

Kanseri önleme ve erken tanı

Kanser günümüzde sıklığı özellikle gelişmekte olan ülkelerde artan ve tüm tıbbi gelişmelere karşın ölümcül bir hastalıktır. Bunu yanında, hastalığın kendisi ve tedavi yaklaşımları hastaların yaşam kalitelerini bozmaktadır. Üstelik tedavi yöntemleri çok pahalıdır. Oysa kanserden korunma en etkili, en ucuz ve en az toksik yöntemdir.

Kanserin kontrolü, korunma(primer korunma) ve tarama- erken tanı(sekonder korunma) ile başlayan, kanser tanısı sonrasında ve terminal dönemde hasta bakımı(terciyer korunma) ile sonlanan geniş bir spektrum içerir.

Kanserlerin yaklaşık % 90'ı yaşam tarzı ve çevresel faktörler gibi, potansiyel olarak kontrol edilebilen nedenlere bağlıdır. Klinik ve epidemiyolojik verilere göre, kanserin etkin ve başarılı bir şekilde önlenilebilen bir hastalık grubu olduğu gösterilmiştir. Kanserden korunma kansere yol açtığı düşünülen etkenlerden sakınmak, bunlarla etkileşimi en aza indirmek ve prekanseröz lezyonların kanserleşmesine engel olmaktır. Başarılı bir korunma için şu koşulların sağlanması gereklidir:

- 1- Kanser in etyolojisini yeterince anlamak
- 2- Yüksek riskli grubu duyarlı ve özgül yöntemlerle belirlemek
- 3- Etkin korunma yöntemleri geliştirmek.

Günümüzde bu koşullar tam olarak yerine getirilemedi, ancak bu alanda büyük başarılar elde edilmiştir. Artık gelişmiş ülkelerde kanser sıklığı ve kanserden ölümler azalmaya başlamıştır.

KANSERDEN PRİMER(BİRİNCİL) KORUNMA

Kanseri önleme, primer korunma kansere yol açtığı düşünülen etkenlerden sakınmak, bunlarla etkileşimi en aza indirmek ve prekanseröz lezyonların kanserleşmesine engel olmaktır.

Bu alandaki yaklaşım ve öneriler şöyledir:

Tütün: Halen dünyada her 10 saniyede bir kişi tütünle ilişkili bir hastalıktan ölmektedir. Kanserden ölümlerin % 30 kadarı, tütün ile ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletlerinde 1960'lerde her yıl sigaranın neden olduğu hastalıklardan ölen erkek sayısı, bu ülkenin her iki dünya savaşı ve Vietnam savaşında kaybettiği toplam erkek nüfustan daha fazlaydı. Bu saptama ABD ve gelişmiş ülkelerdeki etkin tütün karşıtı mücadeleyi başlatmıştır. Tütün ve kanser ilişkisi, uzun yıllardan beri bilinmektedir, ancak son yıllarda epidemiyolojik çalışmalar ve onları izleyen biyolojik verilerle kesin olarak kanıtlanmıştır. Tütün ve dumanının içinde 250'yi aşkın zararlı kimyasal ve karsinojen(başta benzopiren) türevi vardır. Sigaraya başlama yaşı, içilen sigara miktarı ve süresi ile doğru orantılı risk artışı bilinmektedir. Sigara içimi dışında, pipo, puro kullanımı veya tütünün çiğnenmesi ve enfiye uygulaması da riski artırır. Ayrıca günümüzde pasif içicilik olarak tanımlanan, kapalı yerlerde uzun süre sigara dumanına maruz kalma durumunda da risk artışının olduğu gösterilmiştir. Tütünle ilişkisi kanıtlanmış başlıca kanserler akciğer, larinks, diğer baş-boyun kanserleri, özofagus, mide, pankreas, safra kesesi, serviks, mesane ve böbrek maliy niteleridir. Gelişmiş ülkelerde sigaraya karşı yürütülen etkin mücadele ile 1965'den 1985'e dek erkekler arasında sigara içimi % 51'den % 33'e düşürülmüş ve 1983'den itibaren akciğer kanserinden ölümler

azalmaya başlamıştır. Tütünle mücadele başta kanser olmak üzere ilişkili ölümlerde azalmayı sağlar. Sigaranın erken bırakılması gereklidir, elbette ideali hiç içilmemesidir. Ayrıca, toplumun pasif içicilikten kurtarılması çok önemlidir. Buna karşın Türkiye’de ve gelişmekte olan diğer ülkemizde sigara kullanımını giderek artmaktadır ya da yeterince azaltılamamaktadır. Bunun pek çok nedeni bulunmaktadır. Başta güçlü sigara endüstrisinin toplumsal baskısı gelmektedir. Bu denli zararlı ve bağımlılık yapıcı tütün ürünlerine karşı yeterli bilinçlendirme yapılamamaktadır. Gizli reklamlar, yönetmelikle tanımlanan yasakların uygulanmaması, özellikle çocuk ve gençlere olumsuz rol modeli olan yetişkinler gibi etkenler tütünle ilişkili sağlık sorunlarının tehlikeli bir salgın boyutuna taşınmıştır. Bu alanda tüm kurum ve kuruluşların yanında, hekimlere de önemli görevler düşmektedir. Tütüne karşı savaşta sigara kullanmayarak rol-model olmak, toplumun sağlığını korumaya yönelik eğitimlerde görev almak, hasta ve yakınlarının sigara öykülerini sorgulamak ve bırakmalarını önermek gibi yaklaşımlar son derece etkili olmaktadır.

Diyet: Kansere bağlı ölümlerin yaklaşık % 35’inden diyet sorumludur. Ancak diyet -kanser ilişkisini göstermek, diğer etyolojik faktörlere göre güçtür. Deneysel kanıt, insan çalışmalarının eklenmesindeki zorluklar nedeniyle yetersizdir. Hayvan çalışmalarının sonuçları ve epidemiyolojik veriler kullanılmaktadır. Elde edilen verilere göre proteinlerin fazla ısıtılması sonucu mutagenler oluşabilir ve bunlar DNA hasarına yol açabilir. Diyetle mutagenlerin ilişkisi bunları aktive eden enzimleri indüklemek ek şeklinde de olabilir. Hormon ya da hormon karşıtı özellikleri ile hücre siklusunu etkileyebilirler. İlginç olarak diyet içeriğinin mutagenler, DNA ve apoptozis üzerindeki etkileri hem kansere yol açabilecek hem de kanserden koruyabilecek yöndedir. Sonuçlara göre uygun olmayan beslenme alışkanlıkları, diyetdeki ek maddeler veya kötü korunmuş ve hazırlanmış gıdalar kanser gelişiminden sorumlu olabilir.

Bunlardan ilki obezitedir. Kalori ile kanser arasındaki bilinen ilişkiler şunlardır:

- 1- Kalori alımının fazlalığı kanser riskini artırır
- 2- Kalori alımı azalırsa kanser riski azalır
- 3- Bebeklik ve erken çocukluk çağındaki obezite, erişkin dönemde kanser riskini artırabilir
- 4- Kalori bağımsız bir faktördür.

Obezite ile ilişkili olduğu düşünülen kanserler meme, endometrium ve böbrek maligniteleridir. Burada karsinogenezdeki mekanizma bilinmemektedir. Ayrıca kaloride kısıtlamanın, bölünen hücre sayısını azaltarak riski düşürebileceği ileri sürülmektedir.

Poliansatüre (doymuş) yağlar, monoansatüre (doymamış) yağlardan farklı olarak ve kaloriden bağımsız biçimde, kolorektal kanserler ve hormonla ilişkili olan meme, endometrium ve prostat kanseri riskini artırmaktadır. Burada geçerli olan mekanizma bilinmemektedir. Öne sürülen hipotezlerse, bu yağların safra asidi sekresyonunu artırarak, barsak mukozasında irritan etki oluşturabileceği ve hormon metabolizmasını değiştirebileceğidir. Bu alanda yapılan prospektif kohort klinik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Doğrudan diyetteki yağın kanser gelişimde etkili olmadığı düşünülmektedir. Kırmızı et tüketimi ve beraberinde sık görülen obezite ile hareketsiz yaşam şekli riski artıran etkenler gibi görünmektedir.

Diyetin posa içeriğinin fazla olması, liften zengin gıdalarla beslenmek, kolorektal kanserler ve hormonla ilişkili kanserlerin riskini azaltır. Lif, sindirim enzimlerine dirençli bitki kısımlarıdır

(polisakkarit polimerler, lignin). Kansere karşı saptanan bu koruyucu etkinin mekanizması şüphelidir. Lif içeriğinin sindirim sistemine alımından atılımına dek, bu yolda su tutarak ve pasajı hızlandırarak, kolon mukozasının karsinojenlerle karşılaşmasını azalttığı öne sürülmektedir. Meme kanseri içinse östrojen düzeyini düşürme ve insülin duyarlılığını azaltıcı etkiden söz edilmektedir. Ancak bu konularda da retrospektif ve prospektif klinik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Meyve ve sebzelerde vitaminler(karotenoidler, C. D. E vitamini, folik asit gibi), selenyum, magnezyum ve kalsiyum gibi mikronütrientlerin DNA tamiri, immün sistem üzerinden ve antioksidan olarak koruyucu etkisi olabileceği bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmalar mide kanseri dışında kanser riskinde azalma göstermemiştir.

Alkol alımı, oral kavite, hepatosellüler kanser ve pankreas kanseri ile ilişkilidir. Ölümün % 3-4 kadarından sorumludur. Alkol üst GIS üzerinde mukoza hasarı yapıcı etkiye sahiptir, ayrıca metabolitleri hücre proliferasyonunu uyarır ve mutagen etkidedir. Alkol kullanımının en aza indirilmesi, bir primer korunma yöntemidir.

Cinsel davranışlar ve üreme fonksiyonları: Bunlarla bazı kanserler arasında ilişki saptanmıştır. Kansere bağlı ölümlerin % 7'sinden sorumludur. Erken menarş, geç menapoz, geç ilk doğum veya hiç doğum yapmamış olmak meme, over ve endometrium kanseri riskini artırır. Ancak kadınlardaki bu özelliklerin değiştirilmesinin nasıl mümkün olacağı ve kanserden koruyucu etkisi bilinmemektedir.

Çok partnerle ilişki, kötü genital hijyen, erken cinsel yaşam ve çok doğum yapmak HPV(insan papilloma virüsü) ile ilişkili olarak serviks kanseri riskini artırır. Sağlıklı ve güvenli cinsel yaşamın ve prezervatif kullanımının kısmen koruyucu etkisi düşünülmektedir.

Cevresel faktörler: Asbest, radon, nikel, uranyum gibi karsinojenler kansere bağlı ölümlerin % 4'ünden sorumludur. Akciğer kanseri, plevral mezotelyoma ve cilt kanseri başta olmak üzere pek çok kanserin etyolojisinde yer alırlar. Çalışma ortamı ve coğrafik özelliklere bağlı maruziyeti önlemek için bazı koruyucu yaklaşımlar bilinmektedir ve uygulanmaktadır. Ancak günümüzde dünyada ve ülkemizde giderek artan hava ve çevre kirliliği kanser için ciddi bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır.

Jeofiziksel etkenler: Ultraviyole ışınları ve iyonize radyasyonla, kansere bağlı ölümlerin % 3 kadarı ilişkilidir. Cilt kanserleri (yassı hücreli, bazal hücreli kanserler ve maliyn melanom) ile ultraviyole; tiroid kanseri, lösemi ve lenfomalar başta olmak üzere pek çok tümörle de radyasyon arasında etyolojik ilişkiler bilinmektedir. Güneş ışınlarından korunmak ve radyasyona karşı alınacak önlemler iyi tanımlanmıştır ve uygulanmaktadır. Ancak son yıllarda giderek artan bilgisayarlı tomografi kullanımı, hastalarda radyasyon maruziyetini ve kanser riskini artırmaktadır. Mikrodalga ve manyetik fiziksel etkenlerin kanser riski ile ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

İnfeksiyon etkenleri (virüsler): İnfeksiyonların kanserden ölümler üzerindeki önemi iyi bilinmemektedir. Ancak, ölümlerden sorumluluk oranı % 10 veya daha düşük olabilir. İnsanlarda gösterilmiş onkojenik virüsler şunlardır: Hepatitis B virüsü ile hepatosellüler kanser; bazı human papilloma virüs suşları ile serviks kanseri; Epstein - Barr virüs ile Burkitt lenfoma, Hodgkin hastalığı ve bazı B hücreli lenfomalar ile nazofarinks kanseri; HTLV -1 virüsü ile T hücreli lösemi - lenfoma arasında etyolojik ilişkiler gösterilmiştir. Ayrıca mide

maliyitelerinde ve midede MALT tipi lenfomalı olgularda Helikobakter pilori yüksek oranda saptanmaktadır. Gambiya 'da hepatitis B için aşılama programının, kanserden koruyucu etkisi araştırılmaktadır ve ilk veriler olumludur. Serviks kanserine en sık neden olan HPV 16 ve 18 tiplerine karşı geliştirilmiş aşılar bazı ülkelerde kullanıma girmiştir. Burada etken tiplerin % 80'ine karşı %90 korunma sağlandığı saptanmıştır. Ancak bu aşuların bazı dezavantajları bulunmaktadır: uzun dönem etkileri bilinmemekte, kişiler yine tarama programlarına katılmak zorunda kalmaktadır ve çok pahalıdır.

Koruyucu hekimlik ve primer sağlık hizmetlerinin yeri, kanser dahil çok sayıda hastalıktan korunmada önemlidir. Bu yönden toplumun eğitimi öncelik taşımaktadır.

Tablo 1.'de halen kanserden korunma için geçerli olan ve öneriler yöntemler özetlenmiştir.

Tablo 1. Kanserden korunmada uyulması gereken kurallar.

- 1- Sigara içmeyin, içirmeyin
- 2- Haftada 3-5 gün düzenli egzersiz yapın
- 3- Şişmanlamayın
- 4- Günde 4-5 porsiyon meyve ve sebze yiyin
- 5- Doymuş yağ miktarı diyetle en aza indirilmelidir
- 6- Günde bir kez düşük dozda aspirin alınmalı (kolon kanserinde koruyucu etkidedir)
- 7- Kullanılan alkol miktarı azaltılmalıdır
- 8- Güneş yanıkları ve uzun güneş banyolarından kaçınılmalıdır.

KANSERDEN KORUNMADA GENETİK BİLGİLERİN YERİ

Kanser, sellüler düzeyde bir genetik hastalık olarak kabul edilebilir. Kanserle ilişkili pek çok genetik değişiklik tanımlanmıştır ve bu konudaki bilgiler hızla artmaktadır. Çeşitli kanser türlerinde ailesel eğilim, bazı ailelerde çok sayıda kanserin birikimi dikkati çekmektedir. Burada neden, ortak çevresel faktörler veya genetik özellikler ve belki de bu iki faktörün etkileşimi olabilir. Oldukça karmaşık ve multifaktöriyel olan karsinogeneze, bireysel farkların ve kişilerin riskinin biyolojik olarak belirlenmesi için, karsinojenlerin metabolik özelliklerinin ve bireylerin DNA onarım kapasiteleri gibi bilgilerin varlığına gerek vardır. Belki gelecekte kanserden korunmada stratejiler geliştirmek için, hedef olan yüksek riskli kişileri kesin olarak saptamak olanaklı hale gelebilir. Henüz kanser için predispozisyonun genetik testlerle değerlendirilmesinde bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Örneğin ailesinde meme kanseri veya meme ve over gibi ikinci primerlerin bulunduğu kişilerin aile bireyleri içinde, yüksek sıklıkta görülen BRCA -1 geni (17. kromozomun kısa kolunda yer alır) taşıyıcıları yüksek risk grubundadır. Ancak kanser gelişme riski % 100 değildir, bu oran % 30-85 arasında değişebilir.

Pek az ailesel kanseri türünde genetik testlerle risk değerlendirmesi mümkün olmaktadır. Sağlıklı kadınlarda meme kanseri yönünden risk değerlendirmesi yapılırken

ailesel-genetik bilinen genetik predispozisyon(BRCA1/2, p53, PTEN...) yanında aile öyküsünde kansere eğilimi artıran genetik değişiklik, aynı aile bireyinde 2 ya da daha çok meme kanseri, en az biri 50 yaş ve altında tanı almış en az iki meme kanseri, over kanseri, erkek meme kanseri, 1. ya da 2. derece akrabada 45 yaş ve altında meme kanseri, üç ya da daha çok başka kanser(prostat, GİS,beyin, sarkom, melanom, lösemi, tiroid, böbrek..) varlığı yüksek riski belirler. Bu kişilerde risk azaltıcı mastektomi ya da tamoksifen, raloksifen gibi kemoprevantif ilaçların kullanılması seçenekleri tartışılabilir. Kolorektal kanserlerde ailesel kanser sendromları olarak saptanabilen polipozis sendromları(FAP), Cowden Sendromu ve Li-Fraumeni Sendromunda profilaktif kolektomi ya da ayrı bir tarama programı uygulanmaktadır.

