

ÖLÜM KAD

Kanser İngilizce "yengeç" anlamına geliyor. Yengeç, düşmanını kısırdıktan sonra uzun, dişli kollarıyla sıkıca tutuyor ve yavaş yavaş kemirerek yiyor. Tedavi edilmediği taktirde, insanı giderek zayıflatıp halsiz düşüren ve sonunda öldüren bu hastalığa, bu nedenle "kanser" adı verildi. ABD'de her yıl 1.350.000 insan kansere yakalanıyor. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre kanser görülme sıklığı Danimarka'da binde üçün üzerinde. Çekoslovakya, Batı Almanya, İtalya ve İngiltere'de binde 2.5-3 arası, Fransa, Polonya, Macaristan ve Doğu Almanya'da 2-2.5 arası, Romanya'da da 1.5-2 arasında. Türkiye'de kanser görülme sıklığı, en az yüzbinde 120 olarak hesaplanıyor. Bu da yılda en az 75 bin yeni kanser hastası anlamına geliyor ve eski kanser hastalarının da varlığı da hesaplandığında sağlık hizmetlerinin her basamağının planlanmasında kanser probleminin ciddi anlamda ele alınması gereği

bir kez daha ortaya çıkıyor. Ülkemizde kanser, bildirilmesi zorunlu hastalıklar arasında. Yine de tüm kanser vakaları kayıtlara geçmiyor ya da bazı bölgelerde bu hastalar doktora dahi gitmiyor. Bu nedenle ülkemizdeki kanser vakası oranının, kayıtlardakinden çok daha yüksek olduğu düşünülüyor. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre ülkemizde kalp hastalıklarından sonra en sık ölüm sebebi kanser. Ancak, ülkemizde 1-14 yaş arası çocuk ölümlerinde kanser beşinci sırada. Dünyada en sık kanser ölüm oranı Lüksemburg'da. Burada kanser ölüm oranı 100.000 de 311. En düşük kanser ölüm oranının rapor edildiği ülkeyse 100.000 de 38'le El Salvador. ABD'de bu oran 100,000 de 217. Dünyanın değişik bölgelereki bu farklı kanser oranlarının, daha çok yaşam tarzına bağlı olduğu düşünülüyor. Örneğin, sindirim sistemi kanserleri Japonya'da diğer ülkelere göre çok daha fazla

görülüyor. ABD'ye göç eden ikinci kuşak Japonlardaysa sindirim sistemi kanseri görülme sıklığı Amerikalılara benzer oranda. Ancak, ırksal farklılıkların da önemi var. Kansere bağlı ölüm oranı, siyahlarda beyazlara göre daha fazla. Bunun nedeni tam olarak bilinmiyor. ABD'de en çok ölüme neden olan kanserler, akciğer, bağırsak, meme ve prostat kanseri. Bu kanserler, tüm kanser ölümlerinin yarısından fazlasını oluşturuyor. Kanser ölümleri erkeklerde daha fazla görülüyor. Cilt kanserleri de çok sık görülen türler arasında. ABD'de her yıl 800.000 tedavi edilebilir ve 40.000 öldürücü cilt kanseri vakası görülüyor. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre en sık görülen kanser türleri erkeklerde akciğer, mide, lenfoma, gırtlak, lösemi ve deri, kadınlarda da meme, rahim, mide, akciğer, lösemi ve lenfoma. Ülkemizde kanser ölümleri en çok 55-65 yaş aralığında. Akciğer ve meme kanserinden

DER DEĞİL!

ölümler, yıllar içerisinde artış gösterirken, mide kanserinden olan ölümlerse gün geçtikçe azalıyor. Kanser yalnızca başlıca ölüm nedenlerinden biri olarak kalmayıp, kişinin hayat kalitesini düşüren, işgücü kaybına uğratan bir hastalık. Bunlara ek olarak, teşhis ve tedavi maliyeti en yüksek olan hastalıklardan. Halen tüm mekanizmaları tam olarak anlayamamış olan kanser hastalığının aydınlatılması ve her evrede tedavisinin mümkün hale gelmesi için yoğun çalışmalar yapılıyor. Kanser, tek bir hücrenin kontrolsüz büyümesinden meydana geliyor. Bu hücreler normal kontrol mekanizmasını kaybedip sürekli çoğalıyorlar. Çoğalan bu hücreler, kaynaklandıkları organ ya da dokuların kullanabileceği yararlı hücreler değil. Belirli bir doku ya da organ meydana getiremiyorlar; yani bu hücrelerin hiç bir yararlı hedefi yok. Bu hücreler büyüdükçe, "tümör" denen, herhangi bir işlevi olmayan

hücre kitlesi meydana geliyor. Ancak vücutta oluşan her hücre kitlesi kanser değil. Örneğin, vücudumuzda oluşan bazı benler, cilt altında oluşan lipom denen hareketli ve yumuşak yağ kitleleri, bağırsaklardaki polipler, kadınların rahminde oluşan ve miyom denen kas kitleleri birer hücre kitlesi; fakat bunlar kanser değil. Çevre dokulara yayılım göstermeyen, yavaş büyüyen ve kendilerine ait belirli sınırı bulunan kitlelere, iyi huylu tümör deniliyor. Bu hücre kitleleri, vücutta çeşitli organ ya da dokulara sıçrama yapmadığından, organların işlevlerini genellikle bozmuyor ve kişinin hayatını tehdit etmiyor. Tabi bu tür kitlelerin iyi huylu tümör ya da kötü huylu kanser olup olmadığı, hekim muayenesi ve tetkiklerle kesin olarak anlaşılıyor. Bazı iyi huylu kitleler zaman içerisinde kötü huylu kanser hücreleri haline gelebiliyor. Kitlelerin yalnızca iyi ya da kötü huylu olması da insan sağlığı için

tek belirleyici değil. Omurilikte ya da beyinde oluşan kitleler iyi huylu dahi olsa, etrafındaki sinir hücrelerine baskı yaparak çeşitli şikayetlere sebep olabiliyor. Bu nedenle vücuttaki her türlü normal dışı büyümenin, iyi huylu bile olsa ihmal edilmeyip hekime gösterilmesi gerekiyor. Çok hücreli organizmalarda en önemli özellik, hücrelerin farklılaşması ve işbirliği içinde olması. Kanser hücrelerinin en önemli özellikleri, - bölünme disiplini ve sınırlamasını kaybetmek, - başka dokulara özgü alanları işgale çalışmak. Bunlar, çok hücreli organizma düzenine başkaldırmış anarşik hücreler. Kanser ortaya koyduğu bu ürkütücü tabloya karşın, ölüm kader değil. Erken tanı, pek çok durumda, yaşam kurtarıyor. Ayrıca ilerideki sayfalarda inceleyeceğimiz yeni tedavi yöntemleri bu hastalıkla özdeşleştirilen "amansız" sıfatını silmeye aday.

KANSERE YOL AÇ

Kanserin kesin sebebi ya da sebepleri bilinmiyor. Kişiyi bazı kanser türlerine yatkın hale getiren genler, kanser oluşumuna yol açan virüsler, radyasyona maruz kalma, çeşitli kimyasal maddeler, kanser sebepleri arasında sayılıyor. Bağışıklık sistemindeki bozulmalar, çeşitli çevresel faktörler ya da beslenme tarzımız da kanser oluşumunda rol oynuyor. Kansereleşen hücrelerdeki temel bozukluğun genlerdeki farklılaşmayla başladığı düşünülüyor. Genlerdeki bozukluklar doğuştan olabileceği gibi, sonradan meydana gelen bir etkiyle de olabiliyor. Genlerde, mutasyon denilen bozulmalar hücrenin normal kontrol mekanizmalarını bozup kontrolsüz çoğalmasına yol açıyor. Örneğin, hücrelerin büyümesini kontrol eden p53 geni hücrede yoksa ya da bu gen hasar gördüyse, anormal hücre büyümesi baskılanamıyor ve hücre kontrolsüz çoğalarak kansere yol açıyor. Beyin, meme, prostat ve böbrek gibi organların kanserlerinde p53 genindeki mutasyonun rol oynadığı kanıtlanmış bulunuyor. Bir başka kanser baskılayıcı gen, retinoblastoma (RB) geni. Bu genin mutasyonunda yine bazı kanser türleri ortaya çıkıyor.

Kalıtımsal Faktörler

Kanserlerin yaklaşık %20'sinin kalıtımsal nedenlere bağlı olduğu düşünülüyor. Tüm meme kanserlerinin %5-10'u ailevi geçişe bağlı. Ailevi meme kanserlerinin %90'ında, BRCA1 ve BRCA2 geninde bozukluk var. Ailesinde meme kanseri olmayan kişilerde bile bu iki genin bozuk olması, meme kanserine yol açıyor. Kalıtımın önemli olduğu diğer bir kanser türü bağırsak kanseri. Ebeveynlerde bağırsak polipi ya da kanseri olan kişilerin bağırsak kanserine yakalanma riski diğer insanlara göre daha fazla. Babasında prostat kanseri olan erkek-



lerin de ileride prostat kanserine yakalanma riski yüksek. Bu nedenle bu kişilerin 40 yaşından sonra senede en az bir kere üroloğa gitmeleri gerekiyor. Bağışıklık sistemini etkileyen kalıtımsal hastalıklarda da kanser görülme riski yüksek. Vücut direncinin düşüklüğüne bağlı olarak, bu kişilerde lenfoma, lösemi ya da cilt kanserleri normal kişilere göre 40 kat daha fazla görülüyor.

Radyasyon

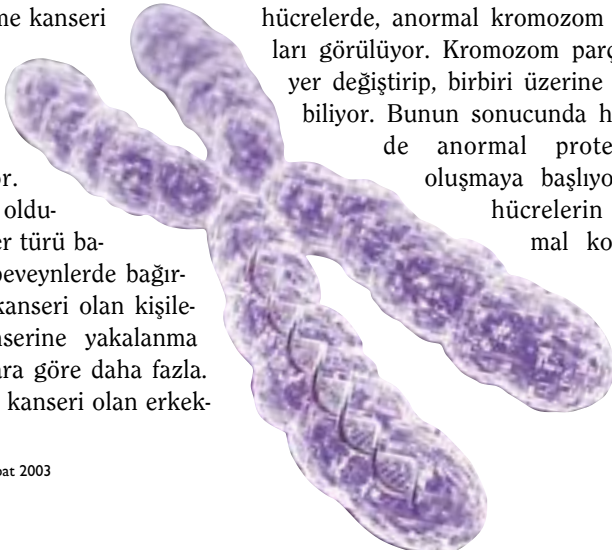
Radyasyon, önemli bir kanser nedeni. DNA zincirinde kırılmalara, böylece kromozom yapısında bozulmalara yol açıyor. Radyasyona maruz kalan hücrelerde, anormal kromozom yapıları görülüyor. Kromozom parçaları yer değiştirip, birbiri üzerine biniliyor. Bunun sonucunda hücrede anormal proteinler oluşmaya başlıyor ve hücrelerin normal kontrol

mekanizmaları devre dışı kalıyor. Radyasyonun hücre üzerindeki bu etkileri, uzun zaman dilimi içerisinde meydana geliyor. Yani radyasyona maruz kalan hücreler, belirli bir süre geçtikten sonra kansereleşiyor. Hiroşima ve

Nagazaki'ye atom bombası atıldıktan yıllar sonra bir çok kanser vakası görüldü. En önemli radyasyon kaynaklarından biri de, morötesi ışınlar yayan Güneş. Tüm cilt kanserlerinin %90'ından fazlasına,

Güneş'in bu zararlı ışını yol açıyor. Atmosferdeki ozon tabakası, bu ışınları büyük ölçüde emerek dünya yüzeyine düşmelerini engelliyor.

Son yıllarda, bu tabakadaki delinmeler nedeniyle yeryüzüne ulaşan morötesi ışınların miktarı arttı. Bu da, cilt kanserlerinin son yıllarda artmasının önemli bir nedeni olarak gösteriliyor. Güneş ışınlarına doğrudan maruz kalmaktan korunmak, ya da bunun mümkün olmadığı durumlarda koruyucu kremler kullanmak gerekiyor. Doğada bulunan ve insanların yaşadığı tüm ortamlara rahatlıkla sızan radon gazı da belirli bir miktarın üzerine çıkınca akciğer kanserine yol açıyor.



ÇAN NEDENLER

Virüsler

Çeşitli virüsler de kansere yol açıyor. Örneğin Epstein-Barr virüsü (EBV), Burkitt Lenfoma ve lenfoepitel-yoma denen burun ve boğaz bölgesini etkileyen kanserlere yol açıyor. B tipi sarılığa yol açan hepatit B virüsü (HBV), karaciğer kanseri yapabiliyor. İnsan papilloma virüsü (HPV) kadınlarda rahim kanserine yol açıyor. Bu virüsler, kapsüllerinin içerisinde DNA taşıyor; hücre içerisine girdikten sonra kendi DNA'larını hücrenin DNA'sına entegre ediyor ve kendilerini kopyalıyor. Bu entegrasyon, hücrenin DNA yapısını etkilediği için normal hücre çoğalmasını da etkiliyor. Bazı virüslerse, genetik şifre olarak RNA taşıyor. Bu virüsler hücre içerisine girdikten sonra "ters transkriptaz" denen bir enzim sayesinde hücrenin virüs DNA'sı üretmesini sağlıyor. Bu DNA, daha sonra hücre DNA'sıyla birleşiyor. Hücredeki genler arasına entegre olan bu virüs bilgileri, bazen hücrelerin anormal çoğalmasına yol açıyor. "Onkogen" adı verilen bu genlerle enfekte olan hücreler, kanserleşiyor. HTLV gibi bazı virüsler, bu tür kanser yapıcı onkogenleri taşıyor ve hücreye bulaştırıyor. Onkogenler yalnızca virüslerde yok. Hücrenin içinde de sessiz duran onkogenler var. Bunlar, hücre DNA yapısındaki bozulmalara yani mutasyonlara bağlı olarak, aktif hale geçip hücrenin kontrolsüz çoğalmasına yol açıyorlar. Bazen hücreyi enfekte eden virüsler de bu onkogenleri aktif hale geçirebiliyorlar. Aktif hale geçen onkogen hücrede çeşitli büyüme ve çoğalma proteinlerinin yapımını artırıyor.

Kimyasal Maddeler

Çeşitli kimyasal maddelerin kanser oluşumundaki rolünü belirlemek için yoğun çalışmalar yapılıyor. Bazı kimyasal maddeler, tek bir temastan sonra kanser oluşumunu başlatıyor. Bu tür maddelere "initiator" yani başlatıcı deniyor. Bu maddelere maruz kalma sonucu kanser oluşumu uzun yıllar

alıyor ve genellikle "promoter" denen ve kanser oluşumunu hızlandıran diğer bir ajanın varlığı gerekiyor. Sigaranın içerisinde hem kanser sürecini başlatan hem de hızlandıran maddeler bulunuyor. Sigara, her üç kanser ölümünün birinden sorumlu. Akciğer kanserlerininse neredeyse tamamından. Bunlara ek olarak sigara tüketimi ağız, gırtlak, yemek borusu, mide, pankreas, böbrek ve mesane kanserlerine de yol açıyor. Sigarayı bırakmak kanserden korunmak için en önemli adım. Alkolün içerisinde de kanseri hızlandıran maddeler var. Alkol, ağız, gırtlak ve yemek borusu kanserine yol açan maddelerden biri. Sigara ve alkol birlikte tüketiliyorsa, akciğer ve yemek borusu kanseri riski büyük ölçüde artıyor. Yalnızca sigara ya da yalnızca alkol kullanan kişilerde bile yemek borusu kanseri görülme oranı, kullanmayanlara göre 6 kat daha fazla. Hem alkol hem sigara kullananlardaysa bu risk kullanmayanlara göre 40 kat daha fazla.

Besin

Aldığımız gıdalar da kanser oluşumunda etkili. Hangi gıdaların kesin olarak kanserle ilişkili olduğu bilinmiyor. Yağlı yiyeceklerden ve fazla proteinden kaçınmanın, kanser riskini azalttığı düşünülüyor. Aşırı et yemenin, özellikle bağırsak kanseri riskini artırdığını gösteren bulgular var. Meyve ve sebze bakımından zengin diyetlerse, kanser riskini azaltıyor. Bir çok araştırmacı, her gün sebze ve meyve yemek gerektiğini vurguluyor. Kanser yol açabilen çeşitli zararlı maddelerin bağırsaklarda sindirimi azaltarak ya da artırarak etki gösterdikleri düşü-



nülüyor. Diğer bir görüş de, gıdaların bağışıklık sistemini etkileyerek kanseri engellediği ya da başlattığı. Bağışıklık sistemimiz, vücutta normal olmayan tüm molekül ya da hücreleri algılıyor. Yabancı olarak tanımlanan madde her neyse, ona karşı kuvvetli bir savaş başlatılıp düşman yok ediliyor. Vücudumuzda her gün bir çok anormal hücre oluşuyor. Bu hücreler bağışıklık sistemi tarafından algılanarak derhal yok ediliyor. Bağışıklık sistemini yok eden ya da zayıflatan durumlardaysa, vücutta oluşan anormal hücreler yok edilemiyor ve bazı hücreler kontrolsüz olarak çoğalıyor. AIDS hastalığında virüs, kandaki bağışıklık hücrelerine saldırarak onları etkisiz hale getiriyor. Bu hastalarda kanser oranı, normale göre çok daha yüksek. Organ nakillerinden sonra organın reddini engellemek için verilen ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar da ileride kanser oluşumuna yol açabiliyor. Böbrek nakli yapılan hastalarda ileride lenfoma olma riski normalin 40 kat üzerinde.



TAN

Kanserin erken tanısı, çoğunlukla hayat kurtarıcı. Kanserlerin küçük bir kısmı, başka bir hastalık araştırılırken rastlantı sonucu ya da taramalar sırasında ortaya çıkarılıyor. Kanserlerin çoğu, kişide şikayetlere yol açtıktan sonra yapılan tetkiklerde ortaya çıkıyor. Bazı kanser türlerine de, kan tetkikleri sırasında tanı konabiliyor. Basit bir kan incelemesiyle anlaşılan kanserlerin başında "lösemi", yani kan kanseri geliyor. Fakat kanserlerin çoğu basit kan tetkikleriyle saptanamıyor. Kandaki bazı moleküller, kanser hastalıklarında normalin üzerine çıkıyor. Bu tür belirtiler bazı kanser türleri için belirleyici olabiliyor. Bu tür moleküllere "tümör belirleyicisi" (tumor marker) deniyor. Bunlara en iyi örnek, prostat kanseri sırasında yükselen "prostat spesifik antijen" (PSA). Şekerli bir protein olan PSA prostat hücrelerinden salgılanıyor. Kandaki normal değeri 0-4 ng/mL. Normal değer üzerinde PSA'sı olan erkeklerin yaklaşık %30'unda prostat kanseri teşhis ediliyor. İdrarda bakılan ve hücre çekirdeğindeki bir protein olan "Nükleer matrix protein", (NMP) mesane kanserinin erken tanısı ya da takibinde önemli. Ancak çoğunlukla kesin tanı için ileri tetkik gerekiyor.

