

19. Ulusal Kanser Kongresi

20-24 Nisan 2011
Rixos Sungate Hotel
ANTALYA

KONGRE KİTABI

BİLİMSEL SEKRETERYA

Prof. Dr. Nur Olgun

Dokuz Eylül Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Tel : 0.232 412 48 85

Faks : 0.232 278 94 95

E-Posta : nur.olgun@deu.edu.tr

ORGANİZASYON SEKRETERYASI



DMR Kongre Organizasyon Hizmetleri Turizm Ltd. Şti.

Barbaros Bul. Akdoğan sok. No:23/2
Beşiktaş / İSTANBUL

Tel : 0.212 258 50 28

Faks : 0.212 258 50 29

E-Posta : nuray.aydin@dmrturizm.com.tr

Web : www.dmrturizm.com.tr

YÖNETİM KURULU

KONGRE BAŞKANI

Faruk ZORLU

EŞ BAŞKANLAR

Ahmet DEMİRKAZIK

Rejin KEBUDİ

GENEL SEKRETER

Ufuk ABACIOĞLU

ÜYELER

Emin DARENDELİLER

Mehmet KANTAR

Tezer KUTLUK

Pınar SAİP

Şuayib YALÇIN

BİLİMSEL KURUL

BAŞKAN

Faruk ZORLU

BİLİMSEL KURUL SEKRETERİ

Nur OLGUN

ÜYELER

Müge AKMANSU

Canan AKYÜZ

Filiz ÇAY ŞENLER

Gökhan DEMİR

Mustafa ERMAN

Esra KAYTAN SAĞLAM

Ulus Ali ŞANLI

Emel ÜNAL

ONUR KURULU

Sabri ACAR

Osman ALDEMİR

Eşmen BALTALI

Önder BERK

Bülent BERKARDA

Nijad BİLGE

Ayhan ÇAVDAR

Cavit ÇEHRELİ

Namık ÇEVİK

Dinçer FIRAT

Gündüz GEDİKOĞLU

Sevgi GÖZDAŞOĞLU

Güngör NİŞLİ

Ali Haydar TAŞPINAR

Gülten TEKUZMAN

Gökhan TÖRE

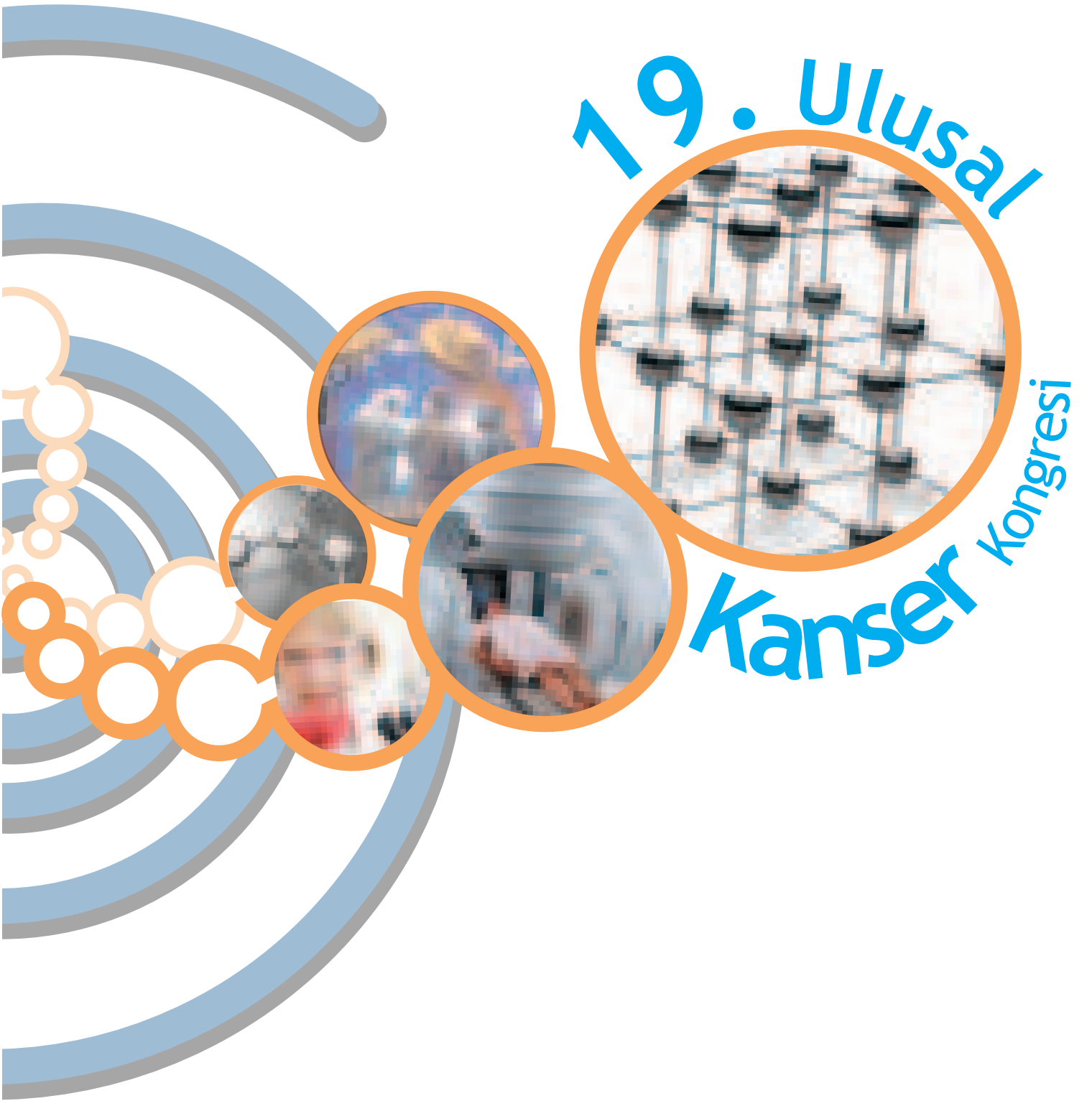
Reha UZEL

19. ULUSAL KANSER KONGRESİ

7

Moleküler Gelişmeler Kanser Tedavisini Nasıl Etkilemektedir?.....	9
Prof. Dr. Burhan Savaş	
Karaciğer Metastazlarında Radyofrekans Ablasyonu	15
Prof. Dr. Cem Yücel	
Medulloblastom	19
Doç. Dr. Uğur Selek	
Primitif Nöroektodermal Tümörler ve Medulloblastomlar: Patoloji Alanındaki Güncel Gelişmeler	22
Prof. Dr. Figen Söylemezoğlu	
Medulloblastoma / PNET Kemoterapi	23
Prof. Dr. Cengiz Canpolat	
Onkolojik Tanıda Kullanılan Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemlerine Genel Bakış	30
Prof. Dr. Yelda Özsunar Dayanır	
Brakiterapide Hasta Bakımı	35
Doç.Dr. Gülbeyaz Can	
Akciğer Kanseri N2 Hastalığı Yaklaşım: Klinik Değerlendirme ve Evreleme: Nereye Kadar İnvaziv?	37
Doç. Dr. Ufuk Yılmaz	
Hangi N2; Kime, Nasıl Rezeksiyon?	40
Prof.Dr. Semih Halezeroğlu	
Tüm Vücut Işınlaması	42
Doç. Dr. Hüseyin Bora	
Hodgkin Lenfomada Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Relaps Tedavisi	44
Prof. Dr. Volkan Hazar	
Baş-Boyun Kanseri Organ Koruyucu Yaklaşım-Medikal Onkolog Gözüyle	46
Doç. Dr. Özden Altundağ	
İlaç Hataları	49
Yrd. Doç. Dr. Azize Karahan	
Lenfoma Sınıflamasındaki Yenilikler	57
Prof. Dr. Ayşegül Üner	
Pankreas Kanseri Radyoterapi	58
Prof. Dr. Deniz Yalman	
Erken Evre Meme Kanseri Tedavi	64
Dr. Kadri Altundağ	

GASTROİNTESTİNAL CERRAHİ KURSU	71
Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi.....	72
Dr. Uğur Sungurtekin	
Kolorektal Kanser Cerrahisinde Çıkarılan Lenf Bezi Sayısının Önemi Nedir?	77
Dr. Uğur Sungurtekin	
HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLERİN TOKSİSİTELERİ KURSU	81
Hedefe Yönelik Tedavilerin Toksisiteleri Gastrointestinal Sistem Toksisiteleri	83
Doç. Dr. Tuğba Yavuzşen	
Hedefe Yönelik İlaçların (HYİ) Kanama ve Koagülasyon Bozuklukları.....	86
Dr. Semra Paydaş	
Hedefe Yönelik Tedavilerin Yan Etkileri, Metabolik Toksisiteler	89
Dr. Dilşen Çolak	
PEDİATRİK RADYASYON ONKOLOJİSİ KURSU	95
Çocukluk Çağı Tümörlerinde Geçmişten Günümüze Radyoterapinin Rolü.....	96
Doç. Dr. Serra Kamer	
Çocukluk Çağı Tümörlerinin Hedef Hacim Tanımlamalarında Nelere Dikkat Etmeliyiz?	100
Doç. Dr. Aylin Fidan Korcum	
Çocukluk Çağı Tümörlerinin Radyoterapisinde Kritik Organ Doz İlişkisi	105
Dr. Bilge Gürsel	
Pediyatrik Radyoterapide Yeni Teknolojinin Yeri.....	116
Doç. Dr. Serap Akyürek	
Türk Pediyatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Çalışmaları.....	118
Doç. Dr. Dilek İnce	
Pediyatrik Radyoterapide Geç Yan Etkiler: İzlem ve Destek Tedavileri.....	121
Doç. Dr. Vuslat Yürüt Çaloğlu	



19. ULUSAL KANSER KONGRESİ

Moleküler Gelişmeler Kansere Tedavisini Nasıl Etkilemektedir?

Prof. Dr. Burhan Savaş

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye, Tıbbi Onkoloji

Bir maddenin ilaç mı zehir mi olduğunu belirleyen dozudur aforizması kanser tedavisi için özellikle doğrudur. Çünkü kanser hücrelerinin köken aldıkları normal dokulara büyük oranda benzemeleri normal hücrelere zarar vermeden kanser hücrelerinin yok edilmesini zorlaştırmaktadır. Yani etkinlik sağlayan doz ile tedavi edici doz birbirine çok yakındır, tedavi aralığı çok dardır. Kanser moleküler yapısının araştırılmasıyla bu sorunun çözümüne katkıda bulunacak ipuçları elde edilmesi son senelerde çok hızlanmıştır. Özellikle 2000’li yıllarda bu alan bilimin keskin kenarı (“Cutting Edge of the Science”) haline gelmiştir. Kanser gibi tedavi aralığı dar olan bir konuda zebra etkisi giderek azaltılmaktadır. Zebralar (Çekik gözlü milletler için beyaz ırk kökenli insanlar, beyaz ırktan insanlar için Çinliler gibi) uzaktan aynı gibi görünürler, ama yakından incelenince birbirlerinden farklı oldukları anlaşılır. Kanseri başlatan yada geliştiren moleküler bozukluğa doğrudan yönelen ilaçlarla yapılan hedefe yönelik tedaviler ile dar hedefli ama başarı oranı yüksek, yan etkisi az tedaviler amaçlanmaktadır. Bu amaçların gerçekleşmesi hücre bilimi ve moleküler biyolojideki gelişmelerle, kanserlerin nasıl başladığı-büyüdüğü-ilerlediği-yayıldığının anlaşılmasıyla, ve her kademedeki aktivatörler-bloklar-inhibitörlerin belirlenmesiyle mümkün olabilmektedir. Bu çabaların ürünleri geçtiğimiz on senede belirgin biçimde görülmeye başlamıştır. Nitekim American Society of Clinical Oncology (ASCO)’nın 2010 senesinin bitiminde yaptığı durum değerlendirmesinde ABD’de 2000 sonrası kanser insidans ve mortalitesinde azalma (senede%1 yeni vaka/1999-2006, %1.6 ölüm/ 2001-2006) olduğunu belirtmiştir (ASCO 2010). Bu rapor ABD-Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), US Centers for Disease Control and Prevention, American Cancer Society, ve North American Association of Central Cancer Registries verileri kullanılarak yapılmıştır. Yeni vaka ve ölüm oranlarındaki azalma primer olarak erkeklerdeki en sık görülen 3 kanserdeki (akciğer, prostat, ve kolorektal Ca) ve kadınlarda en önde gelen 3 kanserin ikisindeki (meme ve kolorektal Ca) vaka ve ölüm oranlarındaki düşmeden kaynaklanmıştır.

Kanser konusundaki bilimsel gelişmelerin hayata geçirilmesi sonucu görülmeye başlayan bu eğilim kanserin gelişmiş ülkelerde ikinci en çok öldüren hastalık olduğu gerçeğini değiştirmekten çok uzaktır. Bundan da önemlisi kanser sorunu Dünya nüfusunun çoğunluğunu oluşturan yoksul ülkelere ağırlığını artırmaktadır. Günümüzde kanser sonucu ölümlerin yüzde 70’ten fazlası, az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelere meydana gelmektedir. Gezegennemizde toplam kanserli yeni vaka sayısının oniki milyon altıyüz ellibin, kanser mortalitesinin ise yedi milyon beş yüz ellibin civarında olduğunun tahmin edilmesi yeni gelişme ihtiyacını açıkça duyurmaktadır (Globocan 2008).

Kanserin klasik tedavisinde (kemoterapi, radyoterapi) hedef amaçsız ve kontrolsüz çoğalan ölümsüz kanser hücrelerinin sitotoksik tedavi ile yok edilmesidir. Bu süreçte fizyolojik olarak çoğalan normal hücrelere de (saç-sakal, kemik iliği [Kİ], gastrointestinal sistem [GİS] mukoza vs) zarar verilir. Kanserin hedefe yönelik moleküler tedavilerinde ise kanser gelişmesinden sorumlu yüzey reseptörü (örnek: epidermal büyüme faktörü [EGFR], c-kit, human epidermal growth faktör reseptörü-2 [HER2]) yada alıngaçların hücre içi bağlantı yolları (tirozin kinaz, m-TOR, farnesil transferaz gibi) bloke edilerek çekirdeğe giden bölünme sinyali durdurulur vs. Sadece bunlar ve benzeri açma-kapama düğmelerinin etkilenmesi nedeniyle fizyolojik olarak çoğalan normal hücrelere zarar verilmez! aforizması maalesef ancak kısmen doğrudur. Örneğin EGFR-tirozin kinaz inhibitörleri olan erlotinib , gefitinib EGF reseptörleri deri-mukoza yenilenmesi-onarım-bütünlüğünden sorumlu olduğu için EGFR blokajı nedeniyle cilt toksisitesi (akneiform raş, deri kuruluğu, püstül) ve GİS toksisitesi (ishal) ve seyrek (%2-3) olarak interstisyel akciğer hastalığına yol açabilirler. Çoğul hedefli tirozin kinaz inhibitörleri olan sunitinib-sorafenib ise hipotiroidi, büllöz deri lezyonları, palmar-plantar dizestezi, saçta beyazlaşma, halsizlik gibi yan etkilere yol açabilirler. Çok hücreli organizmalardaki yaşamın temeli olan hücre içi sinyal iletimi ve protein akti-

vitesi sıklıkla protein-peptidlere fosforil (PO₄) eklenmesiyle (açma düğmesi-kinaz) yapılır. Mesajın sonlandırılması ise PO₄ çıkarılmasıyla (kapama düğmesi-fosfataz) yapılır. Fosfat kaynağı (guanozin trifosfatın [GTP] guanozin difosfata [GDP] dönmesiyle) G proteinleridir. Fosforillenen sıklıkla tirozin amino asitidir (EGF, insülin, fibroblast büyüme faktörü [FGF], trombosit türevli büyüme faktörü [PDGF] aileleri gibi); daha az olarak serin amino asitidir (transforming growth faktör [TGF]-beta gibi). Fosfataz enzimi ise bu aktivasyonun kapama düğmesidir. Tümörlerin biyolojik karakterlerini belirleyen özellikler genlerdeki kodlayıcı sekanslardaki mutasyonlardan, fokal gen amplifikasyonlarından, translokasyonlardan ve hatta gen ifadesini (ekspresyon) etkileyen epigenetik değişikliklerden kaynaklanabilir. Son senelerde gen dizileme (sequencing) ve biyoinformatik gibi alanlarda hızlı ve bütünsel analizlere izin veren teknolojik gelişmeler kanser genomunun çabuk ve bütünlüklü analizi ile tedavi cevabını etkileyecek lezyonları tanımlamayı mümkün hale getirmiştir. Bu çalışmalar onkogeneze rol oynayan çok sayıda protein kinazları da içeren tahminen 384 kanser geni olduğunu ortaya koymuştur (McDermott 2009). Malign fenotipde rol oynayan kinazlar kanser hücrelerinin çoğalması (proliferasyon), göçmesi (migrasyon), sağkalımı (survival) gibi yönlerini indüklerler. Aşağıdaki tabloda sayıları giderek artan kanser kliniği yönünden önemli aktive edici enzimler, bunların rol oynadığı tümörler, ve bunları dizginlemeye yönelik ilaçlar ve ilaç adayları verilmektedir (Verstovsek 2011; Eggermont 2010; McDermott 2009). Bunların prototipi olan imatinib 2001 senesinde ABD-FDA tarafından birinci sıra kronik myeloid lösemi (KML) tedavisi için onaylanmıştı (McDermott 2009). İmatinib Abelson (abl) tirozin kinazının kuvvetli bir inhibitörüdür. 1960 senesinde kronik myeloid lösemilerde (KML) keşfedilen Philadelphia kromozomunda daha sonra yapılan moleküler analizlerle 22. kromozomun uzun kolundaki bcr'in 9. kromozomun uzun kolundaki abl genine eklenmesiyle oluşan artmış tirozin kinaz aktivitesinin hücreleri transforme ettiği bulunmuştu (Lugo 1990). İmatinibin insan malignansilerinde kullanımının onaylanmasından 3 sene önce benzer bir moleküllü bloklayan monoklonal antikör olan trastuzumab HER2 moleküllü amplifiye olmuş metastatik meme kanserleri için FDA tarafından onaylanmıştı. 2011 senesinde bir sene adjuvan trastuzumab kullanımı bittikten 4 sene sonra bile hastalıksız sağkalımı anlamlı olarak azalttığı HERA trial güncellemesi olarak rapor edilmiştir (Gianni 2011). Bu raporda hastalıksız sağkalım %78.6 vs %72.2 (p<0.0001, HR=0.76), toplam sağkalım %89.3 vs %87.7 (p=0.11) olarak adjuvan trastuzumab kullanımı lehine bulunmuştur.

Geçtiğimiz sene bu alanda yayınlanan dramatik gelişmelere diğer bir örnek reseptör tirozin kinaz ve takibeden RAS downstreamında; MEK ve takibeden ERK upstreamında bulunan BRAF aktivasyonunun hücre çoğalmasına neden olmasıyla gelişen kanserler konusunda yapılmıştır. Tüm kanserlerin %7- 8'inde, papiller yada anaplastik tiroid kanserlerinin %40-70'inde, malign melanomların %40-60'ında (özellikle genç, non-kronik güneş hasarı oluşan kaynaklı) serin-threonine protein kinaz BRAF geninin aktive edici mutasyonlar taşımasının karsinogeneze yol açtığı bulunmuştur. Bu tip malign melanomlarda sorafenib (non-selektif inhibitör) etkisiz bulunurken selektif inhibitörlerden PLX4032 metastatik melanomlarda %81 cevap oranına ve >7 aylık progresyonsuz sağkalım oluşturmuştur (Flaherty 2010). Diğer bir selektif BRAF inhibitörü GSK2118438 ile yapılan Faz I/II çalışmada ise BRAF mutasyonuna sahip beyin metastazlarının tamamında %20 ile %100 arasında gerilemeler saptanmıştır. Sunucu Dr.Georgina Long onkojenik BRAF inhibisyonu melanoma ilaç tedavisi tarihindeki en önemli gelişmedir demiştir (Long 2010).

Farmakogenetik, ilaç kinetiğinin ve kişinin ilaçlara karşı verdiği terapötik veya toksik yanıtın (fenotip) genetik bağlamda moleküler temelinin aydınlatılması(genotip) ve cevabın genetik yapıya göre bireyler ve etnik gruplar arasında değişmesini inceleyen bilim dalıdır. Genler üzerinde yeni ilaçlar için hedef noktalar bulunması temel uğraş alanlarından birisidir. Ayrıca ilaç dağılımını, detoksifikasyonunu, atılımını etkileyen parametreleri inceleyerek kanser tedavisinin kişiselleştirilmesini hedefler (Guchelaar 2010).

Kanserlerin moleküler yapısının dikkate alınarak hastalara uygulanan kişiselleştirilmiş tedavilerin en eski ve en oturmuş olanlarından birisi estrogen reseptörü (ER) (alınacı) tamoksifenin meme kanserinde kullanımıyla başlamıştır. ER biyomarker olarak onkoloji klinik pratiğinde derin etki yapmıştır. Bu yolağa yönelik periferik aromatoz inhibitörleri (letrozol, anastrozol), aromasin, fulvestrant gibi ilaçlar ise hem etkinlik, hem de yan etki profiline göre hasta seçiminde yeni olanaklar sağlayarak tedavi başarısını daha da geliştirmişlerdir. Son zamanlarda tamoksifen tedavisi ile ilgili farmakogenetik gelişmeler meme kanserindeki bu endokrin tedavinin daha da rafine olarak yapılabilmesini sağlayabilecek gibi görünmektedir. Örneğin tamoksifen kullanan meme kanserlilerden genomik indeks sensitivitesi yüksek olan, yada yüksek-orta indeksli olup kemo-endokrin tedavi alan lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda relaps ve ölüm gözlenmemiştir (Symmans 2010). 2010 senesinde olan bir başka tamoksifen

Reseptör Tirozin Kinaz	Değişiklik	Tümör	Tedavi
c-KIT	Mutasyon	Melanom(Doğu Asya) GIST	Imatinib, Nilotinib, Dasatinib,Sunitinib
EGFR	Mutasyon, Amplifikasyon	GBM, Akciğer	Gefitinib, Erlotinib, (cetuximab)
HER2	Amplifikasyon	Meme	Lapatinib, (trastuzumab)
FGFR1	Translokasyon	KML	PKC412, BIBF1120
FGFR2	Mutasyon, Amplifikasyon	Mide, Meme, Endometrium	PKC412, BIBF1120
FGFR3	Translokasyon, Mutasyon	Multipl Myelom	PKC412, BIBF1120
PDGFRa	Mutasyon	GBM, GIST	Imatinib,Sorafenib,Sunitinib
PDGFRb	Translokasyon	KMML	Imatinib,Sorafenib,Sunitinib
ALK	Mutasyon, Amplifikasyon	Akciğer, ALCL, nöroblastoma	PF-2341066
MET	Amplifikasyon	Mide, KHDAK	PF-2341066, XL184, SU11274
IGF-1R	Aktivasyon	Kolorektal, Pankreas	P751871, AMG479, (figitimumab)
FLT3	Internal tandem duplikasyon	AML	XL999, Lestaurtinib
RET	Translokasyon, Mutasyon	Tiroid Medüller	XL184
Non-Reseptör Tirozin Kinaz			
Abl	Translokasyon	KML	İmatinib
JAK2	Translokasyon, Mutasyon	KML, Myeloproliferatif Hastalık	INCBO18424, Lestaurtinib, TG101348 (selektif)
Src	Overekspresyon	KHDAK, Over, Meme, Sarkom	Dasatinib, KX2-391, AZD0530
Serin/Threonin Kinaz			
BRAF	Mutasyon	Melanom Papiller tiroid, Kolon	Sorafenib (non-selektif) B590885 Selektif (6) : RAF-265, XL-281 PLX4032 , PLX 5092, PLX4720, GSK2118438
MTOR	Mutasyon Aktivasyon	Melanom RCC	Temserolimus BEZ235,
PI3K	Mutasyon	Melanom, Meme, GBM, mide, kolorektal	GDC0941, XL 147 BEZ235
Aurora kinaz A ve B	Overekspresyon	Meme, Kolon, Lösemi	MK-5108
Polo-benzeri kinazlar	Overekspresyon	Akciğer, Meme, Kolon, Lösemi	BI2536, GSK461364

ilişkili ise gelişme sitokrom p450 üzerinden olmuştur (Side-ras 2010). CYP2D6 tamoksifeni bioaktif metaboliti endoksi-fene çeviren bir karaciğer enzimidir. Tamoksifen metaboliti endoksifen 100-1000 kat daha aktiftir. Yavaş sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) metabolize eden hastalar daha az endoksifen oluştururlar. Bunlarda nüks fazla, ve sağkalım kısa olmaktadır. Bunlardan çok daha fazla sayıda meme kanserli hastayı ilgilendirecek konu ise sitokrom p450'yi etkileyen ilaçlarla tamoksifeni birlikte kullanan hastalardır. Örneğin tamoksifen kullanımına bağlı menapozal semptomlarda venflaxine (E-fexor) kullanmak emindir, ama paroxetin-fluxetin kullanmak nüks riskini artırabilir. Özellikle BRCA2 bozuk olup tamoksifen kullanan ve sitokrom p450 2D6 bozuk olanlarda sağkalımın çok düştüğü gösterilmiştir (7 sene vs 25 sene).

Bilim adamları 3 standart hedefi (ER, HR, HER2) olmayan (triple negatif) meme kanserleri için bile yeni moleküler hedefler bulmaktadır. NEJM 20 Ocak 2011 sayısında Baylor Sammons Cancer Center araştırmacıları PARP inhibitörünün standard gemesitabin ve karboplatine eklenmesinin sağkalımı arttırdığını göstermişlerdir. PARP inhibitörü iniparib artı kemoterapi alanlar ortalama 12.3 ay yaşarlarken, sadece kemoterapi alan grup 7.7 ay yaşamıştır (O'Shaughnessy 2011). Radyoterapi ve bazı kemoterapötikler hücreleri DNA-çift zincirlerinde kırıklar oluşturarak öldürürler. Normal hücreler bu tip kırıkları BRCA1/2-bağımlı bir işlem ile onarmayı tercih ederler. BRCA tamir fonksiyonu çalışmayan hücrelerde PARP inhibitörleri DNA-çift zincirlerindeki kırıkların onarımını önlerler. Triple-negatif tümörlerin hepsinin BRCA mutasyonları içermemesine karşın, BRCA1 non-fonksiyonel meme tümörleri ile benzer karakteristikler gösterirler.

Moleküler hedefli farmakogenomik çalışmalara bir diğer örnek irinotekanı glukuronidasyon yoluyla aktif metaboliti SN38'e dönüştüren uridin difosfat (UDP) glukuronil transferaz enzimin promotör bölgesinde 6 TA (timidin adenin) tekrarı yerine 7 TA tekrarı olması bu enzimin azalmış ekspresyonuna ve dolayısıyla azalmış SN38 glukuronidasyonuna yol açması konusudur. Bu SN38 deaktivasyonunu azaltır, dolayısıyla nötropeni 17 kat artar. Bu durumun antitümoral etkinlik de de artmaya yol açtığı gösterilebilir ise daha az (17 kat?) irinotekan kullanımıyla maliyet azaltılabilir. Günümüzde ABD-FDA kurumu irinotekan kullanımı için UDP-glukuronil transferaz A1 testini onaylamıştır (Yalcin 2009).

Benzer şekilde timidilat sentaz ve metilen tetra hidro folat redüktaz 5-fluororasil (5FU) katabolizmasında, dihidropiridine dehidrogenaz (DPD) 5FU ve kapesitabin katabolizma-

sında rol oynar. Beyaz ırkta <%1 olan 1VS14+1G>A varyantı düşük DPD aktivitesine, ve bunun sonucunda artmış 5FU-ilişkili hematolojik toksisiteye yol açar.

Platin grubu ilaçlar ve irinotekan metabolizmasında rol oynayan glutathion-S-transferaz aktivitesi (örneğin GSTP1-G aleli olumluluğu) ve MGMT promotör hipermetilasyonunun alkileyici ajanlara duyarlılığı arttırması farmakogenomik özelliklerin küratif kanser tedavisindeki önemine işaret eden diğer örneklerdir.

Moleküler hedefli tedavilerin etkinlikleri oluşturdukları gerek cilt, gerekse diğer erken yan etkilerle tahmin edilebilir. Örneğin, Dahlberg ve arkadaşları ECOG4599 çalışmasında nonsquamous küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarına randomize olarak verilen karboplatin ve paklitaxel (PC) versus paklitaxel, karboplatin, ve bevasizumab (PCB) verilerini analiz ettiklerinde PCB tedavisi uygulanırken görülen yüksek kan basıncının daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (hem toplam sağkalım, hem de progresyonsuz sağkalım yönünden). Bu sonuçlar hipertansiyonun artmış VEGF inhibisyonunu ve daha iyi sağkalımı tahmin ettirebileceğini göstermektedir. Ayrıca VEGF ilişkili yan etkilerin tedavinin başlamasından kısa süre sonra görülmesi bu klinik özelliğin tedavi cevabının erken tahmin edilebilmesindeki değerine işaret etmektedir (Dahlberg 2010).

Hedefe yönelik moleküler tedaviler hangi kanserlerde etkilidir?

Hedefe yönelik tedaviler tek bir moleküler bozukluğun düzeltilmesiyle iyileşen kanserlerde etkili olmaktadır. Akciğer adenokarsinomlarında –erlotinib, ve insan papilloma virüs (HPV) bağlantılı baş boyun yassı hücreli kanserlerinde kemoterapi etkinliği bu kavrama örnek olarak verilebilir. Diğer bir ifadeyle moleküler hedefli ilaçlar çoklu yolların etkili olmadığı kanserlerde etkindirler. Hedefe yönelik tedavilere uygun olmayan malignansiler ise, tedavisi zor ("Hard to treat") kanserler olarak da adlandırılabilirler, ve bunlara en iyi örnek SİGARAnın etyolojisinde rol oynadığı kanserlerdir. Bunun nedeni sigaranın oluşturduğu yüzlerce karsinojenin çok sayıda moleküler bozukluğa yol açmasıdır. Bir yolaktaki bir moleküler bozukluk düzeltildiğinde kollateral yollar ile kanser hücresi sağkalmaya ve gelişmeye devam etmektedir. Örneğin baş- boyun kanserlerinde kemoterapi etkinliğinin HPV-ilişkili olanlarda sigara-ilişkili baş boyun kanserlerinden daha yüksek olması Ang ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Ang 2010). Evre III ve IV orofaringeal squamöz hücreli karsinoma hastalarının %63.8'i HPV-pozitif tümörlere

sahiptirler; ve bu hastaların 3-senelik sağkalım oranları HPV-negatif tümörlü hastalardan daha iyidir (82.4%, vs. 57.1%; $P<0.001$).

Akciğer kanserlerinde ise adenokarsinom, kadın, sigara içmeyen ve doğu Asyalı fenotipindeki ve EGFR-aktive edici mutasyonlara sahip olanlar için EGFR inhibitörleri etkili olabilmektedir. Ekim 2010 ESMO toplantısında "late-breaking abstract" olarak birinci sıra randomize, faz III OPTIMAL çalışmasında erlotinib versus karboplatin artı gempitabin 4 kür olarak Çinli ilerlemiş KHDAK hastalarına uygulanmıştır. **Tümörleri özellikle exon 19 delesyonları yada exon 21 mutasyonu içerenler EGFR inhibitörü erlotinibe duyarlı bulunmuşlardır.** Erlotinib için median progresyonsuz sağkalım (PFS) 13 ay, karboplatin+gempitabin için ise 5 ay bulunmuştur (HR = 0.16; $P<0.001$). Toplam cevap oranı (ORR) ise erlotinible % 83 bulunurken kemoterapi ile % 36 olmuştur ($P<0.001$) (Zhou 2010).

Moleküler parametrelerin sadece küratif onkoloji için değil, palyatif onkoloji için de önemli olduğu giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Örneğin insülin benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II) düşüklüğü ağrı ve bulantı artışı ile halsizlik ve iştahsızlık ilişkiliyken, IGF-I düşüklüğü ise bulantı, öksürük, iştahsızlık

artışına neden olarak yaşam kalitesinin kötüleşmesine neden olmaktadır (Meyerhardt 2005). Farelerde hipokampüste IGF-1 üretimini artırarak kognitif fonksiyonların geliştirilmesi palyatif moleküler müdahaleler için örnek olabilir (Zhao 2010).

Tümörlerde uygun hedefli alt gruplara girmediği için talihsiz durumda olan kanser alt gruplarının kaderleri bile günümüzdeki yeni bilimsel gelişmelerle aniden olumluya dönebilmektedir. Örneğin ER ve PR negatif meme kanserlerinde HER2 hedefine yönelik trastuzumab monoklonal antikoru ve bilahare lapatinib tirozin kinaz inhibitörü nasıl bu agresif meme kanseri alt grubunun sağkalım süresini dramatik olarak artırdı ise Philadelphia kromozomu negatif myeloproliferatif hastalarda da Janus Activated Kinaz 2 (JAK2) inhibitörleri benzer bir umudu yeşertmektedirler (Verstovsek 2011).

Hastaların moleküler karakteristiklerinin ucuz ve erişilebilir şekilde tayin edilebilmesiyle onkolojide farmakogenomik genetik test sonuçlarına göre onkologların tedavileri kişiselleştirebilmesinin sağlayabileceği umut edilmektedir. Böylece aşırı toksisite veya etkisiz-düşük doz verilmesinden kaçınılabilecek veya cevap vermeyeceği önceden tahmin edilen kişilere alternatif tedaviler önerilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papilloma virus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Eng J Med 2010; 363:24-35.
2. Clinical Cancer Advances 2010: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. Volume 28, Number 36, December 20, 2010.
3. Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR et al. Clinical course of advanced NSCLC patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599. J Clin Oncol. 2010;28(6):949-954.
4. Eggermont AMM. Advances in systemic treatment of melanoma. Annals of Oncology 21 (Supplement 7): vii339-vii344, 2010.
5. Flaherty KT, Igor Puzanov I, Kevin B. Kim KB, et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. The New England Journal of Medicine 2010; 363: 809-819.
6. Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow up of a randomised controlled trial. Lancet Oncology 2011; 12: 236-244. Globocan 2008 (internet)..
7. Guchelaar H-J, Hartvig P. Individualisation of cancer treatment by pharmacogenomics. European Journal of Oncology Pharmacy 2010; 4: 22-23.
8. Long G. European Society of Medical Oncology, Milan Proceedings 2010.
9. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, et al. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. Science 1990; 247: 824-830.
10. McDermott U, Settleman J. Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: An emerging paradigm in medical oncology. JCO 2009; 27: 5650-5659.
11. Meyerhardt JA, Sloan JA, Sargen DJ et al. Association between plasma insulin-like growth factor proteins, C-peptide and metastatic colorectal quality of life in patients with cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2005; 14: 1402-1410.
12. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, Koo IC, Sherman BM, Bradley C. Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 2011; 364: 205-214.

13. Sideras K, Ingle JN, Ames MM. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP 2D6. *JCO* 2010; 28: 2768-2776.
14. Symmans WF, Hatzis C, Sotiriou C. Genomic index sensitivity to endocrine therapy for breast cancer. *JCO* 2010; 28: 4111-4119.
15. Verstovsek S. Janus-activated kinase 2 inhibitors: A new era of targeted therapies providing significant benefit for Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 781-783.
16. Yalçın Ş. The increasing role of pharmacogenomics in the treatment of gastrointestinal cancers. *Gastrointestinal Cancer Res* 2009; 3: 197-203.
17. Zhao J, Harada N, Kurihara H et al. Cilastazol improves cognitive function in mice by increasing production of insulin-like growth factor-I in the hippocampus. *Neuropharmacology* 2010; 58: 774-783.
18. Zhou J, Wu Y-L, C Zhou 2010hen G et al. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL study comparing first line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine in Chinese advanced NSCLC patients with EGFR activating mutations. *ESMO 2010, Late Breaking Abstract* 13.

Karaciğer Metastazlarında Radyofrekans Ablasyonu

Prof. Dr. Cem Yücel

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Metastazların en sıklıkla yerleştiği lezyon karaciğer olup olgular yaşamlarını kaybettiklerinde yaklaşık % 40'ında karaciğer metastazı bulunmaktadır. Özellikle gastrointestinal sistem tümörlerinin sıklıkla metastaz yapmasının başlıca nedenleri karaciğere ulaşan yüksek kan volümü ve hem hepatik arter, hem de portal ven aracılığı ile dual kanlanmasıdır. En sık metastaz yapan malignansilerin başında % 55 oranı ile kolorektal tümörler gelir. Meme, nöroendokrin, pankreas, mide tümörleri ve melanom da karaciğere sık metastaz yapan diğer tümörlerdir.

Hepatik kolorektal metastazlarda standart tedavi cerrahi olup 5 yıllık sağkalım oranı % 31-58 arasında verilmektedir. Ancak karaciğerle sınırlı metastaz olgularında rezeksiyon oranı % 10-25 arasında sınırlı kalmaktadır. Rezeksiyon yapılamamasının nedenleri arasında lezyonların yaygınlığı, lokalizasyonları (bilobar tutulum, vasküler-biliyer komşuluklar, rezidüel parankim yetersizliği) ve eşlik eden komorbidite sayılabilir. Bu durum cerrahiye tamamlayıcı ya da alternatif olabilecek tedavi yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Cerrahinin uygun olmadığı olgularda lokal tümör tedavisinin gerçekleştirmek üzere uygulanan yöntemler minimal invaziv lokal tedavi yöntemleri ya da ablatif tedaviler olarak adlandırılır. Başlıcaları perkütan etanol enjeksiyonu(PEI), radyofrekans(RF) ve mikrodalga(MW) ablasyonları, kriyoterapi, ve intersitisiyel lazer tedavisidir. Karaciğer metastazlarının tedavisinde tüm bu yöntemler arasında en popüler olanı radyofrekans ablasyon yöntemidir.

Radyofrekans dalgaları elektrik yüklerine hız kazandırılması ile elde edilen enerji akımlarıdır. Elektromanyetik spektrumdaki diğer dalgalara göre uzun dalga boyunda olup daha düşük enerjiye sahiptirler. RF enerjisinin malignansilerin tedavisinde kullanılması aslında yeni bir uygulama değildir. İlk kez Cushing tarafından 1928 yılında intrakranial tümörlerin tedavisinde kullanılmıştır. 1980'lerde RF akımlarını ısıya dönüştürerek karaciğer dokusunda nekroz sağlanabildiği gös-

terilmiştir. Yöntemin karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanımı ile ilgili ilk çalışmaların sonuçları ise 1990 yılında Rossi ve McGahan tarafından yayınlanmıştır.

Teknik:

İlk aşamada görüntüleme yöntemleri eşliğinde yalıtılmış iğne elektrod(radyofrekans aplikatörü) seçilen dokuya yerleştirilir ve dokuda enerji konsantre edilir. Dokunun yüksek elektriksel rezistansına bağlı lokal iyonik ajitasyon ve sürtünme sonucu ısı ortaya çıkar. Termal hasarın derecesi oluşan ısı ve uygulama süresine bağlıdır. 50-55°C'de 4-6 dakikada irreversible sellüler hasar başlar. 60-100°C arasında mitokondrial ve sitozolik enzimlerde irreversible hasar, tam koagülasyon nekrozu meydana gelir. 110°C'ye ulaşıldığında ise dokuda buharlaşma ve karbonizasyon gözlenir.

İlk kullanılan RF sistemlerinde monopolar elektrodlar kullanıldığı için ablasyon çapı 1.6 cm ile sınırlı kalmakta, daha büyük lezyonların ablasyonu için multiple elektrod girişi gerekmekte, bu da ablasyon sürelerini çok uzatmaktaydı. Daha sonraları ablasyon sürelerini kısaltmak ve daha büyük ve çok sayıda lezyonun ablasyonunu sağlayabilmek için çeşitli stratejiler ve yeni teknikler geliştirilmiştir. Multiple, çoklu aşılın elektrodların kullanıma girmesi, elektrod çevresinde karbonizasyon ve gaz oluşumunu azaltan soğutma ve perfüzyon sistemleri, akım depozisyonunda artış sağlayan güçlü jeneratörlerin geliştirilmesi önemli faydalar sağlamıştır.

Görüntüleme:

İşlemin öncesinde, sırasında ve sonrasında önem taşımaktadır. İşlem öncesinde planlama aşamasında, BT ya da MR ile tümör sayısı, boyutu, damar, safra yolları ve diğer kritik yapılar(safra kesesi, gastrointestinal trakt) ile ilişkisi belirlenir. Sonografi ise lezyonların lokalize edilmesi ve ulaşılabilirliklerinin değerlendirilmesini sağlar. İşlem sırasında US, BT ya da MR eşliğinde elektrod tümör içerisine yerleştirilir. Gerçek zamanlı olması nedeni ile genellikle kılavuz görüntüleme

yöntemi olarak US tercih edilir. Bununla beraber uygulayıcının deneyimi, tümörün farklı yöntemlerle izlenebilirliği ve ulaşılabilen görüntüleme yöntemleri de kılavuz yöntem seçiminde tercih nedeni olabilir. İşlem sırasında görüntüleme ile monitörizasyon, ablasyon etkilerinin anında gözlenmesi için gereklidir. Jeneratörün verdiği ısı, empedans değerleri ile görüntüleme bulguları karşılaştırılmalıdır. İşlem sonrası takipte tedaviye yanıtın ve olası yeni lezyonların gösterilmesi için US, BT, MR, Difüzyon MR, PET BT gibi farklı yöntemlerden yararlanılabilir.

Olgu seçimi:

Cerrahi rezeksiyon imkanı bulunmayan olgularda metastazlar karaciğer ile sınırlı iseler RF ablasyonu gündeme gelir. Ekstrahepatik tutulum varlığında da hastalığın kürable olduğu düşünülürse RF ablasyonu uygulanabilir. Karaciğerdeki lezyon sayısının fazla oluşu kesin kontrendikasyon oluşturmaz. Bununla beraber çoğu merkez 5'ten az sayıda lezyonu bulunan olgularda yöntemi uygulamayı tercih eder. Ayrıca en büyük lezyon boyutunun 4cm. den küçük olması istenir. İdeal lezyon, 3cm. den küçük, tamamı ile hepatik parankim ile sarılı ve kapsülden ve major vasküler yapılardan 1cm. den daha uzak yerleşmiş metastazlardır. Subkapsüler lezyonlara yönelik uygulamalarda işlem sırası ve sonrasında ağrı ve komşu organlarda termal hasar riski vardır. Büyük vasküler yapılarla olan yakın komşuluk durumunda damar içinde akan kanın soğutucu etkisi ("heat-sink" fenomeni) nedeni ile yetersiz ablasyon söz konusu olabilir. Safra kesesi ve karaciğer hilusuna komşu lezyonlara yapılan RF uygulamaları ise biliyer sistemde termal hasara neden olabilir. İşlem için genel kontrendikasyonlar sepsis, ağır debilite ve düzeltilemeyen koagülopatidir.

Teknolojik gelişmeler ve artan deneyim ile RF süreleri % 50'den fazla kısalmış, RF uygulanan lezyon sayısı, çapı ve farklı lokalizasyondaki lezyonlarda uygulamalar artmıştır. Ekstrahepatik tutulumu bulunan olgularda akciğer metastazları varsa bunlara da RF uygulanabilir. Subkapsüler lezyonlarda karaciğer komşuluğuna % 5'lik konsantrasyonda dekstroz solüsyonu verilerek (hidrodiseksiyon) hem ağrı azaltılır, hem de komşu organlar korunur. Büyük vasküler yapılarla yakın komşuluk pratik uygulamada ciddi sorun oluşturmaz. Safra kesesi ve karaciğer hilusuna komşu lezyonlarda ise deneyimli ellerde nadiren gelişen, kendini sınırlayan kolesistit dışında ciddi komplikasyon görülmesi çok nadirdir.

Hazırlık:

İşlem öncesinde olgunun tıbbi öyküsü iyi bilinmeli; fizik

muayenesi yapılmalı; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, tümör markerları ve kanama parametreleri çalışılmış olmalıdır. Yapılacak görüntüleme çalışmaları US, BT, MR, PET, PET BT olarak sıralanabilir. Bunlardan özellikle difüzyon ağırlıklı incelemeyi de içeren MR çalışması, lezyonların sayı, boyut ve karakterlerinin belirlenmesi için en uygun yöntemdir. Ultrasonografik değerlendirme ile lezyonların sonorafik olarak ulaşılabilirliği, komşulukları ve uygun iğne giriş yeri araştırılmalıdır. Ayrıca olgu anestezi departmanı ile de konsülte edilerek uygulanacak anestezinin hasta için riskinin bulunmadığı belirlenmelidir.

Uygulama:

RF ablasyonu perkütan, intraoperatif ya da laparaskopi eşliğinde gerçekleştirilebilir. Genellikle US rehberliğinde yapılmakla beraber BT ya da MR rehberliği de tercih edilebilir. İşlem öncesinde IV yolla profilaktik antibiyotik verilir. Uygulanacak anestezi bilinçli sedasyon ya da sedoanaljezi şeklinde olabilir. Elektrodlar tümör içine yerleştirildikten sonra ablasyon sırasında US ile ekojenik kabarcık oluşumu takip edilir. Amaç tümör ile birlikte 1 cm. genişliğinde normal parankimin de ablasyonudur. 4 cm. den küçük lezyonlarda tümörün 1 cm. komşuluğunda % 22 oranında, 4 cm. den büyük lezyonlarda ise % 85 oranında okült tutulum saptanır. Bu durum 4 cm. den büyük lezyonları bulunan olgularda uzun dönemli sağkalım oranlarının belirgin şekilde düşmesini açıklamaktadır. İşlem bittiğinde olası tümör ekimi ve hemorajiyi engellemek için trakt ablasyonu yapılmalıdır.

Takip:

US: Sonografik kontrast ajan enjeksiyonu sonrasında yapılan inceleme, işlemin hemen sonrasında rezidü ya da takip incelemelerinde rezidü-nüks lezyonların gösterilmesinde değerlidir. Bunun dışında sonografik incelemenin takipte yeri yoktur.

BT/MR: İşlem sonrasında ilk incelemenin 1. ayda yapılması tercih edilir. Orjinal lezyon çapından 1 cm. geniş, kontrast tutmayan hipodens/hipointens alanın izlenmesi tam ablasyonu gösterir. Erken dönemde (1. ay) ablasyon alanı çevresinde hiperemiye bağlı, uniform kontrast tutulumu gösteren halo izlenir. Ayrıca zonun santralinde denature olmuş proteinlere bağlı olduğu düşünülen hafif hiperdens alan gözlenebilir. Sonra 3 ay aralarla takip incelemeleri yapılır. İlk yıldan sonra altı aylık aralarla takip yapılabilir. Takipte ablasyon zonunun boyutlarının stabil kalması ya da zamanla küçülmesi beklenir. Lokal progresyon genellikle ablasyon alanının kenarlarından başlar. Kontrast tutulumu olmadan

dahi ablasyon zonunun genişlemesi, kenarlarında irregülarite/nodülarite ve artan kontrast tutulumu rekürrensi gösterir. BT'deki x-ışını dozunun yüksekliği nedeni ile son zamanlarda daha çok MR ile takip tercih edilmektedir. RES-hepatobiliyer sisteme spesifik ajanlar rezidü/rekürrens ile hiperperfüzyon alanlarının ayrılmasında değerlidir. Ayrıca difüzyon incelemesi, nekroz ile tümör dokusunun ayırımını sağlar. Difüzyon katsayısı(ADC) hücresel bütünlük ve su moleküllerinin termal indüklenen hareketini belirler. Tümör dokusunda hücre duvarları intakt olup su moleküllerinin hareketi kısıtlıdır. Bu durumda ADC değeri düşük ölçülür. Hücre nekrozunda ise membran permeabilitesinde ve su moleküllerinin hareketinde artış meydana gelir ve ADC değeri artar.

PET BT: Ablasyon sonrası oluşan değişiklikler ile viabl tümör dokusunun ayırımında yararlı bir modalitedir.

Klinik sonuçlar:

Ablasyon tedavisi sonrasında klinik sonuçların tam değerlendirilebilmesi için bazı kavramların iyi bilinmesi gerekir:

1. Teknik başarı: İşlem sırasında gerekli protokolün uygulanmış olması lezyonun tümünün kapsanmış olduğunu ifade eder.
2. Ablatif marjin: tümör sınırları dışında ablasyon sağlanan alanın genişliğini gösterir. İdealde 1 cm. olmalıdır.
3. Tam ablasyon: tümör ve ablatif marjinin tümünde kontrastlanma izlenmemesidir.
4. Yetersiz ablasyon: rezidüel ablate olmamış tümör varlığıdır. Bu durumda ablasyon alanının periferinde düzensiz kontrastlanma gösterir.
5. Lokal progresyon: daha önce tam ablasyon sağlandığı düşünülen alanlarda takipte tümör gelişimi saptanmasıdır.
6. Rekürrens: Takipte müdahale edilen lezyonlar dışında yeni lezyonların saptanmasıdır.
7. Sağkalım süresi: Olgunun çalışmaya dahil edildiği zamandan kaybına kadar geçen süredir.

Kolorektal kanser metastazları:

En sıklıkla RF ablasyonu uygulanan metastatik tümör tipidir. İlk serilerde tam ablasyon olguların ancak % 60-70'inde sağlanabilirken sonraki serilerde uygun olgu seçimi ve teknik gelişmeler sonucunda bu oran % 91-97'ye ulaşmıştır. 53 olgu içeren bizim serimizde ise ilk ay MR kontrolünde % 87 olguda tam ablasyon izlendi. Değişik serilerde takip süresince sırası ile 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları % 79-96, % 28-68 ve % 22-30 arasında verilmektedir. Yalnızca 4 cm.den küçük çapa sahip lezyonların dahil edildiği bir çalışmada ise 5 yıllık sağka-

lım oranının % 40'a ulaştığı gösterilmiştir. Bizim serimizde ise takip süreleri 1-45 ay arasında olup sağkalım oranı % 91 düzeyindedir. RF ablasyonu ile birlikte kemoterapi uygulanan olgularla, yalnızca kemoterapi uygulanan olgular karşılaştırıldığında sağkalım süresinde anlamlı uzama saptanmıştır.

Meme kanseri metastazları:

Metastatik meme kanserinde ortalama yaşam süresi 2 yıl olup karaciğer metastazı varlığında prognoz daha da kötüleşmektedir. Olguların 1/5'i karaciğer yetmezliği sonucunda yaşamlarını yitirmektedirler. İzole karaciğer metastazı ise % 5-12 oranında görülmekle beraber hastalığın muhtemel diseminasyonu nedeniyle bu grupta da sistemik tedavi önerilmektedir. Yine de meme kanseri metastazları bulunan olgularda parsiyel hepatektomi yapıldığında ortalama yaşam süresinin 3-5 kata kadar arttığını gösteren yayınlar vardır. Rezeksiyonun sitoredüktif etkisinin hormonal tedavi ve kemoterapinin etkisini arttırdığı düşünülmektedir. RF ablasyonu uygulanan olgularda 4-44 ay arasındaki takiplerde % 28-63 arasında sağkalım oranları verilmektedir. Bu sonuçlara rağmen meme kanseri metastazlarında RF ablasyon tedavisinin rolü henüz netleşmemiştir.

Over kanseri metastazları:

Evre III-IV over kanserinde klasik tedavi yaklaşımı kemoterapi, radyoterapi ve sitoredüktif cerrahidir. RF ablasyonu ile tedavi edilen olgularla ilgili sınırlı sayıda ve az olguyu içeren yayınlar bulunmaktadır. Gervais ve arkadaşları, altı olguya müdahale etmiş, % 83'ünde teknik başarı sağlanmış ve ortalama 2.5 yıl süresince lokal progresyon gözlenmemiştir.

Nöroendokrin tümör metastazları:

Bu tümör grubunda 5 yıllık yaşam oranları % 11-40 arasında verilmektedir. Önemli bir sorun regüle edilemeyen hormon sekresyonudur. Kolorektal metastazlarda olduğu gibi standart tedavi cerrahi olmakla beraber olguların ancak % 10'unda küratif olabilmektedir. Temel amaç hormon sekresyonunun semptomatik kontrolüdür. RF ablasyonu da sitoredüksiyon ve bazen de kür amaçlı olarak uygulanmaktadır. 34 olguluk bir seride ortalama 10 ay süresince olguların % 63'ünde tam, % 16'sında ise belirgin semptomatik rahatlama sağlanmış olup % 46 oranındaki olguda 1.6 yıl boyunca progresyon gözlenmemiştir.

Komplikasyonlar:

Major komplikasyonlar: Hastanede yatış süresini uzatan, kalıcı sekeller ya da ölüme yol açabilen komplikasyonlardır. Başlıcaları intraperitoneal kanama, hepatik absesi, intestinal

perforasyon, safra yolu hasarı, pnömotoraks, hemotoraks, geri dönüşüm paleti yanıkları ve tümör ekimi olup % 2.2-3.1 oranında görülürler. Mortalite ise % 0.1-0.5 arasında bildirilmiştir. Mortalite nedenleri arasında sepsis, hepatik yetmezlik ve kolon perforasyonu sayılabilir.

Minör komplikasyonlar: Minimal tedavi ile sekelsiz iyileşen, gözlem için kısa süre hastanede takip edilebilen komplikasyonlardır. % 5-8.9 arasında görülürler.

KAYNAKLAR

1. McGahan J, Browning PD, Brock JM et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. Invest radiol 1990; 25:267-270
2. Baere T, Elias D, Dromain C et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. Am J Roentgenol 2000; 175:1619-1625
3. Helmberger T, Holzknecht N, Schopf U et al. Radiofrequency ablation of liver metastases. Technique and initial results. Radiologe 2001; 41:69-76
4. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicentre study. Radiology 2003; 26:441-451
5. Baere T, Risse O, Kuoch V et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. Am J Roentgenol 2003; 181:695-700
6. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases. Technique, indications, results and new promises. Invest Radiol 2004; 39:689-697
7. Sorensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. Acta radiol 2007; 48:253-258
8. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. J Vasc Interv Radiol 2008; 19:712-717
9. Mulier S, Ni Y, Jamart J et al. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update. Ann Surg Oncol 2008; 15:144-157
10. Flanders VL, Gervais DA. Ablation of liver metastases: current status. J Vasc Interv Radiol 2010; 21:214-222.
11. Crocetti L, Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumors. Cardiovasc Interv Radiol 2010; 33:11-17

SONUÇ

Hepatik metastazların tedavisinde RF ablasyonu tek başına tedavi sağlayıcı bir yöntem değildir. Özellikle cerrahi tamamlayıcı bir yöntem olup kemoterapi, kemo-radyoembolizasyon ile de kombine edilmelidir. Tanı ve tedavinin tüm aşamalarında cerrah-onkolog-radyolog işbirliği tüm tedavi yöntemlerinden en yüksek yararın sağlanması için çok değerlidir.

Medulloblastom

Doç. Dr. Uğur Selek

Teksaş Üniversitesi M.D. Anderson Kanser Merkezi Radyasyon Onkolojisi,

Tüm Çocukluk çağı santral sinir sistemi (ÇÇ-SSS) tümörleri arasında medulloblastom (Primitif nöroektodermal tümör, %20) ikinci sıradadır.^{1,2} Medyan altı-yedi yaşlarında (yetişkinlerde 25) tanı alır ve erkeklerde iki kat siktir. En sık orta hat serebellar vermisten köken alır ve karakteristik olarak dördüncü ventriküle uzanır. Beyin omurilik sıvısı yayılım riski yüksek ÇÇ-SSS tümörleri arasında medulloblastom önemli bir yer tutar (diğerleri ependimoblastom, pineoblastom, SSS lenfoması, koroid pleksus tümörleri, germ hücre tümörleri ve metastazlar);^{3,4} başvuru hastaların yaklaşık %30-40'u spinal ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tutulumu gösterir.

Cerrahi öncesi beyin ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) evreleme ve tedaviyi şekillendirmekte önemlidir. Cerrahi sonrasında ise risk grubu için rezidüyü değerlendirmek amacıyla ilk 24-48 saat içinde bir beyin MRG çekilmelidir. Eğer preoperatif spinal MRG yapılmamışsa, postoperatif iki-üçüncü haftada gerçekleştirilmesi önerilir. Ayrıca BOS sitolojisi de değerlendirilmelidir. Tedavi öncesi bazal nöropsikiyatrik ve nöroendokrin değerlendirmeye ek olarak odyometri ve büyüme değerlerinin kaydedilmesi sonraki dönemde yan etkileri ölçmek için önemlidir.

Kötü prognostik faktörler; erkek cinsiyet, yaş < 3, spinal tutulum olması (M+), postoperative tetkikte rezidünün $\geq 1,5$ cm² olması olarak sıralanabilir.^{5,6} Yüksek risk grubunda yer almak için şu 3 faktörden biri olması yeterlidir: yaş < 3; M(+); rezidü $\geq 1,5$ cm².^{5,6}

Medulloblastom tedavisinde temel amaç tüm subaraknoid bölgeyi tedavi alanı içine almaktır; bu yüzden kraniyospinal radyoterapi (KSRT) standarttır. Nörokognitif etkileri önlemek kaygısıyla kraniyal supratentoryal radyoterapinin uygulanmaması fatal sonuçlar doğurabilmektedir.⁷ Supratentoryal radyoterapi verilmeden yalnız posterior fossa (PF) ve spinal radyoterapi deneyen Fransız Medulloblastom Gru-

bunun (Fransız M4 protokolü) onüç hastalarının sekizinde karşılaştığı supratentoryal relaps ve üç yıllık progresyonsuz sağkalımın yalnızca %19 olması KSRT'nin önemini gösteren iyi bir örnektir.⁷

Medulloblastom hastalarında KSRT ile eş zamanlı kemoterapinin rolünü araştıran iki büyük faz III çalışmada yalnız standart doz radyoterapi ile eş zamanlı (vinkristin) kemoterapi eklenen standart doz radyoterapi ve adjuvan kemoterapi rejimi karşılaştırılmış; kemoterapinin T3-T4 ve M1-3 olgularında hastalıksız sağkalımı uzattığı kaydedilmiştir.^{8,9}

SIOP II'de standart risk hastalarda (yaş > 3; M0; GTR/STR) radyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapisinin etkinliği ve spinal KSRT'de doz indirimi (35 Gy KSRT X düşük doz 25 Gy KSRT, PF toplam 55 Gy) değerlendirilmiştir.¹⁰ Düşük risk hasta grubunda KSRT dozunun 25 Gy'e düşürülmesi hastalıksız sağkalımda bir düşüşe yol açmamış (5 yılda %75 x %69), ayrıca radyoterapi öncesi kemoterapinin hastalıksız sağkalıma katkısı olmadığı görülmüştür.