KEMOPREVANSİYON (CHEMOPREVENTİON) = KİMYASAL KORUNMA

Bu yeni yaklaşım, neoplastik gelişimin karsinoma in situ aşamasından öteye geçmesini engellemeye yönelik farmakolojik ajanlar ya da mikronütrientlerin kullanılması gibi yöntemleri içerir. Burada hedef yüksek riskli gruptur (sigara kullanan, prekanseröz lezyonu olan, ailesel kanser sendromlarının varlığı gibi). Gerçekte etyoloji konusundaki bilgiler hızla artarken, korunma pek çok kanser için halen yetersizdir. Kimyasal korunma alanında, araştırma aşamasında olan çok sayıda ajan yer alır. Bunlar arasında tamoksifen ve raloksifen özellik taşımaktadır. Meme kanseri tedavisinde etkin bir hormonal tedavi ajanı olan tamoksifen, çok sayıda prospektif randomize çalışma verilerine göre yüksek riskli hastalarda ve meme kanserli kadınlarda karşı memede ikinci primer kanser gelişiminde hormona duyarlı invaziv meme kanseri gelişimini azaltmaktadır. Benzer sonuçlar raloksifen ile de elde edilmiştir ve yan etki yönünden daha avantajlıdır. İki ajan yüksek riskli kadınlarda kemoprevantif endikasyonda, ülkemizin de olduğu pek çok ülkede ruhsatlı değildir. Antioksidan mikronütrientlerin de kanserden koruyucu etkisi araştırılmıştır. Serbest radikal ve reaktif oksijen moleküllerinin, hücre hasarını başlattığı ve meyve ve sebzedeki zengin diyetle, kanser gelişimi arasındaki zıt ilişki bilinmektedir. Bu veriler temelinde retinoidler, karoten türevleri, C vitamini, folat bileşikleri ve E vitamini ile çok sayıda çalışma yapılarak, kanserden koruyucu etki araştırılmıştır. Ancak ilk çalışmaların çoğu, değerlendirmeye uygun değildir. Yakın tarihlerde yüksek riskli geniş gruplarda yapılan prospektif randomize Faz II çalışmaları başlatılmıştır. Sonuçlanan çalışmalarda, bu ajanların kanserden koruyucu etkisi gösterilememiştir. Retinoidlerin hayvanların epiteliyal hücrelerinde karsinogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca retinoid reseptörleri, DNA'ya bağlanan transkripsiyon faktörleridir. Yapılan klinik çalışmalarda sentetik retinoidlerin baş-boyun kanserlerinde nüksü engellemediği gösterilmiştir, ikinci primer baş-boyun tümörü gelişimindeki önleyici etkisi kesin değildir. Üstelik çok toksik ajanlardır ve etki için sürekli kullanım gereklidir. COX inhibitörleri hücre proliferasyonu, anjiogenez ve neovaskülarizasyonu inhibe eder. Bu ajanların ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı mümkün değildir. Günümüzde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, başta düşük doz aspirin kullanımı kolorektal kanserlerde koruyucu kabul edilmektedir. Kemoprevantif maddelere yönelik çalışmalar sürmektedir, metformin gibi bazı ilaçlar umut vermektedir.

KANSERDEN SEKONDER KORUNMA (ERKEN TANI VE TARAMA)

Kanserde erken tanı olanakları, bazı kanser türlerinde mümkündür. Sağlıklı, asemptomatik populasyona uygun tarama testlerinin (milyonlarca kişiye, belirli aralıklarla uygulanabilecek kolay, her yerde yapılabilen, ucuz, basit ve güvenilir olmalı) belirli sıklıkta uygulanması

sonucunda, erken kanser olgularının saptanması ve tedavisi ile bu kanserlerden ölümlerin azaltılması, sekonder korunmadır. Amaç kanseri belirti vermeden yakalamaktır, bu nedenle asemptomatik populasyon hedefidir. Tarama programlarında başarının kanıtları kanser ölümleri ve morbidite ile tedavi yükünde azalmanın olmasıdır. Etkinlikte koşul tümörün yavaş büyümesi, prelinik dönemin prevalansının yüksek olması, erken tanı sonrası başarılı tedavilerin bulunmasıdır. Tarama programlarının gerçek etkinliğini sorgulayan çalışmalarda üç farklı taraf tutma(bias) tanımlanmıştır: Kazanılmış süre ilgili taraf tutma(yaşam süresi aynı kalmıştır, ancak tanı erken konularak bu süre uzun gibi gösterilmiştir), prelinik dönemin uzunluğu ile ilgili taraf tutma(yavaş seyirli tedavisi gerekmeyen ve hastayı öldürmeyecek tümörlerde gereksiz tedavi) ve tarama grubunun seçimi ile ilgili taraf tutmadır(tarama programlarına katılanlar sağlığı ile daha ilgili kişilerdir). Günümüzde ideal bir tarama testi olmamasına karşın, standart uygulamada yeri yaygın olarak kabul edilen yöntemler vardır. Meme, serviks ve kolorektal kanserlerde dünyadaki pek çok ülkede rutin olarak; prostat, mide, karaciğer ve cilt kanserleri gibi bazı malignitelere ise yüksek riskli gruba sahip bazı topluluklarda tarama programları uygulanmaktadır. Meme kanseri için 50 yaşın üzerindeki kadınlarda yılda bir kez, 40-49 yaşlar arasında 1 veya 2 yılda bir mammografi incelemesinin yapılması, meme kanserinden ölümleri % 25-30 oranında azaltmıştır. Meme kanserinde etkinliği daha düşük başka bir tarama yöntemi ise, 20 yaşın üzerindeki her kadının ayda bir kendi memesini muayene etmesidir. Memenin ultrasonografik incelemesinin taramada yeri yoktur. Riskli olgularda, tanısız amaçlı olarak mamografiyi tamamlayıcı amaçla kullanılır.30 yaş altında kitle/nodülerite / asimetrik kalınlaşma olan olgularda,30 yaş ve üzerinde mamografide BI-RADS 1-3 olan ya da kitle saptananlarda, Cilt değişiklikleri, memede akıntı, kist şüphesi olan olgularda, BI-RADS 0 kategorisinde önerilir. Serviks kanserinde kanserin progresyonu yavaştır, hafif displazi- ağır displazi- karsinoma insitu-invaziv ca aşamalarında hücresel anomaliler genellikle tanınabilir. Premaliyn lezyonlar için etkili tedaviler mümkündür. Tarama programı ile serviks kanserinde azalma %60-90 ve serviks kanseri ölümlerinde azalma %20-30 elde edilmiştir. Kolorektal kanserlerde korunma için, 50 yaşın üzerindeki standart riskli kişilerde kolonoskopi altın standarttır, 10 yılda bir yapıldığında mortalitede %70 azalma sağlar. Yılda bir yapılan gaitada temelli testler(gizli kan testi) kolonoskopi yapılıyorsa gerekli değildir. Sigmoidoskopik taramaya 5 yılda bir eklenebilir. BT-kolonoskopi standart bir tarama testi değildir. Prostat kanseri değişik biyolojik davranışlar gösterir, yavaş seyirden hızlı progresyona kadar bir yelpazeyi içerir. Prostat kanserli hastaların tümünü tedavi etmek gerekmez. Tarama programı ve biyopsi alma kararları hakkında tartışmalar sürüyor. Ulusal tarama programından çıkarıldı. Tarama testi PSA tayinidir, rektal muayenenin yeri bilinmemektedir. PSA > 3 ng/mL ise 6-12 ayda bir PSA tayini ya da ultrasonografi rehberliğinde 12 kadrandan biyopsi önerilmektedir. Akciğer kanserinde tarama konusunda sonuçlanmış randomize çalışmalarda düşük doz spiral BT izlemi ile yüksek riskli kişilerde erken evrede tanı oranında artış ve sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir. Ancak yavaş seyirli hastalığın tedavi edildiği eleştirisi, etkinliği hakkında şüpheler ve maliyeti ile ilgili sorunlar bulunmaktadır. Kesin karar için süren çalışma sonuçları beklenmektedir. Ulusal tarama programında yer almamaktadır. Bazı ülkelerde yüksek insidans nedeniyle özel tarama programları oluşturulmuştur. Örneğin, uzak doğuda hepatosellüler kanser için alfafetoprotein taraması, Yeni Zelanda ve Avustralya'da maliyn melanom için dermatoskopi periyodik doktor muayenesi gibi uygulamalar bulunmaktadır. Tablo 2.'de kanserde standart tarama programları özetlenmiştir.

Sonuç olarak, kanserin kontrolünde korunma ile başlayan süreç, tarama çalışmaları ve sonunda kanserli hastanın terminal dönemde palyasyonuna kadar uzanmaktadır. Tüm aşamalarda, toplum ve hekimlerin eğitimi önemlidir. Hastanın yaşam kalitesini arttıran destek

tedavileri ile kanser tedavisi ve sonuçlarının izlenmesinde başarı için, multidisipliner yaklaşım zorunludur.

Tablo-2. Kanserde önerilen tarama programları

Kanser türü	Tarama testi	Tarama programı – Dünya	Ulusal tarama önerisi	Ulusal tarama önerisi- ek test
Meme kanseri	Mammografi	40 yaş üzerinde meme muayenesi ile birlikte yılda bir	40-69 yaş arasında 2 yılda bir	Kadının kendini muayenesi- 20 yaş üzerinde ayda bir Hekim muayenesi- 20-20 yaş arasında 2 yılda, 40 yaş ve üzerinde yılda bir
Kolon ve rektum kanseri	Kolonoskopi	50 yaş ve üzerinde 10 yılda bir		51 ve 61 yaşlarında 10 yılda bir
	Gaitada gizli kan testi	50 yaş ve üzerinde yılda bir		50-70 yaş arasında 2 yılda bir
Serviks kanseri	PAPsmear-sitolojik test	21-65 (ardışık 3 negatif sonuç sonrası) yaşlarda 3 yılda bir	30-65 yaş (ardışık 3 negatif sonuç sonrası) arasında 5 yılda bir	
	HPV- DNA testi-	tek başına anlamlı değil, PAP smear ile birlikte 30-65 yaş arasında	30-65 yaş arasında 5 yılda bir	
Prostat kanseri	PSA	45-75 yaş arasında	Taramada yer almıyor	

		PSA< 1 ng/mL ise 2-4 yilda bir PSA 1-3 ng/mL ise 1-2 yilda bir 75 yaşın üstünde sadece sağlıklı yaşlılarda PSA< 3 ng/mL ise 1-4 yilda bir		
Akciğer kanseri	Düşük doz spiral BT	55–74yaş, sigara öyküsü≥30 paket/yıl , sigara bırakma süresi <15 yıl	Taramada yer almıyor	

ÖNERİLEN KAYNAKLAR:

Basılı Kaynaklar:

1. Tıbbi Onkoloji. Editör: Prof. Dr. Fikri İçli. ANTIP Yayınları.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th. Edition
3. Goldman-Cecil Medicine 25th Edition

Elektronik Kaynaklar:

- 1.
- 2.

Diğer Kaynaklar:

Dersle ilgili kısa sınav soruları ve/veya doğru-yanlış soruları

- 1- Kanserden korunmada en etkin yöntem primer korunmadır. D/Y
- 2- Kanserde erken tanı ve tarama sınırlı sayıda kişide etkilidir. D/Y
- 3- Kemoprevansiyon standart riskli kişilerde önerilmez. D/Y
- 4- Meme kanseri için önerilen ulusal tarama programında mamografiyaşlar arasında veyılıda bir yer alır.
- 5- Tarama programının gerçek başarısı kanser insidansını azaltmaktır. D/Y
- 6- Kanserden primer korunmanın gerçek başarısı kanser insidansını azaltmaktır. D/Y
- 7- Kanserden korunma programları kişilerin risklerine göre düzenlenir. D/Y
- 8-
- 9-
- 10-
- 11-

Sitotoksik ilaçlar ve hormonal tedavi

DERS NOTU

Günümüzde multimodal (multidisipliner) yaklaşım olarak adlandırılan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarının kombinasyonu, pek çok kanserin tedavisinde başarıyı arttırmaktadır. Sistemik bir hastalık olarak kabul edilen kanserin tedavisinde sistemik yaklaşımların önemli yeri vardır. Kanserın sistemik tedavisinde iki temel uygulama söz konusudur. Bunlar biri sitotoksik ilaçlar ve hormonları içeren kanser kemoterapisidir; diğeri ise, immünoterapi yöntemleri ve antianjiogenik ajanların yer aldığı biyolojik tedavidir.

Kanser ilaçlarının geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi zor, uzun ve masraflı çalışmaları gerektirir. Kanser ilacı olarak etki gösterebileceği düşünülen aday maddeler, klinik çalışmalardan önce in vitro hayvan deneyleri ve in vivo hücre kültürü çalışmalarında denenmektedir. Bu adaylar içinden de ancak, farmakolojik testler sonrasında güvenli şekilde üretilmiş olan ve prelinik çalışma sonuçları olumlu bulunan az sayıdaki madde insan üzerinde araştırılmaya uygun kabul edilebilir. Klinik araştırmaların ilk aşaması olan faz I çalışmalarda, ilacın insandaki maksimum tolere edilebilen dozu ve farmakokinetiği incelenir. Ardından gelen faz II'de daha geniş bir hasta grubunda ilacın antitümör etkinliği ve yan etkileri araştırılır. Sonunda Faz III çalışma aşamasına ulaşan ilacın bu kez, standart tedavilerle karşılaştırmalı olarak etkinliği değerlendirilir.

I-ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Kanser ilaçları değişik mekanizmalarla kanserli hücreleri etkiler. Bu etki, sıklıkla hücre ölümüne yol açmaktır (sitotoksikite), daha seyrek olarak hücreyi öldürmeksizin büyümesini engellemektir (sitostatik etki). En az görülen etki ise, kanserli hücrede diferansiyasyonunun indüklenmesidir.

Günümüzde kanser tedavisinde yaşanan en önemli sorunlardan biri ilaç direncidir. Kemoterapi ajanlarına karşı gelişen direnç, ilaçların etki mekanizmaları ile yakından ilişkilidir.

Burada ilaçların sınıflandırılması yapılırken, etki mekanizmaları ve bu gruba özgü direnç gelişim yolları özetlenmiştir.

ALKİLLEYİCİ AJANLAR VE BENZERLERİ

Etki mekanizması: Bu ilaçlar, pek çok organik bileşikle reaksiyona giren alkil grupları içerir. Hücre içinde nükleik asitlerin, temel olarak DNA'nın alkillenmesi ile sitotoksik etkileri ortaya çıkar. Alkilenen DNA molekülünün onarılması için çalışan enzimler, DNA 'da kırıklar oluşturur ve bunları onaramaz. Sonuçta, DNA'nın replikasyonu ve RNA transkripsiyonu engellenir.

Direnç gelişim mekanizması: Bu ilaçlara direnç gelişim mekanizmaları çok iyi bilinmemekle birlikte, temel sorun maliyn hücrelerde DNA onarım kapasitesinin artmasıdır.

Bu sınıfa giren ilaçlar: Nitrojen mustard (Mekloreteamin), siklofosfamid, ifosfamid, klorambusil, melfalan, busulfan ve tiyotepa klasik alkilleyici ajanlardır. Klasik olmayan alkilleyiciler ise, nitrozürelere (karmustin-BCNU-, lomustin-CCNU, semustin- MeCCNU, fotemustin, streptozotosin), dakarbazin ve prokarbazindir.

PLATİN KOMPLEKSLERİ

Etki Mekanizmaları: Sitotoksik hedef DNA'dır. Platin kompleksleri düşük klor konsantrasyonunun bulunduğu hücre içi gibi ortamlarda klor atomlarını yitirir ve DNA da dahil olmak üzere makromoleküllerle bağlanırlar. Oluşan platin-DNA kompleksleri (adduct formasyonu), DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyon işlevlerini engelleyerek etki gösterir. Hücre ölümüne yol açan mekanizmalar iyi bilinmemekle birlikte, apoptozisin indüklendiği gösterilmiştir.

Direnç gelişim mekanizması: Bu ajanlara karşı ortaya çıkan hücrel direnç mekanizmaları çeşitlidir. Bunlar aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Hücre içi platin birikiminin azalması ve sonuçta Platin-DNA komplekslerinin azalışı (uptake bozukluğu),
- 2- Hücre içi platin birikiminin azalması ve sonuçta Platin-DNA komplekslerinin azalışı (hücre içi detoksifikasyon sistemlerinin etkisi),
- 3- Platin-DNA komplekslerinde DNA'nın onarım gücünün artışı.

Bu sınıfa giren ilaçlar: Bu grupta akciğer maliynitelerinde çok sık kullanılan bir ilaç olan sisplatin (CDDP), okzaliplatin ve karboplatin yer alır.

ANTİMETABOLİTLER

Etki mekanizması: Antimetabolitler, nükleik asit sentezinde yer alan metabolitlerin antagonistleridir ve bu yolla DNA sentezini inhibe ederler.

Direnç gelişim mekanizması: Biyokimyasal direnç gelişimi multifaktöriyeldir ve reaksiyonun bir ya da birkaç basamağında ortaya çıkabilir. Bu mekanizmalar şöyle sıralanabilir: İlacın hücre içine girişi yetersiz olabilir (uptake bozukluğu), ilacın hücre içinde aktif metabolitine dönüşümü azalmıştır, hücre içinde inaktif metabolitlerine dönüşümü artmıştır, inhibe edilen substratın miktarı artmıştır, inhibe edilen substratın yapısı değişmiştir ya da inhibe edilen reaksiyon başka bir metabolik yoldan devam etmektedir.

Folat antagonistleri: Metotreksat, etkisini dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanarak, reaksiyonu dihidrofolatın folik asidin aktif formu olan tetrahidrofolata dönüşümü aşamasında engelleyerek gösterir.