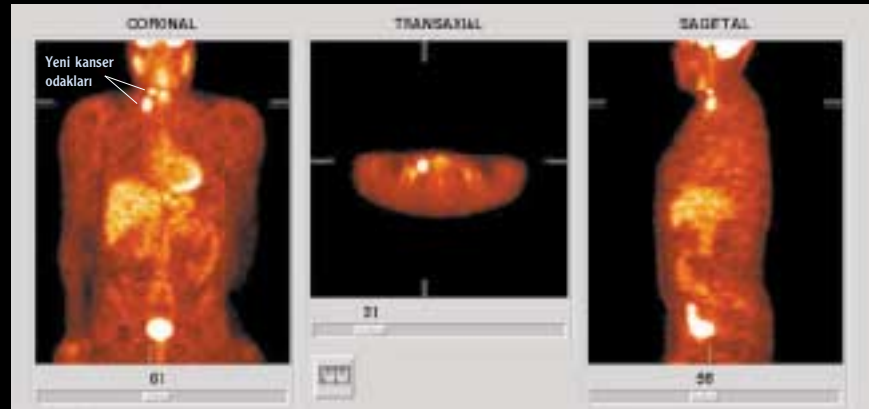
Kanserin erken tanısında "en iyi doktor kişinin kendisidir" ilkesi geçerli. Kanserin yol açtığı şikayetler, bir çok hastalığa benziyor. Her organın kanseri, değişik belirti veriyor. Yani kanserin tek bir belirtisi yok. İdrar yollarıyla ilgili kanserlerde ağrı, kanlı idrar yapma gibi şikayetler görülebiliyor. Ancak, basit bir idrar yolu enfek-

siyonu da bu şikayetlere yol açabiliyor. Uzun süreli ses kısıklığı, kanlı balgam, uzun süren öksürük, akciğer kanserinin belirtileri olabileceği gibi, kronik faranjit, ses tellerinde basit bir polip ya da tüberküloz belirtisi de olabilir. Önemli olan nokta, özellikle uzun süren şikayetlerimizi önemseyip bir hekime başvurmamız.

Radyodiyagnostik Tanı

Ultrasonografi, sık kullanılan ileri tetkikler arasında. Ultrasonografi cihazı, kulağın duyamayacağı frekansdaki ses ötesi dalgalar üretiyor. Özel geliştirilmiş bir ultrason ucuyula (prob) bu dalgalar istenen organa yönlendirilebiliyor. Organ ve dokulara çarpan ses dalgaları, yansıyor ve ultrason probu tarafından algılanıyor. Böylece organların bir bakıma gölgeye benzeyen görüntüleri oluşuyor. Ultrasonik ses dalgaları, röntgen ışınları gibi vücutta zararlı etki vermiyor ve özellikle

hamilelerde güvenle kullanılabiliyor. Bilgisayarlı tomografi ya da "CT" denen cihaz, vücuda değişik yönlerden X-ışınları yollayarak kesitsel görüntüler alabiliyor. Tetkik sırasında damardan ilaç verilerek, damarların diğer dokulardan ayrılması ve organların kanlanması görüntülenebiliyor. Bu cihaz sayesinde yalnızca organın dış yapısı değil, aynı zamanda iç yapısı da ortaya konabiliyor. Diğer bir tanı aracı da "manyetik rezonans". Kısaltılmış adıyla MR olarak bilinen bu teknik, dokulardan elde edilen manyetik enerjiyi kullanarak vücudun boylamasına ve enlemesine kesitsel görüntüsünü veriyor. MR tetkiki, özellikle damarlardaki anormallikleri göstermede diğer tetkiklere göre daha duyarlı. Damardan radyoaktif işaretli madde verilerek yapılan nükleer tıp tetkikleri de kanser tanısında ve özellikle kanserin yayılımını göstermede oldukça yararlı. Radyoaktif maddeden yayılan pozitronları vücut dışından algılayarak organların üç



Troid kanseri teşhisiyle takip edilen hastanın sağ boyun kısmında, MRI ve CT tetkiklerinde gösterilemeyen iki adet kanser odağı, PET taramasıyla tespit edildi.

I YÖNTEMLERİ

boyutlu görüntüsünü çıkartan ve "pozitron emisyon tomografisi" ya da "PET scan" diye bilinen tetkik sayesinde, çeşitli kanserleri belirlemek olası. Daha da önemlisi, PET sayesinde kanser yayılımına daha hücre düzeyinde tanı konabiliyor.

Floresans Etkin Hücre Ayırıcı

Bu sistemde, alınan doku örneği bazı enzimler yardımıyla hücrelere ayrılıp, bu hücrelerin yüzeylerinde bulunan almaç (reseptör) gibi proteinlere özgü floresan moleküller taşıyan antikorlarla etkileşimi sağlanıyor.

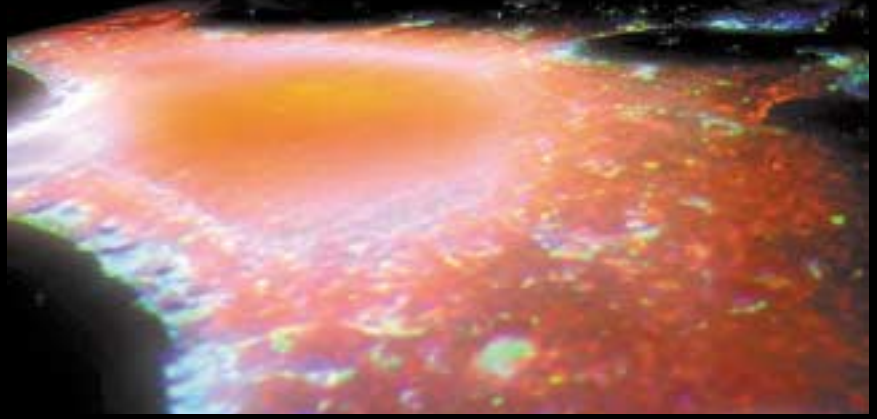
Kanser hücrelerine özgü antikorlar, ayrı bir floresan molekül ile işaretlenebiliyor ve hücreler özel bir aletle renk ayrımı için teker teker bir lazer ışını önünden geçirilerek sayılıp ve birbirlerinden ayrılıyorlar.

Bu aletler, saniyede 5000 hücre ayırabilip, 1000 hücre arasından farklı tek hücreyi saptayabiliyorlar.

Aynı yaklaşımla hücrelerin genetik yapısı da incelenebilmekte ve DNA anormallikleri (örneğin iki yerine üç-dört kopya DNA molekülü) saptanabilmekte.

Mikroskopik Teşhis

Kanserin kesin tanısının konulması, alınan doku örneklerinin mikroskop altında incelenmesiyle oluyor. Patologlar vücuttan alınan dokuları ya da organları inceleyerek, bu kitlenin iyi ya da kötü huylu olduğunu söylüyorlar. Herhangi bir doku ya da organda kanser teşhis edildiğinde, bunun türünü belirlemek önemli. Kanserin türleri, hastalığın nasıl seyredeceğini etkiliyor. Kimi kanserler çok hızlı ilerleyip tedaviye yanıt vermezken, kimi kanser türü de çok yavaş ilerliyor ve tedaviye çok iyi yanıt veriyor. Eğer kanserin türü rutin mikroskopik incelemelerle anlaşılmazsa, eldeki doku parçaları özel işlemlere ve boyamalara tabi tutularak



İmmüno Floresans mikroskopi denen teknikte floresan boyalara tutturulmuş antikorlar, bir hücreye ya da bir doku bölgesine enjekte ediliyor. Örneğe belirli dalgalı boyalarda ışık uygulandığında, işaretli antikorlar parlıyor. Farklı boya-antikor ikilisi, hücredeki farklı proteinlere bağlandığından, aynı hücre içindeki değişik protein yapıları incelenebiliyor.

tür belirleniyor. Kanserin türü, geliştiği hücre kökenine ya da mikroskop altındaki görünüşüne göre belirleniyor. Kanser hücresi, köken aldığı hücrenin özelliklerini ne derece koruyorsa, o derece iyi davranış sergiliyor. Örneğin, akciğerden köken alan bir tümör hücresinin mikroskopik görüntüsü sağlıklı akciğer hücresine benziyorsa, bu kanser türü "diferansiyel" (farklılaşmış), yani iyi şekillenmiş kanser kabul ediliyor. Bu tür kanserler, genellikle hızlı bir büyüme ve yayılım göstermiyor. Biyolojik olarak farklılaştığı belirlenen kanserler, "kötünün iyisi" olarak kabul ediliyor. Tedaviye çok iyi cevap veren bu tür kanserlere yakalanan kişilerde tam tedavi ya da uzun yaşam süresi beklentisi oluyor. Ancak, biyolojik olarak kötü huylu kanserler de var. Mikroskop altında incelendiğinde, köken aldığı hücre türüne hiç benzemeyen, tamamen değişik davranış özellikleri sergileyen kanser türleri var. "Andiferansiyel" (farklılaşmamış) denen bu tür kanserler, hiçbir hücre türüne benzemiyor. Bunlar, son derece hızlı büyüyen ve çabuk yayılım gösteren kanserler. Bu kanserler genellikle tedaviye çok iyi yanıt vermiyor ve tam tedavi şansı düşük.

Kromozom Analizi

Kanserlerin tedaviye yanıt veremelerini kestirmede önemli bir yöntem de kromozom incelemesi. Kontrolsüz çoğalan kanserler, normal hücrelere göre daha hızlı bölünmeye uğruyor. Bazı kanser hücreleri, kromozom yapısını ya da sayısını koruyamıyor. Bu da, hücrelerin tamamen farklı biyolojik özelliklere sahip olmasına yol açıyor. Kromozomlar hücre çekirdeğinde bulunan ve genetik şifreyi taşıyan yapılar. Normal bir hücrede 23 çift kromozom var. Hücre kromozom yapıları, erkek ya da dişi olmalarına göre 46XY ya da 46XX olarak sınıflandırılıyor.

Bazen kanser hücrelerinde bu kromozom yapısı bozuluyor ve hücrede eksik ya da fazla kromozomlar oluyor. Kromozom yapısında bu tür bozukluklar olan kanser türleri, normal kromozom sayısına sahip kanserlere göre genellikle kötü bir seyir izliyor. Günümüzde bu kromozom bozuklukları, gelişmiş cihazlarla belirlenip kanserin izleyeceği seyir önceden kestirilebiliyor. Kromozom sayısında ya da yapısında bozulmalara yol açan kanser türlerinde, çok daha etkili ve uzun süreli tedaviler vermek gerekiyor.

KLASİK T



Cerrahi

Günümüzde kanser tedavisinde en sık üç yöntem kullanılıyor. Bunlar, cerrahi tedavi, "kemoterapi" denen ilaç tedavisi ve radyoterapi. Bazı kanser türlerinde bunların ikisi ya da üçü birlikte kullanılıyor. Son yıllarda, kanser tedavisinde yeni yöntemler de geliştirildi. Kanserlerin lazerle tedavisi, proton bombardımanı ile yok edilmesi, bağışıklık sistemini güçlendiren "immünoterapi" ve gen tedavisi, en yeni tedavi yöntemleri. Gen tedavisi bunların arasında en çok gelecek vaadeden tedavi yöntemi olarak görülüyor.

Kanser hastalarının ameliyat edilmesi, en eski tedavi yöntemlerinden. Cerrahi tedavide hedef, tüm kanser hücrelerinin, yani tümörün kitlenin vücuttan çıkartılması. Eskiden her kanser türünde, kanserin görüldüğü organ tamamen çıkarılıyordu. Artık, kemoterapi ve radyoterapi alanındaki gelişmelere bağlı olarak, bazı kanserlerde organın tamamını çıkartmak gerekmiyor. Örneğin, bazı meme kanserlerinde yalnızca kitle çıkartılarak meme yerinde bırakılıyor. Daha sonra hastaya kemoterapi ya da radyoterapi uygulanıyor. Her kanser hastası, ameliyat adayı değil. Eğer kanser köken aldığı organın dışına çıkmış ve uzak bölgelere yayılmışsa, yani ilerlediyse, ameliyat etmek genellikle yarar sağlamıyor. Bu durumlarda kemoterapi ya da radyoterapi uygulanıyor. Bazen tümör bu yöntemlerle küçültüldükten sonra ameliyat edilebiliyor.

Lazer

Lazer cerrahisi, son yıllarda sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemi. Belirli bir dalga boyunda sabit hedefe yönlendirilen çok güçlü lazer ışınlarının dokuda yarattığı ısı enerjisi, bu yöntemin temelini oluşturuyor. Dokuya hedeflenen lazer ışınları, temas ettikleri bölgede 100 °C'nin üzerinde ısı oluşturuyor. Bu ısı, hücrelerin hasar görüp ölümüne sebep oluyor. Lazer ışınlarının enerjisi, dalga boylarına göre değişiyor. Dokularda yarattığı ter-

mal hasarın derinliğiyle, lazer türüne göre değişiyor. Bazı lazer türleri, özellikle dalga boyu 2mm'nin üzerinde dalga boyuna sahip lazer ışınları su tarafından emiliyor. Bu lazer ışınları, su bariyerinin altına etki edemiyor. Örneğin, 10 mm'nin üzerinde dalga boyu olan karbondiyoksit (CO₂) lazer ışınları, su tarafından emildiği için vücuda temas ettiği anda hızla enerji kaybediyor ve en fazla 0,1 mm derinliğe kadar inebiliyor. Bu nedenle CO₂ lazer, yalnızca yüzeysel dokularda etkili. Bu tür lazer yüzeysel cilt benlerinin tedavisinde kullanılıyor. Kanda bulunan hemoglobin adlı bir madde tarafından emilen ve 0,5µm dalga boyu olan Argon lazerse, biraz daha derine inebiliyor. Bu lazer türünün etkilediği derinlik 1mm. Argon lazer, yüzeysel tümörlerin tedavisinde kullanılabilir. Dokulardaki proteinlerce emilen 1,1µm dalga boyuna sahip Neodymium YAG (Nd:YAG) lazerse, 5mm derinliğe kadar etkili. Nd:YAG lazer 2cm'ye kadar olan mesane kanserlerinin tedavisinde etkili. Cilt kanserlerinin tedavisinde de Nd:YAG lazer kullanılıyor. Nd:YAG lazer, hedefte 100 °C'nin üzerinde sıcaklık oluşturuyor. Bu sıcaklıkta hücreler buharlaşarak ölüyor. Lazer enerjisi, fiberoptik kablolardan geçirilerek vücudun içerisine verilebiliyor. Lazer ışınları, prostat ya da mesane gibi organlara kapalı yöntemle, yani endoskopik yolla gönderilebiliyor. Endoskopik yolla lazer ışınları, vücuttaki diğer dokulara hiçbir zarar vermeden, vücutta bir kesi yapmadan hedef hücrelere yönlendiriliyor. Bu ışınlar, kısa sürede kanser hücrelerini buharlaştırarak yok ediyor.

Radyoterapi

Elektronların ağır bir metal hedefe çarpmasında meydana gelen x-ışınları ya da radyoaktif bozunma sonucu ortaya çıkan gama ışınları, kanser tedavisinde kullanılıyor. Keşfinden kısa bir süre sonra x-ışınları ilk olarak meme kanserinin tedavisinde kullanıldı. Radyoterapi denen bu tedavi yönteminde hedef, tümör hücrelerini kuvvetli radyasyonla yok etmek. Hücrelere çarpan

elektronlar, zararlı hücre içi moleküller oluşturarak kanserli hücrenin ölümüne yol açıyor. Radyoterapi radyasyon, tümörün olduğu bölgeye yönlendiriliyor. Sağlıklı dokular, mümkün olduğunca korunuyor. Tüm korumaya karşın, x-ışınları tümöre ulaşırken önlerindeki ve arkalarındaki sağlıklı dokulara da temas ediyorlar. Henüz tam olarak anlaşılmayan nedenlerden ötürü, sağlıklı hücreler x-ışınlarına kanser hücrelerinden daha dayanıklı. Bu nedenle, sağlıklı hücreler etkilense de kolay ölmüyorlar. Sağlıklı hücrelerin DNA tamirini daha iyi yapabilmeleri, çoğalma mekanizmalarını iyi kontrol edebilmeleri nedeniyle x-ışınlarına daha dayanıklı oldukları düşünülüyor. Buna karşın, yine de klasik radyoterapi sonrası çevre organ ve dokularda bozulmalar meydana geliyor. Akciğer kanseri sırasında verilen radyoterapi, sağlıklı akciğer dokusunda ve akciğerin dış zarında büzülme ve küçülmelere yol açıyor. Rahim ya da mesane kanserlerinde karın bölgesine verilen radyoterapi, bağırsaklarda tıkanma ya da delinmelere yol açabiliyor. Klasik radyoterapi tekniğinde, genellikle 180-200 rad dozunda x-ışınları haftada 2 ya da 3 gün olmak üzere, 7-8 hafta uygulanıyor. Genellikle toplam 6500-7000 rad'lık doz, kanserin bölgesel kontrolü için yeterli oluyor. Uygulanan dozun miktarı, kanserin türüne göre değişiyor. Bazı testis kanserlerinde 2500 rad kadar düşük bir doz, tedavi için yeterli oluyor. Çevredeki dokulara, lenf bezeciklerine yayılmasını önlemek için koruyucu olarak verilen dozsza, 4500-5000 rad arasında. Yeni geliştirilen radyoterapi teknikleri, kanser bölgesine mümkün olan en yüksek dozu verirken, sağlıklı dokularda en az hasarı yaratmayı hedefliyor.

Radyoterapi genellikle, çevre dokulara yayıldığı için ameliyatla alınamayan ya da uzak organlara yayılım yapan kanserlerin tedavisinde yararlı. Çok ilerlemiş kanserlerde tümör hücrelerinin organlara verdiği hasarı azaltmak için, yani koruyucu olarak da kullanılıyor. Örneğin, ilerlemiş ve kemiğe yayılmış prostat kanserinde, radyoterapi kemiğe uygulanarak ağrılar ve kemiğin zayıflığına bağlı kırılmalar önenebiliyor. Erken tanı konmuş bazı kanser vakalarında radyoterapi, hemen

hemen cerrahi tedavi kadar hayat kurtarıcı. Yalnızca prostat bezi içinde sınırlı kalmış küçük prostat kanserinde radyoterapi, ameliyat kadar etkili oluyor. Yalnızca radyoterapi uygulanan hastaların 10 yıllık yaşam oranları "radikal prostatektomi" denilen ameliyatı olan hastalarla benzer. Radyoterapi, bazı kanserlerde de ameliyat öncesi tümörü küçültmek için kullanılıyor. Radyoterapiyle küçültülen tümörün kitlenin çıkartılması, teknik olarak daha kolay olabiliyor.

Son yıllarda geliştirilen yeni teknolojilerle, artık radyoterapi verilecek organların bilgisayarda



Bir radyoterapi ünitesi

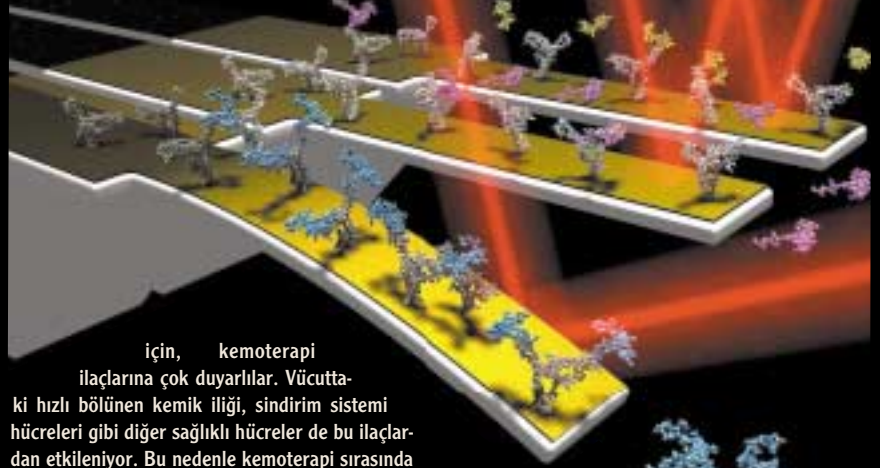
EDAVİLER

üç boyutlu şekli çıkartılıyor. Radyoterapi sırasında uygulanan x-ışınlarının gitmesi gereken mesafeler, yani koordinatlar, bilgisayarca belirleniyor. Böylece, tüm radyasyon hedefe en doğru şekilde yönlendirilerek sağlıklı dokular korunuyor. "Konformal radyoterapi" denilen bu teknik sayesinde hedefe daha yüksek dozlarda x-ışınları göndermek, böylece tümörü daha etkili tedavi etmek mümkün. Örneğin, prostat kanserinde, konvansiyonel yöntemle göre uygulanan radyasyonun dozu %10 artırılabilir. Konformal radyoterapide sağlıklı organların etkilenmesine bağlı yan etkiler hemen hemen hiç görülüyor. Uygulanan dozu daha da artırıp, yan etkiyi azaltmak için geliştirilen başka yöntemler de var. "Brakiterapi" denen yöntemde, radyoaktif ışınları yayan kaynak tümörün içerisine ya da yakınına yerleştiriliyor. Küçük ve ince radyoaktif çubuklar kanserli bölgeye yerleştirilerek, tümöre yüksek doz radyasyon veriliyor. Bu yöntemin avantajı, radyoaktif ışınların hedefe ulaşırken önce sağlıklı dokulardan geçmesi. Enerjinin çoğunu tümörel kitleye verdikten sonra, çok az bir radyasyon sağlıklı dokulara ulaşıyor. Böylece, radyasyonun çevre organlarda yarattığı kalınlaşma, kanama, delinme gibi yan etkiler neredeyse hiç görülüyor.

