

# Onkoloji

Enes Başak

Bu kitabı tıp eğitimine katkıda bulunmak amacıyla bütün meslektaşlarıma armağan ediyorum.

Dualarınızda bulunmak dileğiyle...

Ceren'ime sevgilerimle...

Dr. Enes Başak

## Hakkımda:

Adım Enes Başak. Konya Meram tıp fakültesi son sınıfta okuyorum. Tıp fakültesinde altı yıl boyunca aldığımız dersleri bir web sitesinde toplamak gibi bir düşüncem vardı her zaman. Tıpçı arkadaşlarıma, kardeşlerime bir nebze faydam olsun niyetiyle bu web sitesi fikrimi tamamlamak için çalışmaya başladım. Şuan için dönem 5'deki stajların notlarını yüklemek ile meşgulüm. Son güncellemelerle bu tıp sitemizde; dönem 4 notları, dönem 5'ten bazı notlar, muayene videoları, TUS soruları ve bazı tıp programları bulunmakta. İnşallah zamanla tüm notları yükleyeceğiz ve hemen her branşta arkadaşlarımıza faydalı olacak bu siteyi tamamlayabileceğiz. Facebook'ta bu sitemizin tanıtımını yapmak amacıyla açtığımız sayfaya; <http://facebook.com/tipnotlari> adlı link ile ulaşabilirsiniz. Sayfamızın tanıtımını yaparak, arkadaşlarınıza tavsiye ederek, öneri ve eleştiriler ileterek katkıda bulunmanız sizlerden almak istediğim en büyük yardım olur.

Yaklaşık 5 yıldır şiir ve öykü yazıyorum, "Sızıntı" ve "Lokman Hekim" gibi dergilerde yazılarımı yayınlamaktayım. Yayınlanmış "Hasretin Kadar" isimli bir şiir kitabım var olup, bu kitabıma [idefix.com](http://idefix.com), [kitapdunyasi.com](http://kitapdunyasi.com) gibi sitelerden bakabilirsiniz. Şahsi web sitem ise; [www.enesbasak.wordpress.com](http://www.enesbasak.wordpress.com) olup bana buradan ulaşabilirsiniz.

Aynı zamanda, uluslararası literatür dergisi olan "Journal of Pediatric Neurology" adlı dergide editörlük yapmaktayım; <http://childscience.org/html/jpn/editor.html> adlı link ile bu dergiye ulaşabilirsiniz. Bunların dışında; "Medikal Akademi" isimli bir tıp şirketinde köşe yazarlığı yapmaktayım; <http://www.medikalakademi.com.tr/uyeler/drenes>. Köşe yazarlığı yapmakta olduğum bir diğer yer ise "Haberci Medya" isimli bir haber sitesi olup; <http://habercimedya.com> adlı link ile bu siteye ulaşabilirsiniz.

Teşekkürlerimle,

Enes Başak, MD

Assistant Editor  
Journal of Pediatric Neurology

Necmettin Erbakan University,

Meram Medical Faculty

Departments of Pediatrics

4208 Konya, Türkiye

E-mail: [enesbasak42@hotmail.com](mailto:enesbasak42@hotmail.com)

<http://www.childscience.org>

<http://www.iospress.nl>

<b>1 - Akciğer Kanseri</b>	<b>6</b>
<b>2 - Baş Boyun Kanseri</b>	<b>8</b>
<b>3 - Emezise Yaklaşım</b>	<b>9</b>
<b>4 - Hedefe Yönelik Tedaviler</b>	<b>11</b>
<b>5 - Kanseri Epidemiyolojisi</b>	<b>15</b>
<b>6 - Kanseri Tanı Ve Tedavisinin Temel Prensipleri</b>	<b>18</b>
<b>7 - Kemoterapi Uygulama Prensipleri</b>	<b>20</b>
<b>8 - Mide Kanseri Ve Kolon Karsinomu</b>	<b>23</b>
<b>9 - Meme Kanseri</b>	<b>26</b>
<b>10 - Onkolojik Aciller</b>	<b>28</b>
<b>11 - Pankreas Tümörleri</b>	<b>32</b>
<b>12 - Sarkomlar</b>	<b>35</b>
<b>13 - Üriner Sistem Kanseri</b>	<b>37</b>
<b>- Linkler</b>	<b>38</b>
<b>- Enes Başak'tan bir şiir...</b>	<b>39</b>

## Önsöz:

Değerli arkadaşlar;

Tıp eğitimi gerçekten uzun ve zorlu bir süreç. Bu süreci en iyi şekilde tamamlayarak mesleğimizi icra etmek hepimizin tek temennisi ve gayesi olmakla birlikte, iyi çalışma ortamlarına sahip olmak bunları gerçekleştirmek adına en önemli faktörlerden biridir. Birçoğumuz not yükünün fazlalığından ve pratik eğitimin yeterli olmadığından şikâyetçi oluruz. Belki de bunlar halledilebilirse bizler eğitimlerimizi daha rahat tamamlayabilecek ve daha iyi hekimler olarak yetişebileceğiz. Önemli olan ise bu amaçlarımıza cevap veren, en yüksek faydaları sunan bir ortama sahip olmaktır.

Bu gaye ile 8-9 ay kadar önce çalışmalarına başladım. Sahip olduğum notları web ortamına koyarak insanların ulaşmasını sağlamaya çalıştım. Ancak notları slayt halinde koymaktan öte bütün notları tek tek word formatına çevirerek yükledim. Bazen 1 not için 3-4 saatimi verdiğim de oldu ancak her zaman amacım notları word halinde sunarak daha rahat okunabilmesini ve faydalanılabilmesini sağlamak oldu. Bu şekilde bir çalışmayla bütün ders notlarını yüklemek için uğraşlar verdim.

Pratik eğitimini desteklemek amacıyla da sistemik muayene videolarını youtube kanalıyla herkese sundum. Ayrıca önümüzdeki yıl okul hocalarımızla birlikte EKG, MR, BT, USG ve bazı sistemlere yaklaşımlarla ilgili eğitim videoları da hazırlayacağız. Şuan için ders notlarını yüklemeye devam ederek ve tabi yeni yeni projeler de hazırlayarak tıp eğitimine desteğimi sürdüreceğim. Bu projelerden bahsedecek olursak; internet imkânı her zaman bulunmayan kişiler için ders notlarımızın pdf kitaplarını hazırladım. Ayrıca e-book ve cep telefonları için program (jar, sis, android gibi) olarak da sunmak gibi bir gayem var.

Amacım; zamanla yeni faaliyetlerde de bulunarak bu sistemi devam ettirmek ve tıp eğitimine kendi şahsımca yapabileceğim en iyi katkıyı yapmak. Şuan tıp notları olarak google aramalarında 1. sırada olmak ve birçok meslektaşımın teşekkür mesajları almak beni fazlasıyla mutlu eden ve bu çalışmalarına devam etmeme elbette ki yeterli olan şeylerdir. İnşallah bu devam edecek ve koca tıp deryasına bir damla da ben sunabileceğim.

Teşekkürlerimle,

Enes Başak

## 1 - Akciğer Kanseri

Ülkemizde ve dünyada kanserden ölüm nedenleri arasında 1. sıradadır. Erkeklerde en sık kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen malignitedir. Kadınlar arasında sigaranın yaygınlaşması ile görülme sıklığı artmaktadır.

**Etyoloji:** **Sigara:** AC kanserinden ölümlerin %80'inden, diğer kanserlerden ölümlerin %30-40'ından sorumludur. Sigara içen bireylerde AC kanseri gelişme olasılığı 13 kat daha fazladır. Doz ve kullanım süresi ile kanser riski doğru orantılıdır. Günde 2 paket veya daha fazla sigara içen her 7 kişiden biri AC kanserinden ölmektedir. Pasif içicilerde AC kanseri riski normal popülasyona göre 1.5 kat artmaktadır. Sigara içmeyenlerde gelişen AC kanserinin % 17 si pasif içiciliğe bağlıdır.——Asbest AC kanseri riskini artırır. Orta Anadolu'da rastlanan zeolit fibrilleri mezoteliomaya neden olmaktadır. Radon özellikle maden işçilerinde AC kanseri riskini artırır. Diyet; meyve sebzedden zengin beslenme riski azaltır. Genetik faktörler; bir tip glutatyontrensferaz eksikliğine bağlı debrisoqini fazla metabolize edenlerde riski arttırmaktadır. Predispozan hastalıklar; sarkoidozis, skleroderma ve interstisyel fibrozis, KOAH AC kanseri riskini arttırmaktadır.

**Nodül:** Radyolojik olarak; plevra ya da parankimden kaynaklanan, keskin ve tanımlanan sınırları olan, yuvarlağa yakın, 2-30mm çaplı lezyonlara denir. Kalsifiye nodül, spiküle nodül, skar nodül olabilir. Arsenik, berilyum, krom, hidrokarbon, mustard gazı, uranyum, silikoz maruziyeti riski artırır.

**Histopatoloji:** Küçük hücreli AC kanseri, küçük hücreli dışı AC kanseri, yassı hücreli, adenokanser (asiner, papiller, bronkoalveoler, müsinöz), adenoskuamoz kanser ve diğer miks tümörler, büyük hücreli kanser (dev hücreli,clear cell), karsinoid tümör, bronşial adenomlar (adenoidkistik karsinom, mukoepidermoid karsinom), diğerleri.

**Yassı hücreli akciğer kanseri:** Tipleri; epidermoid karsinom, squamoz hücreli, karsinom. Bronş epitelinden köken alır. AC kanserlerinin %30-40'nı oluşturur. En sık görülen tiptir. Sigara ile çok ilişkilidir. Radyolojik olarak % 80 santral yerleşimlidir. Metastaz yapma eğilimi daha azdır, lokal kalma eğilimindedir. Beraberinde paraneoplastik sendromlar sık görülür; hiperkalsemi, hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmak, artralji, uzun kemik ağrısı, artrit, alkalen fosfat artar. NSAİ'lere yanıt verir. Tümörün tedavisi ile geriler.

**Adenokarsinom:** İkinci en sık görülen kanser türü. Kadınlarda ve sigara içmeyenlerde en sık görülen tip. Bronşial mukozal bezlerden veya bronkoalveoler epitelden kaynaklanır. Genellikle periferik yerleşimli lezyonlardır. Hematojen metastaz sıkır.

**Bronkoalveoler karsinom:** adenokarsinomun bir alt türüdür, sigara ile arasında en az ilişki olan tiptir. Klara hücreleri denilen tip II pnemositlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hava yoluyla akciğer içinde yayılır. Tek bir nodul, multifokal veya yaygın bir pnomoni tarzında görülebilir.

**Büyük hücreli karsinom:** En az görülen tiptir %15 oranında görülür. Periferik veya santral yerleşimli olabilir. Dev hücreli ve Clear-cell (renal hücreli kanserle karışır) olmak üzere iki alt gurubu vardır. Nöroendokrin özellikler gösteren alt tipinin tedavi yanıtı daha iyidir.

**Küçük hücreli akciğer karsinomu:** Akciğer karsinomlarının %20-25'ini oluşturur. Submukozal yerleşimli nöroendokrin hücrelerden (kulchitsky) geliştiği düşünülmektedir. Erken dönemde submukozal ilerler ve bronkoskopi normal olabilir. %80-90 santral yerleşimlidir. Klinik seyri çok hızlıdır tedavi edilmezse beklenen yaşam süresi 5-12 haftadır.

**Klinik belirti ve bulgular:** %90'ı tanı konulduğunda metastatiktir. **Lokal belirti ve bulgular:** öksürük, hemoptizi, nefes darlığı, ses kısıklığı, disfaji, wheezing, vena kava superior sendromu, perikard tutulumuna ait belirti ve bulgular. Frenik sinir paralizisine ait belirti ve bulgular. Periferik yerleşimli lezyonlarda

öksürük, göğüs ağrısı, restriktif değişiklikler, plevral efüzyona bağlı nefes darlığı görülür. Apeksde yerleşen superior sulkus tümörlerinde 1. kosta, brakial pleksus, Stellate ganglionna basıya bağlı olarak kosta erozyonu ve omuz kol ağrıları oluşur (pancoast-sendromu). **Metastatik belirti ve bulgular:** peribronşial lenfatikler yoluyla sırasıyla hiler, mediastinal ve supraklavikular lenf nodlarına yayılır. Hematojen olarak en çok kemik, karaciğer, beyine ve adrenal bezlere yayılır. **Sistemik belirti ve bulgular:** iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı. **Paraneoplastik sendromlara ait belirti ve bulgular:** hiperkalsemi, hipertrofik pulmoner osteoartropati, uygunsuz ADH sendromu, ektopik cushing sendromu, Eaton-Lambert sendromu. Endokrin sendromlar kemoterapi ile geriler norolojik sendromlar antitümör tedaviden etkilenmez.

**Tanı:** **Direk akciğer grafisi:** normal olması AC karsinomunu akarte ettirmez. Hiler ve mediatinal lezyonları her zaman gösteremeyebilir. Atelektazinin görülmesi endobronşial bir lezyona bağlı obstrüksiyonu düşündürür. Obstrüktif bir lezyon zemininde gelişmiş pnomonik infiltrasyonlar görülebilir. Kitle veya periferik nodul şeklinde izlenebilir. **BT:** en etkin invazif olmayan yöntemdir. Çevre dokulara (göğüs duvarı, kemik, plevra) invazyonu gösterir. Üst abdomende görüntü alanına giren kısımda metastazları gösterebilir. **MRI:** medullaspinalis, göğüs duvarı. Vasküler tutulumları göstermek için kullanılır, rutin olarak kullanılmaz. **PET:** evrelendirme tetkiki olarak BT ve diğer tetkiklere belirgin üstünlüğü vardır. Özellikle tutulan mediastinal lenf nodlarını göstermede etkilidir.

**Evrelendirme:** Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde TNM evrelendirmesi kullanılır. Küçük hücreli akciğer kanseri toraksa sınırlı ve yaygın hastalık olarak sınıflanır. Evrelendirmede radyolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra, mediatinoskopi kullanılır. **Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda 5 yıllık sağkalım:** Evre I %60-80. Evre II %35-50. Evre IIIA %10-40. Evre IIIB %0-5. Evre IV %0-5. **Küçük hücreli akciğer karsinomunda 5 yıllık sağkalım:** Toraksa sınırlı hastalık %14. Yaygın hastalık %1. **Ortalama sağ kalım:** Toraksa sınırlı hastalıkta 10-16 ay. Yaygın hastalıkta 7-11 ay.

**Tedavi:** **KHAK:** toraksa sınırlı hastalıkta; kemoterapi + radyoterapi. Yaygın hastalıkta; kemoterapi.

#### **KHDAK:**

Evre I	Cerrahi
Evre II	Cerrahi
Evre IIIA	N1: cerrahi. N2: İndüksiyon kemoterapisi + cerrahi
Evre IIIB	Eş zamanlı kemoradyoterapi
Evre IV	Palyatif kemoterapi, radyoterapi veya destek tedavisi

## 2 - Baş Boyun Kanserleri

Dünyada bir yılda yaklaşık 500 000 kişide görülüyor. Hastalar sıklıkla 50 yaşın üzerinde ve yaşla birlikte insidans artıyor. Kadın/Erkek oranı 2.5:1. Vakaların %90'ı skuamöz hücrelidir. Oral kavite, farenks, larenks, ve hipofarenks kanserleri sık görülür. Daha nadiren nasal kavite, paranasal sinüs, tükürük bezi kanserleri görülür.

**Risk faktörleri:** Sigara; 5-25 kat risk artışı. Alkol; 2-6 kat risk artışı. Alkol + sigara: 15-40 kat risk artışı. EBV; özellikle non-keratinize ve undiferansiye nazofarenks kanserleri. Radyasyon; tiroid ve tükürük bezi. UV ışınlar; dudak kanseri.

**Korunma - Prevansiyon:** Alkol ve sigaradan uzak durulmalıdır. Lökoplaki; displazi yoksa kanserleşme riski %4. Eritroplaki ve displazide kanserleşme riski %40. Bilinen efektif bir kemoprevansiyon yöntemi yok.

**Klinik:** boyunda kitle ağrısız, odinofaji, disfaji, ses kısıklığı, oral ülserler, kranial sinir tutulumu, 4 haftayı geçen semptomları olan hastalar mutlaka KBB uzmanına refere edilmeli. Hipofarenks ve nazofarenks kanserleri dışında tanı anında metastaz olasılığı düşüktür. Sıklıkla akciğer ve kemik metastazı görülür.

**Tanı:** boyunda kitle, fizik muayene %80 primeri saptayabilir, primerinden biyopsi alınabilir, primeri yoksa boyundaki kitleden İİAB %95 tanı koydurur, tomografi, manyetik rezonans, laringoskop. Primeri bulunamıyorsa boyundaki kitleden eksizyonel biopsi yapmak kontraendikedir. Skuamöz hücreli kanserlerde lokal kontrolü ve sağkalımı azaltır.

**Prognoz:** Evre 1 hastalıkta 5 yıllık sağkalım %80. Evre 3 ve 4 hastalıkta ise %40'ın altında. Boyunda palpabl lenf nodu olması sağkalımı %50 azaltıyor. Relaps sıklıkla lokorejyonel olabiliyor. Yeni kanser gelişme olasılığı %20-40 arasındadır.

**Tedavi:** Evre I ve II hastalıkta definitif tedavi cerrahi veya radyoterapi olabilir. Evre III ve IV hastalıkta ise kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi modaliteleri kullanılmaktadır.



### 3 - Emezise Yaklaşım

**Bulantı ve kusma:** Emezis (vomiting) kemoterapi sonrası oluşan kusma episodlarının sayısıdır. Bulantı (nausea) hastanın kusma oluşabileceğini hissetmesi olarak tanımlanabilir.