Standart risk hastalarda eş zamanlı kemoterapi ile KSRT'de doz azaltılması (KSRT 23.4 Gy, posterior fossa 55.8 Gy) faz II CCG 9892 çalışmasında denenmiş ve hastalıksız sağkalımda bir düşüş izlenmemiştir (3 ve 5 yıllık, %86 ve %79).¹¹ POG 8631/CCG923 çalışmasında kemoterapi olmadan doz azaltılmaya çalışıldığında (KSRT 23.4 Gy x 36 Gy, PF toplam 54 Gy) ise hem genel hem hastalıksız sağkalım bozulmuştur.¹²

Yüksek riskli hastalarda kemoterapi ve radyoterapinin zamanlama önceliğini (Sisplatin & Etoposid KSRT 35.2-44 Gy, PF toplam 53.2-56.8 Gy eVinkristin & Siklofosamid X KSRT 35.2-44 Gy, PF toplam 53.2-56.8 Gy eSisplatin & Etoposid eVinkristin & Siklofosamid) değerlendiren POG 9031 çalışmasında hastalıksız sağkalımda bir fark izlenmemiştir (5 yılda kemoterapi önce %66, radyoterapi önce %70).¹³

3 yaş altı olgular

Üç yaş altındaki beyin tümörlü hastalarda uygulanması düşünülen radyoterapiyi kemoterapi uygulamasıyla beyin gelişiminin büyük ölçüde tamamlanmış olacağı 3 yaş sonrasına geciktirmeyi hedefleyen POG çalışmasında progresyonsuz (2 yılda % 34) ve genel sağkalımda (2 yılda % 46) anlamlı bir kayıp olmadığı görülmüş, medulloblastom hastalarında radyoterapinin üç yaş sonrasına geciktirilmesi benimsenmiştir.¹⁴ Rutkowski ve arkadaşları da üç yaş altındaki hastalarda yoğun kemoterapi şemaları ile uzun süren remisyonların sağlanabildiğini ve radyoterapinin bu yaş grubunda kurtarma tedavisi olarak elde tutulabileceğini ifade etmişlerdir.¹⁵

Radyoterapi tekniği: En sık uygulanan, hastanın yüzüstü pozisyonda uzandığı tekniktir.^{16, 17} Baş ve boyun her zaman aynı tedavi pozisyonunu sağlayacak genellikle termoplastik bir baş maskesi ile sabitlenir; boyun hiperekstansiyonda tutularak spinal posterior radyoterapi portundan gelen ışının ağızdan çıkışı engellenir. Tedavi hacmi tüm kraniyal ve spinal subaraknoid alanıdır. Kraniyal alan belirlenirken özellikle kribiform tabaka ve temporal fossanın emniyet sınırı ile tedavi alanına girdiğinden emin olunmalıdır. Spinal alan sınırları ise genellikle üstte C5-C7 arası, altta S3 alt sınırı (konus medüllerinin altı), yanlarda intervertebra foramenlerin üzerine konulacak yaklaşık 1 cm emniyet sınırı olarak özetlenebilir. KSRT sonrası tüm PF'ya ek doz uygulanmasında bilgisayarlı tomografi ile planlama posterior fossayı belirlemek ve hedeflemek için ciddi avantaj sağlarken, konvansiyonel sınırlar olan önde posterior klinoid, üstte tentoryum serebelli, arkada internal oksipital protuberans ve altta C1-C2 vertebra önemli sınırlar olarak akıldan tutulmalıdır. Düşük riskli hastalarda tüm posterior fossa yerine yalnızca tümör yatağına ek doz uygulanmasını araştıran COG-ACNS0331 (Faz III, Eş zamanlı ve adjuvan kemoterapi ile birlikte Standart-Doz x Düşük-Doz KSRT ve PF Boost x Tümör Yatağı Boost Karşılaştırılması) çalışmasının sonuçları henüz bilinmemektedir; yüksek riskli hastalarda ise COG-ACNS0332 eş zamanlı vinkristin ile vinkristin ve karboplatin uygulanmasını

karşılaştırmaktadır. Standart radyoterapi önerileri aşağıdaki tablo'da özetlenmiştir, yürüyen çalışmaların sonuçlarına göre bu öneriler ileride güncellenebilecektir. Radyoterapi toksisitesinin azaltılması için teknik gelişmelerden yararlanılmakta, posterior fossa ve tümör yatağı için yoğunluk ayarlı radyoterapi, alan içinde alan (forward yoğunluk ayarlı radyoterapi) ya da proton terapiden; spinal ışınlamalar için ise alan içinde alan (forward yoğunluk ayarlı radyoterapi), elektron ya da proton radyoterapiden yararlanılmaya çalışılmaktadır.

Santral sinir sisteminde radyoterapiye bağlı olası komplikasyonlar

Santral sinir sisteminde radyoterapiye bağlı olası komplikasyonlar nörokognitif sekel, lökoensefalopati, fokal nekroz, görme bozuklukları, ototoksisite, myelit, endokrin sekel (hipotiroidi, GH düşüşüne bağlı büyüme bozuklukları), oturma boyu kısalığı, ikincil kanser riski olarak özetlenebilir.¹⁸ Akut, subakut (radyoterapi sonrası 6-12 hafta) ve geç (radyoterapi sonrası 3 ay-3 yıl) dönem etkiler olarak ayrılabilir.

- Akut etkiler: saç dökülmesi, radyasyon dermatiti, yorgunluk, bulantı ve kusma, otit
- Subakut etkiler: somnolans (çocuklarda fazla, adolesanlarda daha az). Kapiller geçirgenliğin artışı ve geçici demyelinizasyona bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Geç etkiler: Radyasyon nekrozu, lökoensefalopati, duyma kaybı, retinopati, katarakt, görme değişiklikleri, endokrin bozukluklar, nörokognitif zorluklar.

Nörokognitif zorluklar genellikle okuma, dilde algılama ve ifade, hafıza, aritmetik problemleri ile dikkat eksikliği, IQ düşüşü, davranış problemleri olarak ortaya çıkabilmektedir. Kesin bir sınır olmamakla birlikte, >18 Gy dozlar eşik üzeri olarak kabul edilmektedir. Lökoensefalopati özellikle metotrekسات kullanılmış olgularda daha sık görülebilmekte, nöbet ve nörolojik problemlere yol açabilmektedir; yine >18 Gy radyoterapi dozlarında izlenebilmektedir.

Tablo . Medulloblastomda postoperatif radyoterapi öneriler

	Radyoterapi (KSRT)			Kemoterapi	
	Spinal	Posterior Fossa	Spinal Metastaz	Eş Zamanlı	Adjuvan
Standart risk ¹	23.4 Gy	54-55.8 Gy	-	V	+
	36 Gy	54-55.8 Gy	-	-	+
Yüksek risk	36 Gy	54-55.8 Gy	45-54 Gy	V	+
Yaş < 3	Progresyona kadar intensif kemoterapi + Radyoterapi kurtarma tedavisi için saklanır				

1 : yaş < 3; M(0); rezidü < 1,5 cm²

KSRT: Kraniospinal Radyoterapi

V : Vinkristin

KAYNAKLAR

1. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2000.
2. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2000.
3. Dai CY, Nakamura JL, Haas-Kogan D, *et al.* Central Nervous System. In: Hansen EK, Roach III M, editors. Handbook of evidence based radiation oncology. New York, NY: Springer; 2006. pp. 15-54.
4. Kun LE, Tarbell NJ. Current Treatment and Contraversies in Childhood Brain Tumors. In: ASTRO Education session. Atlanta, GA; 2004.
5. Yao MS, Mehta MP, Boyett JM, *et al.* The effect of M-stage on patterns of failure in posterior fossa primitive neuroectodermal tumors treated on CCG-921: a phase III study in a high-risk patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:469-476.
6. Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, *et al.* Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5482-5493.
7. Bouffet E, Bernard JL, Frappaz D, *et al.* M4 protocol for cerebellar medulloblastoma: supratentorial radiotherapy may not be avoided. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:79-85.
8. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, *et al.* The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72:572-582.
9. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, *et al.* Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990;26:464-469.
10. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, *et al.* Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:166-178.
11. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, *et al.* Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2127-2136.
12. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, *et al.* Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:3004-3011.
13. Tarbell NJ, Smith AR, Adams J, *et al.* The challenge of conformal radiotherapy in the curative treatment of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:265-266.
14. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, *et al.* Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725-1731.
15. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, *et al.* Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352:978-986.
16. Landberg TG, Lindgren ML, Cavallin-Stahl EK, *et al.* Improvements in the radiotherapy of medulloblastoma, 1946-1975. *Cancer* 1980;45:670-678.
17. Jenkin D. The radiation treatment of medulloblastoma. *J Neurooncol* 1996;29:45-54.
18. Survivors of Childhood Cancer: Assessment and Management. . St. Louis, Mo: Mosby; 1994.

Primitif Nöroektodermal Tümörler ve Medulloblastomlar: Patoloji Alanındaki Güncel Gelişmeler

Prof. Dr. Figen Söylemezoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Medulloblastom primer intrakraniyal tümörlerin %4-6'sını oluştururlar ve %85'i 18 yaş altında izlenir. Bu nedenle santral sinir sisteminin (SSS) embriyonal tümörleri hakkında edinilen bilgiler ağırlıklı olarak çocukluk çağı medulloblastomlarına aittir. Son zamanlarda embriyonal beyin tümörlerin özellikle medulloblastomun hem moleküler tiplendirmesi hem de prognostik biyolojik belirleyicilerin tanımlanmasında ciddi bir gelişme kaydedilmiştir.

Medulloblastomlarda MYC ve MYCN amplifikasyonu, nükleer b-katenin birikimi, kromozom 17 aberasyonları gibi, çeşitli prognostik biyolojik belirleyiciler tespit edilmiştir. Günümüzde farklı transkriptom profillerine dayanarak medulloblastomların moleküler olarak farklı alt gruba sahip olduğu çeşitli yazarlarca bildirilmektedir.

Medulloblastomların Wnt sinyal yolağı aktivitesi ile karakterize "klasik" ve shh yolağı aktivitesi ile karakterize "desmoplastik/nodüler" olmak üzere iyi tanımlanan iki alt grubu bulunmaktadır.

Bunlara ek olarak tanı anında metastatik hastalığı olan tümörler ve/veya anaplastik/büyük hücreli histoloji gibi yüksek riskli medulloblastom alt grupları bulunmaktadır.

Bir diğer SSS embriyonal tümörü olan atipik teratoid rabdoid tümör (AT/RT), agresif klinik davranışı ve özgün histolojisi ile farklı bir tümör antitesi olarak tanımlanmıştır. Supra veya infratentoryal yerleşimli olabilirler. Genellikle kromozom 22q üzerinde bulunan bir tümör baskılayıcı genin (INI1/hSNF5) değişiklikleri ile karakterizedir. INI1 protein ekspresyonu kaybı AT/RT için oldukça duyarlı ve özgül tanısal bir belirleyicidir.

SSS primitif nöroektodermal tümörlerinin (SSS PNET) moleküler olarak medulloblastomdan farklı olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu grup içinde özellikle küçük çocuklarda görülmesi, ependimoblastomu andıran morfolojisi ve kötü prognozu ile yeni tanımlanan bir tümör dikkati çekmektedir. Bol nöropil ve gerçek rozet içeren embriyonel tümör (ETANTR) olarak isimlendirilen bu tümörün 19q13.42 lokalize bir mikro RNA kümesinin fokal amplifikasyonu ile karakterize benzersiz bir sitogenetik anomali gösterdiği bildirilmektedir.

Özetle, moleküler bulgular embriyonal beyin tümörlerinin klinik ve biyolojik olarak anlamlı alt gruplara ayrılmasında önemli katkıda bulunmuştur ve gelecekte bazı altgruplar için hedeflenmiş moleküler tedavilerin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Medulloblastoma / PNET Kemoterapi

Prof. Dr. Cengiz Canpolat

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Medulloblastoma (MB) çocukluk çağının serebellumdan kaynaklanan en sık tümörüdür¹. Bu tümörler serebellumun nöroepithelial tümörleridir ve çocuklardaki tüm intrakranial tümörlerin %20 sini, tüm posterior fossa tümörlerinin ise %40'ını oluştururlar². Medulloblastoma en sık 8 yaş civarında görülmesine rağmen %30 olgunun erişkinlerde ortaya çıktığı bilinmektedir². Supratentorial primitif nöroektodermal tümörler (PNET) ise çocuklarda nadir görülürler ve tüm çocukluk çağı beyin tümörlerinin %2.5'inden azını oluştururlar^{3,4}. Histolojik olarak medulloblastomalara çok benzedikleri için medulloblastomaya serebellumun PNETsi de denilebilir⁵. Bütün benzerliğine rağmen supratentorial PNETlerin tedaviye yanıtı medulloblastomadan daha düşüktür^{6,7}.

Medulloblastomanın tedavisi

MB'nın güncel tedavisi büyük (genellikle üç yaşın üzerindeki) çocuklarda maksimum cerrahi rezeksiyon, kraniyospinal radyoterapi (KSRT) ve kemoterapi (KT) 'den oluşmaktadır⁸. RT için en uygun dozu ve zamanı saptamak, KT için en uygun ilaçları, dozlarını ve kombinasyonlarını belirlemek ve daha az yoğun tedavi alması mümkün hastaları seçebilmek amacıyla prognostik faktörleri ortaya koyabilmek tedavinin en önemli ve en fazla zorluk arzeden kısmıdır.

Kemoterapi

KT'nin bir gurup MB hastasında potansiyel bir avantaj sağladığı ilk kez SIOF tarafından gösterilmiş ve ardından CCG ve POG çalışmaları ile de desteklenmiştir⁹⁻¹¹ MB tüm beyin tümörleri arasında KT'ye en hassas olan tümörlerden biridir. KT yalnızca hastalık kontrolünü ve sağ kalımı artırmakla kalmaz, aynı zamanda radyasyon tedavisinin yan etkilerini azaltmak, küçük çocuklarda radyasyon tedavisine ihtiyaç bırakmamak veya geciktirmek ve metastatik hastalıkta tedavi avantajı sağlamak konusunda da yardımcı olur.

KT çalışmaları hem neoadjuvan (radyoterapi'den önce),

hem de adjuvan (radyoterapi'den sonra) kullanımı araştırmışlardır. Residüel veya metastatik hastalık varlığında neoadjuvan KT cerrahi sırasında maksimum hasar görmüş kan beyin bariyerini KT'nin avantajına dönüştürmesi ve yeni KT ilaçlarının saptanması açısından klinisyene yarar sağlar. Aynı zamanda RT öncesi verilen KT, MSS boyunca bulunan mikrometastatik hastalığı tedavi eder ve konvansiyonel RT'nin verilmesinden önce tümör yükünün azaltılması açısından yardımcı olur. RT'den önce verilen KT daha henüz ısınlanmamış kemik iliği ve işitme organı tarafından daha iyi tolere edilir. Neoadjuvan KT çalışmaları sırasında saptanan bazı aktif ilaç ve ilaç kombinasyonları arasında siklofosfamid¹², sisplatin ve vinkristin¹³, bir günde 8 ilaç tedavisi¹⁴, sisplatin ve etoposid¹⁵, sisplatin, vinkristin ve siklofosfamid¹⁶ ve karboplatin ve etoposid¹⁷ sayılabilir. 1984-2000 arasında yürütülen SIOF II çalışmasında tüm hastalara RT den önce KT verilmiştir. Sandöviç tedavisi olarak adlandırılan tedavi şeması prokarbazin, vinkristin ve metotreksat'dan oluşmuştur. Sonuçta sandöviç tedavisi alan grupta 5 yıllık olaysız sağ kalım %57.9 bulunurken bu tedaviyi almayanlarda %59.9 olduğu gösterilmiştir ve bu tedavinin bir sağ kalım avantajı yaratmadığı ortaya konmuştur ve¹⁸. Bu çalışmadaki terapötik etkinliğin düşük olması ilaç doz ve yoğunluklarının düşük olmasına bağlanmıştır.

1992-2000 yılları arasında yürütülen SIOF PNET-3 çalışmasında belirgin metastatik hastalığı olanlar dışındaki tüm hastalar yalnız standart doz RT (35Gy KSRT, 55 Gy posterior fossa) veya RT'den önce karboplatin, siklofosfamid, etoposid ve vinkristin'den oluşan bir KT ye randomize edilmişlerdir. Olaysız sağ kalım RT öncesinde KT ile tedavi edilenlerde sadece RT ile tedavi edilenlere kıyasla anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur (3 yılda %78.7 vs %64.2, 5 yılda %73.4 vs %60)¹⁹. Ancak daha yüksek M evresine sahip hastalarda neoadjuvan KT radyasyon tedavisi başlamadan önce tümörün ilerlemesi ile sonuçlanmıştır. Birçok neoadjuvan rejim sırasında tümörün %20-%30 hastada ilerleme gösterdiği görülmüştür^{16,17,20}. Ek olarak Kortmann bir çalışmasında RT'nin geciktirilmesinin

bazı hastalar için oldukça kötü sonuçlar doğuracağını göstermiştir²¹.

CCG'nin 1986 ve 1992 yılları arasında yaptığı 921 numaralı çalışması neoadjuvan olarak yüksek riskli MB hastalarında bir günde 8 ilaç tedavisi olarak adlandırılan vinkristin, metilprednisolon, lomustin, hidroksiüre, prokarbazin, sisplatin, siklofosfamid ve sitozin arabinozid'den oluşan rejimi kullanmış ve bu tedaviyi RT'den önce 2 siklus, ve RT'den sonra 8 siklus olarak vermiştir²⁰. Bu çalışmada 5 yıllık ilerlemesiz sağ kalım %45 gibi oldukça düşük sayılabilecek bir oranda gerçekleşmiştir. Bu çalışmaya yöneltilen en önemli eleştiri özellikle vinkristin ve lomustin olmak üzere ilaç dozlarının yetersiz oluşudur.

Ardından Alman Pediatrik Onkoloji Grubunun 1988-1989 yıllarında yürüttüğü tek kollu HIT 88/89 çalışmasında (22) cerrahiden sonra ama standart RT'den önce daha yoğun KT verilen ve tam cevaplı yüksek riskli hastalarda 5 yıllık ilerlemesiz sağ kalımın %57 bulunması Alman grubunu HIT rejimini faz 3 bir çalışmada deneme konusunda cesaretlendirmiştir. HIT 91 çalışmasında hastalar RT'den sonra ya HIT veya 8 siklus Philadelphia rejimi olarak adlandırılan rejime randomize edilmişlerdir (21). Sonuçta Philadelphia ve HIT rejimi arasında 3 yıllık ilerlemesiz sağ kalım açısından fark saptanmamış ve M0-M1 hastalarda adjuvan tedavinin neoadjuvan tedaviye göre daha üstün olduğu (3 yıllık ilerlemesiz sağ kalım %78 vs %64) sonucuna varılmıştır.

POG neoadjuvan ile adjuvan tedaviyi ardışık faz II çalışmalarda değerlendirmiş ve cesaret verici cevap oranlarına ulaşmıştır^{15,17}. Yüksek riskli hastalar RT'den önce ve sonra 3 siklus sisplatin ve etoposid ve 8 siklus siklofosfamid ve vinkristin almışlardır. POG 9031 çalışmasının ilk sonuçlarına göre her iki kol arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır²³.

Özet olarak hiçbir randomize çalışma MB hastalarında neoadjuvan tedavinin adjuvan tedaviye üstünlük sağladığını gösterememiştir. Ancak PNET-3 çalışmasında alınan sonuçlar eğer KT yeterince güçlüyse bundan elde edilen yararın RT'nin kısa süre ertelenmesinin oluşturacağı riski bertaraf edebileceğini göstermiştir. Yine de neoadjuvan tedavi hakkındaki bu umut kırıcı deneyimlerin RT'yi geciktirmenin negatif etkisinden mi yoksa preradyasyon KT'nin dozlarının veya oluşturulma şeklinin suboptimal olmasından mı kaynaklandığı henüz açık değildir.

Adjuvan kemoterapi çalışmalarına gelince, Packer ve ar-

kadaşlarının 1991 yılında yayımladıkları bir çalışmalarında Philadelphia Çocuk Hastanesinde daha önce tedavi almamış yüksek riskli MB hastalarında CCNU, vinkristin ve sisplatin kullanmışlar ve daha sonra bu çalışmaya başka üç merkez daha katılmış ve bu protokol relaps riski yüksek 1.5 ve 21 yaş arasındaki hastalarda kullanılmaya devam edilmiştir²⁴. Preoperatif standart RT'den altı hafta sonra hastalar 6 haftalık 8 kürden oluşan tedaviyi almaya başlamışlardır. CCNU 75 mg/m² birinci günde, sisplatin 68 mg/m² birinci ve günde ve vinkristin 1.5 mg/m², maksimum 2 mg, birinci, sekizinci ve onbeşinci günde olmak üzere verilmiştir. RT sırasında ise haftalık vinkristin uygulaması yapılmıştır. Beş yıllık sağ kalım süresi %85 ve olaysız sağ kalım süresi %83 olarak bulunan bu çalışma oldukça iyi tolere edilmiştir ancak hastaların yarısından fazlasında sisplatinin dozu ototoksiste nedeniyle azaltılmak zorunda kalmıştır.

Standart risk hastalarda kemoterapinin rolü

Standart riskli hastaların tedavisinde KT'nin etkinliğine dair veriler çelişkilidir. Yakın zamana kadar randomize yapılan çalışmalarda standart riskli MB hastalarında cerrahi ve konvansiyonel RT'ye ek olarak KT'nin yararı kanıtlanamamıştı.^{9,18,25} Ancak daha sonraları cerrahiye ek olarak verilen KT ve azaltılmış dozda KSRT ile birlikte posterior fossaya verilen klasik doz RT'nin standart riskli MB hastalarında yüksek bir sağ kalım oranı meydana getirdiği gösterilmiştir. Bu konudaki en yüksek oranlar Packer ve arkadaşlarının bir çalışması sonucu elde edilmiştir. Bu çalışmada postoperatif RT sırasında vinkristin, ve RT'nin bitimini takiben vinkristin, CCNU ve sisplatin kombinasyonu kullanılmıştır²⁶. Bu rejim günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak erken toksisite nedeniyle hastaların %50'sinden fazlasında doz ayarlaması yapılmak zorunda kalınması ve geç toksisiteye, özellikle işitme organına ait toksisiteye yönelik endişeler²⁷ alternatif KT rejimlerinin geliştirilmesi gereğine işaret etmektedir.

Günümüzde, standart riskli MB hastalarında KT kullanılması pediatrik nöroonkoloji ekiplerinin büyük bir çoğunluğu tarafından, iki nedenden ötürü standart bir pratik olarak kabul görmektedir:

1. Azaltılmış doz KSRT kullanılmasına olanak tanımak
2. MSS dışında metastatik odakların gelişmesi riskini azaltmak

Yüksek riskli hastalarda kemoterapinin rolü

1970'li yıllarda Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan 3 önemli temel randomize çalışmanın sonucunda yüksek riskli hastaların adjuvan KT'den anlamlı derecede ya-

rarlandığı ortaya çıkmıştır. SIOP-1 çalışmasında KT'nin yararının beyin sapı tutulumu olan hastalarda, T3/T4 hastalarda, parsiyel veya subtotal rezekte edilen tümörlerde bile tedaviden 10 yıl sonra devam ettiği gösterilmiştir (hastalıksız sağ kalım %52 vs %33)⁹. CCG-942 çalışmasında ileri evre tümürlü (T3 veya T4 ve M1-M3) 30 hastada kemoterapinin etkisi çok belirgin olmuş ve 5 yıllık olaysız sağ kalım %46 vs %0 olmuştur²⁵. POG çalışmasında RT ve MOPP alan yüksek riskli grupta sadece RT alan gruba kıyasla daha iyi sağ kalım oranları görülmüştür¹¹. Sağ kalım avantajının erkeklerde ve 5 yaş ve üzerindeki hastalarda en fazla olması dikkat çekmektedir (%82 vs %50.1)

SIOP II çalışmasının sonuçları yüksek riskli hastalarda RT ve adjuvan KT'nin belirgin sağ kalım avantajı sağladığını göstermiştir. Bu çalışmada adjuvan CCNU, vinkristin ve sisplatin tedavisi alan yüksek riskli hastaların sağ kalım oranlarının standart riskli hastalarından daha aşağı olmadığı ortaya konmuştur. Ancak metastatik hastalığı olan hastalarda sonuç herşeye rağmen düzelmemiştir¹⁸.

Sadece postoperatif RT ile tedavi edilen ve tümörü subtotal çıkartılmış hastaların prognozunun iyi olmadığı bilinmektedir. CCNU, vinkristin ve sisplatin'den oluşan etkin bir adjuvan KT'nin subtotal rezeksiyon, beyin sapı tutulumu veya küçük yaş ile karakterize bu grup hastaların da sağ kalımını artırdığı gösterilmiştir²⁸. HIT 91 çalışmasında metastatik hastalığı olmayan ama postoperatif MRG'de residüel tümörü olan hastaların 3 yıllık ilerlemesiz sağ kalım oranı %68 olarak rapor edilmiş ve bu oran hiç residüel tümörü kalmamış hastaların sahip olduğu %72 lik orana eşdeğer bulunmuştur²¹.

Bahsi geçen 3 ilaçlı KT'den yarar görmeyen hasta grubu ise yaygın hastalığı olanlardır. Metastatik hastalığı olan hastaların 5 yıllık ilerlemesiz sağ kalımlarının lokalize hastalıklı yüksek riskli hastalara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (%67 vs %90)²¹.

Metastatik hastalıklı çocukların kötü prognozunu düzeltmek için daha direkt bir yaklaşım denenmiş ve intratekal veya hatta intraventriküler metotreksat, etoposid ve topotekan uygulaması yapılmıştır²⁹. Siklofosfamidin bir metaboliti olan mafosfamid'in intratekal verilmesi ile de relaps sırasında metastaz görülen hastalarda cesaret verici sonuçlar alındığı bildirilmiştir³⁰.

Relaps hastalığının tedavisi

MB relaps yaptığında çoğu hastada tümör tedaviden

sonraki ilk 2 yıl içinde nükseder ve anlamlı bir kısmı ise yaygın hastalık ile nükseder. Böyle bir durumda kraniospinal MR ve BOS sitolojisi çalışılmalıdır. Ekstranöral metastazlar da olabileceğinden şüphelenilen olgularda kemik sintigrafisi ve kemik iliği incelemesi de gerçekleştirilmelidir. Nüks veya ilerleyen hastalıkta genellikle yeniden cerrahi, radyoterapi ve myeloablatif kemoterapiyi takiben otolog kök hücre nakli gibi tedavi şekilleri kullanılır. Hangi stratejinin kullanılacağını genellikle hastanın yaşı, nüks eden hastalığın yaygınlık derecesi ve başlangıçta uygulanan tedavinin şekli belirler. Sadece kemoterapi almış küçük çocuklarda lokal bir nüks olduğunda radyoterapi kullanılabilir bir tedavi seçeneğidir ancak gelişen beyin üzerine olan yan etkilerinin aile ve hekim tarafından göze alınması gerekir^{25,31,32}.

Nüks MB da yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli etkili bir şekilde kullanılmış tedavi şekillerinden biridir^{33,34}. Ancak bu tedavi şeklinden anlamlı bir yarar görülmediğini bildiren çalışmalar da rapor edilmiştir. Bu tedavi şemalarında Thiotepanın olmaması bir dezavantaj olarak kaydedilmiş ve hazırlayıcı rejimde thiotepanın olmasının tedavi şansını artırdığı bildirilmiştir.³⁵⁻³⁷

Infant Medulloblastoma

MB ve PNET'li infantların tedavisi zorluklar içermektedir. Bu yaş grubunda prognoz kötüdür ve buna ek olarak özellikle RT'nin kullanılması uzun dönemde nöropsikolojik yan etkiler de içermektedir³⁸. Bu sorunu aşmak amacıyla tüm ortak çalışma grupları RT'yi geciktirmek veya hiç kullanmamak amacıyla KT'ye ağırlık vermişlerdir. Primer KT çalışmalarının en büyüğü olan POG 8633/8634 çalışmasında 3 yaş altında 62 çocuk postoperatif olarak 1-2 yıl süresince sisplatin ve etoposid ile dönüşümlü siklofosfamid ve vinkristin ile tedavi edilmiş ve iki siklustan sonra tedaviye cevap %48 (%18 tam, %33 kısmi cevap) olarak rapor edilirken bir ve iki yılda ilerlemesiz sağ kalım %42 ve %34 olarak bildirilmiştir³⁹. İlerleme tanıdan sonra ilk 6 ay içinde en fazla primer tümör bölgesinde saptanmıştır.

CCG çalışmasında ise 3 yaş altında 46 çocuk 8 siklus 1 günde 8 ilaç KT'si ile tedavi edilmiş ve çocukların çoğuna RT verilmemiştir. Bu çalışmada 3 yıllık ilerlemesiz sağ kalım %22 olarak bildirilmiş, tümörü tam çıkartılan ve M0 hastalığı olan hastalar ortalama 6 yıl izlemde %30 relapsız sağ kalım göstermişlerdir⁴⁰.

HIT SKK 1992 protokolü 3 siklus siklofosfamid, intravenöz metotreksat , vinkristin, karboplatin ve intraventriküler

metotreksat kullanmış, RT ise yalnızca KT ile tam remisyona girmeyen hastalara uygulanmıştır. Bu çalışmaya katılan 49 hastada 6 yıllık ilerlemesiz sağ kalım postoperatif residüel tümörü olmayan hastalarda %74, residüel hastalığı olanlarda %47, M2/M3 hastalarda ise %27 bulunmuştur⁴¹.

M+ infantlar için tasarlanan Head Start II rejimi 5 siklus vinkristin, sisplatin, yüksek doz siklofosfamid, etoposid ve yüksek doz metotreksat'dan oluşmakta ve indüksiyon KT'sini takiben ilerleyen hastalığı olan hastalarda myeloablatif KT'den sonra otolog kök hücre ile kurtarma yapılmaktadır. 16 çocuğun 13'ünde tam cevap alınan bu tedavi şeması literatürdeki en fazla tam cevap meydana getiren çalışma olarak bildirilmektedir⁴².

Fransız Pediatrik Onkoloji Grubu (SFOP) 3 yaş altındaki 32 çocuğu 7 siklus karboplatin, prokarbazin, etoposid, sisplatin, vinkristin ve siklofosfamid ile tedavi etmiş, tedavinin başlangıcından 6.3 ay sonra 20 hastada relaps görülmüş ve bu hastalar yüksek doz KT'nin ardından otolog kemik iliği transplantasyonu ile kurtarılmaya çalışılmıştır. Transplantasyondan 2 ay sonra RT de verilmiştir. Olaysız sağ kalım transplantasyondan sonra %50 ve RT'den sonra %50 olarak bildirilmiştir⁴³.

Özet olarak mevcut güncel veriler infantların bir kısmının RT'ye ihtiyacı olmayabileceğini göstermektedir. Önemli olan bu hasta grubunu iyi saptamaktır. Agresif KT rejimleri ile tedavi edilen bu çocuklardaki uzun dönem toksisteyi saptayabilmek için çok dikkatli izlem gerekmektedir. COG şu anda 3 yaşın altındaki M0 MB'lı çocuklarda maksimum tümör rezeksiyonundan sonra KT'nin etkisini incelemektedir. Bu amaçla hastalara 16 hafta boyunca sisplatin, vinkristin, siklofosfamid ve oral etopositten oluşan 4 ilaçlı indüksiyon KT'si verilmekte ve ardından ikinci bir cerrahi ile geri kalan tümörün çıkarılması yoluna gidilmektedir. Tümör yatağına verilen RT'yi ve takiben 1 yıl süresince siklofosfamid, vinkristin ve oral etoposid kullanılmıştır. KRT'nin kullanılması ile doktorlar ve ebeveynler RT'nin kullanılması konusunda daha istekli olmuşlardır. CCG'nin yaptığı son bir çalışmada RT alması gereken infantların sadece %45'inin tedavi aldığı, geri kalanının ebeveynlerin reddetmesi veya doktorun istememesi üzerine tedavi almadıkları ortaya çıkmıştır⁴⁴.

Supratentorial PNET'de Kemoterapi

Preradyasyon kemoterapi ile sPNET ve MB hastalarında 5 yıllık sağ kalım %30 ve %57 olmuştur²². M2 ve M3 hastalarda ise bu oran %12 ve %10 olarak rapor edilmiştir ancak bu ça-

lışmada sPNET hastalarının yaşı daha küçüktür. CCG-921 çalışmasında 1.5 yaş ve üzerindeki 44 çocuğa CCNU, vinkristin ve prednisolone veya bir günde 8 ilaç KT'si verilmiş ve 3 yıllık ilerlemesiz sağ kalım sPNET hastalarının tümü için anlamlı farklılık göstermemiştir⁴⁵. Bu çalışmada kuvvetli bir eğilim görülmesine rağmen başka bir çalışmada MB'nin aksine cerrahi rezeksiyonun veya residüel hastalığın miktarının prognozu etkilemediği saptanmıştır⁴⁶.

sPNET'lerin %17.5-%30'u pineal bölgeden çıkmaktadır (45,47). Kırkdört çalışmanın 17'sinde pineal PNET'lerin prognozu daha iyi bulunmuştur (%73 vs %61)⁴⁵. Tam tersine ise bir araştırmada 1.5 yaştan küçük 8 pineal tümürlü çocuğun tamamında hastalık ilerlemiştir⁷.

sPNET'lere güncel yaklaşım tüm hastalara postoperatif KSRT ve KT verilmesi şeklindedir. Infantlarda bile daha iyi tümör kontrolü için en azından lokal RT'nin tartışılması gerekir. HFRT ve artan lokal tümör dozları ile birlikte adjuvan KT'nin umut verici sonuçlar gösterdiği bildirilmektedir⁴⁸. Metastatik hastalığı olanlarda prognozun kötü olması pineal tümörlerde başarı ile kullanılmış olan daha yüksek doz kemoterapi gibi daha agresif bir tedavinin gerektiğine işaret etmektedir⁴⁹. Gelecekte tedavinin yeniden yönlendirilmesi için klinik veya biyolojik faktörlerin saptanmasına da gereksinim olduğu açıktır.

Son araştırmalar ve geleceğe bakış

Şu an Amerika Birleşik Devletlerinde COG çocukluk çağında yeni tanı konmuş MB'nin tedavisi üzerine 3 farklı klinik çalışma yürütülmektedir. ACNS0331 standart risk MB da KSRT'nin 23.4 Gy den 18 Gy'e indirilip indirilemeyeceği, posterior fossaya verilen 56Gy RT'nin orijinal tümör yatağına sınırlanıp böylelikle kokleanın korunup ototoksitenin azaltılıp azaltılamayacağı gibi sorulara cevap bulmaya çalışmaktadır. Yüksek riskli sPNET/MB tedavi çalışması olan ACNS0332 altı haftalık RT süresince oral etoposid verilmesinin radyasyona duyarlılığı artırıp artırmayacağını ve cis-retinoik asitin MB tedavisinde etkili olup olmadığını araştırmaktadır. Son olarak 3 yaş altındaki MB olguları için açılan ACNS0334 çalışması ise üç kür siklofosfamid, vinkristin, cisplatin ve etoposide ek olarak yüksek doz metotreksat verilmesinin dört ilaçlı tedaviye göre daha fazla klinik yanıt oluşturup oluşturmayacağını araştırmaktadır. Bu iki kol da daha sonra 3 kür yüksek doz kemoterapinin ardından hematopoetik kök hücre nakli ile sonlanmaktadır. Pediatrik MB'nin tedavisinde son 20 yılda çok ilerleme kaydedilmesine rağmen en azından üç konuda daha yapılacak çok şey vardır. Öncelikle risk sınıfla-

masını daha iyi yapabilmek için prognostik faktörlerin çok iyi tanımlanması gerekir. Gelecekte her tümörün biyolojik ve moleküler özelliklerinin risk sınıflamasında dikkate alınacağı öngörülmektedir. Bu sayede bazı düşük riskli hastalar daha az yoğun tedavi alacak ve daha az yan etki yaşayacak, bazı yüksek riskli hastalar ise daha yoğun tedavi alıp sağ kalım

şanslarını artıracaklardır. Son olarak MB'nın moleküler biyolojisini anlaşıldıkça gelişimsel sinyal ileti yollarının nasıl anormal aktif ve tümörojenik olduğu da açıklık kazanacaktır. Bu yolla en etkin ve spesifik terapötik ajanların geliştirilmesinin mümkün olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signaling a change in treatment. *Lancet Oncol* 2004;5:209-18
2. Cervoni L, Maleci A, Salvati M, Delfini R, Cantore G. Medulloblastoma in late adults: report of two cases and critical review of the literature. *J Neurooncol* 1994;19:169-173
3. Gaffney CC, Sloane JP, Bradley NJ, et al. Primitive neuroectodermal tumours of the cerebrum. Pathology and treatment. *J Neurooncol*. 1985;3(1):23-33
4. Bruno LA, Rorke LB, Norris DG. Primitive neuroectodermal tumors of infancy and childhood. In: Humphrey GB, Dehner LP, Grindey GB, et al., editors. *Pediatric Oncology*. Vol. 1. Boston, MA: Nijhoff; 1985. pp. 265-267.
5. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumours. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1983;42(1):1-15.
6. Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy. A Children's Cancer Group randomized trial. *J Clin Oncol*. 1995;13:1687-1696.
7. Jakacki RI, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Survival and prognostic factors following radiation and/or chemotherapy for primitive neuroectodermal tumors of the pineal region in infants and children. A report of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1995;13:1377-1383.
8. Ellison DW, Clifford SC, Gajjar A, et al. What's new in neurooncology? Recent advances in medulloblastoma. *Eur J Pediatr Neurol* 2003;7:53-66.
9. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multicentre control trial of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990;26:464-469.
10. Bloom HJ, Glees J, Bell J, et al. The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950-1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:723-745.
11. Krischer JP, Ragap AH, Kun L, et al. Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group study. *J Neurosurg* 1991;74:905-909
12. Allen JC, Helson L, Jereb B, et al. Preradiation chemotherapy for newly diagnosed childhood brain tumors. A modified phase II trial. *Cancer* 1983;52:2001-2006
13. Loeffler JS, Kretschmar CS, Sallan SE, et al. Preradiation chemotherapy for infants and poor prognosis children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;15:177-181
14. Pendergrass TW, Milstein JM, Geyer JR, et al. Eight drugs in one day chemotherapy for brain tumors: experience in 107 children and rationale for preradiation chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:1221-1231.
15. Kovnar EH, Kellie SJ, Horowitz ME, et al. Preradiation cisplatin and etoposide in the treatment of high-risk medulloblastoma and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990;8:330-336.
16. Mosijczuk AD, Nigro MA, Thomas PR, et al. Preradiation chemotherapy in advanced medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group pilot study. *Cancer* 1993;72:2755-2762
17. Heideman RL, Kovnar EH, Kellie SJ, et al. Preradiation chemotherapy with carboplatin and etoposide in newly diagnosed pediatric embryonal CNS tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:2247-2254.
18. Bailey CC, Gnekow a, Wellek S, et al. Prospective randomized trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Pediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Pediatric Oncology (GPO):SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:166-178.
19. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Pediatric Oncology / United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-

- 3 Study. *J Clin Oncol* 2003;21:1581-1591
20. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999;17: 832-845
21. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT'91. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:269-279
22. Kühl J, M ller HL, Berthold F, et al. Pre-radiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of German pilot trial HIT'88/89. *Klin Paediatr* 1998;17:832-845.
23. Tarbell NJ, Friedman H, Kepner J, et al. Outcome for children with high-stage medulloblastoma: results of the Pediatric Oncology Group 9031. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(suppl.3):179.
24. Packer RJ, Sutton LN, Goldwein JW, et al. Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg* 1991;74:433-440.
25. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with or without CCNU, vincristine and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72: 572-582.
26. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastoma with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin oncol* 1999;17:2127-2136.
27. Schell MJ, McHaney VA, Green AA, et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1989;7:754-760.
28. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994;81:690-698
29. Blaney SM, Poplack DG. New Cytotoxic drugs for intrathecal administration. *J Neuro-Oncol* 1998;38:219-223
30. Slavc I, Schuller E, Czech T, et al. Intrathecal mafosfamide therapy for pediatric brain tumors with meningeal dissemination. *J Neuro-Oncol* 1998;38:213-218.
31. Hartsell WF, Gajjar A, Heideman RL, et al. Patterns of failure in children with medulloblastoma: effects of preirradiation chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(1):15-24.
32. Bowers DC, Gargan L, Weprin BE, et al. Impact of site of tumor recurrence upon survival for children with recurrent or progressive medulloblastoma. *J Neurosurg.* 2007;107(1 suppl):5-10.
33. Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A, et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):222-228.
34. Gururangan S, Dunkel IJ, Goldman S, et al. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant brain tumors. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2486-2493.
35. Gururangan S, Krauser J, Watral MA, et al. Efficacy of highdose chemotherapy or standard salvage therapy in patients with recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2008;10(5):745-751.
36. Shih CS, Hale GA, Gronewold L, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with recurrent malignant brain tumors. *Cancer.* 2008;112(6):1345-1353.
37. Sung KW, Yoo KH, Cho EJ, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk or relapsed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48(9):408-415.
38. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 1992;10:1390-1396
39. Duffner PK, Horwitz ME, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725-1731
40. Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1607-1615
41. Kuhl U, Bode U, Deinlein H, et al. Postoperative chemotherapy in infants with medulloblastoma: final results of HIT-SKK'92 German Pediatric Brain Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:245

42. Chi S, Gardner S, Brualdi L, et al. Newly diagnosed medulloblastoma with leptomeningeal dissemination in young children: response to "head start" induction chemotherapy intensified with high dose methotrexate. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:245
43. Dupuis-Girard S, Hartmann O, Benhamon E, et al. Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant craniospinal irradiation in young children treated for medulloblastoma. *J Neuro-Oncol* 1996;27:87-98
44. Tao ML, Turner JA, Geyer Jr, et al. Radiation therapy for malignant brain tumors in infants less than 36 months old: compliance and survival. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:180
45. Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Children's Cancer Group randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1987-1696
46. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Prognostic factors in children with supratentorial (nonpineal) primitive neuroectodermal tumors. A neurosurgical perspective from the Children's Cancer Group. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:1-7
47. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, et al. The role of radiation therapy in the treatment of supratentorial PNET in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT'88/89 and '91. *J Clin Oncol* 2002;20:842-849
48. Halperin EC, Friedman HS, Schold S, et al. Surgery, hyperfractionated craniospinal irradiation, and adjuvant chemotherapy in the management of supratentorial embryonal neuroepithelial neoplasms in children. *Surg Neurol* 1993;40:278-283.
49. Gentet JC, Bouffet E, Doz F, et al. Preradiation chemotherapy using "eight drugs in one day" chemotherapy regimen and high dose methotrexate in childhood medulloblastoma: results of the M7 French cooperative study. *J Neurosurg* 1995;82:608-614.

Onkolojik Tanıda Kullanılan Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemlerine Genel Bakış

Prof. Dr. Yelda Özsunar Dayanır

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı,

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişimi son 20 yılda hız kazanmıştır. Konu ile ilgili gelişmeler genel hatlarıyla aşağıda özetlenmekte, onkolojik olarak bilinmesi gereken önemli noktalar vurgulanmaktadır.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

1- Tanım: BT, İyonizan Radyasyon (x ışığı) ile önceleri aksiyel, günümüzde koronal ve sagittal planlarda kesitsel görüntüleme yapabilen radyolojik cihazlara verilen isimdir. Elde edilen görüntülerde, kemik, yumuşak doku veya hava içeren organlara yönelik pencere ayarlamaları yapılabilir.

2- Yeni gelişmeler: 1990'lı yıllara kadar kullanılan konvansiyonel (geleneksel) BT cihazları, yerini hastayı bir spiral gibi daha hızlı tarayan tek dedektörlü spiral BT cihazlarına ve ardından 2000'li yıllarla birlikte multidedektör BT adı verilen çok dedektörlü cihazlara bırakmıştır. Spiral ve multidedektör BT'lerde, konvansiyonel BT'deki kesit bilgisi yerine hacim bilgisi elde edilmektedir. Böylece çok daha iyi çözünürlük, kontrast, 3 boyutlu görüntüleme, daha ince kesit, daha iyi sagittal ve koronal reformat olanaklarına erişilebilmektedir. Daha hızlı görüntüleme nedeniyle özellikle tümörlerin nasıl kontrastlandıkları (erken-geç), damarlarla ilişkisi anlaşılabilenkte, çok daha iyi BT anjiyografi yapılabilmektedir. BT Anjiyografi (BTA), intravenöz (iv) kontrast madde enjeksiyonu sonrasında elde edilen ince kesitlerin bilgisayar ortamında birleştirilmesi ile elde edilen bir görüntüleme yöntemidir (Resim 1). Vasküler yapıların dışında kalan dokular, sanal olarak atılarak sadece damarlar 3 boyutlu olarak gösterilebilmektedir.

3-Önemli noktalar: BT kemik, kalsifikasyon, hava, yabancı cisim ve akut kanamaları göstermede diğer yöntemlere göre (Manyetik Rezonans dahil) çok daha üstün bir yöntemdir. Bu nedenle, içi hava ile dolu olan akciğer, paranazal sinüslerin değerlendirilmesi, travmalar ile kanamalarda ilk tercih edilmesi gereken kesitsel görüntüleme yöntemidir. Özellikle kemik fraktürlerinde reformat ve 3 boyutlu gö-

rüntüler (Resim 2) oldukça yardımcı olur. Dermoid gibi yağ dokusu; retinablastom gibi kanama ve kalsifikasyon alanları içeren tümörlerin ayırıcı tanısında yardımcıdır. Travma ve kanamalarda iv kontrastsız BT; enfeksiyon, enflamasyon ve tümöral lezyonlarda kontrastsız takiben iv kontrastlı incelemeler yapılır. Kontrast madde olarak iyot bileşikleri kullanılır. Nefrotoksik etkisi nedeniyle böbrek yetmezlikliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Kemik ve yumuşak dokuya yönelik ayrı pencere değerlendirmeleri yapılmalıdır.

4-Avantajları: Günümüzde BT cihazları yaygın, erişilmesi kolay, ucuz, hızlı inceleme yöntemleridir. BT değer ölçümleri ile bir dokunun hava, yağ veya kalsifikasyon içerip içermediği anlaşılabilir. Özellikle multidedektör BT'lerle yapılan anjiyografiler, kateter anjiyografisine eşdeğer bilgi verebilmektedir.

5- Dezavantajları: BT'de yumuşak dokuların kontrast ve uzaysal çözünürlüğü kısıtlıdır. İyonizan radyasyon içerdiğinden özellikle gebe ve çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. Bir beyin BT incelemesinde hasta en az 500; bir batin BT incelemesinde 1000 PA akciğer grafisine eşdeğer radyasyon dozu almaktadır. Tekrarlayan radyolojik incelemeler düşük de olsa karsinogenezis riskini arttırmaktadır (1-2).

Özellikle konvansiyonel BT'de sınırlı planda kesit alınabilmektedir. Ancak yeni gelişen BT teknolojileri ve düşük dozun kullanıldığı, hastaya göre doz ayarlamasının yapıldığı protokoller sayesinde bu sorunların üstesinden gelinmeye çalışılmaktadır. İyotlu kontrast madde alerjisi ile bulantı, kusma gibi yan etkiler de yöntemin önemli dezavantajlarındandır.

6- Kontrendikasyonları: Kontrast madde alerji öyküsü ve gebelik gibi durumlarda BT incelemesinden kaçınılmalıdır.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

1- Tanım: Yüksek manyetik alan (örnek:10 000 Gauss=1 Tesla) ve radiofrekans enerjisi kullanarak vucuttaki hidrojen protonlarından sinyal elde etmek esasına dayanır. Başta ko-

ronal, aksiyel ve sagittal olmak üzere istenilen planda kesit alabilme olanağı verir. Klinik ön tanıya göre protokol belirlenir. Çok sayıda teknik parametresi olduğundan radyolog eşliğinde inceleme gerektirir.

2- Yeni gelişmeler: 1990'lı yıllara kadar sadece anatomik bilgi verebilen ve çözünürlüğü sınırlı konvansiyonel (gele-
neksel) MRG yöntemleri, günümüzde daha hızlı, ayrıntılı, yüksek çözünürlüklü kesit ve hacim bilgisi verebilmektedir. Son yıllarda statik anatomik bilgiye ek olarak dokudan fonksiyonel (fMRI), substrüktürel (Diffüzyon MRG, Perfüzyon MRG, Moleküler Görüntüleme) ve biyokimyasal (MR Spektroskopi) bilgi de elde edilebilmektedir³⁻⁵. Örneğin Difüzyon MRG yöntemi ile hücrenin sitotoksik ödem evresi, beyin enfaktının dakikalar içindeki erken döneminde çok yüksek duyarlılıkla ve kolaylıkla gösterilebilmektedir. Tamamen noninvaziv ve kontrast madde kullanmadan yapılabilen MR Anjiyografi ve MR Venografiler çok daha yüksek çözünürlükte yapılabilen-
te, volümetrik ölçümler ve 3 boyutlu görüntüleme daha yüksek kalitede elde edilebilmektedir (Resim 3). Yüksek Tesla'lı cihazlarla (1,5-3 Tesla) görüntü kalitesi ve inceleme hızı artırılabilir. Özellikle bu cihazlar rutin kullanıma girmeye hazırlanan tüm vücut difüzyon (Resim 4), perfüzyon (Resim 5), traktografi gibi yöntemler tümör görüntülemeye yanıtsız kalan soruları, giderek daha çok yanıtlamaktadır. Yeni gelişen ve gelecekte onkolojik tanıda önemli rol oynayacağı düşünülen görüntüleme yöntemlerinden olan moleküler görüntüleme, spesifik tümör tanı ve takibinde önemli rol almaya adaydır⁴⁻⁶.

3- Önemli noktalar: Hidrojen protonlarının yoğun olduğu su ve yağ gibi dokulardan yüksek sinyal alınabildiğinden, özellikle ekstremiteler, yumuşak doku, beyin, orbita ve kemik iliğine yönelik incelemelerde son derece yararlıdır. Buna karşılık proton yoğunluğunun az olduğu kalsifikasyon, kemik korteks, hava ile dolu organlardan elde edilen bilgi sınırlıdır. İncelenen organ ve hedeflenen patolojiye göre vücut sarmalı (sinyal gönderen ve alan aparat) seçimi önem taşır. Örneğin tek bir gözdeki küçük bir lezyonun ayrıntılı irdelenmesi amacıyla kafa sargısı yerine yüzeysel sargı kullanılabilir. Yine aranan patolojiye özgü sekans seçimi tanıda önemli bir basamaktır. Beyin omurilik sıvısından T1 A (ağırlıklı) serilerde siyah (hipointens); T2 A serilerde beyaz (hiperintens) sinyal

alınır. Kontrast madde olarak Gadolonyum şelatları kullanılır. Alerji riski BT incelemelerinde kullanılan iyotlu kontrast maddelere kıyasla çok daha düşüktür. Nefrotoksik etkisi yoktur. İyonizan radyasyona neden olmaz. Ancak ısınmanın neden olduğu minör yan etkiler olabilir³. Kontrastlı inceleme yalnız T1 A sekansında yapılır (Resim 5B). T1 A seriler anatomiyi, T2 A seriler (Resim 4) lezyonu daha iyi gösterir. Tümör, enflamasyon gibi lezyonlar genellikle ödem (su) içerdiklerinden T1 A serilerde beyin omurilik sıvısına benzer şekilde hipointens; T2 ağırlıklı serilerde hiperintens sinyalde görülürler. Ancak görüntü kalitesinde, en az Tesla kadar diğer yazılım özellikleri ile incelemeyi yapan teknisyen ve radyoloğun teknik modifikasyonları da önem taşır.

4- Avantajları: STIR ve FLAIR sekanslarında olduğu gibi, dokulardaki yağ ve su sinyallerinden gelen sinyaller baskılanabilir Yağ baskılama özellikle hem yağın hem de kontrast maddenin hiperintens görüldüğü kontrastlı abdomen, baş boyun görüntüleme gibi tetkiklerde kullanılmalıdır. Görüntülenecek organa göre görüntüleme aksı ayarlanabilir. Küçük kanama odaklarına duyarlı sekans seçimi ön tanıya göre yapılabilir. Kontrast madde kullanılmaksızın, tamamen noninvaziv olarak yapılan MR Anjiyografinin 3 boyutlu görüntülemesine olanak verir.

5- Dezavantajları: Zor ulaşılabilir ve pahalı bir yöntem olması; hızlı sekanslara rağmen harekete duyarlı olması, kapalı alan fobisi, iletişim kurulamayan hastalarda tanı güçlüklerine yol açması önemli dezavantajlarındandır.

6- Kontrendikasyonları: MRG incelemesi yapılmaması gereken durumlar şunlardır: Kalp pilleri, anevrizma klipsleri, vital organlardaki metalik yabancı cisimler (kurşun, şarapnel gibi), nörostimülatörler, kohlear implantlar, intraoküler metalik fragmanlar, dental metalik implantlar, magnetik sfinkterler, magnetik oküler implantlar^{3,7}. Vital organlarda metalik yabancı cisimden şüphelenilen durumlarda hastaya röntgen filmi çekilir. Röntgen filminde yabancı cisim görülüyorsa pratik olarak fragman, 0.1mm³ den daha küçük kabul edilir ve MRG incelemesi yapılabilir. Gebelik (ilk trimestir dışında), metalik kalp kapakçığı veya eklem protezlerinde gerekliyse kullanılabilir. Gebelikte MR kontrast madde kullanımı çok gerekmedikçe önerilmez^{3,7}.

KAYNAKLAR

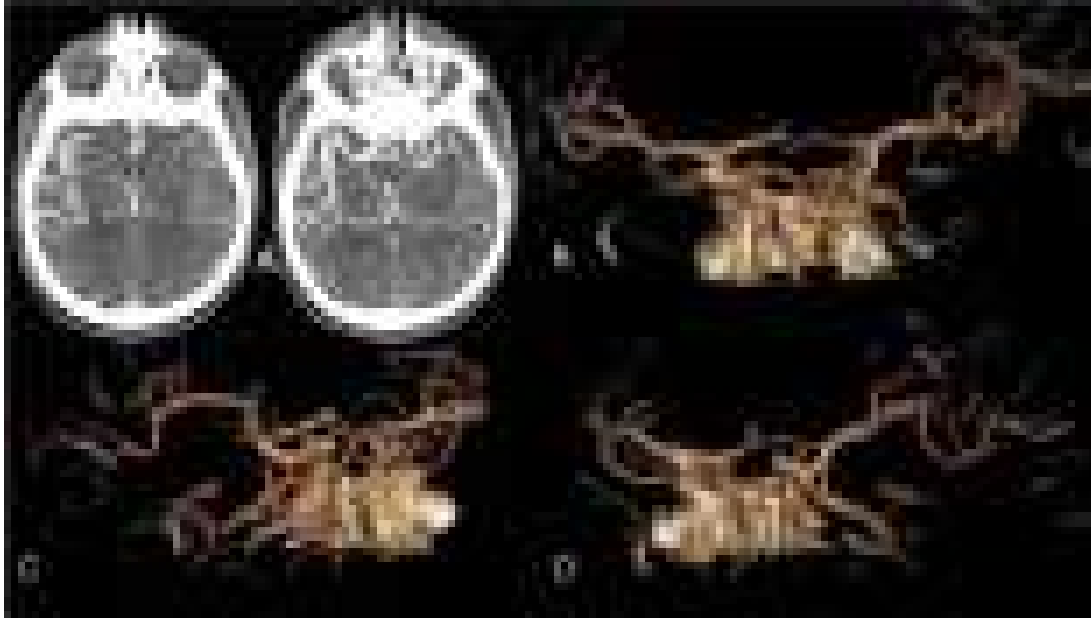
1. M. Rehani, B. Manorma. Radiation doses in computed tomography. The increasing doses of radiation need to be controlled. BMJ. 2000; 320(7235): 593–594.
2. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an inc-

reasing source of radiation exposure. N Engl J Med. 2007; 29;357(22):2277-84.

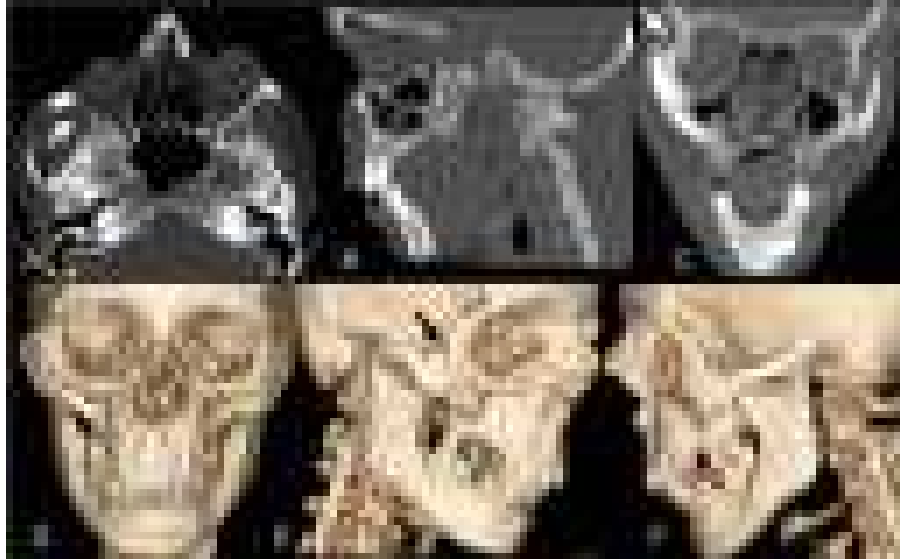
3. Atlas WS. Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine. 2002, Philadelphia, Lippincott

Williams&Wilkins, 3rd ed. s: 1460-1522.

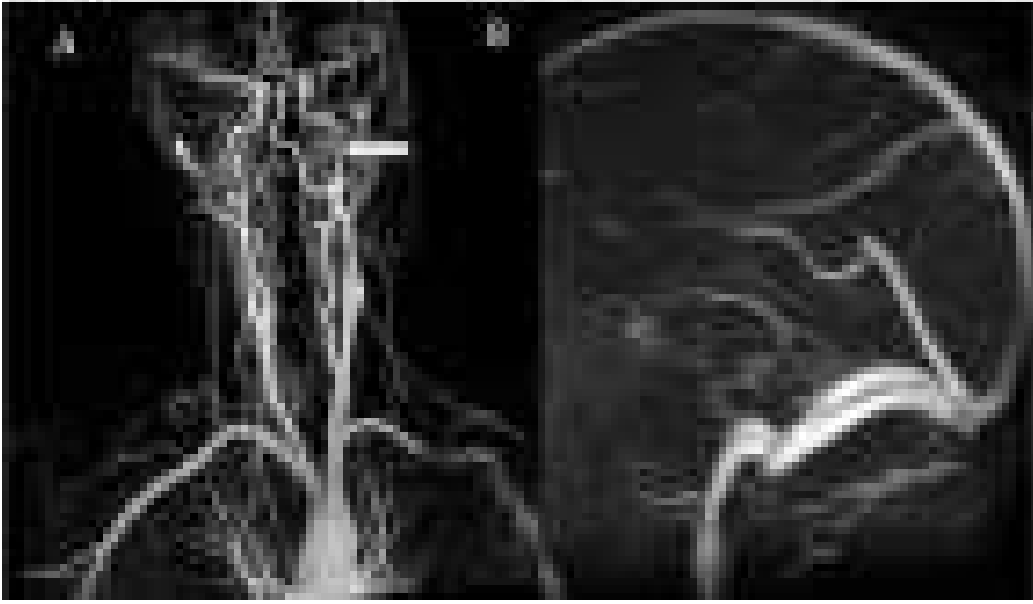
4. 6: Martí-Bonmatí L, Sopena R, Bartumeus P, Sopena P. Multimodality imaging techniques. Contrast Media Mol Imaging. 2010; 5(4):180-9.
5. Kobayashi H, Longmire MR, Ogawa M, Choyke PL, Kawamoto S. Multiplexed imaging in cancer diagnosis: applications and future advances. Lancet Oncol. 2010;11(6):589-95.
6. Tan DS, Thomas GV, Garrett MD, Banerji U, de Bono JS, Kaye SB, Workman P. Biomarker-driven early clinical trials in oncology: a paradigm shift in drug development. Cancer J. 2009;15(5):406-20.
7. Westbrook C and Kaut C. MRI in practice. 1999, Cambridge, Blackwell Science, 2nd ed., s: 233-243.