X-ışınlarına alternatif olacak, tümörel kitleye en yüksek enerjiyi verirken çevre dokulara zarar vermeyecek parçacıklar üzerinde de yoğun araştırma yapılıyor. Bunlar arasında proton, nötron ve benzeri parçacıklar üzerinde çalışılıyor. X-ışınları kullanılarak yapılan, radyoterapiye alternatif bir tedavi yöntemi de "proton bombardımanı". Proton terapisi ilk kez 1950'lerin sonunda keşfedildi. Bugüne kadar da proton bombardımanı yöntemiyle 30 binin üzerinde hasta tedavi edildi. Bu yöntemin en sık kullanıldığı kanser türü, uveal melanom, yani gözün arka duvarının kanseri. Bu tedavinin uygulandığı hastaların %90'ının gözü kurtarılabilir. Ameliyatla kanserli gözün tamamını almak kadar etkili bir tedavi yöntemi. Kafa tabanındaki tümörlerin tedavisinde de proton bombardımanı yöntemi uygulanıyor. Bu yöntemin kullanıldığı diğer bir hastalıkta, prostat kanseri. %50 - %100 oranlarında tedavi sağlıyor. Erken evrede yakalanan akciğer kanserlerinde de %83 başarı oranı var. Proton bombardımanı için gerekli protonların üretilmesi, bunların kontrolü ve tümörel dokuya hedeflenmesi için gerekli cihazların maliyeti, oldukça yüksek. Geniş bir mekân üzerine kurulması gereken proton bombardıman cihazı, halen her hastanede bulunmuyor.

Kemoterapi

Kanserin ilaçla tedavisine verilen genel isim "kemoterapi". Genellikle kemoterapi, cerrahi yöntemlerle çıkartılamayan ya da radyoterapinin etkili olmadığı kanser türlerinde kullanılıyor. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan çok sayıda kemoterapötik ilaç mevcut. Bunların çoğu, hücrenin DNA bölünmesini engelliyor. Kemoterapi ilaçlarına en duyarlı olanlar, hızlı bölünen hücreler. Kanser hücreleri de çok hızlı bölündükleri



için, kemoterapi ilaçlarına çok duyarlılar. Vücutta ki hızlı bölünen kemik iliği, sindirim sistemi hücreleri gibi diğer sağlıklı hücreler de bu ilaçlardan etkileniyor. Bu nedenle kemoterapi sırasında en sık yan etkiler bu sistemlerle ilgili görülüyor. Kemoterapi sonrası beyaz kan hücrelerinde (lökosit) azalma ve buna bağlı ateş ya da çeşitli enfeksiyonlar görülüyor. Sindirim sistemini kaplayan hücrelerin ölmesine bağlı bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal ya da sindirim sisteminde kanamalar görülebilir.

Kanser tedavisi için birden fazla sayıda tedavi kuru uygulanması gerekiyor. Tekrarlayan kürlerin hedefi, ilaçlara direnç gelişmeden tümörü yok etmek. Bazı kanser türleri, kemoterapiye son derece duyarlı. Bu tür kanserler, yalnızca kemoterapi verilerek tam tedavi edilebiliyor. Lösemi, lenfoma, testis kanseri yalnızca kemoterapi verilerek iyileştirilebilen kanser türleri arasında.

Kanser ilaçlarının kullanımını kısıtlayan önemli iki nokta var. Bunlardan biri, kemoterapötik ilaçların sağlıklı hücreler üzerindeki olumsuz etkisi. Diğer bir kısıtlayıcı noktaysa, kanser hücrelerinin zaman içerisinde direnç kazanması. Kanser hücreleri, zamanla ilaçları etkisiz hale getiren ya da hücre dışarısına atan mekanizmalar geliştiriyor. Kemoterapötik ilaçların etkilediği bazı moleküller şekil değiştirerek zararlı etkiden korunabiliyor. Yani kanser hücreleri, bir bakıma ilaçtan kaçabiliyor. Bu tür ilaç dirençlerinin gelişmesini önlemek için, tedaviye erken başlamak önemli. Kemoterapinin en uygun dozda verilmesi, kürlerin mümkün olduğunca kısa aralıklarla verilmesi, ilaçların olumsuz, yani toksik yan etkilerini en düşük düzeyde tutarken, tedavinin etkinliğini de artırıyor. Çoklu ilaç tedavisi de sıklıkla kullanılan yöntemlerden. Kanser hücrelerini değişik mekanizmalarla öldüren ilaçlar birlikte kullanıldığında, birbirinin etkisini artırıyorlar. Bu tedavinin diğer bir avantajı da, kanser hücrelerinin ilaçlardan birine direnç kazansalar bile, diğer ilaçların etkisini sürdürebilmesi.

Kemoterapi, genellikle organ dışına yayılan tümörlerde veya cerrahi tedavi sonrası veriliyor. Ameliyat sonrası verilen kemoterapinin amacı, kanser hücrelerinin olası mikro yayılımlarını önlemek. Kemoterapi bazen de ameliyat öncesi tümörü küçültmek için veriliyor. Bununla amaç,

cerrahi tedavinin etkinliğini artırmak ve kitleyi küçülterek vücuttan daha kolay ve tam olarak çıkartılmasını sağlamak.

Hormonal Tedavi

Bazı kanser türleri, vücuttaki hormonlara duyarlı. Yani kandaki hormonlar bir kısım kanserlerin daha çok büyümesine yol açıyor. Örneğin, meme kanserinin bazı türleri kadınlık hormonu denen "östrojen"e duyarlı. Östrojen, memedeki kanser hücrelerindeki özel algılayıcılar yapılaşarak, bu hücrelerin daha hızlı büyümelerine yol açıyor. Östrojenin etkisini azaltan "tamoksifen" adlı ilaç, hormona duyarlı meme kanserlerinin tedavisinde etkili. Prostat kanseri ise, erkeklik hormonu olarak bilinen "testosteron"a duyarlı. Kandaki testosteron, prostat bezinde bulunan ya da vücuda yayılan kanserli hücrelerin hızla çoğalmasına yol açıyor. Kandaki testosteron düzeyi ne kadar düşürülürse, kanserli hücrelerin çoğalması o kadar azalıyor. Bu nedenle, prostat dışına çıkmış, yani yayılımı düşünülen kanserlerde, testosteronun etkisini bloke eden ilaçlar kullanılıyor. Bu ilaçların bir kısmı, beyinde testosteron üretimi için gerekli sinyali veren merkezi baskılıyor. Böylece, testosteron üretimi için gerekli sinyal testislere, yani yumurtalara ulaşmıyor. Bunun sonucunda da testosteron üretimi olmuyor. Böylece üstü bezlerinden salgılanan testosteron'un etkisini azaltmak için, bu hormonu doğrudan bloke eden ilaçlar da var. Genellikle, hem beyindeki merkezleri baskılayarak testosteron üretimini engelleyen, hem de testosteronu bloke eden ilaçlar birlikte kullanılıyor. Ancak, hormonal tedavi, tüm kanser türlerinde kullanılmıyor. Bu tedavinin etkili olabilmesi için, kanser hücrelerinin belirli bir hormona duyarlı olması yani bir hormonla beslenmesi gerekiyor.

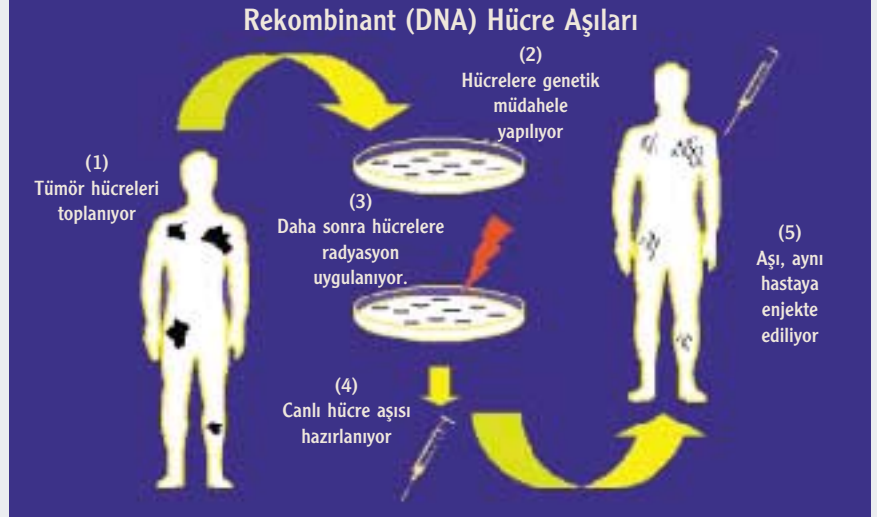
MODERN TEDAVİ

Her gün kanser tedavisinde yeni bir gelişme oluyor. Üzerinde en çok çalışılan tedavi yöntemleri, kanserin oluşum mekanizmasını durduran ya da büyümesini engelleyen ilaçlar. Gen tedavileri, immünoterapi ve kanser aşısı bu yöntemler arasında. Gen tedavisiyle, kansere sebep olan genetik bozukluğun onarımı; immünoterapiylese, vücudun kendi bağışıklık sistemini kullanarak kanser hücrelerini öldürmesi hedefleniyor. Kansere karşı bağışıklık oluşturan kanser aşıları, ilginç tedavi yöntemleri arasında. Kanser hücrelerine karşı oluşturulan antikorlar ya da sitokin denen bir dizi protein kullanımı da yaygın kazanıyor.

Kanserin oluşum mekanizması ve biyolojisi anlaşıldıkça, ona karşı geliştirilen ilaçların çeşidi ve etkinliği de geliştiriliyor. Kanser hücrelerinin oluşturduğu tümör kitlesi, içerisinde kan damarları oluşturarak kendisini besliyor. Buna karşılık da şimdi kanser hücrelerini besleyen damarları küçültüp yok eden ilaçlar üzerinde çalışılıyor. "Endostatin" denen yeni bir ilaç, tümörü besleyen kılcal damarların büzülmesine yol açıyor. Kılcal damarlar kapandığında da, tümör yeterince beslenemiyor ve büyümesi duruyor. Endostatin henüz deneme aşamasında ve kanser tedavisinde rutin olarak kullanılmıyor. Yeni geliştirilen ilaçlardan bir diğeri ise "PS-341". PS-341, hücredeki "NFkB" isimli proteinin aktif hale geçmesini engelliyor. Bu protein, hücre çekirdeğinde DNA'ya bağlanarak çeşitli büyüme proteinleri kodlanmasına ve böylelikle hücrelerin büyümesi ve çoğalmasına yardım ediyor. NFkB, ayrıca, hücrelerin kanserleşmesini ve bu kitlerde yeni damarlar oluşmasına yol açıyor. Buna ek olarak "apoptosis"i yani bir bozukluk halinde, bunun yaygınlaşmasını önlemek üzere hücrelerin kendi kendilerini öldürmesini engelliyor. PS-341, hücredeki NFkB'yı bloke ederek tümör kitlesinin büyüme hızını düşürüyor, yeni damar oluşumunu engelliyor. Yeni damar oluşturamayan tümör de kendiliğinden yok olmaya başlıyor.

Gen Tedavisi

Gen tedavisi son yıllarda en popüler araştırma alanlarından biri. Gen tedavisinin amacı, kan-



ser hücresinin çoğalmasını engellemek ve hücre ölümüne yol açmak. Yapılan çalışmalar gen tedavisiyle kanser hücresinin çoğalma hızını durdurulabildiğini gösteriyor. Gen tedavisi, başka tedavilerle de birleştirilebiliyor. Bazı genler radyasyon tedavisi sırasında aktif hale geçiyor. Gen tedavisinde bazı virüslerden de faydalanılıyor.

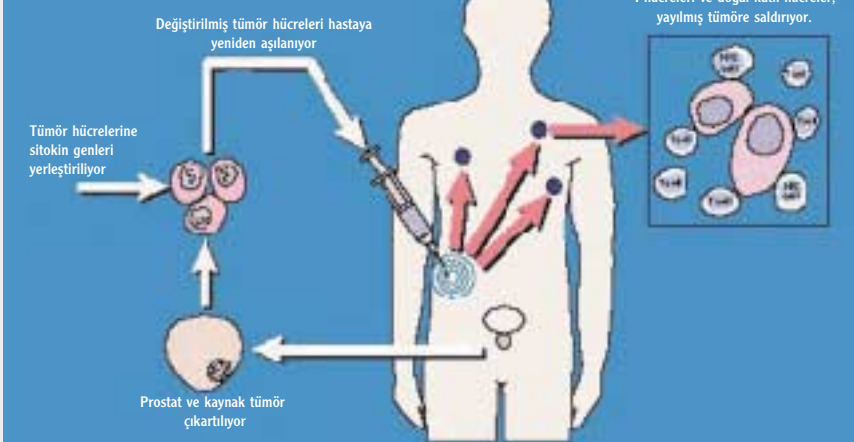
İmmünoterapi

Vücudun kanser hücrelerine verdiği cevabı etkileyen ve "biyolojik cevap yönlendiricileri" olarak bilinen tedavi yöntemi, kanser tedavisinde yeni bir umut olarak görülüyor. Şimdilerde, kanser hücrelerine saldırın hücrelerimizi tetikleyen ve onları güçlendiren ilaçlar üzerinde çalışılıyor. Bu ilaçlar, vücudun yabancı moleküllere ve hücrelere karşı savaşan bağışıklık sistemini aktif hale geçiriyor ve güçlendiriyor. Bu tedavi yöntemlerine en önemli örneklerden biri, "interlökin-2" (IL-2) tedavisi. İnterlökinler bağışıklık sistemi ve hücre çoğalması sırasında bir çok kimyasal ve biyolojik olaya aracılık eden moleküller. Vücuda bakteri ya da yabancı hücre girdiğinde, kandaki "lenfosit" ya da beyaz küre olarak bilinen hücrelerden salgıla-

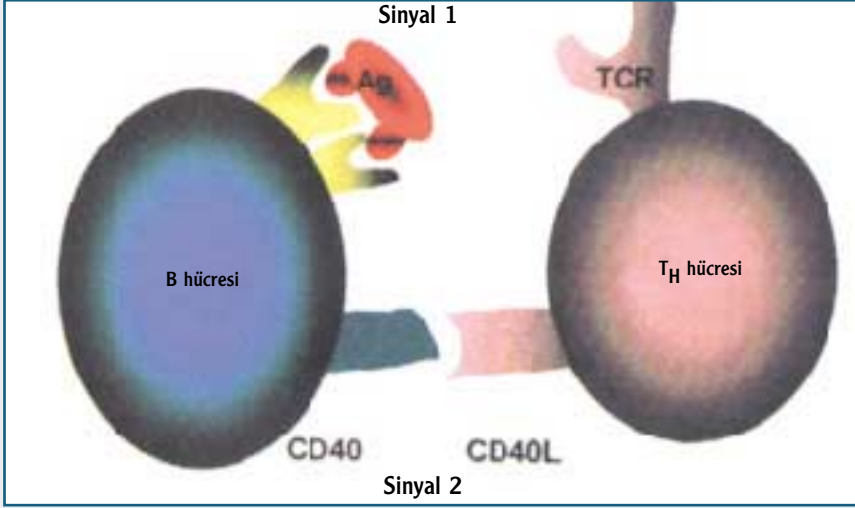
arak düşmana karşı savaş başlatılmasında önemli rol oynuyorlar. Organ nakillerinden sonra salgılanan IL-2, organın reddine yol açıyor. Bu nedenle, bu molekülün sentezini engelleyen siklosporin isimli ilaç, bu hastalarda ömür boyu kullanılıyor. Kanser tedavisindeyse, strateji tam tersi. Yabancı hücre olarak kabul edilen kanser hücrelerinin yok edilmesi için, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve alarm durumuna geçirilmesi gerekiyor. IL-2, bunu tetikleyen bir molekül. IL-2, bağışıklık sisteminin doğal hücrelerinden biri olan "katil lenfositler"i aktif hale geçirerek, bunların kanser hücrelerine saldırmasını sağlıyor. Vücuda virüs gibi mikroplar girdiğinde, kandaki beyaz kürelerden salgılanan "interferon" adlı molekül de kanser tedavisinde kullanılıyor. Böbrek kanserlerindeyse, bu molekül, akciğer gibi uzak organlara yayılım olması durumunda kullanılıyor. İnterferonun kanser hücrelerine karşı savaşta tetikleyici rolü var. İnterferon ve IL-2 kanser tedavisinde beraber kullanılabiliyor.

Bağışıklık sistemini harekete geçirip kanser hücrelerini yok eden diğer bir tedavi şekli de, tümör dokuya bazı antijenik, yani vücudun yabancı olarak algılayıp bağışıklık sistemini harekete geçiren maddeler vermek. Bunlara en iyi örnek BCG tedavisi. BCG (Bacillus Calmette-Guerin), verem hastalığından korunmak için yapılan aşının adı. BCG aşısında canlı, ama zayıflatılmış tüberküloz basili bulunuyor. Vücuda az miktarda verilen bakteri hastalığa yol açmıyor; ancak, vereme karşı bağışıklık oluşmasına yardımcı. BCG, bağışıklık sisteminin bir çok hücresinin aktifleşmesine, T-hücrelerinin çoğalmasına, katil lenfositlerin üretimine, interlökin sentezlenmesine ve B-hücrelerinin aktif hale geçmesine yol açıyor. Bu özelliklerinden dolayı da yüzeysel mesane kanserinin tedavisinde kullanılıyor. İdrar kesesine verilen BCG, burada bağışıklık sistemini tetikleyerek yerel bir savaş başlatıyor. Bu da kanser hücrelerinin ölümüyle sonuçlanıyor. Cilt içerisinde verilen BCG, bir tür deri kanseri olan melanoma'nın tedavisinde de başarılı sonuçlar veriyor. BCG tedi-

Gen Tedavisi



YENİ YÖNTEMLERİ



B hücrelerinin etkinleşmesi için iki sinyal gerekli. Birinci sinyal, antijenle tetiklenen BCR yapışması, ikincisiyse CD40/CD40L müdahalesi yoluyla T hücrelerinden sağlanıyor. İkinci sinyalin eksikliği antijene tolerans sonucunu veriyor. İkinci sinyalin de geldiği durumlarda, Sinyal 1, B hücrelerini etkinleştiriyor, çoğaltıyor ve/veya farklılaştırıyor.

visi için gerekli koşul, kanserin yayılmamış olması, yani köken aldığı bölgeyle sınırlı olması.

Kansere karşı yürütülen savaşta bağışıklık sistemini kullanan diğer bir metod da "TIL" tedavisi. TIL (tumor-infiltrating lymphocytes), tümöre saldıran ve onun içerisine girerek kanser hücrelerine karşı savaşan beyaz hücreler. Bu hücreler, tümörel dokudan elde ediliyor. Laboratuvar şartlarında interlökin ve interferon gibi aracı moleküller kullanılarak TIL hücreleri çoğaltılıp güçlendiriliyor. Bu hücreler katil lenfositlere göre 50-100 kat daha güçlü. Çoğaltılan TIL hücreleri daha sonra tümöre veriliyor.