**Cisplatin modeline göre emezis tanımları:** **Akut emezis:** kemoterapi sonrası birkaç dk.dan saatlere kadar sürer ve ilk 24 saat içinde sona erer, özellikle ilk 4-6 saatte etkili olur, 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri çok etkilidir. **Geçikmiş emezis:** kemoterapiden 24 saat sonra başlayan emezis, en büyük risk 48. saatte oluşur, patofizyolojisi açık değildir, farklı nöron taşıyıcılar santral yolla aracı olmaktadır, 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistleri sınırlı aktiviteye sahiptir. **Beklentisel (anticipatory) emezis:** bir sonraki kemoterapi öncesi hastanın yaşayacağını düşündüğü bulantı-kusmadır, kötü deneyimi olan hastalarda sıklıkla oluşur, hastane çevresi, doktor ofisi olayın başlamasını tetikleyebilir, hastalara ilk kürde optimal anti-emetik rejim verilmelidir, genç hastalarda görülme olasılığı daha yüksektir. **Breakthrough emezis:** profilaktik anti-emetik tedaviye rağmen, kurtarıcı anti-emetik tedavi ihtiyacı oluşturan kusmalardır. **Refrakter emezis:** profilaktik ve kurtarıcı anti-emetik tedaviye cevap vermeyen devam eden kürlerde görülen emezisdir.

Kemoterapi alan hastaların %70-80'ini bulantı ve kusma tecrübesi yaşamaktadır. Hastaların %10-44'ünde beklentisel emezis görülebilmektedir. Hastaların bulantı hissi sıklıkla kusmaya göre daha ön plandadır.

**Emezis şiddeti ve sıklığını belirleyen faktörler:** kemoterapi tipi, kemoterapi dozu, kemoterapi veriliş yolu, kemoterapi kombinasyonu, bireysel özellikler.

**Bulantı ve kusmanın diğer sebepleri:** kısmi veya tam barsak tıkanması, vestibuler fonksiyon bozuklukları, beyin metastazı, elektrolit dengesizlikleri (hiperkalsemi, vb), üremi, opioid içeren ilaç tedavileri, psikolojik (anksiyete).

**Bulantı ve kusmanın patofizyolojisi:** Kemoterapi direkt ya da dolaylı yolla kemoreseptör trigger zonu (CTZ) aktive eder. CTZ beynimizin postrema bölgesindedir. Kemoterapi ile kusma refleksini aktive eden değişik nörotransmitterler salınır. Dopamin, serotonin, substance P en önemlileridir.

**Kemoterapiye bağlı akut emezis:** Antiemetik ajanlar (yüksek terapötik indeks). **Ajanlar:** 5-HT<sub>3</sub> serotonin reseptör antagonistleri, kortikosteroidler (dexamethasone), nk<sub>1</sub> reseptör antagonistleri (aprepitant). **Genel özellikleri:** yüksek etkinlik, uygun kullanımda yan etkiler az, kombinasyonları güvenli.

**Olanzapine:** Multipl nörotransmitter blokajı yapabilen bir antipsikotiktir. Dopamin, serotonin ve histamin reseptör blokajı yapabilir. Yüksek ve orta emetojenik potansiyele sahip kemoterapilerde 1 doz dexametazon ve palonosetron ile etkili olduğu gösterildi.

**Cannabinoids:** Oral formülasyonu olan dronabinol ve nabilon FDA tarafından konvansiyonel anti-emetik tedaviye refrakter hastalar için onaylandı. Serotonin antagonistleri ve NK-1 reseptör antagonistleri ile birlikte karşılaştıran çalışmaları yok.

**Palonosetron çalışmasıyla ilgili eleştiriler:** Kontrol grubuna yeterli doz verilmedi, palonosetron FDA'ın onayladığı dozdan fazla uygulandı, aprepitant kullanılmadı. Bu sebeplerle NCCN paneli yüksek emetojenik riskli hastalarda palonosetronun bu çalışma sonuçlarıyla diğer 5-HT<sub>3</sub> antagonistlerinden üstün olduğuna inanmadıklarını açıkladılar.

**Sonuçlar:** Birinci ve 2.kuşak 5-HT-3 reseptör antagonistlerine rağmen özellikle gecikmiş emezis ve bulantı kontrolü suboptimaldir. Bu alanda yeni ajanların geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Palonosetronun yüksek riskli kemoterapilerde diğer 5-HT<sub>3</sub> antagonistlerine üstün olup olmadığı araştırma konusudur. Aprepitant siklofosamid-doxorubisin dışındaki orta riskli emetik grupta kullanımı ile ilgili öneriler artmaktadır. Özellikle Aprepitant-deksametazon kombinasyonu gecikmiş emezise etkilidir. Tüm durumlarda hedef tam kontrolün sağlanmasıdır. Yüksek ve orta riskli tek günlük kemoterapilerde bulantı ve kusmayı engelleyen

önerilerle ilgili kanıtlar giderek artarken çok günlük kemoterapiler ve yüksek doz kemoterapilerde yaklaşımı değiştiren fazla bir ilerleme olmamıştır. Bu hastalarda halen öneri kemoterapi süresince her gün 5-HT3 reseptör antagonisti ve deksametazon kullanımınıdır. Ancak yüksek emetojenik riskli kemoterapilerde aprepitant kullanılabilir.

#### 4 - Hedefe Yönelik Tedaviler

Bu grupta sıklıkla monoklonal antikorlar ve küçük moleküler tirozin kinaz inhibitörleri yer almaktadır. Yan etkiler benzerdir. Çoğu oral kullanılmaktadır. Maliyet yüksektir. **Monoklonal antikorlar:** rituximab, trastuzumab, bevasizumab, cetuximab. **Reseptör tirozin kinaz inhibitörleri:** imatinib, erlotinib, gefitinib, sunitinib, sorafenib.

Ligandın EGFR transmembran reseptörünün tekli zincirine bağlanması, reseptörlerin dimerler oluşturmasını sağlıyor. Dört farklı reseptör proteini olduğunu biliyoruz. Dimerler reseptörün tirozin kinaz aktivasyonu ile otoposforilasyonunu sağlarlar. Otoposforilasyon da hücre içi yolakların aktivasyonuna neden olarak kanser hücresinin proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazını sağlayabilir.

#### Erlotinib:

EGFR TK aktivitesini inhibe eden oral bir ajandır. 150 mg/gün kullanılmaktadır. KHDAK'de 1. veya 2.sıra kemoterapi sonrası plaseboya göre anlamlı sağ kalım avantajı sağladığı faz III çalışmada gösterilmiştir (6.7 ay/4.7 ay). EGFR ekspresyonu varlığında şunlarda daha iyi yanıt alınmaktadır; sigara içmemişlerde, adenokarsinomda, kadınlarda, asya orijinlilerde.

**Vaka:** 49 yaşında bayan hasta 6aydır devam eden ve giderek artan öksürük şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Toraks tomografisinde sağ akciğer üst lob ve orta lobu dolduran kitle ve sağ akciğerde plevral effüzyon saptandı. **Tanı - evre:** Plevral sıvı sitolojisi adenokarsinomla uyumlu geldi. Daha sonra evreleme amaçlı yapılan tüm vücut pozitron emisyon tomografisinde (PET) her iki akciğerde, mediastinal lenf nodlarında ve kemiklerde yaygın tutulum saptandı. **Tedavi:** hastaya palyatif 3 kür paklitaksel-karboplatin kemoterapisi verildi. Daha sonra yapılan değerlendirmede akciğerdeki lezyonların sayısında artış saptandı. **Kemoterapi-sonuç:** palyatif gemcitabin-cisplatin kemoterapisinin 5. kürü sonunda subjektif ve objektif yanıtın olmaması nedeniyle kemoterapi sonlandırıldı. **EGFR inhibitörü - erlotinib:** hastaya erlotinib tb 150 mg/gün şeklinde başlandı. İki ay sonra yapılan kontrol toraks tomografisinde akciğerdeki lezyonların tama yakın kaybolduğu gözlemlendi. Kontrol PET tetkiki ile lezyonlardaki belirgin gerileme ve kaybolma doğrulandı.

**Erlotinib - döküntü:** En sık görülen yan etkisidir. Hastaların % 50-80'ininde görülmektedir. Akne benzeri görüntüye sahiptir. En sık yüz boyun ve gövdenin üst kısmında görülmektedir. **Cilt döküntüsü:** keratinositler üzerinde bol miktarda EGFR reseptörü olduğu bilinmektedir. EGFR'nün UV ışınlar karşılı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Keratinosit proliferasyonunun inhibisyonu bakteri çoğalmasını kolaylaştırabilir.

Döküntü oluşumunun objektif yanıtla ilişkili olabildiği bilinmektedir. Grade 1 döküntü 7.1 MS, Grade 2 döküntü 11.1 MS, Döküntü yok 3.3 MS.——Önlem olarak; 1.koruyucu önlemler (cildin nemlendirilmesi), 2.güneş ışığından korunma. Hafif döküntülerde; topikal steroid ve antibiyotikler verilir. Orta ve ciddi döküntülerde; ilaç dozu azaltımı, oral antibiyotikler ve steroidler verilir.

**Döküntü yanıtı:** Grade 1; asemptomatik makülopapüler. Grade 2; semptomatik <% 50 vücut alanı. Grade 3; jeneralize, >% 50 vücut alanı, veziküler döküntü. Grade 4; jeneralize eksofoliyatif, ülseratif büllöz dermatit. Grade 5; ölüm.

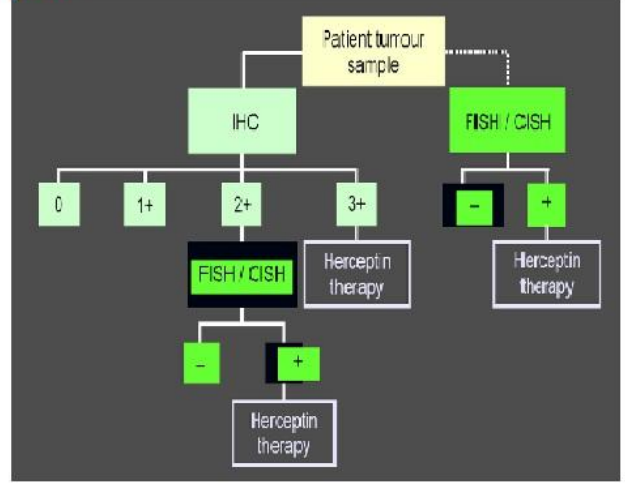
#### Trastuzumab:

İlk FDA onaylı hedefe yönelik tedavi ajanıdır (1998). Monoklonal bir antikor olup HER 2 proteininin ekstraselüler kısmını hedef almaktadır. Her 2 ağından üretilen büyüme sinyallerini bloke eder. Her 2 protein reseptörlerinin yıkımını hızlandırır. Vasküler endotelial büyüme faktörü gibi anjiyojenik faktörlerin aktivitesini düşürür. Meme kanserlerinin % 15-25'inde HER 2 +'tır. HER 2 ekspresyonu karsinogenezin erken döneminde başlamakta olup tüm hastalık süresince devam etmektedir. Tüm yeni tanı alan meme kanserli hastalara HER 2 pozitifliği açısından değerlendirme yapılmalıdır. Metastatik meme kanseri (MMK),

adjuvan meme kanseri, neoadjuvan meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. MMK'de tek ajan olarak aktivitesi % 11-16 arasında bildirilmiştir. Kombinasyon rejimlerinde aktiviteyi % 25'lerden %60'lara yükselmektedir. Adjuvan tedavide 1 yıllık kullanım ile nüks oranı yaklaşık % 50 azalmaktadır. 2 yıllık takiplerde hastalısız sağ kalım ve tüm sağ kalımdaki avantaj devam etmektedir.

## Trastuzumab

İHC	FİSH
Protein ekspresyonunu	Gen kopyaları
Fikse doku	Fikse doku
Gözlemciler arası farklılık olabilir	Basit bir skorlama sistemi vardır
Daha kolay ve ucuzdur	Daha pahalı , sınırlı merkezlerde, tecrübe gerektirir



**Trastuzumab + kemoterapi:** Taksanlar, vinorelbin, cisplatin, etoposid, gemsitabin, metotreksat.

4mg/kg yükleme ile 2mg/kg idame olarak haftada 1, 8 mg/kg yükleme ile 6mg/kg idame olarak 3 haftada bir uygulanabilir. Etkinlik farkı yoktur. 150 mg flakon verilir.

**Toksisite:** En önemli toksisitesi kalp üzerinedir. İlk çalışmalarda antrasiklin ile kombine kullanımında hastaların % 27'sinde ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşmesi saptanmıştır. Bu hastaların % 60'ında NYHA klas 3 ve 4 kalp disfonksiyonu gelişmiştir. Şunlarda kardiyak toksisite riski daha yüksektir; yaş > 50, antrasiklin tedavisi, bazal EF <% 55, kemoterapi sonrası EF <% 55 hastalarda. Takip konusunda kesin veriler yoktur. Takip EKO ya da MUGA ile yapılabilir. EF'nin subnormal olması ya da bazal değerden >%16'dan daha fazla düşmesi durumunda ilaç kesilip 4 haftada bir EF değerlendirilmelidir. 8 hafta sonunda normalleşme olmaz ise ilaç kalıcı olarak kesilmelidir. Toksisite doz bağımlı değildir. Tedavinin antrasiklinlerin aksine tekrar başlanması söz konusu olabilir.

### Bevasizumab:

VEGF'e bağlanır ve nötralize eden monoklonal antikordur. Bevacizumab + FU/LV veya irinotekan/FU/LV ileri evre kolon kanserinin ilk tedavisinde FDA onayı almıştır. Lokal ileri evre, metastatik, rekürren KHDAK tedavisinde paklitaksel + karboplatin ile birlikte FDA onayı vardır. Dolaşımdaki VEGF'e bağlanarak inaktivasyonunu sağlar. VEGF hemen bütün solid tümörler için gereklidir > potansiyel geniş spektrum. VEGF neoplastik olmayan vasküler endotele bağlanır, bu hücrelerin de mutasyona uğrayarak rezistans geliştirme olasılıkları düşüktür. İnterstisyel basıncı düşürerek kemoterapötiklerin tümöre ulaşmasını kolaylaştırır. Tümör hücrelerinde oksijen ve metabolitlerin deplesyonuna yol açabilir. Tümör hücreleri üzerindeki VEGF reseptörlerini etkisiz kılar. 5 mg/kg 2 haftada bir kullanılır. 7.5 mg/kg 3 haftada bir kullanılır. 100 ve 400 mg flakonlar verilir.

**Yan etkiler:** **Hipertansiyon:** azalmış NO üretimi ile ilişkili olabilir. %1 grade 4, %11 grade 3. Grade 4 hipertansiyon durumunda ilaç bir daha kullanılmamalıdır. Diğer olgularda 1 ay içerisinde kontrol sağlanamaz ise tedavi kesilir. KB<160/110'dan daha düşük olmalıdır. **Proteinüri:** %27-38 görülür. >3.5gr/gün (%1). Glomerül endotel bütünlüğü için VEGF gereklidir. Tedavi öncesi veya tedavi sırasında >2 gr/gün proteinüri varlığında ilaç kesilmelidir. Basit idrar tetkiki ile takip edilmelidir. **Kanama:** sıklıkla mukokutanöz kanama olur. Grade 3- 4 kanama %3-5. Tümör lojunda ya da intrakraniyal kanama olabilir. Tedavi edilmemiş beyin metastazlarında kullanılmamalıdır. Bevasizumab tedavisi sırasında DVT gelişen hastalar antikoagüle edilebilir. **Venöz tromboz:** venöz tromboz sıklığında artışa neden olmaz. Grade 3 ve 4

tromboz durumunda tedavi kesilmelidir. Antikoagülan tedavi ile stabil olan hastalara en az 2 hafta sonra tedavi verilebilir. **Arteriyel tromboz:** arteriyel tromboz riskinde artışa neden olabilmektedir (%4.5 vs 2). Mortalite %0.8, tromboz öyküsü ve >65 yaş. SVO sonrası en az 6 ay kullanılmamalıdır. < 325 mg/gün ASA kullanılabilir. **Gİ perforasyon:** gastrointestinal perforasyon ciddi komplikasyonlardandır. %1.4-2.3 arası görülür mortaliten % 0.4 ile 1 arasındadır. Sıklıkla tedavinin ilk 2 ayında görülür. Akut divertikülit, peritoneal karsinomatozis, abdominal ışınlama, obstrüksiyon risk faktörleridir. İnvaziv prosedürler, kronik ASA>325 mg, peptik ülser, divertikülozis? Karın ağrısı üzerinde hassasiyetle durulmalıdır. **Cerrahi:** yara iyileşmesinde gecikme özellikle bevasizumab tedavisi sırasında olan operasyonlarda görülür (%13). Elektif cerrahiden 6-8 hafta önce tedavi kesilmelidir. Ameliyat sonrası en az 4 hafta beklenilmelidir.

### Cetuximab:

Epidermal growth faktör (EGFR) reseptörlerine karşı birçok monoklonal antikor geliştirilmiştir. EGFR; KHDAK, baş boyun kanserlerinde, pankreas kanserinde, kolon kanserlerinin %70'inde fazla eksprese edilir. İrinotekan ve oksaliplatin kullanımı sonrası progrese olan kolorektal kanserlerde, metastatik baş boyun kanserlerinde ve eş zamanlı radyoterapi ile birlikte FDA onaylıdır. 400 mg/m<sup>2</sup> yükleme sonrası haftalık 250 mg/m<sup>2</sup> kullanılır. Cetuximab EGFR'nin ligand bağlayan kısmını bloke eden bir monoklonal antikordur. EGFR eksprese eden kanser hücrelerini inhibe eder. Hücre siklusunu Go-G1 fazında engeller. Çoğalmayı önler. Vasküler endotelial growth faktör gibi anjiyogenik faktörleri engeller. İrinotekan ve cetuximab bir arada 121 hastada kullanılmış ve hastaların %17'sinde parsiyel yanıt alınmış. Baş boyun ve pankreas kanserlerinde de olumlu yanıt alınmıştır.