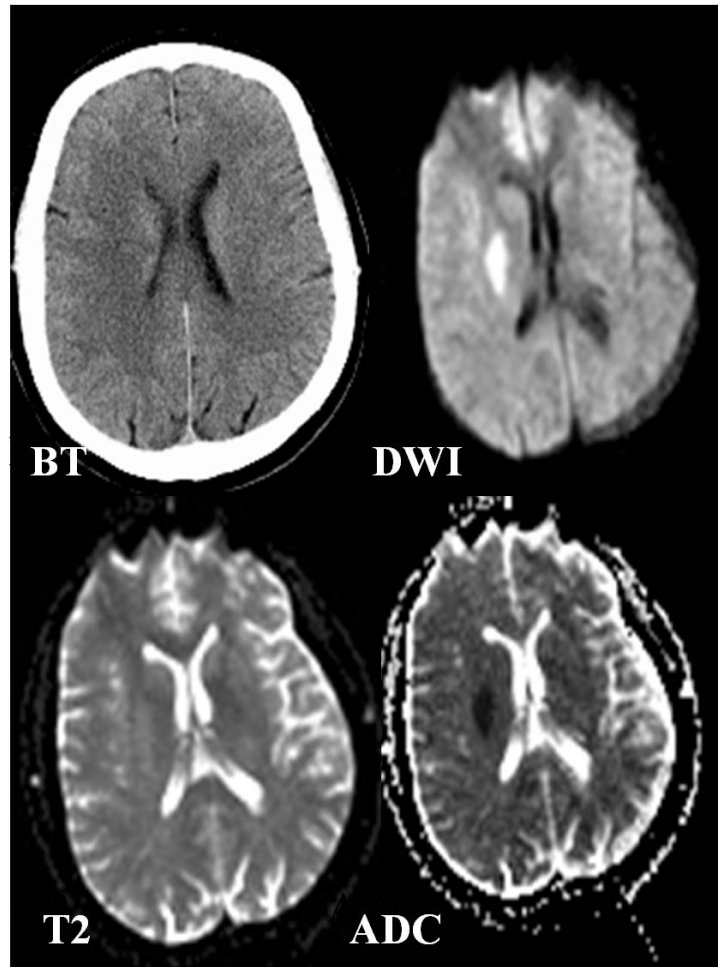
Resim 1. Normal BT Anjiografi incelemesinde koronal reformat (A) ile ön arka (B), sağ oblik (C) ve sol oblik (D) 3 boyutlu yüzey görüntüleri (surface rendering)



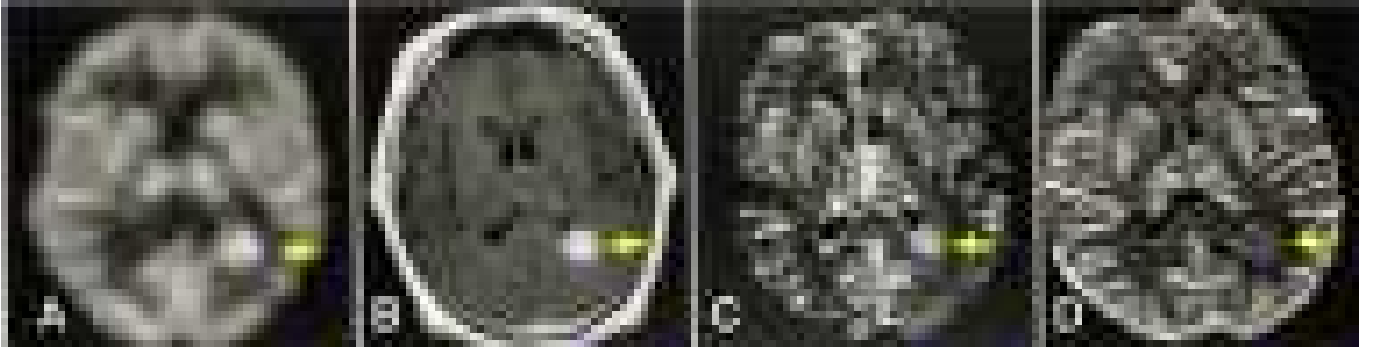
Resim 2. Spiral BT cihazı ile yapılmış orbita ve yüz BT incelemesinde aksiyel (A), sagittal (B), koronal (C) kesitlerde kemik penceresinde sağ orbita lateral duvarındaki deplase kırık hattı (ok) ve fiksasyon materyalleri izlenmekte. Bu kesitlerden elde edilen 3 boyutlu ön-arka (D), sağ (E) ve sol (F) lateral rekonstrüksiyonlarda sağ orbita kavitesindeki deformasyon ve kırık hatlarına (siyah oklar) uyum kolaylaşmakta.



Resim 3. Normal bir MR Anjiografi (A) ve ön-arka (B), lateral (C) MR Venografi görüntüleri. Bu görüntüler 360 derece döndürülerek istenilen projeksiyon görüntülenebilmektedir.



Resim 4. 53 yaşındaki erkek hasta 8 saat önce ani başlayan konuşma güçlüğü ve sol hemipleji ile başvurdu. Ardaşık olarak çekilen kontrastsız BT (BT) ve ekoplanar T2 (T₂) incelemelerinde belirgin patolojik bulgu saptanmadı. İzotropik Diffüzyon MRG (DWI) ve ADC haritasında sağ putamen ve korona radiata'yı etkileyen sağ orta serebral arter trasesine ait akut enfarkt izleniyor.



Resim 5. Operasyon geçirmiş ve radyoterapi almış, evre IV gliomu hastada, takip PET (A) , kontrastlı T1 ağırlıklı sekans (B), ASL tekniği ile alınmış perfüzyon MRG (C) ve kontrastlı perfüzyon MRG (D) tetkiklerinde sol periventriküler beyaz cevherde nüks neoplazi ile uyumlu fokal lezyon izleniyor. Perfüzyon MRG teknikleri PET'in verdiği bilgiye eşdeğer bilgi vermekte.

Brakiterapide Hasta Bakımı

Doç.Dr. Gülbeyaz Can

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu

Brakiterapi, tek başına veya cerrahi, eksternal beam radyoterapi [EBRT] ve kemoterapi gibi diğer tedavilerle birlikte meme, rahim ağzı, prostat, baş-boyun ve deri kanserlerinin tedavisinde kullanılan etkili bir tedavi yaklaşımıdır. Yüksek enerjili x-ışınlarının vücut dışından tümöre yönlendirildiği EBRT'nin aksine, brakiterapide radyasyon kaynağı doğrudan tümör bölgesine yerleştirilir ve etraftaki dokulara zarar vermeden sadece tümörün bulunduğu alanı etkiler. Bu da tedavi alanına bağlı olarak hasta da genellikle çok şiddetli olmayan farklı akut, subakut veya uzun vadeli yan etkilere neden olmaktadır¹⁻⁴.

Brakiterapiye bağlı akut ve subakut yan etkiler EBRT'ye benzer. Tedavi günü implantasyon bölgesinde şişlik, morarma kanama, akıntı ya da rahatsızlık olabilir. Bu şikâyetler, genellikle tedavinin tamamlanmasının ardından birkaç gün içinde iyileşir¹. Serviks veya prostat kanseri hastalarında uygulanan brakiterapi, idrar retansiyonu, idrar kaçırma veya ağrılı idrar yapma gibi akut ve geçici üriner şikâyetlere neden olabilir. Geçici olarak bağırsak hareketlerinde artış, ishal, kabızlık ya da küçük rektal kanamalar görülebilir¹⁻². Hasta bol sıvı alması, ishal durumunda baharat, acı ve posalı gıdaları tüketmemesi, kabızlık olduğunda bol sıvı, posalı gıdaları tüketmesi ve şikâyetleri onu rahatsız edecek derecede çok ise kliniğe başvurması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Cilt kanserinde uygulanan brakiterapiyi takip eden hafta içinde tedavi çevresinde derinin dış katmanlarında soyulma (deskuamasyon) olabilir, bu sorun genellikle 5-8 hafta içinde iyileşir. Kanser dudak üzerinde ise, genellikle 4-6 hafta içinde iyileşen ülserasyon gelişebilir. Cildin güneşten korunması ve kuru, temiz tutulması önemlidir. Bu şikâyetler genellikle birkaç gün veya hafta içinde düzelir¹.

Komşu doku veya organlarda yarattığı hasara veya bozulmaya bağlı olarak brakiterapi az sayıda hastada uzun vadeli yan etkilere neden olabilir. Uzun vadeli yan etkiler genellikle hafif ya da orta şiddetlidir. Örneğin, servikal ya da prostat

brakiterapisine bağlı oluşan idrar ve sindirim sistemi sorunları devam edebilir ve uzun süreli tedavi gerektirebilir¹. Ayrıca prostat brakiterapisi hastaların %6-90'ında erektil disfonksiyona neden olabilir. Nedeni tam olarak açıklanmamış olsa da bu sorunun tedavinin nörojenik etkisine, vasküler yetmezliğe, lokal travmaya ve psikojenik nedenlere bağlı olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca yaş ve EBRT'nin ve/veya androjeni baskılayıcı tedavinin eklenmesi bu sorunun şiddetini arttırdığı ifade edilmiştir. Bu hastalar, hekim istemi ile başlanan sildenafil citrate tedavisine iyi cevap vermektedir. Cevap vermeyen hastalara, vakum araçlar, ereksiyonu sağlayıcı enjeksiyon veya penil protez gibi farklı yaklaşımlar da uygulanabilir. Ayrıca bu hastalar, partnerle veya partnersiz düzenli aralıklarla ereksiyonu sağlaması gerektiği; erkeklerde fertilitiyi etkilemediği ifade edilse de, genç erkek hastaların sperm bankalarına sperm bırakması ve tedavi sırasında eşini hamile kalmasını korumak için koruyucu önlemler alması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir^{3,5}. Cinsel disfonksiyonlar servikal kanser brakiterapisine bağlı da oluşabilir. Bunun neden tedaviye bağlı oluşan vajinal stenozdur. Bu sorunu önlemede tedavi ile birlikte hastaya profilaktik tedavi uygulanmakta ve brakiterapidin 1.5 ay sonra hastaya hafta 3 kez cinsel ilişkiye girmesi önerilmektedir. Cinsel partneri olmayan ve cinsel ilişkiye girmek istemeyen hastalara haftada 3 kez, 10 dk, vajinal dilatatör kullanması tavsiye edilmektedir⁶. Meme ya da cilt kanseri brakiterapisi, tedavi alanı etrafında skar dokunun oluşmasına sebep olabilir. Genellikle tedaviden 4-12 ay sonra, meme brakiterapisi uygulanan hastaların yaklaşık %2'sinde meme dokularında giren yağ asitlerinin bir sonucu olarak yağ nekrozu gelişebilir. Bu da meme dokusunun şişmesine ve hassaslaşmasına neden olabilir¹⁻⁴.

Sonuç olarak brakiterapide hemşirelik bakımı tedavi alanına bağlı olarak farklılık gösteren, çok şiddetli olmayan farklı akut, subakut veya uzun vadeli yan etkilere yoğunlaşmaktadır. Bu hastaların bakımda en önemli nokta hemşire tarafından uygulanan etkili hasta eğitimi ve danışmanlığıdır.

KAYNAKLAR

1. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon J, Limbergen EV. *The GEC ESTRO handbook of brachytherapy*. Belgium: ACCO., 2002.
2. Frank S, Pisters L, Davis J, Lee A, Bassett R, Kuban D. An Assessment of Quality of Life Following Radical Prostatectomy, High Dose External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy Iodine Implantation as Monotherapies for Localized Prostate Cancer". *The Journal of Urology* 177 (6): 2151–2156, 2007.
3. Colella J, Scrofine S. High-Dose Brachytherapy For Treating Prostate Cancer: Nursing Considerations Urologic Nursing 24(1):39-52, 2004
4. Hogle WP. Radiation therapy in the treatment of breast cancer. *Seminars in Oncology Nursing* 23(1): 20–28, 2007.
5. Stipetich R, Abel LJ, Anderson AL, Butler WM, Wallner KE, Merrick GS. Nursing Considerations in Brachytherapy-Related Erectile Dysfunction. *Urologic Nursing* 25(4): 249-259, 2005
6. Katz A. Interventions for sexuality after pelvic radiation therapy and gynecological cancer. *The Cancer Journal* 15(1):45-46,2009.

Akciğer Kanserinde N2 Hastalığa Yaklaşım: Klinik Değerlendirme ve Evreleme: Nereye Kadar İnvaziv?

Doç. Dr. Ufuk Yılmaz

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

Evre IIIA ve N2 nodal metastazı olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) için şimdiki tedavi seçenekleri definitif kemoradyoterapi ya da induksiyon tedavisi sonrası cerrahidir. Cerrahi genellikle başlangıç tedavisi olarak seçilmemektedir. Sonuç olarak, operasyon öncesi mediastinal lenf bezi evrelemesinin doğruluğu, yapılacak akciğer kanseri tedavisinin başarısını, kalitesini, performansını etkilmektedir. Gerçek erken evre, KHDAK'de tek ve en iyi şifa şansı verebilecek tedavi yöntemi, cerrahi rezeksiyon olduğu için mediasteninin, operasyon öncesi doğru ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi bir kat daha önem kazanmaktadır.

Patolojik evreleme, ameliyat sırasında alınan tüm materyellerin tam patolojik değerlendirmesi ile cerrahi rezeksiyondan sonra yapılan evrelemedir. *Klinik evreleme* ise rezeksiyondan önce elde edilmiş tüm bilgilerin değerlendirmesi ile elde edilen evredir. Bu nedenle, klinik evre, radyoloji veya transbronşial iğne aspirasyonu/mediastinoskopi gibi enstrümanların kullanılarak elde edilen bir evredir.

Doğru mediastinal evreyi tespit edebilmek amacı ile non-invaziv (BT, PET) veya invaziv (EBUS, EUS, Mediastinoskopi, VATS, VAMLA, TEMPLA) evreleme yöntemlerini kullanmaktayız. Non-invaziv yöntemlerin doğruluk , NPV ve PPV gibi değerleri %90-95'lere ulaştığı zaman invaziv evreleme yöntemlerinin lüzumsuz olabileceği düşünülmektedir.

Bir testin güvenilirliğini değerlendirmek amacı ile kullanılan duyarlılık, özgüllük, yanlış pozitif (YP) ve yanlış negatif (YN) oranları gibi çeşitli parametreler vardır. Son iki parametre, pozitif belirleyicilik değeri (PPV= 1-YP oranı) veya negatif belirleyicilik değeri (NPV=1-YN oranı) olarak da ifade edilebilir. Duyarlılık ve özgüllük, kullanılan hasta popülasyonunda, testin ne sıklıkta pozitif veya negatif olacağı hakkında bilgi verir. Bu parametreler, benzer hasta özelliklerine sahip hasta gruplarında uygulanan, farklı testleri karşılaştırmak amacı ile

kullanılabilir. Testlerin YP ve YN oranları klinisyenler için çok daha pratikdir ve hasta bazında test sonucunun güvenilirliğini yorumlamamızı sağlar. Açıktır ki, duyarlılık ve özgüllük değerlerinden, testin YN ve YP oranlarını tahmin edemeyiz. Bunun tek istisnası mükemmel testlerdir. %100 duyarlılık, 0 YN oranını işaret eder. %100 özgüllük ise 0 YP oranını işaret eder.

Genel olarak, Akciğer kanserli hastalar primer tümör ve mediastinal lenf bezlerinin intratorasik radyolojik özellikleri itibarıyla dört gruba ayrılabilirler.

Grup-A; Tümör kitlesi mediasten içine infiltrate olmuş ve lenf bezlerinin ayrı olarak tespit ve ölçümünün mümkün olmadığı hastalar

Grup-B; Mediastinal lenf bezi büyümelerinin ayrı ayrı seçilebildiği ve mediastinal lenf bezlerinin kısa aks çaplarının ≥ 10 mm olduğu hastalar

Grup-C; Santral tümör veya şüpheli hiler lenf bezi tutulumunun (≥ 10 mm) olduğu ancak BT de patolojik boyutta büyümüş mediastinal lenf bezinin seçilemediği hastalar

Grup-D; Periferik cl primer tümör ve normal hiler-mediastinal lenf bezlerinin birlikte bulunduğu hastalar

Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile evreleme, mükemmel anatomik bilgi sağlaması nedeni ile primer tümörün (T faktör) başlangıç değerlendirmesinde önemli bir role sahip iken N faktörün değerlendirmesinde lenf bezinin benign-malign ayırımında sınırlı bir yeteneğe sahiptir. Kabul görmüş tanımlamaya göre, BT görüntülemeye aksiyal planda ≤ 10 mm kısa-aks çapa sahip lenf bezleri normal mediastinal lenf bezleri olarak değerlendirilir. 10 mm den büyük kısa-aks çapına sahip lenf bezleri ise patolojik lenf bezi büyümeleri olarak kabul edilir. Eğer, lenf bezinin sınırları çevre dokulardan

net olarak ayrılabilir ise bu lenf bezi “discrete” (ayrık) olarak tanımlanır. Mediastinal infiltrasyonda ise lenf bezi şekilsiz ve düzensiz olup boyutunu ölçmek veya ayrık olarak lenf bezinin seçmek imkansız hale gelmiştir. Bu durum lenf bezleri birbirleri ile birleşmeye eğilimli hale geldiğinde de görülür ve lenf bezinin ekstrakapsüler yayılımını düşündürür. Bu durumlarda mediastinal damarlar ve diğer yapılar kısmen veya tamamen mediastendeki anormal doku tarafından çevrilmiştir.

KHDAK’li hastalarda mediastene değerlendirmek için BT’nin etkinliği konusunda günümüzde elde edilmiş veriler baz alındığında iki önemli mesaj ortaya çıkmaktadır. Birincisi, BT kriterlerine göre malign lenf nodu olarak kabul edilen lenf bezlerinin %40’ının gerçekte benign olduğudur. İkincisi ise, BT kriterlerine göre benign olduğu kabul edilen mediastinal lenf bezlerinin yaklaşık %20’sinin gerçekte malign olduğudur. Bu nedenle, tek başına BT ile mediastinal lenf bezlerinin durumuna karar vermek doğru bir seçim olmayacaktır. Ancak, daha sonraki planlamaları yapabilmek için iyi bir yol gösterici olarak kabul edilmelidir.

Pozitron emisyon Tomografi (PET) görüntülemenin sağladığı metabolik bilgiler ile sadece anatomik ve boyutsal bilgi sağlayan BT’ye üstün olduğu bugüne kadar yapılan bir prospektif çalışmanın meta-analiz değerlendirmesi ile saptanmıştır. PET, lenf bezi hakkında daha doğru bilgi sağlamaktadır ancak, anatomik detay konusundaki eksiklikleri nedeniyle mükemmel değildir. Bugün ise anatomik ve metabolik bilgilerin kombine edildiği PET/BT görüntüleme ile mediastinal lenf bezi evrelemesinde sadece PET veya sadece BT ye göre daha doğru sonuçlar elde edilebilmiş, N1, N2 ve N3 lenf bezlerinin ayırımı daha yüksek doğruluk ile sağlanabilmektedir.

FDG-PET görüntüleme ile mediastinal lenf bezlerinin malign ya da benign özellikte olduğu konusunda karar, kalitatif (görsel) ya da kantitatif (SUV) olarak verilmektedir. Görsel değerlendirmede, lezyondaki tutulum akciğer, mediasten veya karaciğer zemin aktivitesi ile karşılaştırılmaktadır. SUV değerinin < 2.5 olması da normalin eşik değeri olarak kabul edilmektedir. Mediastinal lenf bezi evrelemesinde, PET görüntüleme %84 duyarlılık, %89 özgüllük, %79 PPV, %93 NPV sağlamıştır. YP PET görüntüleme sonuçları, iyi irdelenmeyecek olursa, hastanın cerrahi rezeksiyon gibi şifa şansı oluşturan bir tedaviden mahrum kalmasına neden olacaktır. YN PET görüntüleme sonuçları ise iyi irdelenmeyecek olur ise gereksiz bir torakotomiye neden olacaktır. Uzun zamandır yapılan çeşitli araştırmaların neticesinde, PET görüntüleme-

nin mediastinal lenf bezi evrelemesinde, YP oranlarının %20, YN oranlarının ise %15’ler civarında olduğu kabul görmüştür. Bu nedenle, PET ve BT görüntülerinin histolojik olarak aydınlatılması, mediastinal lenf bezi tutulumunun varlığı veya yokluğunun invaziv yöntemler ile değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

İnvaziv yöntemler, cerrahi-dışı (TBNA, EBUS-NA, EUS-NA) ya da cerrahi (servikal mediastinoskopi, genişletilmiş mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, VATS, TEMPLA, VAMLA) invaziv yöntemler olarak iki ayrı grupta incelenebilir.

Servikal mediastinoskopi (SM) altın standard olarak kabul edilmektedir. Genel anestezi ile yapılabilen ve, %2 morbidite, %0.08 mortalite oranlarına sahiptir. SM ile sağ ve sol, alt ve üst paratrakeal lenf bezlerine (4R,4L,2R,2L) ve anterior subkarinal lenf bezlerine (7) , pretrakeal lenf bezlerine (1,3) ulaşarak örnek alınabilir. Mediastinal lenf bezlerinin tutulumunu, ortalama %80 duyarlılık ve yaklaşık %10 YN ile saptar. YN olguların yarısında sebep, lenf bezine ulaşılmasıdır. İdeal olan, işlem sırasında 4R,4L,2R,2L ve 7 nolu lenf bezi istasyonlarından örnekleme yapılmasıdır. SM’de özgüllük %100 olup YP oranı %0 dır.

VATS olarak adlandırılan torakoskopi, genel anestezi altında uygulanır ve bir taraf mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesine izin verir. cN2 hastalığının değerlendirildiği hasta gruplarında duyarlılık %50 ile %100 arasında değişmektedir. YN lik oranı ortalama %15 civarındadır.

Anterior mediastinotomi, 5 no lu (APW) mediastinal lenf bezinin ve sol üst lob tümörlerinin rezektabilitesine karar vermede kullanılan bir işlemidir. Genişletilmiş SM ise APW lenf bezlerine ulaşarak örnek alınmasına olanak sağlar.

Özofageal endoskopik ultrasonografi (EUS) ile, özofagus duvarı boyunca izlenebilen mediastinal lenf nodlarından iğne aspirasyonu ile sitolojik örnek elde edilebilir. Bu yöntem ile 9, 8, 7 ve 5 no lu lenf bezi istasyonlarından örnek alınabilir. 2R,2L, 4R ve 4L gibi trakeanın ön-yanında uzanan lenf bezleri zor olmakla birlikte örneklenebilir. EUS-NA ile yapılan birçok araştırmada ortalama %84 civarında duyarlılık ve %20 civarında YN oranları elde edilmiştir. BT’de patolojik boyutta lenf bezi saptanmayan olgularda, EUS-NA nın duyarlılığı %66, YN oranı %14 olarak tespit edilmiştir. BT’de patolojik boyutta büyümüş lenf bezi bulunan olgularda ise duyarlılık %87, YN oranı ise %22 dir.

Endobronşial ultrasonografi (EBUS) ile alt ve üst paratra- keal lenf bezleri, subkarinal lenf bezi ve hiler lenf bezleri de- ğerlendirilebilir ve iğne aspirasyonu ile örneklenebilir. Öksü- rüğün ciddi problem oluşturmadığı durumlarda lokal anes- tezi ve sedasyon ile uygulanabilir. Deneyimli ellerde alınan sonuçlar daha iyidir. Ortalama duyarlılık %90, YN oranı ise %24 dür. BT de 10 mm nin altında mediastenl lenf bezlerinin bulunduğu ve EBUS-NA ile örneklendiği olgu gruplarında YN oranları daha düşüktür.

EBUS-NA ve EUS-NA birlikte kullanıldığı zaman hemen hemen tüm lenf bezi istasyonlarından doku örnekleme- si ya- pabilmek mümkün olmaktadır. EBUS/EUS sonrası lenf bezi tutulumu negatif saptanan olgularda SM uygulanan olgu- larda, sadece SM uygulananlara göre, N2 lenf bezi tutulumu saptanma oranı artmış, gereksiz torakotomi oranı ise anlamlı azalmıştır. Bu nedenle, EBUS/EUS-NA ile mediastinal lenf bezi tutulumu negatif saptanan olgularda servikal mediastinso- kopi ile mediastinal evrelemeye devam edilmesi gerekmektedir.

NE ZAMAN DOKU DEĞERLENDİRMESİ İLE MEDİASTİNAL EVRELEMEYE GEREK YOKTUR?

Malign plevral sıvı, metastatik evre 4 hastalık, küçük hü- creli akciğer kanseri ve küratif tedaviye aday olamayacak ka- dar performansı kötü olan hastalarda mediastinal evrenin sito/histolojik konfirmasyonuna gereksinim yoktur.

Radyolojik grup A olarak sınıflandırılan , mediastenin tü- mörle infiltre olduğu durumlarda veya "bulky" lenf bezi bü- yümesi olarak değerlendirilen olgularda doku konfirmasyo- nu olmaksızın BT veya/ve PET ile elde edilen mediastinal evre

doğru olarak kabul edilebilir.

Mediastinal lenf bezi tutulumu prevelansı, tümör boyutu büyüdükçe artmaktadır. Rezeke edilen periferik KHDAK'li 2 cm veya daha küçük tümörlerde lenf bezi tutulumu %19.5 iken, 2-3 cm arası tümörlerde bu oran %32.5'a çıkmaktadır. BT'de patolojik boyutta hiler ve mediastinal lenf bezi tutulu- mu olmayan periferik cl KHDAK'li olgularda ise N2 lenf bezi tutulumu oranı %10'un altındadır. Preoperativ invaziv me- diastinal evreleme ile bu hasta grubunda N2 hastalık teşhisi düşüktür. Bu nedenle, BT ile periferik cl tümörlerde (grup D), mediastinal evreleme için ilave tetkike gerek yoktur.

NE ZAMAN DOKU DEĞERLENDİRMESİ İLE MEDİASTİNAL EVRELEMEYE GEREKSİNİM VARDIR?

Yaygın mediastinal infiltrasyon olmadıkça (grup A), PET aktivitesi saptanan mediastinal lenf bezlerinde doku de ğer- lendirmesi yapılması gerekir.. Meta-analizlerde YN oranı %27 lere kadar çıkmış olmakla birlikte, PET in YN ve YP oranı yakla- şık %15-20 ler civarındadır. Bu YN de ğerleri toraks BT'nin YN de ğerlerine yakındır. PET de ğerlendirmesi mediastinal lenf bezi tutulumu yönünden negatif olmasına rağmen toraks BT de 1 cm den büyük lenf bezi (grup B) var ise doku örnekle- mesi ile konfirmasyona gereksinim vardır. Bu olgularda PET pozitif ise EUS/EBUS ile de ğerlendirme sonrası N2/N3 negatif olgular SM ile incelenmelidir.

Santral tümörlerde ve hiler lenf bezi tutulumu olup, N2/ N3 negatif olan olgularda PET ve BT nin yüksek YN oranı ne- deniyle mediastinal lenf bezinin doku de ğerlendirmesi yapıl- malıdır. Bu tür olgularda, evreleme yapılan merkez deneyimli ise EUS/EBU-NA , SM öncesinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Pass HI, Carbone DP, Jhonson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi III AT. Principles and practice of Lung Can- cer. Fourth edition
2. Detterbeck FC. Chest 2007;132:202S-220S
3. Silvestri GA. Chest 2007;132:178S-201S
4. Gurses A. Thorac Cardiovasc Surg 2002;50:174-177
5. Annema JT. JAMA 304(20):2245-2252
6. Gunluoglu MZ. Eur J Cardio-Thorac surg 2010

Hangi N2; Kime, Nasıl Rezeksiyon?

Prof.Dr. Semih Halezeroğlu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Genel anlamda, KHDAK'li hastalarda bugünkü veriler ışığında N2 hastalık varlığında cerrahinin multimodal tedavi içerisinde yer almasının cerrahinin yer almadığı gruba göre yaşam süresini artırmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte, akciğer kanseri tedavi rehberlerinde "N2 hastalık durumunda tedavi kararının içerisinde göğüs cerrahinin de bulunduğu multidisipliner bir değerlendirme ile verilmesi" önerilir. Bunun amacı, N2 hastalık durumunun oldukça heterojen bir hasta grubunu içeriyor olması ve bu grup içerisinde belirli özellikler taşıyan hastaların cerrahi tedavinin de yer aldığı multimodal tedavilerden fayda görme olasılığının mevcut olmasıdır.

N2 hastalık denildiğinde farklı durumlar söz konusudur:

1. Toraks CT'de görülen büyümüş lenf nodu varlığı
 - a. PET-CT negatif olanlar
 - b. PET-CT pozitif olanlar
 - c. Histolojik olarak negatif olanlar
 - d. Histolojik olarak pozitif olanlar
2. Histolojik olarak pozitif olanlar
 - e. Bulky tutulum
 - f. Küçük tutulum
 - g. Tek istasyon tutulum
 - h. Çok istasyon tutulum
 - i. Ekstrakapsüler yayılımı olanlar
 - j. İntrakapsüler metastazı olanlar
3. Sadece aortikopulmoner pencerede pozitif lenf nodu
4. Ameliyat öncesi değerlendirmelerde (CT, PET-CT ve histolojik olarak) tespit edilmemiş olup operasyon sırasında tespit edilmiş olanlar
 - k. Rezeksiyonun pnömonektomi gerektirdiği durumlar
 - l. Rezeksiyonun lobektomi gerektirdiği durumlar
5. Neoadjuvan tedavi sonrası kalan N2 hastalık
 - m. SUV değerinde %75 azalma ve CT çapında %50 azalma olanlar

- n. Histolojik olarak negatifleşenler
 - o. Histolojik olarak pozitif kalanlar
6. Biyopsi yapılması nispeten güç olan lokalizasyonlardaki N2 hastalık (inferior pulmoner ligaman - 9 -, posterior subkarinal -7p- veya bazı paraözefagiyal -8- lenf nodları gibi)
 7. Sadece ameliyat piyesinin incelenmesi sırasında tespit edilmiş N2 hastalık durumları

Toraks CT'de görülen genişlemiş lenf nodu varlığı her zaman N2 hastalık durumuna işaret etmez. Hastanın klinik bulguları (belirgin kilo kaybı ve diğer sistemik yakınmaların olup olmaması gibi) ve lenf nodunun özellikleri (konglomere lenf nodu/12mm lenf nodu, etraf dokuya invaze olan/olmayan gibi) metastatik tutulumun varlığı hakkında bilgi verici olabilir. Nispeten olumlu bulguları olan hastada cerrahi alternatifin hariç bırakılmasından önce PET-CT veya invaziv/az invaziv yöntemlerle doğrulama gerekir. Benzer şekilde çok istasyon tutulumlarında cerrahi seçenek bir alternatif değilse de, tek istasyon tutulumu olan durumlarda lobektominin öngörülen rezeksiyon şekli olması halinde multimodal tedaviye eklenmesinin faydalı olup olmayacağı onkoloji konseyi içerisinde tartışılabilir bir durumdur.

Şu durumlarda N2 varlığında cerrahi girişimin tedavi yöntemleri içerisinde yer almasının faydalı olacağına dair deliller son derece kısıtlıdır:

- Histolojik olarak çok istasyon tutulum
- CT veya PET-CT'de bulky tutulum
- Histolojik olarak ekstrakapsüler yayılım
- Cerrahi rezeksiyonun pnömonektomi gerektirdiği durumlar
- İndüksiyon tedavisi sonrası lenf nodlarında progresyon veya SUV değerinde veya CT lenf nodu çapında değişiklik olmayanlar

Daha önce belirlenmemiş ancak operasyon sırasında tes-

pit edilmiş olan N2 hastalık durumları ayrı bir grubu oluşturur. Toraks CT veya PET-CT'de lenf nodu görülmemiş, santral yerleşimli olmayan tümörlerde invaziv/az invaziv medias-tinal evreleme yapmadan cerrahi uygulanmış ya da uygun yöntemlerle evreleme yapılmış olmasına rağmen lenf nodu metastazı tespit edilmemiş hastalarda cerrahi sırasında N2 hastalık tespit edilmiş olması halinde yapılacak olan rezek-siyonun bir pnömonektomi olmaması halinde cerrahi rezek-siyona devam edilmesi önerilir. Bu grup hastada sağ kalımın N1 veya N0 hastalara göre daha düşük ancak preoperatif olarak tespit edilmiş N2 hastalara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Yine de intraoperatif olarak beklenmeyen yay-gın, fiske veya bulky lenf nodu tutulumu halinde lobektomi gibi bir rezeksiyonu dahi uygulamak önerilmez.

Neoadjuvan tedavi sonrası N2 hastalık durumu uzun bir tartışma konusudur. Yine de histolojik olarak devam eden N2 varlığında cerrahinin faydalı olmayacağını söylemeliyiz. Ben-zer şekilde PET-CT'de SUV değerlerinde belirgin düşme gös-

termeyen lenf nodu varlığında cerrahi girişim öncesi histolo-jik olarak bu lenf nodunda metastatik tutulumun kayboldu-ğu teyit edilmedikçe yapılacak olan cerrahi tedavinin devam eden bir N2 hastalığı göstermesi halinde tedavi başarısının yüksek olmayacağı bilinmektedir.

Günümüzde gittikçe artan sıklıkta kullanılmakta olan EUS ve EBUS gibi yöntemlerle daha önce mediastinoskopi ile ulaşılması güç olan bölgelere (5, 6, 7p, 8 ve 9 gibi) de ulaş-a-bilmek olası hale gelmiştir. Yine de gerek bu evreleme yön-temlerinin henüz gerektiği kadar sık olarak kullanılmıyor oluşu gerekse bu bölgelerin bir kısmında halen devam eden ulaşılabilirlik sorunu nedeniyle bazı durumlarda PET pozitif lenf nodlarının histolojik olarak doğrulanması güç olabilir. Bu durumlarda sadece PET pozitifliği sonucuna dayanılarak has-taların etkin bir alternatif olan cerrahi tedavi (lobektomi için) dışında tutulmadan önce sistemik hastalık bulguları, hasta-lığın T evresi gibi kriterlerin de onkoloji konseyinde dikkate alınması gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Akciğer Kanseri, Tanı, Tedavi, Takip. Antakya Konsen-sus Raporu 2010. Eds: A Aydın, T Ece, E Topuzlu. No-bel Tıp Kitapevleri Ltd Şti. 2010
2. J LoCicero. Surgical Teratment of Non-Small Cell Lung Cancer. General Thoracic Surgery 7th Edition. Eds TW Shields, j Locicero, CE Reed, RH Feins. Lippincot Williams&Wilkins Phialdelphia 2009.
3. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, ve ark; European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy aft er induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99(6):442-450.
4. W. Michael Alberts. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Executive Summary : ACCP Diagnosis and Management of Lung Cancer (2nd Edition). Chest 2007;132;15-195.

Tüm Vücut Işınlaması

Doç. Dr. Hüseyin Bora

Gazi Üniversitesi. Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Total vücut ışınlaması (Total Body Irradiation=TBI) geçmişte çeşitli amaçlarla kullanılmasına rağmen günümüzde hemotolojik transplantasyona hazırlık işleminin bir parçası olarak uygulanmaktadır. TBI'nın amacı rezidüel malign hücreleri yok etmek, kemik iliği ablasyonu, immün sistemi suprese ederek donör kemik iliği veya kök hücrelerin rejeksiyonunu engellemektir.

Günümüzde hazırlık rejiminin bir parçası olarak kullanılan TBI'nın endikasyonları: İlk remisyonda yüksek risk akut miyelositik lösemi (AML), ikinci remisyonda AML (standart risk), lökosit antijeni uygun donör bir kardeş varsa ikinci remisyonda akut lenfoblastik lösemi (ALL), santral sinir sistemi tutulumu olan veya Philadelphia kromozomu pozitif ilk remisyonda ALL, kemoterapi yetersizliği gözlenen düşük grad lenfoma ve ikinci veya sonraki remisyonlarında çocukluk çağı AML/ALL dir¹.

Kök hücre transplantasyonu hazırlık rejimlerinde siklifosfamid temel olmakla birlikte çok sayıda kemoterapotik ajan kullanılmaktadır. Kemoterapotiklerin ve TBI'nın normal doku toksisitesini azaltmak için ardışık verilmesi tercih edilmektedir. Hangisinin daha önce verilmesi gerektiği tam olarak netlik kazanmamıştır. Genel uygulamada, TBI kemoterapiden sonra yapılmasına rağmen, hasta toleransının yüksek olduğu dönemde, kemoterapiye bağlı halsizlik ve enfeksiyon riskini azaltacağı için kemoterapiden önce verilmesi önerilmektedir².

Tek doz TBI uygulamasının ilk yıllarında fetal pnömoni riski yüksek olduğundan hazırlık rejimi içinden TBI çıkarılmıştır. Fakat Fransızların yaptığı randomize çalışmada akut myeloblastik lösemili hastalarda siklifosfamid-TBI kombinasyonun siklofosfamid-busulfan kombinasyonuna göre daha az toksik olduğu gösterilmiştir³. Japonların çalışmasında ise kemik iliği transplatntasyonunda TBI kullanımının lösemik relapsı azalttığı ve genel sağkalımı artırdığı tespit edilmiştir⁴. Bunun-

la birlikte meta-analizlerde TBI ilavesinin hastalıksız ve genel sağkalıma anlamlı katkısı gösterilememiştir⁵.

Hazırlık rejimine TBI ilave edilmesinin kemoterapötiklerle etkileşime girmemesi, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarından bağımsız olması ve kemoterapötiklerin etkilemediği sığınak görevi gören testis ve beyin gibi organlardaki gizli tutulumlara karşı etkili olması gibi birçok avantajı olmasına rağmen, hazırlık rejimlerine TBI ilave edilmesi transplantasyonun tipine (otolog transplantasyonda daha az immün supresyon gerekli), hastalığın tipine (AML için kemoterapötikler daha iyi olabilir) ve hastalığın evresine bağlı (ileri evrede TBI) olarak değişmektedir⁶.

Fraksiyone TBI uygulamasının immünosupresif etkisinin tek doz uygulamaya eşit olduğunun gösterilmesi, günümüzde fraksiyone uygulamayı standart hale getirmiştir. Üç-dört günlük bir sürede, günde 2-3 fraksiyonda toplam 12-15 Gy doz uygulanmaktadır. Fraksiyone uygulama ile kemik iliği stromal hücrelerin (koloni oluşturan birimler-fibroblastlar, CFU-F) korunması sağlanır ve pnömoni gelişme insidansını azaltır².

TBI uygulamasında gross tümör volümü yoktur. Tüm vücuda, organların tolerans dozunu aşmadan homojen doz vermeye çalışır. Bu nedenle kalite kontrolü uygulamanın en önemli parçasını oluşturmaktadır. Standart bir teknik yoktur. Vücudu birden fazla alan kullanarak ışınlama, tek demet kullanarak tüm vücudu aynı anda ışınlama gibi konvansiyonel tekniklerin yanı sıra, yalnız kemik iliğinin ışınlандığı hareketli masa ile vücudu tarama (Tomotherapy) veya volümetrik ark şeklinde daha sofistike tekniklerle yapılmaktadır^{7,8}. Birleşik alan tekniğinde alan birleşim bölgelerinde sıcak-soğuk noktalar ve hareket eden tümör hücrelerinin alan dışına çıkma riski; tomoterapide ise gizli tutulma olasılığı olan organlardaki tümör hücrelerini tedavi alanı dışında kalma riski vardır.¹

Tüm vücudun aynı anda ışınladığı teknikte genellikle lineer hızlandırıcılar kullanılır. Lineer hızlandırıcı cihazlarının çoğunda kolimatör maksimum 40 x 40 cm açıldığı için, tedavi alanı uzaklığı(SSD) artırılarak tüm vücudun tedavi alanı içinde kalması sağlanır. Tedavi için seçilen SSD ler 3-5 m arasında değişmektedir. Hasta pozisyonuyla ilgili de standart bir yaklaşım yoktur. Ayakta veya yatar (AP/PA, supin, dekübit) pozisyonunda ışınlama yapılabilir.

Tüm beden ışınlamalarında erken dönemde bulantı, kusma ve ishal; geç dönemde ise akciğer pnömonisi ve katarakt en büyük risktir. Kemoterapi ile birlikte hepatit gibi ortak yan etkiler görülebilir. Önceden ışınlama yapılanlarda ışınlanan bölgeye bağlı olarak komplikasyonların artma riski vardır. Profilaktik SSS veya testis ışınlaması veya rezidü hastalık bölgesine ek doz verilmesi planlanan hastalarda radyoterapi dozları TBI dozuna göre ayarlanmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Barrett A., Dobbs J., Morris S., Roques T., Systemic irradiation, Bölüm 36, Practical Radiotherapy Planning, 4 Baskı, Hodder Arnold, Londra, p 426-232;2009.
2. Roberts KB., Chen Z., Seropian S., Total-Body and Hemibody Irradiation, Chapter 14, Edt, Halperin EC., Perez CA., Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition , Lippincott Williams & Wilkins, p364-377, 2008
3. Blaise D, Maraninchi D, Archimbaud E, ve ark. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-cytosan versus cytosan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. Blood; 79(10):2578-2582, 1992.
4. Inoue T, Ikeda H, Yamazaki H, ve ark. Role of total body irradiation as based on the comparison of preparation regimens for allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in first complete remission. Strahlenther Onkol 169(4):250-255, 1993.
5. Hartman AR, Williams SF, Dillon JJ. Survival, disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/cyclophosphamide vs total body irradiation: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant 22(5):439-443, 1998.
6. Beyzadeoğlu MM, Ebruli CC. Lenfoma ve total vücut ışınlaması. Temel radyasyon Onkolojisi. GATA Basımevi, Ankara, p:507-546, 2008.
7. Corvò R, Zeverino M, Vagge S, ve ark. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. Radiother Oncol. 2011.
8. Aydoğan B, Yeginer M, Kavak GO, Fan J, Radosevich JA, Gwe-Ya K. Total Marrow Irradiation with RapidArc Volumetric Arc Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011.

Hodgkin Lenfomada Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Relaps Tedavisi

Prof. Dr. Volkan Hazar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik KİT Ünitesi

Otolog hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası Hodgkin lenfoma (HL) olgularının yaklaşık %50'sinde, genellikle 1 yıl içinde, relaps gelişir. OtologHKHN sonrası relapsta, hastalık hızla ilerleme gösterebileceği gibi, oldukça yavaş bir seyir de gösterebilir. Bu grup hastalar genellikle komorbiditesi olmayan genç hastalar olup, ilave tedavileri de gayet iyi tolere ettiklerinden, beklenti oldukça yüksektir. Bu grup hastalardaki tedavi yaklaşımlarını, relaps zamanı, sitotoksik tedaviye duyarlılık, hastalık evresi gibi klinik değişkenler, daha önceden radyoterapi alıp almadığı, HLA uyumlu donörü olup olmadığı ve bu konu ile ilgili yeni klinik çalışmaların olup olmadığı belirler. Bu grup hastaların çok azı tam tedavi olabilmeye karşın, rapor edilen serilerin sonuçları, her ne kadar az sayıdaki hastayı içerse de ve bazılarının izlem süreleri çok kısa olsa da, radyoterapi, tekli ya da çoklu kemoterapi ve azaltılmış yoğunluktaki hazırlama rejimi ardından uygulanan allojeneik HKHN ile başarılı sonuçlara ulaşılabilirliğini göstermektedir.

OtologHKHN sonrası relaps olan HL olgularında tedavi yaklaşımları

OtologHKHN sonrası relaps olan HL hastaları için, olguların çoğunda tedavi yaklaşımı paliyatif olmasına karşın, bir takım tedavi seçenekleri vardır (Şekil 1). Daha önce RT uygulanmayan alan içinde lokalize relaps olan olgular, tutulmuş alan ya da genişletilmiş alan RT (30-40 Gy) ile tedavi edilebilirler. Dikkatli bir izlemle, gereğinde sistemik tedavi de eklenebilir.

OtologHKHN'den kısa bir süre sonra relaps yapan veya kemoterapiye duyarsızlık ya da relaps anında aneminin olması gibi olumsuz özelliklere sahip relaps olguları, yeni test edilen ilaç çalışmalarına yönlendirilebilir. Histon deasetilaz inhibitörleri, anti CD30 antikör konjugatları ve rapamisin inhibitörleri (m-TOR) gibi pek çok yeni ajan araştırılma safhasındadır.

Geç relaps olan olguların ya da daha düşük risk faktörleri olan olguların tedavi seçenekleri daha fazladır. Bu hastalar

vinorelbine ya da *gemcitabine* gibi tek ajanlı kemoteraplere daha iyi yanıt verirler ve tek ajanlı tedavilere göre üstünlüğü henüz tam olarak kanıtlanmasa da kombine kemoteraplere daha fazla yarar görebilirler. Çok uzun süre (>5 yıl) remisyonunda kaldıktan sonra relaps yapan olgular, ikinci otolog nakile girebilirler. Uzun vadede bu yaklaşımın diğer yaklaşımlara üstünlüğü, geç toksisiteler ve ikincil maligniteler nedeniyle, tam netlik kazanmamıştır.

Ek kemoteraplere dirençli olgulara, yoğunluğu azaltılmış allojeneikHKHN uygulamalarının sonuçları oldukça kötüdür. Bu nedenle bu hastaların alloHKHN yerine yeni ilaçların test edildiği klinik çalışmalara dahil edilmesi daha mantıklıdır. Komorbidite hastalığı olmayan, kemoterapiye duyarlı ve HLA uyumlu kardeş ya da akraba dışı donörü olan hastalar, yoğunluğu azaltılmış allojeneik nakillerden yarar görebilir. Fakat bu yaklaşım ilk bir yıl içinde yüksek nakil ilişkili mortalite riski vardır. Hasta allojeneik HKHN'e alınmadan önce, relaps dışı mortalite ile uzun süreli hastalık kontrolü arasındaki hassas denge iyi araştırılmalıdır. Yoğunluğu azaltılmış allojeneik nakil ile uzun süreli hastalısız yaşam rapor edilmesine karşın, otologHKHN sonrasında böyle bir yaklaşım halen deneysel bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

AllojeneikHKHN sonrası relaps olan HL olgularında tedavi yaklaşımları

AlloHKHN sonrası relaps gösteren olgularda 2 temel tedavi yaklaşımı söz konusudur: Kurtarma kemoradyoterapisi ve/veya donör lenfosit infüzyonu (DLI). Kurtarma radyokemoterapileri sıklıkla detaylı bir şekilde rapor edilmediği ve tek merkez sunumlarında bile çok fazla çeşitlilik gösterdiği için literatür, kanıta dayalı rehber olarak yardımcı olamamaktadır. Yanıt oranları muhtemelen, önceki tedaviler, nakil sırasında kemosensitivite durumu gibi hastalıkla ilişkili özellikleri yansıtmakta, herhangi bir kür sağlayacak olan rejim önerisinde bulunmamaktadır.



Şekil 1. OtologHKHN sonrası relaps olan Hodgkin lenfoma olgularında tedavi şeması (HKHN, hematopoietik kök hücre nakli; HL, Hodgkin lenfoma; AY- alloHKHN, azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi sonrası allojeneik hematopoietik kök hücre nakli)

Herhangi bir işleme tabi tutulmadan kullanılan T hücreleriyle yapılan DLI sonuçları, *graft versus Hodgkin lenfoma* varlığını kuvvetle desteklemektedir. Yanıt oranları, genel yanıt %43, tam yanıt %29 olarak bildirilmektedir. Bu oranların ulaşıldığı olgularda, DLI öncesinde kurtarma kemoterapisi ya da radyoterapisi de kullanıldığından, immün yanıtların yorumunda zorluk çekilmektedir. Olguların %25'inde yanıt süresi kabul edilebilir sürelerdedir. *European Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) kayıtlarına göre 41 olguda tam ya da kısmi yanıt oranı %13, genel yanıt oranı %32'dir. Yine bu kayıtlara relaps sonrası kemoradyoterapi verilmeden sadece DLI yapılan 18 olguda genel yanıt oranı %44 olarak bildirilmiştir. Hodgkin lenfoma hastalarında, DLI'da kullanılan T hücre sayısı ile hem graft versus host hastalığı (GVHH) gelişmesi hem de hastalığa yanıt arasında bir korelasyon vardır.

Fakat halen DL'da yanıt oluşturabilecek T hücre sayısının eşik aralığı hakkında bir fikir birliği yoktur.

Allograft versus Hodgkin lenfoma etkisini gösteren çalışmalar gittikçe artmaktadır. Relaps Hodgkin lenfomanın tedavisindeki pek çok yaklaşım, diğer relaps gösteren hastalıklarınkiyle örtüşmektedir. Hangi hastalıklarda hücresel tedavilerin yeri olabileceğinin araştırılmasına gereksinim vardır. Hodgkin lenfomada yanıt bekleyen konular, müdehalenin ne zaman yapılması gerektiği, yanıtı öngören faktörlerin neler olduğu, DLI'da kullanılan hücre dozu ve relaps sonrası uzun süreli sonuçların ne olduğudur. Bütün bunlara açıklık getirilebilmesi için çok merkezli ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Baş-Boyun Kanserlerinde Organ Koruyucu Yaklaşım-Medikal Onkolog Gözüyle

Doç. Dr. Özden Altundağ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 bin kişi skuamöz hücreli baş-boyun kanser tanısı almaktadır. Tüm dünyada ise yeni tanı alan kanserlerin %8 ini skuamöz hücreli baş-boyun kanserleri oluşturmaktadır^{1,2}. Hastaların çoğunluğunu lokal ileri evre hastalar oluşturmaktadır. Lokal ileri evre baş-boyun kanserli hastalar potansiyel olarak kürabl olarak kabul edilmektedir. Tarihsel olarak hastaların sadece %50'si 3 yılda standard tedavi sonrası yaşarken, %40-60 hastada lokorejyonel rekürrens ve ikinci primer tümör gelişmektedir.

Lokal ileri evre baş-boyun kanserlerinin tedavisiyle ilgili çalışmalarda radyoterapi ile kemoterapi yaygın olarak kullanılmıştır. Uzun yıllar kemoterapi neoadjuvan (indüksiyon) ve adjuvan olarak kullanılırken, son beş yıldaki çalışmalarda kemoradyoterapinin kullanımı ile özellikle lokorejyonel rekürrenslerin azaltılmasına yol açarak bu tedavi rejimi standard olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Ancak bu bölge tümörlerinde yeni kombinasyon rejimleri ile lokal ve uzak rekürrenslerde azalmanın gösterilmesi ile birlikte indüksiyon kemoterapi rejimleri yeniden gündeme gelmiştir.

İndüksiyon Kemoterapisi:

Veterans Affair Laringeal Çalışma grubu³. ve EORTC'nin⁴ erken çalışmalarında ileri evre laringeal ve hipfaringeal kanserli hastalarda cisplatin/5FU kemoterapisini takiben yanıt veren hastalarda radyoterapinin kullanılması ile 2/3 hastada organ prezervasyonu sağlanarak sağkalımda farklılık olmamıştır (tedaviye cevap vermeyen ve cerrahi sonrası radyoterapi alan gruba göre). Ancak cerrahi sonrası radyoterapi ile definitif kemoradyoterapiyi direk olarak karşılaştıran randomize iyi dizaynli çalışmaların olmaması nedeniyle bu yaklaşım, multidisipliner toplantılarda tartışmalara yol açmaya devam etmektedir.

İndüksiyon tedavisinin potansiyel etkileri, tümör hacminin azaltılması ile lokal tedavilerle hastalık kontrolünün

artırılması, ve subklinik metastatik hastalığın kontrolünün sağlanması iken, dezavantajları ise genel tedavi süresinin uzaması, artmış toksisite nedeniyle definitif radyoterapinin tamamlanamamasından oluşturmaktadır.

Altmışüç randomize çalışmada toplam 11,000 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde (MACH-NC 2000 analizi), kemoterapinin lokorejyonel tedaviye eklenmesinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir⁵. Bu çalışmada lokorejyonel tedaviye ek olarak kemoterapinin kullanılması ile 2 ve 5 yıllık absolü sağkalım yararı elde edilmiştir. Ancak bu etki sadece konkomitant kemoradyoterapi hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır. Adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi ile anlamlı sağkalım avantajı gösterilememiştir. Bu çalışma sonucu ile konkomitant kemoradyoterapi majör tedavi rejimi olarak kabul görmüştür.

2003 yılında RTOG tarafından yapılan üç kollu randomize 91-11 çalışmasında lokal ileri evre larinks kanserli hastalar; cisplatin/5FU kemoterapisini takiben 70Gy radyoterapi kolu, 70Gy radyoterapi ile konkomitan 1, 4 ve 7. haftalarda yüksek doz cisplatin kolu ve tek başına 70Gy radyoterapi kollarına randomize edilmişlerdir⁶. Bu çalışmada konkomitan cisplatin-radyoterapi kolunda belirgin lokorejyonel kontrol sağlanırken, tüm kollarda genel sağkalım benzer bulunmuştur. Kemoterapi içeren kollardın her ikisinde de uzak metastaz oranı daha az saptanırken, hastalık sağkalım da yine bu kollarda daha uzun bulunmuştur.

Hitt ve arkadaşları tarafından rapor edilen indüksiyon cisplatin/5FU ve paclitaxel kemoterapisini takiben cisplatinle konkomitant radyoterapi kolu cisplatin/5FU indüksiyon tedavisi ile karşılaştırmalı değerlendirilmiş ve hem genel hem hastalıksız sağkalım avantajı pacliatxelli kombinasyonda gösterilmiştir⁷.

Tarihsel olarak lokal ileri evre skuamöz hücreli baş-boyun

kanserlerinde cisplatin ile birlikte 5-Fluorouracil kemoterapisi ile definitif radyoterapi öncesi tümörün küçültülmesi ve mikrometastazların kontrolü amaçlı kullanıldığı çalışmalar mevcuttur^{4,5}. Pignon ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizin 93 çalışma ve 17.346 hastada update ettiği MACH-NC meta-analizinde indüksiyon Cisplatin+5-Fluorouracil kemoterapisinin kullanıldığı kolda standard radyoterapi+cerrahi koluna göre anlamlı beş yıllık sağkalım elde edilmiştir⁶.

İndüksiyon cisplatin/5FU kemoterapisine docetaxel eklenmesi ile yapılan prospektif çalışmalarda lokal ileri evre baş-boyun kanserlerinde sağkalım avantajı sağlamıştır. Bu amaçla dizayn edilen docetaxel içeren üçlü kombinasyon tedavileri standard tedavi protokolü olma yönünde en ümitli kombinasyon rejimleri olarak görülmektedir. TAX 323 çalışması unrezektabl hastaları içerirken¹¹. TAX 324 hem rezektabl hem de unrezektabl hastalara uygulanmıştır¹².

GORTEC 2000-01 çalışması laringeal ve hipofaringeal kanserli hastalara docetaxel+cisplatin +5FU indüksiyon kemoterapisi ile cisplatin/5FU koluna göre hem sağkalım avantajı hem de larinjektomisiz sağkalım avantajı elde edilmiştir¹³.

Bu çalışmalardan en son yayınlanan TAX 324 randomize faz III çalışmasında 3 kür docetaxel+cisplatin+5FU (TPF) kolu, 3 kür cisplatin/5FU (PF) kolu randomize edilerek evre III ve IV skuamöz hücreli baş-boyun kanserli hastalara uygulanmasının ardından her iki koldaki hastalara haftalık carboplatinle 7 hafta süreyle konkomitan kemoradyoterapi uygulanmıştır. Bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarında median takip süresi 72.2 ayken, genel sağkalım TPF kolunda belirgin olarak daha uzun bulunmuştur (hazard ratio [HR] 0.74, %95CI 0.58–0.94). Tahmini 5 yıllık sağkalım TPF kolunda %52 iken, PF kolunda

%42 olarak saptanmıştır. Median sağkalım TPF kolunda 70.6 ay iken (95% CI 49.0–89.0) PF grubunda 34.8 ay (22.6–48.0) olarak saptanmıştır (p=0.014). Aynı şekilde progresyonsuz sağkalım da TPF kolunda daha anlamlı uzun bulunmuştur (median 38.1 ay, %95 CI 19.3–66.1, vs 13.2 ay,

10.6–20.7; HR 0.75, %95 CI 0.60–0.94). Her iki tedavi kolunda da gastrik beslenme tüpü ve trakeostomi ihtiyacında farklılık saptanmamıştır. TPF kemoterapisi indüksiyon kemoterapisi olarak PF den üstün olarak kabul edilmekle birlikte indüksiyon kemoterapisinin lokal ileri evre baş-boyun kanserli hastalarda rolü halen netlik kazanmamıştır. Ayrıca TPF kemoterapisini konkomitan kemoradyoterapi ile karşılaştırılan bazı randomize çalışmalar erken sonlandırılmıştır.

Bonner ve arkadaşları tarafından yapılan ve epidermal büyüme faktörü inhibitörü cetuximab ile radyoterapinin kullanıldığı çalışmada, radyoterapi koluna göre üstünlük saptanması nedeniyle¹⁴, cetuximabın radyoterapi ile eş zamanlı kullanılmasıyla ve TPF indüksiyon tedavisi ile karşılaştırmalı tedaviler planlanmaktadır. Bu çalışmalardan devam eden TREMPIN çalışmasında, 3 kür TPF kemoterapisi sonrası PR ve CR elde edilen hastalara randomize edilerek bir kolda yüksek doz cisplatinle radyoterapi verilirken diğer kolda cetuximabla kombine radyoterapi uygulanmaktadır.

Sonuç:

Lokal ileri evre baş-boyun kanserlerinde TPF indüksiyon kemoterapisi, PF kemoterapsine üstündür. Ancak halen şu anda standard kabul edilen yüksek doz cisplatinle konkomitan kemoradyoterapiden (70Gy) üstünlüğünü gösteren yeterli veri bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
2. Horner M, Ries L, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, USA. Based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006
3. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med 1991; 324: 1685-90.
4. LeFebvre J, Chevalier D, Lubinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results

of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III trial. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 890-6.

5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three metaanalyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet 2000; 355: 949-55.
6. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349:2091-8.
7. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Pha-

- se III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636–45.
8. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000; 83: 1594-98.
 9. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 265-72.
 10. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4*14.
 11. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al, for the TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705–15.
 12. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12: 153-9.
 13. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000–01. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24 (suppl): abstr 5506
 14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.

İlaç Hataları

Yrd. Doç. Dr. Azize Karahan

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

İlaçlar, vücuttaki hücrelerin temel fizyolojik ve kimyasal süreçlerini değiştiren kimyasallardır. Tıpta kullanılan ve biyolojik etkinliği olan, saf bir kimyasal maddeye ya da ona eşdeğer olan bitkisel ya da hayvansal kaynaklı, standart miktarda aktif madde içeren karışıma **ilaç** denir (Abrams, 1998).

İlaç yönetimi profesyonel bilgi ve beceriyi gerektirmektedir. Bu süreç; sürekli dikkat, hastanın gözlenmesi, bütün paydaşlar ile iletişim, ilgili verinin yorumlanması ve hastanın durumuna yönelik deneyimi ve bilgiyi gerektirmektedir. Aynı anda çok işi organize etmek ve gerçekleştirmeye çalışmak, hızlı tempodaki sağlık bakım hizmetinde kesintilere, dikkat dağınıklıklarına ve tüm bunlar da ilaç hatalarına yol açabilmektedir (Brady ve ark. 2009).