Diğer antimetabolitler: Bu grupta yer alan ilaçların değişik etki mekanizmaları vardır. Fluorourasil sentetik bir pirimidin antagonistidir. İlaç etkisini aktif metabolitleri aracılığı ile timidilat sentetazı inhibe ederek, hücre DNA ve RNA'sının yapısına girerek gösterir. Sitozin

arabinozid ise bir deoksisitidin analogudur. Gemsitabin yapısal olarak sitozin arabinozide benzeyen ancak, antitümör etkisi çok farklı olan bir nükleosid analogudur. Merkaptopürin bir pürin nükleozid analogudur.

TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Etki mekanizması: Hücre içinde DNA sarmalı birbiri üzerine katlanmış şekilde bulunur. DNA'nın replikasyonu sırasında bu sarmalın açılması gerekir. Bu fonksiyonlar topoizomerez I ve II enzimleri tarafından düzenlenir. Bu enzimleri inhibe eden ilaçlar bu yolla, DNA polimerazın çalışmasına engel olurlar ve DNA replikasyonu önlenir, sonuçta hücrede apoptotik ölüm gelişir.

Direnç gelişim mekanizması: Direnç gelişimi multifaktöriyeldir. Bu mekanizmalardan biri çoğul ilaç direnci (mdr) geninin over ekspresyonudur. Ayrıca, topoizomerez I ve II enzimlerinde aktivite değişiklikleri, hücre içinde miktarlarının azalması gibi durumlar da direnç gelişiminde etkilidir.

Epipodofilotoksinler: Etoposid (Vepesid, VP-16), Podophyllum peltatum adlı bir bitkinin semisentetik türevidir.

Kamptotesin türevleri: İrinotekan (CPT-11) ve topotekan Camptotheca acuminata ağacından elde edilen, farklı antitümöral etkiye sahip semisentetik türevlerdir.

ANTİBİYOTİKLER

Antrasiklinler: Antitümoral etkide antibiyotik olan bu ajanlarda etki, iki şekilde ortaya çıkar: İlki DNA'ya interkalasyonla bağlanmak ve DNA sentezinin bu yolla inhibisyonu; ikincisi ise , topoizomerez I ve II enzimlerinin inhibisyonu yoludur. Antrasiklinler içinde doksorubisin (adriamisin), daunorubisin, idarubisin, epirubisin yer alır. Ayrıca, bu grup içinde kabul edilen mitoksantron antitümör özellikleri ve etki mekanizması doksorubisine çok benzeyen ancak, doksorubisinden daha az kardiyak toksisitesi olan sentetik bir ilaçtır.

Antrasiklin dışındakiler: Bu grupta farklı etki ve özellikte ajanlar bulunur. Mitomisin bir Streptomyces caespitosus türevidir. Bleomisin bir Streptomyces verticillus türevidir. Aktinomisin D ise bir Streptomyces parvulus türevidir.

TÜBÜLİN İNHİBİTÖRLERİ (ANTİMİKROTÜBÜL AJANLAR)

Etki mekanizması: Bu ajanlar, hücre içinde mitotik bölünmeyi sağlayan iplikçiklerin yapısındaki tübülün proteininin polimerizasyonunun etkileyerek, bunları instabil duruma getirirler ve sonuçta, mitozu durdururlar. Hücre siklusunun M fazında etkili birer faz spesifik ajandır.

Direnç gelişim mekanizması: Direnç gelişimi multifaktöriyeldir. Bu mekanizmalardan biri çoğul ilaç direnci (mdr) geninin over ekspresyonudur. Ayrıca, glutatyon sistemi ve nitrik oksit de direnç gelişiminde etkilidir.

Vinka alkaloidleri: Vinkristin bir bitki olan *Cantharantus roseus* türevidir. Vinblastin, vinkristine benzer özellikte bir ajandır. Vinorelbin ise yeni bir semisentetik vinka alkaloid ajandır.

Taksanlar: Paklitaksel Pasifik porsuk ağacı olan *Taxus brevifolia*'nın, dosetaksel ise Avrupa porsuk ağacı olan *Taxus baccata*'nın kabuklarından elde edilen bir bitkisel alkaloiddir.

DİĞER AJANLAR

Lasparaginaz: yüksek molekül ağırlıklı bakteriyel bir enzimdir.

Hidroksiüre, bir tür antimetabolit olan sentetik bir ilaçtır.

II- KEMOTERAPİNİN UYGULANMASI

DOZUN BELİRLENMESİ

Kanser ilaçlarında doz genellikle, vücut yüzeyi ya da bazan vücut ağırlığına göre hesaplanır. Bu ilaçlarda dozu belirleyen koşul, her ilacın dozu sınırlayan toksisitesidir ve genellikle bu toksisite kemik iliği baskılanmasıdır.

UYGULAMA YOLLARI

1-Oral yol: Antineoplastik ilaçlar arasında küçük bir grup ajan için, gastrointestinal yoldan emilim yeterlidir ve bunlar oral yoldan uygulanabilirler.

2- İntravenöz yol(i.v.): Antineoplastik ilaçlar içinde en çok kullanılan yoldur. Üç şekilde i.v. uygulama yapılır: Bu yöntemlerin ilki i.v. bolus, puşe (ilaç 10-20 ml fizyolojik serumla sulandırılır ve 5-10 dakikada uygulanır), ikincisi i.v. kısa infüzyon (50-100 ml çözeltide sulandırılır, 10-30 dakikada uygulanır) ve üçüncü yol i.v. yavaş infüzyon (250-1000 ml fizyolojik serumla sulandırılır ve 1 saat ya da daha uzun sürede uygulanır) dur. Ayrıca bazı ilaçlar 24 saat ya da daha uzun sürelerde sürekli infüzyon şeklinde de uygulanabilir. Kanser ilaçlarının uygulanmasında damar yolu seçimi önemlidir ve periferik venler (ilacın özelliğine göre el sırtı, el bileği, ön kol ve antekübital fossa sırasıyla seçilebilir) ya da bu damarlara girişimin başarısızlığı durumlarında kalıcı venöz yol (Hickman tipi kateterler, venöz portlar) kullanılır. Periferik venler için, uygulanacak ilacın özelliği (vezikan, iritan) ve uygulama süresine göre, kelebek iğne ya da intraket seçilir.

3- İntratekal yol: Leptomeningeal tutulumda tedavi ve santral sinir sistemi profilaksisinde kullanılır. Bu uygulamadaki gerekçe, pek çok antineoplastik ilacın BOS'a yeterli konsantrasyonda ulaşamaması ve terapötik etkinin zayıf olmasıdır. İntratekal uygulamada metotreksat ve sitozin arabinozid en sık seçilen ilaçlardır. Bu yöntem için ilaçların koruyucusuz hazırlanmış formları kullanılmalıdır.

4- İntrakaviter yol: Periton, plevra, perikard ve mesane gibi boşlukların içine iğne ya da özel kateterler aracılığıyla kanser ilaçlarının uygulanmasıdır. Amaç genellikle bu seröz ya da organlara ait boşluklarda bulunan hastalık için, etkili ilacın bu bölgelerde daha yüksek

konsantrasyonda ve daha uzun süreli bulunmasının sağlanarak, terapötik etkinliğin artırılmasıdır. Bir başka amaçsa, plevra için intraplevral verilen bazı ajanlarla plörodezis oluşturmaktır.

5- İntraarteriyel yol: Bu uygulamada amaç, tümörü besleyen arter içine antineoplastik ilaçların verilmesi ile daha yüksek konsantrasyonda ilaç düzeyi sağlanarak, terapötik etkinliğin artırılmasıdır.

III- KEMOTERAPİNİN TOKSİTESİ VE YÖNETİMİ

Kanser kemoterapisinde yaşanan sorunlardan en önemlisi, ilaçların oluşturduğu ve bazan ciddi olan yan etkilerdir. Kanser ilaçlarının oluşturduğu sitotoksitate, kanser hücresi için selektif değildir; hastanın pek çok normal hücresinde daha az oranda da olsa, toksisite görülür. Kemoterapiye ilişkin yaşanan bu sınırlamanın temelinde, kanser hücresinin biyokimyasal yapısının normal hücrelere benzemesi yer alır. Bu yan etkilerin çoğu ilacın uygulandığı günler ve haftalarda izlenirken, bazı toksisiteler ise ilaç kullanımından yıllar sonra ortaya çıkan geç komplikasyonları oluşturur. Burada toksisiteler sistemlere göre sınıflandırılarak incelenmiştir.

HEMATOLOJİK TOKSİSİTE

Hematolojik toksisite kemik iliği baskılanması (mielosüpresyon) başta olmak üzere, kanser kemoterapisinin ortaya çıkardığı tüm hematolojik komplikasyonları içerir. Hemen hemen kanser ilaçlarının tamamında dozu sınırlayan yan etki, kemik iliği baskılanmasıdır. Çok sık görülen bu toksisite, bazan yaşamı tehdit edebilecek derecede ciddi boyutta olabilir. Kemik iliği baskılanması olarak, üç durum tanımlanmıştır. İlki ve en sık karşılaşılanı **nötropeni (granülositopeni)**dir. Kemik iliği baskılanmasının şiddetine göre dereceleme (grade) sistemi değişmektedir, ancak burada National Cancer Institute tarafından önerilen sistem kabul edilmiştir. Buna göre, nötropeni $2000/\text{mm}^3$ 'ün altındaki nötrofil sayısıdır. Nötrofil sayısını $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması durumuna ciddi nötropeni (grade 4) denir. Kemoterapötik ajanların çoğunda nötropeni, ilacın uygulanmasından 7-14 gün sonra gelişir ve 21-28. günlerde kaybolur. Ancak nitrozürelere, mitomisin C, dakarbazin ve prokarbazin gibi ilaçlarda gecikmiş kemik iliği baskılanması görülür. Bu ajanlarda tedavinin 21-48. günlerinde nötropeni ortaya çıkar ve düzelleme 28-56. günlerde olur. Kemik iliği baskılanması pek çok ajan için geçici bir durumken, busulfan uygulamalarında bazan irreversibl olabilir. Ayrıca, nitrozürelere ve mitomisin C kümülatif kemik iliği toksisitesine sahiptir. Kanser ilaçları arasında bleümisin, L-Asparaginaz, sisplatin ve vinkristinde kemik iliği baskılanması doz sınırlayıcı toksisite değildir ve bu ilaçlarla çok seyrek olarak hafif ya da ılımlı nötropeni görülebilir. Nötropeni derecesine bağlı olarak, hastalarda enfeksiyon riskini artırır. Özellikle ciddi nötropeni durumlarında, febril nötropeni olarak adlandırılan, yaşamı tehdit eden ve erken dönemde uygun şekilde tedavi edilmezse ölümcül olan, bakteriyemi ve sepsisle giden enfeksiyonlar çok sık olarak görülebilir. Hematopoietik büyüme faktörleri, yüksek doz kemoterapi rejimleri başta olmak üzere bazı özel ilaç uygulamalarında, nötropeni süresini kısaltmak ve derinliğini azaltmak yoluyla, febril nötropenik atakların sayısını ve şiddetini azaltmaktadır. Bunun dışında standart kemoterapi uygulamalarında, özel koşullar dışında hematopoietik büyüme faktörleri kullanılmaz. Nötropeni ile baş edebilmek için genellikle, ilacın dozunun azaltılması yoluna gidilmektedir. Ayrıca, genel temizlik kurallarına uyma ve ateşi yükselttiğinde hiç zaman kaybetmeden hekime başvurma konusundaki hasta eğitimi de

önemlidir. Nötropenik hastalarda bazı durumların dışında, profilaktik antibiyotik kullanımının yararı gösterilememiştir.

Trombositopeni, kemik iliği baskılanmasına ilişkin ikinci durumdur ve nötropeniden daha az görülür. Ortaya çıkışı ve düzelme süreleri nötropeni ile benzerdir. Trombositopeni $100\ 000/\text{mm}^3$ 'ün altındaki trombosit sayısıdır. Bu sorun da yaşamı tehdit edebilir, trombositleri $20\ 000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda ciddi kanama diyatezi olasılığı yüksektir. Bu durumda kanamalar önce ciltte purpurik döküntüler şeklindeyken, trombositopeni derinleştikçe dişeti kanamaları, epistaksis ya da gastrointestinal sistemden kanama gibi mukozaya kanamaları ve seyrek de olsa santral sinir sistemi kanamaları gibi ölümcül olabilecek klinik durumlar görülebilir. Trombositopeni profilaksisinde etkili olan bir büyüme faktörü henüz rutin kullanıma girmemiştir. Ciddi trombositopeni ya da kanama durumlarında tek etkin yöntem, trombosit infüzyonudur.

Anemi de kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak gelişebilir. Kanserli hastalarda anemi etyolojisinde pek çok klinik sorun yer almaktadır ve kanser kemoterapisi de bunlardan biridir. Kemoterapiye bağlı anemi eritrositlerin yaşam süresinin uzun olması nedeniyle, genellikle geç dönemde görülür. Platin grubu ajanlarda anemi, kemik iliği baskılanmasından çok eritropoietin yapımının bozulması ile ortaya çıkabilir. Anemi tedavisinde, gerektiğinde kan transfüzyonu ve bazan eritropoietin uygulanabilir.

Kanser ilaçları ile görülen hematolojik sorunlar arasında, kemik iliği baskılanmasının yanı sıra başka komplikasyonlar da vardır. Bunların içinde, nötrofil ve trombosit fonksiyonlarında görülen kantitatif bozukluklar, mitomisin C uygulamasına bağlı mikroanjyopatik hemolitik anemi ve pek çok ajanda görülen koagülopatiler yer alır.

GASTROİNTESTİNAL TOKSİSİTE

Bulanti-kusma ve iştahsızlık: Bu sorunlar pek çok kanser ilacının akut yan etkisi olarak karşımıza çıkar. Sisplatin şiddetli ve uzamış bulanti-kusmaya neden olur. Ayrıca, nitrojen mustard, aktinomisin D, prokarbazin, yüksek doz siklofosamid, ifosfamid ve daha az olarak antrasiklinler emetogen etkileri yüksek olan ajanlardır. Kanser ilaçlarına bağlı kusmada reseptörlerin kemoreseptör-triger zon, beyin korteksi ve gastrointestinal sistemde yer aldığı saptanmıştır. Hastaların önemli bir kısmında bulanti-kusma psikolojik faktörlere ilişkili görülmektedir. Bu yan etkiden sorumlu olan çok sayıda mediyatör gösterilmiştir ancak, dopamin ve serotonin en önemlileridir. Kemoterapiye bağlı bulanti-kusmayı önlemek için değişik antiemetikler kullanılır. Bu antiemetikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Kanser ilaçları ayrıca iştahsızlık, bazı gıdalardan tikslenme, kokulara karşı duyarlılık ve ağızda kötü tad gibi hastaların beslenmesini bozan ve kilo kaybına yol açabilen toksisitelere neden olabilir.

Mukozit: Kanser ilaçlarının gastrointestinal sistemin epiteli üzerindeki toksisitesi mukozit şeklinde görülür. Mukozit, ağızdan anal bölgeye dek uzanan epiteli ilgilendirir. Klinik görünüm, sıklıkla stomatit ve diyare, daha seyrek olarak özefajit ve gastrittir. Mukozit bazı ilaçlarda dozu sınırlayan toksisitedir ve pek çok ajanda değişik derecelerde görülebilir. Stomatit, hastanın beslenmesini bozar ya da başta kandida olmak üzere fırsatçı infeksiyonları kolaylaştırabilir. Bu sorunlar hastada morbidite artışı ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açabilir. Stomatit için spesifik bir profilaksi yaklaşımı bilinmemektedir ve tedavi semptomatik şekilde yapılır (Tablo 1). Hastalara tedavi öncesinde iyi bir ağız bakımı eğitiminin verilmesi yararlıdır. Diyare mukozitin bir parçası olduğu gibi, irinotekan için farklı mekanizmalarla ortaya çıkan doz sınırlayıcı bir yan etkidir. Genellikle hafif ve ılımlı

derecede görülen diyare için, diyet hakkında hasta eğitimi yeterli olabilir ve toksisite kendisini sınırlar. Ancak, şiddetli diyarede hastaya parenteral sıvı ve elektrolit desteği ile bazı farmakolojik ajanların uygulanması gerekebilir (Tablo 1).

Kabızlık: Kabızlık, periferik nöropatinin otonom sinir sisteminde en sık görülen belirtisidir. Vinkristin başta olmak üzere vinkalar ve serotonin antagonisti olan antiemetiklerin kullanımında karşılaşılan bir yan etkidir. Çok seyrek olarak paralitik ileus kliniğine yol açabilir. Tedavi ve profilaksiste gaita yumuşatıcılar ya da laksatifler kullanılabilir.

Karaciğer toksisitesi: Genellikle az görülen bir yan etkidir. Karaciğer toksisitesi hafif derecede enzim yükselmesi, bazan fibrozis ve siroz, kimi kez ise kolestaz şeklinde görülebilir. Metotreksat başta olmak üzere antimetabolitler ve nitrozürelere tanımlanan bu yan etki genellikle yaşamı tehdit etmez. Ancak, kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda gelişebilen veno-okluziv hastalık fatal gidişlidir.