**Cetuximabın hikayesi:** 2004 yılında metastatik kolon kanserlerinde FDA onayı almıştır. İrinotekanla birlikte EGFR + irinotekana rezistan vakalarda, tek başına irinotekana karşı hassasiyeti olanlarda verilir. Onay yanıt oranına göre verilmiştir. Sağ kalımda artış yoktur.

**8 haftalık tedavi maliyeti:** 5FU 60-300 \$, rinotekan veya oksaliplatin 9.000-12.000\$, cetuximab 20.000-30.000 \$.

**Cetuximabın aktivitesi:** Refrakter kolorektal kanserde tek başına total yanıt oranı %9, progresyona kadar geçen median zaman 1.4 ay, median yanıt süresi 4.2 ay.

**Yan etkileri:** hipersensitivite reaksiyonu, cilt döküntüsü, diyare, nefes darlığı, ateş, hipomagnezemi, hipokalsemi.

**KRAS mutasyonu:** KRAS mutasyonu olmayan bireylerde cetuximab ile sonuçlar daha iyidir. KRAS mutasyonu olan bireylerde cetuximab ile sonuçlar daha kötüdür. KRAS mutasyonu cetuximab aday hastalarda incelenmelidir. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda KRAS mutasyon sıklığı % 40-45 dolaylarındadır.

**Metastaz basamakları:** I.Angiogenesis. II.İnvazyon: 1-ayırılma (detachment), 2-tutunma (attachment), 3-proteoliz, 4-hücre migrasyonu. III.İntravasküler faz: konakçı savunma mekanizmaları. IV.Extravazasyon.

**Anjiyogenik moleküller:** VEGF (A,B,C,D,E...), PDGF, EGF, bFGF, TGF-a, angiotropin, angiogenin, IL-3 ve 8, TNF-a, TGF-b, VCAM-1, HGF/SF, nitric oxide. **VEGF:** homodimeric yapıda, heparin binding glycoprotein, VEGF (A, B, C, D, E...), VEGF-A: 121, 145, 165, 183, 189, 206. **VEGF reseptörleri (VEGFR):** VEGFR-1 (flt-1), VEGFR-2 (flk-1/KDR), VEGFR-3 (flk-4).

**İmatinib mesilat:** Oral olarak kullanılan bir ajandır. C-kit ve PDGFR inhibitörüdür. CD 117 + olan rezeke edilemeyen ya da metastatik gastrointestinal stromal tümörlerde endikedir. 400-600 mg/gün kullanılır. **Yan**

**etkileri:** genellikle iyi tolere edilir. Şunlar görülebilir; sıvı retansiyonu, nötropeni, trombositopeni, hepatotoksisite, gastrointestinal kanama.

**Sunitinib:** Oral kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. İmatinib kullanımı sonrası progrese olan ya da imatinibi tolere edemeyen GİST hastalarında, ileri evre metastatik renal hücreli karsinomda kullanılır. 12.5 - 50 mg kullanılır. 12.5, 25 ve 50 mg'lık tabletleri mevcuttur. Aç ya da tok olarak kullanılabilir. 4 hafta kullanılıp tedaviye 2 hafta ara verilir. Aylık tedavi maliyeti 2500-10000 YTL. **Yan etkileri:** hipertansiyon, kanama, döküntü, hipotiroidi, myelosupresyon, el ayak sendromu, iştahsızlık.

**Sorafenib:** Çoklu tirozin reseptör kinaz inhibitörüdür. VEGFR 2-3, c kit, PDGFR, raf kinaz, ret, FGFR-1, Flt-3 inhibitörüdür. Aç karnına 800 mg/gün kullanılır. İleri evre rezeke edilemeyen hepatoselüler karsinom ve metastatik renal hücreli karsinomda FDA onaylıdır. **Yan etkileri:** myokardiyal iskemi (%2.7), kanama, diyare, hipertansiyon, yara iyileşmesinde gecikme, deri döküntüsü.

**Lapatinib:** İkili tirozin kinaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir. ErbB1 (EGFR) ve ErbB2 inhibitörüdür. Reseptörlerin intraselüler kısmına bağlanarak ATP bağlanmasını engellemektedir. İlaç oral olarak 750-1500 mg/gün kullanılmaktadır. TYKERB ileri evre meme karsinomlu hastalarda kapesitabin ile birlikte kullanım endikasyonu bulunmaktadır. Bu hastaların daha önce taksan antrasiklin ve trastuzumab kullanmış olmaları gerekmektedir. Mart 2007'de FDA onayı almıştır. Trastuzumab dirençli vakalarda etkili olabilir. Trastuzumab'ın aksine beyin metastazları üzerine etkisi olabilir. Oral olarak kullanılabilir. Aylık tedavi maliyeti yaklaşık 5000 YTL.

**Rituximab:** Anti CD 20 monoklonal antikordur. İlk FDA onaylı monoklonal antikordur. Kendi sitotoksik etkilerinin yanı sıra kanserli hücreleri kemoterapi etkisine daha duyarlı hale getirdiği bilinmektedir. 100 ve 500 mg'lık flakonları vardır. 375 mg/m<sup>2</sup> dozunda kullanılmaktadır. Nüks eden ya da kemorezistan foliküler lenfomalarda (CVP rejimi ile), diffüz büyük B hücreli lenfoma tedavisinde (CHOP rejimi ile), mantle hücreli lenfoma tedavisinde endikedir. 375 mg/m<sup>2</sup> 6-8 kür kullanılmaktadır. İnfüzyon reaksiyonları (asetaminofen ve antihistaminiklerle premedikasyon, yavaş infüzyon), hipoksi, ARDS, pulmoner infiltratlar, VF, kardiyojenik şok gelişebilir. Ölümcül reaksiyonların % 80'i ilk infüzyondan sonraki 24 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır. **Yan etkileri:** mukokutanöz reaksiyonlar, hipotansiyon, tümör lojunda ağrı, bulantı kusma, sitopeni. **Uzun dönem etkiler:** B hücre sayısında düşme, immünoglobülin düzeylerinde düşme, epizodik nötropeni, infeksiyon riskinde artış, yeni antijenlere daha düşük humoral immunité görülebilir. Pulmoner toksisite; interstisyel pnömoni, alveolar hemoraji, bronşiolitis obliterans görülebilir. Kardiyak toksisite; konjestif kalp yetmezliğinde artış görülebilir. Viral reaktivasyon; hepatit B, C, adenovirüs, VZV görülebilir.

## 5 - Kanser Epidemiyolojisi

**Kanser:** Kanser teorik olarak tek bir mutant hücreden gelişir ve büyür. Çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan, ancak zeminde çeşitli genetik değişiklikler sonunda malin transformasyona uğrayan bir hücreden kanser geliştiği kabul edilmektedir. Günümüzdeki tedavi metodları ile kanser tanısı alan hastaların >%50 fazlasında kür sağlanmaktadır. Ancak kanser tanısını alan hasta bunu hayatının en travmatik olayı olarak görür. Yeni tanı almış pankreas kanserli bir hasta ile aort stenozu nedeniyle kalp yetmezliğinin ilk bulgularının görüldüğü hasta, aslında aynı prognoza sahiptir (OSK = 8 ay).

**Kanser epidemiyolojisi:** hastane tabanlı kayıt sistemi, popülasyon tabanlı kayıt sistemi kullanılabilir. Kanser tüm dünyada farklı bölgelerde farklı sıklıkta görülen bir hastalıktır. Zaman içinde bu farklılıklar değişebilir. Düşük riskli bir ülkeden yüksek riskli bir ülkeye göç eden bir kişide görülecek kanser riski yeni ülkesiyle paralel olabilir. Bütün bunlar kanser oluşumuyla çevresel ve sosyokültürel faktörlerin yakın ilişkili olduğunu göstermektedir.

**Problemin büyüklüğü:** Ülkemizdeki kanser insidansı için yeterli istatistik veri yok. Ülkemiz verileri daha çok hastane tabanlı kayıtlardan oluşmaktadır. ABD’de 2004 yılında 1.36 milyon yeni invaziv kanserli hasta (699,560 erkek, 668,470 kadın) tanısı konmuştur. Aynı yıl 563,700 hasta (290,890 erkek, 272,810 kadın) kanserden hayatını kaybetmiştir.

**Dünya sağlık örgütü (WHO):** 2002 yılında, tüm dünyada 10.9 milyon yeni kanser vakası, bunların 5.1 milyonu gelişmiş ülkelerde ve 5.8 milyonu az gelişmiş ülkelerde bulunmaktadır. Tüm dünyada 6.7 milyon kanserden ölen vaka, bunların 2.7 milyonu gelişmiş ülkelere ve 4 milyonu az gelişmiş ülkelere bildirilmiştir.

**Avrupa:** Erkeklerde, Macaristan’da kanser insidansı 600/100000 iken, daha doğu ve güney Avrupa ülkelerinde bu oran 300/100000 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda, Danimarka’da kanser insidansı 400/100000 iken, Macaristan’da bu oran 250/100000 olarak bildirilmektedir.

**Türkiye:** Ülkemizde kanser insidansı hastane tabanlı kayıt çalışmalarına dayanmakta ve kanser insidansının 150-200/100000 arasında olduğu tahmin edilmektedir.

**Risk faktörleri:** Kanser için bilinen en önemli risk faktörü yaştır. Vakaların 2/3’ü 65 yaşın üzerindedir. 0-39 yaşları arasındaki her 72 erkekten birinde ve her 51 kadından birinde kanser görülebilirken, 60-79 yaşları arasında bu oran her 3 erkekten birinde ve her 5 kadından birinde şeklinde değişmektedir.

### Şişmanlıkla Pozitif İlişkili Kanserler

- **Kadınlarda;** Özofagus, pankreas, meme (post-me.) endometrium, böbrek, safra kesesi
- **Erkeklerde;** Özofagus, trit, kolon, rektum, böbrek, prostat
- **Kadın ve Erkek;** Kolo-rektal, lösemi, multiple myeloma, non-Hodgking lenfoma

0.5Kg/m<sup>2</sup>/yılıda ağırlık artışı RRx2



**Hangi kanserler taranmalıdır:** İnsidans ve mortalitesi yüksek, uygun ve kolay uygulanabilir tarama testleri olan, şüphelenildiğinde doğru teşhis edilebilmesi için tanı standartları olan, tedavi edilebilen, taranması toplum sağlığı için yararlı olan kanserler taranmalıdır. **Taranan kanserler:** meme, kolon, rektum, prostat, over, serviks uteri, ağız içi, deri, testis, akciğer.

## Taramalar

**Meme** (kendi kendine muayene ve mamografi) / 50 yaşından sonra iki senede bir kez

**Serviks** / aktif sex yaşamından itibaren , 30-60 yaş arasında her 5 yılda bir kez, eğer HPV ve PAP negatif ise erken kesilebilir.

**Kolorektal** / 50 yaşından sonra her 10 yılda bir kolonoskopi/ yaşam boyu bir kez colonoscopy/ her yıl gaitada gizli kan/ gaitada DNA taraması

**Prostat** / 50 yaşından sonra her yıl PSA ve rektal muayene

**Deri**

**Oral kavite**

**Mide** ( 40-50 yaş arası-Helicobakter pylori ) 50 yaşından sonra risk gruplarında gastroskopi / X-ray

**Kanserli hastaya kötü haber verme becerisi:**

Kanserli hastalar onkoloji kliniğine müracaat etmeden önce genişçe bir tetkik ve tanıya yönelik girişimler sonrası müracaat ederler. Çoğunlukla hastalar bu tetkiklerin ve girişimlerin nedenleri konusunda yeterince aydınlatılmamış ve yapılan tetkiklerin nedeninin önemsiz bir durum olduğu tetkikler ve yapılan girişimlerden sonra rahatsızlığın ortadan kalkacağı veya kısa bir iki tedavi yöntemi(ilaç uygulananımı) ile iyileşeceği ifade edilmiştir. Yani hasta ve hasta yakını bu gerçek dışı tabloyu benimsemiş ve hatta inanmaya bile başlamışlardır. Bu bağlamda hasta ile gerçeği bir ön hazırlık yapmadan

direk konuşmak hem hasta için hem de hasta yakınları ve hekim için yaralayıcı sonuçlar doğurabilir. Bireyin kendi bedeni hakkında olup bitenleri ve gelecekteki potansiyel hayati tehlikeleri bilmek bireye ait evrensel bir haktır. Bu hak bölgeye, toplumsal kültüre ve bireylerin dini inancına göre değişmez bir gerçektir. Bireyler kendi bedenlerinin durumunu, onları yakın gelecekte bekleyen hayati potansiyel tehlikeleri ve bunları değiştirebilecek, azaltacak veya ortadan kaldıracak alternatifleri bilip bu alternatiflerin seçiminde aktif rol alma hakkına sahip olmalı ve bu hakta kişisel kısıtlamalar getirilmemelidir.

Ancak kendini bekleyen potansiyel sorunların yükünü taşımak istemeyen veya bu yükü bir başkası ile paylaşmak ve sorunların ancak bir kısmı ile yüz yüze gelmek isteyenler kendi rızaları ile bilgilenmeyi ret edebilir ve ret etmelerine izin ve fırsat verilmelidir. Tüm bunlar yapılırken insan olmanın getirdiği incelikler kullanılmalı ve duygulanımlar göz önüne alınarak insana ve insan olmaya saygı her zaman öne çıkarılmalıdır. Kötü haber vermek bir sanattır ve iyi hekim olabilmenin belki de vazgeçilmez en önemli parçalarından birisidir. Hastalar bu iletişimden sonra hekimine güvenecek, kendisi için en önemli olan bedenini emanet edecektir. Aksi takdirde hekim değiştirebilme şansı da yoksa umutsuz ve güvensizliği yaşamının sonuna kadar devam edecektir.

**Evre 1:** Hasta yakınları ile ön görüşme yapılmalı ve bu konuda görüşleri alınmalı. **Hasta ile hastalığı konusunda görüşme şeklinin ayrıntılı incelenmesi:** hastalığı hakkında hastaya konuşma fırsatı verilmesinin hastalarına sağlayacağı katkılar (hekimine güven, tedaviye uyum, hekim dışı bilgi edinme çabası sonucu yanlış bilgilenme, hastalığını daha kötü veya daha önemsiz algılaması), tanıyı konuşmanın aile bireyleri üzerindeki olumlu veya olabilecek olumsuz etkileri, hastaya bilmek istediği oranda bilgi verileceği, bilgilendirme sırasında kanser kelimesinin mutlaka kullanılacağı, kötü haber vermekle birlikte umut içeren ancak yalan içermeyen dürüst bir konuşma olacağı, tedavi alternatiflerinin hastaya anlatılması ve bu alternatiflerin seçiminde hasta katılımının alınacağı, tedaviye bağlı gelişecek olası yan etkiler konusunda hastaya detaylı bilgi verileceği, tedaviye başlamadan önce hastadan tedavi onayının alınacağı hasta yakınlarına anlatılmalı.

**Evre 2:** **Hasta ile uygun bir konuşma ortamı hazırlanmalı:** hasta ile göz temasını engelleyici bariyerler ortadan kaldırılmalı, konuşmanın kesilmesine neden olacak telefon, cep telefonu, çağrı gibi araçlar bu sırada kapatılmalı, hekim güvenli bir duruş (beden dili) sergilemeli ve ses tonunu ayarlamalı, hasta ile karşılıklı oturarak aynı seviyeden konuşmalı ve göz teması kurmalı (ayaktan oturan hastaya veya ayakta duran hastaya oturarak konuşmamalı).

**Evre 3:** Hastanın bilgi durumunu ölçmek amacı ile ucu açık sorular ile başlanmalı. A bey, hastalığınız hakkında ne düşünüyorsunuz? Sizinle şu ana kadar hastalığınız hakkında neler konuşuldu? Şu ana kadar size bazı tetkikler yapılmış, bu tetkiklerin yapılma nedeni ve sonucu hakkında bir fikriniz var mı? Bu evrede; hastanın bilgilenme düzeyi öğrenilir, hasta yanlış bilgi veya kanaat edinmiş ise bu durum fark edilir, bu soru ile hastanın bilgilenmeyi arzu edip etmediği gözlenir.



**Evre 4:** Bu evrede hasta sizin tek yönlü olmayan ve hastayı kısıtlamayan sorularınız sonrası ya hastalığı hakkında açıkça bilgi isteyecek, ya da bu sorularınız karşısında çekimser kalacaktır. Her iki durumda da hastaya iki seçenekli bir soru ile geline nokta tamamen aydınlatılabilir veya hasta açıkça bilgilenme arzusunu iletirse doğrudan bilgilendirme evresine geçilebilir. Şu ana kadar yapılan tetkikleriniz ve girişimler (bronkoskopi, iğne ile parça alma, ameliyat) sonucu muayenenizi de yaparak hastalığınız ve detayları konusunda yeterince bilgi edindik. Bu sonuçlar ile tedavinizi belirleme aşamasındayız. Sizinle birlikte olası tedavi alternatifleriniz hakkında konuşmak ve bundan sonraki takip ve tedavi planınızı yapmak istiyoruz. Bu aşamaya geçmeden önce size sormak istediğim bir soru var. Gözlemlerimize dayanarak, tedaviyi belirleme aşamasına gelmeden önce bazı hastalarımız, hastalığı ile ilgili ayrıntıların kendisi ile açıkça konuşulmasını talep ederken, bazı hastalarımız hastalığı ile ilgili detayları öğrenmek istememektedirler. Bu hastalarımız, hastalığı ile ilgili ayrıntıları yakınları (oğlu, kızı, eşi) ile konuşmamızın kendisi için yeterli olacağını söylerler. Bizler bu önerilerden her ikisine de olumlu bakmaktayız ve sizin seçiminize göre devam etmek istiyoruz. Siz hangi yaklaşımı tercih edersiniz? Hasta size bilgilenme talebini iletirse doğrudan bilgilendirme (kanser kelimesi kullanarak) evresine geçilmeli. Aksi takdirde bilgilenmeyi talep etmiyorsa sadece alacağı tedaviler hakkında bilgi verilmeli ve tedavi onayı alınmalı. Tanısını bilmek istemeyen hastanın seçimi önemlidir!