İlaç hataları "ilaçların sağlık çalışanlarının, hasta ya da bireyin kontrolünderken, uygun olmayan kullanımı ya da hastaya zarar vermesine yol açabilen önlenemez herhangi bir olay" olarak tanımlanmıştır (FDA, 2010). İlaç hataları hasta güvenliğini etkileyen en yaygın hata şekli ve adverse/istenmeyen olayların tek başına önlenemez en yaygın nedeni olarak görülmektedir (Brady ve ark. 2009). DSÖ (2009)'nın hasta güvenliği sınıflama sisteminde ilaç hataları;

- Yanlış hasta
- Yanlış ilaç
- Yanlış doz
- Yanlış formülasyon/sunum
- Yanlış yol, teknik
- Yanlış miktar
- Yanlış etiketleme/talimat
- Kontrendikasyon
- Yanlış depolama
- Dozu ya da ilacı atlama/ihmal etme
- Son kullanma tarihi geçen ilaç
- Adverse ilaç reaksiyonu şeklinde sınıflanmaktadır.

İngiltere'de tıbbi hatalar arasında düşme nedeniyle hasta yaralanması ilk sırada yer alırken, ilaç hataları ikinci sırada yer almaktadır (Karnan ve ark., 2007). Brady ve ark. (2009)'na göre Taxis ve Barber ilaç uygulama prosedürlerinin %49'unda ilaç hatası yapıldığını ve 2001'de bu nedenle 1200 ölüm gerçekleştiğini belirlenmiştir.

ABD'de FDA ölümcül ilaç hatalarının hemen hemen yarısının özellikle çok sayıda ilaç kullanmaları nedeniyle 60 yaş üzerindeki kişilerde oluştuğunu belirlemiştir. Çocuklar, ilaç hatalarının en fazla karşılaştığı diğer bir gruptur. İlaç uygulamalarında küçük miktarda dozların uygulanması, bu dozların ve çocukların vücut ağırlıklarının dikkatli-doğru bir hesaplama gerektirmesi nedeniyle ilaç hatalarına daha fazla rastlandığı belirtilmektedir (Hughes ve Blegen, 2008; FDA 2010).

FDA'ya göre en ciddi hatalar enjeksiyon tarzında ilacın uygulanma sürecinde olmaktadır. En ölümcül hataların ise MSS ajanları, antineoplastikler ve kardiyovasküler ilaçlar ile ilgili olduğu belirlenmiştir (Hughes ve Blegen, 2008). Mechcatie (2007) toplam 739 ilaç ürününde hata yapıldığını ve bu hataların en yaygın olarak Morfin, Fentanyl, Meperedine, Midazolam, Cefazolin, Vancomycin ve Heparin uygulamalarında olduğunu belirtmektedir (Mechcatie 2007). Fahimi ve ark (2008)'na göre en fazla hata yapılan ilaçların ilk on sırasında; Amikacin (%11), Vancomycin (%8.2), Diazepam (%7.4) Metoclopramide (%7.4), Metronidazole(%7.4), Ranitidine(%7.4), Ciprofloxacin (%6.1), Furosemide (%5.6), Dexamethasone (%5.5) ve İmipenem-cilastatin (%4.9) yer almaktadır. İlaç hatalarının en fazla yapıldığı saatler ise sırası ile; sabah 9.00 (%19.8), öğlen 14.00 (%16.8), akşam 21.00(%16.8), öğlen(%13.1) ve gece (%13.1) olarak belirlenmiştir (Fahimi ve ark. 2008). İnfüzyon şeklinde uygulanan ilaçlarda yapılan hataların en fazla akşam altıda olduğu belirlenmiştir (Hughes ve Blegen, 2008).

İlaç Hatalarının Ortaya Çıktığı Aşamalar

İlaç hataları ilacın seçimi, elde edilmesi, depolanması, reçete edilmesi, istem etme, yazıya dökülmesi, iletişim, ürünün etiketlenmesi, paketlenmesi, uygulanması gibi farklı aşamalarda ortaya çıkabilmekte ya da terminoloji ile ilgili hatalar olabilmektedir (Mohamed ve Gabr 2010; The Joint Commission 2007). DSÖ'nün hasta güvenliği kapsamında hazırladığı sınıflama sistemine göre ilaç hataları; reçete etme, hazırlama/dağıtma, sunum/paketleme, devretme/teslim, yönetme/uygulama, destek/temin, depolama ve izlem aşamasında ortaya çıkabilmektedir (WHO, 2009).

İlacın reçete edilmesi ya da istem edilmesi esnasında hatalar daha çok el yazıları ya da sözel istemlerden kaynaklanabilmektedir. El ile yazılan istemlerde hata yapma oranı elektronik kayıtlara göre daha fazladır (Callen ve ark 2010). Brady ve ark. (2009)' göre, Gleeson ve ark (2004) hastanın öyküsü ve ilaç reçetelerinin yarısından çoğunda tutarsızlık belirlemiştir. Mohamed ve Gabr (2010)'a göre doktorun el yazısının açık/net olmaması, doktorun ilacı yeterince açıklamaması, birden fazla doktorun aynı hastaya ilaç yazması, doktorun sürekli ortamda bulunmaması ya da doktora özellikle gece ya da akşam şiftinde ulaşamaması, doktorun deneyimsiz olması hatalara yol açabilmektedir.

İlacın reçete edilmesi esnasında en fazla; yanlış doz, yanlış ilaç, yanlış yol ve yanlış sıklık ile karşılaşılmaktadır (Karnan ve ark., 2007; Hughes ve Blegen, 2008). Mayo ve Duncan (2004)'ın çalışmasında 983 lisanslı hemşire hataların en fazla kötü el yazısı, yorgunluk ve dikkat dağınıklığından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Weant ve ark. (2010)'na göre bu şamada hesaplama hataları, önemli bilginin kaybı, bilgiyi başka bir yere örneğin eczanenin sistemine geçirirken eksik ya da hatalı geçirme ve bilgisayarlarda kesintiye bağlı olarak hata ortaya çıkabilmektedir. Doz ihmalleri daha çok konsültasyonlarda sonra değişikliklerin iletilmesindeki eksikliklerden kaynaklanmaktadır (Brady ve ark. 2009). Ayrıca okunuşu ve görünüşü benzer ilaçlar, yanlış hesaplamalar, sözel olarak benzer isimlerin ifade edilmesi ve kısaltmaların fazla kullanılması yanlış anlamalara yol açabilmektedir (The Joint Commission 2007). Bu nedenlerle doktor istemi yazılırken, istem okunurken ya da gözlem formuna kaydedilirken; hemşire ve doktorlar sadece değişimlere değil tüm bilgiye dikkatli bir şekilde yoğunlaşmalıdır (Brady ve ark 2009).

Hastaların hastaneye yattıktan sonra daha önce kullandıkları ilaçların yeni ilaçları ile uyumlandırılmaması, bu süreçte tüm ilaçların yazılmaması ya da hatalı yazılması ilaç hataları-

na neden olabilmektedir. Durmaz ve Mete (2007) tarafından yapılan bir çalışmada hemşirelerin hastaların daha önceden kullandıkları ilaçları hemşire öykü formuna kaydederken toplam 116 hata tespit etmişler ve doz ve sıklığı (%39.7), ilacı atlama (%19.8), doz (%11.2), doz-sıklık-ilaç atlama (%9.5) ve sıklık (%4.3) ile ilgili kayıtlarda hata yaptıklarını belirlemişlerdir.

Eczaneden ilaç alınması, ilacın geç gelmesi, istemin kaybolması, günün her saatinde eczacının açık olmaması, depo ilaçlarının olmaması ya da olanların sadece ticari isimlerinin olması gibi faktörler eczane aşamasında ilaç hatalarına yol açabilmektedir. Ayrıca istemin yanlış ya da geç alınması da eczane kaynaklı ilaç hataları arasında yer almaktadır (Brady ve ark 2009). Eczacılar ilaç hatalarının önlenmesinde önemli noktadadırlar. Hekimlerin bu aşamada yaptıkları bir çok hatayı eczacıların önleyebildikleri vurgulanmaktadır (Hughes ve Blegen, 2008). Klinik eczacılar olduğunda ise ilaç hatalarının azaldığı belirtilmektedir (Hughes ve Blegen, 2008; Brady ve ark 2009).

Benzer özellikte etiket ve paketlerin hataya yol açtığı belirtilmektedir. İlacın etiketi ya da kabının/paketinin hasar görmesi; fazla infüzyon araçlarının bir arada olmasının kafa karışıklığı yapması ve dikkat dağınıklığı hatalara yol açabilmektedir (Hughes ve Blegen, 2008; Mohamed ve Gabr, 2010).

İlaç hazırlama esnasında ortaya çıkan hatalar; hastaya ya da ilaca aşına olmama; prosedürlerden sapmalar ve prosedürü takip etmekte zorlanma şeklinde olabilmektedir. Farklı ilaç uygulama sistemleri, ilaç hatalarını artırmaktadır. Birim doz sistemi en az hataya yol açan sistem olarak belirtilmektedir (Brady ve ark. 2009). Özellikle ilaç hazırlama ya da uygulama esnasında kesintiler ya da dikkatin dağılmasına yol açabilecek şekilde ortamda çok fazla gürültünün olması, telefona bakma; doktor, hasta ya da yakınlarının sorularını cevaplama gibi faktörler hataları artırabilmektedir (Hughes ve Blegen, 2008; Jones ve Traiber 2010). İlacın hazırlanma ve uygulanması esnasında iki kişinin olması farkındalığın artması açısından önemlidir (Hughes ve Blegen, 2008; Brady ve ark 2009).

Hemşirelerin uygulama için yetersiz farmakolojik bilgiye sahip olduğu ve sıklıkla, hesaplama hataları yaptıkları belirtilmektedir. Bu aşamada matematiksel problemleri hesaplayabilecek kadar temel matematik bilgi, becerisi ve sunulan bilginin kavramsallaştırma yeteneğine gereksinim olduğu belirtilmektedir. Zayıf hesaplama becerisinden kaynaklanan ilaç hataları uluslar arası bir problemdir. En önemli matematiksel hatalar; ondalık değerlerin yanlış gösterilmesi, özellikle

de vücut ağırlığına göre ilaç hesaplamalarının yapıldığı yerlerde daha büyük sorun oluşturabilmektedir (Hughes ve Blegen, 2008; Brady ve ark. 2009). Kişisel dijital teknolojinin (ilaç hesaplama programlarının) hataları azalttığı belirtilmektedir. Bununla birlikte teknoloji bazen ilaç hatalarını önlerken, bazen de katkı sağlayabilmektedir.

İlacın dağıtımı esnasında; yanlış ilaç, yanlış güç, yanlış miktar ya da yanlış etiketleme durumu ile karşılaşılabilir (Karnan ve ark., 2007; Hughes ve Blegen, 2008). İlaç dağıtımında farklı sistemler kullanılmaktadır. Bu amaçla teknolojik cihazlar geliştirilmiştir. Bu cihazların ilaç hatalarını azalttığı belirtilmektedir. Bilgisayarda doktor istemi, karar verme destekli otomatik dağıtım kabinleri, kompüterize tıbbi kayıtlar, reçetelerin doldurulması için robotlar, barkod uygulamaları ilaç yönetim sürecinin güvenliğini artırmaktadır. Bununla birlikte tüm bu sistemler hala insan rehberliğini ve denetimini gerektirmektedir. Sistematik ilaç uzlaşma sistemi kullanılırsa hatalarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (Hughes ve Blegen, 2008; Brady ve ark. 2009).

Uygulama esnasında ise ilacın yanlış hastaya verilmesi, yanlış dozda verilmesi, yanlış ilacın uygulanması, yanlış yoldan verilmesi, yanlış sıklık ya da yanlış zamanda verilmesi, tekrar verilmesi, devam ettirilmemesi gereken ilacın verilmesi şeklinde olabilmektedir (Karnan ve ark., 2007; Mahmood ve ark. 2009). Hemşirenin ilaç uygulaması esnasında üniteye çok sayıda hasta olması, çok sayıda kritik özellikte hastaya bakması ya da aynı zamanda çok sayıda ilaç vermesi, örneğin hemşirenin aynı zamanda üçten fazla hastaya, üçten fazla ilaç uygulaması hataları tetikleyebilmektedir (Mohamed ve Gabr, 2010). Fahimi ve ark (2008)'a göre; hızlı bolus uygulama (%43.4), yanlış infüzyon hızı (%23), yanlış doz ya da sulandırma hesaplaması (%20.1), uygun olmayan sulandırma %11.2, sulandırma öncesi uygun olmayan saklama (%1.1), uyumsuzluk %0.2 ve sulandırma sonrası uygun olmayan saklama (%0.2) şeklinde hatalar yapılmaktadır.

İnfüzyon tarzında gönderilen ilaçlarda en fazla yapılan hatalar reçete belirtilen hızdan daha hızlı gönderme, çok hızlı ya da çok yavaş gönderildiğinde potansiyel etkilerinin farkında olmamadır. İlaç uygulamaları esnasında kesintilerin olması, dikkatin dağılması ve odaklanamama anahtar konulardır (Brady ve ark. 2009). Ayrıca infiltrasyon ya da extravazasyon şeklinde hatalar ortaya çıkabilmektedir (Hughes ve Blegen, 2008).

Aslan ve Öncel (2005) tarafından yapılan 444 parenteral

ilaç uygulanmasının incelendiği bir çalışmada "ilacın uygulanmasından öncesinde ellerin yıkanmaması" (%99.54), "ilaç uygulaması sonrasında el yıkanmaması" (%83.55), "sözel orderin yazılı hale getirilmemesi" (%78.82), "enjeksiyon bölgesinin antiseptik solüsyonla silinmemesi" (%49.32), "doğru yazılı order alınmaması" (%45.04), "ilacın doğru teknikle hazırlanmaması" (%33.55), "ilacın doğru teknikle uygulanmaması" (%33.55), "ilaç uygulaması sonrasında atıkların bir kısmının/tamamının uzaklaştırılmaması" (%18.69), "order edilmeyen ilacın uygulanması" (%4.27), "order edilen ilacın verilmemesi veya atlanması" (%1.80), "doğru dozun uygulanmaması" (%0.22) şeklinde hataların yapıldığı tespit edilmiştir. İntravenöz (IV) uygulamalarda gecikmeler, daha çok hastanın damar yolunun açılmamasından kaynaklanabilmektedir (Brady ve ark. 2009). IV ilaç uygulamaları esnasında aşağıdaki bilgilerin mutlaka ele alınması gerekmektedir:

- Hastanın adı soyadı
- Yaşı,
- Cinsiyeti
- Kilosu
- Yeri
- İlacın adı
- Ticari adı
- İlacın dozu
- Sulandırıcı ve volümü
- Başlangıç hızı
- Süresi
- Hazırlanma zamanı/saati
- İstem edilme saat ve tarihi
- İstemin çeşidi (Yeni, replasman..)
- Kullanım amacı
- Diğer izlem/öneri bilgileri (Örn: sitotoksik ilaç)
- Son kullanma tarih ve saati
- Hazırlayanın adı
- İstemi yapanın adı
- Alerjileri
- Buzdolabına konulması ya da konulmamasına yönelik uyarı (Bauer, 2011).

Taburculuk esnasında, ilacın transkripsiyonu taburculuk esnasında hataya yol açabilmektedir. Bu esnada ortaya çıkan hatalar ağır iş yükü, taburculuk ile ilgili bilgi verilirken kesintiler olması, el yazısı ile bilgi verme, hastanın taburcu olabilmesi için ilacın bir an önce eczaneye gönderilme baskısı, hekimin kendisini iyi hissetmemesi ya da yorgun olmasından kaynaklanabilmektedir (Callen ve ark. 2010).

İlaç Hatalarının Nedenleri

İlaç hataları sağlık hizmetlerinin karmaşık yapısı, liderlik, profesyonel olmayan uygulamalar, yönetim politikaları ve prosedürler, çalışma kültürü ve fiziksel ortamdaki etkilenir (Mahmood ve ark. 2009). İlaç hatalarının kök nedenlerini, belirlemeye yönelik 2005-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada; değerlendirme, bakımı planlama, iletişim, bakımın sürekliliği, insan faktörleri, bilgi yönetimi, liderlik, ilaçların kullanımı, beslenme bakımı ve fiziksel ortam ile ilgili nedenlere bağlı olarak hata ortaya çıkmaktadır (JCI 2011).

Mohamed ve Gabr (2010)'a göre ilaç hatalarının kurumsal olarak çalışanların tamamının sorumluluğunda olduğu ve profesyonel hemşire sayısında yetersizliğin ve iş yükünün ilaç hatası için en önemli faktör olduğu belirtilirken; ilacın uygun olmaması (%76.9), kaynakların az olması (%76.9), hemşire ve hekim arasında zayıf iletişim (%61.5) ve ünite de ilaç uygulamaları için prosedürlerin olmaması da hata nedenleri arasındadır. İlaç hatalarına yol açan diğer önemli kurumsal faktörler:

- Sağlık personelinin yeteriz denetimi
- Kurumda uygun prosedürlerin olmaması
- Bilgisayarda tıbbi kayıtların olmaması
- Kayıt esnasında, eczane sistemine istemin girişte ya da bilgi geçişlerinde hata olması, önemli bilginin kaybı ve bilgisayarlarda kesintilerin olması
- Kartlarla, formlar ile ilgili hata
- Personelin çok hızlı değişimi
- Hemşire sayısında yetersizlik
- Hemşire başına çok sayıda hasta olması
- Hatalı ilaç dağıtım ekipmanı ve
- Hemşirelerin yeterli dinlenme saatlerinin olmamasıdır (Carlton ve Blegen 2006; Mahmood ve ark. 2009; Brady ve ark. 2009; Weant ve ark. 2010).

Hemşirenin iş yükü azalınca, deneyim ve eğitim seviyesi artınca; eğitim düzeyi yüksek olan hemşire sayısı arttıkça; çalışma saati gün içinde 12 saatin ve haftada 40 saatin altına inince hata hızı azalmaktadır (Brady ve ark. 2009). Ayrıca hastanın durumunun aciliyeti, yoğun bakım ve acil ünitelerinde çalışma; kış ayları ya da ikinci shiftlerde çalışma ilaç hatalarına yol açabilmektedir. İlaç hatalarına yol açan diğer bireysel faktörler ise:

- Hemşirelerin işten ayrılma hızının yüksek olması
- Yetersiz eğitim
- Hasta, hastalık ya da ilaca aşına olmamak
- Deneyimsiz olmak
- Yorgunluk, uykusuzluk,
- Stres ve tükenmişlik

- Sağlık ekibinin birlikte çalışmaması ya da ekip olarak iletişimlerinin olmaması
- Sağlık ekibinin kötü el yazısı
- Yeterli farmakoloji, hesaplama bilgisi ve becerisine sahip olmama ve
- İhmalidir (Carlton and Blegen 2006; Mahmood ve ark. 2009; Weant ve ark. 2010, Brady ve ark. 2009).

Hemşirenin çalıştığı ortamın fiziksel koşulları da ilaç hatalarına yol açabilmektedir. Bu faktörler:

- Yetersiz ekipman
- Hemşirenin çalıştığı ortamın yeterince aydınlatılması
- Hemşirenin çalıştığı odanın ısısının uygun olmaması; çok sıcak ya da soğuk olması
- Ortamın havalandırmasının yeterli olmaması
- Hemşirenin çalıştığı ortamda ergonomik olmayan mobilyalar
- Hemşirenin çalışma ortamda gizliliğin olmaması
- Hemşirenin çalıştığı alanın uygun düzenlenmemesi
- Kayıtların korunması için yeterli alanın olmaması
- İlaç odasının yerleşiminin uygun olmaması
- İlaç odası için alan yokluğu
- İlaç odasında yeterli aydınlatmanın olmaması
- Hemşirenin çalıştığı ortamda yüksek seviyede gürültü ve akustik ile ilgili problemlerin olması ve
- Ortamda çok sayıda kişi olmasıdır (Mahmood ve ark. 2009; Weant ve ark. 2010; Brady ve ark. 2009; Carlton and Blegen 2006).

İlaç Hatalarının Önlenmesi

İlaç hatalarının asıl nedenlerinin yani kök nedenlerinin belirlenebilmesi için öncelikle hata bildirimlerinin yeterli bir şekilde yapılabilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte hata bildirimleri istenen düzeyde değildir. Hata bildirimlerinin az olmasının bir çok nedenden kaynaklandığı belirtilmektedir. Soruşturma ve disiplin eylemleri nedeni ile korku, kimin rapor ettiğinin bilinmesi, zaman kısıtlılığı, bildirim yapıldığında hemşirelerin karşılaşacağı negatif tutumlar ya da olumsuz geri dönüşler, özellikle hasta, hastanın yakınları ve diğer çalışanların tepkisinden korkma; küçük düşme endişesi, utanma; kendisine olan güvenin azalması, damgalanma ve mesleki itibarın zedelenmesi gibi bir çok nedenle hataların bildirimi sınırlandırılmaktadır (Cowell ve Ritchie 2009; Hughes ve Blegen, 2008; Brady ve ark. 2009).

Cezalandırıcı olmayan yaklaşım ve kurumda hata önleyici stratejiler kök neden analizi için gizli ve güvenli bir yoldur (Cowell ve Ritchie 2009; Hughes ve Blegen, 2008). Hata bildi-

rimi için olay bildirim sistem ve formları, geriye dönük kayıtların gözden geçirilmesi ve doğrudan gözlemden yararlanılabileceği belirtilmekle birlikte, istem hataları için kayıtların gözden geçirilmesi ve uygulamadaki hatalar için doğrudan gözlem yolunun kullanılması daha yararlıdır. Kurumda yaygın olarak ayıplama kültürünün olmaması yavaş bir süreçte olsa bildirim teşvik etmektedir. Diğer taraftan eğer hata hastaya ulaşırsa bildirilmekle birlikte istem hatası ise daha az bildirildiği belirtilmektedir. Bu durum sorunun çözülmesini güçleştirmektedir (Brady ve ark. 2009).

İlaç hatalarının hemşireler tarafından bildirilmesini önleyen yanlış inançlar da bulunmakta ve bu yaklaşım hatanın düzeltilmesini engelleyebilmektedir:

- Benim hatam değilse bir hata değildir.
- Eğer herkes biliyorsa hata değildir.
- Eğer haklıysan bir hata değildir
- Hastanın ilacın doğru uygulamasından daha acil bir durumu varsa hata değildir.
- Bir yazım hatası yoksa o hata değildir
- Kötü giden bir şeyi önlemek için uygunsuz bir şey yapılırsa hata değildir (Brady ve ark. 2009).

İlaç uygulamaları ile ilgili kurum bazında ünite düzeyinde yönetimsel açıdan dikkate alınması gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır:

1. İlaç yönetim sürecine katkı sağlayan tüm bileşenleri dikkate alarak sistemde yeni düzenlemeler yapılmalı; basitleştirme, standartize etme, kontrol etme ve dengelemeye dikkat edilmelidir
2. Kurum kültürünü ölçmeye yönelik uygulamalar, çalışan memnuniyetinin artırılması, ve düzenli denetim sağlanmalıdır.
3. Çalışma saatlerinin haftalık 40 saati, günlük 12 saati aşmaması önemlidir,
4. Hasta/hemşire oranı ve hemşire iş yükünün azaltılmasına yönelik düzenlemeler yapılmalıdır.
5. Çalışma alanında yeterli gizlilik/mahremiyet sağlanmalıdır.
6. Çalışanların dinlenebilmesi için yeterli fırsat ve koşullar sağlanmalıdır.
7. Hizmet içi eğitim ve oryantasyon programları gereksinimler doğrultusunda güncellenmelidir.
8. İlaç uygulama sürecinde rol alan tüm personelin eğitimi ve sürekliliği sağlanmalıdır. Bu eğitimler hataların önlenmesi, ilacın etkisi, etkileşimi, doz hesaplama, ilaç hazırlama, uygulama ve adverse olaylar gibi konuları içermeli ve hizmet içi eğitim ve oryantasyon program-

ları gereksinimler doğrultusunda güncellenmelidir.

9. İlaç uygulamalarında hemşirelik bakım kalitesinin geliştirmek ve ilaç uygulama sürecine rehberlik etmek için prosedür ve politikaları içeren kalite sistemleri geliştirilmelidir.
10. Hasta bakımının sürekliliğini sağlamak için sağlık bakım vericileri arasında iletişimin etkinliği artırılmalıdır.
11. Hataların önlenmesi için hataları izleme, bildirme, inceleme ve gözden geçirmek için destekleyici ortam oluşturulmalı, hata bildirimini artıracak düzenlemeler yapılmalıdır.
12. İlacın hazırlanması ve uygulanması esnasında gerekli ekipman ve destek sağlanmalıdır
13. Tek doz ilaç yönetim sistemi (pyxis) gibi otomatik ilaç dağıtım sistemlerinin dikkate alınması, ancak bu sistemlerde de insan hatalarının olabileceği unutulmamalıdır.
14. Akıllı infüzyon cihazları/smart teknolojinin yararlı olduğu belirtilmekte, bununla birlikte ciddi hataları önlemede yeterli olmadığı da vurgulanmaktadır. Dört kanallı infüzyon pompaları yerine iki kanallı ve basit araçlar tercih edilmelidir.
15. İlaç bilgileri, doz hesaplamaları ve istemler için kompüterize tıbbi kayıtlar kullanılmalı, ilaçlar ile ilgili bilgiler düzenli olarak güncellenmelidir.
16. Barkodlu ilaç uygulama sistemi gibi ilaç hatalarının azaltıcı sistemlerin kullanılması önerilmekle birlikte daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.
17. İlaç kardex, ilaç öykü formları ve ilaç hata bildirim raporlarını içeren ilaç kayıt sistemleri gereksinime göre yeniden düzenlenmeli ve revize edilmelidir.
18. Karışıklığa yol açabilecek okunuşu ve görünüşü benzer ilaçlar aynı ortamda bulundurulmamalıdır.
19. Yüksek risk içeren ilaçlar için protokoller geliştirilmeli, güvenliği sağlanmalı ve potasyum gibi elektrolitler klinik ortam yerine eczanelerde hazırlandıktan sonra kliniklere gönderilmelidir.
20. İlaçların etiketlenme, paketlenme ya da depolanmasında standartlar olmalıdır. İlaçların miyad kontrolleri ve stok durumları kontrol edilmelidir.
21. İlaçların etiketlenmesinde steril alan ve steril olmayan alanlar için prosedürler olmalıdır.
22. İlaçların birim-dozun kullanılmasının daha etkin olduğu, ünite gibi diğer birimlerin bazı ilaçlar dışında kullanılmasının uygun olmayacağı belirtilmektedir.
23. İnfüzyon pompaları kullanılırken bolus dozlar için ilaç uygulamaları standardize edilmelidir (Hughes ve Blegen, 2008; Mahmood 2008; Brady ve ark. 2009; Mahamed 2010, Alcan ve ark 2011).

ilaç hatalarının önlenmesinde çalışma ortamının fiziksel koşulları dikkate alınmalı ve ilaç hatalarını önlemeye yönelik aşağıda belirtilen düzenlemeler yapılmalıdır:

1. İlaçların hazırlandığı ortamlar temiz, düzenli, iyi aydınlatılmış, gürültülü olmayan, dikkatin dağılmayacağı şekilde düzenlenmelidir.
2. Hastanelerde oda sıcaklığı; 19-23 0C, oda nemi %47-70; buzdolabı sıcaklığı 2-8 0C olmalı; buzlanma seviyesi 0,5 cm ve derin dondurucu sıcaklığı -80 0C' de olmalıdır (İnanır ve Serbest, 2009).
3. Soğuk zincir ilaçları uygun şartlarda saklanmalıdır.
4. Fiziksel koşulların uygunluğu için aşağıda belirtilen düzenlemeler sağlanmalıdır:
 - Kartlar ve dosyalar için yeterli depolama alanı
 - Hemşire ünitesinde gürültünün azaltılması
 - İlaç odasının uygun yerleşimi
 - Hemşire istasyonunda yeterli aydınlatma
 - İlaç odası için yeterli alan
 - Hemşire istasyonunun uygun yerleşimi
 - Hemşire istasyonunda ergonomik mobilyalar
 - Dinlenme odalarının sağlanması
 - İlaç odasında yeterli aydınlatması
 - Ortamın uygun ısı ve ventilasyon ve
 - Zeminin uygun olması için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır (Mahmood 2008; Mohamed 2010).

İlacın istem edilmesinden, uygulanmasına kadar süreçte ilaç hatalarının önlenmesine yönelik uygulamalar ise şu şekilde açıklanabilir:

1. Hastanın öyküsü (alerjileri, kullandığı ilaçlar, suplementler, bitkiler vb.) eksiksiz alınmalıdır.
2. Hemşire aynı zamanda hastanın alerji durumunu kayıtlarından ve kol bandından kontrol etmelidir.
3. Hastanın daha önce kullandığı ilaçlar, hastanede kullanacağı ilaçlar ile uyumlandırılmalı ve hastanın yanında ilaç bırakılmamalıdır.
4. Uygun olmayan istemlerden (kötü el yazısı, benzer isimli ilaçlar, sıfır ya da virgölün yanlış kullanılması, metrik ve diğer doz birimlerinde hata yapma ve uygun olmayan kısaltmaları kullanmaktan) kaçınılmalıdır.
5. Sözel ilaç istemlerinin hangi durumlarda verilebileceği ve ne kadar süre içinde kayda geçirileceği protokoller ile netleştirilmelidir.
6. İlacın hazırlanması için uygun ortam ve koşullar sağlanmalı, dikkati dağıtacak bölünmelerin önlenmesi için sessiz zaman kuşağı oluşturulmalıdır.
7. Eczacılar hemşireye ilaç ve tedavi hakkında yeterli bilgi sağlamalı; alternatif ilaç isimleri, zaman ve dozu ko-

nusunda bilgilendirmeli; ilaç güvenliği ilaç uyumsuzluğu konusunda bilgi vermelidir. Bu nedenle özellikle klinik eczacılık önemlidir.

8. Hemşirenin ilacı hazırlamadan ve uygulamadan önce gözlem formuna kaydettiği ilacı öncelikle doktor istemi ile karşılaştırmalı ve doğrulamalıdır.
9. Hemşire ilacı istemden kontrol etme, hemşire gözlem formuna geçirme, hazırlama ve uygulama sürecinde ilaç dozu ve diğer doğru ilkeleri dikkate alarak iki kez kontrol etmeli ve doğrulamalıdır.
10. Kemoterapi ilaçlarda olduğu gibi otokopi ya da fotokopi ile çoğaltılan ilaç protokollerinin okunaklı olduğundan emin olunmalıdır.
11. İlacın tam adı kullanılmalı; jenerik ismi, ticari ismine tercih edilmelidir.
12. İlacın dozu ile ilgili bilgiler (mikrogram, mg, gram vb.) tam olmalı, gereksiz ya da yanlış anlaşılma yol açacak kısaltmalar kullanılmamalıdır. Örneğin ünite birimi U şeklinde kullanılırsa sıfır olarak okunma ihtimali olabileceği dikkate alınmalıdır.
13. İlaç dozu 1 mg/ünite/gram vb. den az ise mutlaka önüne sıfır, sonrası nokta işareti konulmalıdır. Örneğin 0.1 mg doğru yazılış şeklidir. Eğer .1mg kullanılırsa önündeki nokta okunamayabileceğinden hata yapılabileceği dikkate alınmalıdır.
14. İlacın dozu tam sayı olarak belirlenmiş ise arkasına nokta ve sıfır konulmamalıdır. Örneğin 1mg eğer 1.0 mg olarak yazılır ise aradaki nokta okunmadığı durumlarda hasta alması gereken dozdan çok daha fazla miktarda doz ilacı alabileceği bilinmelidir.
15. Eğer ilaçlar küsuratlı çıkıyorsa kendisine en yakın ve uygun doza yuvarlanmalıdır. Örneğin Cisplatin dozu 126.4 mg hesaplandı ise 125 mg yazılması daha uygun olacaktır. Diğer türlü aradaki nokta okunmadığı durumlarda hastaya aşırı doz ilaç verme ihtimali olacaktır.
16. Tüm doktor istem ve diğer kayıtlarda ilaç ile ilgili tam tarih bilgileri; gün, ay ve yıl olarak yazılmalıdır.
17. Hastanın isteminde boy, kilo ve vücut yüzey alanına ilişkin bilgiler olmalı ve güncellenmelidir.
18. Kemoterapi gibi ilaçlarda özellikle vücut yüzey alanlarına dayanan ya da mcg/kg şeklindeki ilaç uygulanmalarında; ilacın günlük dozu iyi bir şekilde açıklanmadıkça ilacın kür dozunun yazılması hatalara yol açabilmekte ve günlük olarak hastaya yanlış doz uygulanmasına ve ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir.
19. İlaç istemi yazılırken ampul formundaki ilaçların mutlaka dozu belirtilmeli ve sadece "...x ampul" şeklinde yazılmamalıdır. Örneğin Carboplatin ve Cisplatin'in 3

farklı ampul formu vardır.

20. Eğer verilen ilaç ile birlikte laboratuvar testlerinin takip edilmesi gerekiyorsa, güncel bilgiler dikkate alınarak düzenlemeler yapılmalıdır.
21. İlaçların uygulama yolları ve intra venöz solüsyonların uygulanma sürelerinin listesi olmalıdır.
22. İki hemşire ile ilacın kontrol edilmesi yararlı görülmektedir. Ancak her zaman hataları önleyemediği de bilinmelidir.
23. İlaç uygulamaları esnasında dikkatin dağılması ve ke-sintileri önleyecek düzenlemelere yönelik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Abrams A.C. Clinical Drug Therapy, Lippincott, 1998
2. Alcan Z, Aksoy A, Civil B, Eren Tekin D, Ekim R, Civil SÖ, Doğar T, Çakar V (2011) Hemşirleik Hizmetleri Işığında Hastane Süreçleri Nobel Tıp Kitabevleri
3. Aslan Ö, Ünal Ç (2005) Cerrahi yoğun bakım ünitesinde parenteral ilaç uygulama hataları Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47: 175-178
4. Bauer DT, Guerlain S (2011) Improving the usability of intravenous medication labels to support safe medication delivery International Journal of Industrial Ergonomics xxx (2011) 1e6
5. Brady AM, Malone AM, Fleming S (200) Literature review of the individual and systems factors that contribute to medication errors in nursing practice Journal of Nursing Management 17, 679–697
6. Callen J, McIntosh J, Li J (2010) Accuracy of medication documentation in hospital discharge summaries: A retrospective analysis of medication transcription errors in manual and electronic discharge summaries. International Journal Of Medical Informatics 79 (2010) 58–64
7. Cowell CL, Ritchie JA (2009) Nurses' Responses to Medication Errors Suggestions for the Development of Organizational Strategies to Improve Reporting. Journal Of Nursing Care Quality (1-11)
8. Durmaz A, Mete S (2007) Hastaların Hastaneye Yatmadan Önce Kullandıkları İlaçlara İlişkin Hemşire Notlarındaki İlaç Kayıt Hatalarının İncelenmesi C.Ü.Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007, 11 (1), 1-7
9. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, Shafaghi B, Namdar R, Ardakani MT (2008) Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: An observational study. Australian Critical Care 21, 110—116
10. FDA-Food and Drug Administration (2010) Medication Errors, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/MedicationErrors/default.htm#Introduction> (Erişim Tarihi: 23.03.2010)
11. Hughesa RG, Blegan MA (2008) Medication Administration Safety. Chapter:37, Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2656/> (Erişim Tarihi: 23.03.2011)
12. ICN- International Council of Nursing (2005) Medication Error. http://www.icn.ch/images/stories/documents/publications/fact_sheets/20a_FSMedication_Errors.pdf (Erişim Tarihi: 23.03.2010).
13. İnanır İ, Serbest Ş (2009) Hasta güvenliği kursu eğitim kitapçığı. 6. Türk Cerrahi ve Ameliyathane Hemşireliği Kongresi
14. Jones JH, Traiber L (2010) When the 5 Rights Go Wrong Medication Errors From the Nursing Perspective. *J Nurs Care Qual* Vol. 25, No. 3, pp. 240–247
15. JCI-Joint Commision (2011) Sentinel Event Data - Root Causes by Event Type http://www.jointcommission.org/Sentinel_Event_Statistics/ (Erişim Tarihi: 16 Mart 2011).
16. Karnon J , McIntosh A, Dean J, Bath P, Hutchinson A, Oakley J, Thomas N, Pratt P, Freeman-Parry L, Karsh BT, Gandhi T, Tappenden P (2007) A prospective hazard and improvement analytic approach to predicting the effectiveness of medication error interventions Safety Science 45, 523–539.
17. Kloth DD (2010) Guide the prevention of chemotherapy medication errors, 2nd edition. http://www.clinicaloncology.com/download/pg1012_mederrors_conc0610_WM.pdf (Erişim tarihi: 27.03.2011)
18. Mahmood A, Chaudhury H, Valente, M (200) Nurses'
24. İlaçların belirlenen saatinden önce ve sonra en fazla 15 dakikalık sapmalar kabul edilebilmektedir. Bununla birlikte ilacın verilemediği, damar yolunun açılması gibi durumlarda hastanın doktoru ile ayarlama yapılmalıdır.
25. İlaç uygulandıktan sonra beklenen etki ve yan etkiler açısından hasta izlenmelidir.
26. Hastaların ilaçlar konusunda eğitimi sağlanmalı ve kendi sorumluluklarını almalarına yönelik farkındalık oluşturulmalıdır(Hughes ve Blegen, 2008; Mahmood 2008; Brady ve ark. 2009; Mahamed 2010, Alcan ve ark 2011).

perception of how physical environment affects medication errors in acute care settings *Applied Nursing Research* xx (2009) xxx–xxx

19. Mayo MA, Duncan D (2004) Nurse perceptions of medication errors: what we need to know for patient safety. *Journal of Nursing Care Quality* 19, 202–217.
20. Mechcatie E (2007) medication error rates are highest in perioperative areas of hospital. *Elsevier Global Medical News*
21. Mohamed N, Gabr H (2010) Quality improvement techniques to control Medication errors in surgical intensive care Units at emergency hospital. *Journal of Medicine and Biomédical Sciences*, ISSN: 2078-0273
22. Weant KA, Humphries RL, Hite K, Armitstead JA (2010) Effect of emergency medicine pharmacists on medication-error reporting in an emergency department. *Am J Health-Syst Pharm* 6(1). 2010
23. Wright K (2010) Do calculation errors by nurses cause medication errors in clinical practice? A literature review *Nurse Education Today* 30, 85–97.
24. WHO (2009) The International Classification for Patient Safety http://www.who.int/patientsafety/implementation/taxonomy/icps_general_description.pdf

Lenfoma Sınıflamasındaki Yenilikler

Prof. Dr. Ayşegül Üner

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

İnternasyonal Lenfoma Çalışma Grubu'nun çalışmalarına dayalı olarak geliştirilen 3. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Lenfoma Sınıflaması 2001 yılında yayınlanmıştır. Bu sınıflamadan sonra lenfoma patogenezinde ve alt tiplerinde yeni ortaya atılan kavramları içerecek şekilde 4. DSÖ Lenfoma Sınıflaması 2008 yılında yayınlanmıştır. Bu sınıflamada da daha önceki sınıflamanın dayandığı temel prensipler korunmuştur. Yani hematopoetik ve lenfoid sistem tümörleri klinik, morfolojik, immünofenotipik ve genetik özelliklerine göre klinikopatolojik antiteler olarak tanımlanmıştır. DSÖ 2008 sınıflamasında bu temel prensipler kullanılarak sadece lenfoid neoplaziler değil aynı zamanda myeloid ve histiositik neoplaziler de sınıflandırılmıştır.

Lenfoid neoplazilerin sınıflamasında 2008 DSÖ Sınıflamasında temel olarak şu yenilikler yapılmıştır:

- Provizyonel ara kategoriler belirlenmiştir
 - Burkitt lenfoma ile Diffüz Büyük B hücreli lenfoma arasında kalan, daha ileri sınıflandırılmayan B hücreli lenfomalar
 - Hodgkin Lenfoma ile Diffüz Büyük B hücreli lenfoma arasında kalan, daha ileri sınıflandırılmayan B hücreli lenfomalar
- Özel anatomik bölgelerin tutulumuna göre yeni antiteler tanımlanmıştır
 - SSS'nin DBBHL
 - Primer kutanöz DBBHL, bacak-tipi
- Yaşa göre yeni klinik antiteler tanımlanmıştır
 - Yaşlıların EBV + Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması
 - Pediatrik nodal marjinal zon lenfoma

- Pediatrik folliküler lenfoma
- Çocukluk çağıının EBV+ T-hücreli lenfoproliferatif hastalıkları
 - Çocukluk çağıının sistemik EBV+ T hücreli lenfoproliferatif hastalığı
 - Hydroa vacciniforme benzeri T hücreli lenfoma
- Bazı klinik özelliklere göre yeni klinik antiteler tanımlanmıştır
 - Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL
 - Piyotoraks ilişkili DBBHL
- Küçük klonal lenfoid popülasyonlar/ lenfoma prekürsörleri konusunda farkındalık artmıştır.
 - Monoklonal B lenfositoz
 - Folliküler lenfoma in situ
 - 'Mantle' hücreli lenfoma in situ

Bunların yanı sıra Folliküler lenfoma ve DBBHL gibi kategorilerde tanımlar klinisyene yardım edecek hale getirilmiştir. Yeni sınıflama yayınlandığı tarihten bu yana yaklaşık olarak 2 yıldır kullanılmaktadır. Yeni antitelerin tanımlanması bunlar hakkında daha fazla bilgi toplanmasına ve yeni tedavilerin geliştirilmesine aracı olacaktır.

KAYNAK

HO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Ed: S. Swerlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S. Pileri, H. Stein, J. Thiele, J. W. Vardiman, IARC, 4th Edition, 2008

Pankreas Kanserinde Radyoterapi

Prof. Dr. Deniz Yalman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Son yıllarda onkolojideki ilerlemelere rağmen pankreas kanserlerinin prognozunda belirgin bir iyileşme kaydedilmemiştir. Pankreas kanserinde küratif tedavi cerrahi olmakla birlikte olguların ancak %10-20'si cerrahiye adaydır. Cerrahi sonrası uzak metastazların %23-%92, lokal nükslerin %33-%86 gibi yüksek oranlarda görülmesi adjuvan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) uygulamalarını desteklemektedir^{1,2}.

Adjuvan Radyoterapi/Kemoradyoterapi

Pankreas kanserlerinde postoperatif kemoradyoterapinin (KRT) sağkalım avantajı sağladığını gösteren ilk prospektif randomize çalışma "Gastrointestinal Tumor Study Group"un (GITSG) çalışmasıdır^{3,4}. EORTC'nin benzer çalışmasında ise sağkalım avantajı gösterilememiştir⁵. Ancak EORTC çalışmasında farklı olarak idame KT'nin uygulanmaması, periampuller adenokarsinomların, kötü prognoza sahip pankreas başı adenokarsinomlarının ve cerrahi sınır pozitif olguların (%25) dahil edilmesi, olguların %47'sinde lenf bezi tutulumu olması gibi olumsuz faktörler bulunmaktadır. "European Study Group for Pancreatic Cancer" (ESPAC)-1 çalışmasında yalnız cerrahi, cerrahi+KT, cerrahi+KRT, cerrahi+KRT+idame KT araştırılmış, 289 olguda medyan sağkalım kollara göre sırasıyla 16,9 ay, 19,9 ay, 13,9 ay ve 21,6 ay bulunmuştur⁶. Tüm grupta lokal nüks oranı %63'tür. Aynı çalışma içinde olgular KT alanlar ve almayanlar (hiç adjuvan tedavi uygulanmayanlar ve KRT sonrası idame KT uygulanmayanlar bu grupta değerlendirilmiştir) olarak iki gruba ayrıldığında KT alanlarda anlamlı sağkalım avantajı elde edilmiştir (5 yıllık sağkalım %21'e karşı %8; p=0,009). Olgular RT uygulananlar ve uygulanmayanlar olarak ayrıldığında ise RT uygulananlarda sağkalım daha düşük bulunmuş (5 yıllık sağkalım %10'a karşı %20; p=0,05) ve araştırmacılar KRT'nin sağkalımı olumsuz etkilediği sonucuna varmışlardır. Ancak ESPAC-1 çalışması RT planlarının merkezi denetimden geçmemesi, randomizasyonun hasta ve doktor seçimine bırakılmış olması yönünden eleştirilmektedir. Ayrıca her üç çalışmada RT split kür ve düşük doz (40

Gy) olarak uygulanmıştır. Split kür uygulamaları tümör hücrelerinin hızlı repopulasyonuna neden olarak tümör kontrolünü azalttığından rutinde uygulanmamaktadır. Günümüz koşullarına daha uygun olan "Radiation Therapy Oncology Group"un (RTOG) 97-04 çalışmasında RT'yle (50,4 Gy) eşzamanlı 5-FU uygulanmış, olgular KRT öncesi ve sonrası 5-FU (230 olgu) ve gemesitabin (221 olgu) kollarına randomize edilmişlerdir^{7,8}. Çalışmanın güncel sonuçlarında gemesitabin kolunda medyan sağkalım 20,5 ay, 3 yıllık sağkalım oranı %31, 5-FU kolunda medyan sağkalım 16,9 ay, 3 yıllık sağkalım oranı %22'dir (p=0,09). Pankreas kanserlerinde adjuvan tedavi ile ilgili randomize çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Her ne kadar randomize çalışmaların sonuçları çelişkiliyse de Mayo Klinik ve Johns Hopkins Hastanesinin randomize olmayan büyük retrospektif serilerinde ve SEER veri tabanının iki ayrı analizinde adjuvan KRT'nin genel sağkalım avantajı sağladığı, Stocken'in meta-analizinde KRT'nin özellikle cerrahi sınır pozitifliği olan olgularda yalnız KT'den daha etkin olduğu belirtilmiştir⁹⁻¹⁴.

Lokal İleri Pankreas Kanserinde Radyoterapi/ Kemoradyoterapi

Rezeke edilemeyen lokal ileri pankreas kanserinde tek başına RT'nin rolü tartışmalıdır. RT lokal hastalığın progresyonunu yavaşlatır, ağrı, biliyer obstrüksiyon, kanama, barsak obstrüksiyonu gibi durumlarda palyasyon sağlar. Ancak bu olgularda uzak metastaz riski çok yüksek olup küratif tedavi olanağı yoktur.

GITSG'un randomize çalışmasında RT'ye 5-FU eklenmesinin genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir¹⁵. Yalnız KT ile KRT'yi karşılaştıran dört randomize çalışmanın ikisinde KT'ye RT eklenmesinin sağkalımı uzattığı belirlenmiştir¹⁶⁻¹⁹ (Tablo 2).

Tablo 1. Pankreas kanserinde randomize adjuvan KRT çalışmaları

Çalışma	Tedavi	Olgu sayısı	Medyan sağkalım (ay)	Genel sağkalım	Lokal nüks	Uzak metastaz
GITSG ³ (1985)	(I) 40 Gy split kür RT (her 20 Gy'de 2 hafta ara) ve KT (RT sırasında bolus 5-FU, RT'den 1 ay sonra 2 yıl süreyle haftalık 5-FU)	21	20	%14 (5 yıl)	%47	%40 (karaciğer)
	(II) İzlem	22	11 (p<0,04)	%4 (5 yıl) (p<0,05)	%33	%52 (karaciğer)
EORTC ⁵ (1999)	(I) 40 Gy split kür RT (her 20 Gy'de 2 hafta ara) ve KT (RT sırasında bolus 5-FU)	104	24,5(tüm grup) 17,1 (pankreas başı)	%28 (5 yıl tüm grup) %20 (5 yıl pankreas başı)	%36 (%14 yalnız lokal nüks)	%49 (%31 yalnız uzak metastaz)
	(II) İzlem	103	19 (tüm grup) 12,6 (pankreas başı)	%22 (5 yıl tüm grup) %10 (5 yıl pankreas başı)	%36 (%15 yalnız lokal nüks)	%49 (%28 yalnız uzak metastaz)
ESPAC-1 ⁶ (2004)	(I) 40 Gy split kür RT (her 20 Gy'de 2 hafta ara) ve KT (RT sırasında bolus 5-FU)	73	13,9	%7 (5 yıl)	Tüm grupta %62 (%35 yalnız lokal nüks)	Tüm grupta %61 (%34 yalnız lokal nüks)
	(II) 40 Gy split kür RT (her 20 Gy'de 2 hafta ara) ve KT (RT sırasında bolus 5-FU ardından 6 ay 5-FU)	75	21,6	%29 (5 yıl)		
	(III) KT (6 ay 5-FU)	72	19,9	%13 (5 yıl)		
	(IV) İzlem	69	16,9	%11 (5 yıl)		
RTOG 97-04 ^{7,8} (2008)	(I) KT (5-FU), ardından RT (50,4 Gy) ve KT (RT sırasında 5-FU), ardından 3 kür KT (5-FU)	270	16,9	%22 (3 yıl)	%28	>%70
	(II) KT (Gemsitabin), ardından RT (50,4 Gy) ve KT (RT sırasında 5-FU), ardından 3 kür KT (Gemsitabin)	268	20,5	%31 (3 yıl)	%23	>%70

Tablo 2. Lokal ileri pankreas kanserinde randomize RT çalışmaları

Çalışma	Tedavi	Olgu sayısı	Medyan sağkalım (ay)	Genel sağkalım
GITSG ¹⁵ (1981)	(I) 40 Gy split kür RT (her 20 Gy'de 2 hafta ara) ve KT (RT sırasında bolus 5-FU, RT'den sonra 2 yıl süreyle 4 haftada bir 5-FU)	83	10	%40 (1 yıl)
	(II) 60 Gy split kür RT (her 20 Gy'de 2 hafta ara) ve KT (RT sırasında bolus 5-FU, RT'den sonra 2 yıl süreyle 4 haftada bir 5-FU)	86	10	%40 (1 yıl)
	(III) 60 Gy split kür RT (her 20 Gy'de 2 hafta ara)	25	6 (p<0,05)	%10 (p<0,05)
ECOG ¹⁶ (1985)	(I) 40 Gy split kür RT (her 20 Gy'de 2 hafta ara) ve KT (RT sırasında bolus 5-FU, RT'den sonra 2 yıl süreyle haftalık 5-FU)	34	8,3	%28 (1 yıl)
	(II) KT (haftalık 5-FU)	37	8	%28 (1 yıl)
GITSG ¹⁷ (1988)	(I) 40 Gy split kür RT (her 20 Gy'de 2 hafta ara) ve KT (RT sırasında bolus 5-FU, 64. günden itibaren 2 yıl süreyle SMF:Streptozosin, Mitomisin,5-FU)	24	8	%19 (2 yıl)
	(II) KT (2 yıl süreyle veya progresyona kadar SMF)	24	10 (p<0,05)	%41 (2 yıl)
FFCD/SFRO ¹⁸ (2008)	(I) 60 Gy RT ve KT (RT sırasında 5-FU/ cisplatin, sonrasında gemesitabin)	59	8,4	%32 (1 yıl)
	(II) KT (Gemesitabin)	60	14,3 (p<0,05)	%53 (1 yıl)
ECOG 4201 ¹⁹ (2008)	(I) 50.4 Gy RT ve KT (RT sırasında haftalık gemesitabin, RT'den sonra 5 kür gemesitabin)	74 toplam	11	-
	(II) KT (Gemesitabin 7 kür)		9,2 (p=0,034)	-

Bu çalışmalarda hasta sayısının az, uygulanan tedavilerin heterojen olması, bir kısmında 5-FU'den daha iyi yanıt oranları sağladığı gösterilen gemesitabinin kullanılmaması, RT'nin split kür olarak uygulanması, SMF rejiminin daha toksik olması sonuçların modern pratiğe uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Sultana ve ark.larının meta-analizleri de içeren sistematik derlemesinde lokal ileri pankreas kanserlerinde KRT ile sağkalım süre ve oranlarının yalnız RT ile karşılaştırıldığında uzadığı, ölüm riskinde %31 azalma olduğu belirtilmiştir²⁰.

"Groupe Coöperateur Multidisciplinaire en Oncologie" (GERCOR) 497 olguda gemesitabin bazlı farklı KT kombinasyonlarının denendiği randomize faz II ve III çalışmalarını tamamlamış, bu olgular arasından lokal ileri hastalıklı 181 olguyu tekrar değerlendirmiştir. Olguların %29,3'ünde indüksiyon KT'si sırasında progresyon tespit edilmiş, progresyon

görülmeyen 128 olgunun 72'sine KRT, 56'sına yalnız KT uygulanmıştır. KRT uygulananlarda medyan progresyonsuz (10,8 aya karşı 7,4 ay; p=0,005) ve genel sağkalım (15 aya karşı 11,7 ay; p=0,0009) daha uzundur²¹.

Preoperatif Radyoterapi/Kemoradyoterapi

Preoperatif RT'nin cerrahi öncesi doku oksijenlenmesinin daha iyi olması nedeniyle RT'nin daha etkili olması, cerrahi sırasında muhtemel tümör ekiminin önlenmesi, hastanın tedaviyi daha iyi tolere edebilmesi, başlangıçta rezeke edilemeyecek tümörü küçültüp rezeke edilebilir hale getirmesi gibi avantajları vardır. Neoadjuvan KRT çalışmalarında sınırdaki rezeke edilebilir olguların %40-70'inin rezeke edilebilir duruma geldiği bildirilmektedir²²⁻²⁵. Dezavantajları ise evreleme laparotomisi yapılmadığından belki de başlangıçta metastazı olan hastaya gereksiz yere RT uygulanması, preoperatif te-

davi sırasında ortaya çıkabilecek lokal progresyonun cerrahi şansını ortadan kaldırması, RT'ye bağlı toksisitelerin hastanın cerrahiye tolere etmesini güçleştirmesi, yara komplikasyonları gelişme riskinin artmasıdır.

Preoperatif tedavinin etkinliğini araştıran yayınlanmış prospektif randomize çalışma bulunmadığından bu konudaki bilgiler retrospektif veya faz II çalışmalardan gelmektedir. Evans ve ark.ları faz II çalışmalarında 86 olguya preoperatif KRT uygulamışlar, olguların %12'si hastalık progresyonu veya performanslarının kötüleşmesi, %10'u uzak metastaz nedeniyle opere edilememiştir²⁶. Opere olanlarda medyan sağkalım 34 ay, 5 yıllık sağkalım oranı %36, opere olmayanlarda aynı değerler sırasıyla 7 ay ve %0'dır. Hoffman ve ark.larının benzer çalışmasında preoperatif KRT uygulanan 53 olgunun %23'üne operasyon uygulanamamıştır²². Medyan sağkalım tüm grupta 9,7 ay, opere edilenlerde 15,7 aydır.

M. D. Anderson Kanseri Merkezi'nin retrospektif analizinde preoperatif ve postoperatif KRT sonuçları karşılaştırıldığında toksisite ve sağkalım farkı bulunmamıştır²⁷. Gillen'in 4394 olgu içeren meta-analizinde (%94 kemoradyoterapi ve %6 kemoterapi) başlangıçta rezeke edilemeyen tümörü olup da neoadjuvan tedavi sonrası rezeksiyon uygulananlarla başlangıçta rezeke edilebilir tümörü olanlardaki medyan sağkalım süreleri benzer bulunmuştur (sırasıyla 20,5 ay ve 23,3 ay)²⁸. Pankreas kanserlerinde neoadjuvan tedaviyle ilgili ilk çok merkezli randomize faz II çalışma hasta alımına devam etmektedir²⁹.

Intraoperatif Radyoterapi (İORT)

İORT hem rezeke edilemeyen tümörlerde lokal kontrolü sağlamak, hem de rezeksiyon sonrası nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanmaktadır. RT dozunu arttırmak amacıyla eksternal RT'ye eklendiğinde lokal kontrolde artış sağlanmakla birlikte sonuçlar sağkalıma yansımamıştır^{30,31}. Willet ve ark.larının KRT'ye İORT ekledikleri, 150 olgu içeren çalışmasında medyan sağkalım 13 ay, 5 yıllık sağkalım oranı %4'tür³⁰. İORT rezeke edilemeyen tümörlü olgularda abdominal ağrıda hızlı ve süregelen palyasyon sağlamaktadır. Ruano-Ravina'nın 14 çalışmayı değerlendirdiği sistematik derlemesinde İORT ile lokalize hastalıkta sağkalımda 1-2 aylık artış gözlenirken, lokal ileri veya metastatik hastalıkta etkisi gösterilememiştir³².

Radyoterapi Teknikleri

Pankreas komşuluğunda yer alan karaciğer, böbrekler, mide, medulla spinalis, ince barsaklar ve duodenum gibi normal dokular yüksek RT dozlarının güvenle verilmesini en-

gellemektedir. Özellikle duodenum hem pankreasla çok yakın komşuluğundan hem de toleransının düşük olmasından dolayı daha yüksek risk altındadır. Cerrahi sırasında yerleştirilecek klipler RT sahasının belirlenmesinde yol göstericidir. Üç boyutlu konformal RT uygulamalarıyla primer tümör, tümör yatağı, bölgesel lenfatikler ve kritik komşu dokular rahatlıkla belirlenir. Üst abdomende yerleşen kritik organların tolerans dozları kısıtlı olduğundan genelde opere olgularda 45-54 Gy (1.8 Gy/fraksiyon) uygulanır. Ancak rezeke edilemeyen tümörlerde bu dozlar yeterli olmayacağından 60 Gy'e çıkılması gerekir. Dozu yükseltmek amacıyla brakiterapi, İORT yanı sıra stereotaktik vücut radyoterapisi (SVRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) teknikleri de denenmektedir. SVRT'nin en çok korkulan komplikasyonu ince barsak ülserasyonu, perforasyon veya obstrüksiyondur. Stanford Grubunun çalışmasında daha küçük sahalardan tek doz 25 Gy SVRT (Cyberknife) ile lokal kontrol oranı %81, derece 2 ve 3-4 geç gastrointestinal komplikasyon oranları sırasıyla %31,3 ve %12,6'dır³³. Yine aynı grubun 45 Gy YART'ye SVRT ile ek doz uyguladıkları çalışmalarında lokal kontrol oranı %94 olmakla birlikte uzak metastazların yüksek oranda görülmesine bağlı olarak genel sağkalımda iyileşme olmamıştır³⁴. Dozimetrik çalışmalarda YART ile karaciğer, böbrek, mide, ince barsaklar gibi kritik organların daha düşük doz aldığı gösterilmekle birlikte klinik uygulamada bunların azalmış toksisiteyle sonuçlanıp sonuçlanmayacağı kesin değildir. Bu tekniklerin klinik çalışmalar dışında rutin uygulanması önerilmemektedir.

Pankreas kanserinin RT'sinde tartışılan diğer konu da RT sahalarıdır. Geleneksel RT sahası 2-3 cm'lik sınırla pankreas ve mikrometastatik hastalık için riskli olan bölgesel lenf bezlerini içerir. Ancak RT sahasının geniş olması toksisiteye yol açacağından eşzamanlı KT'nin tam doz uygulanmasını engeller. Sahanın emniyet sınırları daha küçük tutulup sadece esas tümör volümü ışınladığında etkin KT'nin tam doz uygulanmasının mümkün olduğu, mikrometastatik hastalığın kontrol altına alınmasının gecikmediği ve bölgesel nükslerde artış olmadığı belirtilmektedir³⁵⁻³⁷. Bu bulgular umut verici olmakla birlikte standart uygulama değildir.