CİLT TOKSİSİTESİ

Ekstravazasyon: Bazı kanser ilaçlarının uygulanması sırasında ekstravazasyon olursa, cilt nekrozu gelişebilir. Vezikan ilaçlar olarak tanımlanan bu ajanlar, hiçbir zaman damar dışı yolla uygulanamaz ve intravenöz uygulamada çok dikkatli davranılması zorunludur. Vezikan etkisi en şiddetli olan ilaçların başında aktinomisinD ve antrasiklinler (doksorubisin) gelir, daha az vezikan etkili olan ilaçlara nitrojen mustard, mitomisin C, taksol ve vinkalar (vinkristin, vinblastin)dir. Cilt lezyonları ekstravazasyonunun derecesine göre, lokal eritemden nekroza dek değişebilir. Vezikan ilaçların uygulanması sırasında eğer kalıcı katater kullanılmıyorsa, iyi bir periferik damar yolu seçilmelidir. İdeal damar ön kol venleridir. İlaç mümkün olduğu kadar kısa sürede, damar yıkanarak ve damar yolu sık sık kontrol edilerek uygulanmalıdır. Eğer ekstravazasyon oluşursa, hemen infüzyon kesilmelidir. Kol yukarı kaldırılmalıdır ve o bölgeye vinkalar için ılık, diğer ajanlar içinse soğuk kompresler 24 saat süre ile uygulanmalıdır. Topikal ya da intradermal steroid tedavisi de yararlıdır. Vezikan ilaçlara karşı bazı antidotların uygulanması da önerilmektedir ancak, söz konusu ilaçlar zor sağlandığı için bu yöntemin günlük pratikte değeri çok düşüktür. İlk 24-48 saat içinde düzelme olmazsa, plastik cerrahi ile görüşülmelidir.

Alopesi: En sık karşılaşılan cilt toksisitesidir. Hastada dış görünüşü değiştirerek bazı ruhsal sorunlara yol açabilir. Alopesi antrasiklin, taksanlar ve siklofosamid gibi ilaçların kullanımı sırasında sık görülürken, sisplatin, 5-fluorourasil, vinkristin, vinorelbin ve bleomisinde hafif derecede karşımıza çıkar. Bu yan etki geri dönüşlüdür ve hastanın bilgilendirilmesi gereklidir.

Diğer cilt toksisiteleri: Cilt pigmentasyonu, tırnak değişiklikleri, güneş ışığına karşı aşırı duyarlılık ve yara iyileşmesinde gecikme gibi yan etkiler genellikle klinik sorun oluşturmayacak derecede görülür.

PULMONER TOKSİSİTE

Bleomisin, nitrozürelere, metotreksat, sitozin arabinozid, mitomisin C, prokarbazin ve bazı alkilleyici ajanlarla bazı hastalarda akciğer toksisitesi görülmektedir. Bu hastalarda genellikle pnömonitis olarak akut, nitrozürelere ve bleomisin kullanımında ise, pulmoner fibrozis şeklinde kronik solunum fonksiyon bozukluğu kliniği gözlenebilir. Bu açıdan en önemli ajan olan bleomisinde dozu sınırlayan yan etki akciğer toksisitesidir. İlaç %10 oranında pnömonitis

yapar. Olguların bir kısmı steroid tedavisinden yarar görürler. Bu toksisite ilerlerse, seyrek görülen ve ölümcül olan pulmoner fibrozise dönüşür ve etkin tedavisi yoktur. Bleomisin kümülatif dozunun 250 ünite/ m^2 'nin üzerine çıkması durumu, 70 yaşın üzerindeki kişiler, daha önce pulmoner sorunun varlığı, pulmoner ışınlamanın yapılmış olması gibi koşulların bulunduğu hastalar yüksek risk taşır.

KARDİYAK TOKSİSİTE

Doksorubisin, daunorubisin, epirubisin gibi antrasiklinlerin dozu sınırlayan toksisitesi kümülatif kardiyomyopatiidir. Akut kardiyak toksisite genellikle seyrek görülen, dozdan bağımsız, aritmilerle giden ve hafif derecede olan bir kliniğe sahiptir. İlaça bağlı gelişen kardiyak toksisitede önemli olan, kümülatif (550 mg/ m^2 total dozunun üzerinde) gecikmiş toksisite tipidir. Bunun sonunda, uygulamadan uzun süre sonra ortaya çıkabilen konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Bu yan etki doksorubisin ve doksorubisinol adlı metabolitin değişik mekanizmalar sonucunda, demir varlığında serbest radikallerin miyokard dokusunda oksidasyonu indüklemesi ile ortaya çıkar. Özel histolojik bulgular gözlenir. Klinik bulguların 400 mg/ m^2 total dozunun altında seyrek olarak görülmesine karşın, bu dozda subklinik kardiyak hasar sıktır. Miyokard hasarı klinik uygulamada rutin şekilde, ekokardiyografik yöntemle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ölçülmesi yoluyla periyodik olarak izlenir. Özellikle, 70 yaşın üzerinde hastalar, başka kardiyak toksisitesi olan ilaçlar kullanan ya da kardiyak morbiditesi olan ile mediasten ya da kalp bölgesine radyoterapi uygulanmış hastalar yüksek risklidir. Ayrıca, yüksek dozda uygulanan siklofosamid de kardiyak toksisiteye neden olabilir.

NEFROTOKSİSİTE

Sisplatin için dozu sınırlayan yan etki nefrotoksisitedir. Ayrıca ifosfamid, mitomisin C ve yüksek doz metotreksat da nefrotoksik ajanlar arasındadır. Sisplatin renal glomerüler filtrasyon hızında kalıcı bozulmaya yol açabilir ancak, renal tübüler fonksiyonlar genellikle düzelir. Nefrotoksisitenin derecesi ilacın uygulanma şekil ile yakın olarak ilişkilidir ayrıca, diğer nefrotoksik ilaçların kullanımı da bu konuda etkilidir. Sisplatine bağlı renal hasarda, ciddi elektrolit kaybı ile giden tübüler disfonksiyonun önemi de düşünülmektedir. İlaça bağlı hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, bazan hiponatremi tanımlanmıştır. Ayrıca, seyrek olarak hiperürisemi ve uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu görülebilir. Kümülatif ya da gecikmiş nefrotoksisite genellikle önemli bir klinik sorun oluşturmaz. Nefrotoksisiteden korunmak için, sisplatin uygulaması intravenöz yolla 2-120 saatlik infüzyon şeklinde (en kısa infüzyon süresi 30 dakika) yapılmalıdır. Sisplatin izotonik NaCl solüsyonları içinde uygulanmalı ve %5 dekstroz solüsyonu (klor içermediği için) ile alüminyum iğne ya da infüzyon setleri kullanılmamalıdır. İlacın uygulanması sırasında dozla ilişkili olacak şekilde, en az 2 litre izotonik NaCl solüsyonu ve gerekirse 20- 40 mg furosemid, 12.5-25 g mannitol gibi diüretikler kullanılmalıdır. Ayrıca, intravenöz yolla 10-20 mEq potasyum klorür ve serum magnezyum düzeyine göre magnezyum replasmanı yapılmalıdır. Bu önlemler, zorunlu diürez sağlayarak ve elektrolit dengesini koruyarak nefrotoksisiteden sakınmaya yöneliktir. Farmakokinetik çalışmalar, sisplatinin i.v. bolus, 3 saatlik ya da 24 saatlik i.v. infüzyonları arasında etkinlik yönünden fark olmadığını göstermiştir. Sisplatin uygulaması planlanan hastada tedavi öncesi böbrek fonksiyonlarına yönelik değerlendirme yapılmalıdır; kreatinin klerensi 50 ml/dakika nın altında olan hastalarda ilaç kontrendikedir. Kronik diyaliz hastasında uygulama için sakınca yoktur ancak, ilaç diyalizata geçmez.

HEMORAJİK SİSTİT

İfosfamid ve yüksek doz siklofosfamid için dozu sınırlayan yan etki hemorajik sistittir. İlacın aktif metaboliti olan akrolein, üriner epitelde spesifik toksisite oluşturur. Hemorajik sistiti önlemek için her zaman ilaçla birlikte mesna (sodyum-2-merkaptotanesülfonat) ve parenteral sıvı tedavisi uygulanmalıdır.

NÖROTOKSİSİTE

Kanser ilaçlarına bağlı nörotoksisite üç şekilde gözlenebilir.

1- Periferik nöropati: En sık görülen nörotoksisitedir. Vinkalar, sisplatin, taksanlar, prokarbazin ve etoposid bu yan etkinin sık görülebildiği ajanlardandır. Vinkristin için dozu sınırlayan toksisite nöropatidir. Bu yan etki, genellikle sensori-motor ve otonomik nöropati şeklinde görülür. Hastalarda ilk ve en sık görülen belirti el ve ayak uçlarında olan, simetrik parestezi, daha sonra halsizlik, kas ağrısı ve duyu kaybıdır. İlk motor bulgu Aşil tendon refleksi kaybıdır. Bunu düşük ayak şeklinde motor disfonksiyon izler; eğer ilaca devam edilirse, seyrek olarak kuadripareziye dek gidebilen motor kayıplar oluşabilir. Otonomik nöropati ise sıklıkla kabızlık, seyrek olarak ileus ve mesane atonisi şeklinde görülebilir. Hastalarda nöropati bulguları yakından izlenmelidir ve vinkristin düşük ayak ortaya çıktığında kesilmelidir. Barsak fonksiyonların düzenlemek için gaita yumuşatıcılar ve bazan ilaca bağlı ileusta metoklopramid kullanılabilir.

2- Santral nöropati : Akut ensefalit şeklinde izlenen bu yan etki, ifosfamid, L-Asparaginaz, yüksek doz metotreksat ve 5-fluorourasil uygulamalarında görülebilir. İfosfamid metaboliti olan klorasetaldehit yoluyla, santral sinir sistemi üzerinde toksisite oluşturabilir. Değişik derecelerde olan bu nörotoksisite konfüzyon, hallüsinasyonlar, konvülsiyon, koma ve çok seyrek ölüm şeklinde görülebilir. Bu toksisiteyi sisplatin ve sedatif kullanımı artırabilir. Ensefalopati geliştiğinde ilacı kesmenin yanında, antidotu olan metilen mavisini i.v.yolla uygulamak yararlıdır; ayrıca ifosfamidi % 5dekstroz solüsyonları içinde infüze etmenin koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir.

3- İntratekal ilaç uygulamalarında görülen nörotoksisite: İntratekal metotreksat ve sitozin arabinozid uygulamalarında görülen nörolojik yan etkiler akut, subakut ve gecikmiş nörotoksisite şeklinde tanımlanabilir. Araknoidit, miyelopati ya da kronik ensefalopati klinikleri gözlenebilir.

HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI

Taksanlar için hastaların yaklaşık %40'ında ciltte flaşing, hipotansiyon, bronkospazm ve bradikardi, ayrıca ürtiker, angioödem şeklinde görülen hipersensitivite reaksiyonları önemli bir yan etkidir. Bu reaksiyonların yaklaşık yarısı ilacın verilisinin ilk 3-5 dakikasında ortaya çıkar ve kullanılan çözücü Cremophor EL'ye bağlıdır. Anafilaksi gibi ciddi allerjik reaksiyonlar sadece % 2 olguda gözlenir. Hastalarda paklitaksel ve dosetaksel uygulaması öncesinde premedikasyon yapılmasının, allerjik reaksiyonları büyük ölçüde önlediği gösterilmiştir. Premedikasyonda glukokortikoid ve antihistaminikler kullanılır. Allerjik reaksiyonları önlemek için yapılan premedikasyonun planı şöyledir: Uygulamadan 12 ve 6 saat oral ya da i.v. 10-20 mg deksametazon (ya da eş değeri) ile ilaçla birlikte (30-60 dakika içinde) 50 mg i.v. difenhidramin+ 50 mg i.v. ranitidin+ 10-20 mg i.v. deksametazon.

GONADAL DİSFONKSİYON

Alkilleyiciler başta olmak üzere pek çok kanser ilacının kullanımında gonadal disfonksiyon görülür. Bu yan etki erkek hastalarda empotans ve ereksiyon bozuklukları, libido kaybı, jinekomasti; kadınlarda oligo-amenore ve menopozal sendrom şeklinde görülebilir. Her iki cinste infertilite gelişebilir ancak, gençlerde gonadal fonksiyonların geri dönme olasılığı yüksektir. Ayrıca, gebeliğin ilk üç ayında kanser ilaçlarının uygulanması intrauterin ölümler ve doğmalık anomalilere yol açar.

GEÇ YAN ETKİLER

Kemoterapi sonrasında şifa ve uzun süreli sağkalımın sağlandığı hastalarda tedavinin geç toksisitesi gözlenebilir. Bunların başında ikincil maliy niteler gelmektedir. Alkilleyiciler, prokarbazin, antrasiklinler ve etoposid başta olmak üzere pek çok antineoplastik ajan, akut miyelositer lösemi (latent periyod 3 yıldan az), non-Hodgkin lenfoma (latent periyod 4-5 yıl) ve solid tümörler (latent periyod 10 yıldan uzun) gibi ikincil maliy nitelere yol açabilir. Diğer geç toksisiteler arasında kardiyak ve pulmoner sorunlar, entelektüel işlevlerde bozukluklar ve infertilite yer alır.

IV--KOMBİNE KEMOTERAPİ İLKELERİ

Klinik uygulamada yeri olan pek çok tedavi protokolü kombine kemoterapi olarak adlandırılan, birden fazla antineoplastik ajanın birlikte kullanılmasından oluşur. Maliy nite tedavisinde tek başına etkili olduğu bilinen ilaçlar bir araya getirilir. Bu yaklaşımda şunlar amaçlanır:

- 1- Terapötik etkinliği arttırmak:** Tek ajanın dozunu arttırmak etkinliği artırırken, aynı zamanda ilacın dozu sınırlayan yan etkileri nedeniyle ciddi sorunlar yaratabilir. Oysa etkili ve doz sınırlayıcı toksisiteleri farklı olan ilaçlar birlikte uygulanırsa, bu sakınca kalkar ve terapötik etkinlik artar.
- 2- İlaç direncini yenmek:** Farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların birlikte kullanımı, sitokinetik ve biyokimyasal ilaç direncini azaltma olanağını sağlar.
- 3- Biyokimyasal modülasyon sağlamak:** Antineoplastik bir ajanın terapötik etkinliğini, antitümöral olmayan kimyasal maddeler kullanarak arttırmak biyokimyasal modülasyon şeklinde tanımlanır. Buna en iyi örnek, 5-fluorourasil ile folinik asit (lekovorin) arasındaki etkileşimdir. Ayrıca, interferon ile levamizol de 5-fluorourasil için uygun biyomodülatörler arasındadır.
- 4- Yan etkileri azaltmak (kurtarma-rescue):** Bu yaklaşımda kombinasyonu oluşturan ilaçlardan biri, diğerinin normal dokularda çok tehlikeli olan yan etkisini önlemek amacıyla kullanılan ve antitümör etkisi olmayan bir ajandır. Bu uygulama için, yüksek doz metotreksat tedavisi ile folinik asit kurtarma rejimi iyi bir örnektir.

Kombine kemoterapi uygulamalarında başarı için, ilaçların optimal doz ya da doz yoğunluğunda ($\text{mg}/\text{m}^2 \times \text{hafta}$) ve optimal yolla kullanılması zorunludur.