**Evre 5: kötü haber verme evresi:** Kısa ve tıbbi detaylara (özellikle karmaşık tıbbi terminoloji kullanmadan) derinlemesine girmeden yalın bir anlatım dili ile o ana kadar yapılan tetkik-tahlil-biyopsi nedeni açıklanır ve sonucu kısa öz bir cümle ile hastaya söylenir..... nedeni ile... yerden alınan parçanın incelenmesi sonucu ..... kanseri olduğunuz saptandı. Bir süre (5-10 saniye) beklenir ve hastanın ortaya koyacağı tepkiler gözlemlenir. ‘‘sanırım bu haber sizi çok üzmüş olmalı’’, ‘‘bu haberin sizi çok üzdüğünü görüyorum’’, ‘‘bu durum son derece anlaşılabilir’’, ‘‘sizi anlıyorum, üzülmede haklısınız’’ gibi cümleler ile; hasta ile empati yapıldığı, hastanın o anki karmaşık duygulanım durumu ve üzüntüsünün normal ve beklenen bir durum olduğu hissi verilir. Hasta tedavi planını algılayamayacak ve bir sonraki evreye geçemeyecek düzeyde bir duygulanım durumunda ise yakın bir döneme (ertesi güne) randevu verilerek bu süreç bir sonraki sefere bırakılmalı. Bu dönemde gerekirse psikiyatr görüşü ve desteği alınmalı. Tedavi alternatifleri ve olası toksisiteler konuşulmalı ve hasta katılımı sağlanmalı. Ancak hasta katılımı istenirken tedavi alternatiflerinde mümkün ise hekim tercihi de nedenleri ile birlikte sunulmalı. Tamamen çekimser kalmak hastayı çoğunlukla güç durumda bırakacak ve hekime karşı güven sorgulamasına neden olacaktır. Tedavi seçiminden sonra toksisiteler konusunda geniş bilgi verilmeli, hangi koşulda kliniğe veya acil servise müracaat edeceği anlatılmalı. Uyması gereken özel koşullar, ilave destek tedaviler detaylı bir şekilde anlatılmalı.

**Evre 6:** Hastanın geleceğe yönelik planları ve önerilerin kavranmışlığı bir kez daha gözden geçirilerek hastaya son bir özet yapılmalı. Hastaya genel bilgiler sunan bir kitapçık verilmeli. Hastaya mümkün olduğunca uyması gereken kurallar yazılı olarak verilmeli. Bir sonraki randevu tarihi ve koşulları belirlenerek hasta ile görüşme sonlandırılmalı.

## 6 - Kanser Tanı Ve Tedavisinin Temel Prensipleri

Kanser şüphesi olan bir hastada ilk olarak kanser hastalığının varlığını sitolojik ve/veya histolojik olarak kanıtlamak gerekir. Daha sonra hastalığın evrelendirmesini yapmak, en sonunda da hastalığın evresine uygun tedaviyi seçmek gereklidir.

**Tanı:** **Sitolojik inceleme:** Alınan örnek bir sıvıysa santrifüj edilerek çökelti lam üzerine alınır. İnce iğne aspirasyonu ve kemik iliği aspirasyonu yapılabilir. **Biyopsi yöntemleri:** insizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsi, tru-cut biyopsi, endoskopik biyopsi, kemik iliği biyopsi.

**Patolog:** Patologlar raporlarında, organ ve hücre tipini tanımlamalarının yanı sıra, kanserin klinik davranışı konusunda klinisyenlere yol gösteren tümör “grade” ini de tanımlamaktadırlar. Grade tanımlanırken hücre diferansiyasyonu (farklılaşması) ve mitoz sayısı dikkate alınır.

**Grade:** Tümör dokusu köken aldığı dokuya morfolojik olarak çok benziyorsa ve kanser hücreleri de o organın normal hücreleri gibi görünüyorsa, bu tümör “iyi diferansiye” yani “düşük dereceli” olarak değerlendirilir. Yüksek dereceli tümörlerde ise tümör dokusu, köken aldığı dokuya morfolojik olarak çok az benzemektedir. Bu tümörlerde mitoz sayısı da fazladır.

**Evreleme:** Kanser tanısı konulduktan sonra tümör yaygınlığını belirlemek için fizik muayene ve laboratuvar (görüntüleme) yöntemleri kullanılarak yapılır. Anamnezde evrelemeye doğrudan katılan tek bilgi, lenfomalarda (Hodgkin hastalığında) bulunan B semptomlarıdır (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı). Nörolojik muayenede serebellar testleri beceriksiz olan bir hastada beyin BT veya MR incelemesi yapılması gereklidir. Evrelemede sıkça yapılan bir yanlış da, kanser tanısı konan bir hastaya tüm görüntüleme yöntemlerinin uygulanması ve bütün serum tümör belirleyicilerine panel halinde bakılmasıdır. Evreleme için görüntüleme yöntemleri hastalığa özgü olarak seçilmelidir. Ayrıca hastanın hikâyesi ve fizik muayenesinden elde edilen veriler varsa ilave görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır.

**TNM evrelemesi:** T tümör çapını gösterir (T1-3). T4 tümör büyük çaplı olmakla birlikte çevre dokulara invaze anlamındadır. T4 tümörler genellikle inoperabl'dır. N lenf nodu metastazını gösterir. N1 palpasyonla mobil lenf nodunu, N2 fikse lenf nodunu gösterir. N3 fikse ve komplikasyona yol açtığını gösterir (lenfödem). Evre I ve II erken evreyi, evre III lokal ileri evreyi, evre IV ise uzak metastazlı tümörleri göstermektedir. Bazı baş boyun ve jinekolojik malinitelerde bölgesel olarak çok yaygın tümörler - uzak metastaz olamadan evre IV olarak değerlendirilir.

### Tedavi:

ilaç tedavisi, cerrahi tedavi, radyoterapi.

**Hastanın performans statüsü:** ECOG-kriterleri. PS 0 = normal aktivite. PS 1 = semptomlu fakat ayakta işini yapabilir. PS 2 = vaktinin <%50 yatakta/oturarak geçirir, yardım gerekir. PS 3 = vaktinin >%50 yatakta/oturarak geçirir, tıbbi destek gerekir. PS 4 = yatağa bağımlı tıbbi tedavi ile yaşar, pre-ex.

**Kanser tedavisi multidisipliner yaklaşım:** adjuvan tedavi, neoadjuvan tedavi, primer kemoterapi, palyatif tedavi, konkomitan tedavi, ardışık tedavi.

**Tedavi uygulama amacı:** Küratif (şifaya kavuşturma); primer, adjuvan, neoadjuvan. Palyatif.

**Kemoterapi:** 1900'lerin başlarında Paul Ehrlich boyaların mikroorganizmalarda selektif biçimde konsantre olmalarından hareketle, bakterilere toksik kimyasal maddelerin geliştirilebileceğini düşünerek “kemoterapi” terimini ortaya attı. Paul Ehrlich'ın fareleri enfeksiyon modelleri olarak kullanıp antibiyotiklerin keşfine yön vermesinden esinlenen George Clowes transplante tümörleri taşıyan fare türleri geliştirdi.

**ABD ulusal kanser enstitüsü:** L-1210 fare lösemisi ve P-388 fare lösemi türünü kullandı. Bu tür hayvan tümör modelleri kullanılarak 40 dan fazla kanser ilacı geliştirildi. Ancak bu değerlendirmelerde masrafların çok olması hücre kültürlerinin kullanıldığı in vitro modellerin geliştirilmesine yol açtı.

---

**Kanser hücre kinetiği:** 1960'ların başlarında Skipper ve ark. L-1210 fare lösemi modelinde kemoterapi prensiplerini ortaya koydular. L-1210 lösemi türünde bütün hücreler proliferasyon havuzunda olduğundan, hücre sayısı ve sağkalım arasında lineer bir ilişki vardır. Skipper'in çalışmaları sonucunda belli bir dozda ilacın sabit sayıda değil belli oranda kanserli hücre öldürdüğü ortaya çıktı. L-1210 fare lösemi türünde logaritmik katlanarak büyüme gerçekleşirken insan kanserleri daha çok Gompertzian modeli denen tümör büyüme kinetiğine uygun büyümektedir. Sigmoid biçimdeki bu modelde başlangıçta bölünen hücre sayısı az olduğundan artış hızı düşüktür. Sonra giderek hızlanan büyüme maksimum tümör çapının 1/3'üne ulaştığında zirveye ulaşır ve bu noktadan sonra büyüme hızı tekrar yavaşlar. Küçük tümörlerde oksijen ve besin ihtiyacı optimal karşılandığından büyüme fraksiyonu fazladır. Sitotoksik ilaçların etkisi proliferen hücrelere yöneliktir. Bu nedenle şifa şansı en çok bu erken dönemde uygulanan kemoterapi ile mümkündür (adjuvan kemoterapi). İnsanlarda kanserli hücrelerin çoğunluğu  $G_0$  fazı denilen bir uzamış dinlenme fazındadır. Bu hücrelerin oranı %80-90 kadardır. Sitotoksik ilaçların bu hücreler üzerine etkisi çok azdır. Hücre sayısının 30 defa ikilenmesi sonucunda tümör  $1 \text{ cm}^3$  hacme ulaşabilir. Bu hacim  $10^9$  hücreyi içerir. Normalde bir tümör hücresinin ortaya çıkmasından itibaren 1-2 ayda bu sayıya ulaşması gerekirken insandaki hücrelerin çoğunluğunun dinlenme evresinde olması bu süreyi uzatmaktadır.

**Kemoterapi etkisi ve direnç:** Çok sayıda direnç mekanizması vardır. Hücre siklusuna bağlı direnç reversibl olup hücre uygun faza geldiğinde ortadan kalkar. Genetik rezistans ise irreversibldir. İlaçlara dirençli klonlar zaman içinde mutasyon yoluyla ortaya çıkmaktadır.

**Direnç mekanizmaları:** 1. Multidrug rezistans; MDR geni p-glikoproteini kodlamaktadır. Özellikle vinka alkaloidleri - daunorubisin, mitomisin-C gibi ilaçlara direnç gelişiminden sorumludur. 2. Topoizomeraz inhibitörleri ile ilgili direnç. 3. İlaç metabolizmasında değişmeye bağlı direnç.

**Klinik İlaç Araştırmaları:** **Faz 1:** ilacın maksimum tolere edilebilen dozunun saptanması, farmakokinetiği. **Faz 2:** ilacın anti-tümör etkinliği ve yan etkileri. **Faz 3:** yeni ilacın klasik (standart) tedavilerle karşılaştırılması. **Faz 4:** ilacın primer tedavilere entegrasyonu - post marketing - uzun dönem yan etkileri.

## 7 - Kemoterapi Uygulama Prensipleri

**Kemoterapi:** Paul Ehrlich tarafından 1900 yıllarda bakterilere toksik olabilecek kimyasal maddeler için kullanılmış. İlk sitotoksik ilaç olan nitrojen mustard, 2. Dünya savaşı yıllarında tesadüfen bulundu. Daha sonra bazı alkilleyici ajanlar, metotreksat, vinka alkaloidleri ve aktinomisin D (ilk tümör antibiyotiği) bulundu.

**Kemoterapi prensipleri:** Tümör hücre kinetiği gereği tekrarlayan kürler şeklinde kemoterapi uygulanır. Daha etkili antitümör sonuç almak için kombine kemoterapiler tercih edilir.

**Antitümör etkiyi belirleyen hastalığa bağlı faktörler:** tümör büyüklüğü, lokal invazyon derecesi, lenfatik invazyon derecesi, venöz ve/veya perinöral invazyonun varlığı, hücre diferansiyasyonu, büyüme fraksiyonu.

**Kemoterapiye cevabı belirleyen faktörler:** hastanın performans statüsü, hastanın yaşı, hastalık ile ilişkili faktörler, organ fonksiyon bozuklukları.

**Antineoplastik ajanlar:** Hücre siklusundan bağımsız - alkilleyici ajanlar ve siklusa spesifik anti tümöral etki - hidroksi urea vardır. Faz spesifik ajanlar: antimetabolitler > S-fazı, vinka alkaloidleri > M-fazı, antibiyotikler > G 2 fazı.

**Primer kemoterapi:** lösemi, lenfoma, multipl myelom, koryokarsinom, küçük hücreli akciğer kanseri. **Adjuvan kemoterapi:** meme, kolon, mide, akciğer, over kanserlerinde etkilidir. **Neoadjuvan kemoterapi:** meme kanseri, akciğer kanseri, rektum kanseri, sarkomlarda etkilidir. **Palyatif kemoterapi:** inoperabl solid tümörler, evre 4 kanserlerde semptom kontrolü ve sağkalımı uzatmak amacıyla kullanılır.

**Kemoterapiye direnç:** Hücre siklusuna bağlı direnç geri dönüşümlüdür. Genetik direnç için geri dönüşüm yoktur. Kemoterapötiklere dirençli hücre klonları zamanla mutasyon sonucu ortaya çıkar. Tümör hacmi ne kadar büyükse dirençli klon sayısı fazladır. Kombine kemoterapide direnç gelişmesi daha yavaş olur. Monokemoterapide direnç gelişmesi daha hızlı olur.

**Kemoterapinin yan etkileri:** **Genel yan etkileri:** Kemik iliği baskılaması; vinkristin, bleomisin ve L-asparaginaz hariç diğerleri yapar. Saç dökülmesi; antrasiklinler. Bulantı-kusma; sisplatin. İştah azalması ve beslenme bozukluğu olur. **Nefrotoksik olanlar:** sisplatin, yüksek doz metotreksat, ifosfamid. **Kardiyomiyopati yapanlar:** adriamisin, epirubisin, daunomisin, mitoksantron. **Hemorajik sistit yapanlar:** siklofosfamid, ifosfamid. **Periferik nöropati yapanlar:** vinka alkaloidleri, sisplatin, karboplatin, taksanlar, oksaliplatin. **Ototoksik ajanlar:** sisplatin, karboplatin, oksaliplatin. **Akciğer fibrozisi yapanlar:** bleomisin, busulfan, melfalan. **Kc fonksiyon bozukluğu:** antrasiklinler, metotreksat, etoposid, 5 FU. —————Angina oluşturabilenler; 5 FU infüzyonları. İleusa yol açabilenler; vinka alkaloidleri. Hiperpigmentasyon; bleomisin, 5 FU, sisplatin. Hipersensitivite; L-asparaginaz, taksanlar, bleomisin.

**Yan etkiyi önlemek için:** Kemoterapi öncesi hidrasyon (IV, oral), deksametazon, antiemetikler verilmelidir. Antiemetikler; metoklopramid, serotonin antagonistleri-ondansetron, nörokinin-1 reseptör antagonisti - aprepitant verilebilir. Hipersensitiviteyi baskılamak için; H1 ve H2 blokerler verilebilir. Hastanın fiziksel ve ruhsal hazırlanması gerekir.

**KT prensipleri:** Hastanın genel durumu gözden geçirilmelidir. Vital bulguları ölçülmelidir. Hastanın genel durumunun ve uygulanan rejimin uygun olmadığı düşünülüyorsa sorumlu hekimle temasa geçilmelidir (doz, uygulama şeması, infüzyon hızı vb). Hastadan bilgilendirilmiş hasta onay formu alınmış olmalıdır.

**Dikkat:** Nefes darlığı, çarpıntı, sarılık, solukluk, huzursuzluk gözlemlenirse yeniden değerlendirilmelidir. Ateşi olan hastalara kemoterapi verilmemelidir. Hastalar tedavi sonrası oral anti emetik kullanımı konusunda uyarılmalıdır. Anti emetik ve premedikasyon protokolleri gözden geçirilmelidir. Dosetaksel,

paklitaksel ve pemetrekset öncesinde mutlaka premedikasyon önerilmelidir. Aksi belirtilmediği sürece anti emetik olarak novaban, kytril ya da zofran yapılmalıdır.

**Emetojenik potansiyeli yüksek ilaçlar:** sisplatin, karboplatin, dakarbazin, siklofosfamid, aktinomisin, adriamisin, epirubisin, irinotekan. Bu ilaçların emetojenik potansiyeli yüksek olup etkin anti emetik tedavi uygulanmalıdır (kombinasyon).

**Vezikan ilaçlar:** Doku dışına çıktığında nekroz yapan ilaçlardır; epirubisin, adriamisin, vinkristin, vinorelbin. Bu gerçekleştiğinde; 1.ilacı infüzyonu durdurulmalı, 2.yıkama yapılmamalı, 3.sorumlu hekime haber verilmelidir, 4. vinkalar için sıcak, diğerleri için soğuk uygulama yapılmalıdır.

**Sisplatin:** Haftada bir ya da 3 haftada bir yada üç gün arka arkaya uygulanabilir (düşük doz). 3 haftada bir yüksek doz (70-80 mg/m<sup>2</sup>). 500-1000 cc sf 2-4 saatte içinde verilir. Öncesinde genellikle 1000 cc hidrasyon yapılır. Ön mayiye K ve Mg konur. Mannitol genelde 50 mg/m<sup>2</sup> dozunun üzerinde uygulanır. Aksi belirtilmediği sürece mutlaka içinde deksametazon bulunan kombinasyon anti emetik rejim uygulanır. Hastalar el ve ayaklarda uyuşma, çatal, bıçak tutma güçlüğü, kabızlık gibi nöropatik bulgular yönünden sorgulanmalıdır. İşitme de azalma sorgulanmalıdır.