RT konusundaki tartışmalar devam etmekle birlikte yeni çalışmalarda RT'nin rolünün devam ettiği görülmektedir, ancak en uygun RT dozunun, sahasının ve tekniğinin belirlenmesi için modern RT tekniklerinin kullanıldığı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mu DQ, Peng SY, Wang GF. Risk factors influencing recurrence following resection of pancreatic head cancer. *World J Gastroenterol*. 2004;10:906-9.
2. Hazard L. The role of radiation therapy in pancreas cancer. *Gastrointestinal Cancer Research*. 2009;3:20-8.
3. Kalser M, Ellengerg S. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Arch Surg*. 1985;120:899-903.
4. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer*. 1987;59:2006-10.
5. Klinkenbijn J, Jeekel J, Sahmoud T, ve ark.ları. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg*. 1999;230:776-82.
6. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, ve ark.ları. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-10.
7. Regine W, Winter KA, Abrams RA, ve ark.ları. A phase III Intergroup trial (RTOG 97-04) of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:S23-S24.
8. Regine W, Winter KA, Abrams RA, ve ark.ları. Fluorouracil vs Gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1019-26.
9. Miller RC, Iott MJ, Corsini MM. Review of adjuvant radiochemotherapy for resected pancreatic cancer and results from Mayo Clinic for the 5th JUCTS Symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;(75):364-8.
10. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, ve ark.ları. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg*. 1997;225:621-33.
11. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg*. 2003;237:74-85.
12. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: The Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2010;17:981-90
13. Hazard L, Tward JD, Szabo A, ve ark.ları. Radiation therapy is associated with improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma: Results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry data. *Cancer*. 2007;110:2191-201.
14. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, ve ark.ları. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005;92:1372-81.
15. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, ve ark.ları. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer*. 1981;48:1705-10.
16. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, ve ark.ları. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1985;3:373-8.
17. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80:751-5.
18. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, ve ark.ları. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*. 2008;19:1592-9.
19. Loehrer P, Powell ME, Cardenes HR, ve ark.ları. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer. E4201. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (May 20 Suppl): (abstract 4506).
20. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, ve ark.ları. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer*. 2007;96:1183-90.
21. Huguet F, André T, Hammel P, ve ark.ları. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007;25:326-31.
22. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, ve ark.ları. Phase II trial

- of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998;16:317-23.
23. Jessup JM, Steele G Jr, Mayer RJ, ve ark.ları. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 1993 ;128:559-64.
 24. Wilkowski R, Thoma M, Schauer R, ve ark.ları. Effect of chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin on locoregional control in. Evaluation of preoperative therapy for pancreatic cancer using a prognostic nomogram. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1485-92.
 25. Aristu J, Cañón R,, Pardo F, ve ark.ları. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:30-6.
 26. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, ve ark.ları. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008;26:3496-502.
 27. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, ve ark.ları. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol*. 1997;15:928-37.
 28. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Buschenfelde C, ve ark.ları. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS medicine* 2010;7(4):e1000267.
 29. Brunner TB, Grabenbauer GG, Meyer T, ve ark.ları. Primary resection versus neoadjuvant chemoradiation followed by resection for locally resectable or potentially resectable pancreatic carcinoma without distant metastasis. A multi-centre prospectively randomised phase II-study of the Interdisciplinary Working Group Gastrointestinal Tumours (AIO, ARO, and CAO). *BMC Cancer* 2007;7:41.
 30. Willett CG, Del Castillo CF, Shih HA, ve ark.ları. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IO-ERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2005;241:295-9.
 31. Tepper JE, Noyes D, Krall JM, ve ark.ları. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 ;21:1145-9.
 32. Ruano-Ravina A, Ortega RA, Guedea F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2008;87:318-25.
 33. Koong AC, Le QT, Ho A, ve ark.ları. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1017-21.
 34. Koong AC, Christofferson E, Le QT, ve ark.ları. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:320-3.
 35. McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I, ve ark.ları. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:4202-8.
 36. Yamazaki H, Nishiyama K, Koizumi M, ve ark.ları. Concurrent chemoradiotherapy for advanced pancreatic cancer: 1,000 mg/m² gemcitabine can be administered using limited-field radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2007 ;183:301-6.
 37. Kawakami H, Uno T, Isobe K, ve ark.ları. Toxicities and effects of involved-field irradiation with concurrent cisplatin for unresectable carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:1357-62.

Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi

Dr. Kadri Altundağ

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

MEME KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ

Adjuvan tedavinin amacı cerrahi sonrasında geride kalan mikrometastatik tümör hücrelerini yok etmek ve bu şekilde hastalığın tekrarlama riskini ve meme kanserine bağlı ölüm riskini azaltmaktır. Çünkü hem lokal nüksler hem uzak metastaz gelişimi artmış mortalite ile ilişkilidir. Adjuvan kemoterapi uygulamasıyla hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda önemli iyileşme sağlanmıştır.

Meme kanserinde adjuvan tedavi 3 başlık altında incelenebilir

- 1- Adjuvan kemoterapi
- 2- Adjuvan endokrin tedavi
- 3- Adjuvan trastuzumab

1. ADJUVAN KEMOTERAPİ

Günümüzde adjuvan kemoterapi meme kanserinin tedavisinde birçok hastada tedavinin vazgeçilmez bir parçası olmuş ve belirgin sağkalım avantajı sağlamıştır. Meme kanserinin adjuvan tedavisinde sık kullanılan rejimler Tablo 1'de gösterilmiştir. En son 2005 yılında EBCTCG meta analizinde elde edilen veriler birkaç madde halinde özetlenebilir:

- 1- Meme kanserinde adjuvan kemoterapi rekürrens ve ölüm riskini önemli ölçüde azaltmaktadır.
- 2- Kombinasyon tedavileri tek ajan tedavilerden daha etkilidir.
- 3- Antrasiklin içeren rejimler, antrasiklin içermeyen birinci jenerasyon klasik rejimlerden (CMF gibi) daha üstündür.
- 4- Adjuvan tedavinin 6 ay süreyle uygulanması yeterlidir, daha uzun süre verilmesi ek fayda sağlamaz.
- 5- Tedaviye taksan eklenmesi lenf nodu tutulumu ve hormon reseptör ekspresyonundan bağımsız olarak tüm hasta gruplarında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı iyileştirir.

Meme kanserinde nüks ve ölüm riskini belirleyen en önemli prognostik faktörler hastanın yaşı, komorbid has-

talıkları, tümör boyutu, histolojik grad, aksiller lenf nodu metastazı ve HER2 pozitifliğidir. Bu parametreler kullanılarak risk algoritmaları oluşturulmuştur ve hastalık nüksü ve ölüm riskleri bilgisayar programlarıyla hesaplanabilmektedir (www.adjuvantonline.com). Bu programlar hekimlerin risk oranını değerlendirmelerine yardımcı olmaktadır ve tedaviye karar vermede yardımcı olur. Tedaviye yanıtın predikte edilmesinde kullanılan diğer bir araç Oncotype-dx Assay'dir. Oncotype-dx, parafin dokularda polimerase chain reaction (PCR) yoluyla meme kanseri ile ilişkili 16 geni ve 5 tane de kontrol genini değerlendirerek, erken evre premenopzal lenf nodu negatif hormon reseptörü (HR) pozitif hastalarda rekürrens riskini belirler ve hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayırır. Yüksek riskli hastalar adjuvant kemoterapiden fayda görürken düşük ve orta risklilerin anlamlı fayda görmedikleri retrospektif olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde risk değerlendirmesinde kullanılan diğer bir araç da Mammprint 70 gen assaydir. Halen Oncotype-dx ve Mammprint'e göre risk belirlemesi yapılan ve buna göre kemoterapi uygulanan prospektif çalışmalar devam etmektedir. Son NCCN tedavi kılavuzunda primer tümörü 1 cm'den daha büyük olan ya da aksiller lenf nodu pozitif olan hastalarda adjuvan kemoterapi uygulaması önerilmektedir. Primer tümörü 0.5 cm'nin altında ve aksiller lenf nodu negatif olan vakalarda ise kemoterapinin faydası sınırlıdır ve adjuvant kemoterapi rutin olarak önerilmez. Primer tümör boyutu 0.5-1 cm arasında olup aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda hormon reseptörü ve HER2 ekspresyonu, histolojik grad, lenfovasküler invazyon gibi risk faktörlerinin varlığına göre hasta bazında karar verilir. Antrasiklinler halen adjuvant kemoterapinin belkemiğini oluşturmaktadır. Ancak tüm hastalar antrasiklinlerden benzer oranda fayda görmediği için ve antrasiklinlerin kalp yetmezliği ve sekonder lösemi gibi ciddi yan etkileri göz önüne alınarak, antrasiklin tedavisine yanıtı predikte edebilecek faktörler araştırılmaktadır. Taksanlar da birçok hastada standart tedavinin parçası haline gelmiştir. Ayrıca antrasiklin içermeyen yeni jenerasyon kemoterapi

rejimleri ile de başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Erken evre meme kanserli hastalarda doksorubisin-siklofosfamid (AC) rejimi ile dosetaksel-siklofosfamid (DC) rejiminin karşılaştırıldığı faz III randomize bir çalışmada DC rejimi AC rejimine göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından daha üstün bulunmuştur. HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda yapılan BCIRG 006 faz III randomize çalışmasında dosetaksel-siklofosfamid-trastuzumab kombinasyonunun (TCH) kontrol kolu olan AC dosetaksel kolundan daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Tablo 1. Meme kanserinde sık kullanılan adjuvan tedavi seçenekleri

TAC	Dosetaksel, doksorubisin, siklofosfamid
AC→P	Doksorubisin, siklofosfamid → paklitaksel
AC→ HAFTALIK P	Doksorubisin, siklofosfamid → haftalık paklitaksel
TC	Dosetaksel, siklofosfamid
AC	Doksorubisin, siklofosfamid
CAF/FAC	Siklofosfamid, doksorubisin, 5-florurasil
FEC	Siklofosfamid, epirubisin, 5-florurasil
FECàT	Siklofosfamid, epirubisin, 5-florurasil à dosetaksel
CMF	Siklofosfamid, metotreksat, 5-florurasil

2. ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

A- Tamoksifen

Tamoksifen meme kanserinin adjuvan endokrin tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır. 2005 yılında EBCTCG tarafından yapılan meta analizde 5 yıl tamoksifen tedavisinin yıllık rekürrens hızını %41, ölüm hızını %34 azalttığı gösterilmiştir. Hormon reseptörü negatif meme kanserlerinde tamoksifenin etkisi yoktur ve kullanılmaz. Optimum tedavi süresi 5 yıldır. 1-2 yıl tamoksifen uygulamasını etkinliği 5 yıl uygulamasına göre daha düşüktür. 5 yıldan fazla süre uygulamanın ise yararı gösterilmemiştir. Yakın zamanda 5 yıldan daha uzun süre tamoksifen kullanımının rekürrens riskini daha da azalttığını gösteren 2 çalışma (ATLAS ve aTTom çalışmaları)

özet formunda sunulduysa da takip süresi henüz yeterli değildir ve muhtemelen inme ve endometrium kanseri riskinde artışı da beraberinde getirmektedir. Halen standart tedavi hormon reseptör ekspresyonu pozitif hastalarda 5 yıl süreyle 2x10 mg /gün uygulanması şeklindedir.

B- Aromataz inhibitörleri

Menopozdaki hastalarda dolaşımdaki östrojen, yağ doku, karaciğer, kas dokusu ve tümör dokusunun içinde androjenlerin östrojene aromatisasyonu sonucu oluşur. Bu dokularda bulunan aromataz enzimi, bir sitokrom p-450 enzimi olup östrojen sentezinin son basamağıdır. Steroid molekülünde bir aromatik halka oluşturularak androjenleri östrojene dönüştürür. Şu anda kullandığımız aromataz inhibitörleri (AI) olan letrozol, anastrozol ve eksemestan 3. kusak AI olarak adlandırılır. Bu gruptaki ilaçların potensi çok daha yüksek, yarı ömürleri daha uzundur ve intratümöral aromatazı da inhibe ettikleri düşünülmektedir. Her üç ilaç da oral yoldan günde bir kez alınır. Önerilen günlük tedavi dozları letrozol için 2.5 mg/gün, anastrozol 1 mg/gün, eksemestan 25 mg/gündür.

Aromataz inhibitörlerinin postmenopozal hastalarda adjuvan tedavide kullanımı ile ilgili ilk verilere ATAC çalışmasından gelmiştir. 9366 hastanın dahil edildiği bu çalışmada lokal tedavisi ve sistemik kemoterapisi tamamlanmış hastalar 5 yıl süreyle anastrozol, tamoksifen ya da kombine tedavi olmak üzere 3 farklı kola randomize edilmiştir. Kombine tedavi kolu 33 aylık takip sonrası kontrol kolu ile benzer olduğu için kapatılmıştır. 68 aylık takip sonunda anastrozol tamoksifene göre hastalıksız sağkalımda %13'lük bir artış ve rekürrens riskinde %21 azalma olduğu gösterilmiştir. Anastrozol ayrıca kontralateral meme kanseri riskinde de %42 azalma sağlamıştır. Genel sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmayla anastrozol menopozdaki meme kanserli hastaların adjuvan tedavisinde FDA onayı almıştır.

Bir diğer adjuvan aromataz inhibitörü çalışması olan BIG 1-98'de, tamoksifen ile letrozolun adjuvan tedavide kullanımı karşılaştırılmıştır. 25.8 aylık ortanca takip süresi sonunda letrozol tamoksifene göre rekürrens riskinde %19 azalma sağlamıştır. Bu çalışmada da henüz genel sağkalım avantajı gösterilememiştir.

Uzun süre kullanıldığında tamoksifen direnci gelişimi ve kümülatif toksisitesi nedeniyle tamoksifenden AI tedavisine geçilmesi araştırılmıştır. Bu konuda eksemestan ile yapılmış IES çalışmasında ve anastrozol ile yapılmış ARNO ve ABCSG8 çalışmalarında 2-3 yıl tamoksifen tedavisinden sonra AI'ne

geçilmesinin hastaliksız sağkalım üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak HR (+) hastalarda tedavinin 2.-3. yılında tamoksifenden AI'ne geçmek tavsiye edilmektedir. Ancak tedaviye AI ile mi başlanmalı yoksa 2-3 yıl tamoksifen kullanıldıktan sonra mı AI'ne geçilmeli sorusu halen tartışmalıdır ve bunun cevabını arayan çalışmalar halen devam etmektedir.

HR(+) meme kanserli hastalarda rekürrenslerin yarısı, ölümlerin ise yarıdan fazlası 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi tamamlandıktan sonra olmaktadır. Tamoksifene 5 yıldan daha uzun süre devam edilmesinin yararı olmadığı, hatta yan etkiler nedeniyle olumsuz etkisi olduğu NSABP B14 çalışmasında gösterilmiştir. Bu nedenle 5 yıl tamoksifen aldıktan sonra tedaviye bir süre daha AI ile devam edilmesinin etkinliği araştırılmıştır. MA17 çalışmasında 5 yıl tamoksifen almış hastalarda letrozol ile uzamış adjuvan tedavi verilmesi rekürrens, kontralateral meme kanseri ve uzak metastaz riskini belirgin ölçüde azaltmıştır. Üstelik lenf nodu tutulumu olan alt grupta genel sağkalım avantajı da gösterilmiştir. Benzer şekilde ABCSG 6a çalışmasında anastrozol ile ve NSABP B-33 çalışmasında eksemestan ile uzamış adjuvan tedavinin avantajı gösterilmiştir. Son NCCN kılavuzunda bir kontraendikasyonu olmayan ve tedaviyi kabul eden tüm HR (+) hastalarda uzamış adjuvan tedavi önerilmektedir.

ER pozitif postmenopozal hastalarda başlangıç tedavisi olarak tamoksifen ve AI'nın karşılaştırıldığı bir metaanalizde AI'ler hastalık nüks riskinde %23, kontralateral meme kanseri riskinde %41 azalma saptanmıştır. Ancak genel sağkalım farkı gösterilememiştir. Sonuç olarak aromataz inhibitörleri hem başlangıç tedavisi olarak tamoksifenin yerine kullanıldığında, hem de 2-3 yıl tamoksifen sonrası AI'ne geçiş yapıldığında ya da 5 yıl tamoksifen sonrası uzamış adjuvan tedavi olarak kullanıldığında tamoksifene üstünlük sağlamıştır. Bu yüzden tedavi kılavuzlarında AI'lerin menopozdaki hastalarda tedavinin bir aşamasında mutlaka kullanılması önerilmektedir. Optimum tedavi süresi ise henüz kesin olarak bilinmemektedir ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Premenopozal hastalarda östrojenin ana kaynağı overler olduğundan aromataz inhibitörleri bu hastalarda tek başlarına kullanmak kontraendikedir. Kemoterapi sonrası adetten kesilen hastalarda over fonksiyonları zamanla geri dönebilmektedir, bu nedenle bu hastalarda AI yerine tamoksifen tercih edilmelidir. Yine perimenopozal dönemdeki hastalarda overler kısmen fonksiyon görmeye devam ettiğinden teda-

vide tamoksifen tercih edilmelidir. 60 yaşın altındaki hastalarda AI tedavisi planlanıyorsa FSH, LH ve östrojen düzeyleri mutlaka kontrol edilmeli ve menopoz ile uyumlu olduğu görülmelidir.

Aromataz inhibitörlerinin başlıca yan etkileri ateş basması, gece terlemesi gibi vazomotor semptomlar, seksüel disfonksiyon, artralji, miyalji, KMD'de düşme ve osteoporoz ve kırık riskinde artış gibi kas-iskelet sistemine ait yan etkiler, ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmadır. Bu nedenle bu hastaların KMD'lerinin düzenli olarak takip edilmesi ve gerektiğinde bisfosfonat tedavisi başlanması uygun olur.

C- OVER SUPRESYONU

Ooferektomi yoluyla cerrahi ablasyon ya da luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) analogları kullanılarak medikal yolla over ablasyonu yapılması premenopozal hormon reseptörü pozitif hastalarda halen tartışılan bir tedavi seçeneğidir. Meme kanserli premenopozal hastalarda tek başına ooferektominin, adjuvan CMF tedavisi ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Ancak günümüzde bu hastalarda standart tedavi olan tamoksifene over ablasyonu eklenmesinin ek katkı sağlayıp sağlamadığı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak kemoterapi ile menopoza girmeyen 35 yaşın altındaki hastalarda prognozun menopoza girenlerden daha kötü olduğu bilinmektedir bu hasta grubunda yapılan bir çalışmada tek başına kemoterapi, kemoterapi +over supresyonu ve kemoterapi +over supresyonu+tamoksifen karşılaştırılmış ve özellikle 40 yaş altındaki hastaların kemoterapiye over supresyonu eklenmesinden belirgin fayda sağladıkları görülmüştür. Ancak bu çalışmada tamoksifene over supresyonu eklenmesinin tek başına tamoksifen kullanımına kıyasla yararı olup olmadığı değerlendirilmemiştir. Halen LHRH analoglarının tamoksifen ve AI ile birlikte kullanımının etkinliğini araştırılan çalışmalar devam etmektedir. (SOFT, TEXT)

Tamoksifene kemoterapi tamamlandıktan sonra başlanır. Kemoterapi ile eşzamanlı uygulamanın faydası gösterilememiştir. Tamoksifenin radyoterapi ile birlikte verilmesinin de akciğerde ve subkutan dokularda fibrozise neden olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle tamoksifene, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tamamlandıktan sonra başlanmalıdır.

III- ADJUVAN TRASTUZUMAB

Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) reseptörünün ekstraselüler bölgesine bağlanarak etki eden bir monoklonal antikordur. Bu güne kadar trastuzumabın ad-

juvant endokrin tedavide etkinliğini gösteren 5 randomize çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu çalışmalarda adjuvan trastuzumab tedavisi ile rekürrens riskinde ortalama %50 azalma sağlanmıştır. Takip süreleri çok uzun olmamasına rağmen ölüm riskinde de anlamlı azalma saptanmıştır. Bu gün için 1 cm den büyük tümörü olan tüm hastalarda adjuvan tedavide trastuzumab kullanımı tedavi kılavuzlarında rutin olarak önerilmektedir Tümör büyüklüğü 0.5-1 cm arasında olan hastalarda da trastuzumabın kullanılabilmesi belirtilmiştir. Tedavi süresi halen tartışmalıdır.

Randomize çalışmaların çoğunda 1 yıl tedavi verilmiştir ancak FinHER çalışmasında 9 haftalık tedavinin de etkin olduğu gösterilmiştir. 2 yıllık tedavinin etkinliği HERA çalışması kapsamında halen araştırılmaktadır. Trastuzumabın en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir. Özellikle daha önce antrasiklin almış hastalarda bu etki daha belirgindir (%2 sıklıkta). Bu nedenle bu hastalarda trastuzumab tedavisinin başlangıcında ve tedavi sürecinde periyodik olarak ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilmelidir.

Tablo 3. Faz III randomize adjuvan trastuzumab çalışmaları

Çalışma	Hasta sayısı	Kemoterapi rejimi	Trastuzumab rejimi	Hazard oranı-HSK	Hazard oranı-GS
NSABP B31/NCI CTG N9831	3351	ACàP	P ile birlikte başlanarak 1 yıl süreyle	0.48 (0.41-0.57)	0.65 (0.51-0.84)
HERA	3401	FARKLI	KT sonrası başlanarak 1 yıl süreyle	0.64 (0.54-0.76)	0.66 (0.47-0.91)
FinHER	232	V veya DàFEC	V ya da D ile başlanarak 9 hafta süreyle	0.42 (0.21-0.83)	0.41 (0.18-1.08)
BCIRG 006	3222	ACàD CbD	D ile ya da CbD ile başlanarak 1 yıl süreyle	0.61 (0.48-0.76)	0.59 (0.42-0.85)
PACS-04	528	FEC veya ED	KT sonrası başlanarak 1 yıl süreyle	0.86 (0.61-1.22)	1.27 (0.68-2.38)

HSK: Hastalısız sağkalım, GS: Genel sağkalım

KAYNAKLAR

1. Breast cancer V.1.2010 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
2. Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004; 351(27): 2817-26.
3. Jones S, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol. 2009; 27(8): 1177-83.
4. Robert NJ, W Eierman, and T Pienkowski. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC followed by T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life at 36 mo. J Clin Oncol. 2007; 25(18S (June 20 Suppl)): Abstract 19647.
5. Fisher B, et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2001; 93(9): 684-90.
6. Goldhirsch A, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol. 2009; 20(8): 1319-29.
7. Smith IE and M Dowsett. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med. 2003; 348(24): 2431-42.
8. Howell A, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxi-

- fen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005; 365(9453): 60-2.
9. Coates AS, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 2007; 25(5): 486-92.
 10. Jakesz R, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005; 366(9484): 455-62.
 11. Coombes RC, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(11): 1081-92.
 12. Goss PE, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(17): 1262-71.
 13. Davidson NE, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 5973-82.
 14. Albain KS, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9707): 2055-63.
 15. Perez EA, EH Romond, and VJ Suman. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2 positive breast cancer. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I (June 20 Supplement). *J Clin Oncol*. 2007; 25(18S): 6s (Abstract 512).
 16. Smith I, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9555): 29-36.
 17. Joensuu H, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(34): 5685-92.
 18. Spielmann M, H Roche, and JP Machiels. 3-year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2 positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 106(Suppl 1): S19 (Abstract 72).
 19. Perez EA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26(8): 1231-8.

19. Ulusal Kanser Kongresi

GASTROİNTESTİNAL CERRAHİ KURSU

Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

Dr. Uğur Sungurtekin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Kolorektal kanser gelişmiş ülkelerde sıklık açısından ikinci sırada bulunur. Kolorektal kanserin epidemiyolojisi son zamanlarda giderek daha fazla ilgi çekmeye başlamış olup bunda kolorektal kanser etiyolojisinin de hem genetik etkileşiminin, hem de çevresel faktörlerin rol oynamasının rolü vardır. Gelişmemiş ülkelerde bu düzey daha aşağılarda olmasına karşın endüstrileşmenin artması ile birlikte daha yukarılara çıkmaktadır. Endüstrileşmiş batı ülkelerinde kolorektal kanser görülme riski Afrika ülkelerine göre on kat daha fazladır. Olguların 1/3'ünden azı gelişmekte olan ülkelere bildirilmektedir. İngiltere ve Gallerde yapılan çalışmada sıklık erkeklerde 17.1/100000 iken kadınlarda bu oran 13.6/100000 olarak saptanmıştır. Her ne kadar gelişmiş ülkelerde kayıtların düzenli tutulmasından dolayı bu yüksekliğin olabileceği speküle edilebilirse de 25 yıllık izlemlerde ülkelerdeki değişikliğin gözlenmiş olması ve aynı ırktan olmasına karşın gelişmiş ülkelerde yaşayanların daha fazla kolorektal kansere yakalanma riskinin olması bunun aksini göstermektedir. Hastaların genetik orijinlerini aldıkları ülkelere farklı ülkelere yaşamaları durumunda kolorektal kansere yakalanma riskinin yaşadıkları ülkelerdeki bireylere eşitlenmesi epidemiyolojide çevresel faktörlerin ne derecede önemli olduğunu vurgulamak açısından önemlidir. Kolorektal kanserde yaşama şansı hastalığın evresine göre değişmekte ise de ortalama yaşam 20. Yüzyılın sonlarında %40 civarındadır. Düşük gibi görünse de bu oranın 1940-1949 yılları arasındaki oranlarla karşılaştırıldığında daha artmış durumdadır. Gerek cerrahide gerekse kemoterapi ve radyoterapideki gelişmeler sonuçların 21. Yüzyılda daha iyileşmesini sağlayacaktır.

ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

1. GENETİK: Kolorektal kanserin ailesel komponenti uzun süredir bilinmektedir. Buna neden iki gözlemden ilki kolorektal kanserlerin premalign adenomatoz poliplerden doğması ve monoklonal yapı göstermesi, diğeri ise kolorektal kansere neden olan özellikleri iyi tanımlanmış genetik geçişli sendromların bulun-

masıdır. Familial Adenomatöz Polipozis Koli (APC) sendromları Familial Adenomatöz Polipozis(FAP) ve Gardner Sendromu tüm kolorektal kanserlerin Yaklaşık %1-3'ünü oluşturur. Sporadik kolorektal kanserlere benzer özellik taşımalarına karşın 5. KromozomdaPC genindeki(Tümör Supressör Gen) mutasyonlar nedeniyle gelişirler. Herediter nonpolipozis Kolorektal Kanser(HNPCC) %6 olgudan sorumlu olup iki alt grubu vardır. Lynch sendromu I: erken görülme yaşlı(ort:45yaş), daha çok proksimal yerleşimli(%70) iken Lynch sendromu II: yandaş organ kanserleri ile birlikte. Genetik çalışmalar sonrasında dört adet genetik değişiklik bildirilmiştir. Bunlar K-ras mutasyonu, 17 kromozomdaki supressör gen(p53) mutasyonu, 5 kromozomdaki allelik kayıp (apc gen mutasyonu), 18q kromozom üzerindeki supressör gen(DCC) mutasyonudur.

2. DİYET: Burkitt'in hipotezi olan diyetdeki lif(fiber) eksikliğinin olması durumunda kolorektal kanser gelişme riskinin daha fazla olması değişik ülkelere yaygın olarak araştırılmıştır. İki meta analizde diyetdeki lif oranının artmasının gerek kolon gerekse rektum kanserine yakalanma riskini yarı yarıya azalttığı gösterilmiştir. Hangi tip lifin daha koruyucu olduğu tam olarak ortaya konamamıştır. Düşük meyve ve sebze tüketiminde elde edilen sonuçlar benzer özellik gösterir. Lifin koruyucu etkisinin nasıl olduğu bilinmemekle birlikte fekal ağırlık ve transit zamanının değişme olmadığı gösterilmiştir. Bunun bakteri florasındaki olası değişikliklerle açıklanabilmesinin yanında, diğer olası bir açıklama ise dilüsyonel etki nedeniyle kolon mukozasının karsinojenlerle karşılaşma riskinin azalmış olmasıdır. Günlük lif alımının 39gr/gün düzeyine çıkarılması durumunda Kuzey Amerika'daki erkeklerde kolorektal kanser riskinin %31 oranında azaldığı gösterilmiştir. Beslenme rejimlerinde Vitamin C, Beta Karoten ile alfa-tokoferol'ün(vitamin E) eksikliği ile

kolorektal kanser arasında ilişki tam olarak ortaya konamamıştır.

3. YAĞ; ET VE HAYVANI PROTEİN: İlk kez 1975'de Armstrong ve Doll tarafından kişi başına et, hayvani protein ve total yağ tüketiminin artması durumunda kolorektal kanser olasılığının arttığı gösterilmiştir. Kolon kanseri için bu risk daha yüksektir. Satüre yağların yüksekliği kanserle ilişkili olarak saptanmasına karşın monoansatüre yağlar kolon kanserle ilişkili olarak bulunmamıştır. Etin kızartılması veya haşlanması ile ortaya çıkan heterosiklik aminlerin hayvanlarda karsinogenik olduğu gösterilmiş ise de mekanizma olarak yağ, et ve hayvani protein alımının artması ile feçesteki safra asit konsantrasyonlarındaki değişikliklerin ana faktör olduğu kabul edilmektedir. Apokolik asit ve kenodeoksikolik asidin karsinogenik olduğu gösterilmiştir. Bunun bakteri florasındaki değişikliklere bağlı olması da olasılıklar dahilindedir. Kadınlardaki risk erkekler göre daha yüksektir. Yağ alımının %50 oranında azaltılmasının ABD'de kolorektal kanser riskini %29 oranında azalttığı gösterilmiştir.
4. TÜTÜN VE ALKOL: Gerek alkol kullanımı gerekse tütün tüketimi ile kolon kanseri arasındaki ilişki mevcuttur. Tütün tüketiminde ise durum farklıdır. 20 yıllık sigara kullanımını takiben küçük kolonik adenomların görülme riski artarken, 20 yıldan daha uzun süreli kullanımda ise büyük kolonik adenomların görülme riski daha yükselmektedir. En az 35 yıllık sigara tüketimini takiben ise kolorektal kanser riski artmaktadır. Alkol kullanımının emilen folat düzeylerini azaltmak yolu ile kolorektal kanser riskini artırdığı düşünülmektedir.
5. DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ:
 - a. Ülseratif Kolit hastalarında tanının daha erken konması ve daha geniş yerleşimli hastalık halinde daha fazla olmak kaydı ile kolorektal kanser riski artar. Sülfasalazinin kullanılmasının bu riski azalttığı gösterilmiştir.
 - b. Crohn hastalığında da kolorektal kanser riskinin arttığı gösterilmiştir.
 - c. Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile ilişkili olarak yapılan hayvan deneylerinde kolorektal kanser gelişme riski açısından ters ilişki mevcut olduğu saptanmıştır. Uzun süreli aspirin kullanımının insanlarda kolorektal kanser gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bunun dozunun ne olduğu ise halen meçhuldür. 1121 hastalık bir çalışmada 81mg/gün aspirin kullanımının adenom gelişim riskini azalttığı gösteril-

mesine karşın 325 mg/günlük dozun aynı ölçüde etkili olmadığı saptanmış olup nedeni bilinmemektedir. Buna karşın aspirin halen kemopreventif ajan olarak kullanılması kabul görmemiştir.

- d. Divertiküler hastalık, apandisit ve hemoroidlerin endüstrileşmiş toplumlarda daha fazla görülmesi nedeniyle kolorektal kanser arasında ilişki kurulmaya çalışılmış ise de bu durum kanıtlanamıştır.
 - e. ABD'de ekolojik olarak ortamlarında Selenyum düzeyinin düşük olduğu bölgelerde kolorektal kanser düzeyinin yüksek olduğunun Clark ve arkadaşlarınca gözlenmesini takiben beslenmeye selenyum desteği yapılmasının antineoplastik özellikleri nedeniyle adenomatöz polip gelişimini azalttığı gösterilmiştir.
 - f. Gözlemsel çalışmalarda kalsiyumun kolon kanseri-ne karşı koruyucu olduğu ortaya konmuştur. Kalsiyum desteğinin yapılması ile adenoma gelişme riski %15 oranında azalmaktadır.
6. YAŞAM STİLİ: Yaşam stilini bir tür yansımasını gösteren vücut kitle indeksi ve dolayısı ile obezite ile birlikte düşük fizik aktivitenin kolon kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Martinez ve arkadaşları rektum mukozasındaki prostoglandin E2 düzeylerinin vücut kitle indeksi ile doğru orantı gösterirken, fizik aktivite ile ters orantılı bir görünüm sergilediğini ortaya koymuşlardır.

KOLOREKTAL KANSER PATOLOJİK EVRELEMESİ

Kolorektal karsinom patolojik piyesinin değerlendirilmesi birçok nedenden önem arz eder. Bunlardan birincisi beklide en önemlisi hastalığın lokal yayılımının değerlendirilmesinde altın standart olmasıdır. Diğer önemli nokta ise gerek cerrahi gerekse radyolojik çalışmanın kalite kontrolünün yapılmasını sağlar. Patolojik inceleme raporlarının içeriği bu işle uğraşan enstitü ve kurumlar arasında bile farklılık göstermektedir. Bir çalışmada tümör invazyonunun mikroskopik yayılımı %90 olguda belirtilmiş iken, Evre II kanserde adjuvan tedavinin verilir verilmeyeceğini belirleyen en önemli kriter olan venöz ve lenfatik invazyonun %64 olguda bulunmadığı saptanmıştır. Bu nedenle tüm patolojik evrelemenin belli bir düzen içerisinde belirtilmesi hayati önem taşır. (Tablo:1)

Tablo 1: Kolorektal Karsinomlarda prognostik faktörler

- **Patolojik evre (TNM)**
 - Tümör tipi, özel alt gurupları da içeren
 - Rezeksiyon sınır durumu
- **Evreden bağımsız morfolojik faktörler**
 - Lenfovasküler ve büyük damar invazyonu
 - Perinöral invazyon
 - Tümör sınır konfigürasyonu ve tümör tomurculanması (budding)
 - Konak lenfoid cevabı
- **Mikrosatellit instabiliteyi işaret eden morfolojik bulgular**

2009'da yayınlanan AJCC TNM sınıflandırma sisteminin 7. ve son baskısında bazı değişiklikler yapılarak patolojik evrelemesi aşağıdaki gruplara ayrılarak yeniden sınıflandırılmıştır. Bunlar

Primer Tümör (T)**TX** Primer tümör değerlendirilmemiş**T0** Primer tümör kanıtı yok**Tis** Karsinoma in situ: intraepitelyel veya lamina propria invazyonu**T1** Tümör submukozaya ulaşmış**T2** Tümör mukölaris propriyayı invaze etmiş**T3** Tümör müskölaris propriyayı invaze ederek perirektal dokulara ulaşmış**T4a** Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiş**T4b** Tümör direkt olarak komşu organları invaze etmiş veya diğer organlara veya yapılara yapışık**Bölgesel Lenf Nodülleri (N)****NX** Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilmemiş**N0** Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok**N1** Bölgesel lenf düğümlerinde 1-3 adet metastaz var**N1a** Bölgesel lenf düğümlerinde 1 adet metastaz var**N1b** Bölgesel lenf düğümlerinde 2-3 adet metastaz var**N1c** Bölgesel lenf nodlarına metastaz olmaksızın subse- roza, mezenter veya peritonize olmayan perikolik ve perirektal dokularda Tümör depoziti(leri) mevcut**N2** Bölgesel lenf düğümlerinde 4 veya daha fazla metastaz var**N2a** Bölgesel lenf düğümlerinde 4-6 adet metastaz var.**N2b** Bölgesel lenf düğümlerinde 7 veya daha fazla metastaz var**Uzak Metastaz (M)****M0** Uzak metastaz yok**M1** Uzak metastaz**M1a** Metastaz bir organ veya yere sınırlı(örneğin karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodu)**M1b** Birden fazla organ /yerde veya peritonda metastazların bulunması

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

Kolorektal karsinomlarda patolojik evre bunun dışında rol oynayan önemli morfolojik prognostik faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bunlardan TNM evrelemesi yukarıda anlatılmıştı. Doğal olarak cerrahinin yeterliliğinin adeta göstergesi olan rezeksiyon sınırında rol oynayan diğer bir faktördür. Bunun sadece proksimal distal sınırlar olarak alınmaması gereklidir. "Total Mezokolik Eksizyon" kavramının giderek daha belirgin önem kazandığı günümüzde embriyolojik olarak gelişen mezenter planlarına dikkat edilerek kolon mezenterinde yaralanma olmaksızın yapılan girişimlerde tümörden vasküler ligasyonun yapıldığı yere kadar olan uzunlukta önem kazanmaktadır. Bunun uzun olması oranında daha fazla lenf düğümünün çıkarılacağı ve lokal nüksün daha düşük olacağı çalışmada gösterilmiştir.

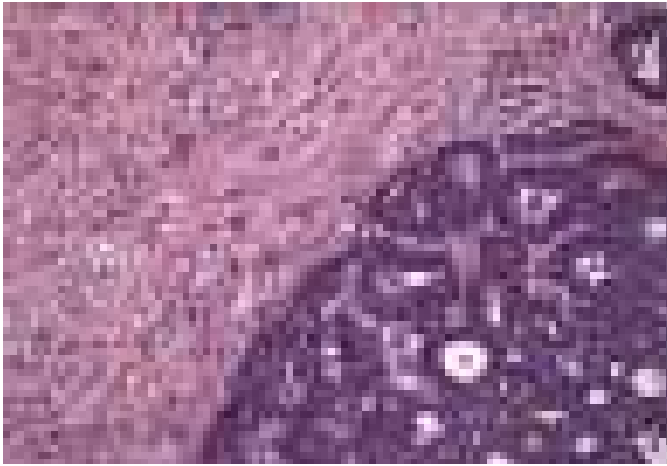
Evreden bağımsız olan faktörler:

1. **Lenfovasküler invazyon:** Literatürdeki farklı çalışmaların tümünde prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Elastin boyamalarında venöz invazyonu vasküler

invazyondan ayırt edilmesi kolaylaşmıştır. Bununla beraber Lenfovasküler invazyon için minimal kriterler genel olarak tam ortaya konamamıştır.

2. Peripleural invazyon: Lenfovasküler invazyona oranla daha az oranda görülür, ileri tümör grade ve evresi ile paralellik gösterir. Bulunması durumunda nispi ölüm riski yaklaşık 1.15-3.19 arasındadır.

3. Tümör sınır konfigürasyonu ve Tümör tomurcuklanması: Tüm dünyada tam olarak kabul edilmiş tek bir kriter olmamasına karşın çıplak göz ile tümör ile organ sınırlarının tam olarak ayırt edilmemesi, stromal cevap olmaksızın muskularis proprianın tümör hücreleri diseksiyonu, perikolonik yağ dokusunun tümör hücrelerince düzensiz kordonlar ve kümeler oluşturularak disseke edilmesidir. İnfiltratif sınırın bulunması kolorektal karsinomlarda azalmış survi ile birliktedir.



Resim 1: Tümör sınırının belirginliği (Daha iyi sürvi ile birliktedir)



Resim 2: Tümör sınırının belirgin olmayışı (Daha kötü survi ile birliktedir)

Tümör tomurcuklanması tümörün öndeki invaziv kısmından desmoplastik stroma içerisine tümör hücreleri içeren içi kordonlar ve kümelerin bulunmasıdır. Büyük oranda

sporadik kolorektal karsinomlarda ve daha az oranda non-polipozis kolorektal kanserlerde görünürken sporadik MSI-H kanserlerde görülmez.



Resim 3: Tümör tomurcuklanması

4. Konak lenfoid cevabı:

Peritümöral lenfoid agregatlar (Crohn benzeri lenfoid cevap Resim 4) veya tümörü infiltre eden lenfositler (Resim 5) şeklinde konak cevabın bir yansımasıdır. Daha iyi prognoz ile birliktedir.



Resim 4:



Resim

KAYNAKLAR

1. Byers T, Levin B, Rothenberger D, et al. For the American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. American cancer society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47(3):154–60.
2. Marshall JR, Fay D, Lance P. Potential costs of flexible sigmoidoscopy-based colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 1996;111(6):1411–7.
3. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319(9):525–32.
4. Winder EL, Reddy BS. Metabolic epidemiology of colorectal cancer. *Cancer* 1974;34: 801–6.
5. Cornfield J. A statistical problem arising from retrospective studies. In: Neyman JE, editor. *Proceedings of the third Berkeley symposium*. Berkeley (CA): University of California Press; 1956. p. 135–48.
6. Howe GR, Miller AB, Jain M, et al. Dietary factors in relation to the etiology of colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 1982;5:331–4.
7. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340(3):169–76.
8. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000;342(16):1156–62.
9. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323(24): 1664–72.
10. Graham S, Marshall J, Haughey B, et al. Dietary epidemiology of cancer of the colon in western New York. *Am J Epidemiol* 1988;128(3):490–503.
11. Schatzkin A, Mouw T, Park Y, et al. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Clin Nutr* 2007;85(5): 1353–60.
12. Beresford SAA, Johnson KC, Ritenbaugh C, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295(6):643–54.
13. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994;331(3):141–7.
14. Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM, et al. Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(19):1491–500.
15. Arber N. Do NSAIDs prevent colorectal cancer? *Can J Gastroenterol* 2000;14:299–307.
16. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348(10):891–9.
17. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355(9):873–84.
18. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Sunga A, et al. Selenium supplementation and colorectal adenomas: Analysis of the nutritional prevention of cancer trial. *International Journal of Cancer* 2006;118:1777–81.
19. Giovannucci E, Wu K. Cancers of the colon and rectum. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd edition. New York: Oxford; 2006. p. 809–29.
20. Wei JT, Miller EA, Woosley JT, Martin CF, Sandler RS. Quality of colon carcinoma pathology reporting: a process of care study. *Cancer*. 2004;100:1262–1267

Kolorektal Kanser Cerrahisinde Çıkarılan Lenf Bezi Sayısının Önemi Nedir?

Dr. Uğur Sungurtekin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Kolorektal kanser batı dünyasının en sık görülen kanserlerinden biridir. Başta Japonya olmak üzere birçok Asya ülkesinde son on yıl içerisinde görülme sıklığı 2-4 kat artış göstermiştir. Kanser tedavisinde tanı, tedavi ve gerekse izlem döneminde standart oluşturması amaçlanarak bir ortak evreleme sistemi oluşturulması ortak bir gereksinimdir. Bu noktadan hareketle 1932'de Dukes tarafından ortaya atılan evreleme sistemi temelde tümör yayılımı ve lenf nodu yayılımını esas almaktadır. Hâlihazırda bile kullanılan bu sistemin doğruluk derecesinin artırılması amacıyla çok sayıda modifikasyonları ortaya atılmıştır. Günümüzde ise en yaygın kullanılan evreleme sistemi ise Tümör Nodül Metastaz (TNM) sistemi olup diğerinden farklı olarak metastaz sistemini de içermektedir. Lenf nodu sistemi cerrahi sonrasında çıkarılan pozitif lenf nodüllerinin yerleşim yeri ve sayısına göre sınıflandırılır. American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in 6. Baskısında lenf düğümlerinin durumu

- Lenf nodu metastazı yok (N0)
- Perikolik/perirektal veya intermediate lenf nodüllerinde 1-3 metastaz (N1)
- Perikolik/perirektal veya intermediate lenf nodüllerinde 4 veya fazla metastaz (N2)
- Arter kökü lenf nodu veya lateral lenf nodları metastazı (N3)

şeklinde kabul edilirken 2009'da yayınlanan AJCC TNM sınıflandırma sisteminin 7. ve son baskısında bazı değişiklikler yapılarak Pozitif olan lenf nodları sayısı aşağıdaki gruplara ayrılarak yeniden sınıflandırılmıştır. Bunlar

- NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilmemiş
- N0 Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
- N1 Bölgesel lenf düğümlerinde 1-3 adet metastaz var
- N1a Bölgesel lenf düğümlerinde 1 adet metastaz var
- N1b Bölgesel lenf düğümlerinde 2-3 adet metastaz var
- N1c Bölgesel lenf nodlarına metastaz olmaksızın subseroza, mezenter veya peritonize olmayan perikolik ve perirektal dokularda Tümör depoziti(leri) mevcut
- N2 Bölgesel lenf düğümlerinde 4 veya daha fazla

metastaz var

- N2a Bölgesel lenf düğümlerinde 4-6 adet metastaz var.
- N2b Bölgesel lenf düğümlerinde 7 veya daha fazla metastaz var

Lenf düğümlerindeki metastazların çoğu 5 mm boyutundan daha küçük lenf düğümlerinde bulunduğundan dolayı lenf düğümlerinin patoloji piyesinde dikkatli şekilde araştırılması kolorektal kanserin evrelemesi için esastır. Gelişmiş tekniklerin kullanımı ile birlikte saptanan lenf nodüllerinin durumu hastada evre kayması denilen ve ilk kez Feinstein tarafından 1985 "Will Rogers Fenomeni" olarak tanımlanan olaya neden olmaktadır. Bu durum en son değişikliklerin yapıldığı 2009 yılındaki 7. AJCC evreleme sisteminde de görülmekte olup T2-T3 N2a hastaları ile T1-T2 N2b hastalarının Evre IIB'ye katılması ile yeniden görülmektedir. Doğru nodal evreleme yapılabilmesi için materyalin cerrah tarafından yeterli cerrahi özen gösterilerek çıkarılmış olmasının yanı sıra çıkarılmış materyalin patoloj tarafından aynı özenle incelenerek lenf düğümlerinin ayıklanmış olması esastır. Tüm bunların yanında hasta faktörü göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli unsurdur. Örneğin genç, zayıf, kadın ve sağ kolon kanserlerinde daha fazla lenf nodu çıkarıldığı bugün bilinmektedir. Sağ kolon mezenterik lenfatik istasyonların daha fazla olması bunda etkili olabilir. İleri yaş ve obezite varlığı çıkarılan lenf nodu sayısını olumsuz etkileyebilir. Hastanın oluşturduğu immun cevaba göre de lenf nodunun boyutu ve morfolojiside farklılık gösterebilir. Rektum kanserlerinde de neoadjuvan tedavinin uygulanmasının daha sonraki patolojik incelemede saptanan lenf nodülü sayısını azalttığı da bilinmektedir. Bunun yanı sıra metastazların büyük kısmının 0,5 cm olan lenf düğümlerinde bulunuyor olması da bu işlemi zorlaştıran diğer bir faktördür. Günümüzde piyesin inceleme işlemi patoloj tarafından gözle ve palpasyon ile yapılmaktadır. Ayıklanan lenf nodu sayısındaki doğruluk oranının sağlanabilmesi amacıyla yağ temizleme yöntemleri geliştirilmiş olup Evre II olarak düşünülen olguların %50'sin-

den fazlasının Evre III'e yükseltilmesine neden olabildiği gösterilmiştir. Seri lenf nodu disseksiyonu, ex-vivo lenf nodu haritalandırması ve immunohistokimyasal boyama gibi değişik yöntemler önerilmiş olmasına karşın bu testler zaman alıcı ve pahalı olmalarından dolayı az kullanım alanı bulmuşlardır. The American Collage of Pathologists uygulama rehberi yayınlayarak alışlagelmiş yöntemlerle 12'den az lenf nodu saptanması durumunda ilave teknikler kullanılmasını önermiştir.

Çok sayıdaki çalışmada çıkarılan materyalin inceleme-sinde çıkan lenf düğümü sayısının artması durumunda lenf nodu pozitif hastalarda bile Toplam Sağ kalım(TS) ve/veya Hastalısız Sağ kalım(HS) sürelerinde sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bütün bu söylenenlerin aksine Toplum kaynaklı çalışmalardan çıkan sonuçta ise piyeslerden çıkan ortalama lenf nodu sayısının ortalama 9 olmasının yanı sıra olguların sadece %37'sinde yeterli lenf nodu sayısına(en az 12) ulaşılabilirdiği saptanmıştır. Bu durumun hasta-tümör-cerrah-patolog ilişkisinden etkilenmiş olması büyük olasılıktır. Çıkarılan lenf düğümlerinin sayısı çok sayıda faktörden etkilenir cerrahi teknik, özenli patolojik inceleme, obesite, hasta anatomisi, hastanın tedavi edildiği kurumun hasta hacmi bunlardan bazılarıdır.

Bu nedenle lenf nodu durumunun doğruluğunu onaylamak üzere kabul edilebilen ez az sayıdaki lenf nodu sayısı Dünya Gastroenteroloji Kongresinde bu sayıya nasıl ulaşıldığı açıklanmamış olmasına rağmen minimum lenf nodu sayısının 12 olduğu önerilmiştir. Bununla birlikte yeterli lenf nodu sayısının alt(cutt-off) değerinin ne olduğu tartışmalıdır. Literatürdeki değerler 6 ile 40 arasında değişmektedir. Geçerli American Joint Committee on Cancer AJCC kılavuzlarında doğru evreleme için 12 veya daha fazla lenf sayısını önermektedir(9). Tablo 1 de görülen son zamanlarda yayınlanan ve lenf nodu sayısı ile ilişkili olan 17 çalışmanın 12'sinde

12 veya daha fazla lenf nodu sayısı dikkate alınmıştır. Burada hareket noktası cerrahi rezeksiyonun küratif amaçla yapılması ve minimum 12 lenf nodu sayısının saptanması halinde olguların %90'ının neoadjuvan tedavi alması gerekmeyecektir.

Malignite çalışmalarında lenf nodu sayısının önemli olduğunu yukarıda vurgulamıştık. Lenfadenektominin sağ kalım üzerine olan etkisini belirlemede iki farklı görüşün karşı karşıya bulunduğunu söylemek gerekir. Bazı araştırmacılar tam yapılmış bir lenfadenektominin terapötik etkisinin olduğunu savunurlarken bazıları ise bunun daha doğru bir evrelemeden daha öte bir şey olmadığını belirtmektedirler. Ancak bugün için tam bir lenf nodu disseksiyonunun yapılmış olması tedavisinin yeterli olmasının yanı sıra hastalığın prognozu hakkında bilgi vermek için gerekli kriterlerden birisidir. Yetersizliklerinin ortadan kaldırılması için öne sürülen yeni bir sınıflama ise Lenf Nodu Oranı(LNO)'dır. Bu oran metastatik lenf nodu sayısının hastada saptanan lenf nodu sayısına bölünmesi ile elde edilir. İlk kez gastrik kanser hastalarında ortaya atılan ve şu an önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilen bu yöntem kolorektal kanserde de farklı yazarlarca test edilmiştir. Henüz bunun tam bir prognostik olduğunu tartışmasız olarak kabul etmek için vaktin erken olmasına karşın gelecekte ümit verici gibi görünmektedir. Cut-off değerlerinin değişik çalışmalarda farklı alınmasına karşın bir eşik değeri üzerinde fikir birliğine ulaşılamamıştır bu amaçla büyük prospektif veri serilerine ihtiyaç vardır. Çıkarılan lenf bezi sayısının yanı sıra hangi lenf bezlerinin çıkarılmasında ayrı bir konu olarak ele alınmalıdır. Lenf akımının primer tümör alanından belli bir sıra izleyerek bölgesel lenf bezlerine yayılma fikri olan Sentinel Lenf Nodu biyopsisi kolorektal kanserler olgularında da uygulanmıştır. Sonuçları henüz standart olarak kullanılması açısından sensitivitesinin derecesi konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamakla birlikte ilk suçlar hayal kırıklığı yaratmıştır.

KAYNAKLAR

1. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, E Silva GA, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9: 730-756
2. Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979-994
3. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998; 83: 666-672
4. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912-2919
5. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon can-

- cer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8706-8712
6. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 219-225
 7. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 325-344
 8. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, Ballario E, Becchi G, Bonilauri S, Carobbi A, Cavaliere P, Garcea D, Giuliani L, Morziani E, Mosca F, Mussa A, Pasqualini M, Poddie D, Tonetti F, Zardo L, Rosso R. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002; 235: 458-463
 9. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Stewart AK, Talamonti MS, Winchester DP, Russell TR, Ko CY. Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: a national hospital report card. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1310-1317
 10. Görög D, Nagy P, Péter A, Perner F. Influence of obesity on lymph node recovery from rectal resection specimens. *Pathol Oncol Res* 2003; 9: 180-183
 11. Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? *Virchows Arch* 2003; 443: 133-138
 12. Horzic M, Kopljar M. Minimal number of lymph nodes that need to be examined for adequate staging of colorectal cancer--factors influencing lymph node harvest. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 86-89
 13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York: Springer; 2010
 14. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. Chichester, Wiley-Blackwell:2009
 15. Washington M K *Colorectal Carcinoma* Selected issues in pathologic examination and staging and determination of prognostic factors *Arch Pathol Lab Med*,1600-7; 132, 2008

19. Ulusal Kanser Kongresi

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLERİN
TOKSİSİTELERİ KURSU

Hedefe Yönelik Tedavilerin Toksisiteleri Gastrointestinal Sistem Toksisiteleri

Doç. Dr. Tuğba Yavuzşen

Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İzmir.

Onkoloji alanında sistemik tedavilere yönelik gelişmeler; kemoterapi, hormonoterapi ve moleküler hedef tedaviler alt başlıklarında olmak üzere kanser ile savaşta hızlı bir şekilde devam etmektedir. Kanserde kullandığımız sistemik tedavilerin her biri farklı sistemler üzerine farklı yan etkilere sahiptir. Hedefe yönelik tedaviler olarak kullandığımız biyolojik ajanların toksisite profilleri ise konvansiyonel kemoterapi ajanlarından farklıdır. Bunları gerek tek başına gerekse diğer kemoterapi ajanları ile kombine kullanırken olası yan etkileri, ilaç etkileşimlerini anlamak için, hastaların performanslarını, genel sağlık durumları ve ek diğer kronik hastalıklarını dikkate alarak değerlendirmemiz gerekmektedir. Günümüzde hedefe yönelik tedaviler artık birçok hematolojik ve solid tümörlerde faz 1-3 çalışmalarını tamamlayarak yerini almış ve standart kullanım alanına girmiştir.

Sitotoksik kemoterapi ajanları DNA ve RNA sentezlerini etkileyerek veya hücre bölünmesini ve ardından farklı mekanizmalar ile hücre büyümesini etkileyerek etki gösterirler. Hızlı proliferasyon yapan hücrelere yönelik toksisiteleri daha fazladır. Hedefe yönelik tedaviler ise; hücre yüzey antijenlerini hedef alan monoklonal antikorlar ve hücre içinde farklı sinyal moleküllerini hedefleyen kinaz inhibitörleridir. Birçok hedef ajan birden fazla moleküle etkileyebilir ve bu hedefe yönelik ilaçları daha potent, toksisite profilleri daha farklı kılabilir. Bazen de hedefe yönelik ajanlar ile sitotoksik kemoterapilerin birlikte kullanılması bazı toksisitelerin örtüşmesine neden olabilir.

Biyolojik ajanlar konvansiyonel sitotoksik kemoterapi ajanlarında olduğu gibi, GI sistemde; ağız, özefagus, mide ve barsaklar olmak üzere farklı organlarda etkiler yaparak farklı toksisiteler ile karşımıza çıkarlar. Bu toksisiteler içinde önemli ve ciddi doz sınırlandırıcı etkileri olan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen diyare, bulantı ve kusmadan bu bölümde bahsedeceğiz.

DİYARE

Diyare ilaç etkinliğini azaltan ve tedavi doz azaltılması veya durdurulmasına yol açan önemli bir toksisitedir. Faz 1-3 çalışmalarda bazı hedefe yönelik tedaviler ile ilişkili diyare sıklığı Tablo 1’de özetlenmiştir.

Hedefe yönelik ajanlardan önemli bir grup olan epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) hedef alan ilaçlara bağlı diyare sık görülen bir toksisitedir ve patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. EGF mukozada bulunan ve özellikle gastrik epitelde olmak üzere GI sistemde çok potent bir mitojendir. Mideden zengin bir salgıyı mideden uyararak prostoglandin sentezini artırır. EGF eksikliği barsaktaki değişiklikler hariç tüm GI sistemdeki yassı hücrelerin matürasyonunda duraklamalara neden olabilmekte ve bu da ishal, konstipasyon, bulantı, kusma gibi yan etkiler ile sonuçlanabilmektedir. Diğer bir açıklama genellikle hedef tedaviler ile ilişkili diyarede fazla klor sekresyonu ve yetersiz sodyum emilimi olmaktadır. Normal kolon mukozasında ise bu olay, hücre içi siklik AMP ve kalsiyum gibi uyarıcı mekanizmalar ile direkt stimüle olmaktadır. EGFR normal kolon mukozasında sıklıkla normalden fazla salgınır ve klor sekresyonunda negatif bir regülatördür. Bazı çalışmalarda da protein kinaz C ile EGF’nin klor sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. EGFR inhibitörleri ise bu negatif regülatörü bozarak klor sekresyonunun artmasına ve sekreatuar diyareye neden olmaktadır.

Hedefe yönelik ajanlardan diğerleri olan vasküler epidermal büyüme faktör reseptörünü (VEGFR) inhibe eden ajanlar yine direkt intestinal mukoza hasarına yol açarak, mamalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri barsak mikroflorasını etkileyerek malabsorbsiyona neden olmaktadır. Bir proteozom inhibitörü olan bortezomib otonomik sinir disfonksiyonu belki nöropati yaparak diyareye neden olmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörü olan lösemi ve gastrointestinal stromal tümör tedavisinde kullandığımız imatinib ise barsaktaki motor fonksiyondan sorumlu Cajal hücrelerinde değişikliklere neden olup direkt

intestinal mukoza hasarı yolu ile diyareye neden olmaktadır.

Hedefe yönelik ajanlar genellikle oral tedaviler olması nedeniyle sindirim mukozalarını direk etkiler veya bu ajanlar tarafından tirozin kinazlar bloke edilip diyareye neden olurlar. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde onaylanmış olan tirozin kinaz inhibitörü erlotinib (Tarceva) hariç diyarenin şiddeti ile ilaçların dozu arasında pozitif bir bağlantı vardır. Erlotinib dozu ve diyare arasında böyle bir bağlantı bulunmamıştır. Gefitinib (iressa) diğer bir tirozin kinaz inhibitörü ve aynı hastalık grubunda endikasyon almıştır. Bu hedef moleküle bağlı diyarede de hücrel immüitenin aktivasyonunda sekonder bir yanıt olarak inflamatuvar mediatörlerin rol oynadığı gösterilmiş ve düşük doz aspirinin platelet aktivasyonunu inhibe ederek diyareyi azalttığı gösterilmiştir.

GI toksisitelerden önemli bir doz sınırlandırıcı semptom olan diyare tedavisinde hedef tedavilere bağlı olanlarda veya diğer konvansiyonel sitotoksik kemoterapi ajanları ile ilişkili olanda anlamlı farklılıklar yoktur. Diyare nadiren ilaç dozlarının kesilmesine neden olur. Öncelikle diyare neden olabilecek diğer nedenler örneğin; laksatifler, antiasitler, liften zengin diyet, enfeksiyon, antibiyotik kullanımı, parsiyel obstrüksiyon, fekal impaksiyon, cerrahi veya radyoterapi gibi nedenler ekarte edilir ve buna yönelik önlemler alınır. Bunun dışında loperamid (Loperamide) intestinal motilitenin yavaşlamasını sağlayarak, oktreotid (Sandostatin) intestinal sekresyonları azalmasını sağlayarak, budesonid

(budesonide) topikal aktif bir steroid loperamide dirençli diyare tedavisinde kullandığımız diğer ajanlardır. Hedefe yönelik tedavi ajanlarına bağlı gelişen diyare tedavisinde spesifik kullandığımız ilaç şu anda yoktur.

BULANTI VE KUSMA

Oral tedaviler ve hedefe yönelik ajanlar ile ilişkili diğer bir GI toksisite olan bulantı-kusma oldukça düşük bir sıklıkta görülmektedir. Tedaviler ile ilişkili bulantı-kusma birçok faktör ile ilişkilidir. Bulantı ve kusmanın mekanik nedenler dışında ilaçlar ile ilişkili nedenleri arasında; dozlar, veriliş yolu, emetojenik potansiyelleri ve ilaç etkileşimleri en önemli nedenlerindendir. Hedefe yönelik tedaviler minimal emetik potansiyele sahip kemoterapi ajanları sınıfı arasında yer almaktadır.