V- KEMOTERAPİ UYGULAMA KOŞULLARI

Antineoplastik kemoterapi, kanser gibi ciddi komplikasyon ve sorunlar taşıyan bir hastalıkta uygulanan, pahalı ve çok toksik ilaçları içeren bir tedavidir. Tedaviye başlamadan önce bazı koşulların sağlanması tıbbi, etik ve yasal sorunların ortaya çıkmaması için gereklidir. Bu zorunlu koşullar aşağıda tanımlanmıştır:

- 1- İlk koşul, **histolojik olarak maliynite tanısının bulunması** zorunluluğudur.
- 2- Tanı sonrası ikinci aşamada **hasta ve tümörle ilişkili prognostik değerlendirilmenin yapılması** gereklidir. Tümöre ilişkin faktörler arasında klinik evre ve greyd başta olmak üzere klinik, patolojik ve bazan moleküler düzeyde, prognostik bilgi veren incelemeler bulunur. Hastaya ilişkin faktörler ise hastanın yaşı, kanser dışı morbiditelerin varlığı ve hastanın performans durumudur. Hastanın performans durumunun belirlenmesi, tedavi planının yapılması kadar, tedavinin yanıtı ve toksisitesinin izlenmesinde bilgi veren bir prognostik değerlendirilmez. Performans durumunun değerlendirilmesi hakkındaki sınıflandırma Tablo 3’de özetlenmiştir.
- 3- Kullanılacak **antineoplastik ajanlar hakkında yeterli farmakolojik bilgiye sahip olunmalıdır**. İlacın tümör üzerindeki etkinliği, farmakokinetik özellikleri, diğer ilaçlarla etkileşimi ve yan etkileri ile tedavisi planlanan kanserli hastaya bu yönlerden uygunluğu değerlendirilmelidir.
- 4- **Tedaviden beklenen yarar ve tedavi amacı gerçekçi olarak belirlenmelidir**. Kemoterapi ile akut lösemiler, Hodgkin hastalığı, agresif non-Hodgkin lenfoma ve germ hücre tümörleri gibi bazı maliynitelerde şifa sağlanması olasılığı çok yüksektir. Bu durumlarda küratif amaç söz konusudur. Kemoterapinin şifa sağlayamadığı ancak, yaşamı uzatıcı etkisinin olduğu maliyniteler arasında küçük hücreli akciğer kanseri, ekstrapnömal germ hücre tümörleri ve bazı çocukluk çağı tümörleri sayılabilir. Kanser kemoterapisinin en sık kullanım amacı ise, palyatiftir. Bu uygulama türünde yaşamı uzatıcı etki minimaldir, tek amaç maliyniteye ilişkin belirtileri gidererek hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu grupta başta küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere, pek çok metastatik ya da nüks kanser yer alır. Kemoterapiye dirençli kabul edilen maliyniteler arasında ise, nüks ya da metastatik serviks, pankreas, karaciğer, tiroid, böbrek ve beyin tümörleri sayılabilir. Ayrıca, multimodal yaklaşımlar içinde adjuvan sistemik tedavi de önemlidir. Küratif lokal tedavi (sıklıkla cerrahi tedavi) sonrasında yüksek riskli olduğu bilinen hasta grubunda, mikroskobik düzeydeki kanser hücrelerini hedefleyen tedavi yaklaşımı adjuvan tedavi olarak tanımlanır. Sistemik adjuvan tedavinin günlük rutin uygulamada kullanılabilmesi için, bu tedavi ile nüks oranlarının azaltıldığı ve nüksüz sağkalımın uzatıldığı kanıtlanmalıdır. Günümüzde meme, kolorektal, nazofarinks ve over kanserleri ile osteosarkomda adjuvan sistemik tedavinin başarısı gösterilmiştir.
- 5- Adjuvan tedavi amaçlı uygulama dışındakilerin tümü için, **tümörün kemoterapiye yanıtının değerlendirilebilir olması ve düzenli olarak yanıtın ölçülmesi gereklidir**. Bunun için tedavi öncesi tümörün ölçülmesi zorunludur. Tümörün ölçülme şekilleri koşullara göre değişebilir. Bazı lezyonlar fizik muayene ile değerlendirilebilir. Kimi durumlarda tümörle ilişkili bazı biyokimyasal değerler (karaciğer

metastazında GGT- gama glutamil transpeptidaz ve alkalen fosfataz değerleri yükselir) ve tümör belirleyiciler, yanıtın değerlendirilmesinde yol gösterebilir. Ayrıca, değişik görüntüleme yöntemleri de önemli takip ölçütleridir. Tablo 4’de tümörün kemoterapiye yanıtının değerlendirilmesine ilişkin yanıt ölçütleri özetlenmiştir.

6- Kanser kemoterapisinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için, olası yan etkiler ve maliyite ile ilişkili komplikasyonlara karşı yeterli destekleyici tedavi olanaklarının bulunması gereklidir. Bunun ilk koşulu, uygulama öncesinde hastanın ve hasta yakınlarının kemoterapi yan etkileri ile doktora başvurmayı gerektiren durumlar hakkında bilgilendirilmesi zorunluluğudur. Ayrıca, hastanın kültürel, sosyal ve ekonomik koşulları da iyi bilinmelidir. Yeterli müdahalenin yapılabileceği bir tıp merkezinden uzak yaşayan ve tedaviye uyumu bozuk hastalarda, sadece palyatif amaçlı toksik tedaviler planlanırken, ortaya çıkabilecek tıbbi ve etik sorunlar iyi düşünülmelidir.

KANSERDE HORMONAL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Bazı kanser türlerinde hormonal faktörlerle yakın etyolojik ilişki tanımlanmaktadır. Halen mekanizması tartışmalı olsa da, meme, endometrium ve prostat kanserlerinde endojen ve eksojen hormonlar, karsinogenezde inisiasyon ve promosyon aşamalarında etkili olmaktadır. Meme kanseri hücre kültürlerinde östrojenin reseptörlere bağlanarak farklı hücre büyüme faktörlerinin sentezine yol açtığı gösterilmiştir. Meme ve endometrium kanserinde hastaların hormonal tedavi yaklaşımlarına duyarlı olup olmadığı, tümör dokusunda immünohistokimyasal yöntemlerle saptanan östrojen ya da progesteron reseptörlerinin (ER, PR) varlığı ile anlaşılır. Ancak, prostat kanseri için reseptör varlığı prediktör değildir ve uygulanmaz. Hormonal tedavi yaklaşımında temel ilke, hormonu bağlayan reseptörlerin bloke edilmesi ya da endojen hormon sentezinin inhibisyonu şeklindedir. Bu şekilde kanserde hormon bağımlı progresyon engellenerek tedavi sağlanır.

Gonadal hormon sentezinin ablasyonla ortadan kaldırılması tarihsel önem taşıyan ilk hormonal tedavi yaklaşımlarıdır. Bu amaçla meme kanserli hastalarda oofektomi, hipofizektomi ve adrenaektomi, overe radyoterapi ile erkeklerde orşiektomi girişimleri uygulanmıştır. Günümüzde bu yaklaşımların yerini farmakolojik tedavi almıştır. Başlıca tedaviler aşağıda sıralanmıştır.

LHRH (LUTEİNİZİNG HORMON RELEASİNG HORMON)- GnRH (GONADOTROPİN RELEASİNG HORMON) ANALOGLARI

Premenopozal meme kanserli hastalarla ileri evre prostat kanseri tedavisinde kullanılır. Goserelin ve leuproolid sentetik LHRH analogu olan ilaçlardır.

Etki mekanizması: Doğal LHRH hipotalamustan sentezlenen ve ön hipofizden LH ve FSH salınımını uyaran bir decapeptittir. Farmakolojik düzeyde LHRH, önce LH ve FSH ve bunlara bağlı olarak over ve testisten seks hormonları sentezini artırır. Bu 2-4 hafta sürebilir ve ardından reseptör down regülasyonu gelişir ve gonadlardan hormon sentezi inhibe olur. İlaç uygulandığı süre içinde hastalarda geçici medikal kastrasyon ortaya çıkar. İlaç kesilince seks hormonu sentezi normale döner. Uygulamanın ilk 2-4 haftasında metastatik

hastalarda klinik bulgularda artış gözlelenebilir, bu duruma” flare etki” denmektedir. Polipepid yapısından ötürü oral yolla etkisizdir, cilt altı yolla uygulanır.

Yan etkileri: Her iki cinste de en sık ateş basması ve libido kaybı görülür. Kadınlarda amenore, erkeklerde empotans, jinekomasti ve testiküler atrofi ortaya çıkar. Kardiyak yan etkileri önemlidir, iskemi, aritmiler ve hipertansiyon görülebilir. Bunların yanında osteoporoz, hiperlipidemi de görülebilir.

ANTIÖSTROJENLER- TAMOKSİFEN

Antiöstrojenler içinde en yaygın kullanılan ajan tamoksifendir. Menopozal durumdan bağımsız olarak meme ve endometrium kanserinde etkilidir. Fulvestrant da tamoksifene dirençli hastalarda etkinliği olan saf antiöstrojen ilaçtır.

Etki mekanizması: Östrojen reseptörü blokajı yanında, menopozal duruma göre farklı östrojenik ve nonendokrin etkileri vardır. Oral yolla etkilidir. Karaciğerde aktif metabolitlerine dönüşür ve pek çok ilaçla farmakokinetik etkileşimi tanımlanmıştır.

Yan etkileri: En sık olarak ateş basması, bulantı-kusma görülebilir. Postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler sistem ve kemik yoğunluğu üzerinde olumlu etkisi vardır. Vaginal kanama, endometrium kanseri riskinde artış postmenopozal hastalarda ortaya çıkabilir. Jinekolojik yan etkileri nedeniyle hastaların düzenli olarak pelvik muayene ve ultrasonografi ile endometrium kalınlığı ölçülerek yıllık izlemi gereklidir. Seyrek olarak lökopeni, venöz tromboz, GİS yan etkileri, göz toksisitesi görülebilir.

MEME KANSERİNDE AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Postmenopozal kadınlarda temel östrojen kaynağı over değildir. Adrenal bez, periferik yağ dokusunda androjenlerden aromataz enzimi aracılığı ile sentezlenen östrojen varlığı söz konusudur. Aminoglutetimid ilk aromataz inhibitörüdür ve potent değildir. Günümüzde yeni geliştirilmiş etkili ilaçlar vardır. Nonsteroidal yapıda olan anastrozol ve letrozol ile steroidal eksemestan başlıca kullanılanlardır. Temel olarak postmenopozal hastalarda etkilidir, ancak yeni çalışmalarda premenopozal hastalarda LHRH ile birlikte kullanımı bildirilmektedir.

Etki mekanizması: Östrojen yapımında katalizör olan aromatazı inhibe ederek etki gösterirler. Oral yolla uygulanırlar. Etkinlik ve yan etki profilleri benzerdir..

Yan etkileri: En sık olarak ateş basması, eklem ve kas ağrıları görülür. Osteopeni ve osteoporoz ile kardiyovasküler sistemde yan etkiler ortaya çıkabilir. Jinekolojik yan etkileri bulunmamaktadır. Seyrek olarak tromboz, hiperlipidemi ve hepatik disfonksiyon izlenebilir.

Bu ajanların dışında günümüzde az kullanılan progesteronlar da hormonal ajanlardandır.

ANTIANDROJENLER

İleri evre prostat kanseri tedavisinde kullanılan antiandrojen ajanlar nonsteroidal yapıda olan flutamiddir.

Etki mekanizması: Androjen yapımını etkilemez. Bu ilaçlar, hücre içine androjen girişini ve hedef dokulara bağlanmasını engeller. Tek başına ya da LHRH agonistleri ile birlikte kullanılabilir. Oral yolla etkilidir.

Yan etkileri: En sık olarak ateş basması, libido kaybı, empotans, jinekomasti ve daha seyrek olarak diyare ve hepatik disfonksiyon görülebilir.

ÖNERİLEN KAYNAKLAR:

Basılı Kaynaklar:

1. Tıbbi Onkoloji. Editör: Prof. Dr. Fikri İçli. ANTIP Yayınları.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th. Edition
3. Goldman-Cecil Medicine 25th Edition

Elektronik Kaynaklar:

- 1.
- 2.

Diğer Kaynaklar:

Dersle ilgili kısa sınav soruları ve/veya doğru-yanlış soruları

1- Sitotoksiklerin en sık görülen ortak doz sınırlayıcı yan etkisi..... dır.

2- Kümülatif organ toksisitesi ile ilaç eşleştirmesi:

Miyokard-

Akciğer-

3-	Nefrotoksik ilaçlar.....
4-	Hemorajik sistit yapan ilaçlar.....
5-	Sitotoksiklerle ortaya çıkan yan etkilerden profilaksinin mümkün olmadıkları üç yan etki şunlardır:
6-	
7-	İlaca bağlı bulantı-kusma profilaksisinde kullanılan ilaçlar.....dır.
8-	
9-	Hormonal tedavi yaklaşımlarına duyarlı maliy niteler..... ve...dır.
Tümörde hormon reseptörlerini bloke eden ilaçlar kadında..... erkektedır.	

Kanserde ağrı ve destek tedaviler

DERS NOTU

GİRİŞ

Kanser tedavisindeki gelişmeler günümüzde bu hastalıktan şifa bulma olasılığını artırırken, pek çok hastanın da yaşam süresini uzatmayı başarmıştır. Şifa sağlamanın ya da yaşam süresini uzatmanın mümkün olmadığı hastalarda ise, tedavinin amacı sadece palyasyon olmaktadır. Tedavi yaklaşımlarında bu amaçların yanında, hastaların tümünde yaşam kalitesi ve destek tedavileri önemli bir yer tutmaktadır. Kanser ve tedavileri ile ilişkili olarak ortaya çıkan sorunlar, hastaların yaşam kalitelerini bozmaktadır. Destek tedavileri ile semptomların kontrolü ve kanserli hastaların kaliteli bir yaşam sürmeleri amaçlanır. Hastaların biyopsikososyal bir varlık olarak, sosyal çevreleri ve ailesi ile birlikte bütüncül değerlendirilmesi ilkesine dayanmaktadır. Destek tedavi yaklaşımları sadece tıbbi tedavi olanağı kalmamış hastalara değil, tüm kanserlilere ve tanıdan terminal döneme kadar geçen süre içinde uygulanmalıdır.

Kanserde destek tedavileri tıbbi ve psikososyal sorunların çeşitliliği göz önüne alınırsa, pek çok yaklaşımı içerir ve ekip çalışmasını gerektirir. Bu bölümde sadece destek tedavisinde temel nitelikte olan ve önem taşıyan konular işlenecektir. Bunlar ağrı tedavisi, beslenme desteği ve cinsel danışmanlık konuları olacaktır.

Destek tedavilerinin yeterince verilebilmesi için öncelikle hasta iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Ancak bu şekilde, hastaya en uygun tedavi planı yapılabilir.

KANSER AĞRISINA YAKLAŞIM

Kanserde kronik ağrı sorunu çok sık karşılaşılan, yaşam kalitesini ciddi olarak bozan ve depresyon, anksiyete gibi psikolojik sorunların eşlik ettiği bir tablodur. Günümüzde ağrı tedavisindeki gelişmelere karşın, kanserli hastaların ağrıları yeterince kontrol altına alınamamaktadır. Terminal dönemki kanser hastalarının %25-50'si ağrılı olarak ölmektedir. Bu durumun başlıca nedenleri, hastaların ağrı tedavisi olanaklarını bilmemesi, subjektif olan ağrı sorununun hekim tarafından yeterince değerlendirilememesi ile hasta ve bazen hekimlerdeki bağımlılık ve yan etkiler yönünden opiyatlara karşı duyulan korkudur.

Ağrı prevalansı, patofizyolojisi ve etyolojisi

Ağrı tüm kanserli hastalarda %60 oranında, çok sık karşılaşılan bir sorundur. İleri evredeki hastalarinsa tamamına yakınında (%90) görülmektedir. Kanser ağrısı fiziksel ve ruhsal boyutları olan, karmaşık bir durumdur.

Ağrı fizyopatolojisinde çeşitli nörotransmitterler (serotonin, prostaglandinler, subtans P) ve nöromodülatörler (endorfin, enkefalin, bradikinin, histamin) tanımlanmıştır. Kanserde ağrı akut ve kronik ağrı olmak üzere iki şekilde karşımıza çıkmaktadır. Asıl önemli sorun kronik ağrıdır. Kronik kanser ağrısı, 3 aydan uzun süren ve organizma için bir alarm işareti olmaktan çok, patolojik ağrı yollarının ve ruhsal sorunların ortaya çıktığı bir süreçtir.

Kanser ağrısının nedeni her zaman tam olarak belirlenemeyebilir. Tablo 1'de kanserde ağrı nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Kanserde ağrı nedenleri.

Ağrının değerlendirilmesi

Hekim önce hastanın ağrısına inanmalıdır. Ağrı sorunu olan hastadan alınacak anamnezde ağrının nitelikleri, kanser ve tedavisine ilişkin bilgiler ile hastanın psikososyal durumu çok iyi şekilde değerlendirilmelidir. Ardından ayrıntılı fizik muayene, gerektiğinde kan testleri ve görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır. Hastada öncelikle ağrının nedeni belirlenmelidir, böylece hem hasta için uygun tedavi yaklaşımı planlanabilir, hem de olası ciddi komplikasyonlar (patolojik kırıklar, spinal kord basısı gibi) için önlemler alınabilir.

Ağrının niteliklerinin sorgulanmasında değerlendirilmesi gereken sorular şunlardır:

- 1- Ağrının yeri ve yayılımı
- 2- Şiddeti, süresi
- 3- Ağrının tipi
- 4- Ağrıyı artıran ve azaltan durumlar

- 5- Ağrıya eşlik eden diğer belirtiler
- 6- Ağrının günlük etkinlikler ve uyku üzerindeki etkisi
- 7- Hastanın daha önce kullandığı analjezikler ve dozları, bunlardan gördüğü yarar.

Ağrıyı ölçme yöntemleri

Ağrı subjektif bir sorundur ancak, bazı yöntemlerle ölçülebilir. Bu yöntemler, ağrı hakkında bilgi edinmek ve ağrı tedavilerinin başarısını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bunların arasında en sık kullanılanı, basit ve pratik olması nedeniyle görsel analog skaladır (VAS). Güvenilir ve objektif sonuçlar için, tüm ölçümlerde bilgiler mutlaka hasta tarafından doldurulmalıdır. Aşağıda ağrıyı ölçme yöntemleri sıralanmıştır:

- 1- Ağrı skalaları
Semantik (ağrının derecesi sorgulanır)
Görsel analog skala-VAS (ağrının derecesi üzerinde sayılar olan bir cetvele işaretlenir)
Sayısal analog skala (ağrı derecesi giderek artan sayılar şeklinde ifade edilir)
- 2- Beden haritaları: Daha çok çocuklarda ağrının yerini, şiddetini ve süresini belirlemek için renkli beden şekilleri kullanılır.
- 3- Ağrı sorgu formları: Ağrının şiddeti ve değişiklikleri ayrıntılı olarak anket şeklinde sorgulanır.

