gösterebilen iyi huylu tümörlerin kaynağı olabilirler, örneğin kalın bağırsaklardaki polipler gibi. Buna karşın, aileden birinin kansere yakalanmış olması, ailenin diğer üyelerinin kansere yakalanma riskini arttırmaz. Hemen hemen hiçbir kanser kalıtsal değildir.

III- EkonomikBakış

Kanserin ekonomik maliyeti çok yüksektir. 1980'deki hesaplamalara göre Fransa'da, hastalığın tedavisi için 15 milyar frank harcanmış ve kanserin dolaylı maliyeti yani, hastanın çalışamamaktan doğan kayıpları ve erken ölümün neden olduğu üretim kaybı göz önüne alındığında, 40 milyar frank olmuştur.

ABD'de, 1980'de, tedavi harcamaları toplam sağlık harcamalarının yüzde 20'sine, yani 15 milyar dolara ulaşmaktadır. Nüfusa göre kanserli sayısını karşılaştırırsak (ABD'de 250 milyonda yılda bir milyon yeni kanser hastası, Fransa'da 50 milyonda yılda 200 bin kanserli), ABD'deki her kanserlinin maliyeti, Fransa'daki maliyetle hemen hemen aynıdır. Dolaylı maliyet ise, kayıp 6,5 milyon yaşam yılıyla birlikte, 1977'de toplam 26,3 milyar dolardır. Buna karşılık, aynı yıl ABD'de kanser araştırmaları için ayrılan miktar 1,2 milyar dolardır.

Aynı şekilde, her kanser tipi için tedavi maliyeti de hesaplanabilir. Hastalık ne kadar uzun sürerse ve hastahanede kalma süresi ne kadar uzunsa, maliyet de o kadar artmaktadır. İyileştirilen her hasta, tekrarlayan veya metastaz gösteren hastaya göre üç kez daha ucuza mal olur. Ucuza çıkartılan ama çok etkili olmayan bir tedavinin toplumsal maliyeti, pahalı ama etkili bir tedaviye göre çok daha fazladır.

Bir akciğer kanserinin tedavisi 1981'de ABD'de ortalama 185 bin dolara maloluyordu. Paris'te ise bu rakam 150 bin frank civarındaydı. Hastalığın tekrar etmesi ve yeniden hastahaneye kaldırılmak bu maliyeti hissedilir ölçüde arttırmaktadır.

1982'de, kanserin ilk tedavi maliyetinin teknik gelişmeler nedeniyle ortalama yılda yüzde 10 arttı-

ğı hesaplanıyordu. Bu rakam bugün için de geçerlidir.

VI- Psikolojik Bakış

Tedavideki gelişmeye en çok yardımcı olan etkenlerden birisi de, hastalığın halk tarafından çok daha iyi bilinir hale gelmesi olmuştur. Hastalar ortalama olarak daha erken, tümörler daha küçük ve iyileşme şansı daha yüksekken doktora başvuruyorlar. Bununla birlikte Fransa'da bu konuda daha da büyük bir gelişme sağlamak olanaklıdır. Bütün bunlar genel bilgilenmenin yayılmasına bağlıdır ve kanserle mücadelenin temel silahlarından birisi budur.

Hastaların, hastalık karşısındaki tavırları çok karmaşıktır. Bu nedenle, gerçeği hastaya söylemeli-söylememeli tartışması, bir ölçüde tamamiyle yanlış bir tartışmadır. Gerçekten de, hastaların büyük çoğunluğu, kendilerine söylense de söylenmese de, çeşitli anketlerin gösterdiği gibi kanser olduklarını bilmektedirler: Anketlerden birisi, hastaların yüzde 74'ünün, kendilerine ne söylenirse söylensin kanser olduklarını bildiklerini göstermiştir. Bir başka anket ise yüzde 86 rakamını vermektedir. Hastalar açısından "gerçek veya yalan" değil, "hangi gerçek" ve "gerçeğin ne kadarı" sorunu vardır.

Bazı hastalar kanser olduklarını bilmek isterler, hastalıkları hakkında konuşulmasına ve konuşmaya gereksinim duyarlar. Diğerleri ise belirsizliği yeğlerler. Bir de hiç konuşulmamasını isteyenler vardır: Hastalığı bilmedikleri ya da kör oldukları için değil, başkalarının kendilerine acımasını istemediklerinden ve aynı zamanda kaderlerini belirleyecek "sözcüğü" işitmemek için.

En çok işittiğim cümlelerden birisi şudur. "Dok-

tor, bana kanser olduğumu söylüyorsunuz ama lütfen aileme söylemeyin. Eşime söylemeyin. Bu aramızdaki ilişkiyi bütünüyle bozacaktır. Halbuki onların normal davranmasına gereksinim duyuyorum. Aramızda duran kansere rağmen birbirimizle konuşmalıyız." Bir kanserli, canlıların, sağlıklı insanların dünyasından dıştalanacağından korkar. "Başkası" gibi algılanacağını düşünür. Karşılaştığı kaçış veya aşırı ilgi karşısında dıştalandığı korkusuna kapılır. Her iki davranış da rahatsız edicidir, aşırı kibarlık kaçış kadar kötü hissedilebilir. Hasta diğer insanlar gibi kalmayı ister. Kendisinden kaçıldığını veya kendisine acındığını görmek, özetle ölüme mahkum olarak algılanmak istemez.