Birçok antiemetik ajan tedaviler ile ilişkili bulantı-kusma kontrolünde ve önlenilmesinde kullanılmaktadır. Yüksek terapoik indekse sahip, 5-hidroksitriptamin 3 reseptör antagonistleri (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron, palonosetron), nörokinin 1reseptör antagonistleri (aprepitant), kortikosteroidler ve düşük terapotik indekse sahip, metoklopramid (metoclopramide), hidroklorid, butirofenon, fenotiazinler, kannobinoid ve olanzapindir. Emetojenik potansiellerine göre bu ilaçlar tercih edilir. Oral ajanlarımızda profilakside metoklopramid, proklorperazin veya haloperidolün, lorazepam ve H2 reseptör blokleri ile beraber veya olmaksızın kullanımını önermektedir. Bulantı ve kusmanın devam etmesi halinde devamı uygundur ve olmaması halinde profilaksi yeterlidir.

Tablo 1: İlaç ile tetiklenen diyare sıklığı - Hedefe yönelik ajanların faz 1-3 çalışmaları

İlaç	Diyare sıklığı (%)	Kaynaklar
Erlotinib	55 (6% derece 3-5)	Shepherd et al. 2005
	68 (12% derece 3-4)	Herbst et al. 2005
Gefitinib	40-60 (8% derece 2)	Fukuoka et al. 2003
	58 (3% derece 3-4)	Herbst et al. 2004
Lapatinib	40 (10% derece 3)	Burrhis et al. 2005
	60 (13% derece 3-4)	Geyer et al. 2006
HKI-272	84	Wong et al. 2006
Sorafenib	33 (24% derece 2-3)	Escudier et al. 2005
Sunitinib	20 (derece 2-3)	Motzer et al. 2006
Imatinib	45	Demetri et al 2002
Flavopiridol	50	Liu et al 2004
Bortezomib	32 (8% derece 3-4)	Fanucchi et al 2003
	29 (9% derece 3-4)	

KAYNAKLAR

1. Shafi MA, Bresalier RS. The gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Gastroenterol Clin N Am* 39; 629-647, 2010
2. Loriot Y, Perlemuter G, Malka D, et al. Drug Insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nature Clinical Practice Oncology* Vol5 Num5; 268-278, 2008
3. Naglieri E. Management of toxicity in patients treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI). *EJC Supplements*; 42-45, 2008
4. Asnacios A, Naveau S, Perlemuter G. Gastrointestinal toxicities of novel agents in cancer therapy. *Eur J Cancer*; 45 Supplement 1; 332-342, 2009
5. Widakowich C, De Castro G, De Azambuja E, et al. Review: Side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist* 12; 1443-1455, 2007
6. Kirkali Z. Adverse events from targeted therapies in advanced renal cell carcinoma: the impact on long term use. *BJU International*, 1-11, 2011

Hedefe Yönelik İlaçların (HYİ) Kanama ve Koagulasyon Bozuklukları

Dr. Semra Paydaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı Adana

Sitotoksik kemoterapilerle kıyaslandığında daha az yan etkiye yol açtıkları düşünülse de HYİ da çok sayıda ve kendilerine özgü yan etkilere yol açmaktadır. Hastalığın doğası gereği gerek kanama gerekse koagulasyona eğilim riski artmış olan kanserli olgularda HYİ ile özellikle anjiyogenez üzerinde etkili moleküllerle yapılan tedavilerde bu problemlerin riski ve sıklığının artması da beklenebilir ve bu grup ilaçlarla ilgili yan etkilerle ilgili analizler mevcuttur. Burada en fazla kanama ve koagulasyon problemlerine yol açan ve klinikte sıklıkla kullanılan anti-anjiyojenik molekül bevacizumab (B) ve diğer moleküllerin yan etkileri irdelenecektir.

Bevacizumab (B).

En fazla kolo-rektal kanserlerde kullanılan bu molekülde değişen oranlarda kanama ve koagulasyon artışı bildirilmektedir. Altta yatan hastalık, verilen doza bağımlı olarak ortaya çıkan trombotik olayların oranı serilere göre değişmektedir. Gastrik ve kolo-rektal kanserlerde trombotik olay riskinin %23'e kadar ulaştığı bildirilmiştir^{1,2}. Onbeş çalışmayı içeren ve 7956 olgunun değerlendirildiği ileri evre solid tümör nedeniyle B kullanılan olgularda venöz tromboemboli (VTE) %11.9, ciddi VTE %6.3 oranında bulunmuş ve B alanlarda VTE riskinin önemli şekilde arttığı rapor edilmiştir³. Benzer popülasyonlardaki toksisitelerdeki bu değişik oranları nedeniyle B kullanımında vasküler olayların gelişmesindeki rolü açıklamak zordur. Örneğin randomize kontrollü 2 çalışmadan birinde trombotik olay ve kanama artışı önemsiz bulunmuşken⁴ Kabbinawa serisinde tromboz en önemli toksisite olarak bulunmuş, düşük doz B verilenlerde ise /53 oranında grade I-II kanama saptanmıştır¹.

Tromboz ve kanama şeklindeki bu farklı toksisiteler, VEGF inhibisyonu sonucu non-fizyolojik endotel apoptozisine bağlanmaktadır. Bu da VEGF'nin normal endotel fonksiyonunun idamesinde rolü olduğu hipotezini desteklemektedir⁵. Endotel hücrelerinin apoptozisi, oldukça protrombotik

bazal membrana maruziyete yol açabilir, aynı zamanda damar endotel integritesinin kaybına ve sonuçta kanamaya yol açabilir Anti-VEGF ajanların protrombotik etkisi, trombosit-bağımlı mekanizmadan da kaynaklanabilir. Aslında VEGF sinyalleşmesi, trombosit inhibitörleri PG 1-2 ve NO için esansiyel önemdedir. PG 1-2 ve NO düzeylerinin azalması trombosit aktivasyonuna yol açabilir ve arteriyel tromboemboli (ATE) insidensini artırır⁶. Bu zıt etkiler nedeniyle antiplatelet ajanlarla önleme girişimleri riskli olabilir⁷. Kemoterapi ve B kullanılan 5 randomize çalışmada 1745 olgunun analizinde Mİ, serebro-vasküler olaylar gibi ATE artmış iken (%3.8 x %1.7) VTE artmamış bulunmuştur⁸.

B, en çok kolo-rektal kanserlerde kullanılmıştır ve toksisite profili ile ilgili veriler en çok bu olgularda incelenmiştir. B ilişkili VTE riski adjuvan ve metastatik hastalıkta kullanımda farklı mıdır sorusu net değildir. 1600'den fazla hastanın alındığı NSABP C-08 adjuvan kolorektal kanser çalışmasında FOLFOX-6 ± B kullanımında VTE %4.6 X % 6.3, kardiyak iskemi % 0.8 x % 1.5 bulunmuş, hemoraji riski benzer şekilde %0.4 bulunmuştur⁹. Kolorektal kanserde kanama ve özellikle epistaksis %30-53, ATE %1-10 arasında bulunmuştur¹⁰. Metastatik olguları kapsayan 3 kollu çalışmada kanama ve tromboemboli riski artmışken (%3.4 x %0.4) kardiyak iskemi ve serebrovasküler olay riski artmamıştır¹¹. Yaşlı olgularda B kullanımına bağlı ATE ve VTE riskleri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Riskin ciddi arttığını gösteren çalışmaların yanı sıra risk artışı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır^{12,13}.

Hemoraji riski nedeniyle, operasyon yapılacak hastalarda B kullanımından sonra 5 haftalık süre geçmesi önerilmektedir¹⁴. 400 olguluk seride neoadjuvant uygulamada B'in Standard kemoterapiye eklenmesinin yara iyileşmesi ve kanama problemine yol açmadığı bulunmuştur.

Diğer tümörlerde B deneyimi görece daha azdır.

Küçük hücreli dışı AC kanserinde 842 olguluk seride ke-

moterapiye B eklenmesi ile trombositopeni, kanama, epistaksis, hemoptizi riski artmış olarak bulunmuştur¹⁵. Büyük damarlara yakın lokalize tümörlerde ve skuamoz histolojili tümörlerde fatal kanamalar rapor edilmiştir ve skuamoz hücre histolojisinde B kullanılmaması önerilmektedir. 224 olguluk bir seride paklitaksel B eklenmesi durumunda kanama riski %1.7'den %7.9'a, serebral iskemi %0'dan %2.6'ya yükselmiştir. B kullanılan 2 olguda fatal hemoptizi ve 1 olguda serebro-vasküler iskemi rapor edilmiştir¹⁶. Beyin metastazı olan olgularda B kullanımı ile ilgili veriler çelişkili olmakla birlikte emin olarak kullanılabileceği kabul edilmektedir¹⁷.

Hepatoselüler kanserde B kullanımı ile tromboz %6 görülürken grade 3-4 hemoraji %11 oranında saptanmış olup 1 olguda fatal varis kanaması saptanmıştır. İntratümöral kanama ve hemoperitonyum da gözlenmiştir¹⁸.

Meme kanserinde B kullanılan 736 olguluk seride dose-taksel B eklenmesi durumunda VTE riski artmışken ATE ve kanama riski artmış bulunmamıştır¹⁹.

Renal hücreli kanserde akut koroner sendrom %1-3, ATE .51-4, VTE %3-4, kanama % 5-33, trombositopeni %6-10 arasında bulunmuştur²⁰.

B ilişkili ATE riskinin saptanması için yapılan meta analizde 13026 olgu 20 randomize çalışma analiz edilmiş olup B ile tedavi edilenlerde ATE için RR 1.46 bulunmuş, subgrup analizinde yüksek ya da düşük doz B kullanımı arasında ATE riski yönünden fark saptanmamıştır. İlginç olarak gemsitabin içeren kemoterapi verilen olgularda ATE riski daha düşük bulunmuştur. En yüksek risk renal hücreli kanserde (RR:3.95) bulunmuş, kolo-rektal, meme, pankreas kanseri ve mezoteliyomada ATE riski artmış bulunmuştur²¹.

Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada B ilişkili mortalite irdelenmiştir. 10217 olgunun kapsandığı analizde fatal yan etkiler için RR 1.46 bulunmuş olup en sık fatal yan etkilerden biri hemoraji olup %23.5 oranında rapor edilmiştir. Bu çalışmada fatal kanamalar skuamoz histoloji ile ilişkili bulunmuştur²².

KAYNAKLAR

1. J Clin Oncol 21:60-65, 2003
2. J Clin Oncol 23:2574-2576, 2005
3. J Clin Oncol 27:4865-4873
4. N Engl J Med 350:2335-2342, 2004

Thalidomid (T)- Lenalidomid (L)

IMiD'ler olarak sınıflandırılan bu grup ilaçlar tek başına kullanıldığında çok yüksek riskli değilken deksametazon ile kombine kullanımda VTE riski %12-26'ya yükselmekte, kemoterapi özellikle antrasklin kullanımında risk daha da artmaktadır (%7-34). Bunlar daha çok multipl myelom olgularında saptanan risklerdir. L ile deksametazon uygulamasında VTE riski %11'e kadar artmaktadır. IMiD kullanımında hastada mevcut risk faktörlerine göre aspirin ya da heparin eklenmesi halinde risk belirgin olarak azalmaktadır³. Solid tümörlerden prostat kanserinde de dosetaksel T eklendiğinde VTE riski %19'a çıkmaktadır.

Sunitinib (Su)

GIST, renal hücreli kanser, kolo-rektal kanser ve küçük hücreli dışı AC kanserinde Su uygulamasında ATE ve VTE riski %10'un altında bulunmuştur³. Bu olgularda %60-70'e varan trombositopeni saptanmaktadır. Epistaksis, gingival veya gastrointestinal kanama görülebilmektedir ve bu olgularda kumadin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Non-fatal tümör kanamaları da rapor edilmiştir^{23,24}.

Sorafenib (So)

So kullanımında VTE ve ATE riski %3 ve %1'in altında olarak rapor edilmiştir. Hepatoselüler kanserde ise özellikle varis kanaması şeklinde ciddi kanamalar rapor edilmiştir³. So ilişkili kanamalar ırklara göre farklılıklar gözlenmiştir. SHARP çalışmasında kanama %7 iken Asya-Pasifik çalışmasında %2.7 bulunmuştur². Malign melanom olgularında ise %15'e kadar yükselabilen kanama, hatta fatal gastro-intestinal kanama rapor edilmiştir²⁵.

İmatinib (İ)

Nadir de olsa gastro-intestinal kanamaya yol açabilmektedir. KML olgularında özellikle akselere faz ve blastik krizde hastalığın doğası gereği kanamalar özellikle trombositopeni ilişkili görülebilmektedir²⁶.

Dasatinib (D)

Kanama komplikasyonları %8-23 arasında değişmektedir. Özellikle blastik krizde risk fazladır. Kronik fazda oran %12 iken, akselere fazda %31, blastik krizde %35'e ulaşmaktadır. Kanamaların çoğu gastro-intestinal kanama şeklindedir²⁷.

9. J Clin Oncol 27:3385-3390
10. OncoTargets and Therapy 2009;2 1–15
11. J Clin Oncol 2007; 25: 1539–1544.
12. J Clin Oncol 27:199-205
13. Annals of Oncology Advance Access published January 27, 2011
14. J Clin Oncol 26:1830-1835
15. N Engl J Med 2006; 355: 2542–2550.
16. J Clin Oncol 26:60-65.
17. J Clin Oncol 27:5255-5261
18. J Clin Oncol 26:2992-2998
19. J Clin Oncol 28:3239-3247
20. OncoTargets and Therapy 2010;3 179–189
21. Annals of Oncology Advance Access published November 29, 2010
22. JAMA, February 2, 2011—Vol 305, No. 5
23. OncoTargets and Therapy 2009;2 51–61
24. J Clin Oncol 28:21-28.
25. Annals of Oncology Advance Access published January 10, 2011
26. OncoTargets and Therapy 2009;2 151–159
27. Cancer 2009;115:2482–90.

Hedefe Yönelik Tedavilerin Yan Etkileri, Metabolik Toksisiteler

Dr. Dilşen Çolak

Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

BEVASİZUMAB

Bevasizumab insan vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikorudur. Bevasizumab tümörün vaskülarizasyonunu ve sonuçta da tümör büyümesini engeller. 5-florourasil / folinik asit veya 5-florourasil / folinik asit/irinotekan ile kombine olarak metastatik kolon ve rektum kanserinin birinci basamak tedavisinde kullanılır. Daha önceki basamaklarda bevasizumab'ın kullanılmadığı durumlarda 5-florourasil / folinik asit veya 5-florourasil / folinik asit / irinotekan ile kombine olarak ikinci ve sonraki basamaklarda da kullanılabilir.

Bevasizumab Metabolik / laboratuvar yan etkiler	
≥%5	Hiperglisemi (ciddi ≥%5) Hipokalemi (%8-15, ciddi %5)
Nadir	Alkalen fosfatazda artış (ciddi ≥%5) Hipofosfatemi (ciddi ≥%5) Hiponatremi (nadir)

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/bevacizumab.htm>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s0168lbl.pdf

<http://www.roche.com.tr/roche/content/urunlerimiz/onkoloji/alt00.asp>

ERLOTİNİB

Erlotinib bir epidermal büyüme faktör (EGF) reseptörü (EGFR) –spesifik tirozin kinaz inhibitörüdür. EGFR oto-fosforilasyonunu, dolayısıyla EGF'ye bağlı hücre proliferasyonunu engeller. Hücre döngüsünü G1 fazında bloke eder.

Daha önce en az bir basamak kemoterapi uygulanmış ve yanıt alınamamış veya progresyon gösteren, lokal ileri veya metastatik evrede bulunan, sigara kullanmamış ve histopa-

toloji adenokanser (bronkoalveolar kanser dahil) olan küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastaların tedavisinde endikedir.

Erlotinib Metabolik / laboratuvar yan etkiler	
%1-10	Karaciğer transaminazlarında artış (%1-10)

Tedavi başlangıcında transaminazların normal olması durumunda, normal değerlerin bilirubin 3 katı ve/veya transaminazlar 5 katı olması durumunda tedavi kesilmelidir. Değerler başlangıçta yüksekse, başlangıç değerlerinin bilirubinlerin 2 ve/veya transaminazların 3 katına yükselmesi durumunda tedavi kesilmelidir.

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/erlotinib.htm>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021743s14s16lbl.pdf

<http://www.roche.com.tr/roche/content/urunlerimiz/onkoloji/alt11.asp>

GEFİTİNİB

Gefitinib bir EGFR kinaz inhibitörüdür. ATP'ye bağlanarak enzimin oto-fosforilasyonunu ve aktivasyonunu engeller. Sonuç olarak hücre proliferasyonu ve anjiogenezin inhibisyonuna, ve apoptozise yol açar.

Gefitinib Metabolik / laboratuvar yan etkiler	
%1-10	Alkalen fosfataz yükselme (şiddetli %1) ALT yüksekliği (%1-13, şiddetli %1,9) AST yüksekliği (%1-11, şiddetli %0)

Transaminazlarda asemptomatik yükselme görülebilir. Şiddetli olgularda gefitinibin kesilmesi önerilir.

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexP-ro/GEFITINIB.htm> gefitinib

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021399s008lbl.pdf

İMATİNİB

İmatinib BCR-ABL tirozin kinazı inhibe eder. İnhibisyon selektif olmayıp, aynı zamanda PDGF ve c-Kit de inhibe edilir. BCR-ABL eksprese edilen hücrelerde büyüme inhibisyonu ve apoptosiz görülürken, normal hücreler etkilenmez.

İmatinib Metabolik / laboratuvar yan etkiler	
	hipokalemi (%2-12, ciddi %0-3) AST yüksekliği (%12, ciddi %2-4) ALT yüksekliği (%16, ciddi %2-7)

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexP-ro/Imatinib.htm>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021588s026s028lbl.pdf

<http://www.novartis.com.tr/dosyalar/file/ilacilar/Glivec>

LAPATİNİ

Lapatinib bir 4-anilinokinazolin kinaz inhibitörüdür. EGFR (ErbB1) ve HER2+/neu (ErbB2+) reseptörlerinin intraselüler tirozin kinaz bölgelerini güçlü, tersinir ve seçici olarak inhibe eder. Daha önce antrasiklin, taksan ve trastuzumab ile tedavi görmüş olan ve hastalığı ilerleyen ve c-erb B2 immünohistokimya testi sonucu 3+ veya FISH testi sonucu + olan metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde kapesitabin ile birlikte kullanılır.

Lapatinib QT/QTc uzamasına yol açabilir. QTc uzaması olan veya gelişebilecek hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Bu koşullar hipokalemi veya hipomagnezemi olan hastaları, konjenital uzun QT sendromu olan hastaları, antiaritmik veya QT uzamasına neden olan diğer ilaçları alan hastaları ve kümülatif yüksek doz antrasiklin tedavisi gören hastaları içermektedir. Hipokalemi veya hipomagnezemi lapatinib tedavisinden önce tedavi edilmelidir. Elektrolit inbalansına ulaşabilecek (diüretik, laksatif ve yüksek doz steroid gibi) eşzamanlı medikasyonlardan kaçınılmalıdır. Tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında düzenli aralarla QT ölçümü ile EKG sonuçları değerlendirilmelidir.

Hepatotoksiste tedavi başlangıcında veya günler-aylar sonra oluşabilir. Karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta ve

tedavi süresince 4-6 haftada bir kontrol edilmeli, ciddi artışlarda lapatinib kesilmelidir.

Lapatinib Metabolik / laboratuvar yan etkiler	
	AST yüksekliği (%49, ciddi <%3) ALT yüksekliği (%37, ciddi %2) Bilirubin yüksekliği (%45, ciddi %4)

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexP-ro/Lapatinib.htm>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022059s3s6lbl.pdf

www.ieg.gov.tr/Folders/KubKT/.../TYKERBKT_4254c88.pdf bilgisi

SETUKSİMAB

Setuksimab rekombinan şimerik monoklonal antikordur. EGFR'ye bağlanarak reseptör ilişkili kinazların fosforilasyon ve aktivasyonunu bloke eder. Bu hücre büyüme inhibisyonuna, apoptozisin indüksiyonuna, vasküloendotelial büyüme faktöründe azalmaya yol açar. Ülkemizde; nazofarinks dışı lokal ileri baş-boyun kanserinde kemoterapi kullanımı kontrandike hastalarda radyoterapi ile eşzamanlı radyoduyarlaştırıcı olarak, K-ras wild tip kolon kanseri salvage (kurtarma) tedavisinde, ve metastatik kolorektal kanserde irinotekan ve okzaliptin içeren tedavileri kullanmış hastalarda 3. seçim tedavide irinotekan ile birlikte endikedir.

Setuksimab Metabolik / laboratuvar yan etkiler	
>%10	Hipomagnezemi (%55, şiddetli %6-17)*
%1-10	Hipokalemi (%5, şiddetli %1)* Alkalen fosfatazda artış (%5-10) Transaminazlarda artış (%5-10) Bilirubin yüksekliği (%2, şiddetli %1) Hipofosfatemi (%1) Hipokalsemi (%1), klinik açıdan önemli (≤%1)

*doz kısıtlayıcı etki

Hipomagnezemi ve bununla ilişkili hipokalsemi ve hipokalemi tedavi başlangıcından günler-aylar sonra başlayabilir. Oluşumunda böbreklerde EGFR blokajının rolü olduğu varsayılır. EGFR Henle kulpunun çıkan kolunda kuvvetle ekspresse edilir. Böbreklerden filtre edilen magnezyumun %70'i Henle kulpunun çıkan kolunda tekrar absorbe olur. EGFR blokajının magnezyum emilimini etkileyebileceği öne sürülmüştür. Hipomagnezemi hastaların %97'sinde ilerleyicidir. Artan yaş-

la birlikte şiddeti de artmaktadır. Hipomagnezemi bitkinlik, iritabilite, parestezi, kramplar ve hipokalsemiye yol açabilir. Elektrolitler tedavi süresince ve tedavi bitiminden 8 hafta sonrasına kadar düzenli olarak takip edilmelidir. Elektrolitler gerektiğinde yerine konulmalıdır. Semptomlar replasman tedavisi ile düzeldiğinden, elektrolitlerin takibi ve gerektiğinde yerine konması önerilir.

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexP-ro/cetuximab.htm>

[www.ieg.gov.tr/Folders/Docs/yurtdisi_ilac\(01.12.2010\)_87a5029.xls](http://www.ieg.gov.tr/Folders/Docs/yurtdisi_ilac(01.12.2010)_87a5029.xls)

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125084s1671bl.pdf

Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab Therapy and Symptomatic Hypomagnesemia JNCI J Natl Cancer Ins J Natl Cancer Inst. Aug 17 2005;97(16):1221-4.

SORAFENİB

Sorafenib *in vitro* tümör hücresi proliferasyonunu azaltan bir multikinaz inhibitörüdür. Sorafenibin çok sayıda hücre içi (c-CRAF, BRAF ve mutant BRAF) ve hücre yüzeyi kinazlarını (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, ve PDGFR-β) inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu kinazlardan bazılarının tümör hücresi sinyalleşmesi, anjiyogenez ve apoptozda rol aldığı düşünülmektedir. Sorafenib immün kompromize farelerde, insan hepatoselüler karsinoma ve renal hücreli karsinoma-sında, ve çeşitli başka insan tümör ksenograftlarında tümör büyümesini inhibe etmiştir. İnsan hepatoselüler ve renal hücreli karsinoma modellerinde, tümör anjiyogenezinde azalma ve tümör apoptozunda artışlar görülmüştür. Ayrıca, insan hepatoselüler karsinoma modelinde tümör hücresi sinyalleşmesinde azalma görülmüştür.

Metastatik renal hücreli karsinoma tedavisinde interferon alfa ve/veya interleukin-2 ile yanıt alınamadığı veya bu tip tedavilerin yan etki nedeniyle uygun olmadığı durumlarda endikedir.

Lokal tedavi yöntemlerinin uygun olmadığı ve fonksiyonel karaciğer rezervinin Child Pugh A evresinde olduğu lokal ileri ve metastatik hepatoselüler kanserli olguların tedavisinde endikedir.

Sorafenib Metabolik / laboratuvar yan etkiler	
>%10	Lipaz artışı (%41, ciddi %9-12) Hipofosfate mi (%35-45, ciddi %13) Amilazda artış (%30, ciddi %1-2) Alkalen fosfatazda artış (<%19)
%1-10	Transaminazlarda artış (%1-10); geçici
<%1	Bilirubin artışı (<%1) Hiponatremi (<%1) Anormal INR (<%1)

www.ieg.gov.tr/.../NEXAVAR-SmPC-CCDS0910-final_39fbbd4.pdf

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexP-ro/sorafenib.htm>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021923s008s0091bl.pdf

Rose BD editor. Sorafenib. UpToDate 15.1 ed. Waltham, Massachusetts:UpToDate; 2007.

SUNITİNİB

Sunitinib maleat çoklu reseptör tirozin kinazları eş zamanlı olarak inhibe eden bir multi-kinaz inhibitörüdür. Sunitinib trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri (PDGFRα ve PDGFRβ), vasküler endotelial büyüme faktör reseptörleri (VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3), kök hücre faktör reseptörü (KIT), Fms-tipi tirozin kinaz-3 (FLT3), koloni uyarıcı faktör reseptörü (CSF-1R) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör reseptörünün (RET) potent inhibitörüdür. Tümör gelişimi, patolojik anjiyogenez ve kanserin metastatik progresyonunda etkilidir.

Sunitinib maleat, imatinip mesilat tedavisi yeterli doz ve sürede uygulanmış ve kitle lezyonları ve/veya organ metastazları halen devam eden dirençli bulunmuş anrezektabl metastatik gastrointestinal stromal tümörlerin (GIST) tedavisinde, ve ilerlemiş ve/veya metastatik renal hücreli karsinom (mRCC) tedavisinde endikedir.

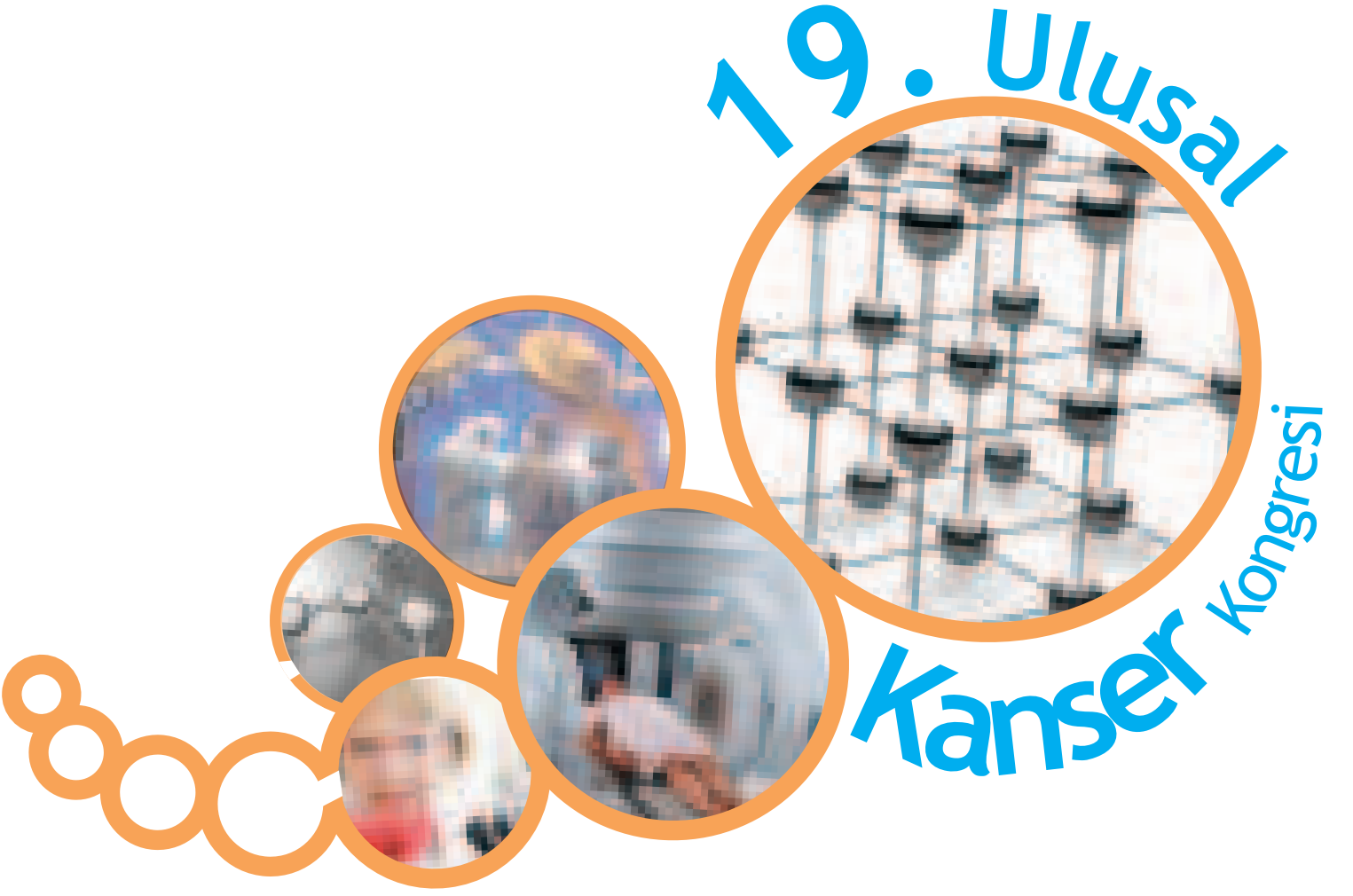
Sunitinib Metabolik / laboratuvar yan etkiler	
%10'dan sık görülenler	Alkalen fosfatazda artış (%24-46, ciddi %2-4) Amilazda artış (%17-35, ciddi %5) AST/ALT yüksekliği (%39-56, ciddi %2-4) Bilirubin artışı (total %12-20, indirekt %10) Lipaz artışı (%25-50, ciddi %10-18) Hipoalbuminemi (%28, ciddi %0) Hipokalsemi (%43, ciddi<%1), hiperkalsemi (%11, ciddi<%1) Hipoglisemi (%20, ciddi %0), hiperglisemi (%18, ciddi %4) Hipokalemi (%12, ciddi %1), hiperkalemi (%14, ciddi %4) Hiponatremi (%10-20, ciddi %4-8), hipernatremi (%10-13, ciddi<%1) Hipofosfatemi (%22-31, ciddi %6-9) Serum kreatin kinaz anormallikleri (%12-60, ciddi %1) Serum kreatin anormalliği (%39, ciddi %1) Serum ürik asit anormalliği (%49, ciddi %15)

Grad 4 laboratuvar bozuklukları; ürik asit (14%), lipaz (3%), amilaz (1%), ALT (<1%), kreatin kinaz (<1%), kreatinin (<1%), hiperglisemi (<1%), hipokalsemi (<1%), hipofosfatemi (<1%), hiperkalemi (<1%), ve hiponatremi(<1%).

<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/sunitinib.htm>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021938s010s011s014s015lbl.pdf

<http://www.pfizer.com.tr/pfizer/tr/UploadedPdf/421.pdf>



PEDİATRİK RADYASYON ONKOLOJİSİ KURSU

Çocukluk Çağı Tümörlerinde Geçmişten Günümüze Radyoterapinin Rolü

Doç. Dr. Serra Kamer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Çocukluk çağı tümörleri embriyolojik kökenleri, farklı histopatolojik özellikleri, tedaviye yanıtları ile erişkin tümörlerinden ayrıcalık gösterirler. Tümörlerin tedavi yanıtları ve çocukluk çağı fizyolojisinin erişkinlerden farklı olması bu olgularda özgülleştirilmiş protokoller ile oluşturulan tedavilere yol açmıştır. Yıllar içinde farklı protokollerle hem etkinliği arttırılmış hem de yan etkisi en aza indirilmiş tedaviler hedeflenmiştir. Tüm çocukluk çağına özgün tümörler nadir görülmeleri nedeni ile Avrupa ve Amerika temelli gruplar tarafından geliştirilen protokoller ile tedavi edilmektedir. Tüm protokollerde radyoterapi açısından ortak yaklaşım risk adaptif tedaviler ile radyoterapi alacak hasta gruplarının tanımlanması, radyoterapinin geç dönem etkileri nedeni ile bırakılması veya azaltılması hedefleyen bir çizgidedir. Ancak radyoterapinin erken dönemde terk edildiği bazı protokollerde etkinlik azalması radyoterapinin tekrar gündeme gelmesine de yol açmıştır.

Çocukluk çağı radyoterapisi radyasyon onkologları için her zaman özgün bir tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. Erişkin tümörlere göre daha nadir görülmeleri bu tümörlerin radyoterapisi ile ilgili belli standartları oluşturmasını engellemektedir. Amerika Birleşik devletlerinde çocukluk çağı radyoterapisi radyasyon onkolojisi uzman eğitiminde farklı bir alt grup olarak ele alınmaktadır. Avrupa'da özellikle Almanya'da pediatrik radyoterapi belli deneyimli merkezlerde yapılmakta veya merkezi kontrol ile denetlenmektedir. Yıllar içinde radyasyon onkolojisinin yan dal uygulamaları ön plana çıktığında pediatrik radyoterapinin yeni bir yan dal olarak tanımlanması beklenmektedir.

Çocukluk çağı tümörlerinin sağkalımında özellikle son 20 yılda büyük ilerlemeler elde edilmiştir. Lösemiler, çocukluk çağı lenfomaları, beyin tümörleri çocukluk çağına en sık rastlanan ve tedavi protokollerinde radyoterapinin sıklıkla kullanıldığı tümörleridir. Bu tümörlerin yanı sıra çocukluk çağı sarkomları, nöroblastom ve Willm's tümörü çocukluk

çağına özgün ve radyoterapisi erişkin dönem tümörlerden farklı olarak tanımlanmış tümörlerdir.

Bu tümörlerin tamamı için üretilmiş yıllar içinde büyük değişiklik göstermiş protokoller bulunmaktadır.

WILLM'S TÜMÖRLERİ:

Çocukluk çağı tümörlerinin % 6-7'sini, pediatrik yaş grubu böbrek tümörlerinin ise % 95'ini oluşturmaktadır. Olguların % 75'i 5 yaş altındadır ve 2-3 yaş aralığında görülme oranı en yüksektir. Olguların çoğu soliter lezyon olmakla birlikte, % 12 olguda tek böbrekte multifokalite saptanmakta, % 7 olguda ise Wilms tümörü bilateral görülmektedir. Sporadik veya herediter olabilir, bazı genetik anomalilerle birlikte olabilir.

Bazı herediter sendromlarla ilişkili görülmektedir.

1. WAGR sendromu : Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner malformasyon, mental retardasyon
2. Denys-Drash sendromu: Pseudohermafroditizm, mesangial sklerozis, renal yetmezlik, Wilms tümörü
3. Beckwith-Wiedeman sendromu: Gigantizm, omfalo-sel, makroglossi, genitoüriner anomaliler, hipoglisemi, hemihipertrofi ve wilms tümörü ve diğer tümörlere eğilim

Histopatolojik olarak ;

1. Favorable (FH)
2. Unfavorable (UH)
 - Anaplastik tümör
 - Fokal Anaplazi
 - Diffüz Anaplazi
 - Clear cell sarkom
 - Rabdoid tümör olarak sınıflandırılmaktadır.

Evrelendirme NWTs (National Wilms Tumor Study Group) evrelendirmesi kullanılmaktadır.

Evre – I : Böbreğe sınırlı ve renal kapsül bozulmadan tam olarak rezeke edilen tümör. Tümör rüptürü yok. Renal sinüs damarları tutulmamış.

Evre – II : Böbreğin sınırlarını aşan fakat ; tam olarak rezeke edilebilen tümör. Tümörün bölgesel yayılımı söz konusu. (Kapsül penetrasyonu ve renal sinüs invazyonu).

Evre – III: Abdomen ile sınırlı rezidüel non hematogen tümör yayılımı. :

- Abdomen veya pelviste lenf nodu tutulumu.
- Periton yüzeyine tümör penetrasyonu.
- Periton yüzeyine tümör implantasyonu.
- Cerrahi rezeksiyon sınırının ötesinde gross veya mikroskopik tümör varlığı.
- Vital organlara lokal infiltrasyon nedeniyle komple rezeke edilemeyen tümör
- Cerrahi öncesi veya cerrahi sırasında tümör ekimi, cerrahi öncesi biyopsi
- Tümörün birden fazla parça olarak çıkartılması

Evre – IV: Hematojenik metastaz ; Akciğer, Karaciğer, Kemik, Beyin, Lenf nodu (Abdomen ve pelvis dışı)

Evre – V: Bilateral wilms tümörü ile prezente olma. Her tümör kendi başına evrelendirilmeli.

Willms tümörü tedavisi ile ilgili en büyük deneyimler NWTs çalışmalarından elde edilmiştir. Tarihsel süreçte 5 farklı protokol test edilmiştir. Aşağıdaki tabloda bu çalışmaların yapıldığı yıllar ve hasta sayıları görülmektedir.

Çalışma	Uygulandığı yıllar	Olgu Sayısı
NWTS-1	Ekim 1969 - Şubat 1975	741
NWTS-2	Ocak 1975 - Nisan 1979	950
NWTS-3	Mayıs 1979 - Eylül 1986	2496
NWTS-4	Ağustos 1986 - Ağustos 1995	3335
NWTS-5	Ağustos 1995 - Mayıs 2002	3031

NWTS- 1 çalışmasında erken evre olgularda radyoterapinin yeri test edilmiş ve sonucunda Böbreğe sınırlı ve tam rezeke edilmiş 2 yaş altı çocuklarda abdominal radyoterapiden vazgeçilmiştir. Böbrek dışına taşmış olgularda Vincristine ve dactinomycinin kombine kullanımının, tek başlarına kullanımlarına göre daha etkili olduğu saptanmıştır ve FH ve UH tanımlanmıştır NWTS-2 çalışması ile çoklu ajan kemoterapinin yeri test edilmiş ve Böbreğe sınırlı ve tam rezeke edilmiş çocuklarda 6 aylık Vincristine ve dactinomycin tedavisinin

yeterli olduğu, bu kombinasyona adriamycin eklenmesinin relapsız sağkalımı arttırdığı saptanmıştır. NWTS-3 çalışması sonucunda Evre II FH tümörlerde RT ve **doxorubicine** gerek olmadığı, Evre I FH ve **fokal anaplazide** RT ye gerek olmadığı ,Evre III FH tümörlerde ise doxorubicin alan yada 20 Gy radyoterapi alan hastalarda daha düşük relaps oranları elde edildiği rapor edilmiştir. NWTS-4 çalışması ile Pulse-intensive' kemoterapinin efektif, daha az toksik ve daha ucuz olduğu bildirilmiştir Son yayınlanan NWTS-5 çalışması düşük ve yüksek risk hasta gruplarının ayırmaştırma hedeflemiş ve Kromozom **1p ve 16q** daki heterozygosite kaybının (LOH) **Evre I ve II FH hastalığında** kötü prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Cerrahinin tek başına yeterli olduğu iyi prognostikli grubu 2 yaş altı, 550 gramdan düşük ağırlıklı tümörü olan, Evre I FH olarak saptanmıştır.

Özet olarak tüm NWTS çalışmaları erken evre olguların tanımlanabilmesi, çoklu kemoterapilerin etkinlik ve tolerabilitelerinin test edilmesi ve erken evre olgularda radyoterapinin bırakabilirliğini test etmiştir.

Children's Oncology Group (COG) wilms tümörü çalışmalarının NWTS çalışmalarından en büyük farkı CCG tüm olgularda neoadjuvan tedavilerin etkinliğinin test edilmesidir.

ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN LENFOMALARI

Çocukluk çağı Hodgkin lenfomalarda en uygun tedavi en az yan etki ile kür sağlayan tedavilerdir. Yıllar içinde hem Avrupa hem de Amerika kaynaklı geliştirilen protokollerde yoğunluğu ve toksisitesi azalırken etkinliği artan tedavi protokolleri geliştirme hedeflenmektedir.

Geçmiş yıllarda erişkin ve çocukluk çağı hodgkin lenfoma protokolleri aynı olmasına karşın yıllar içinde yan etki profilleri nedeni ile değişikliğe uğramıştır. Multi model kemoterapi rejimlerini içeren ve radyoterapi yerini dozunu sınırlayan çalışmalar gözlenmiştir. İleri görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi yıllar içinde laparoskopik evrelendirmeden bizi ayırmıştır.

Günümüzde çocukluk çağı hodgkin lenfomada risk adaptif, kemoterapi yanıtına göre radyoterapiyi düzenleyen protokoller olarak oluşturulmaktadır. İleri radyolojik görüntülemenin özellikle PET BT nin çocukluk çağındaki kullanımı günümüzde yürütülen çalışmalarda yanıt aranana temel sorulardan biri olarak görülmektedir. Radyoterapi volümleri ve dozlarını azaltan veya düşük risk gruplarında tamamen endikasyonları ortadan kaldırmayı hedefleyen çalışmaların geç

dönem sonuçları gelecekte çocukluk çağı hodkin lenfoma yaklaşımlarının belirleyicisi olacaktır.

Eski protokollerde MOPP ve ABVD en sık kullanılan rejimler olmuştur. MOPP sterilite ve sekonder malignitelere yol açması, ABVD ise kardiyak ve pulmoner yan etkileri nedeni ile alterne rejimlere geçilmesi gündeme gelmiştir. Amerikan protokolleri VAMP Avrupa protokolleri OPPA –OEPA rejimlerini kemoterapi protokollerinde tercih etmiş ve kombine tedavilerde test etmiştir.

Eski protokollerde erişkin protokollere benzer olarak geniş sahalardan 33-44 Gy kütatif dozlara çıkılır, cerrahi evreleme yapıldı. Ancak çocuklarda iskelet ve yumuşak dokuda büyüme gerilikleri, RT'ye bağlı kardiovasküler hastalıklar ve ikincil malignitelere artış nedeniyle tedaviler daha düşük doz, tutulu alan radyoterapi alanlarına doğru kaydı (15-25 Gy).

RHABDOMYOSARKOM

Çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. 2-6 yaş arasında ve adolesan çağda sık olarak görülür. 2-6 arasında embriyonel tip daha sık görülürken adolesan dönemde alveolar tip daha çok görülür.

Evreleme ve risk gruplarının belirlenmesinde uluslararası rabdomyosarkom sınıflandırılması kullanılmaktadır.

Rabdomyosarkom tedavisinde Intergrup Rabdomyosarkom grup (IRS) çalışmaları yıllar içinde hem radyoterapi hemde kemoterapinin yerini araştırmış ve tedavi sonuçlarında belirgin ilerlemeler elde edilmiştir.

İlk IRS çalışmasında radyoterapinin yeri tüm risk grubu olgularda sorgulanmıştır. Bu ilk çalışmada grup I olgular dışında tüm olgularda radyoterapinin kemoterapiye eklenmesi sağkalımı etkilediği sonucuna varılmıştır.

İlk IRS çalışmasından sonra ikinci IRS çalışmasında radyoterapi grup I alveolar tip dışında tüm olgularda uygulanmış, radyoterapi volümü tüm kas kompartımanından sınırlı alan radyoterapiye küçültülmüştür. Radyoterapi dozu risk gruplarına göre sınıflandırılmıştır.

Üçüncü IRS çalışmasında klinik grup, histolojik tip ve primer bölgeye göre tedavi randomizasyonu yapılmıştır. Paramengial olgularda BOS tutulumu yoksa tüm kranium radyoterapi yerine lokal alan radyoterapiye geçildi ve pa-

ramnenegial olgular dışında radyoterapi zamanı kemoterapi sonrasına ertelendi.

Dördüncü IRS çalışmasında ikinci çalışmadan farklı olarak grup III olgularda hiperfraksiyone radyoterapinin etkinliği sorgulanmıştır. Bu olgularda 59.4 Gy hiperfraksiyone radyoterapi konvansiyonel 50 Gy radyoterapi ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak hiperfraksiyone radyoterapinin üstünlüğü saptanmadı.

Beşinci çalışmada grup I alveolar tip de radyoterapi dozunun azaltılması ve radyoterapi zamanı sorgulanmıştır.

Rabdomyosarkomda IRS çalışmalarından başka SIOP'un düzenlediği MMT çalışmaları da vardır. MMT 89'da IRS çalışmalarından en büyük farkı lokal tedavinin azaltılmasıdır. Radyoterapi sadece total rezeke edilemeyen olgulara uygulanır. Cerrahi esas tercih edilen lokal tedavi modelidir. Özellikle alveolar histolojide IRS'nin sonuçları MMT 89'dan daha iyi görülmektedir. Çünkü IRS'de alveolar grupların hepsi radyoterapi almaktadır. Daha yoğun kemoterapi ile etkinliği arttırmayı amaçlayan MMT 95 çalışmasının sonuçları beklenmektedir.

ÇOCUKLUK ÇAĞI BEYİN TÜMÖRLERİ:

Çocuk ve adolesan çağ tümörlerinin tedavisinde son 20 yıldır büyük ilerlemeler elde edilmiştir. 1075'den 2002'ye kadar olan dönemde sağkalımda %50 artış elde edilebilmiştir. Çocukluk çağı beyin tümörleri farklı hastalık gruplarını içeren çocukluk çağının en sık görülen solid tümörleridir. Beyin tümörleri histoloji, yerleşim ve yayılım özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. İmmunhistokimyasal, sitogenetik ve moleküler genetik değerlendirmeler farklı hastalık gruplarını sınıflandırmada ve tedavi protokollerini tanımlamada son yıllarda sıklıkla kullanıma girmiştir.

DÜŞÜK DERECELİ ASTROSİTOMLARDA RADYOTERAPİ:

Progresif hastalık gelişene kadar radyoterapi bu grup hastalarda ilk tedavi olarak düşünülmemektedir. Özellikle küçük çocuklarda radyoterapiyi geciktirme amaçlı kemoterapi ön plana alınmaktadır. Optik yolu veya kiazmatik gliomlu olgularda radyoterapi geç dönem ciddi yan etkilerle ortaya çıkmaktadır. Ancak hangi hastanın ne kadar süre stabil hastalık ile izlemde kalacağı konusundaki sorunlar netlik kazanmış değildir. Özellikle NF1 tanılı olgular alkileyici ajanlar ve radyoterapinin nörolojik toksik etkileri ve sekonder malignite gelişme riskleri nedeni ile yakın takip edilmelidir. NF1 olgularında radyoterapiye bağlı vasküler yan etkilerinde daha sık

izlendiği yakın dönemde rapor edilmektedir. Günümüzdeki optimal yaklaşım düşük dereceli astrositom tanılı olgularda cerrahi ve takibi ön plana alan protokoller olarak tanımlanabilir.

YÜKSEK DERECELİ ASTROSİTOMLARDA RADYOTERAPİ:

Erişkin dönem yüksek dereceli glial tümörler gibi çocukluk çağındaki olgularda da cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi içeren protokoller günümüzde standart olarak uygulanmaktadır. Erişkin dönemde glioblastoma multiformede Temazolamid ile elde edilen başarılı sonuçlar çocukluk çağında da bu ajanın etkinliğini sorgulayan klinik çalışmalara öncülük yapmıştır ve erken sonuçlar oldukça başarılı olarak izlenmektedir.

MEDULLABLASTOMLAR:

Medullablastom embriyolojik kökeni, uygun tedaviler ile tedavi başarısının arttırılabildiğinin gösterildiği en önemli çocukçuluk çağı tümörüdür. Başarılı tedavi sonuçlarının elde edilmesinde sonra özellikle radyoterapinin geç dönem yan etkileri bu hastalıkta tanımlanmıştır. Risk gruplarına göre radyoterapiyi azaltan veya tamamen kaldıran pek çok protokol geliştirilmiştir. Serebro-spinal bölgenin MR ile değerlendirilme bu olgularda risk gruplarının tanımlanmasında en

önemli adım olarak tanımlanabilir. Özellikle 3 yaş altı olgularda multiajan kemoterapilerin kullanıma girmesi radyoterapinin geç dönem yan etkilerinden en çok zarar gören bu olgularda tedavi başarısı azalmaksızın radyoterapinin ertelenbilmesi veya uygulanmaması olanağını sağlamıştır. Ancak genel olarak prognozu kötü olan bu grupta hiçbir zaman radyoterapi uygulanan daha büyük yaş olgulardaki başarılı sonuçlar elde edilememiştir.

Radyasyon onkologları için medulloblastom tedavisinde yanıtlanması gereken iki temel sorudan birincisi posterior fossa boost yerinel lokal sahanın uygulanabilirliğidir. Retrospektif çalışmalarda nükslerin %5'inden azı tümör yatağı dışında izlenmiştir. Günümüzde siklofosamid içeren kemoterapi uygulanan olgularda tümör yatağı boost güvenle posterior fossa boost yerine tercih edilebilir görülmektedir.

Kraniospinal radyoterapi dozu ikinci en önemli tartışılan konu olmuştur. Kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulanan düşük risk grubu olgularda 23 Gy yerine 18 Gy uygulanması ile ilgili yeterli data henüz oluşmamıştır ve CCG çalışmasının sonuçları beklenmektedir. Tedavide kemoterapi uygulayan gruplarda düşük risk grubunda radyoterapi dozu 36 Gy olarak tanımlanmalıdır.

Çocukluk Çağı Tümörlerinin Hedef Hacim Tanımlamalarında Nelere Dikkat Etmeliyiz?

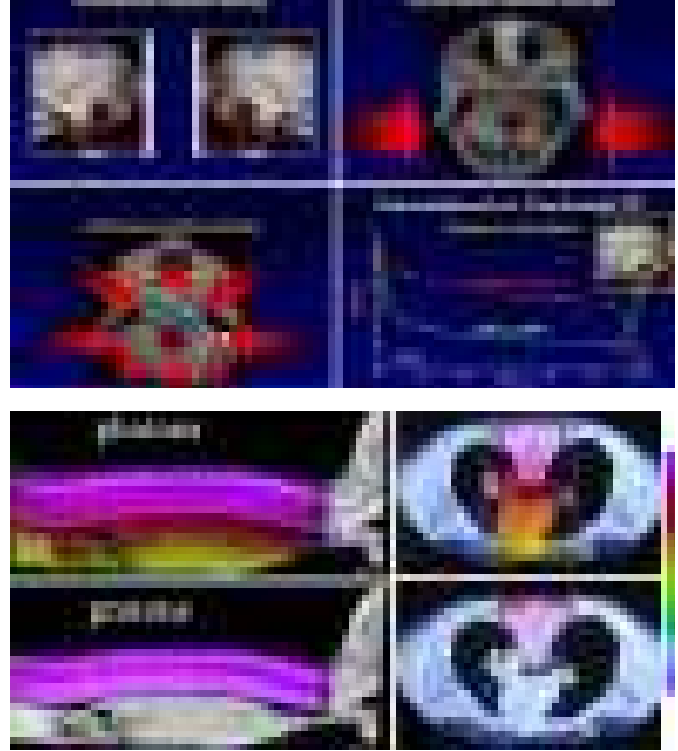
Doç. Dr. Aylin Fidan Korcum

Çocukluk çağı tümörlerinde modern tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla hastalık kontrol ve sağkalım oranlarında belirgin artış sağlanmıştır¹. Ancak kür sağlanmış ve uzun yaşam beklentisi olan çocuklarda, tedavilere bağlı gelişen fiziksel ve fonksiyonel kayıplar, yaşam kalitelerini ciddi olarak bozabilir. Bu nedenle son yıllardaki tedavi protokolleri, tedavileri azaltmak veya daha az mortalite ve morbiditeye neden olacak yeni tedavi modalitelerini geliştirmek üzerine yoğunlaşmıştır¹.

Radyasyonun yan etkileri nedeniyle çocukluk çağı tümörlerinin tedavi protokollerinde kullanımı ve dozu oldukça sınırlanmıştır. Son yıllarda radyoterapinin yan etkileri daha iyi anlaşılmıştır. Modern radyoterapi (3 Boyutlu Konformal Radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi, Cyberknife, Gama-knife ve Proton tedavisi) uygulamaları ile radyasyonun normal doku yan etkileri azaltılabilmektedir (Şekil 1)². Yapılan klinik çalışmaların bazı tümör gruplarında radyoterapi (RT) dozlarının daha düşük olduğunu göstermesi ile, radyoterapinin Lösemi, yüksek gradlı Beyin tümörleri, Lenfoma, Nöroblastoma, Wilms, Rabdomyosarkom başta olma üzere birçok pediatrik tümörde güvenli olarak kullanımını arttırmıştır.

Radyoterapi sırasında çocuğun yaşı ve uygulanan radyasyonun tipi, dozu, fraksiyon şeması, uygulandığı hacim ve uygulanan teknikler, somatik, genetik, reproduktif, karsinojenik yan etkilerin oluşmasında çok önemlidir³⁻⁷. Çocukluk çağı tümörlerinin gelişiminde moleküler ve genetik mutasyonlar eşlik eder, buna bağlı olarak bazı çocuklarda radyosensitivite daha fazla olmaktadır. Ayrıca çocuklarda gelişimini tamamlamamış normal organların radyoterapiye yanıtı da erişkin gruba kıyasla daha duyarlıdır. Bu nedenlerle çocuklarda radyoterapi tedavi kararı, planlaması, uygulaması ve uzun dönem takipler daha fazla hassasiyet ve titizlik gerektirmektedir¹.

Çocuklarda kanser tanısı ve tedavisi her şeyden önce bu konuda tecrübeli bir ekip tarafından yapılmalıdır. Kanser ön



Şekil 1: Modern Konformal Radyoterapi Uygulamaları

tanısı veya şüphesi olan her hastanın, tecrübeli Cerrah, Pediatrik onkolog, Radyasyon onkoloğu, Patolog, Radyolog ve Nükleer tıp uzmanlarından oluşan konseylerde tartışılması ve tedavi planının en baştan yapılması çok önemlidir¹. Tedavi öncesi hastanın ve tümörün özellikleri, tedavi sonrası yanıt durumu radyoterapide hedef hacmin tanımlanmasına yol gösterir. Hastaların cerrahi veya kemoterapi öncesi ve sonrası her türlü klinik, patolojik, radyolojik ve nükleer tıp görüntülerinin değerlendirmesi radyoterapide hedef hacim belirlenmesinde önemlidir. İlk tedavi olarak cerrahi uygulanan çocuk hastalarda tümör yatağının ve yayıldığı bölgenin işaretlenmesi (klips vb) tümör hacminin doğru belirlenmesinde ve normal dokuların minimum etkilenmesinde çok önemlidir.

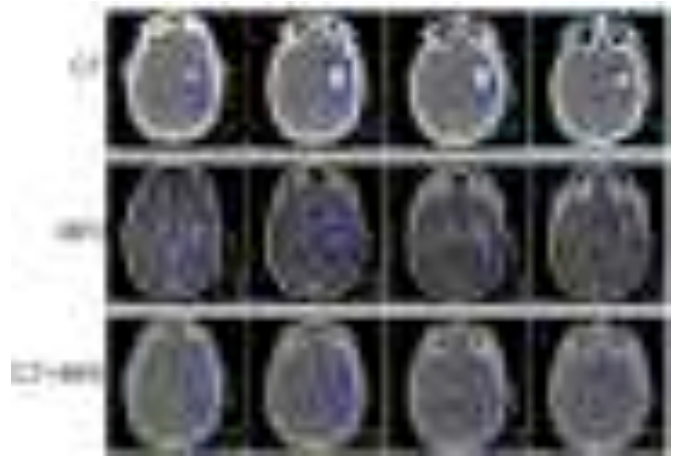
Radyoterapinin en önemli prensibi tümörosidal dozu gross ve mikroskobik tümöre uygularken, normal dokula-

rın alacağı dozu tolerans sınırlarının altında tutabilmektir. Bu prensibi uygulamak geçmiş yıllarda teknolojinin imkan vermemesi sebebiyle mümkün olamamıştır. O dönemlerde pediatrik yaş grubunda olan ve RT uygulanan hastaların geç dönem yan etkilerine bakıldığında kas-iskelet gelişimi, nöro-kognitif, endokrin, işitme ve görme fonksiyonlarında ciddi hasarlar ve sekonder kanser gelişimleri rapor edilmiştir³⁻⁷.

Günümüzde modern radyoterapi teknolojilerinin uygulanacağı çocukluk çağı tümörlerinde tedavi edilecek hedef volümlerin yanında normal doku hacimlerinin de tanımlanması ve tedavi başlamadan önce her türlü ölçümlerin yapılması mümkündür. RT uygulanacak bölgeye göre Kalp, Akciğer, Böbrek, Karaciğer fonksiyonlarının ve hormon düzeylerinin ölçülmesi, görme-işitme testlerinin, nörolojik ve fizyolojik değerlendirmelerinin yapılması gerekmektedir¹.

Radyoterapi endikasyonu konulan çocuklarda immobilizasyon (maske, vakum yatak, alpha cradle vb) doğru tedavinin yapılabilmesi için ilk basamağı oluşturur (Figür 1). Uygulamaların doğru ve kolay yapılabilmesi için yaşı küçük ve kooperasyon problemi olan çocuklarda anestezi altında immobilizasyon ve tedavi yapılması gereklidir. Immobilizasyonu yapılan hastaya planlama amaçlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) yapılır. Radyoterapi öncesi tümörün durumunu gösteren BT, MRG, PET-BT görüntüleri kullanılarak, BT planlama kesitleri üzerinde tümör ve normal organlar konturlanır^{1,8} (Figür 1). Radyoterapide konturlama sırasında sistemlerde bulunan füzyon fonksiyonu ile kişisel tanımlama farklılıkları en aza indirilerek daha doğru ve kesin tümör hacmi belirlemesi yapılabilmektedir (Şekil 2).

Radyoterapi uygulamalarında hedef hacim tanımlamalarında International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 50 ve 62 numaralı (9-11) raporlarında belirtilen terminolojiler kullanılmaktadır (Şekil 3). Buna göre:



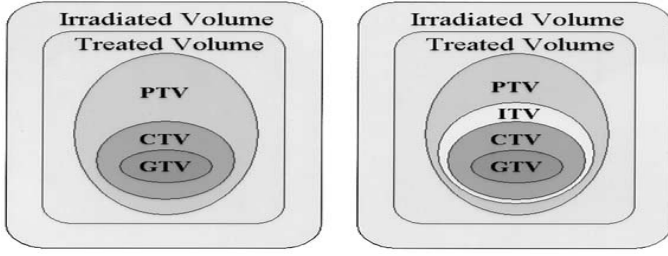
Şekil 2: Füzyon Görüntüleri

Gross tumor volume (GTV); görünen tümör hacmi, Clinical target volume (CTV); şüpheli mikroskopik tümör yayılım bölgesi, Internal marjin (IM); Organların fizyolojik değişimlerini içeren marjindir. İnternal target volume (ITV); Organ hareketini içeren hacim=CTV+IM. Planning target volume (PTV); hasta, organ hareketlerini, set-up değişimlerini içeren ve geometrik belirsizlikleri içeren hacimdir. Treated volume (TV); tedavi volümüdür ve tanımlanan tedavi dozunu alan volümü tarifler (Referans izodoz +7% /- %5). Irradiated volume (IV)



Figür 1: a.Hedef Hacim ve normal doku konturlaması b.Hastanın immobilizasyonlu ve genel anestezi altında tedavisi

ise normal doku toleransına göre anlamlı doz alan hacimdir (V20-V30...).Yoğunluk ayarlı RT (IMRT) uygulamaları için daha konformal bir plan çalışıldığı için riskli organ doz hacimleri (Organ at risk (OAR) ve Planning organ at risk volume (PRV)) tanımları da eklenmiştir.