**Adriamisin, Epirubisin:** Haftalık (düşük doz) ya da 3 haftada bir verilirler (yüksek doz), vezikandırılar. Kombinasyon anti emetik verilmelidir. 6 kürden fazla uygulamalarda hekim kardiyoloji kontrolü açısından uyarılmalıdır. Tedavi öncesi bazal EKO yapılmalıdır. Hastalar her kür öncesi nefes darlığı açısından sorgulanmalıdır. Adriamisin genelde 50- 60 mg /m<sup>2</sup>, epirubicin 60-100 mg/m<sup>2</sup> uygulanmaktadır.

**Dosetaksel:** Premedikasyon mutlaka kontrol edilmelidir. 250-500 cc SF içinde 1 saatte verilir. Solunum sıkıntısı yakın takip edilmelidir. Haftalık (düşük doz 35 mg/m<sup>2</sup>) ya da 3 haftada bir yüksek doz (75-100 mg/m<sup>2</sup>) uygulanır. Toplam 180 mg'dan yüksek dozlar mutlaka sorumlu hekime bildirilmelidir.

**Paklitaksel:** Premedikasyon mutlaka kontrol edilmelidir. 500 -1000 cc sf içinde 3 saatte verilir. Solunum sıkıntısı açısından yakın takip edilmelidir. Haftalık (düşük doz) ya da 3 haftada bir yüksek doz (175mg/m<sup>2</sup>) uygulanır. Hastalar el ve ayaklarda uyuşma, çatal ve bıçak tutma güçlüğü, kabızlık gibi nöropatik bulgular yönünden sorgulanmalıdır.

**Karboplatin:** Haftalık düşük doz ya da 3 haftada bir yüksek doz uygulanmaktadır.% 5 dextroz içinde verilmektedir. Haftalık > 200 ya da 3 haftada bir > 600 mg doz önerildiyse sorumlu hekimle görüşünüz.Anti emetik mutlaka kombine verilmelidir. Mannitol ve ön hidrasyon yoktur.

**Etoposid:** Sıklıkla 3-4 ya da 5 gün arka arkaya verilir. Oral uygulama da 5-14 gün verilmektedir. 500 cc sf içinde 2 saatte verilmesi uygundur. Günlük > 200 mg olan dozlar sorumlu hekime bildirilmelidir.

**Siklofosfamid:** Genelde 3 haftada bir 500-600 mg/m<sup>2</sup> verilir. SF içinde uygulanmalıdır. Oral uygulamalarda hergün kullanılabilir.

**5 Fluorourasil (5 FU):** Haftada bir düşük doz ya da yüksek doz, 2 haftada bir (sıklıkla uzun süreli infüzyon) yüksek doz, ayda bir 5 gün süreyle düşük doz verilir. Folinik asitle uygulanıyorsa önce folinik asit uygulanmalıdır. Hastalar özellikle mukozit bulguları açısından değerlendirilmeli.

**Gemcitabin:** Sıklıkla 3 haftada bir 1. ve 8. günler verilir. 4 haftada bir 1.8.ve 15. günlerde de verilebilir. Cisplatinle birlikte 2 haftada bir de verilebilir.1000mg/m<sup>2</sup>den yüksek dozlar sorumlu hekime danışılmalıdır. 150-250 ml içinde 30-60 dakika'da verilebilir.

**İfosfamid:** Sıklıkla 3-4 haftada bir 3-4-5 günde bir verilir. Mutlaka mesna ile birlikte verilmelidir. Mesna aynı şişede veya protokol dâhilinde bölünmüş dozlarda verilebilir. Farklı protokollerde farklı infüzyon hızlarına verilebilir. Hematüri açısından sorulama yapılmalı, uygulama öncesi TİT görülmelidir.

**Rituksimab (mabtera):** Non hodgkin lenfoma tedavisinde 6-8 kür uygulanır. Bu tanısı olan bir hastada protokolda yok ise sorumlu hekime danışılmalıdır. İlk verilişte protokol dâhilinde belirtilen hızlarda verilmelidir. Nefes darlığı, kaşıntı, kızarıklık durumunda ilaç hemen kesilmeli ve sorumlu hekime haber verilmelidir. Saatte 400 mg'dan hızlı verilmemelidir. Öncesinde antihistaminik verilmelidir. CHOP rejimi önerilen hastalar 5 gün prednizolon kullanımı konusunda uyarılmalıdırlar.

**Vinkristin:** Sıklıkla puşe olarak verilir.2-3 haftada bir verilebilir.100 cc sf içinde 10 dakika'da verilebilir. 2mg'dan yüksek dozlar hekime danışılmadan verilmemelidir. Hastalar el ve ayaklarda uyuşma, çatal, bıçak tutma güçlüğü, kabızlık gibi nöropatik bulgular yönünden sorgulanmalıdır.

**İrinotekan:** Haftada bir (60-125 mg/m<sup>2</sup>) ya da 2 haftada bir (180 mg/m<sup>2</sup>) ya da 3 haftada bir 250 mg/m<sup>2</sup> uygulanır. 250-500 cc sf içinde 60-90 dakikada uygulanır. Hasta diyare konusunda ve lopermid kullanımı konusunda uyarılmalıdır. Etkin anti emetik uygulanmalıdır.

**Pemetrexed (alimta):** Mezotelyoma tedavisinde kullanılır. 3 haftada bir 100 cc sf içinde verilmelidir. Hasta premedikasyon (prednizolon ya da deksametazon) ve düzenli vitamin B 12 ve folik asit kullanımı açısından uyarılmalıdır.

**Metotreksat:** Haftalık olarak düşük doz ya da 2-3 haftada bir yüksek doz verilebilir. Metotreksat tedavisinden sonra mutlaka leucovorin rescue açısından sorumlu hekim uyarılmalıdır. 100 cc sf içinde uygulama yapılabilir.

**Trastuzumab (herceptin):** Haftalık ya da 3 hafta da bir uygulanır. Her iki uygulanım şeklinde de yükleme dozu vardır. Hastalar 3 ayda bir kardiyoloji kontrolü yönünden takip edilmelidir. İzotonik içinde 30-90 dakika'da verilir.

**Vinorelbin:** Vezikandır. Sıklıkla haftalık verilir. 3 hafta da bir 1. ve 8. günler verilebilir. 100 cc sf içinde 10 dakika da verilebilir. Hastalar el ve ayaklarda uyuşma, çatal, bıçak tutma güçlüğü, kabızlık gibi nöropatik bulgular yönünden sorgulanmalıdır.

**Dakarbazin:** Sıklıkla 3 haftada bir 3-4-5 gün verilir. 250-500 cc sf içinde 60-90 dakika da verilir. Emetojenik potansiyeli yüksektir.

**Topotekan:** Haftalık (4 mg/m<sup>2</sup>) ya da 3 hafta da bir 5 gün (1.5 mg/m<sup>2</sup>) verilir. 250 cc sf içinde 30 dakika da verilmelidir.

**Bevacuzimab (altuzan):** 2 haftada bir uygulanır. İlk verildiğinde 90 dakika da ve kemoterapiden önce verilmelidir. Uygulama öncesi kan basıncı ölçülmelidir. Ameliyattan 4-6 hafta önce ve sonra verilebilir.

**Sitozin arabinozid:** Sıklıkla yüksek doz tedavi rejimlerinde yer almaktadır. 500-1000 cc sf içinde 3 saatte verilir. Her doz öncesi serebellar testler yapılmalıdır. Tedavi öncesi konjunktivit gelişimini engellemek için deksametazonlu damlalar başlanmalıdır.

**Bleomisin:** Haftalık ya da 2 haftada bir uygulanabilir. Hipersensitivite reaksiyonu riski sebebiyle önlem alınmalıdır. Uygulama öncesi hasta nefes darlığı açısından sorgulanmalıdır. Toplam 300-400 mg'dan yüksek doz verilmemektedir.

**G-CSF (neupogen):** Subkutan uygulanmalıdır. Trombositopeni halinde 100 cc%5 dextroz içinde 30 dakikada verilmelidir. Uygulamadan önce sorumlu hekime sorulmalıdır. Beyazküre > 10000 olunca kesilir. Kemik ağrısı yapabilir.

## 8 - Mide Kanseri Ve Kolon Karsinomu

### Mide kanseri

Gastrosefajial (GE) bileşke ve pilor arasındaki bölgeden kaynaklanan tümörler. K/E 2.3/1 mortalite erkeklerde 2 kat. Tüm vakaların % 40'ı Çin'den. Tüm evreler için 5 yıllık sağ kalım % 22.

**Etyoloji, risk faktörleri, önleme:** **1-Yaşanan coğrafya.** **2-Diyet:** Arttırıcılar; meyve, sebzenin az tüketimi, tuzlu, nitratlı, tütsülenmiş yiyecekler, sigara, mesleki maruziyetler (Ni). Azaltıcılar; dondurulmuş gıdalar, oolong çayı (Japonların). **Risk faktörleri:** intestinal metaplazi (premalin, % 80), A kan gurubu, gastrik rezeksiyon (?), pernisyoz anemi (?). Genetik bozukluklar: TP53 (%60), APC (adenomatozis poli geni, %50), onkogenlerin fazla ekspresyonu, amplifikasyonu, ve/veya mutasyonu, c-Ki-ras, Her-2/neu, c-myc, E-kadherin (proflaktik mide rezeksiyonu). Aile hikâyesi olanlarda risk 2-3 kat artıyor. **Önleme:** siklooksijenaz II (COX-II); anjiogenezi arttırır, apoptozisi önler, invaziv potansiyelini arttırır. COX-II inhibitörlerinin tedavide kullanımı araştırılıyor. Helikobakterpiylori (HP) eradikasyonu; risk 2.8 kat artıyor, kronik atrofik gastrit yapıyor.

**Belirti ve bulgular:** Hastaların çoğu ileri evrede tanı alır. Ağrı, kilo kaybı, kusma, iştahsızlık, hematemez (%10-15) görülür.

**FM:** Peritoneal implantlar palpe edilebilir; Blumner's shelf. Hepatomegali; metastaza bağlı. Virchow nodü ve diğer LAP'ler görülebilir.

**Tanı ve tarama:** Tarama; dünyanın yüksek riskli bölgelerinde yapılabilir. Tanı için şunlar kullanılabilir; endoskopi ve baryumlu grafi, BT (evrelendirme), endoskopik USG (invazyon derinliği, çevresel LAP), kapsül video endoskopi (saniyede 2 resim alabilir), laparoskopik (küçük boyutlu metastazların tespiti), kemik CT, PET (uzak metastaz ve neoadjuvan tedavi yanıtı).

**Patoloji: Adenokarsinoma:** %95. İntestinal; glandüler yapı oluştururlar, metaplaziyi takiben gelişir. Diffüz; infiltratif gastrik mukoza görünümündedir nadiren kitle ya da ülser oluşturur. Mix olabilir. **Lenfoma:** primer lenfoma sıklığı artmaktadır. Adenokarsinomla karışır. **Stromal tümörler:** gastrointestinal stromal tümör (GIST) en sık mideden ve Cajal (pace maker) hücrelerinden kaynaklanır, transmembran tirozinkinaz reseptörü olan CD 117 eksprese eder. **Diğerleri:** yassı hücreli, küçük hücreli, karsinoid, metastatik tümörler (meme, malign melanoma vb.). Lokal invazyonla, hematojen ve lenf nodlarına yayılabilir. TNM evrelendirmesi kullanılır.

**Prognostik faktörler:** Aneuploidi; mide distalindeki adenokarsinomda kötü prognostik faktördür. Yüksek plazma vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyi, peritoneal yıkama sıvısında yüksek CEA düzeyi, intratümöral yüksek dihidroprimidin dehidrojenaz düzeyi (5FUyanıtını etkiler) prognozu etkiler. Diffüz tipte olanların prognozu daha kötüdür.

**Tedavi:** Erken evrede; cerrahi + kemoradyoterapi yapılır. Cerrahi suptotal tercih edilir veya total gastrektomi + lenf nodu diseksiyonu + Billroth I gastrodoudonostomi veya Billroth II gastrojejunostomi yapılır. İleri evrede palyatif kemoterapi ve radyoterapi yapılır.

### Kolon karsinomu

Kanserden ölüm nedenleri arasında 4. Sıradadır. Kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen 3. kanserdir. Kolon Ca K/E=1.2/1. Rektum Ca K/E=1/1.7. 40 yaşından sonra görülme riski artar. Endüstrileşmiş ülkelerde fazla Asya, Afrika güney Amerika'da daha azdır. Kolon kanseri tüm kolorektal kanserlerin %70'idir. En sık proksimal kolonda yerleşir.

**Sağkalım:**

<b>Tespit zamanı</b>	<b>5 Yıllık sağkalım %</b>
Erken lokalize hastalık	90
Etraf organ ve lenf nodu	64
Uzak metastaz	8

**Risk faktörleri:** **Aile öyküsü:** Ailesel kanser sendromları; Lynch I ve II sendromları olabilir. Bunlarda poliposis yoktur erken yaşta kolon ve kolon dışı kanserler görülür. Ailesel poliposis sendromları; familial poliposis coli (FAP) denir, otozomal dominant (OD), kolonda multibül adenomatoz polipler vardır. Gardner sendromu; OD, kolonda poliposis, mezenterde abdominal duvarda desmoid tümörler, osteoma, fibroma vardır. Turcot sendromu; OD kolonda poliposis ve gliomlar.

**Peuts-jeghers sendromu:** Kromozom 19 üzerinde STK 11 geni kalıtılır. GIS hamartomları, klasik pigmentasyon ile taşınır. %2-13 hayat boyu kolorektal kanser riski taşır. İnce barsak, over, meme, sekakort stromal tümörleri görülebilir.

**Juvenil polip coli:** Otozomal dominant kalıtılır. Bazı ailelerde PTEN mutasyonu bazılarında 18q (SMAD4) ile ilişkilidir. Juvenil poliplerle birlikte adenomatöz histoloji karışık olarak görülür.

**Ailesel non-poliposis coli sendromu:** **Amsterdam kriterleri:** ailede 3 veya daha fazla bireyde ispatlanmış kanser, 3 kişiden birisi birinci derece akraba, iki jenerasyonda görülmesi, ailede 50 yaşına kadar 1 kolorektal kanser vakası, FAP ekarte edilecek.

Kolorektal kanser, genellikle erken yaşta ama değişik yaşlarda da görülebilir (45 y). Tümör yerleşimi daha çok proksimal kolondadır. Ekstra kolonik kanserler; endometrium, over, mide, ince barsak, üriner sistem, safra yolu, sabese cilt tümörleri.

Diyet: yağdan ve kolesterolden zengin diyet 10-20 kadar yüksektir. Adenomatöz polipler: villöz ve tubulo villöz poliplerde, 2 cm üzerindeki poliplerde risk yüksektir. Meme, serviks, mesane kanserleri ile beraber görülebilir.

**Patoloji:** **Lokalizasyon:** sıklıkla sol kolondadır % 52, sağ kolon %32, transvers kolon seyrek, rektumda distal yerleşim sık. **Histoloji:** % 90-95 adeno ca (müsinöz, yüzük hücreli, adenoskuamoz), lenfoma, sarkom, karsinoid tümör, indiferansiye karsinom.

**Genetik değişiklikler:** Adenomatöz poliposis coli geni APC'nin olması, K-ras onkogeni mutasyonu, C-myc amplifikasyonu, 5,17,18.kromozomlarda allel delesyonu olması.

**Metastaz:** Lokal yayılım retroperitoneal dokulara ve peritona olabilir. Lenfatik metastaz bölgesel lenf nodlarına yayılır. Hemotojen metastaz karaciğer, akciğer, kemik ve santral sinir sistemine yayılır. Rektumun 1/3 distalindeki lezyonlar akciğere metastaz yapabilir (V.hemoroidalis V.cava inf'a dökülür).

**Korunma:** 35-40 Yaşlarının üstünde yılda bir kez gaitada gizi kan bakılması gerekir. Riskli hastalarda kolongrafisi ve kolonoskopi ile kontrol yapılmalıdır.

**Klinik:** Kronik gidişli veya akut obstrüksiyon tablosu olabilir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, zayıflama, halsizlik, anemi çekum lokalizasyonundaki tümörlerde perforasyon, sigmoid yerleşiminde obstrüksiyon olur.



Rektum malignitelerinde; rektal kanama, defekasyon değişiklikleri, tenezm, sakral pleksus basısı, üriner belirtiler. Kronik olgularda çevre yapılara füstilizasyon.

**Tanı:** Hikaye ve fizik muayene (özellikle rektal tuşe), rutin kan tetkikleri, gaitada gizli kan, endoskopik inceleme ve biopsiler, BT ve USG. Evrelendirmede TNM sistemi ve Astler - Coller modifikasyonlu Dukes sınıflaması kullanılır.

**Tedavi:** **Kolon:** cerrahi: tümörün yeterli rezeksiyonu ve geniş lenf nodu diseksiyonu esastır. Tümörün lokalizasyonuna göre hemikolektomi yapılır. Rektumda 1/3 distal ve bazı 1/3 orta lezyonlarda abdominoperineal rezeksiyon (Miles operasyonu). 1/3 proksimal lezyonlarda anterior ve low antrior rezeksiyon yapılır. Metastaz cerrahsinin kolorektal kanserlerde sağ kalıma anlamlı katkısı vardır. Kemoterapi: adjuvan, neoadjuvan, palyatif. **Radyoterapi:** adjuvan, neoadjuvan, palyatif. **Destek tedavisi.**

## 9 - Meme Kanseri

Kadınlar arasında en sık görülen kanserdir. Tüm kadın kanserlerinin %31'inde görülür. Sigaranın kadınlar arasında da yaygınlaşmasıyla akciğer kanserleri meme ca sıklığını yakalamak üzeredir. Erkeklerde görülen meme ca tüm olguların % 1'i dir. BRCA mutasyonu olması riski arttırır. İnsidansında son yıllarda hafif bir artış olmakla birlikte hastalığa bağlı mortalitede azalma olmuştur.