Ağrı tedavisinin prensipleri

Kronik kanser ağrısı olan bir hasta öncelikle, iyi değerlendirilmeli ve ağrının etyolojisi belirlenmelidir. Ardından, hem nedene yönelik mümkün olan tedaviye, hem de uygun ağrı tedavisine aynı anda başlanmalıdır. Algolojide tanımlanan yeni bir yaklaşım da, ağrı prevensiyonudur; burada temel prensip ağrı oluşmadan ve kronik ağrıya bağlı patolojik süreçler (ağrı belleği gibi) gelişmeden önlem almaktır. Ağrı tedavisinde amaçlar şunlardır:

- 1- Ağrıyı en kısa sürede geçirmek
- 2- Günlük yaşamı ağrıdan tamamen arındırmak
- 3- Kullanılan ağrı tedavisine bağlı yan etkileri en aza indirmek
- 4- Hastada normal günlük yaşamı ve uykuları sağlamaktır.

Ağrının farmakolojik tedavisi

Kanserli hastalarda ağrı farmakolojik tedavi ile önemli ölçüde kontrol edilebilmektedir. Hastaların yaklaşık %10'dan azı analjeziklere dirençli bulunmakta ve bu hastalarda non-farmakolojik yöntemler uygulanmaktadır. Analjezikler 3 grupta sınıflandırılır:

1- Opiyat olmayan analjezikler

asetaminofen

nonsteroidal anti-inflamatuarlar

2- Opiyatlar

zayıf opiyatlar

güçlü opiyatlar

3- Adjuvan (yardımcı) ilaçlar.

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği basamak tedavisi farmakolojik tedavinin temelini oluşturur. Buna göre, ilk basamakta asetaminofen ya da nonsteroidal anti-inflamatuarlar yer alır. Hastada bu tedavi ile ağrı kontrolü sağlanamazsa, zayıf opiyatların bu ajanlara eklendiği ikinci basamağa geçilir. Dirençli hastalarda seçilen üçüncü basamakta ise, güçlü opiyatlar bulunur. Tüm basamaklarda adjuvan ilaçların yeri vardır. Bazı koşullarda basamak tedavisine uyulmaksızın güçlü opiyatlara geçilebilir. Opiyat olmayan analjeziklerin, opiyatların ve adjuvan ilaçların kombinasyonu ile kanser ağrısının kontrolü hastaların büyük bir çoğunluğunda sağlanabilmektedir.

Opiyat olmayan analjezikler: İlk basamakta yer alan bu ilaçlar, daha çok hafif ve orta şiddetteki ağrılarda ilk seçilecek yaklaşımdır. Kronik kanser ağrısında genellikle oral yolla uygulama seçilir. Bu grupta asetaminofen ve nonsteroidal anti-inflamatuarlar yer alır. Ayrıca, günümüzde ağrı ve romatizmal hastalıkların tedavisine yeni giren siklooksijenaz inhibitörlerinin kanser ağrısındaki etkinliği ve güvenilirliği araştırılmaktadır. Tablo 2'de bu ilaçların adları, dozları ve yan etkileri sıralanmıştır.

Tablo 2. Opiyat olmayan analjezikler.

Opiyatlar: Tarihi 5000 yıl öncesine dek uzanan opiyatlar, zayıf ve güçlü opiyatlar olarak ikiye ayrılır. Kısa, orta ve uzun etkili olan, farklı opiyat reseptörleri üzerinde değişik afinitelere sahip bulunan, tam ya da parsiyel agonist etkide opiyat ilaçlar vardır. Çok sayıda farklı opiyat türevi ilaç kanser ağrısında başarı ile kullanılmaktadır. Uygulama yolu olarak, kronik ağrıda oral ve transdermal yol yeğlenir. Bazı durumlarda hasta kontrollü analjezi yaklaşımlarında intravenöz, subkütan ya da spinal yol (sürekli infüzyon, bolus ya da aralıklı uygulama) seçilir. İntramüsküler yol, emilim sorunları nedeniyle kronik ağrıda önerilmez. Ülkemizde yazık ki, opiyat ajanların çeşitleri çok azdır. Bu ilaçlar uyuşturucular arasında olduğu için, ülkemizde tramadol yeşil, diğerleri ise kırmızı reçeteye yazılmak zorundadır. Kırmızı reçete için, her reçeteye yazılabilecek maksimum ilaç dozları yasa ile belirlenmiştir.

Meperidin kısa etkili olması ve santral sinir sistemi ve böbrek üzerinde ciddi yan etkileri olması nedeniyle, kronik kanser ağrısında kullanılmaması gereken bir opiyattır. Tablo 3’de ülkemizde bulunan opiyat analjeziklerin adları, morfine göre etki potansiyelleri, bir reçeteye yazılabilecek maksimum doz ve yan etkileri özetlenmiştir.

Tablo 3. Opiyat analjezikler.

Opiyatların yan etkilerine ve bağımlılık oluşturmalarına karşı duyulan yersiz korku, ağrı tedavisinde ciddi bir sorundur. Yan etkilerin önemli bir kısmı, genellikle antiemetikler ya da laksatiflerin eklenmesi gibi basit önlemlerle giderilebilir. Sedasyon gibi yan etkilere de zamanla tolerans geliştiği için genellikle sorun oluşturmayabilir. Ancak, yüksek doz ve intravenöz uygulamada bazı yüksek riskli hastalarda (pulmoner ve renal disfonksiyonlu yaşlılar gibi) solunum depresyonu ve koma görülebilir. Ayrıca, hekimler arasında bazen bağımlılık ile tolerans durumu birbirine karıştırılmaktadır. Tolerans durumu, bağımlılık olarak yanlış değerlendirilmektedir. Opiyatlarda görülen tolerans, birkaç hafta içinde gelişen ve hastanın aynı analjezik etki için daha yüksek doz ilaca gereksinim duyması durumudur. Bu ilaçlar için fizyolojik olan tolerans gelişiminde, kanserin ilerlemesine bağlı gereksinim artışı da katkıda bulunur. Bu hastalarda mutlaka aşamalı olarak ağrıyı giderecek şekilde doz artırılmalıdır. Bağımlılık ve opiyatların kötüye kullanımı, ağrılı kanser hastalarında son derece seyrek görülen bir sorundur.

Adjuvan (yardımcı) ilaçlar: Kanser ağrısının tüm basamaklarında hastanın özelliklerine göre seçilen, ağrının kontrolünde analjeziklere katkı sağlayan ilaçlardır. Aslında analjezik olmayan bu ilaçlar heterojen bir gruptur ve hastalarda değişik endikasyonlarda kullanılır. Adjuvan ilaçlar arasında, antidepresanlar, glukokortikoidler ve antikonvülzanlar yer alır. Tablo 4.’de adjuvan ilaçların grupları ve kanser ağrısında kullanım endikasyonları sıralanmıştır.

Tablo 4. Adjuvan (yardımcı) ilaçlar.

Ağrının anesteziik yöntemlerle tedavisi

Ağrılı kanserli hastaların içinde yaklaşık %10-20 kadarında farmakolojik tedavi yetersiz kalmaktadır. Anesteziik yöntemler, bu hastalar arasında özellikle iyi lokalizedilebilen ağrısı olanlar için önerilmektedir. Kanser ağrısının tedavisinde kullanılan anesteziik yaklaşımlar aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Lokal anesteziik kullanımı (intravenöz, subkütan ya da transdermal yolla)
- 2- Sinir blokajları (periferik, epidural, intratekal)

- 3- Otonomik sinir blokajları (Stellate gangliyon, lomber sempatikler, Celiak pleksus)
- 4- Lokal anesteziğin opiyatlarla birlikte epidural ya da intratekal uygulanması
- 5- Lokal anesteziğin opiyatlarla birlikte intraventricüler infüzyonu.

Ağrının nörosirürjikal yöntemlerle tedavisi

Bu yaklaşımlar antitümör ve antinosiseptif olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Kanser ağrısının tedavisinde uygulanan nörosirürjikal yöntemler aşağıda özetlenmiştir:

1- Antitümöral yaklaşımlar (spinal metastazlarda cerrahi, ağrı ve immobilizasyonun tedavisinde çok etkindir)

2- Antinosiseptif yaklaşımlar

Nöroablatif işlemler (rizotami, kordotomi, miyelotomi)

Nörostimulan işlemler (periferik sinir, spinal kord ya da talamusun uyarılması).

Tablo 1. Kanserde ağrı nedenleri.

Kanserde ağrı etyolojisi	Sıklık (%)
Tümöre bağlı nedenler kemik metastazları (kemik ağrıları) yumuşak doku ve sinir sistemi infiltrasyonu (nöropatik ağrı) organ metastazları (visseral ağrı)	70
Kanser tedavisi ile ilişkili ağrı cerrahi tedaviye veya invaziv tanısal girişimlere bağlı (akut ve kronik ağrı) radyoterapi sonrası ağrı (akut-mastalji, kronik-pleksopati, osteonekroz) kemoterapiye bağlı ağrı (nöropati, aseptik nekroz, peptik ülser)	20
Diğer nedenler	10

infeksiyon (sellülit, abse)	
intestinal obstrüksiyon, asit	
yatak yaraları	
paraneoplastik sendromlar	
postherpetik nevralji	

Tablo 2. Opiyat olmayan analjezikler.

İlacın adı	Günlük doz (mg)	Başlıca yan etkiler
Asetaminofen	4 x 500-1000	Gastrointestinal toksisite, hepatotoksisite, allerjik reaksiyonlar
Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar		
Aspirin (salisilatlar)	4-6 x 500-1000	Gastrik iritasyon ve ülser, kanama diyatezi
Propiyonik asit türevleri		Gastrik iritasyon, bulantı, ödem, baş dönmesi, hematüri, nefropati, nütropeni, allerjik reaksiyonlar, kulak çınlaması
İbuprofen	4-6 x 200-400	
Naproksen	2-3 x 250-550	
Asetik asit türevleri		
İndometazin	2-3 x 50-100	
Diklofenak	2-4 x 25-50	
Etodolak	3-4 x 200-400	
Oksikam	1 x 20	
Siklooksijenaz inhibitörleri		
Selekoksib	1 x 100-200	Baş dönmesi, allerjik reaksiyonlar, minimal gastrik yan etkiler

Tablo 3. Opiyat analjezikler.

İlacın adı	Günlük doz ve uygulama yolu (Bir reçeteye yazılabilecek maksimum doz)	Başlıca yan etkiler
Zayıf opioidler		Bulantı, kusma, konstipasyon, allerjik reaksiyonlar, kaşıntı, sedasyon, konfüzyon, hallüsinasyon, koma, konvülsiyon, hipotansiyon, tolerans
Kodein	Etkinliği morfinin yarısı, oral, (1000 mg)	
Tramadol	4-6 x 50-100 mg, oral, i.v.	
Oksikodon	4-6 x 10-20 mg oral	
Güçlü opioidler		
Morfin HCL	İntravenöz, intramüsküler, (300 mg)	
Morfin sülfat	2-3 kez oral (2700 mg)	
Fentanil	oral morfinin 30-60 katı etki, trans dermal (1.5 mg)	
Yavaş salımlı hidromorfon	Günde bir kez 8-32 mg, oral	

Tablo 4. Adjuvan (yardımcı) ilaçlar.

İlaçlar	Endikasyonlar	Başlıca yan etkiler
Antidepresanlar amitriptilin	Nöropatik ağrı, eşlik eden depresyonun varlığı	Ortostatik hipotansiyon, sedasyon, antikolinergik etki
Antikonvülzanlar	Nöropatik ağrı (hiperestetik)	Sedasyon, ataksi, bulantı, kusma, hepatotoksisite

Karbamazepin		
Pabapentin		
Pregabarin		
Lokal anestezipler	Tedaviye dirençli nörojenik ağrıda (subkütan yolla)	
lidokain		
Glukokortikoidler	Spinal kord, periferik sinir basıları, beyin metastazı (antiödem etki)	Gastrik iritasyon, ülser, hipertansiyon, öföri
deksametazon		
Bifosfonatlar	Kemik metastazları	Nefrotoksisite
Pamidronat		
Zolendronik asit		
İbandronat		

Ağrı tedavisinde etyolojiye yönelik yaklaşımlar

Ağrılı kanser hastasında eğer altta yatan neden kanserle ilişkili ve tedavi edilebilirse, radyoterapi ve kemoterapi yaklaşımları etkili yöntemlerdir. Kemik metastazının neden olduğu ağrılarda radyoterapi, hastaların önemli bir kısmında etkilidir. Ayrıca, medulla spinalis basıları, beyin metastazı ve sinirlere bası yapan nodüler lezyonlar için de radyoterapi yararlıdır. Kemoterapi ise, kemoterapiye duyarlı tümörlerde ağrı kontrolünde başarılıdır.

BESLENME DESTEĞİ

A. Malign kaşeksinin mekanizması fazla anlaşılmamıştır. Kanser kaşeksinin karakteristikleri, yağ ve iskelet kasından dengeli mobilizasyonun olmasıyla, bazal metabolizma hızının normal ya da artmış olmasıyla, karaciğerin metabolik aktivitesinin artmasıyla, artmış ya da normal glukoz dönüşümüyle ve protein yıkımıyla açlık kaşeksisinden (daha çok yağ mobilizasyonu tercih edilir, metabolizma hızı düşer, glukoz dönüşümü azalmıştır, protein yıkımı azalmıştır) farklıdır. Aşağıda sınırlı olmakla birlikte ilişkili faktörler sıralanmıştır:

1. Maligniteye bağlı kaşeksinde metabolik anomaliler

a. Karbonhidrat metabolizm: düşük kan glukoz düzeyleri, düşük glikojen depoları ve insülin duyarlılığında azalma; artmış glukoneogenesis, artmış Cori siklus aktivitesi, artmış glukoz dönüşümü ve serum laktat düzeylerinde artış.

b. Yağ metabolizması: lipoprotein lipaz aktivitesi azalır, yağ depoları azalır; lipoliz artar, serum trigliserid düzeyleri artar ve glukoz dönüşümü artar

c. Protein metabolizması: iskelet kas sentezi azalır; iskelet kas katabolizması ve protein dönüşümü artar; negatif nitrojen dengesi olur

d. Sitokin anomalileri olarak tümör nekrozis faktör, IL-1, IL-6, interferon gamma, lösemi inhibitör faktör ve diğerleridir.

2. Gıda alımında azalma

a. Anoreksi. Pek çok tümör anoreksi ile birlikte, tipik olarak gıdadan tikslenme olarak görülür. Yetersiz ağrı kontrolü, stomatit, kemoterapi, RT ve değişmiş tat hissi ve koku da iştah kaybına yol açar. Malnütrisyon ya da anoreksinin gastrointestinal nedenleri, tümöre ya da dış basıya bağlı (hepatomegali) gastrik rezervin azalması, tümör ya da tedavisine bağlı disfaji ve fistül oluşumunu içerir. Depresyon ve organ yetmezlikleri de diğer nedenlerdendir.

b. Mekanik obstrüksiyon intestinal yolun herhangi bir yerinde olabilir ve oral alımı imkansız kılabilir. İleri evreler, baş ve boyun tümörleri ve over kanseri sıklıkla yemeyi olanaksız kılar.

c. Bulantı ve kusma.

d. Tanısal yaklaşımlar da sıklıkla aç kalmayı gerektirir; eğer bu tetkikler etkili olarak yürütülmezse hastaların beslenmesinde bir başka sorun olabilir.

3. Artmış kayıplar

a. Biyokimyasal anomaliler.

b. Diyare. Ciddi diyare ya da malabsorbsiyon sendromları karsinoid sendrom, gastrinoma, medüller tiroid karsinomları, pankreas kanseri, ince bağırsakların lenfatik obstrüksiyonları, aşırı kalın bağırsak rezeksiyonu, bazı sitotoksik ajanlar ve radyasyon enteriti ile ilişkilidir.

c. Laktaz eksikliği protein açlığında sıktır ve bazı kemoterapilerden sonra süt ürünlerinin alımı uygun değildir.

4. Doğal süreç. Artmış vücut protein kaybı sonucunda anemi progresif olarak kötüleşir; hipoalbuminemi, hipotransferrinemi, hücrel immünitede bozulma, çalışma gücünde azalma, derin nefes alma yetisinde azalma ile pnömoni riskinde artış, öz bakımında yetersizlik ve sonunda kalkıp oturmada yetersiz ortaya çıkar.

B. Beslenme durumunun değerlendirilmesi. Sepsis riski ve ölüm hakkında prognostik bilgi sağlayan değişik ölçümlerin parametreleri aşağıdadır:

1. Ağırlık ve serum albümin düzeyleri. Gerçek protein-kalori malnütrisyonu, hastalık öncesindeki stabil ağırlığın %10'undan fazlasının kaybı ve anlamlı hipoalbumeni (< 3.0 g/dl)

ile karakterizedir. Albüminin serum yarı ömrü yaklaşık 3 haftadır ve albümin düzeylerindeki değişiklikler, beslenme durumunda bozulma ya da düzelmeyi doğrudan yansıtmaz.

2. Transferrin bir haftalık bir yarılanma ömrüne sahiptir ve beslenme durumundaki değişikliklerden albüminden daha hızlı etkilenir. Serum transferini, beslenme durumuyla ilişkili olmayan hidrasyon ve infeksiyon gibi faktörlerden albümine göre daha az etkilenir.

3. Cilt testleri. Alışılmış ağırlığın %10'undan fazlasının kaybı ile ortaya çıkan yetersiz beslenme anerji ve immün yanıtta depresyon ile sonuçlanır. Şunlardan iki ya da daha fazla cilt test antijeni pozitif intradermal reaksiyon verdiği zaman, beslenme durumu ve immünokompetens yeterli demektir: tüberkülin, kabakulak, Candida sp. ve streptokinaz-streptodornaz.