Antikor Tedavisi

Kansere karşı antikorlar kullanarak savaş da, başka bir seçenek. Antikorlar, vücuda yabancı bir molekül, mikrop ya da hücre girdiğinde kandaki B-hücrelerinden salgılanan moleküller. Antikorlar, yabancı hücreye yapışarak ölmelerine yol açan bir dizi reaksiyon başlatıyor. Vücut düşmanla ilk karşılaştığında, antikor üretimi için biraz süre gerekiyor. Bir kez gerekli antikor ürettikten sonraysa, diğer saldırılarda daha hızlı oluyor. Antikorlar, güçlü bir hafıza ya sahipler. Daha önce hangi molekül ya da hücreye karşı salgılandılarsa, bir dahaki saldırıda bu molekülü hemen tanıyıp ona yapışıyorlar. Kabakulak, sarılık gibi hastalıkları geçirdiğimizde bu mikroplara karşı antikor oluşuyor. Bu mikroplar bir daha vücuda girseler bile, daha önce oluşan ve kanda dolaşan antikorlar



Kanser Aşısı

Bu ilkelerden karşı olarak kanser aşısı da geliştiriliyor. Henüz deneysel aşamada olan kanser aşısı elde etme yöntemi, mikrobik hastalıklara karşı geliştirilen aşılara için kullanılan yöntemlere benziyor. Önce, tümör dokusundan köken alan ve antijenik özelliğe sahip moleküller elde ediliyor. Bu antijenler, vücutta yabancı olarak algılanıp bağışıklık sistemini harekete geçiriyor. Kanser hücresinin zarı ya da bu hücrelerden salgılanan bazı proteinler, antijen özelliği taşıyor. Bu antijenler vücuda verildiklerindeyse kansere yol açmıyorlar; ama o kanser hücresine karşı reaksiyon oluşmasına neden oluyorlar. Kanserli dokudan elde edilen tümör antijenleri, bir hayvana verilerek bağışıklık sistemi aktif hale geçiriliyor. Aktif hale geçen B-hücreleri de bol miktarda an-

tikor salgılamaya başlıyorlar. Kanda dolaşan bu antikorlar, özel yöntemlerle toplanarak yoğunlaştırılıyor. Çoğaltılmış bu antikorlar, hastanın kan dolaşımına veriliyor. Bunlar, tümör dokusuna ulaştıklarında, kanser hücrelerine yapışıyorlar. Antikor bağlanan kanser hücreleri, bağışıklık sisteminin diğer hücreleri tarafından daha kolay algılanıyorlar. Kanser hücresi üzerindeki antikora bağlanan bazı moleküller de bir dizi reaksiyon sonunda bu hücreyi parçalıyorlar.

Akıllı İlaçlar

Antikorların düşmanı derhal tanıma ve ona yapışma özelliğinden kemoterapide de yararlanılıyor. Oldukça kuvvetli belleği olan antikorlar, daha önce hangi kanser hücresine karşı üretiliyse, yıllar sonra bile aynı hücre tipini görünce harekete geçiyor ve saldırı başlatıyorlar. Antikorların bu güçlü tanıma ve bellek gücü, akıllı ilaç geliştirilmesinde kullanılıyor. Güçlü kanser ilaçları, yani kemoterapötik ajanlar, etkili dozda kanser hücrelerini öldürdükleri gibi, sağlıklı hücrelere de zarar veriyorlar. Bu ilaçları sağlıklı dokulara hiç temas etmeden yalnızca kanserli dokuya yollamak en ideal tedavi yöntemlerinden biri. Tümöre has oluşturulan antikorlar, bu konuda yardımcı oluyorlar. Güçlü kemoterapötik ajanlar, ilk olarak tümör antijenlerine karşı geliştirilmiş olan antikorlara bağlanıyor. Daha sonra bu ilaç kan dolaşımına veriliyor. İlaça bağlı antikorlar, kanserli dokuya ulaştıklarında ya da kanser hücreleriyle karşılaştıklarında, bunlara hemen yapışıyorlar. Bu yapışma sırasında antikorlara bağlı ilaç, kanser hücresiyle doğrudan temasa geçiyor ve etkisini gösteriyor. Böylece, sağlıklı dokuları etkilemeden, asıl hedef olan kanserli dokuya en yüksek miktarda ilaç ulaştırılıyor.



KANSER B

Kanser Oluşumu

Kanser, normal hücre büyüme ve çoğalma kontrolünün kaybolmasına bağlı oluşuyor. Normal dokularda hücrelerin oluşma ve çoğalma hızları, yaşlı hücrelerin ölümüyle denge içerisinde. Normal hücreler, genetik şifrelerinde belirlenen bir süre sonunda kendilerini yok ediyor. Buna "apoptosis" (apoptoz), yani programlı hücre ölümü deniliyor. Bu mekanizma sayesinde hasarlı ya da yaşlı hücreler kendilerini yok ediyor ve yeni sağlıklı hücreler oluşuyor. Bu değişime en iyi örneklerden biri, insan cildi. Cildimiz, bir çok hücrenin üst üste binmesiyle oluşan bir hücre katmanı. Bu hücrelerin en altında "bazal tabaka" denilen bir katman var. Burada bulunan hücreler, her bölünmede yeni deri hücresi oluşturuyor. Oluşan bu hücreler de yukarı doğru ilerler ve bölünme kapasitelerini yitiriyorlar. En üst tabakadaki hücreler öldükçe yenileri onların yerini alıyor. Böylece, cilt yüzeyinde ölen hücrelerle en alt tabakada yeni oluşan hücreler arasında hassas bir denge devam ediyor. Bu denge bozulduğunda, yani bazal tabakadaki hücrelerin bölünme hızı artıp, ölen hücre sayısından fazla hücre üretmeye başladığında, cilt kanseri meydana geliyor. Bu üretim fazlalığına bağlı olarak hücre kümeleri oluşuyor. Buna tümöral büyüme deniyor. Kontrolünü yitirmiş olan bu hücreler, kendilerini zamanı geldiğinde öldüremiyor; yani programlı ölüm yeteneğini kaybediyorlar. Kontrolsüz çoğalan ve kitle meydana getiren hücre topluluğu da, belirli bir süre sonra köken aldığı organın çalışmasını bozuyor. Bu kanser hücreleri yalnızca köken aldıkları doku ve organlarda kalmıyor, komşu organ ve dokulara da yayılıyorlar. Kan ya da lenf sistemine karışarak uzak organlara da gidebiliyorlar.

Proto-onkogen ve Onkogen

Kanser oluşumundan sorumlu olan genlere "onkogen" deniyor. Bu genlerin hücrede varlığı

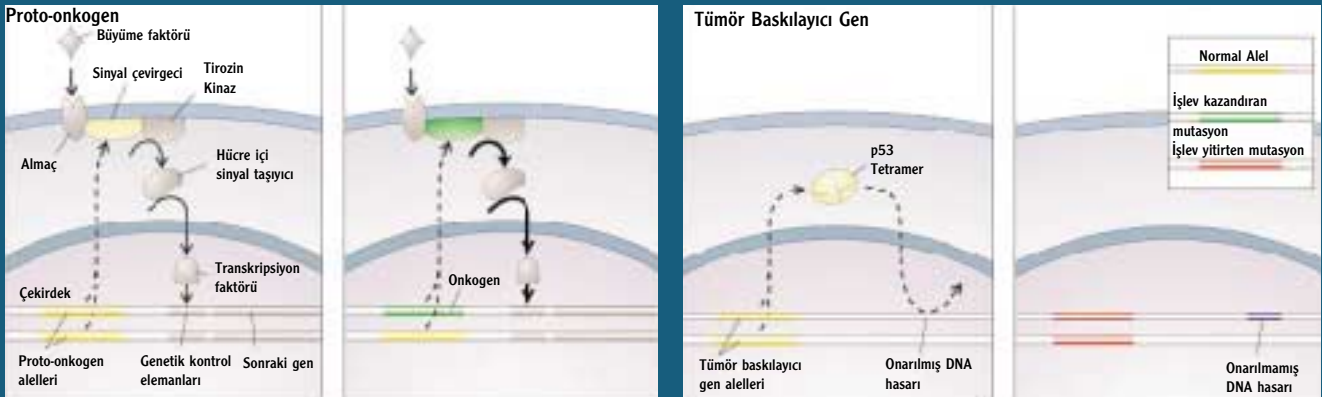
ya da aktif hale geçmesi, o hücrenin kanserleşmesine yol açıyor. Onkogenler, hücrelerde normal şartlarda sentezlenmeyen bir dizi proteinin sentezlenmesine yol açıyorlar. Bu proteinlerse, hücre bölünmesini ve büyümesini artırıyor. Onkogenler genellikle hücredeki bazı normal genlerin yapısının bozulması, yani mutasyona uğraması sonucunda oluşuyor. Onkogenlerin köken aldığı bu genlere proto-onkogen deniyor. Proto-onkogenler, normal hücre bölünmesi ve büyümesinden sorumlu genler. Hücre bölünmesi ve çoğalmasını, hücrelerde bulunan "büyüme faktörleri" sağlıyor. Bu büyüme faktörleri hücre zarındaki özel alıyıcılara yapışarak hücre içerisinde bir dizi reaksiyona yol açıyor. Bu reaksiyonlar sonucunda hücre çekirdeğindeki "transkripsiyon faktörleri" denen özel proteinler aktif hale geçiyor. Transkripsiyon faktörleri çekirdekteki bölünme ve büyümeden sorumlu genleri harekete geçiriyorlar. Bu genler hücrede büyümeyi kontrol eden bir çok proteinin sentezlenmesini sağlıyor. Hücre bölünmesi ve büyümesini kontrol eden proteinleri kodlayan genlerin tamamına proto-onkogen deniyor. Proto-onkogen'lerin hasara uğrayıp yapılarının bozulmasıyla da onkogenler oluşuyor. Onkogenler, proto-onkogenler gibi büyüme ve çoğalma proteinlerini kodluyorlar. Ancak, genin yapısındaki bozukluk nedeniyle kodladıkları proteinler de normal dışı bir yapıya sahip oluyor. Anormal yapıdaki bu proteinler, hücrelerin çoğalma ve büyümelerini kontrol edemiyorlar. Buna bağlı olarak, kontrolsüz hücre bölünmesi ve büyümesi ortaya çıkıyor. Bir benzetme yapılacak olursa, proto-onkogenler hücrelerdeki gaz pedalı görevini görüyor. Pedalın basılma kuvvetine bağlı olarak çoğalma hızı değişiyor. Bu pedalın kontrolü, hücrenin elinde. Onkogen ise gaz pedalının en hızlı noktada takılması gibi bir etki gösteriyor, Arabanın sürekli hız kazanması gibi, hücreler de sürekli bölünmeye uğruyor.

Tümör Baskılayıcı Genler

Kanser oluşumundan sorumlu diğer bir grupta "tümör baskılayıcı genler". Bu genler normal koşullarda hücrelerde kanser oluşumunu engelliyor. Tümör baskılayıcı genler, arabadaki fren sistemini andırıyor. Bu genler, hücre çoğalması ve büyümesini yavaşlatan proteinleri kodluyor. Ancak bu genin mutasyona uğramasına ya da eksikliğine bağlı, hücre kontrolü kayboluyor ve hücre kanserleşiyor. Kalıtsal kanser hastalıkları, bu genin mutasyonuna bağlı. Genlerin, anne ve babadan birer tane olmak üzere ikişer adet kopyası var. Eğer yalnızca bir gende bozukluk varsa kanser olmuyor. Ancak diğer tümör baskılayıcı gende de bozukluk olursa, kişide kanser görülüyor.

DNA Onarım Genleri

DNA'da meydana gelecek hasarların tamirini sağlayan "DNA onarım genleri" kanserle bağlantılı genler arasında. Hücre bölünmesi sırasında DNA sarmalını oluşturan iki dizi, birbirinden ayrılıyor ve her bir DNA zinciri kendi eşini oluşturuyor. Böylece, yeni hücrelere aynı genetik yapı kopyalanıyor. Bu DNA kopyalaması sırasında meydana gelen sentez hataları (yanlış nükleotid eklenmesi, eksilme, fazlalık vb.) DNA onarım genlerince düzeltiliyor. DNA onarım genlerindeki mutasyonlar, hücredeki DNA onarımını aksatıyor. DNA onarım mekanizmasındaki bozukluk, mutasyona uğramış proto-onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin hücre içinde sayılarının artmasına yol açıyor. Bunun sonucunda, hücre çoğalma kontrol mekanizmaları normal görevlerini yapamıyor ve hücre kontrolsüz büyümeye başlıyor. "Kseroderma Pigmentosum" denen bir hastalıkta, DNA onarım genleri doğuştan hasarlı. Bu kişilerde DNA mutasyonuna uğrayan hücreler tamir edilemiyor. Özellikle, güneş ışığına bağlı deri hücrelerinde meydana gelen DNA mutasyonları onarılamadığı için, bu kişilerde çok yüksek



Kanserin ortaya çıkmasında rol oynayan genler proto-onkogen ve tümör baskılayıcı gen olmak üzere iki çeşittir. Normalde bir proto-onkogenin alelleri (birinci şekil) harici büyüme uyarıcılarından hücre çekirdeğinde bulunan büyümeyle ilgili genlere gelen sinyallerin içeriğini belirlerler. Yukarıdaki örnekte zara bağlı bir sinyal çevirgeci görünür. Kanserleşmede, bir mutasyon alellerden birini aşırı işlevsel hale getiriyor (ikinci şekil) Normalde bir tümör baskılayıcı genin alelleri (üçüncü şekil), DNA bakımında rol alan proteinleri belirlerler. Örnekte genomdaki hasarı tanıyıp onarımı başlatan (ya da bu mümkün olmadığında programlı hücre ölümünü tetikleyen) p53 tetramer gösteriliyor. Kanserleşmede, mutasyonlar her iki aleli de işlevsiz kılıyor (dördüncü şekil). Bunun tek istisnası (şekilde gösterilmiyor) tümör baskılayıcı gende, alellerden birinin ürününü ötekini ürününü engelleyecek hale dönüştüren bir mutasyondur.

İYYOLOJİSİ

oranda cilt kanseri görülüyor. Bazı ailevi bağırsak kanserlerinde de DNA onarım genlerinde bozukluk olduğu gösterildi.

Kanser, genellikle birden çok mekanizmadaki bozukluğa bağlı olarak gelişiyor. Proto-onkogenlerdeki mutasyonlar, onkogenlerin aktif hale geçmesi ve DNA onarım genlerindeki bozukluklar genellikle birlikte görülüyor. Onkogenlerin faaliyete geçmesi hücre çoğalmasını hızlandırıcı etki yaparken, DNA onarım genlerinin iyi çalışmaması, hücredeki fren sisteminin ortadan kalkmasına yol açıyor. Bunların sonucunda normal kontrolü bozulan hücre hızla çoğalmaya, yani kanserleşmeye başlıyor.

Mutasyona uğrayarak kansere yol açan genlere, her geçen gün yenileri ekleniyor. Beta-katenin isimli protein, "bazal hücreli karsinom" olarak adlandırılan bir kanser türünün oluşumunda etkili. Bu proteinin aktif hale geçmesini sağlayan mutasyonlar, yüzey hücresi olan epitel hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına yol açıyor. APC olarak adlandırılan bir gen, kodladığı bir protein sayesinde beta-katenin'i kontrol altında tutuyor. Tümör baskılayıcı bir gen olarak kabul edilen APC, mutasyona uğradığında, beta-katenin çok fazla üretilmeye başlanıyor ve hücrede aşırı bölünme meydana geliyor. Kalın bağırsak kanserlerinin bir kısmında mutasyona uğramış APC geni belirlenmiş bulunuyor. Prostat kanserindeyse, "bcl-2" geninde mutasyon görülüyor. Bu genin yapısındaki bozulmalar, hücredeki programlanmış ölümü, yani apoptosisi engelliyor. Bu da, hücrenin kanserleşmesine zemin hazırlıyor. Tümör baskılayıcı genlerden biri olan RB geninin etkisiz hale geçmesi durumunda, retinoblastoma denen bir tümör oluşuyor. Retinoblastoma, ge-

Onkogenler ve Kanser

Onkogenler, normal koşullarda hücrenin büyümesi ve çoğalması süreçlerinde görevli bir çok yararlı proteinleri kodlarlar. Bu aşamada proto-onkogen olarak adlandırılırlar. Proto-onkogenlerin geçirdikleri mutasyonlar sonucu işlevlerinde meydana gelen değişiklikler, hücrenin gelişme ve çoğalmasının kontrolden çıkmasına ve tümörlerin oluşmasına neden olurlar. Mutasyon geçiren proto-onkogen, hücre için yararlı bir unsur olmaktan çıkar ve bir tümör oluşturucu onkogene dönüşür. Bu dönüşüm ve kanserin gelişmesine yönelik en ilginç örneklerden biri, ras proteinini.

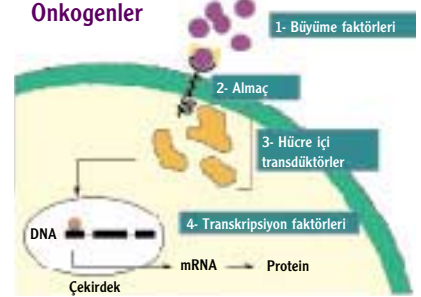
Ras geni, hücre zarına bağlı. Hipofiz tarafından salgılanan büyüme faktörünün hücre yüzeylerine bağlanmasıyla oluşan sinyalin hücre çekirdeğine iletilmesini ve DNA üzerinde hücre bölünmesinden sorumlu genlerin aktifleşmesini sağlayan zincirin ilk halkasında görev alıyor.

189 aminoasitten oluşmuş ras proteinini, büyüme faktörünün bağlandığı almaçtan aldığı sinyali, kendisinden bir sonraki kademede yer alan raf proteinine iletir. Bu sırada kendisini aktif hale getiren bir GTP molekülü bağlar. Sinyali iletikten sonra GTP den ayrılır.

Ras proteininin genindeki bir mutasyon, ami-

nellikle çocukluk çağında görülen ve kalıtsal kabul edilen bir hastalık. Her geçen gün kanserden sorumlu yeni bir genetik bozukluk belirleniyor. Moleküler biyolojideki ilerlemelere paralel olarak, kanserin gizemleri hızla çözülmeye başlanmış durumda. Ancak, hücre kontrol mekaniz-

Onkogenler



noasit dizisinde ve nihayet proteinin yapısında bir değişikliğe neden olur ve ras proteininin özelliklerini değiştirir.

Örneğin 12. pozisyonundaki bir aminoasit değişikliği, ras proteininin sürekli olarak GTP molekülüne bağlı kalmasına ve taşıdığı enerji nedeniyle büyüme faktörü-almaç bağlanmasından bağımsız olarak sürekli raf proteinini ve hücre bölünme mekanizmasını uyarmasına yol açar.

Böylece büyüme faktörü kontrolden çıkar ve sürekli hale gelmiş hücre bölünmesi, tümörlerin ve kanserin oluşmasına yol açar.

Bu olumsuz etkiyi sağlaması için ras ve diğer tüm proto-onkogenlerin, yalnızca bir kopyasının mutasyon geçirmesi yeterli olmaktadır.

Prof. Dr. Beyazıt Çırakoğlu

maları henüz tam olarak bilinmiyor. İnsan Genomu Projesi çerçevesinde, hücrenin var oluşundan organ oluşumuna ve ölümüne kadar geçen süreçteki tüm basamaklar tam olarak anlaşıldığında, kanserin erken tanısı, tedavisi ve önlenilmesi mümkün olabilecektir.

Hücre Döngüsü Tümör Baskılayıcı Genler ve Kanser

Hücrenin bölünerek çoğalması için iki önemli sürece gereksinim var.

- Genetik yapının (DNA) kendisini kopyalayarak iki eş DNA molekülü oluşturması (Sentez-S fazı)
- Bu çift genomu hücre bölünmesiyle yarıya indirgemesi (Mitoz- M fazı)

M ve S fazları arasında G1, S ve M fazları arasında da G2 fazları bulunur.