(B) ICRU 50

(C) ICRU 62

Şekil 3: A. ICRU 50 raporu GTV, CTV, PTV, TV, IV

B. ICRU 62 raporu GTV, CTV, ITV, PTV, TV, IV

Çocukluk çağı tümörlerinde en az hata ile GTV'nin belirlenmesi için BT, MRG ve PET görüntüleri birlikte kullanılmaktadır. CTV belirlenmesi subklinik hastalığı gösteren bir tetkik olmaması sebebiyle GTV'ye göre oldukça zordur günümüzde her tümör grubuna özel sabit bir mesafe yayınlarında tanımlanmaktadır. PTV belirlenmesinde de yayınlanmış literatür bilgisi ve her kliniğin kendi özellikleri rol oynar.

Radyasyon Onkolojisi Departmanlarında en sık görülen çocukluk çağı tümörlerinin hedef hacim tanımlamalarından bazı örnekleri aşağıda sunulmuştur.

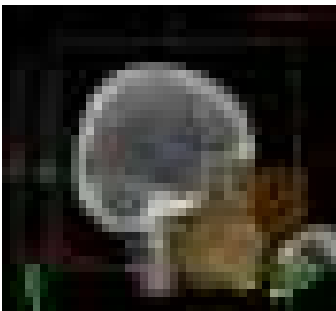
I. Akut Lenfoblastik Lösemi

Kraniyal Profilaksisi uygulaması:

GTV= Tüm beyin ve meningeal doku. Frontal lob, kribri-form plak, temporal lob, göz globunun arka yarısı, optik sinir ve disk dahil edilmelidir.

CTV=GTV+5 mm

Alanın üst ve arkasında kafatası alana dahil edilmelidir. Alt sınırı C2 vertebranın altından geçmeli, önde ise frontal lobu içermelidir. Önde MLC veya blokla gözün önü ve yüz kemikleri bloklanmalıdır. Ancak kribri-form plak ve kafa tabanı blok altında kalmamalıdır (Şekil 4).



Şekil 4: ALL kraniyal profilaksi RT alanı

II. Beyin Tümörleri

Juvenil Pilositik Astrositom ve Grad II Fibriller Astrositom (düşük gradlı tümörlerde):

GTV= MRI T1 kontrastlı / Kontrast tutmayanlarda T2 ve Flair görüntülerindeki Tümör.

CTV=GTV+ 0.5-1 cm

PTV=CTV+0.3-0.5 cm

Yüksek Gradlı Tümörler:

GTV= Preoperatif MRI T1 Kontrastlı/ Kontrast tutmayanlarda T2 ve Flair görüntülerindeki Tümör. BT ve MR Füzyonu önemli.

CTV1=GTV+2-3 cm (CTV2=Postop MRI T1 rezidü tümör görüntüsü+1 cm)

PTV1=CTV1+0.3-0.5 cm

Beyin Sapı Gliomaları:

GTV= MRI T1, T2 ve Flair görüntüleri. BT ve MR füzyonu önemli.

CTV=GTV+ 1-1.5 cm

PTV=CTV+0.5 cm

Embriyonal Tümörlerde (Medulloblastom, Supratentorial PNET, Pineoblastomas, Koroid Pleksusu Karsinomları):

Tüm kraniyospinal aksı içeren RT (30-36 Gy) ve posterior fossaya boost (18 Gy) standart tedavidir. Kranial ve üst spinal keşişiminin posterior fossa boost alanı dışına olması önemlidir. Posterior fossa alanı ve tümör yatağı tanımlamasında mutlaka BT/MRI birlikte ve/veya füzyon olarak çalışılmalıdır. Burada 3D konformal tedavi veya IMRT kullanılması'nın ciddi avantajı!!!!

GTV= Cerrahi/tedavi öncesi MRI/BT görüntülerindeki tümör

CTV= GTV+1.5 cm

PTV= CTV+ 0.3-0.5 cm

III. Hodgkin Lenfoma

Tutulmuş alan RT'si yapılı.

GTV= BT, MRG, PET'te tanıda tutulmuş bölgeler (Lenf nodu > 1.5cm dahil edilmeli)

CTV= Anatomik kompartmanın tamamı (aksiyel marjin post KT rezidüye göre, longitudinal marjin tanıdaki tümöre göre belirlenir.)

PTV= CTV+1.0 cm Radyoterapi alanına göre Akciğer, kalp, böbrek, Omuz başları, Larinks, Occipital bölgeleri korunmalıdır.

IV. Nöroblastom

GTV= BT, MRI, MIBG'de görülen Cerrahi öncesi Tümör.

CTV= GTV+ 1.5 cm

PTV= CTV + 0.5 cm.

Boost için GTV = Cerrahi sonrası rezidü Tümör (Tümörün infiltre etmediği normal dokular korunmalı)

V. Rabdomyosarkom

GTV=Tedaviler öncesi görünen ve/veya palpe edilen tümör. (Fizik muayene, BT, MRI, PET, Cerrahi bulguları, klipsler).

CTV=GTV + 1-1.5 cm (Bazı bölgelerde anatomik yapıya göre modifiye edilir.)

Grup 3 hastalarda kemoterapiye radyolojik yanıt varsa 36 Gy sonrası alan küçültülür ve 50.4 Gy'e tamamlanır.

CTV boost= orijinal GTV+0.5 cm

PTV = CTV+0.5 cm

Biyopsi bölgesi ve skar RT alanına dahil edilmelidir. Prof-laktik lenf nodu ışınlaması önerilmez.

VI. Orbital Rabdomyosarkom (Çoğu Evre 1 ve Grup III)

GTV = Tedaviler öncesi görünen tümör. (Fizik muayene, BT, MRI, PET, Cerrahi bulguları).

CTV =GTV+1 cm (Orbital kemik dışına çıkmamalı)

PTV = CTV+0.5 cm

Tüm orbitanın tedavisi gerekmez sadece PTV tedavi edilir. Bununla birlikte mümkün olursa lens, kornea, lakrimal bez ve optik kiazm korunmalıdır.

VII. Ewing Sarkom:

GTV= Tedaviler öncesi tanı anındaki tümör (klinik ve radyolojik değerlendirmeleri).

CTV= GTV + 1.5-2 cm (aksiyel marjin) (longitudinal marjin 2-3 cm)PTV= CTV + 0.5 cm

KAYNAKLAR

1. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ , Kun LE (2005). Pediatric Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. 4th Edition.
2. Kun LE, Beltran C. (2009).Radiation therapy for children: evolving technologies in the era of ALARA. Pediatr Radiol. Feb;39 Suppl 1:S65-70.
3. Suit H, Goldberg S, Niemierko A et al (2007) Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. Radiat Res 167: 12–42.
4. Hall EJ (2006) Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Int J Radiat

Boost için

GTV=Tedaviler öncesi kemikteki tümör ve post KT yumuşak dokudaki rezidü tümör

CTV= GTV + 1-1.5 cm

PTV= CTV + 0.5 cm

VIII. Wilms Tümörü

Flank Bölgesine RT:

GTV= Preoperatif BT'de Tümör (Böbrek ve tümör uzanımı birlikte)

CTV= GTV + 1 cm

PTV= CTV + 0.5-1 cm

Alanın medial kenarı tüm vertebra korpusunu içermeli. Ancak karşı böbrek alan dışında kalmalıdır. Üst alan kenarı tutulum olmadıkça diaframın altında kalmalıdır. Lenf nodu tutulumu varsa tüm para-aortik bölge alana dahi edilmelidir.

Cerrahi sonrası rezidü Tümöre Ek Doz:

GTV = post-KT ve Postop gross rezidü tümör

CTV= GTV + 1 cm

PTV= CTV + 0.5-1 cm

Tüm Abdomen RT:

CTV=Tüm Peritoneal kaviteyi içermelidir.

Femur başları bloklanmalıdır.

Femoral heads should be shielded during whole abdominal XRT. Sağlam böbrek dozu 14.4Gy altında kalacak şekilde bloklama yapılmalıdır.

Akciğer RT:

CTV=İki akciğer, mediasten ve plevral bölge

PTV=CTV+1cm

Omuz eklemleri bloklanmalıdır.

Oncol Biol Phys 65:1–7.

5. Verellen D, De RM, Storme G (2008) A (short) history of imageguided radiotherapy. Radiother Oncol 86:4–13.
6. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM et al (2006) Cancer survivorship—genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. J Natl Cancer Inst 98:15–25.
7. Hodgson DC, Hudson MM, Constine LS. (2007) Pediatric hodgkin lymphoma: maximizing efficacy and minimizing toxicity. Semin Radiat Oncol. Jul;17(3):230-42.
8. Robertson VL, Anderson CS, Keller FG, Halkar R, Goodman M, Marcus RB, Esiashvili N (2010). Role of FDG-PET in the Definition of Involved-Field Radiati-

on Therapy and Management for Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jun 18. [Epub ahead of print]

9. ICRU Report 50. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
10. ICRU Report 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
11. Purdy JA (2004). Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Semin Radiat Oncol*. Jan;14(1):27-40.

Çocukluk Çağı Tümörlerinin Radyoterapisinde Kritik Organ Doz İlişkisi

Dr. Bilge Gürsel

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Cocukluk çağı tümörlerinin yüz güldüren başarılı tedavi sonuçları ile birlikte tedavi yan etkilerini en aza indirmeye yönelik çalışmalar da önemini ortaya koymuştur.

Kanser tanısı alan hastalarda, 5 yıllık rölatif sağkalım oranı 1975-1977'lerde %58 iken, 1996-2003'de %80 olarak bildirilmektedir^{1,2}.

Radyoterapi (RT) açısından bakıldığında, erişkinler için bildiğimiz doz-organ ilişkisinden farklı faktörler çocuklar için gündeme gelmektedir.

Erişkinlerden en önemli farklar;

- Büyüme gelişmenin devam ediyor olması,
- Zeminde genetik hasarın olma riskinin daha yüksek olması,
- İkincil kanser riskinin yüksekliği,
- Daha çok lösemilerin oluşturduğu farklı bir popülasyon,
- Total vücut ışınlaması gibi tedavi yöntemleri,
- Boy uzaması, kognitif fonksiyonların iyiliği, fertilitate gibi beklentilerin yüksekliği,
- Çoğu çocukluk çağı tümörlerin tedavisinde, yetişkinlere göre farklı ve daha yoğun kemoterapilerin uygulanması,

Kanser tanısı sonrası yaşayan çocukların 2/3 ünde en azından bir geç yan etki görülür ve bu hastaların 1/4'ünde komplikasyonlar çok ciddi veya hayatı tehdit edecek boyutta olmaktadır³⁻⁶.

Bunların sonucu günümüzde non-hodgkin lenfoma tedavisinde RT endikasyonunun neredeyse tamamen kalkması, lösemi tedavisindeki kranyal profilaktik RT endikasyonlarının ve dozunun azalması, medulloblastom gibi kraniospinal RT endikasyonlarında spinal RT dozunun azalması, Wilm's protokollerindeki RT'nin endikasyon değişiklikleri gibi, çocukla-

ra mümkün olduğunda az veya hiç RT vermemeye yönelik arayışlar ve uygulamalar olmaktadır.

Register for the evaluation of side effects after radiation in childhood and adolescence (RISK)-ilk sonuçlarını 2007 yılında bildirilmiş, grade 3-4 yan etkilerin en çok Ewing's ve diğer yumuşak doku sarkomu nedeni ile RT alan çocuklarda görüldüğünü bildirmiştir. Bu grup özellikle büyük hasta gruplarında doz-yan etki ilişkisini ve karakteristiğini ortaya koymayı amaçlamaktadır⁷.

Çocukluk çağı RT dozlarını, endokrin, kognitif, seksüel fonksiyon üzerine etkisi (doz-fonksiyon ilişkisi) ve doz-organ ilişkisi şeklinde ele alınabilir.

Santral Sinir Sistemi

Hayatın ilk üç yılında beyin gelişimi çok hızlı iken altı yaşından sonra neredeyse hiç yoktur. Bu gelişim nöronların sayısında değil boyutunda olur. İlk üç yıl aksonal gelişme, dendritik arborizasyon ve sinaptogenezin en aktif olduğu dönemdir (8). Myelinizasyonun büyük kısmı iki yaşına kadar tamamlanmakla beraber puberteye kadar tamamlanmaz (9). Bu nedenle erken yaşlarda yapılan santral sinir sistemi ışınlamalarında nörokognitif fonksiyon kaybı daha yüksektir. RT nedeni ile oluşan etkiler demiyelizan lezyonlarda birlikte santral sinir sisteminde fokal veya diffüz beyaz cevherde nekrozu şeklinde gözlenir¹⁰⁻¹².

Halberg ve ark. çalışmalarında, 24 Gy (2Gy/fx) kranyal RT uygulanan hastalarda IQ kaybı 8-10 puan olarak bildirilmiştir (ortanca 100 den 90-92)¹³.

Akut lenfoid lösemi (ALL) hastalarında eski çalışmalarda bildirilen nörokognitif kayıplar güncel çalışmalardakilerden daha yüksektir¹⁴⁻¹⁹. ALL de profilaktik kranyal RT ile kognitif kaybın özellikle 5 yaş altı ışınlamalarda olduğu kaydedilmiştir¹⁵. Tek başına kraniospinal RT'ye göre kranyal RT ile birlikte

intratekal kemoterapi uygulanan 5 yaşından küçük hastalarda nörokognitif kayıplar da daha fazla olmuştur²⁰.

Yüksek doz sistemik metotreksat da RT ile kombine edilince lökoensefalopati ve ciddi nörokognitif defisit riskini arttırır²¹.

Bununla beraber ALL tedavisinde RT olmadan da kemoterapinin tek başına nörokognitif disfonksiyona neden olduğu kaydedilmiştir²².

Merchant ve ark.²³ St. Jude hastanesinde düşük dereceli gliom nedeni ile 54 Gy RT uygulanan 54 hastada kognitif, endokrin ve duyma fonksiyonlarını değerlendirmiştir. Sonuç olarak RT sırasında 5 yaş altında olanlarda RT yi takiben 5 yılda IQ'da 10 puanlık, genel grupta ise 3 puanlık düşüş beklenmesini hesaplamışlardır. NF-1 olan 13 hastada bazal skorda düşüş de daha bariz izlenmiştir.

Wara ve ark.²⁴ kronik progresif radyasyon myeliti riskini 25 fx da 42 Gy ile %1, 45 Gy ile %5, ve 61 Gy ile %50 olarak bildirmiştir. Küçük çocuklarda bu risk daha yüksek olabilir. Ayrıca aktinomisin D varlığı toleransı düşürür.

Merchant ve ark.'nın²⁵ bir başka çalışmasında sık görülen pediatrik beyin tümörlerinin tedavisinde portonlar ve fotonları karşılaştırmış, sonuçta düşük-doz alan volümlerin azalması veya ortalama dozun düşürülmesinin uzun dönemde klinik avantajlarını ortaya konmuştur.

Orta-yüksek doz i.v metotreksat ve sitarabin nörokognitif bozukluk gelişim riskini artırır²⁶.

Çocukluk çağı kanseri tedavisinde oluşan psikososyal etkiler ise ilk defa Koocher ve O'Malley²⁷ tarafından Damocles sendromu olarak tanımlanmıştır.

Nöroendokrin Fonksiyon

Tedavi yaşı ne kadar küçükse yan etki görülme riski de o kadar fazla olmaktadır^{28,29}.

Hipotalamohipofizer aks, RT'nin zararlı etkisine en duyarlı bölgedir. Birçok çalışmada hipotalamusun hipofizden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir³⁰.

Büyüme Hormonu (BH)

Kranyal RT'yi takiben nöroendokrin hasarın ilk ve en sık ortaya çıkan göstergesi BH eksikliğidir ve ışınlama zamanına ve do-

zuna bağlı olarak gelişmektedir. 18 Gy kadar düşük dozlarda uygulanan RT'den yıllar sonra bile izole BH eksikliği görülebilirken, yüksek doz RT'de panhipopituitarizm tablosu gelişebilir³⁰⁻³².

Büyüme hormonu episodik olarak anterior pituitar bezden salınırken, hipotalamustan salınan büyüme hormonu sekrete edici hormon (GHRH), BH üretimini stimule eder, hipotalamik nöropeptid somatostatin ise inhibitör etki gösterir. BH ise karacigerde ve bazı diğer dokularda IGF-1 (somatomedin-C) salınımını arttırır ki bu da hücre proliferasyonunun ve protein sentezini düzenler. RT'ye bağlı BH eksikliğinin genellikle hipotalamus düzeyinde olduğuna inanılmaktadır. Albestsson-Wikland³³ ve Blacklay ve ark. (34) RT sonrası BH eksikliği olan çocukların çoğunda GHRH uygulaması sonrası BH'nun arttığını bildirmişlerdir. Bunu hipofizin korunarak posterior fossanın ışınladığı bir grup hastada BH eksikliği olduğunu bildiren çalışmalar da desteklemektedir^{35,36}. GHRH üretiminin hipotalamusun ventromedial nukleusunda olduğu düşünülmektedir.

Kranyal bölgeye 30 Gy veya daha yüksek dozda RT uygulanan çocuk hastaların %60-80'inde stimülasyon testlerine bozuk BH yanıtı izlenmektedir. Bu sonuç tedaviyi takiben 5 yıl içinde görülür. Genelde 18-20 Gy eşik doz olup, bunu takiben artan dozlarda artan oranda bozukluk görülür³⁷.

Sklar ve ark.³⁸ ALL tanısı ile 24 Gy, 18 Gy RT uygulanan ve RT uygulanmayan çocuk hastaların boy standart sapma skorlarını incelediğinde RT almayanlarda -0.49 ± 0.14 , 18 Gy RT grubunda -0.65 ± 0.15 ve 24 Gy RT grubunda ise -1.38 ± 0.16 oranlarını kaydetmiştir.

18 Gy ile 24 Gy kranyal RTnin etkileri karşılaştırıldığında 18 Gy RT ile BH salınımının daha iyi olduğu kaydedilmiştir³⁹.

Üç haftada 30 Gy'in üzerinde kranyal RT alan beyin tümörlü çocukların %100'ünde tedavi sonrası 2/5 yıl içinde BH eksikliği saptanırken, ALL profilaksisi nedeniyle <30 Gy doz alan çocukların aynı sürede %65'inde BH eksikliği saptanmıştır⁴⁰. Başka bir çalışmada 30-45 Gy kranyal RT alan medulloblastom ve baş-boyun tümörlü 112 çocuğun %72'sinde BH eksikliği gözlenirken, 24 Gy alan ALL'li 86 çocuğun %52'sinde BH eksikliği gözlenmiştir⁴¹. Profilaktik amaçlı uygulanan 18 Gy doz ile BH salgılanma bozukluğu ortaya çıkmamıştır^{42,43}.

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) için total vücut ışınlaması (TVI) uygulanan hastalarda BH eksikliği açısından risk altındadır⁴⁴.

GH kaybı üzerine tedavi rejiminde busulfan ve siklofosfamid bulunmasının da etkisi vardır⁴⁵. Glukokortikoidler, 6-MP ve MTX, büyümeyi engelleyen kemoterapötiklerdendir^{46,47}.

Non-Growth Hormon Tropinler

Kranyal RT aynı zamanda pubertal gelişimi de kötü etkileyebilir. 50 Gy üzerindeki dozlarda gonadotropin yetmezliği olurken, 18-47 Gy dozlar puberte prekoks nedeni olabilir. Puberte prekoks genelde 24 Gy üzeri kranyal RT alan kız çocuklarda gözlenir. Shalet ve ark.⁴⁸ puberte yaşının kranyal RT uygulanan yaş ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. 35 Gy ve üzeri dozlardaki kranyal RT sonrası gonadotropin yetmezliği görülme kümülatif insidansı 5-10 yılda %10-20'dir⁴⁹.

Kranyal ışınlama dozu 40 Gy ve üzeri olduğunda santral hipotiroidizm görülme olasılığı yüksektir. Constine ve ark.⁵⁰ yüksek dozlarda sublinik ve klinik hipotiroidizm riskini %65 olarak bildirmiştir.

Yüksek doz RT (>40 Gy) gonadotropin, ACTH, TRH ve TSH eksikliğine sebep olmaktadır. Benzer şekilde yüksek doz kranyal RT ve hipotalamik bölgedeki tümörler hiperprolaktinemi ve gonadotropin salgılayıcı hormonun (GnRH) pusatil salgılanmasında bozulmaya neden olmaktadır⁵¹⁻⁵³. Otuz iki beyin tümürlü hastanın kranyal (39-72 Gy) veya kranyospinal RT'den (18-39.6 Gy) 2-13 yıl sonra %74 ünde TSH eksikliği, %65'inde ise gonadotropin eksikliği bulunmuştur⁵⁴. Ayrıca %52 sinde hiperprolaktinemi ve %55'inde ACTH eksikliği saptanmıştır.

Kranyal ışınlama 18-24 Gy dozlarda erken puberteye neden olurken, kranyal tümörlerde verilen yüksek doz (45-50 Gy) ışınlama gecikmiş puberte ve hipogonadizme neden olmaktadır^{51,55}. RT'nin GnRH salgılayan nöronlar üzerine etkili olan inhibitör yolları harap etmesi ile erken pubertenin ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Nitrosüre grubu BCNU ile birlikte RT uygulanımında hiperprolaktineminin daha fazla olduğu gösterilmiştir⁵⁶.

Adrenokortikotropin yetmezliği ve hiperprolaktinemi çocuklarda nadir görülür, çünkü görülmesi için 50 Gy üzeri dozlara gerek vardır^{57,58}. Ancak nazofarenks ve paranasal sinus karsinomu nedene ile ışınlanan hastalarda 60 Gy ve üzeri dozlarda Samaan ve ark.⁵⁹ tarafında %83 oranında bildirilmiştir.

Ön hipofiz hormon yetmezliği bulgularına rağmen arka hipofiz bozukluğu olan diyabetes insipitus pek rastlanan bir bulgu değildir⁶⁰.

Tiroid

Radyasyon ile indüklenen tiroid disfonksiyonunun patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Tiroid vaskülarizasyonunda değişiklik, tiroid follikül hücrelerinde hasar veya destek stroma hasarı görülebilir. Bir başka mekanizma RT ile immunolojik bir reaksiyonun başlatılması olabilir.

Radyasyon hasarı mitotik aktivite ile ilişkili olduğu için gelişmekte olan çocukta vücut gelişimi ile birlikte hasar arasında yaşa bağımlı bir ilişki vardır.

Hipotiroidi: Özellikle Hodgkin hastalığı (HD) tedavisi sonrası gözlenir. 26 yıllık uzun bir takibi olan çalışmada HD tedavisi için yapılan RT sonrası %47 oranında hipotiroidizm bildirilmiş ve insidansın tedaviyi takiben 2-3 yılda arttığı kaydedilmiştir⁶¹. HD hastalarında yapılan bir başka çalışmada mantle RT dozu 26 Gy altında olan 24 hastanın 4 ünde hipotiroidi görülürken, 26 Gy üzeri doz alan 95 hastanın 74 ünde hipotiroidi kaydedilmiştir. Hipotiroidinin görülme pik zamanı ise 3-5 yıl olup ortalama 4.6 yıldır⁵⁰. Hipotiroidi için çok bariz bir doz-yanıt ilişkisi vardır. 20 yılda hipotiroidi gelişme riski 35 Gy altı dozda %20'nin altında iken, 35-44.9 Gy arası %30, ve 45 Gy ve üzeri dozda ise %50 dir.

TVI sonrası hayatta kalanlarda, fraksiyone RT uygulanmış grupta hipotiroidi riski %15-16 iken, tek fraksiyonda ablasyon yapılanlarda ise %46-48 dir.

Hancock ve ark.⁶¹ ilginç bir şekilde 5 yaş ve altında RT uygulananlarda hipotiroidizm oranını %15, 15-20 yaş arası RT uygulananlarda ise %39 olarak bildirmiştir. Bu sonuç küçük yaşta daha düşük dozların uygulanmış olması ile ilişkili olabileceği gibi pubertal dönemde tiroid glandının yüksek sensitivitesi ile de ilişkili olabilir^{62,63}. Constine ve ark.⁵⁰ ise hipotiroidizm gelişmesi ile yaşın ilişkisini bulmamıştır.

Hipertiroidi: Sklar ve ark. Childhood Cancer Survivor Study grubu (CCSS) çalışmasında HD yaşayanlarında hipertiroidi riskini 8.0 kat fazla bulmuş ve tanıyı takiben 3-5 yıl sonra bariz hale geldiğini kaydetmiştir.

Vücut yapısı

Uzun zamandır RT'nin kemik gelişimini etkilediği bilinmektedir. İlk kez 1903 yılında Perthes (64) civciv kanadının birine RT uygulamış ve diğerine göre daha yavaş geliştiğini gözlemlemiştir. 1940-1947 yılları arasındaki çalışmalarda epifizyal gelişim retardasyonu için eşik dozun 400-600 R olduğu ve komplet gelişim inhibisyonunun 1200 R ve üzerinde

görüldüğünü bildirmiştir⁶⁵. RTnin kemik hasarı üzerine etkisi muhtemelen kontroblastlar üzerinden olmaktadır⁶⁶. Epifizyal ışınlama, kondrojenesis bozarken, metafizyal ışınlama kalsifik kemik ve kartilajda absorptif kayba ve diafizyal ışınlama ise periostal aktivite değişikliğine yol açarak anormal kemik modellemesine neden olur^{62,63}. Femur uzamasının %30 u proksimal epifizden olurken %70 i distal bölümden gelişir. Tibia'da ise %60 proksimal epifizden, %40 distal epifizden uzama olur. Humerusta ise uzamanın %80'i proksimal epifizden sağlanır^{65,66}.

RT nin kondroblastlara ve kondrositlere etkisi ile çocukta büyüme geriliği, yumuşak doku hipoplazisi gözlenir. Boy ile ilgili NWTs çalışmaları sonucu 12 ay altı tanı alan ve 10 Gy üzeri RT uygulanan çocuklarda boy kaybı 7.7 cm olarak hesaplanmıştır. Toplam grupta 10 Gy için boy kısalığı 2.8 cm olarak bulunmuştur. 15 Gy üzeri doz alanlarda ise gençlik döneminde yaşlılarıyla karşılaştırıldığında 4-7 cm kısalık bulunmuştur⁶⁷.

Medulloblastom nedeniyle 23-39 Gy spinal RT alan çocuklarda gövde kısalığının 18 Gy alanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir⁶⁸. Çocuk ne kadar küçükse, vertebra büyümesindeki kısıtlılık o kadar ağırdır. Bir yaşında spinal RT uygulanan çocuklarda boy kaybı 9 cm, 5 yaşında 7 cm, 10 yaşında ise 5.5 cm'dir⁶⁹.

TVI sonrası takibi yapılan hastalarda 4-8 yaş arası ışınlananlarda 6-8 yaş arası ışınlananlara göre anlamlı boy kısalığı görülmüştür⁷⁰.

Kalp

HD tanısı ile tedavi edilen 635 hasta üzerinde yapılan çalışmada 17 yıllık takipte perikardit gelişme riski %4 olarak bulunmuş ve 12 hasta kardiyak hastalıktan ölmüştür (7'si akut miyokardial infarkt). Ölen hastaların hepsi 42-45 Gy doz almış olup 15-26 Gy doz alanlarda ise hiçbir kardiyak problem kaydedilmemiştir⁷¹.

Miyokardiopati riski doksorubisin ve diğer antrasiklin (idarubisin, epirubisin ve daunomisin gibi) kullanımı ile ilişkilidir⁷². 35 Gy ve üzeri RT alan hastalara ait bir otopsi serisinde ki çoğu hasta anterior kalp ortalama yüzey dozu 56 Gy olacak şekilde tek anterior alandan ışınlanmıştır, %50 oranında miyokardial fibrozis gözlenmiştir. Mural endokardın kalınlaşması ise %75 oranında bulunmuştur.

Atrioventriküler ileti anomalileri nadiren görülmekte ve

nodal ileti yollarında fibrozis nedeni ile oluşmaktadır⁷³. 40 Gy ve üzeri dozda 14 yıl sonra geliştiği bildirilmiştir⁷⁴.

RT endotelial hasar ve hızlanmış ateroskleroz, mikrovasküler yapı obliterasyonu ile koroner arter hastalığına yol açabilir. Mayo kliniginde HD nedeni ile 19.5-55 Gy (ortanca 35 Gy) RT uygulanan hastaların %33 ünde anormal ekokardiografi bulguları ve %50 sinde anormal egzersiz sonuçları bulunmuştur⁷⁴. Sonuçla güncel teknikler ile 25 Gy sonrası kalbi bloklayarak, küçük bir kalp segmentinin 40 Gy doz alabileceği raporlanmıştır. Çocukluk çağı kanser yaşayanlarında, kız çocuklarda, 20 Gy üzeri dozla toraks bölgesi veya sol abdominal ışınlamalarda ve 300 mg/m² üzeri doxorubisin uygulananlarda kardiyak riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir⁷⁵.

HD tanısı ile ortanca 40 Gy (27-51.7 Gy) ışınlanan ve ortanca tedavi yaşı 16.5 (6.4-25 yaş) olan 48 hastanın ortanca 14.3 yıl takibinde hiçbir hasta rahatsızlık bildirmediği halde, bir hasta hariç hepsinde görüntüleme yöntemlerinde kardiyak anomaliler gösterilmiştir. Bariz kalp kapağı defekti, hastaların %42'sinde, iletim defekti ise %75'inde saptanmıştır⁷⁶.

Akciğer

Akciğerin %75 den fazlası 45 Gy veya üzeri doz aldığı anda kor pulmonale ve takiben ölüm gözlenir. Metastatik Wilm's tümörü nedeni ile 12-14 Gy RT uygulanan hastalarda akciğer vital kapasitesinin %70'e indiği kaydedilmiştir⁷⁷.

Öksürük ateş dispne ile kendini gösteren klinik pnömoni tüm akciğerin %50'sinde fazlasının 30 Gy standart fraksiyon ışınlamasında %5-15 oranında gözlenir²⁶.

Karmustin, lomustine, busulfan, bleomisin kemoterapilerin varlığı da pulmoner fibrozis riskini yükseltir²⁶.

Over

Adolesana göre overler genç kızlarda daha radyoresistandır. Tek doz RT sonrası geçici sterilite 1.7-6.4 Gy ile gerçekleşirken kalıcı sterilite 3.2-10 Gy doz ile gözlenir⁷⁸.

CCSS grubu çalışmasında bu grup hastalarda hamile kalma oranının %19 azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmanın alt grup analizinde 30 Gy ve üzeri hipotalamik/hipofizyal RT de RR 0.81 (%95 CI, 0.44-0.83), ve over/uterus bölgesine 5 Gy ve üzerinde doz alanlarda ise; 5-10 Gy için RR 0.56, 10 Gy yukarısı için RR 0.18 olarak bulunmuştur⁷⁹.

TVI sırasında 10 Gy/tek fraksiyon uygulanan kız çocukları-

nın çoğunda primer amenore veya sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi durumu ortaya çıkmaktadır⁸⁰.

Testis

Spermatogonialar radyasyona fazlasıyla duyarlı olduğu için çok küçük dozlarda bile görülebilir hasar gelişir. 15 cGy gibi çok düşük dozlarda dahi sperm sayısında bariz azalma görülür. Bu azalma 3-6 hafta sürebilir ve artan dozlarda düzelme zamanı artar. Oligospermi 0,5 Gy doz sonrası gözlenir. 1 Gy doz sonrası düzelme 9-18 ay, 2-3 Gy sonrası 30 ay, 4-6 Gy sonrası ile 5 yıldan uzun sürer. Daha yüksek dozlarda ise kalıcı sterilite görülür⁸¹⁻⁸². Siklofosamid ve busulfan da yüksek oranda gonadotoksik olup, RT toksisitesini arttırabilir.

Böbrek

Radyasyon nefropatisi doz ilişkilidir. Her iki böbreğe 25 Gy üzeri dozda ışınlama 6 ayı takiben renal yetmezlik gözlenir^{83,84}. 14-20 Gy doz sonrası diğer böbrekte kompensatuar hipertrofi geliştiği bildirilmiştir⁸⁵. Standart fraksiyon şeması ile radyasyon nefropatisi riski için eşik doz 15 Gy olup 30 Gy plato düzeyidir. Ayrıca birçok kemoterapotik ajanın da advers renal fonksiyon etkileri vardır. Bunların başında sisplatin, aminoglikozitler, amfoterisin, ifosfamid gelir.

Sindirim sistemi

İyi kanlanan sindirim sisteminde RT'nin hasarı obliteratif vaskülit ve iskemi şeklinde olabilir. Kalıcı bir yan etki gözlenmeden 20-30 Gy sindirim sistemi organlarına uygulanabilirken, 40 Gy ve daha yüksek dozlarda incebarsak obstrüksiyonu ve kronik enterokolit gözlenebilir⁸⁶. Antrasiklin ve aktinomisin de bu riski arttırabilir.

Karaciğer

12-25 Gy fraksiyone RT hastaların %50'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya yol açar. 25-35 Gy arası ise bu bozulma %63 gözlenir. 35 Gy üzeri ise %86 hasta için toksiktir (87). Kemoterapi uygulanmayan vakalarda 30 Gy tüm karaciğer RT dozu radyasyon hepatiti için bariz risk oluşturur. Kemoterapi varlığında ise çoğu araştırmacı tüm karaciğer dozunun 12 Gy üzerinde olmamasını önerir (88). Metotrekstat, merkaptopürin, tioguanin, daktinomisin kullanımı hepatik disfonksiyon ve veno-oklüzif hastalık riskini arttıran kemoterapötiklerdir.

Göz

Retina: 1.8-2 Gy lik standard fraksiyonasyon ile eşik değer 46 olarak bildirilmiştir.

Lakrimal Aparat: Yan etki görülme olasılığı standard fraksiyon ile 45 Gy altında çok az iken 60 Gy sonrası çok fazladır.

Lens: Tek doz 10 Gy TVI yapılan hastalarda katarakt gelişme oranı %80, fraksiyone 12-15 Gy sonrası ise %19 bildirilmiştir⁸⁹. Kortikosteroidler riski arttırırken, yaştan küçük olması ile risk azalır.

Kulak

RT, koklear hasara yol açarak sensorinöral duyma kaybına 60 Gy uygulanan hastaların %25'inde yol açar. Tedavide sisplatin olması ile bu risk daha erken dozlarda görülür. Günümüzde kokleaya uygulanan 30-50 Gy dozun orta sıklıkta sensorinöral duyma kaybı ile ilişkili olduğu ve şant prosedürlerinin bu riski arttırdığı bilinmektedir⁹⁰. Diğer ototoksik ilaçlar, platinium-bazlı kemoterapiler, aminoglikozit antibiyotikler, lüp diüretikler RT ile birlikte ototoksikite riskini arttırabilir²⁶.

Temporal lob bölgesine 30 Gy veya daha yüksek dozda uygulanan RTyi takiben ilk beş yıl senede bir, sonra da beşer yıl ara ile işitme testi yapılması önerilir⁹¹.

Merchant ve ark²³, low grade gliom tanısı ile 54 Gy kranyal RT uygulanan 54 çocuk hastanın 61 aylık ortanca takibinde, 9 hastada 25 dB üzerinde duyma kaybı saptamıştır. Koklea dozu 45 Gy üzeri olan 16 hastada istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla duyma kaybı gözlenmiştir.

Dişler ve Tükrük Bezleri

20-40 Gy'lik dozlar diş köklerinde kısılma ve hipokalsifikasyona yol açabilir. Baş-boyun yerleşimli rabdomyosarkom nedeni ile 40 Gy üzeri RT alan çocukların %85'inde mandibular ve maksiler hipoplazi, artmış çürük, hipo veya mikrodonti, kserostomi gibi bariz bozukluklar gözlenir⁹². Tükrük bezlerinin ışınlaması ile hem kalitatif hem de kantitatif olarak tükrük değişir. Tükrük bezinde asiner hücreler haraplanır ve yerini duktal remnantlara bırakır. Bu değişiklik 20 Gy sonrası görülür hale gelirken bütün tükrük bezleri 50-60 Gy dozda ışınladığında kalıcı hal alır⁹³.

Dental ve maksilofasyal anomaliler 18 Gy ve üzeri dozlarda gözlenir^{94,95}. Özellikle 6 yaş altı ışınlananlarda ve 45-65 Gy gibi yüksek dozlarda ciddi diş yapı bozuklukları ve malokluzyonlar bildirilmiştir⁹⁶.

Kemik iliği

Kemik iliğinin rejeneratif kapasitesi ışınlanan hacim ile ilişkilidir. Tüm kemik iliğinin %25'inden azı ışınladığında,

ışınlanmayan bölüm başarılı şekilde hematopoetik ihtiyacı kompanse eder ve ışınlanmış kısım rejenere olmaz. %50'sinden fazlası ışınladığında ise kemik iliği rezervi yeterli olmaz ve paradoks olarak alan içindeki kemik iliği 2-5 yıl sonra rejenere olur.

Dalak

30 Gy ve üzeri dozlarda enfeksiyona meyil artar²⁶.

İkincil kanserler

Sağ kalan kanserli çocuklarda artmış ikincil kanser riskine ilk olarak 1975 yılında Li ve ark tarafından dikkat çekilmiştir⁹⁷. En sık görülen ikincil kanserler, lösemi, meme, kemik, santral sinir sistemi tümörleri, tiroid kanserleri olup, ikincil kanserin tipi ve insidansı; hastaya ait faktörler (yaş, immun fonksiyon, genetik ve hormonal durum), hastalığa ait faktörler (primer tanı, uygulanan tedavi), çevresel faktörler ve yaşam biçimine göre değişmektedir⁹⁸.

Otozomal dominant (Li-Fraumeni sendromu ve Cowden hastalığı) ve otozomal resesif (Fankoni anemisi, Bloom Sendromu, ve Xeroderma Pigmentozum) geçişli kanser sendromlarında multipl kanser-ikincil kanser riski çok yüksektir⁹⁹.

Inskip ve ark.¹⁰⁰ tarafından yayınlanan ve SEER (Surveillance, Epidemiology and End Result) kayıtlarının kullanıldığı çalışmada, Amerika Birleşik Devletlerinde 1993-2002 yılları arasında kanser tanısı almış 23 819 çocukta ikincil kanserler araştırılmış, 327 hastada 352 ikincil kanser saptanmış, gözlenen ve genel popülasyonda beklenen değerler karşılaştırıldığında 6-8 kat artmış risk rapor edilmiştir.

Başka yayınlarda ise çocukluk çağı kanseri öyküsü olan kişilerin yaşamları boyunca ikincil kanser geliştirme riski yaşlıları ile karşılaştırıldığında 6-20 kat fazla olduğu, birincil kanser tanısından sonra ilk 20 yıl içinde ikincil kanser insidansının %3-12 arasında değiştiği ve yıllık insidans artışının %0.5 olduğu rapor edilmiştir^{101,102}.

En çok görülen ikincil primer kanserler meme, kemik ve tiroid kanseri ve akut miyeloid lösemidir. Solid tümör görülme riski takip eden yıllarda artarken, lösemi 10. Yılda plato yapar¹⁰³.

Tiroid karsinomu: Tiroid kanseri insidansı özellikle 20-29 Gy dozlarda artmakta 30 Gy üzerinde ise insidans azalmaktadır. Ayrıca 10 yaşından önce tanı ve tedavi alanlarda tiroid kanseri riski, 10 yaş üstündekilerden daha fazla bulunmuştur.

Kemoterapinin tiroid kanseri üzerine etkisi saptanmamıştır. Sklar ve ark.¹⁰⁴ RT alan 1791 HD çocukta yaptığı bir çalışmada 20 hastada tiroid kanseri saptamış ve tiroid kanserinin riskini genel popülasyondan 18.3 kat fazla olduğunu göstermiştir. 9 cGy dozda bile tiroid kanserinde 4 misli artış olduğu gözlenmiştir¹⁰⁵.

CCSS raporuna göre beş yıl yaşayan 1791 HD tanılı hastalarda tiroid kanseri riski genel popülasyon ile karşılaştırıldığında 18 kat fazla bulunmuştur ve düşük doz RT sonrasında da görülebilmektedir¹⁰⁴. RT dozu 2-29 Gy arasında artmış, 30 Gy'in üstündeki dozlarda ise azalmış insidansın olduğu saptanmıştır. Birincil kanser tanı ve tedavisinin 10 yaşının altında olması ikincil tiroid kanseri riskini arttırır^{106,107}.

Tiroid kanseri X veya y ışınlaması takiben 5-10 yıl sonra gelişir¹⁰⁸. Relatif risk tipik olarak ışınlamayı takiben 10-20 yıl arasında maksimum düzeye ulaşır.

İkincil lösemiler daha çok kemoterapi ile ilişkili iken tam tersine ikincil solid tümörlerin çoğu RT ile ilişkilidir ve 2/3 ü RT alanı içinde gelişir¹⁰⁹.

Meme karsinomu: 20 yaş altında toraks RT uygulanan hastalarda meme kanseri görülme yaşı median 35 iken, genel popülasyonda 61 olarak bulunmuştur¹¹⁰.

Bir çalışmada HD 885 kadından 25'inde invaziv meme karsinom, %13 hastada multifokal karsinoma insitu saptanmış ve 30 yaşından önce "mantle tipi" RT uygulanmasının meme kanseri için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Rölatif risk, genel kadın popülasyonuna göre 14 kat fazladır. HD nedeni ile 30 yaşından önce torasik RT almış hastalarda RT dozuna ve yaşa bağlı olarak, ikincil kanser riskinin 4-54 kat fazla olduğu ve en yüksek riskin 10-20 yaşlarda tedavi alan hastalarda görüldüğü önerilmiştir¹⁰⁹.

Travis ve ark.¹¹¹ 15 yaş öncesi Hodgkin tanısı alıp tedavi edilen hastalarda 25 yaşına kadar takip edildiğinde, 20-39 Gy ışınlama ile meme kanseri risinin %25,9, 40 Gy ve daha fazla ışınlama ile ise riskin %11.1 olduğunu hesaplamıştır.

İyi dizayn edilmiş vaka-kontrol çalışmasında ise Inskip ve ark.¹¹² toraks RT dozu ile meme kanseri gelişme riskinin lineer olarak arttığını ve 40 Gy doz ile riskin ışınlanmayanlara göre 10.8 kat (%95 CI, 3.8-31) arttığını bildirmiştir. Aynı literatürde ışınlama dozunun 20-30 Gy arası olması ile riskin 6 ile 9 kat olduğu kaydedilmiştir. Inskip ve ark. bu hastalarda aynı zamanda overlere 5 Gy veya daha fazla doz uygulandığında ya da

premature menapoza neden olan yüksek doz alkilleiyici kemo-terapi varlığında meme kanseri riskinin tek başına toraks RT'si uygulananlara göre daha az olduğunu kaydetmiştir.

İngiltere ve Fransa kanser tedavi merkezlerinin 1946-1986 yılları arasındaki meme bölgesine RT alan çocukluk çağı hastaların datalarının toplandığı ve ortalama takibin 16 yıl olduğu bir kohort çalışmada kümülatif meme kanseri gelişme insidansı %2.8 olarak bildirilmiştir. Memeye uygulanan her bir Gy için meme kanseri gelişme relatif risikin 0.13 oranında arttığı hesaplanmıştır¹¹³.

CCSS grubu¹¹⁴, 21 yaşından önce kanser tanısı alan 13136 hastada 71 ikinci karsinom tariflemiş ve santral sinir sistemi

tümörleri hariç tüm birincil kanserler sonrası ikinci erişkin tip karsinomlar için 4 kat fazla risk saptanmıştır (SIR=4).

İkinci beyin tümörleri tanıdan ortalama 9 yıl sonra, menin-geomların ise ortalama 17 yıl sonra geliştiği kaydedilmiştir¹¹⁵.

Pediyatrik Onkoloji Grubu (POG) risk tabanlı ışınlama ile ilişkili guideline'lar geliştirmiştir. " Long-Term Follow-up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers"¹¹⁶. Bu guideline'lar doğrultusunda, çocukluk çağı kanser tedavisi sonrası gelişebilecek yan etkiler konusunda aileyi bilgilendirmek ve erken tanı ve tedbirler için gerekli uygulamaları yapmak elde edilen uzun sağkalımın kalitesini arttırmakta çok yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer Clin J* 2008;58:71-96.
2. Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT, et al. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet* 2006;43:289-294.
3. Garre ML, Gandus S, Cesana B, et al. Health status of long term survivors after cancer in childhood: results of an uniinstitutional study in Italy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:143-152.
4. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, et al. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. *Cancer* 2000; 88: 1687-1695.
5. Stevens MC, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer* 1998; 34: 694-698.
6. Vonderweid N, Beck D, Caflish U, et al. Standardized assesment of late effects inlong-term survivors of childhood cancer in Switzerland: results of a Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG) pilot study. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 3: 483-490.
7. Bölling T, Schuck A, Pape H, et al. Register fort he evaluation of side effects after radiation in childhood and adolescence-first results. *Klin Padiatr* 2007; 219:139-145.
8. Packer RJ, Meadows AT, Rocke LB, et al. Long-term sequelae of cancer treatment of the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15: 241-253.
9. Dobbing J, Sands J. The quantitative growth and development of the human brain. *Arch Dis Child* 1963; 48:757-767.
10. Halperin EC, Burger PC. Conventional external beam radiotherapy for centra! nervous system malignancies. *Neurol Clin i* 985;3;867-H82.
11. Marks JE, Wong J. The risk of cerebral radionecrosis in relation to dose, time, and fractionation. A follow-up study. *Prog Exp Tumor Res* 1985;29:210-218.
12. Martins AN, Johnston JS, Henry MJ, et al. Delayed radiation necrosis of the brain. *J Netrosurg* 1977; 47:336-345.
13. Halberg FE, Kramer JH, Moore jM, et al. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;22:13-16.
14. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 1992;10: 1390-1396.
15. Meadows AT, Gordon J, Massari DJ. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 1981;2:1015-1018.
16. Haupt R, Fears TR, Robison LL, et al. Educational attainment in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 1994;272:1427-1432.
17. Kingma A, Van Dommelen RI, Mooyaart EL, et al. No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: a prospective longitudinal study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:106-114.
18. Waber D, Tarbell N, Fairclough D, et al. Cognitive sequelae of treatment in childhood acute lymphoblas-

- tic leukemia: cranial radiation requires an accomplice. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2490-2496.
19. Waber DP, Shapiro BL, Carpentieri SC, et al. Excellent therapeutic efficacy and minimal late neurotoxicity in children treated with 18 gray of cranial radiation therapy for high-risk acute lymphoblastic leukemia: a 7-year follow-up study of the Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocol 87-01. *Cancer* 2001 ;92:15-22.
 20. Bleyer A, Robinson L, Fallovollita J. et al. Influence of age, sex and concurrent intrathecal methotrexate therapy on intellectual function after cranial irradiation during childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. 1990;7:329-338.
 21. Duffner PK. Cohen ME. Long-term consequences of CNS treatment for childhood cancer. Part II: clinical consequences. *Pediatr Neurol* 1991;7:237-242.
 22. Brown RT, Madan-Swain A. Pais R, et al. Chemotherapy for acute lymphocytic leukemia: cognitive and academic sequelae. *J Pediatr* 1992; 121: 885-889.
 23. Merchant TE, Conklin HM, Wu S. Late Effects of Conformal Radiation Therapy for Pediatric Patients With Low-Grade Glioma: Prospective Evaluation of Cognitive, Endocrine, and Hearing Deficits. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3691-3697.
 24. Wara W, Phillips T, Sheline G, et al. Radiation tolerance of the spinal cord. *Cancer* 1975;35:1558-1562.
 25. Merchant TE, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51:110-7.
 26. Bhatia S, Landier W. Evaluating Survivors of Pediatric Cancer. *Ped Cancer* 2005; 4: 340-354.
 27. Koocher GP, O'Malley JE. The Damocles syndrome: psychologic consequences of surviving childhood cancer. New York: McGraw-Hill, 1981.
 28. Ağaoğlu Yaman F. Çocukluk Çağında Uygulanan Radyoterapinin Büyüme-Gelişme ve Gonadal Fonksiyonlar Üzerine Etkileri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2004; 19: 159-166b
 29. Alves CHB, Kuperman H, Dichtchechenian V, et al. Growth and puberty after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; 59: 67-70.
 30. Wallace H, Green D. Late effects of childhood cancer. 1th ed. 2004, London.
 31. Darzy KH, Shalet SM. Radiation-induced growth hormone deficiency. *Horm Res* 2003; 59 (1 supp): 1S-11S.
 32. Gleeson KH, Darzy K, Shalet MS. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Practice and Research Clin Endocrinol and Metabol* 2002;16: 335-348.
 33. Lannering B, Albertsson-Wikland K. Growth hormone release in children after cranial irradiation. *Hormone Res* 1987;27:13-22.
 34. Blacklay A, Grossman A, Ross RJM, et al. Cranial irradiation for cerebral and nasopharyngeal tumours in children: evidence for the production of a hypothalamic defect in growth hormone release. *J Endocrinol* 1986;108:25-29.
 35. Danoff BF, Cowchock S, Marquette C, et al. Assessment of the long-term effects of primary radiation therapy for brain tumors in children. *Cancer* 1982;49: 41. 1580-1586.
 36. Dropcha EJ. Central nervous system injury by therapeutic irradiation. *Neurol Clin* 1991;9:969-988.
 37. Merchant TE, Goloubeva O, Pritchard DL, et al. Radiation dose-volume effects on growth hormone secretion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1264-1270.
 38. Sklar C, Mertens A, Waller A, et al. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2499 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993;123:59-64.
 39. Blatt J, Lee P, Suttner J, et al. Pulsatile growth hormone secretion in children with acute lymphoblastic leukemia after 1800 cGy cranial radiation. *Int J Radiat Biol Phys* 1988; 15: 1001-1006.
 40. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991; 118: 226-228.
 41. Rappaport R, Brauner R. Endocrine disorders and growth after cranial radiation. *Acta Pediatr Jpn* 1988; 30: 55-60.
 42. Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, et al. Factors that affect final height and change in height Standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4422-4427.
 43. Costin G. Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory Dynamics and hypothalamic-pituitary function. *Am J Dis Child* 1988;142: 847-852.

44. Sanders JE. Endocrine problems in children after bone marrow transplant for hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:2-4.
45. Wingard JR, Plotnick LP, Freemer CS, et al. Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation. *Blood* 1992;79:1068-1073.
46. Crofton PM, Ahmet SF, Wade JC, et al. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3121-3129.
47. Argülles B, Barrios V, Pozo C, et al. Modifications of growth velocity and the insulin-like growth factor system in children with acute lymphoblastic leukemia. A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4087-4092.
48. Shalet SM, Crowne EC, Didi MA, et al. Irradiation-induced growth failure. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992;6:513-526.
49. Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1164-1168.
50. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53: 878-883.
51. Gleason HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 589-602.
52. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4472-4479.
53. Rose SR, Danish RK, Kearney NS, et al. ACTH deficiency in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 808-813.
54. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 87-94.
55. Bath L, Anderson R, Critchley H, et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukemia. *Hum Reprod* 2001; 16: 1838-1844.
56. Constine LS, Rubin P, Woolf PD, et al. Hyperprolactinemia and hypothyroidism following cytotoxic therapy for central nervous system malignancies. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1841-1851.
57. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:87-94.
58. Constine LS, Rubin P, Woolf PD, et al. Hyperprolactinemia and hypothyroidism following cytotoxic therapy for central nervous system malignancies. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1841-1851.
59. Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, et al. Hypothalamic pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1857-1867.
60. Poyrazoğlu Ş, Baş F, Darendeliler E, Darendeliler F. Çocukluk çağı kanser tedavisinin endokrin geç yan etkileri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2010; 25: 37-46.
61. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.
62. Rubin P, Van Houtte P, Constine L. Radiation sensitivity and organ tolerances in pediatric oncology: a new hypothesis. *Front Radiat Ther Oncol* 1982; 16:62-82.
63. Rubin P. The Franz Buschke lecture: late effects of chemotherapy and radiation therapy. A new hypothesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 5-34.
64. Perthes G. Über den einfluss der roentgenstrahlen auf epitheliale gewebe. Insbesondere aus des carcinom. *Arch Klin Chir* 1903;51:955-1000.
65. Dalinka MK, Mazzea V. Complications of radiation therapy. *Crit Rev Diagn Imaging* 1984;23:236-267.
66. Donaldson SS. Effects of irradiation on skeletal growth and development. In: Green DM, D'Angio GJ, eds. *Late effects of treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss, 1992; 63-70.
67. Hogeboom CJ, Grosser SC, Guthrie KA, et al. 188. Stature loss following treatment for Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:295-304.
68. Nivot S, Benelli C, Clot JP, et al. Nonparallel changes of growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and GH-binding protein, after craniospinal irradiation and chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 597-601.
69. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987; 62: 461-464.
70. Cauto-Silva AC, Trivin C, Esperou H, et al. Final height and gonadal function after total body irradiation during childhood. *Bone Marrow Transp* 2006; 38: 427-432.

71. Hancock SL, Tucker MA, Moppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993;270:1949-1955.
72. LaMonte CS, Yeh S, Straus D. Long-term follow-up of cardiac function in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal irradiation and combination chemotherapy including doxorubicin. *Cancer Treat Rep* 1986;70:439-444.
73. Cohen SI, Bharati S, Glass J, et al. Radiotherapy as a cause of complete atrioventricular block as Hodgkin's Disease: an electrophysiological-pathological correlation. *Arch Intern Med* 1981; 141: 676-679.
74. Kadota R, Burgert E, Driscoll D, et al. Cardiopulmonary function in long-term survivors of childhood Hodgkin's lymphoma: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 362-367.
75. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:1926-1934.
76. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's Disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3139-3148.
77. Bradley JL, Zoberi I, Wasserman TH. Thoracic radiotherapy: complications and injury to normal tissue. *Pitt Pract Radiat Oncol Updates* 2002;3(1):1-16.
78. Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976;37:1111-1120.
79. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2677-2685.
80. Liesner RJ, Leiper Ad, Hann IM, Chessels JM. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol* 1994; 12: 916-924.
81. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974;59(3):665-78.
82. Clifton DK, Bremner WJ. The effect of testicular X irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl* 1983;4(6):387-92.
83. Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1249-1256.
84. Irwin C, Fyles A, Wong CS, et al. Late renal function following whole abdominal irradiation. *Radiation Oncol* 1996;38:257-261.
85. Cassady JR, Lebowitz RL, Jaffe N, et al. Effect of low dose irradiation on renal enlargement in children following nephrectomy for Wilms' tumor. *Acta Radiol Oncol* 1981; 20:5-8.
86. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;21: 109-122.
87. Tefft M, Mitus A, Das L, et al. Irradiation of the liver in children: review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. *AJR* 1990; 108:365-385.
88. Thomas PRM, Tefft M, D'Angio GJ, et al. Acute toxicities associated with radiation in the second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1988;6:1694-1698.
89. Belkacemi Y, Ozsahin M, Pene F, et al. Cataractogenesis after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:53-60.
90. Merchant TE, Gould CJ, Xiong X. Early neurotoxic effects of three-dimensional irradiation in children with primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:201-202.
91. Landier W. Hearing loss related to ototoxicity in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 1998; 15: 195-206.
92. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, et al. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1489-1495.
93. Makkonen T, Nordman E. Estimation of long-term salivary gland damage induced before the onset of treatment. *Cancer* 1987;57:1986-1987.
94. Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, et al. Dental and maxillofacial abnormalities in long term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics* 1984; 73: 816.
95. Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, et al. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997; 11: 792-796.
96. Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Late complications of therapy in 213 children with localized nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: a descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma studies (IRS)-II and III. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 362-371.
97. Li FP, Cassady JR, Jaffe N. Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer* 1975; 35: 1230-1235.

98. Travis LB. Therapy-associated solid tumors, *Acta Oncol* 2002; 41: 323-333.
99. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, et al. Cancer survivorship-genetic susceptibility and second primary cancers: Research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 15-25.
100. Inskip PD, Curtis RE. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973-2002. *Int J Cancer* 2007; 121: 2233-2240.
101. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 618-629.
102. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. *BMJ* 1993; 307: 1030-1036.
103. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4386-4394.
104. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3227-3232.
105. Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Moice JD Jr. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res* 1989; 120: 516-531.
106. Acharya S, Sarafoglu K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003; 97: 2397-2403.
107. Collini P, Massimino M, Leite SF, et al. Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: A 30-year experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 300-306.
108. Inskip PD. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. *Med Ped Onc* 2001; 36: 568-573.
109. Cecen E, Bolaman Z. İkincil kanserler. *Int J Hemat Oncol* 2010; 3: 190-200.
110. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Surveillance for Breast Cancer in Women Treated with Chest Radiation for a Childhood, Adolescent or Young Adult Cancer: A Report from the Children's Oncology Group. *Ann Intern Med* 2010; 152: 444-454.
111. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1428-1437.
112. Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC, et al. Radiation Dose and Breast Cancer Risk in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3901-3907.
113. Guibout C, Adjadj E, Rubino C, et al. Malignant Breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol* 2005; 23:197-204.
114. Bassal M, Mertens AC, Taylor L, et al. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 476-483.
115. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1528-1537.
116. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4979-4990.

Pediyatrik Radyoterapide Yeni Teknolojinin Yeri

Doç. Dr. Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Radyoterapinin (RT), pediyatrik onkoloji de temel tedavi modaliteleri arasında önemli bir yeri vardır. Pediyatrik yaş grubunda kür sağlama ile tedaviye bağlı geç yan etkiler arasındaki denge çok önemlidir. Geç yan etkileri azaltmak için çeşitli stratejiler izlenebilir. Bunlar arasında pediyatrik yaş grubunda radyoterapiyi 3 yaşa kadar geciktirmek hatta bazı hastalarda radyoterapiyi tamamen elimine etmek söz konusu olabilir. Son yıllarda bu alanda yeni teknolojik gelişmeler RT tedavi volümlerinin küçülmesine, normal dokuların daha az doz almasına olanak sağlamaktadır.

Özellikle bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler son 20 yılda hız kazanmıştır. Bu da görüntüleme yöntemlerinde daha da iyileşmeye olanak sağlamış yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Böylece gerek tümörün gerekse etraftaki kritik organların görüntülemelerinde iyileşmeler olmuştur. Görüntüleme yöntemlerindeki bu gelişmelere paralel olarak radyoterapi planlama sistemi softwarelerinde de gelişmeler olmuş bu da daha konformal RT tedavilerine olanak sağlamıştır. Üç boyutlu (3D) konformal RT ile hedef tümör dokusu daha iyi sarılmakta ve normal dokular daha fazla korunabilmektedir. Son yıllarda ise 3D konformal RT'nin daha sofistike formu olan yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) geliştirilmiştir. Burda ise uniform olmayan, multiple demetler kullanarak daha önce belirlenmiş kritik organların korunabileceği veya minimum doz alabileceği şeklinde planlanan tedaviler söz konusudur. Yoğunluk ayarlı radyoterapinin biraz daha gelişmiş formu ise Tomoterapi ile YART uygulamalarıdır. Tomoterapi, görüntü kılavuzluğunda YART uygulamalarına olanak sağlaması yanında birden fazla izosentr ile farklı bölgelerdeki tümörlerin aynı anda tedavisi, tüm vücut radyoterapisi veya yüzeyel RT uygulamaları gerçekleştirilebilir. Tomoterapi ile radyoterapi konformalitesi daha iyi olduğundan özellikle target/tümör kritik olduğu pediyatrik tümörlerde de önerilmektedir. Tüm

vücutta 'düşük doz radyasyon' etkisi özellikle pediyatrik tümörlerde en önemli dezavantajları olmakla beraber, avantaj/dezavantaj dengesi göz önünde bulundurularak karar verilir.