4. Beslenme gereksinimleri. Sağlıklı bireylerin günlük kalori gereksinmesi 2 000 ile 2 700 kaloridir (25 cal/kg), kalori kaynaklarının dağılımı şöyledir: %15 protein (1 g/kg vücut ağırlığı için), %50 karbonhidrat (3 g/kg) ve %35 yağ (1g/kg). Pozitif azot dengesine ve istenen ağırlığa ulaşmak için, kaşektik hastaların 2 700 ile 4 000 kalorilik hiperalimentasyon ile normallere önerilen günlük miktarın iki katı kadar aminoasit ve esansiyel nutrientlere gereksinmesi olacaktır. Bu kanserli hastaların gereksindikleri hiperalimentasyon için hesaplamalar (aşağıya bakınız).

C. Anoreksi ve kaşeksinin tedavisi

1. Anorektik ve kaşektik hastaların palyatif bakımı. Progresif kilo kaybı, progresif kanser sürecinin bir parçasıdır. Beslenme desteği eğer kanser kontrol edilemiyorsa, yaşamı uzatmaz. Pek çok hasta ve ailesi buna rağmen, alta yatan hastalık ne olursa olsun beslenme durumunun esas olduğuna inanmaktadır.

a. Hekim özellikle aktif kanser tedavisi yardımcı olmadığı zaman, diyet desteği yanında psikolojik palyasyonla da ilgilenmelidir. Kullanışlı teknikler olarak, hastayı bir diyet uzmanına refere etmek, yöresel diyet önerilerinde bulunmak, ek kalori desteğini kullanmak ile hasta ve ailesine yaptıkları ile ilgili olumlu duygusal geri bildirim verilmesi olarak tanımlanmıştır. Hekim sağlıksız diyet ve “sağlıklı gıda” olarak tanımlanan preparatların potansiyel toksik etkilerine karşı önerilerde bulunmalıdır.

b. Hekimin, ailesi ve arkadaşları tarafından iyi niyetle beslenmesi için zorlanan tükenmiş durumdaki terminal dönem hastasının isteklerini desteklemesi çok önemlidir. Hastanın ailesine ilgilerinden memnun olduğunu, ancak hastayı yemesi için zorlamanın onu tüketeceği ve psikolojik yönden acılarını artıracığını söylemelidir. Hekim zorla beslemenin eziyet verici psikolojik etkilerini tekrarlamalıdır. Beslenmeyi reddetme hastanın biyolojisi ve kararıdır.

2. Bazı yaklaşımlar gıda alımını reddeden hastalar için yardımcı olabilir:

a. Tolere edebildiği kadarı ile küçük porsiyonlar, günde 6 ve üzerindeki sayıda sık öğünler öner.

b. Diyet öyküsünü al. Gün içinde iştahlı olduğu zamanlar var mı? Eğer varsa, asıl kalori alımı bu zamana yerleştirilebilir.

c. Küçük tabaklarda küçük porsiyonlar iyidir, büyük yemek tabağı kullanma.

d. Hasta acıkınca yemeğı hemen hazırlanmalıdır.

e. Eğer mümkünse, yemek için masaya oturulmalı ve kıyafet giyilmelidir.

f. Stomatit, ağız kuruluğı ve kötü tat hissini düzelt.

g. Vitaminler aşırı olmamak üzere kullanılabilir. Vitamin C tümöre karşı etkili olmayan bir tedavi yöntemidir, ama önerilen tedaviler için disüri, diyare ve doyunluk hissi oluşturmayacak dozlarda en azından zararsızdır.

h. Hastayı rutin olarak tartmayın.

3. İştah açıcılar olarak aşağıdakiler yardımcı olabilirler:

a. Megesterol asetat, 400 ile 800 mg/gün. Yan etkileri yüksek maliyet, venöz tromboz, ödem, hipertansiyon ve hiperglisemidir.

b. Deksetazon, 4 mg sabah tok karına. Bu doz amprik olarak belirlenmiştir. Yan etkileri proksimal miyopati, sıvı retansiyonu, mental durum değişiklikleri ve immün süpresyondur.

c. Metoklopramid, 10 mg öğünlerden önce ve yatarken, anoreksi, bulantı, erken doyma ve dismotilite belirtileri olan hastalarda endikedir. Yan etkileri distonik reaksiyonlar ve aşırı hareketlilikdir.

d. THC, 2.5 ile 7.5 mg kahvaltı ve öğle yemeğinden sonra, düşük dozda başlanır ve giderek eskale edilir. Yan etkileri kısmen yaşlılarda örülen sersemlik hissi, sıvı retansiyonu, uyku hali ve disosiasyondur. Henüz yapılmış placebo kontrollü klinik çalışma anoreksi-kaşeksi sendromunda kannabinoidlerin yararlı olduğunu göstermiştir.

e. Antidepresanlar depresyona bağlı anorekside kullanışlı olabilir.

f. Hidrazin sülfat, siproheptadin, anabolik steroidler, dronabiol ve pentoksifilin kontrollü çalışmalarda kanserli hastalar için etkisiz bulunmuştur.

g. Psikostimülanlar, metilfenidilat gibi, depresyonda kullanıldığında iştahı açabilir.

4. Diğer yaklaşımlar

a. Dental bakım sakız çiğneme yetisini ve yüz görünümünü olumlu etkiler.

b. Yeni bakıcılar için hastanın insani yönünü fark ettirmek için, hastanın eski bir fotoğrafı yardımcı olabilir.

c. Hastanın ailesi, arkadaşları ve bakıcıları ile çekilmiş yeni bir fotoğrafı, bu “yeni” insanın değerini fark ettirmek için yardımcıdır.

d. Eğer ödenebilirse, hasta en az bir tane şimdiki beden ölçüsüne uygun yeni kıyafet edinmelidir.

D. Kanser hastalarında beslenme desteği. Beslenme yetersizliği immün yetmezlik, yara iyileşmesinde gecikme ve antitümör tedaviye toleransın azalmasına yol açar. Beslenme desteği yönünden prognozu uygun olan hastalar için, enteral beslenme (EB) ya da parenteral hiperalimentasyon (PH) verilebilir.

1. EB endikasyonları. “Eğer sindirim sistemi çalışıyorsa kullan”. Fonksiyonel gastrointestinal sisteme sahip olan, ama oral alımı yeterli olmayan hastalarda EB endikedir. EB PH’dan daha az pahalı, daha fizyolojik ve daha az komplikasyonludur.

2. PH endikasyonları

a. Şifaya kavuşabilir neoplazmı olan, ama tedavi nedeniyle sindirim sisteminde düzelmesi uzun sürecek sorunlar olanlarda (örneğin, geniş bağırsak rezeksiyonu).

b. Tümörden iyileşmiş, ama beklenmeyen bir cerrahinin gerektiği ve rezidüel beslenme sorunları olan hatalar (örneğin, enterokutanöz fistüller).

c. Postoperatif uzun süreli nazogastrik dekompresyon gerektiren(4 ile 7 gün) hastalar, oral alımdan kaçınılmanın zorunlu olduğu durumlarda.

d. Diyet düzenlemeleri ile giderilemeyen ciddi malabsorpsiyon, kusma, benign durumlardan kaynaklanan özofajial obstrüksiyon ya da disfajili hastalarda.

e. Kemoterapinin yol açtığı şiddetli diyare ya da kilo kaybına yol açmış uzamış stomatitli hastalar.

3. Hiperalimentasyon için kontrendikasyonlar

a. EB kontrendikasyonları dirençli kusma, üst gastrointestinal kanama ya da intestinal obstrüksiyondur.

b. Hiperalimentasyon aşağıdaki durumlardaki hastalarda kullanışlı değildir:

(1) Hafif beslenme eksikliği

(2) Tedaviye dirençli progresif kanserin neden olduğu kilo kaybı

(3) Tedaviye dramatik yanıt veren agresif tümörler (örneğin, lenfoma ve küçük hücreli akciğer kanseri)

E. Enteral feeding(beslenme tüpleri) sıvı şekilde hazırlanmış diyetin sindirim sistemine oral yolla ya da feeding (beslenme) tüpleri aracılığı ile uygulanması olarak tanımlanır. Gastrostomi tüpü ve diğer tüp enterostomiler, eğer nazogastrik feeding tüp yerleştirilemezse ya da hasta tarafından tolere edilemezse kullanılır. Perkütan endoskopik yolla yerleştirilmesi, hızlı olması ve minimal cerrahi insizyonla yapılması avantajlarına sahiptir.

1. Hazırlama. Çok sayıda enteral ürün kullanılabilir, ama sağlam sindirim sistemi olan hastalar için standard bir formül genellikle yeterlidir. Yüksek azot ve ılımlı kalori yoğunluğu (1 ile 2 kcal/ml) içeren izotonik solüsyonlar hastaların %90 kadarında yeterli olmaktadır. Yüksek aminoasid konsantrasyonu içeren ürünler, kansere bağlı gelişen ete karşı tikslenme duyan hastalar için sıklıkla kabul edilebilir değildir.

Yüksek kalorili ürünler kalori replasmanı için önerilmektedir, ama sıklıkla diyareye neden olmaktadır ve o kadar yoğundur ki hastaların çoğu tarafından reddedilmektedir. Hastalara lezzet için tercihleri sorulduğunda bildirilen eşit miktarda su ile seyreltilmesi ve yarısından fazla olmamak üzere buzla birlikte sunulması şeklindeki hazırlama önerileri gerçekleştirilebilirse, hastalar için daha kabul edilebilir olabilir. Bu soğuk seyrelti, hastalarınca öğünlerden sonra, öğün arasında ya da öğün olarak tolere edebildiği kadar tüketildiğinde günde 1 000 kalorinin üzerinde ek sağlayabilir.

2. Uygulama. Tüple beslemeye 30 ml kadar tam dolduran solüsyonla başlanır. Toleransa göre infüzyon hızı, 2 ile 3 gün içinde, 12 ile 24 saatte bir 10 ile 25 ml kadar artırılır.

3. EB komplikasyonları

a. Sık görülen komplikasyonlar ve düzeltilmesi

(1) Kusma ve çıkarma: akım hızını azalt

(2) Diyare ve kramp: akım hızını azalt; solüsyonu seyrelt; antidiyareik ilaçla tedavi et; farklı solüsyon türlerini tartış. Diyare özellikle hastaların kullandığı geniş spektrumlu antibiyotiklerle ilişkili olabilir.

(3) Hiperglisemi: akım hızını azalt; insülin ver.

(4) Ödem: genellikle tedavi gerekli değildir; diüretikler kullanılabilir.

(5) Rahatsız edici koku ve tat: lezzet artırıcı ekle.

(6) Nazofagiyal rahatsızlık: şekersiz sakız çiğnenmesi, ılık su ile gargara ve ağız çalkalama, topikal anestetikler.

(7) Serum sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ya da fosfor düzeylerinde anomaliler: formülün içeriğini düzenle.

b. Az görülen komplikasyonlar ve düzeltilmesi

(1) Konjestif kalp yetmezliği: sıvıları daha yavaş ver ve kardiyak dekompenzasyonu tedavi et.

(2) Yağ malabsorbsiyonu: düşük yağlı formül kullan; pankreatik enzimler ekle.

(3) Serum transaminazlarında yükselme: formülün karbonhidrat içeriğini azalt.

(4) Akut otitis media: antibiyotik ekle; nazogastrik tüpü diğer burun deliğine tak.

(5) Lümenin tıkanması: suyu ile yıka ya da tüpü değiştir.

c. Çok seyrek görülen komplikasyonlar ve düzeltilmesi

(1) Aspirasyon pnömonisi (yatağın başı 45 derece kaldırıldığında oluşması beklenmez, aşırı volüm reddedilir ve öksürük refleksi çalışır)

(2) Nazogastrik tüpe bağlı özofagial erozyon

(3) Akut pürülan sinüzit

(4) Hiperosmolar koma.

PSİKOSOSYAL SORUNLAR

Kanserde ciddi tıbbi sorunlar yanında, önemli psikososyal sorunlar da sık olarak görülmektedir. Hastaların yaşadığı psikososyal ya da psikiyatrik sorunlar, hem hastaların tedaviye uyumunu, hem de yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir. Kanserli hastalarda yaşam kalitesini artırmak için uygulanan destekleyici yaklaşımlar arasında, gerektiğinde psikiyatrik tedavi ve sosyal yardım da bulunur. Bu amaçla, ihtiyaç duyulan durumlarda liyezon psikiyatri ekibi ve sosyal hizmet uzmanları ile işbirliği yapılmaktadır.

Kanserde diğer organik hastalıklarda görülenden daha sık psikiyatrik morbidite izlenmektedir. Degoratis ve arkadaşlarının 1983’de yayınladıkları 215 kanser hastasını içeren çok merkezli bir çalışmada, hastaların %47’sinde psikiyatrik hastalık bulunduğu gösterilmiştir. Bu sonuç genel hastalıklar için bildirilenden daha yüksektir. Tablo 1’de bu çalışmada saptanan psikiyatrik hastalıklar sıralanmıştır.

Tablo 1. Kanserli hastalarda psikiyatrik hastalıklar

Ruhsal hastalıkların yanı sıra, kanserli hastalarda hastalığa karşı normal tepki sayılamayacak bazı emosyonel durumlar da gözlenebilmektedir. Burada uyum amaçlı tepkiler, uyum bozuklukları, ruhsal hastalıklar ve hekim-hasta ilişkileri özetlenecektir.

KANSERLİ HASTALARDA RUHSAL TEPKİLER, UYUM REAKSİYONLARI VE UYUM BOZUKLUKLARI

Ölümcül bir hastalıkla karşılaşan kişilerde gelişen tepkilerin amacı, yaşamı ve geleceği tehdit eden bu duruma uyum sağlamaya yöneliktir. Ancak, bazı hastalarda uyumu

bozan davranışlar ortaya çıkabilir. Hekim ve tedavi ekibinin uyuma yönelik tepkileri, uyum bozukluğunu ve psikiyatrik hastalık belirtilerini tanımları çok önemlidir. Normal tepkilerden sapma durumlarının erken dönemde ayırt edilmesi ve psikiyatri ile işbirliği yapılarak çözümlenmesi, hastanın tedavisine büyük katkı sağlar. Kanserli hastalarda uyuma yönelik tepkiler ve uyum bozuklukları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo2. Kanserli hastalarda ruhsal tepkiler.

Kanserli bireyde ortaya çıkabilecek ruhsal tepkileri, ilk olarak E. Kübler Ross 5 aşama şeklinde tanımlamıştır. Ancak, tanımlanan bu aşamalar her hasta için geçerli olmayabilir; bazı hastalar aşamalardan birine takılıp kalırken, bazılarında bu sıra izlenmeyebilir. Günümüzde kansere uyum tepkileri olarak değişik ölçekler geliştirilmiştir ama, pek çok yerde bu ilk tanımlama kullanılmaktadır.

Kanserli hastalarda ruhsal tepki aşamaları

- 1- *İnkâr:* İlk tepki: “Hayır, olamaz, bu doğru değil” Kanser tanısı öncesinde ya da daha sıklıkla, tanı sırasında ortaya çıkan ilk tepkidir. Hastada şaşkınlık, inanamama durumu gözlenir. Tepkinin temelinde, kanser gibi ciddi kaygı ve korku veren, gelecek ve yaşam hakkında tehdit oluşturan yeni duruma karşı uyum sağlamak için zaman kazanma amacı vardır. İnkâr genellikle geçicidir ancak, bazı hastalarda uzun sürebilir. Bu evredeki hastada uygun hekim tutumu hastaya saygı duymak, inkara gerektiği kadar izin vermek ve sabırlı olmaktır. Eğer uyum bozukluğu saptanırsa, liyezon-psikiyatri konsültasyonu gereklidir.
- 2- *Öfke:* “Neden ben? Bunu hak etmek için ne suç işledim?” İnkâr aşamasının ardından, hastalık durumunun anlaşılmasından sonra görülür. Bu evre aile, tedavi ekibi ve hekim için güçlükler taşır; bazen ilişkilere zarar verebilir. Bu aşamada uygun hekim tutumu öfkenin bir tepki olduğunu bilmek, hastanın öfkesini kişisel olarak algılamamak, savunmaya geçmemek, hoşgörülü olmak, hastanın öfkesini açığa vurmasına olanak vermek ve dışlamamak olmalıdır.
- 3- *Pazarlık:* “Anlaşma ve rica ile belki durum düzelir” Bu evrede hasta tedavi olmaktadır ve yan etkilerle baş etme çabası içinde olduğu gözlenebilir. Bu sırada kaygı, yan etkiler sonucunda günlük etkinliklerde sınırlanma ve başkalarına bağımlı olmak gibi zorluklar yaşanabilir. Bu aşamada uygun hekim tutumu tedavi ve yan etkiler hakkında hastayı bilgilendirmek ve destek tedavilerini uygulamak olmalıdır.
- 4- *Depresyon:* Bu aşamada yoğun bir kayıp duygusu egemendir. Kanser ve tedavisine ilişkin gerçekler, hastada depresif duygu durumuna neden olabilir. Bu evrede uygun hekim tutumu gerçek dışı suçluluk ve utanç duygusunu yok etmek, yası yaşamasına izin vermek ve paylaşmak olmalıdır. Eğer major depresyon varsa, liyezon-psikiyatri konsültasyonu gereklidir.