G1 fazı, büyüme ve kromozomların kopyalanmasına hazırlık süreçlerini,

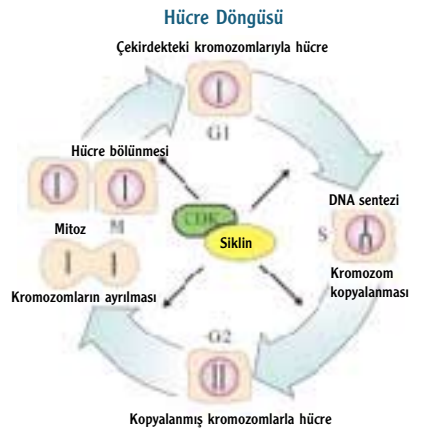
G2 fazıysa hücrenin bölünmeye hazırlık zincirini içerirler.

Hücre döngüsü sitoplazmada bulunan proteinlerce kontrol edilerek düzenlenir. Bu proteinlerin bir kısmı, hücre döngüsünün belli noktalarında, örneğin G1 fazından S fazına geçişte DNA molekülünün kalite kontrolünü yaparlar. Bu proteinlere bir örnek olarak p53 verilebilir. p53, DNA hasarlarını saptayarak G1 ve G2 fazlarında hücre döngüsünü durdurabilir ve böylece anormal genetik yapıya hücre kümelerinin (tümörlerin) oluşumunu engeller. Bu tür proteinleri kodlayan

genlere "tümör baskılayıcı gen" adı verilmekte. P53 geni, DNA hasarını düzeltilmediği koşullarda hücreyi programlanmış ölüme (apoptoza) yönlendirerek yok olmasını sağlar. Ancak, her gen gibi tümör baskılayıcı genler de mutasyonlar (dizi değişiklikleri) geçirerek işlevlerini yitirebilirler ve kanser oluşumunu engelleyemezler.

Bu genlerin tümör baskılama işlevlerinin durması, her iki kopyanın da mutasyon sonucu etkisiz hale gelmesine bağlı. Bir retina kanseri olan Retinoblastoma, bu tür kanserlere ilginç bir örnek. Retinoblastomanın iki tipi bulunur:

1- Ailesel retinoblastoma, bebeklik döneminde, her iki gözü de etkileyen çok sayıda retina tümörleri şeklinde ortaya çıkar. Bu çocuklarda 2 adet 13. kromozomdan biri üzerindeki RB bölgesinin, kalıtsal şekilde yok olması ya da mutasyona uğraması ve buna ek olarak diğer 13. kromozom üzerindeki eş genin de raslantısal olarak mutasyon geçirmesi, bu genin kodladığı tümör baskılayıcı Rb proteinini etkisiz hale getirerek kansere yol açar.



2- Sporadik retinoblastoma çocuklukta tek gözde ve tek tümör olarak ortaya çıkar. Bu tipte kalıtılmış RB genleri normaldir. Ancak tek bir retina hücresindeki her iki gen de mutasyon geçirecek tek tümör oluşmasına yol açarlar. Tedavisi, hasta gözün alınmasıdır.

Prof. Dr. Beyazıt Çırakoğlu

GEN TE

Kanserde genetiğin rolü her geçen gün daha fazla anlaşılıyor. Bozuk olan genlerin sağlamlarıyla yedeklenmesi veya etkisiz hale getirilmesi, kanser gen tedavisinde en büyük hedef. Bunun için kansere yol açan genetik değişikliklerin ve mekanizmaların tam olarak anlaşılması gerekiyor. Eldeki bilgiler henüz kanserin mutlak tedavisi için yeterli değil. Günümüzde, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi klasik tedavi yöntemleri kanser hücrelerini öldürmeyi hedefliyor. Ancak tek hedef yalnızca kanserleşen hücreleri öldürmek değil, aynı zamanda hücrenin kanserleşmesini önlemek; diğer bir deyişle kanseri kökten yok etmek. Son yıllarda üzerinde yoğun olarak çalışılan gen tedavisinin hedefi de bu.

DNA, Genler ve Protein Sentezi

Gen tedavisinin temellerini anlayabilmek için genlerin yapısının ve işlevlerinin iyi bilinmesi gerekiyor. Genler, vücutta proteinlerin sentezi için gerekli bilgiyi taşıyor. Genlerin başka bir görevi de kodladıkları proteinler aracılığıyla diğer genleri kontrol etmek. Belirli bir proteinin sentezlenmesi için yetecek uzunluktaki DNA zincirine "gen" deniliyor. DNA zincirleri, çok sıkı bir şekilde katlanarak en az yer işgal edecek şekilde, hücre çekirdeği içerisindeki kromozom denilen yapıları oluşturuyorlar. Hücre bölünmesi sırasında DNA zinciri kendisini kopyalayarak iki yeni DNA zinciri oluşturuyor. Bu DNA zincirleri iki ayrı hücreye giderek genetik şifrenin devamlılığı sağlanıyor. DNA, kendisini kopyalama gücüne sahip olduğu gibi kendini onarma özelliğine de sahip. Bu özellik sayesinde yapısında meydana gelen ve mutasyon denilen bozulmaları belli bir sınıra kadar onarabiliyor. Bu mekanizma, hücrenin kendini koruması ve normal işlevlerini görebilmesi açısından çok önemli.

Proteinlerin yapımı için gerekli olan DNA şifresini hücre çekirdeğinden alarak çekirdek dışına çıkartan moleküllere "mesajcı RNA" (mRNA) deniliyor. mRNA bu bilgiyi çekirdek dışında yer alan ve "ribozom" denilen hücre içi yapılara taşıyor. Bu bilgi "ribozomal RNA" tarafından okunarak proteinler sentezleniyor. Bir hücrede ortalama 40 bin gen bulunuyor. Genlerse binlerce bazdan, diğer bir deyişle binlerce basamaktan oluşuyor.

Bir hücredeki protein sentezi ve hücre kontrolü oldukça karmaşık. Birçok gen etkisiz halde bekliyor. Bu genlerin hangi mekanizmayla aktif hale geçtikleri ya da görevleri tam olarak bilinmiyor. Diğer genleri kontrol ettiği düşünülen genler, kanser oluşumunda önemli. Özellikle hücre bölünmesi ve büyümesini kontrol eden genler, kilit pozisyonlardalar.

Gen Tedavi Yöntemleri

Gen tedavisi, bozuk olan genlerin yeni DNA ile değiştirilmesi temeline dayanıyor. Sağlıklı genler vücutta genellikle iki şekilde veriliyor. Bunlardan ilki genlerin hücre içerisine laboratuvar ortamında yerleştirilip bu hücrelerin kişiye verilmesi. İkinci yöntemse genin doğrudan vücuda verilerek hedef hücreye yönlendirilmesi. Bu yönlendirme sırasında taşıyıcı olarak içi boşaltılmış ya da etkisiz hale getirilmiş virüsler kullanılıyor. Gen tedavileri hedeflere ve kullanılan stratejiye göre dörde ayrılıyor. Bunlar "değişim tedavisi", "yok etme tedavisi", "intihar tedavisi" ve "immünomodülatör tedavi".

Gen Değişim Tedavisi

Değişim tedavisinin amacı, hücre büyümesi ve bölünmesini kontrol eden ve mutasyona uğramış genlerin sağlamlarıyla değiştirilmesi. Mutasyona uğrayan bu genler genellikle "tümör baskılayıcı gen"ler. Bu tedaviyle hedeflenen, apoptozis'in sağlanması, hücre çoğalmasının kontrol altına alınması ve tümör dokusunu besleyen kan damarlarının oluşumunun engellenmesi. Bu tedaviye en çarpıcı örnek, mutasyona uğramış p53 geninin değiştirilmesi. p53 geni hücrelerde protein sentezini, hücre döngüsünü, programlanmış hücre ölümünü, yeni damar oluşumunu kontrol eden bir gen. p53, hücrelerin bölünmesini yavaşlatıp ölümlerine yol açarak aşırı çoğalmalarını engelleyen, yani toplam hücre sayısını kontrol altında tutan bir gen.

Kanserde en sık karşılaşılan genetik bozukluk, bu genle ilişkili. p53'te mutasyon olduğu zaman bütün bu kontrol mekanizmaları devre dışı kalıyor ve hücre bağımsız olarak çoğalmaya başlıyor. "Retinoblastoma" denilen bir kanser türünde görülen, RB1 genindeki bozukluk da benzer mekanizmayla kanser oluşturuyor. Bu genlerin yenileriyle değiştirilmesi kanser tedavisinde önemli bir hedef. Tümör dokusunda mutasyona uğramış bozuk genlerin fazlalığı nedeniyle hedefteki kanser hücrelerinin tümüne sağlam geni ulaştırmak oldukça zor bir işlem. Sağlam genleri hücrelere taşımak için "vektör" denilen taşıyıcılar kullanılıyor. Bu vektörler bölünme kapasitesini kaybetmiş ve genetik yapıları değiştirilmiş virüsler. Bunun için genellikle retrovirüs, adenovirüs ve herpesvirüs kullanılıyor. Hedefe ulaştırılmak istenilen gen, genetik yapısı değiştirilmiş olan virüsün içlerine yerleştirilerek vücuda veriliyor. Bu virüsler hedefe ulaştığında hücreleri enfekte ederek içerisine giriyor. Genetik yapısı değiştirilmiş olan bu virüsler, hücre içinde çoğalıp hastalığa yol açma yeteneğinden yoksunlar. İçerdikleri DNA, hücre DNA'sına entegre olarak yeni proteinler kodlamaya başlıyor. Böylece hücre çekirdeğine, mutasyona uğramış genin ye-

rine sağlıklı ve görev yapan yeni bir gen yerleştirmiş oluyor. Hücre çekirdeğine yerleştirilen genler sayesinde kanser hücrelerinin antibiyotiklere bile duyarlı hale gelmesi sağlanabiliyor. Genetik yapısı değiştirilen hücre, belirlenen bir antibiyotikle karşılaştığında ölüyor.

Olumsuz Etkiyi Yok Etme

Yok etme tedavisi, hücreyi kanserleştiren "onkogen" etkilerin yok edilmesinde kullanılıyor. Bu amaçla kullanılan yöntemlerden biri, hücreye onkogen benzeri ancak kansere yol açmayan bir "mutant onkogen" verilmesi. Hücreye verilen mutant onkogen daha baskın hale gelerek kansere yol açan asıl onkogenin çalışmasını engelliyor. Diğer bir yöntem, hücrede kanser yapan onkogenin protein kodlamasını engellemek. Bu teknikle hücreye programlanmış DNA verilerek özel bir RNA oluşturuluyor. Bu da mutant onkogenin RNA'sını yok ediyor. Böylece hücre çoğalmasına ve kanserleşmeye yol açan proteinlerin yapımı engelleniyor. Onkogeni etkisizleştirmede üzerinde çalışılan başka bir yöntemse "antisens mRNA" tekniği. Protein yapımı için onkogenin aldığı şifreyi ribozoma taşıyan mesajcı RNA'nın etkisiz hale getirilmesi, bu tekniğin temeli. Hastaya verilen antisens mRNA, hücre içinde onkogenin mRNA'sına bağlanarak onu görev yapamaz hale getiriyor. Böylece onkogenin kodladığı protein, sentezlenemiyor.

Tümör Hücrelerini Seçerek Yok Etme

Normal koşullarda hücreleri öldürmeyen ilaçların bazı özel genler sayesinde öldürücü hale getirilmesi, intihar tedavisinin amacı. Bu tedavide, hücreye verilen genler ilaçların zehirli olmayan ve "pro-ilaç" denilen formlarını zehirli, yani "toksik" hale getiriyor. *E.coli* basılında bulunan "sitosin deaminaz" (CD) geni, hücre içerisindeki 5-florositozin'i kemoterapötik bir madde olan 5-florourasil'e çeviriyor. 5-florourasil, hücre bölünmesini engelleyerek hücre ölümüne yol açıyor. CD geni tedavisi, karaciğere sıçramış bağırsak kanserinin tedavisinde başarılı sonuçlar veriyor. CD geninin kanser hücrelerine ulaştırılması, bu tekniğin kısıtlayıcı yönlerinden biri. Diğer bir intihar geniye herpes virüs timidin kinaz (HSV-tk) geni. Bu gen, herpes virüsünün yol açtığı uçucuğun tedavisinde kullanılan "asiklovir" adlı ilacın yapısını değiştiriyor. Yapısı değişen ilaç hücre DNA'sına bağlanarak DNA bölünmesini engelliyor. Böylece hücre ölümüne yol açıyor. HSV-tk ve asiklovir tedavisinin beyin tümörlerinde, karaciğer tutulumunda ve karın içi kanserlerde etkili olacağı sanılıyor. Bazı kanser ilaçlarının etkisini artıran intihar genleri de var. Örneğin *E.coli* DeoD geni, 6-metilpürin-2-deoksiribonükleosid'i 6-metilpürine çeviriyor. 6-metilpürin oldukça zehirli bir madde. *E.coli* gpt geni bir dizi tepkime sonucunda hücrede 6-tioguaninMP oluşumuna yol açıyor. Bu madde DNA'nın yapı taşı olan nükleik asitlerin sentezini engelliyor. 2B1 olarak adlandırılan bir gen-

EDAVİSİ

se, hücreyi "siklofamid" adlı kanser ilacına karşı aşırı duyarlı hale getiriyor. Siklofamidin etkisi, bu genle birlikte verildiğinde oldukça artıyor.

İmmünomodülatör Gen Tedavisi

İmmünomodülatör gen tedavisi hücrenin yabancı cisimlere karşı verdiği cevabı artıran, yani bağışıklık sistemini etkin hale geçirip güçlendiren bir tedavi yöntemi. Bu tedavide üç basamak var. İlk olarak, laboratuvar koşullarında kanser hücrelerine istenilen gen yerleştiriliyor. Daha sonra bu hücreler vücuda yeniden veriliyor. Son olarak da, genetik değişime uğratılan bu hücrelerin bağışıklık sistemini harekete geçirmesi bekleniyor. Bu amaçla ilk olarak tümör hücreleri radyasyona maruz bırakılıyor; böylece çoğalma yeteneklerini kaybediyorlar. Etkisiz hale getirilen bu hücrelerin içine bağışıklık sistemini etkinleştirecek "sitokin" adlı molekülleri kodlayan genler yerleştiriliyor. Bu yöntemde kanser hücreleri içine yerleştirilen sitokinler, genellikle IL1, IL2, IL4, IL6, IL7, IL12, ve JE/MCP1 (SCYA2). Çekirdeğinde sitokin genleri taşıyan bu inaktif kanser hücreleri hastanın cilt altına veriliyor. Bu hücreler vücutta bağışıklık sistemini uyandırarak tümöre karşı savaş başlatıyorlar. Vücut, tümör antijenleriyle karşılaştığında çok daha güçlü mücadele edebiliyor; yani bir bakıma kansere karşı bağışıklık geliştiriyor.

Bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini daha çabuk tanımlayıp savaşı daha çabuk başlatması için uygulanan bir diğer yöntem "ko-stimülatör" proteinlerin kullanılması. Kanser hücrelerinin ba-

ğışıklık sistemi tarafından algılanabilmesi için ilk basamak, bu hücrelerin kendilerine özgü ve anti-jenik özellik gösteren, genellikle protein yapısındaki parçalarının kandaki T-hücrelerine sunulması. T-hücrelerine sunulan bu kanser proteini hücre yüzeyinden başlayarak çekirdeğe kadar ulaşan bir dizi zincirleme tepkimeye yol açıyor. Bu tepkimeler sonucunda T-hücre çekirdeğindeki bir dizi gen aktif hale geçerek, bağışıklık sistemini harekete geçiren birçok "sitokin" in üretilmesine yol açıyor. T-hücresine sunulan kanser antijeni ne kadar kuvvetli algılanırsa, yol açtığı tepkime de o kadar güçlü oluyor. Buna bağlı olarak da bağışıklık sisteminin gücü artıyor. Ko-stimülatör tedavinin amacı, T hücrelerine sunulan kanser antijenlerinin daha güçlü algılanmasını sağlamak. Kanser hücrelerinin, T hücreleri tarafından antijen, yani yabancı olarak algılanan bölgelerine ko-stimülatör denilen özel yapıdaki proteinler yerleştiriliyor. Kanser antijenlerinin yanına ko-stimülatör protein yerleştirilince T hücreleri kanser hücrelerini daha çabuk tanımlıyor ve bağışıklık sisteminde çok daha güçlü bir uyarı meydana geliyor. Özel yapıdaki bu ko-stimülatör proteinlerin sentezlenmesi için hücreye farklı genler yerleştiriliyor. Laboratuvar koşullarında özel işleme tabi tutulan kanser hücreleri etkisizleştirilerek, içlerine ko-stimülatör protein geni yerleştiriliyor. Bu hücreler kişiye verildiğinde, vücutta çok etkili bir kanser savaşı başlatıyorlar.

İmmünomodülatör gen tedavisindeki amaç, bağışıklık sistemini kontrol derecesinde kansere karşı özel bir direnç geliştirmek. Bu tedavi

yöntemleri bir bakıma vücudu kansere karşı aşlamak olarak kabul ediliyor. Hücrelere eklenen genlerin kontrolü, hedefe ulaştırılmaları ve burada görevlerini yapmalarını sağlamak, gen tedavisinin en kritik basamakları. Bu basamaklar ne derece iyi denetlenirse kansere karşı o denli başarılı sonuçlar alınacak.

Genetik Profilin Önemi

Kanser hastalarının genetik profilinin çıkarılması da önemli. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğini belirleyen önemli bir faktör, kişinin genetik yapısı. "Farmakogenetik" bilimi, insan genlerini inceleyerek kişilerin değişik ilaçlara karşı cevabını belirliyor. Siklofosamid denilen bir kanser ilacının etkili hale gelmesi için vücutta değişim geçirmesi gerekiyor. CYP3A4 ve CYP3A5 genlerinde bozukluk olan meme kanserli kadınlarda bu ilaç vücutta etkili hale gelemiyor. Bu hastaların kanında, değişime uğramamış olan siklofosamid düzeyi yüksek oluyor. Bu nedenle siklofosamid, etkisini yeterince gösteremiyor ve bu hastalarda beklenen yaşam süresi, genetik yapısı normal olan kadınlara göre daha kısa. Buna benzer diğer bir gense GSTM1. Bu gen, ilaçların yıkımına yardımcı olan proteinleri kodluyor. GSTM1 geninde değişiklik olduğu zaman kanser ilaçlarının yıkımı yavaşlıyor. Hücre içinde daha uzun süre aktif halde kalan ilacın kanser hücreleri üzerindeki etkisi de daha uzun süreli ve etkili oluyor. GSTM1 geninde değişiklik olan meme kanserli kadınların yaşam süreleri, diğerlerine göre iki kat daha uzun. Kanser ilaçlarının, yani kemoterapinin etkinliğini belirleyen faktörlerden biri de, ilaçlara karşı direnç geliştirilmesi. MDR1 geni tarafından kodlanan P-glikoprotein (PGP), kanser ilaçlarını hücre dışına pompalıyor. Bu nedenle ilaçlar yeterince etki gösteremiyorlar. MDR1 geninde yapılan değişiklikler PGP yapımını engelliyor. Hücrede yeterince PGP bulunmayınca, ilaçlar dışarı atılmıyor ve gerekli etkiyi gösterene kadar hücre içinde kalıyorlar. MDR1 geni mutasyona uğrayan hastaların kemoterapiye cevap verme oranı, diğerlerine göre çok daha yüksek.

Genetik şifrenin aydınlatılmasıyla birlikte kanser hastalığının mekanizması ve tedavisi konusunda önemli ilerlemeler sağlanıyor. "İnsan Genom Projesi"yle genlerin haritası çıkartılarak yaşamın sırları her geçen gün daha fazla anlaşılıyor. Halen kanser tedavisinde uygulanan tedavi yöntemleri kanser hücrelerini yok ederken sağlıklı hücrelere de zarar veriyor. Kanser hücrelerinin ilaçlara karşı direnci de göz önüne alındığında kanser kesin tedavi edilebilen bir hastalık olmaktan henüz uzak. Gen tedavisiyle kansere kesin çözüm çok yakın bir gelecekte mümkün görünmüyor. Fakat son yıllarda katedilen aşamalar oldukça umut verici. Yalnızca kanser hücrelerini etkileyen, sağlıklı hücrelere zarar vermeyen ilaçlar üzerinde çalışılıyor. Modern tedavi yöntemlerindeki asıl hedefse hücrelerin kanserleşmesini engellemek, yani hastalığın kökenini tedavi etmek.

Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Hedeflenmiş Tedaviler

Her ne kadar tüm tedavilerin, üzerinde etkilerini gösterdikleri hedefleri olduğundan "hedeflenmiş tedavi" yanlış bir isimlendirme gibi gözüke de burada vurgulanan, ilacın kanserin gelişiminde ya da ilerlemesinde önemli bir rolü olduğu düşünülen özgün moleküle yönelik olarak geliştirilmesi. Meme kanseri tedavisinde, östrojene karşı olan özellikleri nedeniyle sıklıkla kullanılan tamoksifen gibi örnekler bağlamında, bu kavram kanser tedavisi için yeni değil. Ancak araştırmacılar, belirli bir almaç (reseptör) için daha yüksek özgünlükte ilaçların geliştirilmesi doğrultusunda uğraşıyorlar. Örneğin, birçok kanser türünde epidermal büyüme faktörü almaç yüksek oranda üretildiğinden, bu almaçı kitleyen moleküller geliştirilmiş bulunuyor.

Hedeflenmiş tedavilerin geleneksel olanlar karşısındaki en belirgin üstünlükleri, kanserli olmayan hücreler için daha az toksik olmaları. Örneğin imatinip mesilat adlı molekül sadece, kronik miyeloid lösemi gelişimine yol açan tirozin proteininin etkinliğini engellemiyor. Bunun gibi onlarca hedeflenmiş tedavi, ya kanser hücre-

lerinde daha bol bulunan moleküllere ya da kanser hücresinin gelişimi için normal hücrelere göre daha önemli olan süreçlere yönelmiş durumda.

Kanser hücrelerinin birçok tedaviye direnç geliştirmelerini sağlayan hızlı mutasyon kapasiteleri ve tümöre yol açan biyolojik süreçlerin çoğulluğu göz önüne alındığında, daha etkili klinik yanıtlar için kombinasyon tedavilerinin gündeme gelmesi olası. Düşük yan etkileri, bu ilaçların kombine edilme olasılığını destekliyor.

Kimi ilaçlarla yapılan çalışmalarda olumsuz sonuçlarla karşılaşılabile de; damarlanmayı önleyici tedaviler, monoklonal antikorlar, tümör aşılari, imünotoksinler gibi birçok sınıftan çok çeşitli molekül, geleceğin etkin antikanser tedavi adayları olarak sayısız klinik ve deneysel çalışmada denenerek geliştirilmekte.

Dr. Kaya Bilgüvar
M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Kaynaklar
www.medscape.com/view program/2132
Clin Cancer Res. 2002;8:935-942
Expert Opin Invest Drugs 2002;11:1447-1465
www.the-scientist.com/yr2002/oct/research 021014.html

EN SIK GÖRÜL



Meme Kanseri

Cilt kanserinden sonra kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseri. Meme kanseri, kadınlarda akciğer kanserinden sonra ölüme en sık neden olan kanser türü. İstatistiklere göre ABD'de her yıl 200 bin civarında kadına meme kanseri teşhisi konuluyor. Bu hastaların 40 biniyse bu hastalıktan hayatını kaybediyor. Meme kanseri erkeklerde de görülüyor ama oldukça nadir olarak. Meme kanseri süt üreten ya da süt taşıyan kanallardaki hücrelerden köken alıyor. Bu hücrelerin kontrolsüz büyümesi kansere yol açıyor.

Meme kanserlerinin onda birinde genetik bir bozukluk tespit ediliyor. Genellikle BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyon, yani yapısal bozukluklar meme kanserine yol açıyor. Genlerdeki yapısal bozukluklar anne-babadan geçebiliyor. Yani kalıtsal faktörler de meme kanserinin oluşumunda rol oynuyor. Ancak meme kanserinin nedeni tam olarak bilinmiyor. Meme kanserinin yenilen gıdalar ya da kişinin yaşam tarzıyla ispatlanabilmiş bir bağlantısı yok. "Lancet" dergisinde yayınlanan bir araştırmaya göre

emzirmek, meme kanserine karşı koruyucu bir faktör. Otuz ülkede yaklaşık 50 bin kanserli ve 95 bin sağlıklı kadın üzerinde yapılan bu çalışmada emzirme süresinin uzunluğu meme kanseri görülme olasılığını azaltıyor. Ailede meme kanseri olması, hiç doğum yapmamış olmak, erken yaşta adetten kesilmek ve ileri yaş, meme kanseri riskini artıran faktörler arasında.

Tanı

Meme kanserinde doktora başvuru nedeni genellikle memede kitle ele gelmesi. Nadir durumlarda, rutin kontrollerde ya da periodik mamografi tetkiki sırasında rastlantısal olarak tanı konuluyor. Hastalığın tanısı için ilk ve en önemli basamak, meme muayenesi. Her kadının belirli aralıklarla kendisini muayene etmesi öneriliyor. Tabii tek başına bu yeterli değil. Birçok merkezde, 40 yaş sonrası için yılda bir kez doktor kontrolü ve mamografi öneriliyor. Memede kitle saptandığında bunun kanser olup olmadığını anlamak için biyopsi yapılıyor. Kitlenin kanser çıkması durumunda, yerleşim yeri, büyüklüğü ve yayılım varlığının tespit edilmesi önemli. Kotukaltı lenf bezlerine ya da başka organlara

yayılmamış olan, meme dokusuyla sınırlı kanserlerde 5 yıllık yaşam şansı %97. Meme kanserinin seyrini etkileyen tek faktör, yayılım değil. Tümörün büyüklüğü de önemli. Küçük tümörlerde tedavi ve yaşam şansı daha yüksek. Hücre türü de önemli. Bazı hücre türlerinde çok daha hızlı büyüme ve yayılım görülüyor. Yavaş büyüme gösteren kanser türlerinde tedavi daha başarılı. Östrojen gibi bazı hormonlara duyarlı kanserlerde hormonal tedavi oldukça başarılı sonuçlar veriyor.

Meme Kanserinin Tedavisi

Meme kanseri, tedavi şansı yüksek kanserler arasında. En sık tedavi şekli cerrahi. Cerrahi tedavideki asıl hedef kanserli dokuyu çıkarmak. Tümör küçükse ve yayılım şüphesi yoksa memenin tümüyle alınması gerekmiyor. Tümör, komşuluğundaki az miktardaki sağlıklı dokuyla beraber çıkartılabiliyor. Ancak, meme kanserinin cerrahi tedavisinde genellikle meme dokusunun tümü alınıyor. Aynı zamanda koltukaltı lenf bezecikleri de çıkartılarak yayılım olup olmadığı, mikroskop altında inceleniyor. "Sentinel lenf bezi" biyopsisi yeni geliştirilen teknikler

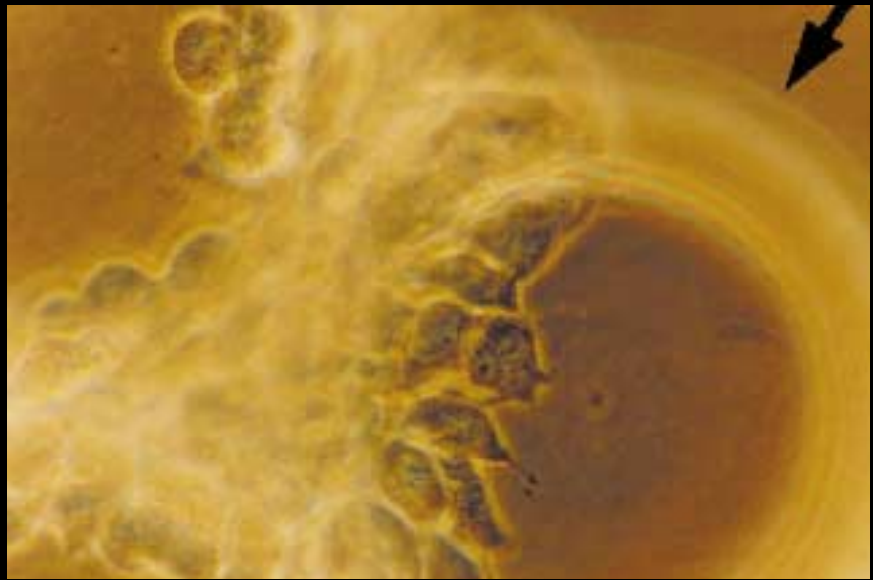
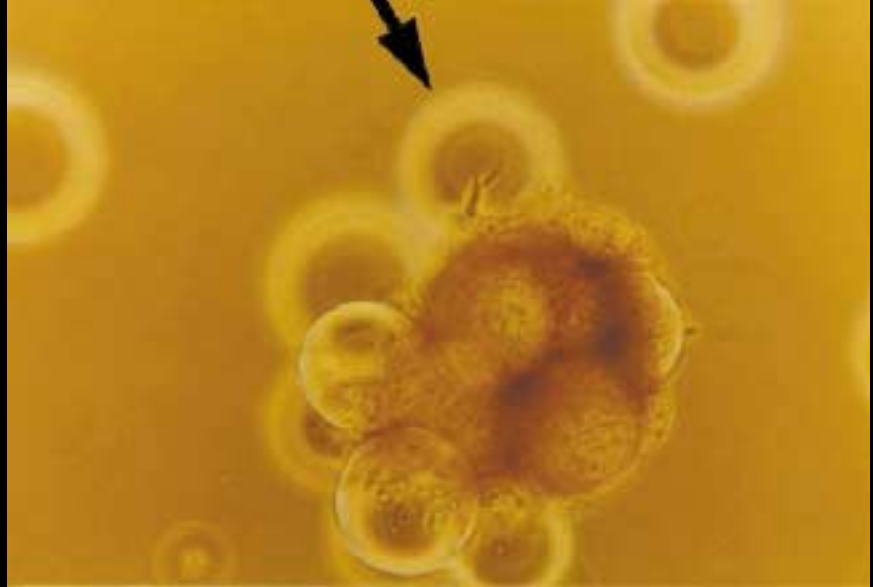


EN KANSERLER

den. Bu teknikte tüm lenf bezeciklerinin çıkartılması yerine, yalnızca kanser hücrelerinin yayıldığı lenf bezecikleri çıkartılıyor. Sentinel lenf bezi, kanserin ilk yayıldığı lenf bezesine verilen ad. Ameliyat sırasında tümör çevresine özel bir boya veriliyor. Bu boya akarak sentinel lenf bezine, yani yayılım olması durumunda kanser hücrelerinin ilk olarak gideceği bölgeye gidiyor. Ameliyat sırasında bu boyanın izlediği yol gözlenerek sentinel lenf bezi çıkartılıyor. Bu lenf bezinde kanser hücrelerine rastlanmazsa başka kol-tuk altı lenf bezi çıkartılmıyor.

Eğer kanser meme dışına yayılım göstermişse ameliyata ek olarak radyoterapi ya da kemoterapi uygulamak gerekiyor. Ameliyatta alınan meme dokusunun, özel kimyasal maddelerle boyanarak yapılan mikroskopik incelemesinde tümör hücrelerinin tipi anlaşılıyor. Bu özel işaretleme sayesinde hücrelerdeki hormon algılayıcıları tespit ediliyor. Özellikle, kadınlık hormonları olan "östrojen" ve "progesteron" algılayıcılarının varlığı araştırılıyor. İncelenen kanser hücrelerinde, bu hormonlara karşı almaçların varlığı tedavi şeklini değiştirebiliyor. Yayılım olduğu düşünülen kanser vakalarında bu algılayıcıları bloke eden ilaçlar kullanılıyor. Böylece kanser hücrelerinin östrojen ya da progesteron tarafından büyümesi engelleniyor.

Gen tedavisi, meme kanserinde deney aşamasında olan tedavi yöntemi. Amaç, sağlıklı genin hedefe ulaştırılıp, hücrelerin sağlıklı bölünmesini sağlamak. 1990'ların başında uygulanan gen tedavisinde ilk olarak hastalıklı hücre, kişiden alınarak ayıklanıyor. Daha sonra laboratuvar ortamında bu hücrenin içine sağlıklı gen verilerek hücre çekirdeğine entegre ediliyor. Yeniden şekillendirilen bu hücre, sonra kişiye geri veriliyor. İlerleyen teknolojiyle birlikte gen tedavisi de değişim gösterdi. Hücreleri vücut dışında değiştirmek yerine sağlıklı genleri vücuda vererek, bu genlerin hücre içindeki bozuk genlerle değişimi sağlandı. Vücut içinde hedefe ulaşana kadar



Meme kanseri kaynak hücrelerinin NASA'ya ait bir biyoreaktörde 49 gün tutulduktan sonraki görünüşleri. Mikrotaşıyıcı kürecikler (okla gösteriliyor) üzerinde tümör hücreleri topluluğu (üstte). Resmin daha da büyütülmüş halinde (altta) meme kanser hücreleri, mikrokürecik üzerinde hücre sınırları ve kürecikten üç boyutlu yayılımlarıyla görülüyorlar.

genleri taşımak için genellikle virüsler kullanılıyor. Son yıllarda genler "lipozom" denilen küçük keseciklerin içine yerleştiriliyor. Kan dolaşımına verilen bu lipozomlar, hedef hücrelere giderek hücre içine giriyor. Lipozom kılıfı burada yırtılarak gen, çekirdeğe geçiyor.

Meme kanserindeki genetik bozukluklar yoğun olarak araştırılıyor. Meme kanseriyle bağlantısı yeni keşfedi-

len bir gen, "BAP1". BAP1 geni bir tümör baskılayıcı gen ve BRCA1 düzeyini kontrol ediyor. BAP1 geninde mutasyon olunca BRCA1 düzeyi artıyor. BRCA1, hücre çoğalmasını artıran ve meme kanserine neden olan bir proteindir. Bozuk olan BAP1 geninin sağlıklı genlerle değiştirilmesi ya da BRCA1 proteininin bloke edilmesi, meme kanserinin tedavisinde deneysel aşamada kullanılan bir yöntem.

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, kanser türleri arasında dünya genelinde ölüme en sık neden olan tür. ABD'de her yıl 170 bin üzerinde yeni akciğer kanseri tanısı konuluyor. Yine bu ülkede her yıl 160 bin civarında insan, bu hastalık nedeniyle kaybediliyor. Akciğer kanserlerinin %90'ı sigara kullanımına bağlı geliyor. Ancak akciğer kanserlerinin %10'uysa hiç sigara içmeyen kişilerde görülebiliyor. Akciğer kanseri, oldukça öldürücü bir hastalık. Bu hastalığa yakalananların ancak %15 kadarı 5 yıl yaşayabiliyor. Akciğer kanserleri hücre türüne göre kabaca "küçük hücreli" ve "küçük hücreli olmayan" diye ikiye ayrılıyor. Akciğer kanserlerinin %20'si küçük hücreli. Bu iki hücre türü, onkogen aktivitesi, genetik mutasyonların belirginliği ve bunlara bağlı biyolojik davranışlarda farklılık gösteriyor. Son 30 yılda akciğer kanserinin tedavisinde çok fazla bir ilerleme kaydedilmedi. Beş yıllık yaşam beklentisi 1970 yılında %7 civarındayken günümüzde ancak %14'lere yükseldi. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmiyor. Tüm kanserlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de tümöre neden olarak, onkogen ya da baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar gösteriliyor. Küçük hücreli akciğer kanserinde 5, 10 ve 22 numaralı kromozomlarda yapısal bozukluklar görülüyor. Ayrıca 3, 4, 8, 9, 6, 9 ve 19'uncu kromozomlarda mutasyon her iki hücre tipinde de saptandı. Yapısında bozukluk olan genlerin sayısıysa, 22 olarak belirlendi. Bunlar arasında K-ras, Erb-B1 (EGFR), Erb-B2 (HER-2/neu), myc, raf, bcl-1, bcl-2, cyclin D1, Bcl-2, fms, rlf, Kit/SCF ve GRP/GRP algılayıcı genleri var. Bu genlerde mutasyonlara neden olan faktörlerden en önemlisi, sigara kullanımı.

Tanı ve Tedavi

Akciğer kanseri, uzun süren öksürük, kanlı balgam, kilo kaybı ve ateş gibi belirtiler verebiliyor. Tanı için ilk yapılması gereken, bir akciğer filmi çektiirmek. Akciğer kanseri kuşkusu varsa ileri inceleme yapılıyor. Bilgisayarlı tomografi bunlardan biri. Tomografi incelemesiyle, X-ışınları kullanıla-



İnsan akciğer kanseri hücrelerinin görünümü. Mikrotübül ağındaki olağanüstü değişim ve hücre çekirdeğinin yıkımı dikkat çekiyor. Mikrotübül ağındaki değişim geriye çevrilemiyor ve böylece bölünmeyi engelleyerek hücrenin ölümüne yol açıyor.

rak göğüs kafesi ve akciğerlerin 5mm ya da daha ince kesitsel görüntülerini alınıyor. Son yıllarda sıklıkla kullanılan diğer bir yöntemse "bronkoskopi". Fiberoptik görüntüleme sistemine dayalı bu yöntemde ince bir boruyla nefes borusundan girilerek akciğerlerin içini doğrudan görmek mümkün. Buradan balgam örneği ya da doku parçası da alınabiliyor. Bu örnekler mikroskop altında inceleniyor. Böylece akciğer kanserinin kesin tanısı konulup hücre tipi anlaşılıyor. Akciğer kanserinin erken tanısı önemli. Akciğer dışına çıkmayan tümörlerin tedavisi daha kolay. Küçük hücreli akciğer kanseri genellikle tanı anında akciğer dışına yayılmış oluyor. Bu tip tümörler çok saldırgan davranıyor ve erken dönemde hızlı yayılım gösteriyor. Küçük hücreli akciğer kanserinin tedavisinde ameliyat, genellikle tek başına yeterli değil. Bu kanser türünde ameliyat sonrası kemoterapi vermek gerekiyor. En sık kullanılan kemoterapi protokolü, sisplatin ve etoposid kombinasyonu. Küçük hücreli akciğer kanseri ilk başta kemoterapiye duyarlı olsa bile daha sonra hücreler %90 oranında ilaca direnç kazanıyor. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri, skuamöz hücreli kanser, adenokarsinom ve büyük hücreli akciğer kanseri olarak ayrılıyor. En sık görülen türü adenokarsinom. Bu üç türün de biyolojik davranışı benzer olduğu için bunlar "küçük hücreli olmayan akciğer kanseri" olarak adlandırılıyor. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tedavisinde ilk olarak, eğer tümör çıkartılabilecek büyüklükteyse cerrahi uygulanıyor. Buna ek olarak radyoterapi veriliyor. Tümör çıkartılamayacak kadar büyük ve yaygınse kemoterapi uygulanıyor. Kemoterapi protokollerinde en sık kullanılan ilaçlar sisplatin, karboplatin, paklitaksel, docetaksel, gemsitabin ya da vinorelbin. Kemoterapiye dirençte en önemli moleküllerden biri "NF-kB" proteini. Kemoterapi bu proteini aktif hale geçiriyor. Aktif hale geçen NF-kB proteini, hücrelerin kemoterapiye yani kanser ilaçlarına karşı dirençli hale gelmesine yol açıyor. Bu protein etkisiz hale getirildiğinde kemoterapiye direnç azalıyor ve çok düşük doz kullanımı yeterli olabiliyor. Bu da kemoterapiye bağlı yan etkilerin önemli ölçüde azalması demek.

Kanser hücrelerinin bir süre sonra tüm geleneksel tedavi çeşitlerine direnç geliştirmesi ve kuvvetli yan etkileri nedeniyle, yeni tedavi yöntemleri üzerinde çalışılıyor. Kanser oluşumunun moleküler temelleri ve mekanizması anlaşıldıkça, hedefe yönelik köktenci tedavilerin geliştirilmesi olası hale geldi. Kanser hücrelerindeki proteinleri etkisiz hale getiren çeşitli tedavi yöntemleri var. Protein kinaz blokörleri, antisens oligonükleotidler, anti-sinyal ileti molekülleri, yeni tedavi yöntemlerinden yalnızca birkaçı. Bu tedavi yöntemleri akciğer kanserinin etkili tedavisi için büyük bir umut taşıırken yan etki profili de kemoterapiye göre daha düşük.