**Etyopatogenezi:** doymuş yağlarla beslenme ve aşırı kilo alımı, alkol, hormonlar ostrojen (+) , prolaktin ve androjenler (?), meme bölgesine daha önce radyasyon alınması, genetik faktörler.

### Risk faktörleri:

## RİSK FAKTÖRLERİ

Aile hikayesi	Göreceli risk artışı
Birinci derece akraba premenapozal	2-3
Birinci derece akraba postmenapozal	1.5-2.5
Birinci derece akraba premenapozal bilateral	9.5
Birinci derece akraba postmenapozal bilateral	4
Anne ve kardeşlerde	5-6
İkinci derece akrabalarda	1-1.5
<b>Daha önce ki meme hastalığı hikayesi</b>	
Proliferatif olmayan	1
Proliferatif hastalık (atipi yok)	1.6-1.9
Atipik hiper plazi	4-5
Atipik hiperplazi ve birinci derece akraba	9-11
Lobuler karsinoma insitu	7-10
Daha önce meme kanseri	4
<b>Hormonal faktörler</b>	
Erken menarş (12 yaşından önce)	1.3
Geç menapoz (55 yaşın üstünde )	1.5
Geç ilk doğum ve hiç doğum yapmama (30 yaşın üzeri)	1.9
Oral kontraseptif kullanımı	1.2
Ostrojen replasman tedavisi	1-1.3

Premenapozal kadınların her siklusun 5-7. günlerinde, postmenapozal kadınlarda her ayın aynı gününde meme muayenesi yapılmalıdır. 20 li yaşlarda 3 yılda bir, 40 yaşın üzerinde yıllık doktor kontrolü yapılmalıdır.

**Yüksek riskli hastalarda risk düzeyine göre:** Proflaktik mastektomi, BSO, tamoxifenle proflaksi, MRI.

**Memede kitle varsa: Kanser riski yüksek olan kitleler:** solid, tek taraflı, sert, düzensizdir. 30 y altında ise; USG > lezyon şüpheli > mamografi ve biyopsi > lezyon benign > takip yapılmalıdır.30y üstünde ise; şüpheli kitle > mamografi >USG ve biyopsi yapılmalıdır.

Mamografi meme kanserlerinin %85'ini tespit edebilir. Mamografi ile memekanserlerinin % 45'i fizik muayenede palpabil olmadan tespit edilebilir. FM de memede dens bir yapı veya kitle ele geliyor mamografi normale USG veya MRI yol göstericidir.

**Genetik faktörler:** Meme kanserlerinin %10'nundan azı kalıtsaldır, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu olanların hayatları boyunca meme kanseri olma riski %40-85 arasındadır. BRCA1 aynı zamanda over kanseri riskinde artış, BRCA2 aynı zamanda erkek meme ve prostat kanseri riskinde artış yapar.

**Meme kanseri ile ilgili sendromlar: Li-Fraumeni sendromu:** meme ca ve sarkomlar tumor baskılayıcı gen olan P53 (tümör süpresör gen) de mutasyon vardır. **Cowden sendromu:** meme ca, gastrointestinal tümörler, mukokutenöz lezyonlarla birlikte tyroid hastalıkları, tyrozin fosfatazda mutasyon (PTEN, tümör süpresör gen mutasyonu) vardır. CHECK-2 (hücre siklusu kontrol noktası kinaz geni). Hücrenin DNA onarım mekanizmasında önemli bir kontrol noktasıdır. Risk Erkeklerde 10 kadınlarda 2 kat artar.

**Kimlerde BRCA mutasyonundan şüphelenilmeli:** Erken yaşta meme kanseri, over kanseri (meme veya over kanseri aile hikâyesi), aynı kişide meme ve over kanseri birlikte, erkek meme kanseri.

**Meme kanserinde erken tanı ve tarama: Mamaografi:** 40-50 yaş arası 1-2 yılda bir mamografi (mortalitede %24 azalma), 50 yaşın üstünde her yıl mamografi yapılmalıdır, kendini muayene yapılabilir.

**Patoloji:** Tümör olguların %48'inde memenin üs dış kadranında yerleşir. Bilateral meme kanseri %4-17 oranında görülür. Noninvazif; bazal membranı aşmamış duktal ve lobuler karsinomlar. İntraduktal karsinoma ve intralobuler karsinoma olabilir.

**İnvazif karsinoma:** İnfiltratif duktal karsinoma: ductal epitel kökenli, en sık görülen (%78) ve en kötü prognozludur. İnfiltratif lobuler karsinoma: lobüler epitel kökenli, % 5-10 oranında görülür, daha iyi prognozlu, multifokal olabilir. Medüller karsinoma: az görülür ve iyi prognozludur. Müsinöz karsinoma; az görülür ve iyi prognozludur. Tübüler karsinoma; çok seyrek görülür prognozu orta derecededir.

Paget hastalığı; meme başının egzamatöz hastalığı 2/3'ünde malignite ile birlikte dir. İnflamatuar meme karsinomu; çok kötü prognozludur, hızlı ilerler, mastite benzer, intradermal lenfaiklerde tümör infiltrasyonu vardır, yarısında kitle palpe edilmez.

**Seyrek görülen meme tümörleri:** Sistosarkoma filloides, lenfoma, metastatik tümörler.

**Metastaz özellikleri:** Lokal yayılım: direk olarak veya duktus ve lenfatikler yoluyla meme cildi, pektoral kaslar, toraks duvarına olabilir. Lenfatik metastazlar: aksiller (en sık), internal mammary lenf nodları, supraklaviküler lenf nodlarına olabilir. Hematojen metastazlar: en sık akciğer, kemik, plevra, karaciğerdedir, daha az olarak cilt, sürrenal gland, peritona, over, SSS, perikarda metastaz olur.

**Klinik özellikleri:** **Lokal belirti ve bulgular:** memede kitle (%70-80), ağrı, meme cildinde ödem ülserasyon, meme başında değişiklikler, meme başından akıntı, aksillada LAP, kolda lenfödem olabilir. **Sistemik belirti ve bulgular:** kemik metastazı, akciğer ve plevra metastazı, karaciğer metastazı, beyin metastazına bağlı bulgular vardır. Paraneoplastik sendrom: nadiren hiperkalsemi vardır.

**Tanı yöntemleri:** 1-Anamnez ve fizik muayene. 2-Rutin kan tetkikleri. 3-Mamografi: mikrokalsifikasyonlar, çevreye spiküler uzanan kitle, meme cildinde kalınlaşma ve satellit lezyonlar olabilir. 4-Meme USG: kistik ve solid lezyonların ayırımında yararlıdır. 5-Meme MRI: oldukça hassas bir yöntemdir, kullanımı rutin değil. 6-Tümör belirleyicileri: sensitivite ve spesifitesi düşüktür tedaviye yanıtın izleminde kullanılabilir. 7-Kitleden patolojik inceleme: palpe edilerek veya USG eşliğinde yapılabilir, en duyarlı tanı yöntemidir.

**Evrelendirme:** TNM evrelendirme sistemi kullanılır. T: tümör boyutu, N: lenf nodu, M: metastaz. **5 yıllık sağkalm:** Evre I; %87. Evre IIA; %78. Evre IIB; %68. Evre IIIA; %51. Evre IIIB; %42. Evre IV; %13.

**Operabl meme kanserinde prognostik faktörler:** Aksilladaki metastatik lenf nodu sayısı, tümörün büyüklüğü, histopatolojik özellikler (gryd, nükleer özellikler, patolojik tip), tümörde östrojen ve progesteron reseptörü (pozitifliği iyi pronostik kriterdir), DNA flow sitometride anöploidi, S faz fraksiyonu, onkogen ekspresyonu (c-erb) kötü prognoza işaret eder, katapsin D düzeyi kötü prognostik kriterlerdir.

**Tedavi:** Evre I ve II'de cerrahi + adjuvan kemoterapi yapılır. Evre IIIA ve IIIB'de (lokorejyonel ilerlemiş hastalık) neoadjuvan kemoterapi veya hormonoterapi + cerrahi + adjuvan kemoterapi veya hormonoterapi + radyoterapi yapılır. Evre IV'de palyatif kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapi ve destek tedavisi yapılır.

## 10 - Onkolojik Aciller

Kanserli hastalarda acil durumlar; 1-yer kaplayıcı lezyonların neden olduğu tıkaçıcı etki ve bası etkisi, 2-metabolik ve hormonal durumlar, 3-tedavinin etkisinden kaynaklanan komplikasyonlar şeklinde 3 grupta sınıflandırılabilir. **1-Yapısal ve tıkaçıcı onkolojik aciller:** vena cava superior sendromu, perikardial efüzyon/tamponat, intestinal tıkanmalar, üriner sistem tıkanmaları, biliyer tıkanma, spinal kord basısı, artmış intrakranial basınç, intraserebral lökostaz hava yolu tıkanması. **2-Metabolik durumlar:** hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, laktik asidoz, hipoglisemi, adrenal yetmezlik, diğerleri. **3-Tedavi ile ilişkili aciller:** febril nötropeni, tümör lizis sendromu, antikor infüzyon reaksiyonları, hemolitik üremik sendrom, hemorajik sistit, nötropenik enterokolit (tifilit).

### Febril nötropeni:

**Tanım:** tek ölçümle vücut sıcaklığının 38.5 veya 1 saatten daha uzun süreli 38 olması durumu ateş olarak tanımlanır. Nötropeni ise mutlak nötrofil sayısının <500 hücre/microL olması durumudur ve artmış enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Bu risk nötrofil sayısı 500 ve 100'ün altında olduğunda daha fazladır.

**Hazırlayıcı faktörler:** Nötropeninin derecesi ve süresi, normal mekanik bariyerlerdeki kusurlar, nörolojik fonksiyon bozukluğu, hücrel immünitede bozukluk, dalak fonksiyonlarının bozulması veya eksikliği, hospitalizasyon.

**Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar:** Nötropeninin erken döneminde etken 2/3 oranında gram (+) bakteriler, 1/4 oranında gram (-) bakterilerdir. Candida ve diğer mantar enfeksiyonları da izlenir. Gram (-) basillerden en sık gözlenenler E.coli, K.pnömoni ve P.aeruginosadır. Nötropeninin geç dönemlerinde özellikle candida ve aspergillus türleri başta olmak üzere mantar enfeksiyonları sıklıkla izlenir. Bunlara ek olarak multidrug rezistan bakteriler de nötropeninin geç döneminde gelişen enfeksiyonlar da akla gelmelidir.

**Tanı:** anamnez, FM, laboratuvar: en az 2 kan kültürü alınmalı. Ayrıca varsa santral venöz kateterlerin içinden, kutanöz lezyonlardan, pulmoner semptom varlığında balgamdan kültür alınmalı. Hastada idrar yolu ile ilgili şikayet varsa veya idrar sondası mevcutsa idrar kültürü alınmalı. Hastada diare varsa C.difficile toxin testi yapılmalı, bakteriyal kültürler alınmalı. 7 günden daha uzun süreli diare varsa giardia, cryptosporidium, cyclospora ve isospora araştırılmalı.

**Ampirik tedavi:** 3 gruba ayrılır: monoterapi, vankomisin içermeyen 2'li antibiyotik tedavisi, vankomisin içeren 2-3'lü antibiyotik tedavisi. **Monoterapi:** bu tedavi protokolünde 4. kuşak sefalosporinlerden sefepim, karbapenem grubundan imipenem, geniş spektrumlu penisilinlerden piperasilin tazobaktam kullanılır. Bu ilaçlar güçlü antipsödomonal etkinliklerinden dolayı kullanılmaktadır. **Vankomisin içermeyen 2'li antibiyotik tedavisi:** burada monoterapide kullanılan ajanlara aminoglikozid eklenmektedir. Amaç antibiyotik dirençli gram (-) basillere karşı potansiyel etki sağlamaktır. **Vankomisin içeren 2-3'lü antibiyotik tedavisi:** bunda vankomisin önceki belirttiğimiz protokollere eklenir. Vankomisin rezistan mikroorganizmaların artışı nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. **Vankomisin kullanıldığı durumlar:** santral venöz kateter enfeksiyonu. Metisilin-rezistan S.aureus ve penisilin ve sefalosporin-rezistan S.pnömoni enfeksiyonu. Kan kültüründe gram (+) bakteri üremesi, klinik takipte açıklanamayan kötüleşme, tedavinin 3.gününde ateşin devamı durumunda kullanılır.

**Tedavinin takibi:** 3-5 gün içinde afebril hale gelen hastalarda kültür ve diğer spesifik testlerin sonuçlarına göre uygun değişimlerle dar spektrumlu antimikrobiyal tedavi en az 7 gün devam ettirilmelidir. 7 günden sonra nötrofil sayısı  $\geq 500$  olduğunda ve klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre enfeksiyon eradike edildiğinde tedaviye son verilir. İlk 5 gün boyunca ateşi devam edenlerde izlenecek 3 seçenek vardır; başlangıç tedavisine devam etmek, orijinal tedaviyi değiştirmek yada bu tedaviye yeni bir antibiyotik eklemek, tedaviye antifungal ajan eklemek.

**Enfeksiyonun önlenmesi:** 1)Genel önlemler: hastalarla temas öncesi sağlık personelinin ellerini yıkaması, cilt bakımı, dişlerin her gün fırçalanması. 2)İzolasyon yöntemleri. 3)Profilaktik antibiyotik kullanımı: kinolonlar nötrojeni sırasında ateşin başlamasını geciktirir ve gram (-)lerle bakteriyemi oluşmasını anlamlı ölçüde azaltır. Fakat ateşin oluşumunu ve mortaliteyi azaltmazlar. Trimetoprim-sulfometaksazol ile profilaksi kinolonlara göre daha az enfeksiyon komplikasyonu ve ateşli gün ile birlikte dir.

### Hiperkalsemi:

Kan Ca seviyesinin >10.5mg/dl olması durumudur.

**Etyoloji:** primer hiperparatiroidizm. Malignite; kemik metastazları, PTH benzeri ya da diğer hü mor al faktörlerin sekresyonu, vit D metabolitlerinin yapımı. Tiazid diüretikleriyle tedavi, vit D veya A intoksikasyonu, süt-alkali sendromu, ailesel benign hipokalsiürik hiperkalsemi, kemik turnoverini arttıran immobilizasyon, paget hastalığı, multipl myelom. Sarkoidoz, tüberküloz ve diğer granülomatoz hastalıklar, hipertiroidi, lityum uygulaması, adrenal yetmezlik, feokromasitoma, akut böbrek yetmezliğinin diüretik fazı, şiddetli karaciğer hastalığı, teofilin intoksikasyonu.

**Hiperkalsemi oluşum mekanizması:** **Kemik metastazları:** tümör hücrelerinden salınan çeşitli maddelerin lokal üretimi osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle edebilir. Ektopik PTH salınımı nadirdir. **Malignitedeki hü mor al hiperkalsemi:** PTH-RP yapımından dolayı meydana gelir. PTH-RP birçok organa ait squamöz hücreli tümörler, hipernefroma ve paratiroid bez tümörlerinden salınır. PTH-RP kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkiye sahiptir ve böbrekte kalsiyum reabsorpsiyonunu stimüle eden PTH reseptörleri ile etkileşir.—Vit D metabolitleri: bazı lenfomalar tarafından üretilebilir ve bu metabolitler intestinal Ca absorpsiyonunu artırabilir. PG'ler, IL'ler (IL-1): çeşitli tümörler tarafından salgılanabilirler ve kemik rezorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemiye neden olurlar. Semptomlar serum iyonize kalsiyum seviyesine ve yükselme hızına bağlıdır. Hızla yükselen serum kalsiyumu orta derece yüksek olsa da (13mg/dl) prekoma ve komaya neden olabilir. Yavaş yükselen serum kalsiyum seviyesi kan düzeyi 15mg/dl'yi aşmasına rağmen sadece hafif semptomlara neden olabilir.

**Semptomlar:** **Erken semptomlar:** poliüri, noktüri, polidipsi, anorexi, kolay yorulma, güçsüzlük. **Geç semptomlar:** apati, irritabilite, depresyon konsantrasyon yeteneğinin azalması, mental küntlük, koma, şiddetli kas güçsüzlüğü, müphem karın ağrıları, bulantı-kusma, konstipasyon, artmış gastrik asit sekresyonu, a.pankreatit, kaşıntı, görme anormallikleri.

**Tedavi:** Akut, semptomatik hiperkalsemi acil olarak tedavi edilmelidir. **a)Hidrasyon ve forse diürez:** Ca ekskresyonunu arttırmada intravasküler volüm ve hidrasyon sağlanması ve devam ettirilmesi en önemli unsurdur. Günde 2-3 litre normal salin verilir. Kalsiürez, sıvı-volüm eksikliği düzeltildikten sonra günde 2 kez 40-80mg furosemid uygulanması ile artırılabilir. Bu tedavi süresince sıvı alımı, idrar çıkışı, ağırlık dikkatle takip edilmeli ve 8-12 saat arayla kan Ca, K ve Mg seviyeleri takip edilmeli. **b)Bifosfonatlar:** etkili osteoklast aktivitesi inhibitörüdürler ve maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde etkilidir. Ciddi yan etkileri mevcut değildir. Pamidronat en uygun ajandır. İlaç uygulandıktan sonra kan Ca değeri 1-2 gün içinde anlamlı şekilde düşer ve birkaç hafta genelde bu seviyede kalır. **c)Galyum nitrat:** güçlü kemik rezorpsiyon inhibitörüdür. Uygulandıktan sonra serum Ca birkaç günde düşer ve yaklaşık 1 hafta normal kalır. Böbrek fonksiyonları galyum nitrat tedavisi boyunca kötüleşebilir ve ilaç serum kreatinin düzeyi 2.5mg/dl'nin üzerinde ise verilmemelidir. **d)Mitramisin:** hiperkalsemi KKY olan hastalarda, sıvı fazlalığında ya da forse diürece yanıtız kalsiyum düzeylerinde mitramisin ile tedavi edilebilir. İlaç dönüşümlü olarak osteoklastları etkileyerek kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Dozu 3-4 günde tekrarlanabilir. Şiddetli hepatosellüler disfonksiyonu ve trombositopenide kontrendikedir. **e)Kalsitonin:** kan kalsiyumunu hızlı bir şekilde düşürür. Mitramisin ya da forse diürezle etkili olunamayan veya bu tedavi modalitelerinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılır. İlaç, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder ve böbrek kalsiyum klerensini artırır. Kan Ca seviyesini verildikten sonra 2-3 saatte düşürür, fakat etkisi geçicidir. **f)Diyaliz:** medikal tedavilere yanıt vermeyen durumlarda diyaliz uygulanır.