Hastalarda yeni savunma mekanizmaları ortaya çıkar. Birincisi, iradelerinin hastalık üzerinde etkisi olduğuna inanırlar. Bu, bütün hastalarda görülen bir inanıştır ve teşvik edilmelidir. Çünkü bu inanç belkide gerçektir ve hastanın hastalığı karşısında pasif kalması yerine buna güvenmesi ve kendini, geleceğine etki yapabilecek yeteneğe sahip hissetmesi önemlidir.

Bütün bu araştırmalar, hastanın kendini tedavi eden ekibe güven duymasının onun davranışlarında temel bir rolü olduğunu gösterir. Hastanın güveni arttıkça, doktorla arasındaki bağlar güçlenir.

Eski hastaların tedaviye katılmaları önemlidir. Onların göstereceği ilgi, hazır bulunmaları, sadece var olmaları hastalığın iyileştirilebileceğini ve hastanın da iyileşebileceğini gösterir ve eşi bulunmaz bir yardımcıdır. Şayet hasta tedavi süresini iyi yaşamadıysa, bu onun daha sonraki yaşamını da etkileyebilir. Tedavinin bitiminde, onun topluma yeniden katılışı, özellikle meslek ve aile yaşamına tekrar girişi, büyük ölçüde onun hastalığı nasıl yaşadığına bağlıdır.

Her ciddi hastalık, hasta üzerinde düzeltilmez değişiklikler yaratır. Yapılan anketler, meme kanseri geçiren kadınların yüzde 25'inin hastalığı izleyen 12 ile 18 ay içinde depresyon geçirdiğini, yüzde 30'unun ise cinsel ilişkiye girmekte sorunlarla karşılaştığını göstermiştir. Tedavinin yapılış şekli ve koşullarının yanı sıra sosyal yapının da rol oynadığı gözlenmiştir. Dullar, boşanmışlar ve bekarlar, çevresi dostlarıyla kuşatılmış diğerlerine göre hastalık şokuna daha az dayanıklıdırlar. Aynı şekilde, işsizler de hayata yeniden uyum sağlamakta daha çok zorlanırlar. Hastalıktan önce kötü cinsel ilişkileri olan insanlar için de bu geçerlidir. Bütün bu hastalar, hastalık süresince çevrelerinde sıcaklık, ilgi, gereklilik duygusu görememenin acısını çekmişlerdir. Sosyal yaşama yeniden girişi kolaylaştırmak için, eski kanser hastalarının süratle çalışmaya başlamalarına olanak tanınmalıdır. İlk anda yarım gün ve sonra olanaklar ölçüsünde tam gün. Bu açıdan bakıldığında, uzun bir dinlenme dönemi bir yanılgı olacaktır. Şayet hasta işsizse veya işini kaybettiyse ona bir iş bulunması için yardımcı olunmalıdır. Bu ise, ne yazık ki, kanser mitinin oluşturduğu bazı önyargılar nedeniyle zordur.

Gerçekten de, hepimiz ölümden korkarız ve kaderin çarptığı kanserli hasta da bize bilinçli veya bilinçsiz korku verir. İşte bu tepkiye karşı mücadele edilmesi gerekmektedir. Çünkü bu eskiden kanserli olup da iyileşmiş hastanın dışlanmasına yol açmaktadır.

Aynı şekilde, hastanın tekrar yaşama dönüşünü kolaylaştırmak, tedavi sırasında hastanın davranışlarını geliştirmek ve tedaviyi kabul etmesine yardımcı olmak, kanserden korunma ve tarama çabalarının etkisini arttırmak için bu kanser mitine karşı mücadele etmek gereklidir. Tıpta kaydedilen

gelişmeler sayesinde artık kanser, diğer hastalıklar gibi bir hastalıktır. Normal ve uzun bir yaşamı mümkün kılan ve birçok çeşidinin başka hastalıklardan çok daha az önemli olduğu bir hastalıktır. Bunun bilincine varılmasının bile kendi başına önemli bir gelişme olduğu bilinmelidir.

BİBLİYOGRAFYA

J.-L. Amiel, J. Rouesse, *Cancérologie*, Masson et Cie édit., 1984.

J. Brehant, C. Romieu, *La vie du cancer*, Ramsay édit., 1982.

J. Cairns, *Cancer. Science and society*, W. H. Freeman and Company, 1978.

F. Cabanne, J.-L. Bonenfant, *Oncologie générale*, Maloine, 1982.

C. Chardot, P. Bey, *Prévention, dépistage et diagnostic précoce des cancers*. Expansion scientifique, 1982.

P. Denoix, *Carcinologie demain, Dictionnaire des idées non reçues*, 1983.

V. de Vita, S. Hellman, S.-A. Rosenberg, *Cancer*, Lippincott, 1982.

M. Tubiana, *Thérapeutique des cancers*, Flammarion édit, 1986.