Sol akciğerde normal dışı bir opaklık görülüyor.

Akciğer Kanserinin Tedavisindeki Yenilikler

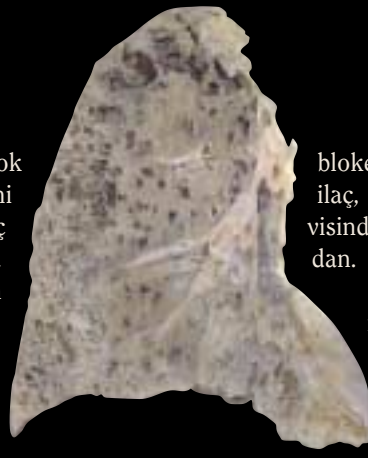
Akciğer kanserinin tedavisi hastalığın teşhis edildiği andaki evresine, yani yayılım durumuna bağlı. Erken dönemde yakalanan, evre I ya da II denilen kanserlerde tedavi, ameliyatla tümörün çıkarılması. Fakat genellikle hastalığın tanısı ileri evrelerde, yani kanser lenf bezlerine ya da diğer organlara yayıldığında konulabiliyor. Bu durumdaysa kemoterapi, radyoterapi ya da her ikisi birlikte uygulanıyor. Ancak ileri evredeki hastaların %90'ından fazlası, kısa süre içerisinde kemoterapiye direnç kazanıyor ve hastalığa yenik düşüyor. Kemoterapide kullanılan değişik ilaçların çeşitli kombinasyonlarda uygulanmaları da bu kişilerde yaşam süresini belirgin ölçüde uzatmıyor. Bu nedenle son yıllarda klasik kemoterapi ilaçlarının dışında, hedefe yönelik çok özel tedavi yöntemleri geliştirilmekte.

Tümör hücrelerinin büyümesine yol açan çeşitli molekülleri bloke eden özel ilaçlar geliştiriliyor. Bunlardan biri ZD1839, ya da diğer adıyla "Iressa". Tümör hücrelerinin büyümesi için gereken moleküllerden biri, epidermal büyüme faktörü. Epidermal büyüme faktörü özel bir almaca bağlanarak görevini yapabiliyor. ERBB1 olarak da bilinen bu özel almaç, Iressa tarafından bloke ediliyor. Böylece kanser hücrelerinin çoğalması engelleniyor. Bu ilaç halen akciğer, meme ve bağırsak kanserinin tedavisinde deneme sürecinde. Epidermal büyüme faktörü almamacını bloke eden diğer ilaçlar OSI-774 (Tarceva), ve cetuximab (Erbix, C225). Deneme aşamasında olan C225, epidermal büyüme faktör almamacını bloke edebiliyor. OSI-774 ise epidermal büyüme faktör algılayıcısını inaktif hale getiren ve ağız yoluyla verilebilen diğer bir küçük moleküllü ilaç. Bu ilaçların yan etki profilinin anlaşıldığı faz I denemeleri büyük ölçüde tamamlandı. Etkinlikleriyse faz II deneylerinden çıkacak sonuçlara göre belirlenecek.

Tümör dokusunda yeni damar oluşumunu engelleyerek dokunun kanlanmasını bozmak

ve böylece tümörü yok etmek, diğer bir yeni tedavi yöntemi. Üç milimetreden fazla büyüyen tümörlerin beslenmesi için yeni kan damarlarına ihtiyaç var. Büyüyen tümör kitlesinde, "anjiyogenez" denilen yeni damar oluşum sürecini engelleyen ilaçlar geliştirildi. Bunlardan bazıları damar büyüme almaçlarını bloke ederek büyüme faktörlerinin buraya yapışmasını engelliyor. Antikor yapısında olan "Bevacizumab" damar gelişimi için gerekli olan büyüme faktörlerinin yapıştığı almaçları bloke ediyor. Böylece damar büyümesi ve oluşumu engelleniyor. Faz II deneylerden çıkan ilk sonuçlar oldukça başarılı. Damar gelişimini sağlayan büyüme faktörü VEGF'nin bağlandığı Flk-1 algılayıcısı, "SU5416" adlı ilaç tarafından bloke ediliyor. Bu ilaç da tümör kitlesinde yeni damar oluşumunu engelliyor. Aynı mekanizmayla etki eden diğer ilaçlar SU6668 ve ZD4190. "Matrix metalloproteinase" (MMP) adlı proteini engelleyen ilaçlar da tümörü yok edebiliyor. BB2516 ve BMS-275291 adlı ilaçlar, bu proteinin gruptan. Köpekbalığı kıkırdağından elde edilen "Neovastat" adlı ilaçsa, ilerlemiş akciğer kanserinin tedavisinde deneme aşamasında.

Akciğer kanserlerinin ilerlemesinde etkili olan proteinlerden biri de "nöropeptidler". Nöropeptidler özel algılayıcılara bağlandıklarında hücre içerisinde bir dizi zincirleme tepkimeye yol açıyorlar. Bu tepkimeler sonucunda diasilgliserol (DAG), protein kinaz-C (PKC) ve tirozin kinaz gibi moleküller etkinleşiyor ve kanser hücreleri hızla büyüyor. Protein kinaz-C'yi



bloke eden " ISIS 3521" adlı ilaç, akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan yeni ilaçlardan.

Mutasyona uğramış tümör baskılayıcı "p53" genine yönelik tedaviler, akciğer kanserine diğer bir umut kapısı. Normal koşullarda hücrenin kontrolsüz çoğalmasını önleyen p53 geni mutasyona uğradığında, hücre bölünmesi yeterince kontrol edilemiyor ve hücreler kanserleşiyor. Adenovirüs içine yerleştirilen normal p53 genleri, bu virüs sayesinde tümör dokusuna ulaştırılabilir. Bu virüsün bronkoskopi sayesinde doğrudan kanser dokusuna verilmesi üzerinde çalışılıyor. Etkinleştirdiğinde kanser oluşumuna yol açan onkogenlerdeki bozukluklar da akciğer kanserlerinde görülüyor. K-ras onkogeninde mutasyonlar, akciğer adenokarsinom vakalarının yaklaşık %30'unda mevcut. Ras geni aktif hale geçtiğinde hücrelerde bir dizi tepkime başlayarak, hücre çoğalması ve büyümesi hızlanıyor. Bu genin etkinleştirdiği moleküllerden biri olan "Ras proteini"ni bloke eden "R115777", ileri evre akciğer kanserinin tedavisinde deney aşamasında kullanılıyor.

Bütün yeni tedavi yöntemlerine karşın akciğer kanserlerinin ancak %10-15'i tedaviye olumlu cevap veriyor. Bu nedenle hastalığı önleyici yöntemler üzerinde de çalışılıyor. Son yıllarda retinoik asit, yani "A vitamini"nin koruyuculuğu üzerinde de duruluyor. Düzenli olarak A vitamini tüketen kişilerde daha az akciğer kanseri görüldüğüne ait raporlar var. Ancak henüz bu tez tam olarak kanıtlanabilmiş değil. En önemli korunma yöntemi sigaradan uzak durmak. Zehirli kimyasallardan korunmak da önemli. Erken tanıyı mümkün kılan modern yöntemlerin geliştirilmesi de önemli. Bu yöntemlerin son derece hassas olmalarının yanında kişiye verebileceği zararın da en az olması gerekiyor. Teknolojik gelişmeye paralel olarak tanı ve tedavi yöntemlerinin ilerlemesiyle ileride belki de akciğer kanserinin tedavisi zatiye tedavisi kadar kolaylaşacak.



Yeni teknikler akciğer kanserinin erken tanısı, tedavisi ve ölümlerin önlenmesi için umut vaadediyor.

Prostat Kanseri

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü. ABD'de her yıl yaklaşık 200.000 erkeğe prostat kanseri teşhisi konuluyor ve 40.000'i bu hastalıktan ölüyor. Prostat kanseri genellikle ileri yaşlarda görülüyor. İnsan hayatının uzun olduğu ülkelerde görülme sıklığı daha fazla. Bir erkeğin yaşamı boyunca prostat kanserine yakalanma olasılığı 5-6 da bir. Elli yaşın üzerindeki erkeklerin %40'ında mikroskopik düzeyde, yani muayene ya da diğer tetkiklerle anlaşılamayacak kadar küçük prostat kanseri olduğu düşünülüyor. Yetmişbeş yaş üzerinde yapılan otopsi çalışmalarında bu oran %75 civarında. Ancak mikroskopik olarak prostat kanseri görülmesi, kişinin mutlaka bu hastalığa yakalanacağı anlamına gelmiyor. Yapılan taramalarda klinik olarak teşhis edilebilen prostat kanseri oranı yaklaşık %8 civarında. Ancak yaşam süresi uzadıkça bu hastalığa yakalanma oranı artıyor. Prostat bezi yalnızca erkeklerde bulunan bir yapı. Prostat, idrar kesesinin hemen çıkışında ve dış idrar kanalının (üretra) başlangıcında bulunuyor. Prostat bezinin salgıladığı birtakım moleküller, dış idrar kanalında meniye karışarak dışarı atılıyor. Bu moleküller menideki spermeleri destekleyici rol oynuyor. Prostat kanseri, prostat bezindeki salgı hücrelerinin kontrolsüz büyümesine bağlı. Genellikle prostat bezinin dış kısmındaki hücrelerden olmak üzere, prostatın her bölgesinden gelişebiliyor.

Tanı

Prostat kanserinin çok değişik belirtileri var. İdrar yapmada güçlük, idrarda kanama, zor idrar yapmak, sırt ve bel ağrısı gibi şikayetler, prostat kanserinin belirtilerinden. Tabii bu belirtilerin olduğu her erkek prostat kanserine yakalanmış demek değil. Prostat bezinin iyi huylu büyümesi, idrar yolu iltihabı, romatizmal hastalıklar da aynı belirtileri verebiliyor. Yalnızca prostat kanserine özgü bir şikayete yol açmadığı ve ileri yaşlarda çok sık görüldüğü için, 50 yaş üstündeki tüm erkeklerin, şikayeti olsun ya da olmasın yılda bir kez mutlaka üroloji uzmanına muayene olması gerekiyor.

Tanı için en önemli ilk basamak

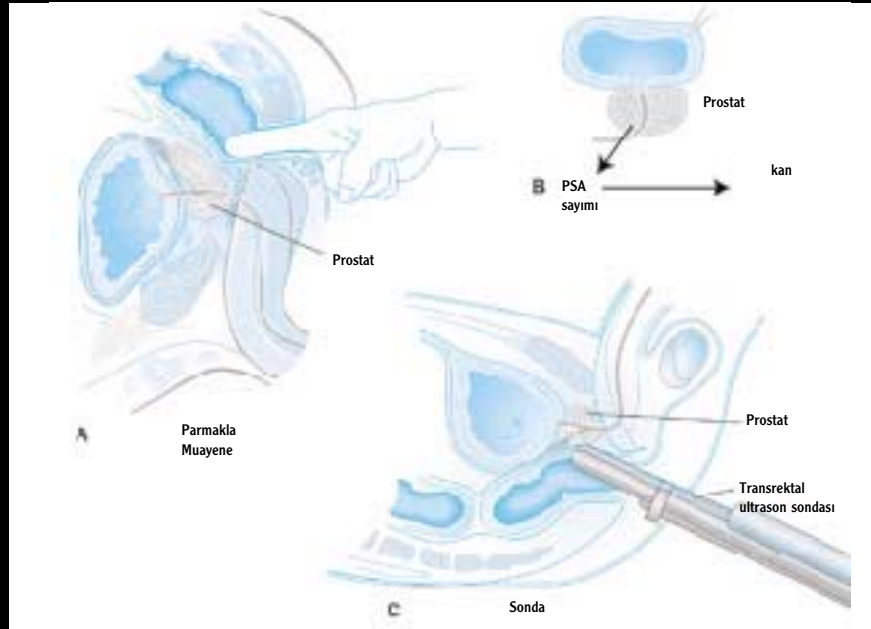


muayene. Muayene sırasında prostatın sert olması ya da üzerinde nodüller (küçük yumrular) ele gelmesi kuşkulandırıcı bulgular. Ancak tek başına muayenenin tümüyle normal bulgular vermesi, kanser olmadığı anlamına da gelmiyor. Tanıda ikinci basamaksa kan tetkiki. Kanda bakılan ve prostat bezine özel bir protein olan "prostat-spesifik antijen" (PSA) prostat kanserinin tanısında yardımcı tetkiklerden biri. PSA, 33 bin dalton ağırlığında ve prostat hücreleri tarafından salgılanan bir glikoprotein. Erişkin bir erkekte normal sınırı 0-4 ng/ml. PSA'nın bu sınırın üzerine çıkması prostat kanserini düşündürülen bir bulgu. Fakat tek başına PSA'nın yüksek olması da kesin tanıya götürmüyor. Bazen prostatın aşırı büyüdüğü durumlarda ya da şiddetli prostat enfeksiyonunda PSA yükselebiliyor. Prostat kanseri tanısını

kolaylaştıran diğer bir tetkik de "transrektal ultrasonografi". Ultrasonda şüpheli bir nodül görülmesi prostat kanserini düşündürür. Kesin tanı prostat biyopsisiyle konulur. Prostat bezindeki nodülden ya da diğer bölgelerden özel bir iğneyle küçük parçalar alınıyor ve mikroskopta inceleniyor. Mikroskopik inceleme sonucunda kanser olup olmadığı anlaşılıyor. Kanser tanısı konulursa, bu sefer yayılım olup olmadığını anlamak için ileri tetkik olarak tomografi ve kemik sintigrafisi yapılıyor. Prostat kanseri, ilk olarak komşuluğundaki lenf bezeciklerine sıçrama yapıyor. En sık uzak sıçramasınysa kemiklere yapıyor.

Tedavi

Tüm kanser türlerinde olduğu gibi prostat kanserinde de tedavi planını belirleyen faktör, tümörün yayılma derecesi. Ultrason, akciğer filmi, tomografi ve kemik sintigrafisi gibi tetkiklerde prostatın dışına çıkmayan bir tümör teşhis edildiğinde, hastanın yaşına ve genel sağlık durumuna göre ameliyat ya da radyoterapi öneriliyor. Yalnızca prostat bezine sınırlı kanserde en iyi sonuç, cerrahi yöntemle alınıyor. Cerrahi yöntemde prostat bezi, çevresindeki

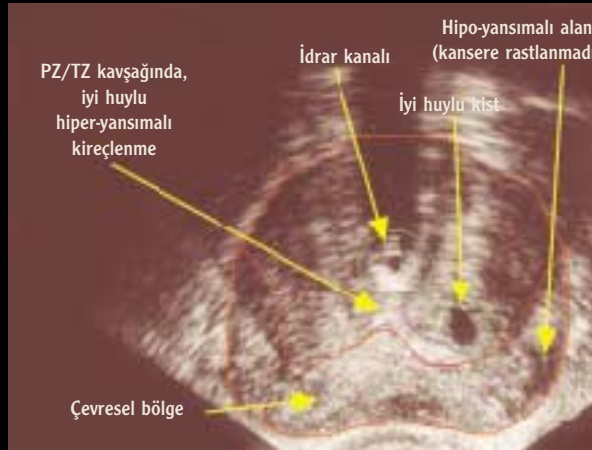


Prostat kanserinin erken belirlenmesi için üçlü tanı yöntemi: Parmakla rektal muayene, prostat spesifik antijen (PSA) taraması ve transrektal ultrasonlu prostat biyopsisi. A: Parmakla muayene için hasta gövdesinin üstünü muayene masasının üzerine bacaklarıyla doksan derece eğim yapacak biçimde yatırır, ayaklarını 60 cm kadar açar ve dizlerini hafifçe kırar. Normal prostatın yumuşaklığı küçük parmağa değdirilen başparmağın yumuşaklığı kadardır. Prostat daha sertse ya da ayrı nodüller hissediliyorsa kanserden şüphelenilmeli. B: Kanda PSA düzeyi immün taramayla belirlenebilir ve genellikle yaşla ortaya çıkan prostat kanserinde yüksek düzeylerde belirlenir. C: Transrektal sondayla yönlendirilmiş biyopsi için hasta yan yatırılır ve ultrason sonrası yavaşça rektuma sokulur. Prostat biyopsileri sondanın ucundaki bir biyopsi tabancası aracılığıyla da izlenebilir.

kapsülle birlikte alınıyor. Eğer tümör mikroskopik olarak prostat dışına çıkmamışsa, cerrahi tedavi tam başarılı kabul ediliyor. Yetmiş yaşından sonra teşhis edilen prostat kanserlerinde erken evrede bile cerrahi yöntem önerilmiyor. Prostat kanserinin çok yavaş ilerlediği göz önünde bulundurulursa, erken evrede tanısı konulan bir kanserin yayılım göstererek ölümcül hale gelmesi yaklaşık 10-15 yıl alıyor. Yetmiş yaşındaki erkeklerde beklenen yaşam süresi bu süreden daha kısa kabul ediliyor. Yani, 70 yaşındaki bir erkeğin erken evre prostat kanserinden dolayı ölme olasılığı, kalp ya da diğer nedenlerden ölme olasılığından daha düşük. Diğer taraftan, ameliyata bağlı gelişebilecek ölüm, idrar tutamama, ereksiyon kaybı gibi komplikasyonlar, düşük oranda da olsa, var. Bu nedenle 70 yaş ve üzerindeki kişileri ameliyat etmenin, beklenen ortalama yaşam süresini artırmayacağı gibi, kişinin yaşam kalitesini de düşürebileceği düşünülüyor.

Prostat bezinin çok küçük bir kısmını kaplayan erken evre tümörlerde radyoterapi de diğer seçenek. Bazı araştırmacılara göre, prostat beziyle sınırlı kanserlerde radyoterapinin sonuçları, cerrahi yöntem kadar başarılı. Radyoterapi genellikle 6-7 hafta sürüyor ve prostata toplam 7000 rad uygulanıyor. Vücut dışından verilen radyoterapiye seçenek olarak geliştirilen diğer bir yöntemse, "brakiterapi". Bu yöntemde radyasyon vücuda dışarıdan verilmiyor. Radyoaktif I_{125} içeren küçük metal iğneler prostat içine yerleştiriliyor. Bu radyoaktif metallere, belirli bir süreyle prostata radyasyon veriyor. Doğrudan prostat dokusuna uygulandığı için, bu tedavi yönteminde daha düşük radyasyon uygulanabiliyor.

Lenf bezeleri, kemik, akciğer gibi prostat bezinin dışındaki doku ya da organlara yayılmış kanserlerde en sık uygulanan tedavi yöntemi "hormonal tedavi". Testosteron, yani erkeklik hormonu prostat kanserinde hücrelerin hızlı çoğalmasına yol açıyor. Bu hormonun etkisi azaltılırsa kanserin bü-



yüme hızı da azaltılabilir. "Leuprolid", "goserilin", "buserilin", "siproteuron", "megesterol" gibi ilaçlar, yumurtalardan testosteron salgılanmasını engelliyor. Ayda bir ya da üç ayda bir cilt altına yapılan bu ilaçlar, böbreküstü bezlerden az miktarda testosteronun salgılanmasını engellemiyor ve bu nedenle tek başına yeterli olmuyor. Kandaki az miktardaki testosteronun etkisini yok eden "flutamid", "nilutamid", "kasadex" gibi ilaçlar da ek olarak kullanılıyor. Yayılmış prostat kanserinde beklenen ortalama yaşam süresi 1-2 yıl arasında.