**Tümör lizis sendromu:**

Birçok tümörde etkili kemoterapi ile ölen tümör hücresinden masif potasyum, fosfat, ürik asit ve diğer yıkıcı ürünler salınır. Hipokalsemi şiddetli hiperfosfatemi ile oluşabilir. Tümör lizis sendromu altta yatan tümörün tedavisinden saatler ya da günler sonra gelişebilir. Akut lösemi, Burkitt lenfoma, bazen de diğer lenforetiküler tümörlerle birlikte görülür. Hiperürisemiye bağlı böbrek yetmezliği, hiperkalemi ve hipokalsemiye bağlı kardiyak aritmiler hayatı tehdit edici komplikasyonlardır.

**Tanı:** FM: oligüri metabolik hastalığı düşündürmektedir, tetani ile karşılaşılabılır, kardiyak aritmiler ya da kardiyopulmoner arrest proçes kontrol altına alınmazsa gelişebilir. Laboratuar çalışmaları: Burkitt lenfoma ya da akut lösemili tedavi olan hastalarda serum K, Ca, fosfat, ürik asit, kreatinin seviyesi 1 hafta için günlük ve eğer sendrom gelişmişse her birkaç saatte bir bakılmalıdır.

**Tedavi:** Normal salin iv hidrasyon ile başlanır. Şiddetli metabolik sorunlar (hipokalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi, hiperürisemi) düzeltilir. Hemodiyaliz: böbrek yetmezliği geliştiğinde ya da tedaviye yanıtız hastalarda acilen gerekli olabilir.

**VCSS:**

**Etyoloji:** Malign ve benign şekilde 2 grupta incelenir: **Malign etyolojiler:** akciğer ca, lenfoma, metastatik hastalıklar (meme ca veya testiküler seminom), sarkomlar. **Benign etyolojiler:** *Mediastinal fibrozis:* sebebi bilinmeyen mediastinal fibrozis, histoplazmozis, aktinomikozis, tüberküloz, Riedel's tiroiditi, retroperitoneal fibrozis, sklerozan kolanjit ve peyroni hastalığı ile birlikte, mediastinal RT sonrası. *Vena cava trombozu:* uzun süreli santral venöz kateterizasyon, transvenöz pacemakerlar, balonlu pulmoner arter kateterleri, peritoneal venöz şant, polistemia vera, PNH, behçet hastalığı, sebebi bilinmeyen nedenler. *Benign mediasten tümörleri:* aorta veya sağ subklavyen arter anevrizması, dermoid tümörler, teratomlar, timomalar, guatr, sarkoidoz.

**Patogenez:** **1)Obstrüksiyon ve tromboz:** mediastende büyüyen tümörler ince duvarlı vena cava'ya bası yaparak kollapsına yol açar. Staz nedenli venöz tromboz veya vasküler tümör invazyonu sıklıkla akut başlangıçlı VCSS'a yol açar. **2)Kollateral sirkülasyon:** maligniteye bağlı VCS obstrüksiyonu sıklıkla o kadar hızlı ilerler ki, yeterli kollateral sirkülasyon gelişmez ve bu da sendromu tetikleyebilir. Eğer obstrüksiyon azigos venin üzerinde olursa tıkalı VCS azigos sistemine drene olabilir. Genellikle VCS azigos venin birleşme yerinin altında kalan bölgede basıya uğrar. **3)İnternal juguler ven kapaklarının yetmezliği:** nadirdir, acildir. Tedaviye hemen başlanmazsa masif serebral ödem nedeniyle birkaç saatte veya günde ölürlür. Hastalarda en sık gözlenen semptomlar; nefes darlığı (%50), yüz ve boyunda şişme (% 40), göğüs ve üst ekstremitelerde şişme (%45) şeklindedir. Boğulma hissi, başta dolgunluk hissi ve başağrısı da sık görülen şikâyetlerdir. Göğüs ağrısı, öksürük, göz yaşarması, disfaji, halüsinasyonlar ve konvülsiyonlar nadirdir.

**FM:** En sık torasik ven distansiyonu (%65), boyun ven distansiyonu ve yüzde ödem (%55) takipne (%40), yüzde pletora ve siyanoz (%15), üst ekstremitelerde ödem(%10) ve vokal kord paralizisi ve horner sendromu (%3), izlenir. Laringeal stridor ve koma kötü prognozu gösterir.

**Tedavi:** VCSS'nun hayatı tehdit edici olduğuna dair çok az klinik veya deneysel bulgu vardır. Acil tedavi yalnız serebral disfonksiyon, azalmış kardiyak debi veya üst solunum yolları obstrüksiyonu varsa endikedir. **Destekleyici tedavi:** hava yolu obstrüksiyonu düzeltilmeli ve O2 uygulamasıyla hipoksi giderilmelidir. Kortikosteroidler beyin ödemi azaltır ve tümöre ve RT'ye bağlı inflamatuvar reaksiyonu azaltarak obstrüksiyonu düzeltir. Diüretikler faydalı olabilir. **Stent:** perkütan olarak self-expanding metal endoprotezlerin yerleştirilmesi hastaların %90-100'ünde semptomatik rahatlama sağlar. Stent özellikle RT sonrası tekrarlayan VCS obstrüksiyonunun önlenmesinde seçilecek yöntemdir. Komplikasyonlar azdır. **RT:** RT total dozu hastanın genel durumu, semptomların ciddiyeti, anatomik bölge ve altta yatan malign tümörün histolojik tipine göre 3000-5000cGy arasında değişir. Semptomlar dramatik olarak gerileyebilir. **KT:**

lenfoma veya küçük hücreli Ac ca'da endikedir. Bu durumda KT ve RT birlikte uygulanır. Antikoagülanlar ve antifibrinolitiklerin verilmesi ender olarak caval trombozun kaybolması ile sonuçlanır, fakat stent uygulaması ile birlikte kullanılabilir. **Cerrahi dekompresyon:** akut VCSS'nun ve jugulosubklavian kapakların yetmezliğinin cerrahi dekompresyonu, spinal safen ven grefti veya sol safenoaksiller ven by-pass kullanarak VCS'un by-pass veya rekonstrüksiyonunu içerir. Bu girişimler lokal anestezi ile yapılabilir.

### **Spinal kord basısı:**

Kanserli hastaların %5-10'unda oluşur. Epidural tümörler kanserli hastaların %10'unda ilk belirtidir. Altta yatan en sık tümör Ac ca ve prostat ca'dır. Multipl myelomda da spinal tutulum sıktır. En sık torakal vertebralar tutulur (%70). Spinal kord basının diğer bir nedeni de intervertebral foramenlerden paravertebral lezyonların direkt spinal korda ulaşmasıdır. Bu durum genellikle lenfoma, myelom ve pediatrik neoplazmlı hastalarda oluşur.

**Klinik:** Spinal kord basılı hastalarda en sık başlangıç semptomu sırt ağrısı ve hassasiyettir. Ağrı; hareket, öksürük ve esnemeyle artar ve hasta supin pozisyondayken daha da şiddetlenmesiyle disk hastalıklarındaki ağrılardan ayrılır. Hastalarda seviye veren duyu ve motor kayıp tespit edilir. Ekstremitelerde ve gövdede uyuşukluk, parestezi gelişir. Motor bulgular; zayıflık, spastik ve kaslarda gerilmeyi içerir. Motor ve duysal kayıp sfinkter bozukluklarından önce oluşur.

**Tedavi:** Spinal kord basılı hastaların tedavisinde nörolojik işlevlerin iyileştirilmesi ve ağrının giderilmesi amaçlanır. Glukortikoidlerle birlikte RT seçilen başlangıç tedavisidir. Bilinmeyen Etyoloji, RT'nin başarısızlığı, radyorezistan bir tümör, patolojik kırık dislokasyonu ve hızlı değişen nörolojik semptomların varlığında cerrahi müdahale gerekir. KT cerrahiye aday olmayan ve daha önce aynı bölgeye RT uygulanmış kemosenitif tümörlü hastalarda uygulanabilir.

## 11 - Pankreas Tümörleri

7'inci dekada en sıktır, erkeklerde biraz daha fazladır. Genetik faktörler hastalığın oluşumunda etkindir. Multipl endokrin neoplazi tipi, familial adenomatöz polipozis, gardner sendromu, peutz jegers sendromu sıklıkla pankreas ca ile ilişkilidir. Kanallarda hiperplastik değişiklikler bulunmuştur. Kronik pankreatit pankreas ca gelişme riskini 15 kat artırır, pankreastaki kronik enflamasyon ve fibrozis risk faktörüdür. Parsiyel gastrektomi geçirenlerde risk 7 kat artar. Günde 3 fincandan fazla kahve içimi risk faktörüdür. Yüksek kalorili diyet risk faktörü iken, fiberden zengin gıdalar ve sebze tüketimi koruyucudur. Amerika'da erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada aşırı et tüketenlerde risk 2.5 kat artar. Obezite (BMI>25) risk faktörüdür (hiperinsülinemi, anormal glikoz metabolizması). Birinci derecede yakınlarında pankreas ca olanlarda risk 18 kat artar, birinci derece yakınlarında ve akrabalarında 3 veya daha fazla kişide pankreas ca varsa risk 57 kat artar. Helikobakter pylori (cag A).

**Moleküler genetik:** Karsinogenez gelişmeden önce duktal hücrelerde malign transformasyon olur, bu hastalarda K-ras mutasyonu vardır. Tümör süpressör gen olan p53 bulunur. **Pankreasta 3 tip hücre vardır:** asiner hücreler %80, duktal hücreler %10-15, endokrin (islet) hücreler %1-2.

**Ekzokrin pankreasın primer tümörleri:** *Benign:* seröz kist adenom, müsinöz kist adenom, intraduktal papiller müsinöz adenom, matür kistik teratom. **Sınır (malign potansiyel belli değil):** müsinöz kistik tümör (orta derecede displazi), intraduktal papiller müsinöz tümör (orta derecede displazi), solid psödo papiller tümör. **Malign:** duktal adeno kanser, osteoklast benzeri dev hücreli tümör, seröz kist adeno kanser, müsinöz kist adeno kanser, intraduktal papiller müsinöz kanser, asiner hücreli kanser, pankreatoblastoma, solid-psödo papiller kanser.

Duktal adenokanser ekzokrin pankreas tümörlerinin (duktal) 95%'ini kapsar, diğerleri asiner hücre kanseri, sarkoma, malign lenfomadır. Pankreas tümörlerinin 2/3'ü pankreas baş kısmındadır, diğerleri korpus ve kuyruktadır. Pankreas başı tümörlerine tanı konduğunda en az 2 cm dirler. Rezeksiyonda ortalama çap 2.5-3.5 cm arasındadır. Gövde ve kuyruk tümörleri daha büyüktür (5-7cm) ve daha geç semptom verirler. Gövde ve kuyruk tümörleri retroperitoneal yapılar ve sinirleri tutarak ağrı yaparlar. Pankreas başı adeno kanserlerinin 70-80%'ni tanı konduğunda bölgesel lenf bezlerine yayılmıştır. Tümörün diferansiyasyon derecesi ve retroperitoneal yayılım prognozu belirler. Akc uzak metastaz yaparken, mide, duodenum, kolon, portal ve süperior mezenterik ven, SMA komşuluk yoluyla tutulur. Karaciğere metastaz ve peritona yayılım olabilir. Ampulla wateri ve duodenum invazyonu olur. Süperior mezenterik ven, portal ven ve sinirlere invaze olur. Kuyruk tümörleri dalak, mide ve sol adrenal glanda invaze olur. Sık metastaz yeri; karaciğer, periton ve lenf nodlarıdır. Daha az sık; akciğer, kemik ve plevradır.

### TNM Sınıflandırması

TI	Pankreasta sınırlı
T2	Duodenum, safra yolu veya peripankreatik dokulara yayılım
T3	Mide, dalak, kolon ve büyük damarlara yayılım
N0	Bölgesel lenf nodları tutulmamış
NI	Bölgesel lenf nodları tutulmuş
M0	Uzak metastaz yok
MI	Uzak metastaz var
StageI	TI-2, N0, M0
StageII	T3, N0, M0
StageIII	TI-3 NI, M0
StageIV	TI-3 N0-1, MI

**Klinik belirtiler:** Pankreas baş kısmında sarılık ve karın ağrısı en sık rastlanan semptomdur, sonra kilo kaybı gelir. **Ağrı:** pankreas başı kanserlerinde ağrı safra kesesi ve safra yolları distansiyonu (bilier obstrüksiyon nedeniyle), pankreas kanal obtrüksiyonuna bağlı pankreas kanal distansiyonu ve retroperitoneal sinirlere invazyonla izah edilir. Ağrı genellikle epigastriumdadır (46%), şiddetli sırt ağrısı retroperitoneal sinirlerin invazyonunu gösterir, inoperabilite kriteridir. **Sarılık:** 80-90%'nında bulunur. Diğer semptomların olmadığı sadece sarılıklı

hastalarda prognoz daha iyidir. **Kilo kaybı:** tanı konduğunda ağırlığının 10%'nunu veya daha fazlasını kaybetmişlerdir. Pankreas kanal obstrüksiyonu ile pankreas enzimleri duodenuma atılamaz ve malabsorbsiyon gelişir. Fakat gövde ve kuyruk tümörlerinde malabsorbsiyon olmaz. **Diabetes mellitus:** diabet tümör ortaya çıkmadan gelişen en erken semptom olabilir. Bir teoriye göre tümör beta hücrelerinden



APP (islet amyloid polipeptid) adlı bir madde salgılar, bu maddede insülin rezistansına neden olur. ***Diğer belirtiler:*** hepatomegali, palpabl abdominal kitle ve asit görülebilir. Courvesier işareti (distantü safra kesesi) olguların ½'sinde görülür. Nadiren tümör aort ve splenik artere bası yaparak abdominal üfürüme neden olabilir.

***Tanı:*** Bilüribin ve alkalin fosfotaz artar, ayrıca serum amilaz'ı olguların 5%'inde yükselmiştir. Tümörle ilişkili antijenler üzerinde çalışılmaktadır. Ca 19-9 sensitivitesi 80%, spesivitesi 90% dir, fakat tümör 1 cm çapa ulaşmadan yükselmez. Ayrıca mide ve kolon kanserlerinde ayrıca kolanjit ve sarılıkta da artabilir.

***Ultrason:*** sarılıklı bir hastada intra ve ekstrahepatik tıkanmayı ayırır. Dilate intrahepatik safra yolları ve pankreas kanalı görülür. Sensivitesi 70%, spesivitesi 90% dir.——Pankreas kanserlerinde Ca19-9 düzeyi 1000/ml'nin üzerinde ise hastaların 96%'sı nonrezektabl'dır. 200 u/ml ise hastaların büyük bir kısmı cerrahi şansına sahiptir. Pankreas kanseri kronik pankreatite bağlı psödokist veya pankreas başındaki inflamatuvar kitle ile karışabilmektedir. Kronik pankreatitte Ca19-9 düzeyi yüksek bulunur ama nadiren 200'ü geçer. En iyi tanı aracı spiral CT dir (%97). Metastazları ve vasküler invazyonu gösterir, CT ile 2 cm ve daha büyük tümörler saptanır. ERCP sensitivitesi 95%, spesivitesi 85% dir, CT de gösterilemeyen tümörleri gösterebilir, hem pankreas kanalı hem de koledok genişlemiştir, çift kanal işareti görülür. ERCP de pankreatik kanaldan sitoloji için örnek alınır. CT de pankreasta kitle varsa ERCP'ye gerek yoktur, tanı konmazsa yapılır. EUS tümörün evrelendirilmesini ve rezektabilitesini değerlendirir. EUS ile lenf nodu tutulumu ve komşu damar tutulumları saptanır. Ayrıca 2 cm'den küçük tümörler saptanabilir, FNA yapılabilir (hem kitleden hemde lenf nodlarından). Pankreas kanseri bulguları gösteren (sarılık, kilo kaybı) olgularda CT en iyi tanı metodudur, bu durumlarda EUS gereksizdir. Eğer CT'de negatif bulgu varsa, EUS ile küçük tümörler saptanır. FNA pankreas ca tanısında rutin olarak uygulanmaz, kanama, perforasyon, iğne trasesi boyunca tümör'ün yayılması olabilir, ayrıca FNA sonucu (-) bile olsa kesinlikle maligniteyi ekarte ettirmez. ***PET:*** Radyo aktif glukoz analogu F18 (FDG) İV verilir. Normal pankreas görülmez, pankreas tümörü görülür, tümörün lokalizasyonu güçtür, benign malign ayrımı yapılabilir. Tümör rezeksiyonundan sonra, skar dokusu, rekürrens olasılığı değerlendirilir. Neoadjuvan kemoterapiye tümörün cevabı araştırılır. Gadoloniumla güçlendirilmiş MR tanıda CT'den üstündür. MR anjio, MR venografi vasküler tutulumu gösterir.