5- *Kabullenme*: Eğer ulaşılabilirse, hastalar için tanımlanmış son aşamadır. Terminal dönemde lme yaklaşan hastanın bu sonu kabullenerek beklemesi izlenebilir.

Kanserli hastada uyumu etkileyen faktörler

Kanserli hastada uyumu etkileyen faktörler aşağıda sıralanmıştır:

1- Hastalığın evresi, tedavi şekli gibi özellikler uyumu büyük ölçüde etkileyebilir. Mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ya da erken dönemde meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalar arasında, uyum yönünden farklılık saptanmıştır. Psikiyatrik morbidite mastektomi grubunda daha çok görülmektedir. Meme ikincil bir cinsiyet organıdır ve kadının cinsel kimliğini temsil etmektedir. Mastektomili kadınlarda libido azalması daha sık gözlenmektedir. Cinsel sorunların temelinde, kadınlığın kaybı inancı bulunmakta ve bu da ruhsal sorunlara yol açmaktadır.

2- Hastanın daha önceki tıbbi sorunlarına ilişkin deneyimi ve uyum becerisi, bu yeni duruma uyumunu etkileyebilir. Daha önce uyum bozuklukları yaşamış hastalar yüksek risklidir.

3- Geleceğe yönelik planlar için oluşan tehdit düzeyinin ykseklieği ve kayıp duygusunun fazlalığı uyumu olumsuz etkileyebilir. Bu durum, özellikle genç kadınlara ya da küçük çocuğu olan hastalarda kaygı düzeyinin ykseklieği şeklinde görülmektedir.

4- evre destek sistemleri güçlü olan hastaların uyumu daha kolay olmaktadır. Özellikle eşin desteği son derece önemlidir.

5- Hastanın genel kişilik özellikleri de fiziksel ve ruhsal potansiyel yönünden uyumu etkileyebilir.

KANSER HASTALARINDA DİğER PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Kanser hastalarında en sık görülen psikiyatrik patoloji uyum bozukluklarıdır. Bunun ardından sıklık sırasına göre, major depresyon, organik ruhsal bozukluklar, kişilik bozuklukları ve anksiyete gözlenmektedir.

Major depresyon

Depresyon kanserli hastalarda sık görülür ve semptom kontrolünü zorlaştırır. Hastalarda uyuma yönelik olarak beklenebilecek üzüntü ve depresif duygu durumu ile major depresyonun birbirinden ayrılması önemlidir. Major depresyonun belirtileri ciddi psikolojik ve kognitif komponentler içerir. Hasta kendini değersiz hissetmektedir ve intihar etme düşüncesi vardır. Ayrıca halsizlik, iştahsızlık, zayıflama gibi fiziksel belirti ve bulgular da bulunur. İlginç olarak tanımlanan bu somatik belirtiler kanserin kendisine ya da tedavilere de

bağlı olabilir. Depresyonun uyum tepkisinden ayrılması, bazen zor olabilir ve bu konuda hastanın hekiminin yaklaşımı çok önemlidir.

Tedavide antidepresan ilaçlar uygulanır. Ayrıca, psikoterapi yaklaşımları ve hastanın bilgilendirilmesi de farmakolojik tedaviye eklenmelidir.

Depresyon tedavisi terminal dönem hastada farklıdır, çünkü hasta ve ailesi antidepresan ilaçların etkisini bekleyecek kadar zamana sahip değildir. Bu durumda psikostimulanların (amfetamin ve türevleri) kullanımı önerilmektedir. Bu yaklaşımla depresyon belirtileri genellikle birkaç gün içinde düzelir. Özellikle ağrılı ve ağır depresif hastalardaki intihar düşüncesine karşı farmakolojik tedavi yanında, hasta ailesi ve tedavi ekibinin işbirliği çok önemlidir.

Organik beyin sendromları (deliryum)

Bu sendromlar içinde deliryum ve demans yer alır. Deliryum karmaşık bir mental durumdur ve acil bir sorun olması nedeniyle önemlidir. Terminal dönemdeki hastalar deliryum için yüksek risklidir ve bu tablo ölüm öncesinde hastaların yaklaşık %85 kadarında görülebilir. Kanserli hastalarda deliryuma neden olabilecek faktörler aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Beyin metastazı
- 2- Metabolik sorunlar (hipoksemi, hiponatremi, hiperkalsemi)
- 3- İlaçlar (opiyatlar, sedatifler, antikolinerjikler, steroid, bazı kemoterapi ajanları)
- 4- İnfeksiyonlar (sepsis)
- 5- Karaciğer ve böbrek yetmezliği, ileri yaş, serebro-vasküler hastalıklarını varlığı.

Deliryum, hastada genellikle gece ve aniden saatler ve günler içinde ortaya çıkan bilinç bulanıklığı, ajitasyon, hallüsinasyon ve hezeyanlar, uyku bozuklukları, bellek ve konuşma yetersizlikleri ile görülebilir. Aslında, bilinç, oryantasyon ve davranış bozuklukları ortaya çıkmadan önce, hastaların çoğunda haberci bulgular gözlenebilir. Erken dönemde huzursuzluk, öfke ve tepkili davranış gibi durumlar, özellikle deliryum yönünden yüksek riskli olan hastalarda dikkatle ve düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Tedavide hasta öncelikle diğer hastalardan uzaklaştırılmalıdır. Uyarılardan uzak, sakin ve güvenli bir ortama alınmalı ve yanında yakınları olmalıdır. İntramüsküler uygulanan 2-5 mg haloperidol, tedavi için en uygun ilaçtır. Daha sonra 0.5-3.mg dozunda günde üç kez oral ya da parenteral yolla sürdürülmelidir. Ayrıca, bazı hastalarda haloperidol tedavisine benzodiazepin eklenmesi ya da fenotiyazin olarak 12.5-50 mg oral ya da parenteral yolla klorpromazin uygulanması alternatif yaklaşımlar olarak tanımlanmıştır.

Anksiyete

Kanserli hastalarda kaygı durumu, uyum süreci içinde çok sık olarak gözlenmektedir. Hastalık ve tedaviye ilişkin belirsizlikler, sıkıntılar bu kaygının nedenidir. Aşırı ve yaşamı

olumsuz etkileyen durumlarda anksiyete bozukluğu söz konusudur. Ayrıca, anksiyete deliryum ya da depresyon gibi ruhsal patolojilere eşlik edebilir. Bu sorun genellikle hem hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir, hem de hasta yakınları ve tedavi ekibi ile hasta iletişimini bozmaktadır. Anksiyetenin erken belirtileri çabuk sinirlenme, dalgınlık, dikkat ve ilgide azalmadır. Bulgu olarak ise taşıkardi, dispne, terleme, diyare, bulantı-kusma gibi otonomik hiperaktivite gözlenmektedir. Bazen panik ataklar şeklinde de görülebilir. Hastaların önemli bir kısmında yetersiz ağrı kontrolü sorunu da anksiyeteye eşlik etmektedir.

Anksiyetenin kontrolü hasta ve çevresi açısından çok önemlidir. Tedavide hastalarda psikoterapi yaklaşımları yararlı olmaktadır. Hastaların bir kısmında hasta ile anksiyete kaynakları hakkında konuşmak, bilgilendirme ve hasta ile olumlu iletişim ortamı oluşturmak etkili ve yeterli olabilir. Konuşma tedavisi yanında, çeşitli gevşeme tekniklerini uygulamak da yararlıdır. Non farmakolojik tedavi yanında, hastalarda anksiyolitik olarak öncelikle benzodiazepinler kullanılmalıdır. Diazepam rutin olarak günde iki ya da üç kez günlük 15-20 mg dozunda uygulanmalıdır. Eğer ağrı sorunu da varsa, uygun tedavi düzenlenmelidir. Anksiyeteli hastada deliryum ya da hallüsinasyonlar gibi organik sendromlar da eşlik ediyorsa, tedavide antipsikotikler, haloperidol seçilmelidir. Ayrıca, morfin ve benzodiyazepini birlikte kullanan, performansı bozuk hastalarda oluşabilecek santral inhibisyonu önlemek için benzodiyazepin yerine antihistaminikler tercih edilmelidir. Panik atak tedavisinde ise trisiklik antidepressanlar (imipramin) ve benzodiyazepinler birlikte kullanılmalıdır.

HASTA VE HEKİM İLETİŞİMİ

Kanser hastalarında tanı ve tedavinin her aşamasında hekime önemli görevler düşmektedir. Hekimin sorumlulukları arasında kanser ve tedavisi ile ilişkili ciddi tıbbi komplikasyonlarla baş etmek yanında, hasta ve hasta ailesine psikososyal destek vermek de yer alır. Kanserli hastanın uyum aşamalarına göre, hekim-hasta ilişkilerinde bazı zorluklar da yaşanabilir. Terminal dönemdeki hastanın takibi ya da hasta ve ailesine kötü haber vermek zorunda kalmak gibi durumlar da hekim için özel güçlükler taşır. Kanserli hastalarla ilgilenen tedavi ekibi ve bunun bir parçası olan hekimde de kaygı ve ruhsal sorunlar sık görülmektedir.

Psikoonkoloji alanında son yıllarda çok sayıda araştırma yayınlanmıştır. Hekim ile hasta ve hasta ailesi arasındaki ilişkiler için rehber olabilecek öneriler tanımlanmıştır. Ölümcül

hastalarla özellikle, terminal dönemdeki kanserli ile karşılaşan hekim yeni ve zor bir rol üstlenmek zorunda kalmaktadır. Bu alışıl gelmiş ve benimsenmiş tedavi edici rol yerine, hastasının ölümüne eşlik etmektir.

Öncelikle hekimin kaçınması gereken davranışlar aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Hastaya ömür biçilmemelidir.
- 2- Terminal dönemdeki ya da 'kötü haber' verilmesi gereken hastalardan sakınma ve kaçma davranışı uygun değildir. Hekimin kendi benliğini korumasına yönelik bu savunma yaklaşımı, hekimin hastadan uzaklaşmasıdır. Uzaklaşma davranışı hastayı görmemek şeklinde değil, onunla yüzeysel konuşma, gözlerini kaçırma, hastayı dinlememe ya da ona dokunmama olarak yaşanabilir. Hasta hekimin uzaklaşmasını, kendisini terk etmesini kolayca fark eder. Bu ruhsal durumunu çok olumsuz etkiler.
- 3- Hekimlerin geliştirdiği bir başka savunma yaklaşımı da aşırı koruyucu, kollayıcı tavidir. Burada hekim her şeyi biliyordur, duruma her zaman egemendir ve hasta adına en doğru kararları almaktadır. Paternalistik hekim tutumu, kanser gerçeğini yaşaması gereken hastada gerçek dışı beklentiler ile sonunda düş kırıklığı ve güven sorunu oluşturması nedeniyle doğru bir davranış değildir.

Hekim-hasta ilişkilerindeki olumlu tutumu tanımlamak için önce iyi iletişim koşulları bilinmelidir. *İyi iletişim koşulları aşağıda özetlenmiştir:*

- 1- Görüşmeler sakın ve uygun ortamda yapılmalıdır. Hasta ve hasta yakınlarının koridorda ya da ayaküstü konuşma istekleri randevu verilerek geri çevrilmelidir.
- 2- Önyargısız yaklaşım ve yargılayıcı olmayan tutum iletişimin temel taşıdır.
- 3- Aktif dinleme uygulanmalıdır. Farklı kültürel ve ruhsal yapıdaki hasta ile görüşürken, hekim sık sık ne anladığını kendi sözleri ile geri bildirmelidir.
- 4- Empati yapmak yoluyla hastaların duyguları daha iyi anlaşılır.

Kanserli hasta ile görüşme ve bilgilendirme sırasında hekimin tutumunu özetlemeden önce hastaların hekimden ne beklediklerini tanımlamak uygun olacaktır. *Kanserli hasta hekiminden ne bekler:*

- 1- Hekimin dürüstlüğüne güvenmek
- 2- Kendi tedavisi için gereken her şeyin yapılacağını ve yapıldığını bilmek
- 3- Her zaman umudunun korunması

- 4- Hekimin kendisi ile ilgilendiğini bilmek
- 5- Hekimi tarafından anlaşıldığını hissetmek
- 6- Hekimi tarafından asla terk edilmeyeceğini bilmek, terminal dönemde tıbbin tüm olanakları tükendiğinde bile istediğinde görüşebileceğini ve kaygılarını anlatabileceğini bilmek.

Kanserli hastanın tanı, prognoz, tedavi ve olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmesi

“Söylemek ya da söylememek, işte bütün mesele bu”

Halen gerçeğin hastalara söylenmemesi yönünde görüşler bulunmaktadır. Bu tutumun temeli, hastanın gerçeklere dayanamayacağıdır. Ama günümüzde hasta haklarındaki ilerleme ve etik (bazı ülkelerde yasal) zorunluluklar hastanın bilgilendirilmesini gerekli kılmaktadır. O zaman asıl soru: “Bu bilgiyi hastamla nasıl paylaşabilirim?” olmalıdır. Tartışılması gereken bilgilendirmenin yöntemi olmalıdır. Hastaların tepkileri üzerinde bilginin veriliş şeklinin önemli etki yaptığı bilinmektedir. Ancak, standart bir bilgi verme yaklaşımı tanımlanamaz. Her hasta ve hekim için farklı koşullara uygun yaklaşım şekilleri vardır. Sonuçta, hekimler kendi tarzlarını belirlemektedir. Bu konuda sadece öneriler verilebilir.

Bilgilendirme yöntemi için öneriler aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Bilgi hastanın kabul edebileceği şekilde verilmelidir. Hasta ile kurulan iletişim, hastanın gerçeği nereye kadar duymak istediği hakkında yol gösterir.
- 2- Her zaman umut korunmalıdır. Hastalar için küratif olmasa bile palyatif olarak yapılabilecek yaklaşımlar olduğu ve tıbbın geliştiği söylenebilir.
- 3- Öncelikle, hekimin kendisinin ölümle yüzleşebilir olması gereklidir. Kanserli hastaya yaklaşımda hekimlerin sorunlarının kaynağında, hekimin ölüme ilişkin kaygıları bulunmaktadır. Bu durumda hastanın inkar gereksinimi, hekiminki ile doğru orantılıdır.
- 4- Hastayı tanımak, o konuşmak istediği zaman ve hazır olduğu kadar bilgi verileceği mesajını iletme, gerekli açıklamayı buna göre yapmak önemlidir.

Tablo 1. Kanserli hastalarda psikiyatrik hastalıklar

Psikiyatrik Patoloji	Oran (%)
Uyum bozukluğu	68
Depresyon	13

Organik ruhsal bozukluk	8
Kişilik bozukluğu	7
Anksiyete	4

Tablo 2. Kanserli hastalarda ruhsal tepkiler.

Klinik Aşamalar	Uyuma Yönelik Tepki	Uyum Bozukluğu
Tanı öncesi	Kanser olasılığı ile ilgili kaygılı bekleyiş	1- Kanser olasılığının inkarı, tanı ve tedaviyi geciktirme davranışı (memedeki kitleyi saklama) 2- Kanser tanısı konmadan hastalık belirtileri geliştirme
Tanı aşaması	1- Dona kalım, inanamama 2- Kısmi inkar 3- Kaygı 4- Kızgınlık, isyan, suçlayıcı davranış 5- Depresif duygu durumu	1- Kesin inkar ve tedaviyi reddetme (özellikle mastektomi, kolostomi) 2- Ölümün zaten kaçınılmaz olacağı inancıyla tedaviyi reddetme
Tedavi aşaması	1- Tedavinin geciktirilmesi 2- Beden algısı ile ilgili değişiklikler (mastektomi, alopesi) 3- Yan etkilerden korkma 4- Kaygı, depresif duygu durumu 5- Terk edilme korkusu (eş)	1- Cerrahi sonrası reaktif depresyon 2- Tedavi sonrası yas reaksiyonu
Tedavi sonrası iyileşme	Hastalık ve tedavi sınırları içinde yaşama dönüş	Kaygı ve depresif duygu durumu

Hastalık progresyonu ve nüks	Yeni bilgilerin ve tedavi seçeneklerine yönelik arayış, kaygı	Major depresyon
Terminal dönem	1- Terk edilme, ölüm ve bilinmezlik korkusu 2- Ölüm düşüncesine bağlı yas ve kabulleniş	1- Major depresyon 2- Akut deliryum

ÖNERİLEN KAYNAKLAR:

Basılı Kaynaklar:

1. Tıbbi Onkoloji. Editör: Prof. Dr. Fikri İçli. ANTIP Yayınları.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th. Edition
3. Goldman-Cecil Medicine 25th Edition

Elektronik Kaynaklar:

- 1.
- 2.

Diğer Kaynaklar:

Dersle ilgili kısa sınav soruları ve/veya doğru-yanlış soruları

1. Destek tedavi sadece terminal dönemde uygulanır D/Y
2. Kanserde destek tedavi sadece tıbbi onkoloji uzmanlarının görevidir. D/Y

3. Vertebrada kemik metastazı olan hastada uygulanabilecek adjuvan analjezikler ve.....
....dır.
4. Opiyoid analjeziklerde toleransın tanımı.....dır. Bu ruhsal bağımlılık olarak kabul edilemez. D/Y
5. Kanserde beslenme desteği terminal dönemde önerilmez. D/Y
6. Kanserde beslenme desteğine erken başlanmalıdır. D/Y
7. **7.** Tüm kanser hastalarında psikiyatri konsültasyonu istemek gereklidir. D/Y