Yeni Tedavi Yöntemleri

Tüm kanser türlerinde olduğu gibi prostat kanserinde de gen tedavisi denenmeye başlandı. California Üniversitesi'nde son yıllarda yapılan bir çalışmada "Leuvectin" adlı bir ilaç geliştirildi. Leuvectin doğrudan prostat bezine uygulanıyor ve vücudun kendi bağışıklık sistemini harekete geçirerek kanser hücrelerinin öldürülmesine yol açıyor. Leuvectin, bağışıklık sistemindeki beyaz kan hücrelerinin çoğalması için gerekli olan interlekin II (IL-2) gibi moleküllerin genlerini etkinleştiriyor. Bu tedavinin önemli bir yan etkisi yok. Tedavi başladıktan bir süre sonra kandaki PSA düzeyi önemli ölçüde düşüyor. PSA düzeyi, hastalığın takibi için önemli. PSA'nın düşmesi hastalığın gerilediğini gösteren önemli bulgulardan biri. Bu ilacın kullanımından sonra kan PSA düzeyinde %50 oranında düşüş görülüyor.

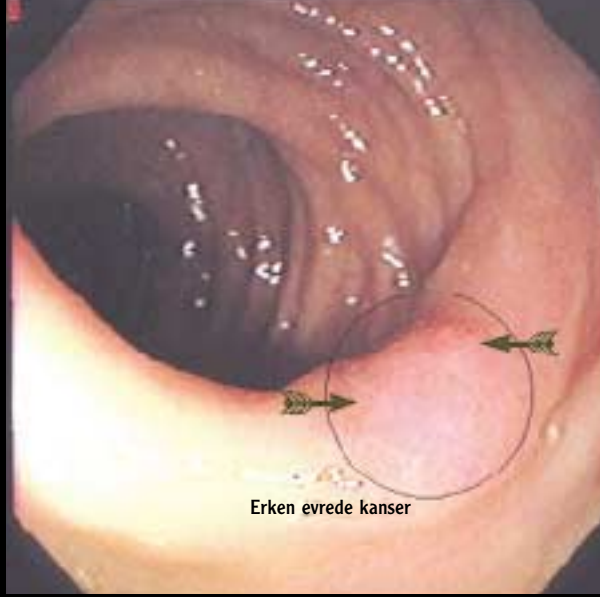
Prostat kanserinin tedavisinde diğer bir yenilikse p53 geninin verilmesi. Hücrelerin çoğalmasını kontrol eden bu genin vücuda verilerek tümör dokusuna ulaştırılması, kanser tedavisinde önemli gelişmelerden biri olarak kabul ediliyor. Genellikle virüs içerisine yerleştirilerek verilen p53, son yıllarda "lipozom" denilen mikro kesecikler yoluyla kana veriliyor. Kesecikler tümör hücrelerini besleyen kan damarlarının içine sızabilecek boyutta. Bu keseciklerin içinde bulunan p53 genleri "ligand" denilen özel bir taşıyıcı moleküle bağlı. Bu moleküller kanser hücrelerini tanıyıp onlara bağlanabiliyor. Böylece p53 genleri yalnızca kanser hücrelerine ulaştırılıyor. Bu genler kanser hücresi içinde normal görevlerini yaparak hücre çoğalmasını kontrol altına alıyorlar; ayrıca radyoterapi ya da kemoterapiye duyarlı hale geliyorlar.

Kolon (Kalın Bağırsak) Kanseri

Kalın bağırsak kanseri, kanser türleri arasında en sık ikinci ölüm nedeni. ABD'de her yıl 140 bin civarında yeni bağırsak kanseri vakası saptanıyor ve her yıl yaklaşık 50 bin insan bu nedenle hayatını kaybediyor. Bağırsak kanseri genellikle 45-50 yaş üzerindeki kişilerde görülüyor. Anne, baba, kardeş gibi yakın aile bireylerinde bağırsak kanseri ya da polipleri olanlar, daha yüksek risk altında. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi kronik bağırsak hastalıkları olanlarda ya da rahim, yumurtalık ve meme kanseri olan kadınlarda bağırsak kanseri daha sık görülüyor. Bağırsak kanserine yol açan nedenler tam olarak bilinmiyor. Sigara kullanımı, yeme alışkanlıkları, çevresel faktörler kanser oluşumunda rol oynuyor. Kalın bağırsak kanserinden korunmak için diyetisyenlerin önemli uyarıları var. Diyetle alınan hayvansal kaynaklı yağı ve proteini azaltmak, tavuk, balık gibi az yağlı et ürünlerini tüketmek öneriliyor. Yiyecekleri hazırlarken kızartma ya da kavurma yerine ızgara, fırında pişirme ya da haşlamayı tercih etmek gerekiyor. Taze sebze ve meyve tüketimi de önemli. Vitamin ve minerallerin kaynağı olan ıspanak, karnibahar, lahanası, brokoli, brüksel lahanası, havuç, domates, kırmızı-yeşil biber ve turunçgillerin bol miktarda tüketilmesi de öneriliyor. Sarımsak, soğan, arpacık soğanı, nane, maydanoz gibi besinleri de ihmal etmemek gerekiyor.

Tanı

Rektumdan kan gelmesi ve dışkıının kanla bulaşık olması, bağırsak kanserinin önemli belirtilerinden. Ani başlayan kabızlık ya da ishal durumu, sık

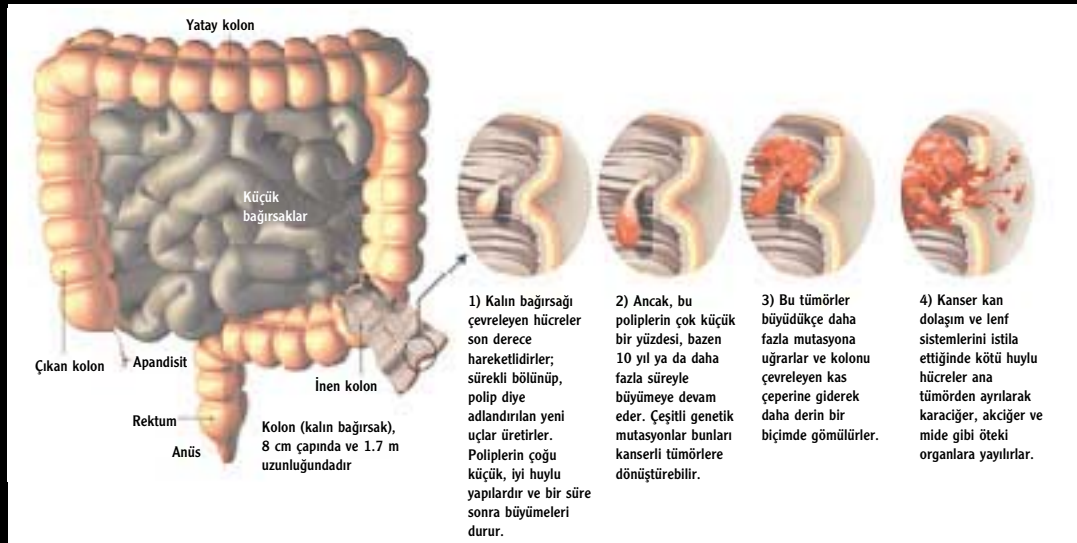


sık tuvalete çıkma isteği, buna karşın tam boşalamama hissi, karın ağrısı, açıklanamayan zayıflama, bağırsak kanserinin belirtileri arasında. Bu belirtiler birçok hastalıkta da görülebiliyor, ancak bunların birkaç haftadan fazla devam etmesi ya da aralıklarla tekrarlaması durumunda, mutlaka hekime başvurmak gerekiyor. Yakın aile bireylerinde bağırsak kanseri ya da polip olan kişilerin, hiçbir şikayetleri olmasa bile 45 yaşından sonra mutlaka doktora giderek muayene olmaları ve tetkiklerinin yapılması gerekiyor. Kan biyokimyası ve kan sayımına ek olarak gaytada gizli kan bakılması da tanıda önemli. Muayene ve tetkikler sonucunda şüpheli bir durumda ultrasonografi, ilaçlı mide-bağırsak röntgeni, tomografi gibi ileri radyolojik tetkikler yapılıyor. Ancak halen bağırsak kanserinin tanısında

en önemli yöntem "kolonoskopi". Kolonoskopi, ışıklı ince boru şeklinde bir aletle bağırsakların incelenmesi yöntemi. Bu inceleme sırasında şüpheli görülen polip ya da tümörden parça alınarak, kesin teşhis konulabiliyor.

Tedavi

Bağırsak kanserinin tedavisinde ilk seçenek cerrahi yöntem. Cerrahide hedef, tümörün olduğu bağırsak bölümünü çıkararak geriye kalan bağırsak uçlarını birbirine dikmek. Ancak bu her zaman mümkün olmuyor. Bazen tümör çıkartılamayacak kadar büyük oluyor ya da çıkartıldıktan sonra geri kalan uçları birleştirmek mümkün olmuyor. Bu durumlarda tümörün yukarısındaki bir hizadan bağırsak kesilerek karın cildine ağızlaştırılıyor, yani kolostomi açılıyor. Ameliyat sonrası tedaviye radyoterapi ve kemoterapi ekleniyor. "5-florourasil" ve "lökovorin" ilerlemiş bağırsak kanserinin tedavisinde en sık kullanılan ilaç kombinasyonu. 5-florourasil kanser hücrelerini öldürüyor, lökovorinse normal hücreleri 5-florourasil'in zehirli etkilerinden koruyor. Hastaların ortalama %15 kadarı bu tedaviye olumlu yanıt veriyor. Son yıllarda bu kombinasyona eklenen "oxaliplatin" adlı ilaçla, oldukça başarılı sonuçlar alınıyor. Oxaliplatin, 5-florourasil ve lökovorin üçlüsü kullanan hastaların yaklaşık yarısı tedaviden yarar görüyor.



Kolon Kanserinin Moleküler Temeli

Kolorektal (kalın bağırsak, rektum) kanserlerin görülme sıklığı, gelişmiş ülkelerde az gelişmiş ülkelere göre daha fazla. Kolon kanserleri, ABD'de kansere bağlı ölümlerde ikinci sırayı alıyor. Ülkemizdeyse erkeklerde beşinci, kadınlarda dördüncü sırada. Tarama testleri, diyet ve yaşam tarzındaki küçük değişimlerle hastalığın gelişme riski büyük oranda azaltılabilmekte.

Kolorektal kanserlerin gelişimine neden olan risk faktörlerinin başında, ateşli bağırsak hastalığı (UC ve Crohn), kalıtım (FAP ve HNPCC) ve yaş (50'nin üzeri) geliyor. Ayrıca yüksek yağlı diyet, içki ve sigara, düzenli fiziksel aktivite eksikliği ve olasılıkla lif içerikli diyet eksikliği de önemli bir rol oynuyor.

Kolorektal kanserler "kalıtsal" ve "sporadik" (arizi, rastlantısal) olarak iki gruba ayrılıyorlar. Kalıtsal kanserler, sporadik forma göre çok daha ender görülüyor. Bu iki grubun genetik mekanizması da temelde bazı farklılıklar gösteriyor.

Kolorektal kanserlerin genetik temeline baktığımızda ilk olarak ortaya konmuş olan genetik model göze çarpıyor. Bu modelde kolorektal kanserlerin gelişim sürecinde rol alan APC, K-ras, p53 ve DCC genlerinde değişimler söz konusu. Model, günümüzde geçerliliğini korumakta olup daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla yeni genler ve bu genlerin içinde bulunduğu özgün moleküler mekanizmalar da ortaya konmuş bulunuyor. Bu mekanizmalar neoplastik hücrelerde yayılma ve programlı ölüm gibi önemli hücre işlevleri yönetiyorlar.

Kolorektal kanserler genetik değişimlerin birikimiyle belirli bir süreç içerisinde gelişiyorlar. Bu süreçte K-ras onkogeniyle APC, MADR2, p53 ve DCC tümör baskılayıcı gen değişimleri önemli yer tutuyor. Bugüne kadar bu genlerdeki değişimlerin mekanizması tam olarak ortaya konmuş olsa da bunun

klirik önemi hâlâ tartışma konusu ve sonuçlar birbiriyle çelişiyor.

Kolon kanser gelişiminin çeşitli evrelerini içeren lezyonların (hasarlı ya da değişime uğramış dokular) incelenmesinden, tümör gelişiminin farklı evreleriyle bu genetik değişimlerin olası ilişkileri ortaya çıkarılmış durumda. Örneğin, APC geninin etkisizleşmesinin, tümör gelişiminin erken evresinde rol aldığı görülüyor. FAP'lı hastalarda mutant geçirmiş APC geninin genetik geçişikalin bağırsak hücrelerinin anormal çoğalması, bağırsakta hastaların çoklu adenom gelişimine yol açar. APC mutasyonları aynı zamanda HNPCC'li hastalarda da sıklıkla görülür ve genellikle hastalık sürecinin erken evresinde tanımlanır.

K-ras geni, hücre dışından gelen mutasyon yapıcı sinyallerin iletiminde rol alan, GTP bağlayabilen bir zar proteini. Kolorektal kanserlerde gözlenen en yaygın mutasyonların k-ras geninin, 12. ve 13. kodonları üzerinde olduğu bilinir. Bu değişimler kolorektal kanserlerin gelişimi sürecinde, erken evrede beliriyor. Bu gen değişimiyle ilgili klinik çalışmalar, k-ras mutasyonlarının özellikle erken evrede yaşama şansını azalttığını ve önemli bir belirteç olduğunu, tedaviye karşı hastalığın yinelendiği grupta yüksek oranda bulunduğunu göstermiş bulunuyor. K-ras mutasyonlarının, daha çok p53 gen değişimleriyle birlikte klinik anlam taşıdığı da belirtiliyor.

K-ras gen mutasyonlarının aksine, MADR2 ve p53 tümör baskılayıcı genleri, etkinliklerini geç evrede yitirirler. Bu genlerdeki mutasyonlar ender olarak erken evre adenomlarda da bulunur. Fakat daha yüksek oranda ileri adenomlar ve kötü huylu karzinomlarda görülürler. 17. kromozomun kısa kolunda yer alan p53 tümör baskılayıcı geni, hücre döngüsü ve programlı hücre ölümü kontrolünde anahtar rol oynayan, bir nükleer fosfoprotein kodlar. Kolorektal kanserlerin en az %50'sinde, etkin-

liğini yitirmiş p53 proteininin varlığı söz konusu. Ras mutasyonlarının aksine p53 gen mutasyonları, genin büyük bir kısmına saçılmış durumdadır. Çoğu mutasyon sonucunda p53'ün yarılanma süresi artar ve hücre içinde birikir.

p53 gen değişimleri, kolorektal kanserlerin gelişimi sürecinde, geç dönemde yer alır. Hastalığın kötüye geçişi, kanamalı sıçrama (metastaz) ve tedaviye direncin gelişiminden, çoğunlukla bu durumun sorumlu olduğu düşünülüyor. Yapılan çalışmalar da, p53 gen değişimlerinin tek başına veya k-ras mutasyonlarıyla birlikte, hastalığın olumsuz yönde ilerlemesiyle ilişkili olduğunu göstermiş bulunuyor.

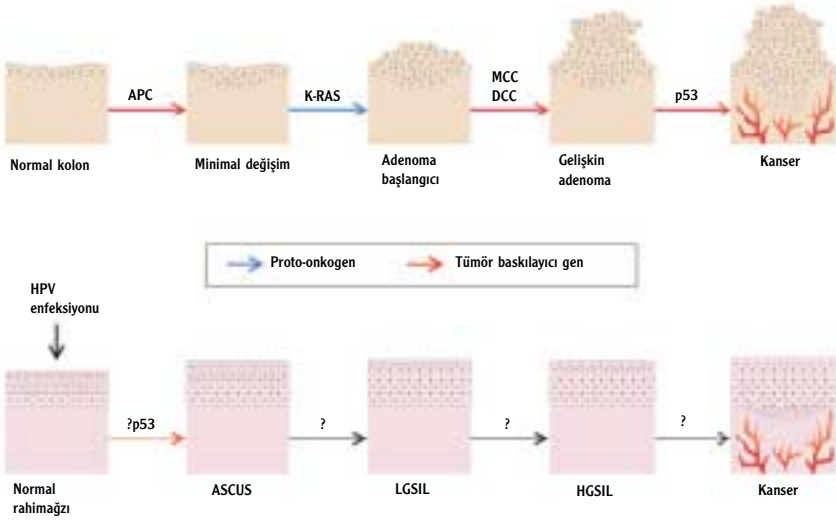
Kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan kemoterapi ajanlarının bir kısmı, etkilerini, p53 geninin de içinde bulunduğu kontrollü ölüm mekanizması üzerinden gösteriyor. Dolayısıyla, p53 geninde meydana gelen değişimler, bu ajanlarla yapılacak olan tedaviyi etkisiz kıyor. Bu nedenle, p53 gen değişimlerinin belirlenmesi, tedavi seçiminde önemli bir kriter olarak görülüyor. Son yapılan çalışmalarda, p53 genindeki anlamlı mutasyonlar ve p53 proteini birikiminin, bu hastalarda p53 antikörlerinin gelişimine neden olduğu gösterildi. Bu bağışıklık tepkisinin, p53 proteininin güçlü bağışıklık tetikleyici etkisiyle ilişkili bir bağışıklık kazanma süreciyle ortaya çıktığı bilinir.

Kolorektal kanserli hastalarda p53 antikörlerinin oldukça yüksek ölçülerde (%96) ortaya çıkmasına karşın bunların duyarlılığı %30'lar civarında. Bu antikörün klinik değeri hâlâ tartışmalı. Ancak elde edilen veriler arasında tutarlı sonuçlar da var; özellikle de habis tümör ve hastalığın kötü seyriyle ilişkili olduğu konusunda. Ayrıca tedavinin seçiminde ve takibinde, yanıt oluşumunun gösterilmesi ve hastalığın yinelenme sürecinin önceden belirlenebilmesi mümkün olabilir. Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmaların azlığı, bu önemli belirtecin klinik uygulamaya geçmesini engellemekte.

DCC geni, kolorektal kanserlerde 18q21 kromozom bandında tanımlanmış, tümör baskılayıcı bir gen. DCC etkisizleşmesi, hücre-hücre etkileşimi ve bağlılığının azalmasıyla ilişkili olduğu için, bu genin etkisizleşmesi, metastaz potansiyelini artırır.

Son yıllarda üzerinde yoğunlaşılacak diğer bir önemli moleküler belirteç de, DNA dizilimlerinde mikrosatellit denen bölgenin uzunluğunda görülen farklılıklar. Mikrosatellitler genom boyunca saçılmış basit, yineleyen DNA dizileri. Genom üzerindeki veya tamir mekanizması genlerindeki (MSH2, MLH1) kalıtsal veya edinilmiş mutasyonların yönlendirmesiyle, mikrosatellitlerin uzunlukları farklılaşabilir. Bu genetik değişimlerin daha çok kolon kanserlerinin kalıtsal biçimi olan HNPCC'de görüldüğü ve tamir mekanizmasıyla ilişkili olduğu bilinir.

Prof. Dr. Ayşe Özer
Mustafa Akprik, M. Sc.
M.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD



Kolon ve rahim ağzı kanserlerinin oluşum sürecindeki histolojik değişimler, bu süreçten bir dizi mutasyonun sorumlu olduğunu gösteriyor. Kolon kanserinde (üstte) mutasyon geçirmiş genler en azından kısmen bilinir.

Bir proto-onkogen olan *k-ras*'ın dışında bunların hepsi tümör baskılayıcı genler. Rahim ağzı kanserindeyse (altta) mutant genler genellikle bilinmiyor. Öte yandan, rahim ağzı kanserinin başlıca nedeninin bir hastalık yapıcı virüs olduğu görüşü şimdilerde yaygın kabul görüyor. İnsan papilloma virüsü (HPV), p53 tarafından kodlanan proteini baskılıyor. Bunun işlevsel sonucuysa, genin kendisindeki her iki aleli de saf dışı eden mutasyonlarla aynı. Kolon kanserinde p53'ün devre dışı kalması hastalığın seyrinin sonlarında görülürken rahim ağzı kanserinde bunun, hemen başlangıçta gerçekleşiyor olabileceği düşünülüyor.

Kaynaklar

- <http://www.dna.com/diseaseArticle/diseaseArticle.jsp?site=dna&link=ColonCancer.htm>
- <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/C/Cancer.html#colon>
- <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/C/Cancer.html>
- <http://www.clevelandclinic.org/registries/inherited/>
- <http://www.beyonddiscovery.org/content/view.page.asp?l=247>