***Rezeksiyona engel olan kriterler:*** ***Kesin:*** karaciğer ve periton tutulumu, komşu organlara invazyon (kolon, dalak ve mide), uzak organ metastazı. ***Kısmi:*** çöliak trunkus, süperior mezenterik arter, portal ven ve süperior mezenterik ven oklüzyonu.

***Tedavi:*** Serum albümin düzeyi 3 gr'ın altında ve tanıdan haftalar sonra ameliyat yapılacaksa beslenme

desteği, ve pankreas enzimleri verilir. Tıkanma sarılığına bağlı karaciğer, böbrek ve immün sistemde fonksiyon bozuklukları olur, bu nedenle ameliyat öncesi stent konarak sarılığın düzeltilmesi ile operasyonda mortalite ve morbidite azalır. Fakat kolanjit gelişmişse mutlaka 10F bilier stent konur. ***Cerrahi:*** Whipple ameliyatı uygulanır (antrektomi, kolesistektomi, distal safra yollarının çıkarılması, pankreas başı, duodenum, proximal jejunum ve lenf nodu çıkarılır. Pankreatikojejunostomi, hepatikojejunostomi ve gastrojejunostomi uygulanır. Operatif mortalite 2%'nin altındadır. Korpus ve kuyruk kesimindeki rezektabl tümörler için distal pankreatektomi + splenektomi uygulanır. Whipple ameliyatı aşırı kilo kaybı ve beslenme bozukluklarına neden olacağından, bazı cerrahlar pylor, mide ve duodenumun ilk 3-4 cm'sini koruyucu ameliyat uyguladılar. Ameliyat öncesi spiral CT ve EUS yapılmasına rağmen olguların 10-15%'sinde küçük karaciğer ve peritoneal metastazlar bulunabilir, bunu ekarte etmek için bazı cerrahlar laparoskopi ile başlarlar ve şüpheli yerlerden biopsi alınır. ***Palyatif tedaviler:*** inoperabl durumlarda (cerrahi esnasında) bilier obstrüksiyonu önlemek için kolesistojejunostomi, koledokojejunostomi uygulanır. Hastaların 90%'ninde sarılık kaybolur fakat 10%'nunda hepatik fonksiyonlar bozulduğundan bilüribin düzeyi normale gelmez. Rezektabl olmayan vakalarda laparoskopik tetkiklerle bilier bypass ve gastrojejunostomi uygulanarak hem maliyet hem de hastanede kalış süresi azalır. Malabsorbsiyon için 30000-40000 Ü lipaz

günde 4-5 kez yemeklerle beraber verilir, günde 100 gr yağ 4-5 öğüne bölünerek verilir. **Ağrı:** opioidler, NSAİİ, trisiklik antidepresanlarla tedavi edilir, fakat ileri dönemde narkotiklerde yetersiz kalır ve çöliak blokajı yapılır. **Yardımcı tedavi:** lokal olarak ilerlemiş pankreas ca'larda, 5-FU+radyoterapi (süpervoltaj) faydalıdır. Ortalama survey 10.4 ay uzamıştır. Gemcitabine hastaların 25%'sinde ağrıyı azaltır, kilo alımını sağlar ve hayat kalitesini düzeltir.

**Prognoz:** Pankreas rezeksiyonundan sonra ortalama yaşam 18-20 aydır, 5 yıllık yaşam 15%'dir. Fakat tümör temiz bir kenar ve lenf nodu tutulumu olmadan çıkarılırsa 5 yıllık yaşam 25-30% dir. 2.5cm'den küçük ve iyi diferansiye tümörler daha iyi prognoza sahiptir.

**Pankreasın kistik tümörleri:** seröz kist adenom %32, müsinöz kistik neoplazm (MCN) %27, intraduktal papiller müsinöz neoplazm %24, malign müsinöz kistik neoplazm %13, solid papiller kistik tümör %3, kistik adacık hücreli tümör %1.

**Müsinöz kist adenom ve kist adenokarsinom:** Genellikle 5cm'den büyük müsin içeren multilobüler neoplazmlardır, displastik hücreler veya invaziv karsinom içerebilir, vakaların 10%'unda kalsifikasyon bulunur, psödokistlerde ise kalsifikasyon bulunmaz. Müsinöz kist adenomlar premaligndir mutlaka rezeke edilmelidir, genellikle gövde ve kuyruk kesiminde görülür, distal pankreatektomi uygulanır. Eğer pankreasın baş kısmına yerleşirse Whipple ameliyatı gerekir. Bunların 1-2%'si ekzokrin tümörlerdir, bayanlarda 6 kat daha fazla görülür, 40-60'lı yaşlarda sıktır, duktal pankreatik kanserlere göre prognozu iyidir. Müsinöz kist adenokarsinomda rezeksiyondan sonra 5 yıllık yaşam en az 50% dir.

**Seröz kist adenom ve kistadenokarsinom:** Geniş, iyi sınırlı, multiloküler içi sıvı ile dolu kistik tümörlerdir. Bal peteği görünümündedir, 6 ve 7'inci dekadlarda bayanlarda sıktır, pankreas tümörlerinin 1%'ni oluşturur. Mikrokistik adenom olarakta adlandırılır, asemptomatiklerdir, tesadüfen bulunurlar. 1/3'ü pankreasın baş kısmındadır, malign transformasyon gösterebileceklerinden çıkartılmalıdır.

**Solid ve papiller epitelyal tümörler:** Sıklığı artmaktadır, adölesan çağıdaki kızlarda ve genç bayanlarda görülür, belli belirsiz abdominal rahatsızlık yapar, prognoz iyidir, rezeksiyonla kür olur. 1 vakada karaciğere metastaz bildirilmiştir. Pankreasın gövde ve kuyruk kısmına yerleşirler. Tedavide distal pankreatektomi uygulanır.

**Intraduktal papiller müsinöz tümörler:** Tümörlerin çoğunda kronik pankreatit ve inflamasyon atakları vardır, karın ağrısı önemli bir semptomdur. CT de dilate pankreatik kanal, ERCP de duktal dilatasyon, ve intraduktal mukusa bağlı dolma defektleri görülür. Ampulla wateriden mukus damlaması karakteristiktir, vakaların 1/2'sinde papiller malign değişiklikler olur. Pankreatik atakları gidermek gayesiyle de total pankreatektomi yapılır, çünkü bütün pankreatik kanal etkilenmiştir. Hastaların 37%'sinde adenokanserle birlikte dir.

**Asiner hücreli tümör:** Zimojen granüller vardır. Serum lipazı artmıştır. Ekstremitelerde nonsüpüratif pannikülit, subkutan nodüller, poliartrit vardır. 6 ve 7'inci dekadlarda görülür.

### Kistik sıvı analizi

	Psödokist	seröz kistadenom	MCN (benign)	MCN (malign)
Vizkozite	düşük	düşük	yüksek	yüksek
Amilaz	yüksek	düşük	düşük	düşük
CEA	düşük	düşük	yüksek	yüksek
CA 72-4	düşük	düşük	orta	yüksek
Sitoloji	histiyosit	(-)	müsinöz epitel hc	adeno ca hc

Pankreasta nadiren rastlanan lenfoma, tüberküloz, otoimmün pankreatit pankreas kanserini taklit edebilir. Kronik pankreatitte ca riski 4% oranındadır. ERCP ve EUS kronik pankreatiti pankreas ca'dan ayırmada biopsi olarak yardımcı olabilir. Nöroendokrin tümörlerin ayırımında somatostatin reseptör sintigrafisi faydalıdır.

## 12 - Sarkomlar

Vücudumuzun herhangi bir yerinden köken alan mezenkimal tümörlerdir. Tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluştururlar. Yumuşak doku sarkomları %80, kemik sarkomları %20'sini oluştururlar. Çocuklarda daha çok rhabdomyosarkom şeklinde baş-boyun bölgesinde görülürler. Erişkinlerde daha çok ekstremitelerde ve retroperitonda görülürler. Kemik sarkomları 10-20'li yaşlarda daha çok osteosarkom şeklinde görülürler. 40-60'lı yaşlarda ise kondrosarkom şeklinde daha sık görülür.

**Etyoloji:** Lenfanjiosarkom; uzamış mastektomi sonrası oluşan kol ödemi vardır. Angiosarkom; polyvinyl chloride, arsenik ilişkilidir. Osteosarkom; radyasyon, paget hastalığı ile ilişkilidir. Kaposi sarkomu; CMV, HIV-1 ilişkilidir. **Genetik:** Li-Fraumeni sendromu; rhabdomyosarkom, meme, akciğer, sürrenal korteks karsinomları (p53 geni). Nörofibromatosis; schwannomlar (NF1 geni). Familial retinoblastomlar; osteosarkomlar (RB1).

**Yumuşak doku sarkomları:** rhabdomyosarkomlar, leiomyosarkomlar, liposarkomlar, malign fibrous histiocytoma, gastrointestinal stromal tümördür.

**Kemik sarkomları:** osteosarkom, kondrosarkom, Ewing's sarkomu, MFH.

Düşük grade'li tümörler lokalize kalmaya eğilimli iken, yüksek grade'li tümörler özellikle belirgin nekrozda gösteriyorlarsa erken metastaz yapmaya eğilimlidirler. Osteosarkomlar, rhabdomyosarkomlar, Ewing sarkomu ve sinoviyal sarkomlar yüksek grade'li sarkomlardır.

**Köken aldıkları yerlere göre sarkomlar:** **Baş-boyun:** rhabdomyosarkom (çocuk), angiosarkom (yaşlı). **Distal ekstremiteler:** sinoviyal sarkom, osteosarkom. **Mezotel:** mezotelyoma. **Abdomen:** leiomyosarkom, liposarkom, GIST. **Deri:** kaposi sarkomu, angiosarkom.—Genel olarak büyük lokal kitleler ile ortaya çıkar. Semptomlar tümörün yerleşim yerine bağlı. Bölgesel LN metastazı azdır. Esas metastaz hematogen yolla olur, en sık akciğere olur. Retroperitoneal sarkomlar seeding yoluyla peritona ve hematogen yolla karaciğere metastaz yapabilir.

**Paraneoplastik sendromlar:** hipoglisemi (retroperitoneal fibrosarkoma - IGF-2), hipertrofik osteoartropati, hipokalsemi, onkojenik osteomalazi.

**Tanı:** Radyolojik görüntüleme. Biyopsi; İİABX, core biyopsi, açık insizyonel biyopsi. Histolojik alt tip ve grade tayini yapılır.

**Prognoz:** Histolojik alt tip, grade, anatomik yerleşim, tümör evresine bağlıdır. Rhabdomyosarkom ve sinoviyal sarkom grade 3 kabul edilir. Evrelere göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları; evre I %70-90, evre II %55-70, evre III %20-50, evre IV %4-20.

**Tedavi:** Tümörün evresine ve yerleşim yerine göre yapılır. Evre I-III yumuşak doku sarkomlarında total en blok eksizyon (tüm yönlerden belli bir güvenlik marjini ile) yapılmaya çalışılır. Total, en blok eksizyonu =/ lokal eksizyon (lokal eksizyon ile lokal rekürrens şansı %90). Tam olarak çıkarılmayan veya yüksek gradeli ve boyutlu olan tümörlere adjuvan olarak RT uygulanmalıdır. RT tek başına yeterli tedavi sağlamaz, cerrahi sonrası adjuvan olarak veya cerrahi öncesi tümörün operable hale gelmesini sağlamak amacı ile neoadjuvan olarak uygulanabilir. Total olarak çıkarılmış bile olsa yüksek gradeli tümörlerde sağkalımı arttırmak amacı ile adjuvan KT uygulanabilir. Metastaz yapmış yumuşak doku sarkomlarında KT uygulanabilir. Bu amaçla verilebilecek KT ajanları; adriamisin, ifosfamid, dakarbazin, epirubisin, Mtx. GIST en sık görülen visseral sarkomlardır. GIST lerde CD 117 (c-kit) pozitifdir. Tedavide TKI lerinden imatinib (Gleevec) kullanılabilir.

## Kemik sarkomları

**Osteojenik sarkoma:** Kemik veya osteoid üreten malign spindle cell sarkomudur. Ayrıca kartilaj ve fibröz doku da üretebilir. Herhangi bir derecede kemik veya osteid üretimi olan tümör osteojenik sarkom olarak adlandırılır. Osteojenik sarkom genel olarak primer kemik tümörüdür. Nadir olarak yumuşak doku tümörü olarak da ortaya çıkabilir (ekstra osseöz osteojenik sarkom). Genellikle RT'e bağlı gelişir. Etyoloji: RT, var olan benign kemik hastalıkları (Paget hastalığı, osteokondrom, enkondrom), genetik (retinoblastom), KT. **Klasik osteojenik sarkom:** 10-20 yaşlarında en sık görülür. Daima yüksek gradelidir. Metastazlarını hematogen yolla akciğer ve diğer kemiklere yapar. Kemiklerin medüller kavitesinden köken alır. En sık görüldüğü yer diz çevresidir. Değişik histolojik formları olabilir: osteoblastik, kondroblastik, fibroblastik, telenjiektatik, MFH benzeri, dev hücreden zengin tip vs. **Osteojenik sarkoma - tanı:** önce ağrı, daha sonra şişlik, düz grafilere sklerotik ve litik alanlar, periostta yükselme (Codman üçgeni), biyopsi (core veya açık biyopsi), primer bölgenin CT ve MRI, torakal CT, kemik CT, serum ALP, PET scan. **Osteojenik sarkoma - tedavi:** Düşük gradeli tümörlerde cerrahi eksizyon yeterli olurken; yüksek gradeli tümörlerde multimodalite tedavi gerekli; önce neoadjuvan KT sonrası cerrahi ve ardından adjuvan KT devamı. Geniş eksizyon; amputasyon/ekstremitte koruyucu cerrahi yapılır. Biyopsi traktı operasyon sırasında total olarak eksize edilmeli (lokal rekürrens riskini azaltmak için). 5 yıllık sağkalım olasılığı sadece cerrahi yapılanlarda %20'den az, bu nedenle KT uygulanmalı (neoadjuvan/ adjuvan). Etkili ajanlar: adriamisin, sisplatin, Mtx, ifosfamid. Pulmoner metastazlar için metastazektomi yapılırsa kür şansı hala mümkün. Metastatik hastalıkta KT.

**Ewing sarkomu:** Hangi hücreden köken aldığı net değil. Küçük yuvarlak hücrelerden oluşur. Çocuklar ve adolesanlarda görülür. Kemiklerin diafiz kısmında görülür (osteojenik sarkom daha çok metafizde). Yassı kemiklere, pelvise ve vertebralar ve skapulaya eğilimi var. En sık femur ve pelviste görülür. Akciğer ve kemiklere metastaz yapar. Ağrı ve şişlik ile ortaya çıkar. Radyolojik olarak soğan kabuğu görünümü vardır. Histolojik olarak küçük yuvarlak hücrelerden oluşur. PAS pozitif, HBA-71 ve vimentin pozitifdir. t(11;22) (q24;12) ve bunun sonucu oluşan EWS-FLI füzyon proteini vardır. Eksra osseöz Ewing sarkomunda bu markerlar negatif olabilir (bu durumda bilgesel LN tutulumu olabilir). Tanı konduğunda evreleme tetkikleri amacıyla; torakal CT, kemik sintigrafisi, tutulum yerinin MRI, KİA yapılmalıdır. Tedavide preoperatif KT ve RT sonrası cerrahi, ardında da postoperatif KT önerilir.

### 13 - Üriner Sistem Kanselleri

**Renal hücreli kanser:** Erişkin tümörlerinin %3'ünü oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülür. Dördüncü ve altıncı dekatta görülmeye başlarlar. Etyoloji bilinmemektedir. Von Hippel-Lindau hastalığı. **Paraneoplastik sendromlar:** eritrositoz, hiperkalsemi, ateş, hipertansiyon, hiperglobulinemi. **Klinik:** hematüri (%40), ağrı, karında kitle (%25), kilo kaybı, ateş (%15). **Tanı:** idrar analizi, rutinler, batın BT, perkütan biyopsi. **Tedavi:** nefrektomi, IL-2, IFN, VEGF Ab, EGFR inhibitörleri.

**Mesane kanseri:** Tüm kanserlerin %5.5'ini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Aromatik aminler karsinogen olarak suçlanmaktadır. Schistozoma haematobium, sigara etken olabilir.%90 transisyonel hücreli kanserdir. Karsinoma in situ sıklıkla multifokal yerleşir ve tedavi edilmez ise %80'ini 10 yıl içinde invaziv kansere dönüşür. **Klinik:** hematüri %90, disüri, urgency, sık idrara çıkma. **Tanı:** idrar analizi, rutinler, sistoskopi, sitoloji. **Prognoz ve tedavi:** kas invazyonu olan hastalarda ilk 18 ayda mortalite %50. Superfisial düşük grade'li tümörler transuretral rezeksiyonla tedavi edilebilir. İnvaziv tümörler radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu disseksiyonu ile tedavi edilirler.

**Prostat kanseri:** Erkeklerde en sık görülen kanserdir. Sıklıkla adenokarsinom şeklinde görülürler. Multifokal ve sıklıkla periferel zondan köken alırlar. **Klinik:** erken evrelerde sıklıkla asemptomatiktir, urgency, noktüri, pelvis ve bel bölgesinde ağrı. **Tanı:** idrar tetkiki, PSA, TRUS aracılı true-cut biyopsi, kemik CT, pelvik BT. **Prognoz:** tümör grade'i prognozla ilişkili; Gleason skoru 7 ve üzerinde ise prognoz kötüdür. Yaşı ileri erken evre tümörlerde "watchful waiting" yaklaşımı vardır. Prostatektomi genelde 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda öneriliyor. **Tedavi:** Erken evrede; cerrahi + radyoterapi + hormonal tedavi yapılır. İleri evrede; cerrahi + radyoterapi + hormonal tedavi yapılır. Orşiektomi, kemoterapi yapılabilir.

Bitti