Çocukluk çağı tümörlerinin tedavisinde hedef olmayan normal dokuların maksimum oranda korunması ayrı bir önem taşır. Fotonların kullanıldığı bu sofistike tedavi yöntemleri konvansiyonel RT yöntemlerine göre pek çok çocukluk çağı tümörünün tedavisinde üstünlük göstermekle birlikte normal dokuların maksimum korunması hedeflendiğinde sınırlı kalmaktadırlar. İşte bu hedef fiziksel olarak çok önemli avantajı bulunan proton ile RT tedavileri ile gerçekleştirilebilir. Proton demetlerinin bu özel fiziksel ayrıcalıkları, temel olarak hedef dokuya kadar enerjilerini saklayıp, hedef dokuda enerjilerinin tümünü bırakma ve hedef doku gerisinde hızla doz düşmesi ile karakterizedir. Bu nedenle pediyatrik RT'nin geleceği Proton demetleri ile RT'dir denmektedir. Bu çok önemli avantajlarına karşın proton ile tedavinin sınırlı merkezde olması nedeni ile klinik deneyimin fazla olmaması, planlama sistemleri ile ilişkili olarak protonun fiziksel parametrelerinde belirsizlikler ve radyobiyojik etkilerinin tam bilinmemesi proton ile tedavinin dezavantajlarındandır.

Bugün dünyanın pek çok merkezinde proton ile RT ünitesine sahip merkezler özellikle pediyatrik yaş grubu tümörlerin tedavisi için referans klinikleri olarak görülmektedir. Pediyatrik tümörlerin çoğunda dozimetrik avantajları gösterilmiştir. Solid tümörlere bakacak olursak örneğin retinoblastomda oküler ve ekstra oküler yapıları proton RT ile korumak mümkün olabilmektedir. Rezeke edilemeyen veya parsiyel rezeke edilebilen osteosarkomlarda ise proton RT ile yüksek dozlara çıkılabilmektedir. Çocuk yaş grubu nazofarenks kanserlerinde parotisi ve medulla spinalisi koruyarak fotonlara üstün dozimetrik avantajları gösterilmiştir. Hodgkin hastalığında ise sınırlı veri olmakla beraber kalp, akciğer ve meme dozlarında belirgin azalma gözlenmiştir. Protonların en sıklıkla kullanım alanı bulduğu pediyatrik santral sinir sistemi tümörlerinde

özellikle kognitif, endokrin ve nörolojik etkilerde fotonlar ile RT'ye göre pek çok çalışmada üstünlükleri gösterilmiştir. Gelecekte proton RT tedavilerinin uzun dönem tedavi sonuç-

larının, yan etki profillerinin ve ikincil kanser olasılıklarının daha net gözlenmesi ile pediatrik hastaların tedavisindeki yeri standartlaşacaktır.

KAYNAKLAR

1. Smitt MC, McPeak EM, Donaldson SS. The advantages of three dimensional conformal radiotherapy of childhood cancer. *Radiat Res* 1998;150:170-77
2. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: Early report on the reduction in ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:599-605
3. Loeffler JS, Kooy HM, Tarbell NJ. The emergence of conformal radiotherapy: Special implications for pediatric neur-oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:237-38
4. Kirsch DG, Tarbell NJ. New Technologies in radiation therapy for pediatric brain tumors: The rationale for proton radiation therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:461-64
5. Powman PN, Cooke K, Walsh N. Indications for tomotherapy/intensity-modulated radiation therapy in pediatric radiotherapy: extracranial disease. *The British J Radiol* 2008;81:872-80
6. Merchant TE. Proton beam therapy in pediatric oncology. *The Cancer J* 2009;15:298-305
7. Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:179-86
8. Merchant TE, Hua CH, Shukla H, et al. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:110-17

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Çalışmaları

Doç. Dr. Dilek İnce

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dokuz Eylül Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

"Türk Pediatrik Onkoloji Grubu" derneği 07.01.1997 tarihinde kurulmuştur. 1998 – 2006 yılları arasında TPOG'nun ilk çok merkezli çalışması olan **Türk Wilms tümörü çalışması** gerçekleştirilmiştir¹. Ulusal **Pediatric Tümör Kayıtları** çalışması 01.01.2002 tarihinde başlatılmıştır, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin ortak çalışması olarak yürütülmektedir². Yine TPOG'nun çok merkezli çalışmalarından biri olan **TPOG Nöroblastom 2003 çalışması** 2003 – 2009 yılları arasında gerçekleştirilmiştir ve protokolün sonuçları yayımlanma aşamasındadır, ilgili bildirilerin listesi aşağıda verilmiştir³⁻⁷. TPOG Nöroblastom 2003 protokolünü takiben **TPOG Nöroblastom 2009 çalışması** 2009 yılında aktive edilmiştir⁸. Mart 2010 tarihinde **Prenatal / Neonatal Sürenal Kitleler İçin "İzle ve Bekle" Yaklaşımı** başlıklı protokol taslağı hazırlanarak TPOG Bilimsel kuruluna sunulmuştur.

Türk Wilms tümörü çalışması

(Akyüz C, Yalçın B, Yıldız I, et.al. *Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). Pediatr Hematol Oncol. 2010 Apr;27(3):161-78.*)

AMAÇ: Türkiye'de çocukluk çağı Wilms tümörünün (WT) tanı ve tedavisini standardize etmek. **YÖNTEM & HASTALAR:** 1998 – 2006 yıllarında 19 merkezden WT tanılı hastalar bildirildi. Yaşı <16y olup tek taraflı WT olan ve cerrahi sonrası ilk 3 hafta içinde tedavisine başlanmış olan hastalar değerlendirilmeye alındı. Evre ve histolojiye göre tedavi uygulamaları şu şekildeydi: Evre1 iyi histolojili (İH) ve kötü histolojili (KH) VCR+Act-D; Evre 2A İH VCR+Act-D; Evre 2B İH VCR+Act-D+ radyoterapi (RT); Evre 3-4 İH VCR+Act-D+ Adriamisin(ADR)+ RT; Evre 2-4 KH VCR+Act-D+ ADR+Etoposid+ RT. **SONUÇLAR:** Bildirilen 254 hastadan 165'i değerlendirilebilir bulundu (%5.9 bilateral) [ortanca tanı yaşı 3.0y; E/K: 0.99; 50/165 olgu ≤2y]. Hastaların %9.7'sinde tümör kötü histolojiliydi. Evre dağılımı şu şekildeydi: Evre 1 %23.6, Evre 2A %36.4, Evre 2B %5.5, Evre 3 %22.4, Evre 4 %12.1. Yaşı >2y olan hastalar

anlamli derecede ilerlemiş hastalıklıydı. Olguların 1/11'i tekrarlayan hastalıkla öldü; 2/165 ilerleyici hastalık, 2/165 ikincil kanser nedenleriyle öldü. Tüm hastaların 4 yıllık genel yaşam (OS) ve olaysız yaşam (EFS) hızları sırasıyla %92.8 ve %86.5 idi. Hem genel hem de olaysız yaşam hızları evre 4 hastalarda anlamli derecede kötüydü. **YORUM:** Hastalara yaklaşım ve takipte problemler yaşanmasına rağmen pediatrik onkolojinin ilk ulusal çok merkezli çalışması olan bu çalışmada sonuçlar cesaret verici bulunmuştur. Sonuçları daha iyileştirmek ve gerek kısa gerekse uzun dönem yan etkileri en aza indirmek üzere tedavi planında yeniden gözden geçirmeler ve düzenlemeler yapılması planlanmıştır.

Ulusal Pediatric Tümör Kayıtları

(Kutluk T, Yeşilipek MA. *Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002 – 2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). . 41st Congress of the International Society of Paediatric Oncology "SIOP", October 5–9, 2009, Sao Paulo, Brazil. Pediatric Blood & Cancer 53(5), 851, 2009.*)

AMAÇ: Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı kanserlerinde kür oranı %80'lere yükselmiştir. Dünyada kanserli çocukların %80'den fazlası daha az ayrıcalıklı ülkelerdedir. Gelişmekte olan ülkelere güvenilir pediatrik kanser verisi sağlanması gereklidir. Biz ülke genelinde pediatrik kanser kayıt sistemi kurduk ve burada sonuçları sunulmuştur. **YÖNTEM:** Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Türkiye'deki pediatrik kanserleri kaydetmek üzere web üzerinde bir sistem oluşturdu. 2002 – 2008 yılları arasında 66 merkezden 8355 olgu bildirildi. Değişik demografik veriler ve yaşam son durumları kaydedildi, analiz edildi. Hastalıklar Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflaması'na göre gruplandı. **SONUÇLAR:** Tüm hastaların ortanca tanı yaşı 6.2y (0-18; Erkek/Kız = 4783/3572 = 1.34). Yaş gruplarının dağılımı: 0-4 yaş %42.2, 5-9 yaş %27.6, 10-14 yaş %23, 15-19 yaş %7.1, >19yaş %0.1. Hastaların %95'inin histopatolojik

tanısı vardı. Tümör gruplarına göre hastaların dağılımı şu şekildedir [ortanca tanı yaşı yıl; erkek / kız oranı]: Lösemiler (n:2614) %31.3 [5.5y; 1473/1141]; Lenfomalar ve diğer retiküloendotelial sistem tümörleri (n:1552) %18.6 [8y; 1050/502]; Santral sinir sistemi (beyin&medulla spinalis) tümörleri (n:1084) %13 [7.2y; 628/456]; Sempatik sistem tümörleri (n:622) %7.4 [2.2y; 325/297]; Retinoblastom (n:193) %2.3 [2y; 97/96]; Böbrek tümörleri (n:470) %5.6 [2.9y; 240/230]; Karaciğer tümörleri (n:122) %1.5 [1.5y; 73/49]; Maliyn kemik tümörleri (n:509) %6.1 [12.1y; 290/219]; Yumuşak doku tümörleri (n:505) %6 [6.6y; 295/210]; Germ hücreli, trofoblastik/diğer gonadal tümörler (n:371) %4.4 [5.5y; 149/222]; Karsinomlar ve diğer maliyn epiteliyal tümörler (n:226) %2.7 [11.8y; 119/107]; Diğer/sınıflandırılmayan maliyn tümörler (n:87) %1 [4y; 44/43]. Tüm hastaların 5 yıllık genel yaşam hızı %67.3 bulundu. YORUM: Türkiye’de ülke genelindeki tek pediatrik kanser kayıt sistemi olan bu kayıt sistemiyle çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı hakkında kritik önemi olan bilgiler sağlanmıştır. TPOG ve TPHD çocukluk çağı kanser olgularının kayıtlarını tutmaya devam etmekte ve kayıt hızını, kayıt kalitesini arttırmaya yönelik çalışmalarını sürdürmektedir. Bu veriler Türkiye’de çocukluk çağı kanserlerinin dağılımını anlamamıza yardımcı olacaktır ve bu sayede ulusal ve uluslararası düzeyde karşılaştırma yapma olanağı sağlayacaktır.

TPOG Nöroblastom 2003 protokolü

(Prof. Dr. Nur Olgun, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu adına)

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Nöroblastoma 2003 (TPOG NBL-2003) Protokolü Tedavi Sonuçları (İçerik 2011 UKK sözlü bildiri metni ile aynıdır.)

AMAÇ: TPOG-NBL-2003 protokolünü uygulayarak Türkiye’de nöroblastom tedavisini standardize etmek. **YÖNTEM:** Evrelemede INSS, risk sınıflamasında COG sistemleri kullanıldı. Risk grubuna dayalı tedavi yaklaşımı uygulandı. Protokol 01.10.2002’de aktive edildi ve en son veri güncellemesi ekim 2010’da yapıldı. **Düşük risk grubunda (DRG);** evre1’de sadece cerrahi, evre2’de cerrahiye ek 3 kür kemoterapi (KT) (sisplatin, vinkristin, ifosfamid), evre4S’de cerrahiye ek 4 kür KT (vinkristin, siklofosfamid) verildi. **Orta risk grubunda (ORG)** cerrahiye ek 2 – 4 kür KT (vinkristin, ifosfamid, dakarbazin, adriamisin / sisplatin, siklofosfamid, etoposid) verildi. İdame tedavi ve 13 cis-retinoik asit 10 hafta verildi. Rezidüel hastalığa radyoterapi (RT) uygulandı. **Yüksek risk grubunda (YRG)** hastalar tanı sonrası sorumlu hekimin kararına göre konvansiyonel KT (KKT) veya yüksek doz KT+ otoplog kök hücre transplantasyonu (YDKT+OKHT) ile tedavi edil-

diler. KKT grubuna 4 kür KT (vinkristin, ifosfamid, dakarbazin, adriamisin / sisplatin, siklofosfamid, etoposid), ardından geciktirilmiş cerrahi, 6 ay idame KT verildi. HDKT+KİT grubuna 3 kür KT (vinkristin, ifosfamid, dakarbazin, adriamisin / sisplatin, siklofosfamid, etoposid), geciktirilmiş cerrahi ve hazırlama KT (karboplatin, etoposid, melfalan) verilip OKHT yapıldı. Çoğu hastada primer tümör bölgesine RT uygulandı. Her iki gruba 6 ay 13-cis retinoik asit verildi. Grupların genel yaşam (OS) ve olaysız yaşam (EFS) hızları hesaplandı, prognostik faktörlerin OS ve EFS üzerine etkileri analiz edildi. **SONUÇLAR:** Ekim 2002–Ekim2010 tarihlerinde 33 merkezden bildirilen 546 hastadan 487’si değerlendirilebilir bulundu. Ortanca tanı yaşı 23 ay (0 – 210), E:K oranı 0.99. Primer tümör en sık (%65) sümrenal bez yerleşimliydi. Olguların %57’si tanı anında metastatikti. Olguların %28’i <12 aylık, %5’i >10 yaştı. Hastaların %30’u DRG, %13’ü ORG’u, %57’si YRG’ undaydı (198’i KKT, 80’i YDKT+OKHN grubunda). Evre dağılımı: **DRG:** %53 evre1, %28 evre2, %19 evre4S; **ORG:** %65 evre3, %33.5 evre4, %1.5 evre4S; **YRG:** %1 evre2, %17 evre3, %81 evre4, %1 evre4S. MYCN analizi 205 olguda (%42) yapılmış ve bunların %22’sinde amplifikasyon saptanmıştı.. Shimada prognostik kategorisi olguların %60’ında değerlendirilebildi ve %68’i kötü histolojiliydi. Genel yanıt oranı DRG’da %96, ORG’da %90 idi. DRG relapslar evre 1 olan 5 hastada gelişti; Evre 4S olan 6 hasta refrakterdi, ayrıca 5 hasta erken öldü (progresyonla 3). ORG’da 7 dirençli hastalık, 5 relaps (bölgesel 2) izlendi; ORG ölümler 7/10 ilerleyici hastalık, 2/10 operasyon ilişkiliydi. İndüksiyon yanıtı KKT grubunda %86, YDKT+OKHT grubunda %83 idi. Tedavi ilişkili ölüm oranı KKT grubunda %23, YDKT+OKHT grubunda %27 idi. Tedavi ilişkili ölüm oranı KKT grubunda %23, YDKT+OKHT grubunda %27 idi. Ortanca izlem süreleri DRG’da 38 ay (0 -92), ORG’da 30 ay (0 -84), YRG KKT’de 22ay ve YDKT+OKHT’de 16aydı (0–96ay). Sırasıyla 5 yıllık olaysız yaşam (EFS) ve genel yaşam (OS) hızları, tüm hastalar için %48 ve %57, DRG’da %82 ve %89, ORG’da %75 ve %82, YRG’da %27 ve %36 bulundu. . Yaş, evre, histopatoloji, MYCN amplifikasyonu, LDH, ferritin, NSE, VMA, primer tümörün yerleşim yeri genel ve olaysız yaşam hızları ile ilişkili bulundu. **YORUM:** DRG’daki düşük EFS evre 4S’de tedavi yanıtı, destek tedavi yetersizliği sonucu gelişen ölümler ve evre1’deki beklenmeyen relapsların sonucudur. ORG’da yaşam hızları kabul edilebilir. Çoğu (%81) metastatik hastalıklı olan YRG’da yaşam hızları uluslararası diğer merkezlerin sonuçlarıyla benzerdir. YRG her iki kolda tedavi ilişkili ölüm oranı yüksektir

KAYNAKLAR

1. Akyüz C, Yalçın B, Yıldız İ, Hazar V, Yörük A, Tokuç G, Akici F, Büyükpamukçu N, Kale G, Atahan L, Büyüknal C, Dervişoğlu S, Atkova GA, Melikoğlu M, Karpuzoğlu G, Olgun N, Ayan İ, Oğuz A, Yarış N, Dağdemir A, Darendeliler E, Sander S, Kuyumcuoğlu U, Özseker N, Corapçioğlu F, Tanyeli A, Düzovali O, Aydın GB, Büyükpamukçu M. Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). *Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Apr;27(3):161-78.
2. Kutluk T, Yeşilipek MA. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002 – 2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). . 41st Congress of the International Society of Paediatric Oncology "SIOP", October 5–9, 2009, Sao Paulo, Brazil. *Pediatric Blood & Cancer* 53(5), 851, 2009.
3. Olgun N, Güneş D, Aksoylar S, Varan A, Vergin C, Ağa-oğlu L, Oğuz A, Hazar V, Berrak SG, Sarılioğlu F, Çorapçioğlu F, Kebudi R, Öñiz H, Yarış N, Dağdemir A, Yıldız İ, Çetingöl N, Mutafoğlu Uysal K, Altungöz O, Emir S, İlhan İ, Köseoğlu V, Tokuç G, Ünal E, Yüksel L, Kansoy S. The Turkish Pediatric Oncology Group Neuroblastoma 2003 (TPOG-NB-2003):Treatment Results of the Low and Intermediate Risk Groups. 40th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Berlin, Germany, October 2 – 6, 2008. *SIOP Abstract Book* 2008, Abstract No: O.074, Page: 38-39 (2008).
4. Aksoylar S, Gunes D, Kansoy S, Unal E, Hazar V, Anak S, Koseoglu V, Oniz H, Tacyildiz N, Olgun N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma. A report from the Turkish Pediatric Oncology Group Neuroblastoma 2003 (TPOG-NBL-2003) protocol. 6th Meeting of the EBMT Paediatric Diseases Working Party Poznan, Poland, June 02-04, 2008. *Bone Marrow Transplantation*, 42 (Suppl 2), S107 (2008).
5. Olgun N, Güneş D, Aksoylar S, Varan A, Erbay A, Hazar V, Dağdemir A, Kebudi R, Ünal E, Çetingöl N, Canpolat C, Yıldız İ, Öñiz H, Anak S, Oğuz A, Taçyıldız N, Yarış N, Çorapçioğlu F, İlhan İ, Sarılioğlu F, Mutafoğlu Uysal K, Altungöz O, Köseoğlu V, Tokuç G, Betül B, Kansoy S. The Turkish Pediatric Oncology Group Neuroblastoma 2003 (TPOG-NB-2003):Treatment Results of the High Risk Group. 40th Congress of the International Society of Paediatric Oncology "SIOP", October 2–6, 2008, Berlin, Germany. *SIOP Abstract Book* 2008, Poster no: D110, Page 140 (2008).
6. Olgun N, Aksoylar S, Güneş D, Varan A, Erbay A, Hazar V, Dağdemir A, Kebudi R, Ünal E, Çetingöl N, Canpolat C, Yıldız İ, Öñiz H, Anak S, Oğuz A, Taçyıldız N, Yarış N, Çorapçioğlu F, İlhan İ, Sarılioğlu F, Mutafoğlu Uysal K, Altungöz O, Köseoğlu V, Tokuç G, Betül B, Kansoy S. The Turkish Pediatric Oncology Group Neuroblastoma 2003 (TPOG-NB-2003):Treatment Results of the High Risk Group. 8th INCTR "The International Network for Cancer Treatment and Research" Meeting on Cancer in Countries with Limited Sources 2009, Antalya, Türkiye, March 22 – 24, 2009. *INCTR Abstract Book*, Abstract No: 5bis (2009).
7. Gunes D, Aksoylar S, Büyükpamukçu M, Varan A, Hazar V, Vergin C, Sevinir B, Erbay A, Karasu G, Tanyeli A, Akıncı F, Oğuz A, Anak S, Dağdemir A, Canpolat C, Yıldız İ, Sarılioğlu F, Vural S, Güler E, Öñiz H, Yarış N, Kebudi R, Çorapçioğlu F, Büyükavcı M, Köksal Y, Ünal E, Tokuç G, Altungöz O, Özer E, Köseoğlu V, Emir S, İlhan İ, Yüksel Soyca L, Çakır B, Çetingöl N, Olgun N. The Turkish Pediatric Oncology Group Neuroblastoma 2003 (TPOG-NBL-2003): Treatment results of the infants. 42nd Congress of the International Society of Paediatric Oncology "SIOP", October 21–24, 2010, Boston, Massachusetts, USA. *Pediatric Blood and Cancer*, 55(5), 890 (2010).
8. <http://www.tpog.org.tr/noroblastom2009.php>

Pediyatrik Radyoterapide Geç Yan Etkiler: İzlem ve Destek Tedavileri

Doç. Dr. Vuslat Yürüt aloğlu

Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Çocukluk ağı kanserlerinde, başarılı kombine tedaviler ile sağ kalımların arttırmıştır. ‘National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End Results Program-SEER’ 1985-1997 yılları arasında çocukluk ağı kanseri tedavisi gören çocuklarda sağ kalımı %75 olarak bildirmiştir. Uzun dönem sağ kalan çocuklarda normal popülasyonla karşılaştırıldığında erken ölüm, ikincil malignite, kardiyak ve pulmoner nedenlerle ölümlerin daha fazla görülmesi; geç etkilerin takibi, erken tanısı ve tedavisini daha önemli hale getirmiştir. Kanser tedavisi gören çocuklarda, cerrahi, kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) geç dönem yan etkilerini tam anlamıyla birbirinden ayırmak genellikle mümkün olmamaktadır. Ayrıca, riske-bağlı geç yan etkilerin yönetimi henüz tam olarak yerleşmediği için yan etkilerin görülme sıklığı, sebepleri ve sonuçları konusunda kesin veriler bulunmamaktadır.

Radyasyona bağlı geç yan etkileri sıklıkla tedavilerden aylar-yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Oluşan yan etkileri tedavi etmektense oluşmalarını önlemek daha makul bir yaklaşım olacağından, tedaviden önce doku toleranslarını bilmek büyük gerekmektedir. Radyoterapiye bağlı geç yan etkilerin oluşmasında; RT’nin total ve fraksiyon dozu, doz hızı, tedavi süresi, enerjinin tipi, tedavi volümü ve doz dağılımının yanı sıra beraberinde KT’nin olması, dokuların RT’ye cevabını belirleyen genetik özellikler büyük önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra, tümörün dokulara invazyon durumu, kimyasal olarak salgıladığı maddeler ve mekanik etkileri de yan etki oluşma sıklığı ve şiddetini üzerine etkilidir.

Radyasyon hasarı genel olarak parankimal hücre kayıpları ve vasküler yapıların bozulması ile oluşur. Aşağıda, RT geç yan etkileri, doku-organ hasarı, psikolojik yan etkiler ve ikincil kanserler şeklinde gruplandırılarak incelenecektir.

1- Radyoterapinin doku ve organlarda görülen geç etkileri:

Sinir Sistemi:

Santral sinir sistemi(SSS)’inde görülen geç yan etkiler sıklıkla Akut lenfoblastik lösemi(ALL) ve beyin tümörü nedeniyle RT gören çocukların uzun dönem sonuçlarını yansıtmaktadır. Genel olarak, beyaz cevherde fokal veya diffüz nekroz odaklarının eşlik ettiği demiyelinizan lezyonlar ile karakterizedir. Nörokognitif hasarlar ve lökoensefalopati için eşik değer 18 Gy, myelitis için 45-50 Gy, fokal nekroz için 50 Gy ve büyük damarlardaki hasara bağlı gelişebilecek stroke için 60 Gy olarak saptanmıştır.

a.) Nörokognitif hasarlar: Nörokognitif hasarın olası bulguları; okumada ve konuşmada zorlanma, sözel veya sözel olmayan hafızada, aritmetik becerisinde, uyarılara cevap, düşünme, dikkatte ve IQ’da azalma, el-göz koordinasyonun bozulması, davranışsal problemler ve okul başarisında dşşme olabilir. Tedaviden aylar sonra görülmeye başlayıp yıllar içinde progresyon gösterebilir. Tanı, nörokognitif testler ile konabilir. Bununla birlikte, tüm bulguların RT’ye bağlanması mümkün değildir; tümör, nöbet geçirme, antiepileptik ilaçlar, intrakranyal basınç artışı, cerrahi tedaviler, intrakranyal KT, vücut görüntüsünde bozulma ve okula devamsızlık gibi sebeplerin tek başlarına veya RT ile birlikte nörokognitif hasara neden olduğu gösterilmiştir. Beyin gelişimi en sık yaşamın ilk 3 yılında görülmekle birlikte, 6 yaşına kadar devam etmektedir. Radyoterapinin 5 yaşın altında yapılması, tüm beyine ve yüksek dozda verilmesi, nörokognitif hasar gelişme oranını arttırmaktadır. Kız ocuklarda da nörokognitif hasar oranı daha yüksektir.

Ailelerin, tedavi öncesi nörokognitif hasar olasılığı için aydınlatılması, nörokognitif testlerin her bir tedavi modalitesinden önce yapılması, ardından 2-5 yılda bir tekrarlanması ve çocuğa kognitif rehabilitasyon, hem aileye hem de çocuğa psikolojik destek büyük önem taşımaktadır.

b.) Lökoensefalopati: Lökoensefalopati, myelin ve oligodendrositlerin kaybı, serebral atrofi, sulkuslarda genişleme ve ventriküllerde büyüme ile karakterizedir. Gerek RT gerekse intratekal metotreksatin geç yan etkisidir. Nöbet geçirme bulgu verebilir. Bilgisayarlı tomografi(BT) ve Magnetik rezonans görüntüleme(MR)'nin tedavi öncesi ve daha sonra semptom olunca çekilmesi önerilir. Semptomlara yönelik nörolojik tedavilerin yapılması temel tedavi şeklidir.

c.) Nekroz: Terapötik radyasyon dozlarının nekroza neden olmasına nadiren rastlanır. 50-60 Gy fraksiyone RT sonrası % 0.1-5 oranında bildirilmiştir. Bununla birlikte, radyasyon nekrozunun geç görünmesi, genellikle histolojik tanı konmamış olması ve postmortem analizlerin yetersiz olması nedeniyle insidansın güvenilirliği tartışmalıdır. Klinik olarak, baş ağrısı ve kitle etkisi nedeniyle kendini gösterir. Radyasyon nekrozu ile tümör nüksünün ayırıcı tanısının yapılması çok önemlidir. Tedavi öncesi BT veya MR ile ilk bulguların belirlenmesi, ardından klinik gerektikçe radyolojik testlerin tekrarı önerilir. Positron emisyon tomografi ve single foton emisyon BT'de hipometabolik bölgeyi göstermesi açısından oldukça yararlıdır. Tedavide, lezyonun cerrahi olarak çıkarılması gereklidir. Steroidlerin de radyasyon sağlamak için etkili olabildiği belirtilmektedir.

d.) Miyelopati: Spinal kanala RT hasarı geçici veya kalıcı miyelopati biçiminde olabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. 'Lhermitte Bulgusu' demiyelinizasyonun neden olduğu sub akut bir tablodur. RT'den yaklaşık 2 ay sonra başlar ve 6 ay içinde geçer, radyolojik olarak tanı bulgusu olmadığı gibi spesifik tedavisi de yoktur. Hasta sert zeminde yürürken, otururken veya boynunu fleksiyona getirince aşağıya doğru yayılan elektrik şoku hissi ile kendini gösterir.

Kronik progresif radyasyon myeliti nadir görülür. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte intramedüller vasküler hasara bağlı nekroz ve ilerleyen demiyelinizasyon ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Parestezi ve duyuşal değişiklikler, RT'den 9-15 ay sonra başlar ve progrese olur. Tanısal zorluklar nedeniyle sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Miyelopati gelişme riski, yüksek fraksiyon dozu, total doz, kısa tedavi süresi ve özellikle 10 cm'den daha uzun bir segmentin ışınlanması ile artar. Sıklıkla, tanı, biyopsi ile kesin konmadığı için nörolojik defisit düzeyinin RT sahasında olması tanı koydurucudur. BT ve MR'da atrofik bölge görülebilir. Tedavisi için

spesifik uzmanlara başvurulmalıdır. Steroidlerin ve fizik tedavinin faydalı olduğu bildirilmektedir.

Nöroendokrin Sistem Bozuklukları:

Hipotalamo-hipofizer bölgenin ışınlanması nöroendokrin hasarların meydana gelmesine neden olabilir.

a.) Büyüme Hormonu: Kranyal RT sonrası en sık etkilenen hormondur. Büyüme hormonu(BH) hipofiz kökenlidir, gerek salınımı gerekse baskılanması hipotalamusun kontrolü altındadır. Çocukluk çağı beyin tümörü nedeniyle 18 Gy ve üzerinde RT gören çocuklarda sıklıkla 5 yıl içinde BH eksikliği görülmektedir. Çocuğun büyüme hızı normalin altındadır. 9-12 yaş arasında 6 aylık periyodlarla olmak üzere yılda bir kez boy ölçümünün yapılması, büyüme eğrilerinin takibi, 9 yaşından sonra yılda bir kez kemik yaşının takip edilmesi, insülin uyarı testleri ve pulsatil BH analizi yapılması tanı ve takipte gereklidir. Eksikliği saptanan çocuklarda endokrinoloğa yönlendirilerek replasman tedavisi yapılmalıdır.

b.) Büyüme hormonu dışındaki tropinlerin yetmezliği: Kranyal RT gören çocuklarda, hipotiroidizm, Luteinizan hormon ve östradiol yetmezliği görülebilir. Adrenokortikotropik hormon yetmezliği ve hiperprolaktinemiye özellikle nazofarinks kanseri ve paranasal sinüs kanseri tedavisi gören çocuklarda rastlanır. Büyüme hormonu dışındaki hormonların etkilendiği eşik doz yaklaşık 40 Gy'dir. Tedavi öncesi hormon profiline bakılmalı, eğer klinik ihtiyaç yok ise 2-5 yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Hormon yetmezlikleri, eksik olanı yerine koyarak tedavi edilir.

Tiroid Fonksiyon Bozuklukları:

Radyasyona bağlı tiroid fonksiyon bozuklukları; hipotalamus, hipofiz veya tiroid bezinin hasarı ile meydana gelebilir. Santral yetmezlik, beyin tümörleri nedeniyle RT alanlarda görülürken, beze bağlı olanlar tiroide doz alan, boyun, servikal medulla ve Mantle RT'si alan çocuklarda oluşmaktadır. Bununla birlikte beyin tümörü nedeniyle kraniospinal RT gören çocuklarda, primer hipotiroidi görülme oranı %20, santral hipotiroidi ise %5 oranında bildirilmiştir. Tiroid bezinin 20 Gy ve üzerinde fraksiyone veya tüm vücut ışınlamalarında 7.5 Gy ve üzerinde doz alması hipotiroidiye neden olmaktadır. Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatan hormon (TRH), hipofizden tiroksin uyarıcı hormon (TSH) salınmasını uyarır. TSH, tiroid bezinde T3 ve T4 sentezini başlatır. TSH'nın hipofizden salınması, serumdaki T3 ve T4'ün kontrolü altındadır. Radyoterapiye bağlı tiroid hasarının mekanizması tam

olarak bilinmese de dokuda, tiroid follüküler hücreleri, tiroid vasküler yapıları veya stroma hasarı saptanmaktadır.

a.) Hipotiroidi: Soğuk intoleransı, konstipasyon, kilo alma, kuru cilt, zayıf saçlar, menoraji, kas krampları veya genel kas güçsüzlüğü, mental gerilik, periorbital veya periferik ödem şeklinde bulgu verebilir. Klinik veya subklinik seyredebilir. Subklinik hipotiroidide, TSH yüksek, T3-T4 normal ve klinik bulgu yoktur. Klinik hipotiroidide ise TSH yüksekliği ile birlikte, T3-T4 baskılanmış ve tabloya klinik bulgular eşlik etmektedir.

Hipotiroidi oluşmasını, RT'den sonra geçen sürenin uzaması, total RT dozu, altta yatan malignite tipi ve tedavi sırasındaki yaş (erken yaşlarda düşük doz verilmesi nedeniyle risk düşer) etkilemektedir. Hipotiroidi görülme oranı, RT sonrası 2-3. yılda en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Radyoterapi sonrası TSH yüksekliği görülen hastaların % 4-79'unun klinik hipotiroidiye dönüştüğü görülmektedir. Takibinde, RT'den sonraki 10 yıl içinde yılda 1 kez serbest T4 ve TSH bakılmalıdır. Hipotiroidi saptanan hastalarda yetmezlik tedavisi uygulanmalıdır.

b.) Hipertiroidi: Hipotiroidiye göre çok daha nadir görülür. Serbest T4 ve bezin radyoaktif iyot alımı artmış, TSH azalmıştır. Tirotoksikoz bulguları en sık RT sonrası 2-5 yıl içinde görülür ve tüm hastalar sonrasına hipotiroidiye girer.

İskelet sistemi ve vücut bütünlüğü üzerine yan etkiler

Radyasyonun kemik büyümesi üzerine etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Kemik büyümesindeki yavaşlama büyüme kırıkdağındaki hücrelerin sayısının azalması, yaşayan hücrelerin matriks sentez yeteneğinin azalması veya kalsifiye olamayan anormal matriks üretimiyle açıklanmaktadır. Histopatolojik olarak bakıldığında, tek fraksiyonda verilen 2-20 Gy dozun kartilaj hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği ve hücre sütunlarında düzensizlik yarattığı görülmektedir. RT'nin uygulandığı kemik bölgesine oluşacak yan etkinin niteliğini belirlemektedir. Epifizyal RT kondrogenezi etkilerken, diyafizyal RT periost aktivitesinde bozulmasına, metafizyal RT ise kalsifiye kemik ve kartilajda, kalsiyum absorpsiyon sürecinde yetmezliğe neden olmaktadır.

a.) Kemik büyümesinde gecikme: Radyoterapi, gelişmekte olan çocuklarda, uzun kemiklerde kemik boyunun kısalması, ve düz kemiklerde hipoplazi ile sonuçlanır. Hasarın derecesi; fraksiyon dozu, total doz, enerji, doz dağılımı, ışının absorpsiyon özellikleri, hangi kemiğin ışınlandığı ve epifizyal kırıkdağın ne kadarının alana dahil olduğu, RT sırasındaki yaş ve diğer

toksinlerin varlığı (KT, steroid)'a bağlıdır. Bu nedenle, ışınlama sonrası ekstremite boyunda ne kadar kısalma olacağı önceden bilinemez. Ekstremitesine 20 Gy ve üzeri doz alan çocuklarda her iki ekstremitenin tedavi öncesi durumunu belirlemek için radyografi yapılmalı ve sonrasında yıllık olarak ekstremite boylarının ölçülmesi, epifiz ise radyolojik olarak değerlendirilmelidir.

b.) Spinal yan etkiler (skolyoz, kifoz, lordoz): Vertebra lara ait hasarlar genellikle spinal ve flank RT'nin yan etkileridir. Doz yanıt ilişkisi iyi bilinmekle birlikte 10 Gy'nin altındaki dozlarda sıklığı nadirken, 20 Gy'in üzerindeki dozlarda % 50'lere ulaşabilmektedir. Ortaya çıkışı için gerekli latent süre 1-15 yıl arasında değişebilmektedir. Vertebra ışınlanacak hastalarda vertebranın tamamının ışın sahasına dahil edilmesi çok önemli bir koruyucu yöntemdir. Takibinde büyüme tamamlana dek 3-6 aylık aralarla daha sonra yılda 1 kez olacak şekilde, oturarak ve ayakta boy ölçümü yapılmalı, puberteye girerken spinal film çekilmeli ve gerektiğinde tekrarlanmalıdır. Kurvatür hasarı tespit edilen hastalar, hemen ortopedik tedaviye yönlendirilmelidir.

c.) Femur başı epifizinde kayma: 5 yaşın altında, 25 Gy ve üzerinde RT dozlarına maruz kalan çocuklarda daha sık görülebilen, nadir bir komplikasyondur. Radyoterapiye bağlı epifiz plağının yapısının bozulması ile ilişkilidir. Önlem olarak, tedavi sırasında femur başı korunmalıdır. Eklem ağrısı ile kendini gösterir. Tedavi öncesi çekilen grafinin ardından klinik gerekli durumlarda yine grafi ile takibi yapılabilir. Tedavisi cerrahi ile ortopedik düzeltmedir.

d.) Avasküler nekroz: Sebebi tam olarak bilinmeyen bu yan etkinin sıklığı %10'nun altındadır. Özellikle femur ve humerus başında, RT'den 2-3 yıl sonra görülür ve steroidler oluşma sıklığını artırır. 40-50 Gy RT alan ileri yaş ve erkek cinsiyette görülme sıklığı daha fazladır. Eklem ağrısı ve kitle ile kendini gösterebilir. Radyografi ve BT ile tanı konur. Tedavi semptomatik bakım, eklem rekonstrüksiyonu olabilir. Bu çocuklarda % 10 oranında malign dejenerasyon bildirilmiştir.

e.) Osteopeni: Kemik mineral yoğunluğu, çocukluğunda kemikleri RT'ye maruz kalanlarda, normal popülasyona göre daha düşük olmaktadır. Radyoterapi sırasında, ileri çocuk çağında olmak, östrojen yetmezliği, kız cinsiyet, steroid kullanılması ve büyüme hormon yetmezliği oluşmasını artıran risk faktörleridir. Prevalansı ve ciddiyeti kesin olarak hakkındaki bilgiler kesin değildir. 18 Gy'in üzerinde sıklığın arttığı, fraktür ve

ağrıyla kendini gösterdiği bilinmektedir. Dual enerjili X-ray absorbsiyometri ile tanı konabilir ancak test sıklığı ile ilgili kesin veri yoktur. Kalsiyum desteği, egzersiz ve bifosfanat tedavisi önerilebilir.

f.) Kaslar, yumuşak dokular ve cilt: Radyoterapinin kaslar, lifler, yağ ve bağ dokusu yanında cilt üzerine çeşitli yapısal, işlevsel veya kozmetik olumsuz etkileri görülür. Özellikle 40 Gy üzerindeki dozlarda meydana gelir. Radyoterapinin etkileri doz ile ilişkili olup yüksek dozlarda etkiler belirginleşir. Boyun, kol ve bacaklar ile gövde adaleleri yanında kız çocuklarda meme dokusunda gelişme geriliği sık görülen yumuşak doku etkilerindendir. Ciltte fibroz, telenjektazi, atrofi, kalıcı alopesi, ve pigmentasyon görülebilir. Çocuklar, yılda 1 muayene edilmeli, bu bölgeler güneş ışığı ve travmadan uzak tutulmalıdır.

g.) Obesite: Çocukluk döneminde ALL tedavisi görmüş erişkinlerde obesite prevalansında artış vardır. Risk faktörleri, kraniyal RT uygulanmış olması, hastanın kız olması ve tedavi yaşının 0–4 arasında bulunmasıdır. Ayrıca 20 Gy ve üzerindeki dozların obesite görülme sıklığını arttırdığı belirtilmektedir. Ailelerin ve hastaların diet ve egzersiz konusunda uyarılması ve çocuğun düzenli kilo takibinin yılda 1 kez yapılması önerilmelidir.

Kardiak yan etkiler:

Radyoterapiye bağlı kardiyak hasar insidansını kesin olarak belirlemek mümkün değildir. Kardiyak toksisitesi çok iyi bilinen antrasiklinli KT almadan sadece torasik RT alan çocuk sayısı çok azdır. Hasarın ortaya çıkmasında total doz, fraksiyon dozu, volüm, yaş, kilo, kan basıncı, aile hikayesi, lipoprotein düzeyi, sigara alışkanlığı ve KT etkilidir.

a.) Perikarditis: RT'ye bağlı 'chronic effusive-constructive pericarditis' %10-15 oranında bildirilmiştir. 35 Gy ve üzeri doz alanlarda görülme riski fazladır. Halsizlik, egzersiz dispnesi, göğüs ağrısı, siyanoz, asit, periferik ödem, hipotansiyon, kalp seslerinin derinleşmesi, venöz distansiyon ve paradoks nabız ile bulgu verebilir. EKG'de ST-T değişiklikleri ve voltaj düşüklüğü görülebilir. Takibinde, tedaviden önce ve sonrasında 3-5 yıl aralarla EKG, ekokardiyogram ve akciğer grafisi kullanılır. Semptomatik hastalarda, diürez ve perikardial soyma gerekebilir.

b.) Myokardiopati: Sadece RT'ye bağlı 35 Gy ve üzerindeki dozlarda, antrasiklin alanlarda ise 25 Gy ve üzerindeki dozlarda görülebilir. Doksorubisinin kümülatif dozu 200-300 mg/m²'den çok olanlarda, kızlarda, RT sırasında küçük yaşta olanlarda ve RT' den sonraki

süre arttıkça, görülme oranı artar. Dexrazaxone, profilaktik olarak ümit vadeci bir ajandır. Halsizlik, öksürük, egzersiz dispnesi, periferik ödem, HT, takipne, kardiomegali, hepatomegali, senkop, ve aritmiler görülebilir. Risk faktörlerine göre, tedavi öncesi ve 1-5 yıl aralarla EKG, ekokardiyogram, radyonüklid anjiogram ve akciğer grafisi ile takip edilir. Tedavisi kalp yetmezliği tedavisi biçimindedir. Hasta ve aileler, alkol ve sigara kullanımı, gebelik ve anestezilerin riski artırabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

c.) Kapak hastalıkları: Kardiyak bölgeye 35 Gy ve üzerinde doz alan hastaların otopsi serilerinde, yaklaşık %80 oranında fibröz kapak hastalığı bildirilmiştir. En sık mitral kapak, ardında aort ve triküspit tutulur. Lezyon sık görülmekle birlikte, nadir olarak semptomatiktir. Güçsüzlük, öksürük, egzersiz dispnesi ve yeni üfürümler görülebilir. Tedavi öncesi ve ardında 3-5 yılda bir kez olacak şekilde ekokardiyogram ve akciğer grafisi ile takip edilir. Dental prosedürler ve cerrahi öncesi, penisilin profilaksisi önerilir. Bu çocuklarda kapak değişim ameliyatının başarısının düşük olduğunu belirten yayınlar mevcuttur.

d.) Aritmi: 40 Gy ve üzerinde doz alanlarda atrioventriküler (AV) sinüsün fibrozuna bağlı AV blok görülebilir. Nadir görülen bu yan etkinin gelişmesi için latent süre 10 yıl ve üzerindedir.

e.) Koroner arter hastalığı: Radyoterapi, endotel hasarı, mikrovasküler obliterasyon ve büyük damarlarda ateroskleroza bağlı iskemik kalp hastalığına neden olabilir. Torasik RT'nin tek ön sahadan yapılması, fraksiyon dozu ve total doz oluşmasında etkilidir. En sık, sol ana, sol inen arterin inen ucu ve sağ koroner arter etkilenir. 30 Gy eşik dozudur. Göğüs ağrısı, nefes darlığı, hipotansiyon ve aritmi ile bulgu verebilir. Tedavi öncesi ve 3 yılda bir EKG'nin yenilenmesi, tedavi öncesi ve 3-5 yıl aralarla talyum sintigrafisi ile takip edilir. Hastalara ve ailelerine hiperkolesterolemi, sigara, obezite, hipertansiyon, aile hikayesi ve diyabetin oluşma riskini artırdığı söylenmelidir.

Akciğer Üzerine Yan Etkiler

Akciğerlerde görülen RT hasarı için tip 1-2 pnomositler, endotel hücreleri, fibrositler ve makrofajlar hedef hücrelerdir. RT sonrası ilk 24 saatte görülen akut eksudatif fazdan yaklaşık 2-6 ay sonra alveoler alanlara tip 2 alveoler hücrelerin ve protein kaçaklarının birikmesi sonucu proliferasyon fazı görülür. Bu dönemde intersitisyel ödem, kollojen fibrillerinin içinde organize olarak alveoler septanın incilmesi ve

surfaktan sentezinde bozulma klinik pnömoniye neden olmaktadır. Tedaviden yaklaşık 6 ay sonra fibrotik faz gelişir. Alveoler septa fibrotik bir hal alır ve kronik solunum hasarı oturmaya başlar. Bu dönemde alveoler kollapsa kapiller kayıplar eşlik eder. Kronik akciğer fibrozu, RT'den aylar yıllar sonra görülebilir (sıklıkla 1-2 yıl). Bu yan etkinin azalması için pulmoner RT dozunun 15-20 Gy'i geçmemesi gerekmektedir. Çoğu hasta asemptomatik olmakla birlikte dispne, ortopne, siyanoz veya kor pulmonale ile ortaya çıkan kronik solunum yolu bozukluğu gelişebilir. Bleomisin, siklofosamid ve vinkristin gibi ajanlar hasarın görülme sıklığı ve ciddiyetini artırır. Tedavi öncesinde akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri yapılmalı, daha sık yapılmasına ihtiyaç yoksa 3-5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Tedavide steroidler rahatlatıcıdır. Hasta ve ailesi sigara, enfeksiyon ve aşırı hidrasyonun risk faktörü olduğu yönünde bilgilendirilmelidir.

Üreme ve Genital Sistem Yan Etkileri

a.) Over: Radyoterapi, geçici veya kalıcı endokrin bütünlüğü, seksüel fonksiyonları ve üreme kapasitesini bozabilir. Bununla birlikte, RT dozunun yanı sıra, alınan KT'nin de etkisi unutulmamalıdır. Radyoterapi, küçük folikül sayısında azalma, matürasyonda bozulma, kortikal fibroz ve atrofi, genel hipoplazi ve kapsül hyelinizasyonuna neden olabilir. Eşik doz, 4-12 Gy'dir. Çocuğun yaşı arttıkça tolerans azalmaktadır. Overin, sadece pelvik ışınlamalardan değil saçılmış dozlardan da etkilendiği bilinmektedir. Pelvik RT uygulanacak çocuklara, medial ve lateral transpozisyon ile over dozunu sırasıyla % 8-10 ve % 4-5'e indirmek mümkündür. Bu çocuklarda puberteye girişlerinde veya 12 yaşında LH, FSH ve östrodiol bakılmalıdır. Gerekirse hormon replasman tedavisi uygulanabilir.

b.) Testis: Spermatogenez, seminifer tubuluslarda gerçekleşir, oluşan spermeler epididime gelerek orada birikirler. Leyding hücreleri ise LH uyarısı ile çalışan ve androjen sekrete eden hücrelerdir. Radyoterapinin infertiliteye neden olduğu çok açıktır. 15 cGy dozların bile sperm yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Radyoterapiden 3-6 hafta sonra başlar ve 1-3 yıla kadar sürebilir. Total sterilizasyon ise 1-2 Gy dozlarda görülebilir. Genel olarak kabul edilen, 2-3 Gy'de maturasyonun durması, 4-6 Gy'de hasarın tamamen oturmasıdır. Mantle ve paraaortik bölgeden ışınlanan çocuklarda testis dozları göz ardı edilebilirken, pelvik bölge RT'si alan çocuklarda testisin koruma yokken verilen dozun % 3-10'unu koruma varken % 1'ini aldığı görülür. LH, FSH, testesteron düzeyi ve sperm analizine pubertede

veya 13 yaşında bakıldıktan sonra 3 yılda bir tekrarlanmalıdır. Hasta ve aileleri infertilite riski yönünden uyarılmalı gerekirse sperm bankasına sperm vermele-ri önerilmelidir.

c.) Üreme: Kansere tedavisi gören birçok hasta, fertil kalabilmektedir. Bu hastaların gebelik sonuçları, kanser tedavi riski ve genetik hastalıklar yönünden değerlendirilmesi gerekir. Diafragma altına RT alan kadın, uterustaki yapısal ve fonksiyonel hasara bağlı erken doğum veya düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonların ve ölü doğum oranının arttığı söylenmektedir. Uterus puberte öncesi 20 Gy, sonrası ise 40-50 Gy dozu tolere edebilir. Çalışmalarda, hormonoterapiye rağmen uterusu %40 oranında küçülme olduğu bildirilmiştir. Hastanın ve ailenin bu yan etki konusunda bilgilendirilmesi, gebelik sırasında önlem alınmasını sağlaması için önemlidir.

Erkek sağ kalanlardan olan bebeklerde ise canlı doğum sonuçları arasında normal popülasyonla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir.

Benzer şekilde, sağ kalan kanser hastalarının çocuklarında sitogenetik sendrom, tek gen defektleri ve basit malformasyonlar genel popülasyona yakın oranda görülmüştür.

d.) Vajina: 40 Gy ve üzerindeki dozlar vajina gelişiminde bozulma ve fibroza neden olabilir. Bu hastalarda yetişkinliklerinde ağırlı koitus görülebilir. Hastanın puberte boyunca pelvik muayenesinin düzenli olarak yapılması, gerektiğinde dilatasyon ve rekonstrüksiyon operasyonları önerilmelidir.

e.) Prostat: 40-60 Gy RT dozları parostat gelişimini azaltıp, atrofisine neden olabilir. Prostat glandın boyutu ve semen kalitesi takip edilmeli, prostat kanseri riski için PSA takibi yapılmalıdır. Seminal sıvı yetmezliğine sekonder kısırlık riski olabileceği unutulmamalıdır.

Boşaltım Sistemi Yan Etkileri:

a.) Böbrekler: Radyasyon nefropatisinin insidansı hakkında kesin veriler bulunmamakla birlikte, böbrek dozunun, sadece RT uygulananlarda 20-30 Gy, KT ile birlikte verilenlerde 10-15 Gy'i geçmemesi gerektiği bilinmektedir. Böbrek hasarı 3 fazlıdır. Erken yan etkiler, ilk 6 ay içinde gelişir, nadiren semptomatiktir ve glomerüler filtrasyon hızı çok düşmüş olabilir. Subakut dönem, 6-12 ay içinde görülür. Egzersiz dispnesi, baş ağrısı, diz ödemi, anemi, HT, üre yüksekliği ve

albuminüri gibi bulgular ortaya çıkabilir. Bu dönemde, kronik üremi, sol ventriküler yetmezlik, pulmoner ödem, plevral efüzyon ve hepatik konjesyon nedeniyle ölüm olabilir. Kronik periyod ise en erken 18 ay sonra başlar. İlimli ilerlerse, orta düzeyde olmak üzere; HT, proteinüri, üremi ve pyelogramda renal atrofi izlenebilir veya bulgular çok daha şiddetli olarak ölümle sonuçlanabilir.

Radyoterapiye bağlı böbrek hasarı asıl olarak tubüler yapılarında meydana gelir. Buna sekonder nefron ve parankimal hücrelerde kayıp oluşur. Patolojik olarak; arteriyollerde dejenerasyon ve skleroz, glomerül ve tubüler yapılarında oklüzyon ve dejenerasyon izlenebilir. Bazal membranda daralma, interstisyel dokuda artma, hyalinizasyon ve fibrozis eşlik eden diğer bulgulardır.

Tedavi öncesi ve takipte yılda 1 kez, kan basıncı, kilo, boy, kanda; hemoglobin, hematokrit, üre, kreatin, BUN, kreatin klirensi ve idrar değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hastaların ve ailelerin, tuzsuz, düşük protein içeren diyet için uyarılması gereklidir. Hastalığın şiddetine göre tedavi yapılır, dializ veya renal transplantasyon gerekebilir.

b.) Mesane: Puberta öncesi 30 Gy, puberta sonrası 50 Gy ve üzeri dozlar geç mesane hipoplazi ve fibrozuna neden olabilir. Sık idrara çıkma, idrar kaçırma ve disüri görülebilir. Yılda 1 kez idrar takibi, mesanenin volümetrik ölçümü (USG) ve IVP yapılmalıdır. Düzenli olarak idrar analizi eğer 2 ardışık analizde hematüri varsa sistoskopi gereklidir. Egzersiz ile mesane kapasitesinin artırılabilir, yetersiz kalıyorsa cerrahi tedaviler uygulanabilir.

c.) Üretra: 50 Gy'den yüksek dozlar üretrada fibroze sekonder daralmaya neden olabilirler. Hastalarda idrar akışında bozulma, disüri ve sık idrar yolu enfeksiyonu oluşabilir. İdrar yolu enfeksiyonu için profilaktik tedaviler ve düzeltme cerrahileri yapılabilir.

Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri:

a.) Karaciğer: Radyasyon hepatopatisi oluşma sıklığı ve ciddiyeti, kümülatif RT dozu ve ışınlanan volüm ile yakın ilgilidir. Sadece RT uygulanan hastalarda tüm karaciğer (KC) 30-40 Gy doza maruz kalırsa görülebilir. Daha küçük volümler ise daha yüksek dozları tolere edebilir. Kemoterapi alan hastalarda 15-25 Gy'de hasar oluşabileceği için bu hastalarda dozlar 12 Gy'in altında tutulmalıdır. Karaciğerde geç hasar, genellikle

3 ay sonra görülmeye başlar. Santral vende oklüzyon ve obliterasyon, hepatik lobüllerde konjesyon ve hepatositlerde sekonder nekroz ile karakterize bu tablo 'veno-oklüziv hastalık' olarak isimlendirilir. Karaciğeri doz alan çocukların yılda 1 kez kilo-boy ölçümü ve hemogram bakısı, 2-5 yıl aralarla karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Gerekli durumlarda ise, hepatik görüntüleme, KC biyopsisi ve endoskopi gibi ileri tetkikler önem taşımaktadır.

b.) İnce ve kalın barsaklar: Barsaklar 40 Gy'in üzerinde doz alırsa geç dönemde barsaklarda yapışıklıklar ve perforasyon görülebilir. Radyoterapi ve KT'nin birlikte kullanılması, pelvisin inflamatuvar hastalıkları veya geçirilmiş operasyonlar, kronik komplikasyon oluşum şansını artırabilir. Barsak kalınlaşmıştır, grimtrak beyaz renktedir, sıklıkla stenoz ile birliktedir ve serozada telenjektazi bulunur. Bununla birlikte, submukozada arterioller endotel hücrelerinde dejenerasyon görülür. Bazı damarlarda fibrinoid dejenerasyon ve tromboz meydana gelebilir. Kriptler atrofiye uğrayabilirler ve sıklıkla lenfatik dilatasyon vardır. Sebat eden ülserasyon, abse ve fistül oluşumu ile sonuçlanabilir. Barsak fibrozu ise düz kasların dejenerasyonu ve fibroblastların proliferasyonu sonucu olur.

Kolon veya ince barsaklara ait kronik semptomlar, RT'den 6-12 ay hatta yıllar sonra görülebilir. Pelvik RT'nin en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalarda, bulantı-kusma, abdominal distansiyon, psödo-obstrüksiyon bulguları, kilo kaybı ve büyümede azalma olabilir. Primer malignitenin yinelemesi ile ayırıcı tanının yapılması çok önemlidir. Yılda 1 kez kilo, boy, hemogram, serum proteinlerine bakılmalıdır. Yan etkilerin derecesine göre, uygun diyet veya cerrahi tedaviye değin uzanan geniş bir tedavi yelpazesi vardır.

Kemik İliği Hasarı:

Kemik iliği (Kİ), radyasyona oldukça duyarlıdır. Işınlanan Kİ hiposellülerdir. Hasar, progenitör hücrelerin ve olgun hücrelerin direkt kaybı, stroma ve mikrosirkülasyonun bozulması ile meydana gelmektedir. Kemik iliğinin RT'ye cevabı, çocuklarda yetişkinlerden daha farklıdır. Çünkü çocuklarda daha fazla bölgede Kİ aktiftir. Bu nedenle pek çok çalışmacı, çocuklarda Kİ'nin kendini daha hızlı toparladığını savunmaktadır. Tek fraksiyonda 20 Gy ve fraksiyone uygulanan 50 Gy RT total aplazi meydana getirebilir. 40 Gy ışınlanan Kİ'nin yaklaşık %85'inormale dönebilir ve bunun yaklaşık %55'inin fonksiyonlarını tam olarak geri kazandığı gösterilmiştir. Rejenerasyon kapasitesi, ışınlanan Kİ volümünden de önemli

oranda etkilenir. Kemik iliğinin fonksiyonunu geri kazanması 1-5 yıl alabilir. Hastalar, tedavi öncesi ve 1-2 yıl aralarla he-mogram ile takip edilmelidir. Gerekli durumlarda, MR veya Kİ biyopsisi gibi ileri tetkiklerden faydalanmak mümkündür.

Radyasyona Bağlı Göz ve Kulak Yan Etkileri

Gözde görülebilecek geç yan etkiler en erken 6 ay son-ra görülebilir ve retinopati, optik nöropati, göz yaşı bezinde atrofi, göz yaşı kanalında stenoz, glokom, katarakt, korneal vaskülarizasyon, konjonktival telenjektazi ve göz kapağı at-rofisi olarak sıralanabilir. Lens diğeri göz yapılarından daha duyarlıdır, fraksiyone verilen 10-15 Gy, tek doz verilen 2-8 Gy dozların katarakt meydana getirebildiği bilinmektedir. Diğeri yan etkilerin oluşması için sıklıkla 40-45 Gy ve üzerinde fraksiyone dozlar gerekmektedir. Ayrıca rabdomyosarkom sağ kalanlarında orbitanın yapısal olarak küçük kalabileceği ve 1 yaş altında RT'ye maruziyetin riski arttırdığı saptanmış-tır. Bu çocuklarda protez uygulanması, önce KT verilerek RT hacminin azaltılması ve yeni RT teknikleri ile tedavi yapılması önem taşımaktadır. Gözüne RT alan çocukların 1-2 yıl aralarla düzenli göz muayeneleri yapılmalı ve yapay gözyaşı sıvıları önerilmelidir. Gerek çocuk gerekse aile bu bölgede ülse-rasyon veya nekroz oluşabileceği yönünden uyarılmalı, UV, kimyasal iritanlar ve travmadan kaçınmaları gerektiği belir-tilmelidir.

Baş-boyun bölgesine, fraksiyone uygulanan 50 Gy ve üzerindeki RT dozları, temporal kemik ve çevresindeki yu-muşak dokuda, kalıcı hasarlar meydana getirebilir. Temporal kemikte nekroz görülmesi yeni teknikler uygulanmaya bağ-ladıktan sonra oldukça nadirdir. Diş kulak yolunda ve timpa-nik membranı saran epitelde incelme, seroma kanallarında atrofi ve kıl föllüküllerinin kaybı en sık yan etkilerdir. Otik an-tibiotikler ve steroidlere ihtiyaç duyan eksternal otite sık rast-lanır. Çocukların tedaviden önce ve sonrasında yılda 1 defa tirismus yönünden bakısı ve tirismus gelişen çocukların fizik tedavi-rehabilitasyon programına alınması sağlanmalıdır. 60 Gy üzerindeki dozlarda ise kohlea hasarına bağlı yaklaşık %25 oranında sensorinöral işitme kaybı oluşabilir. Sisplatin alınması oluşma riskini artırır ve görülmesi için gerekli dozu 35-50 Gy düzeylerine çeker. İşitme kaybı yanı sıra bu çocuk-larda, tinnitus ve vertigoya rastlanabilir. Temporal kemik ve çevresine RT alması planlanan çocuklara tedavi öncesi ve 2-3 yıl aralarla odyogram yapılmalıdır. Otoskopik bakı tedavi ön-cesi yapıldığı gibi her yıl tekrarlanmalıdır.

Diş ve Tükrük Bezlerinde Görülen Yan Etkiler:

Radyasyonun oluşturduğu diş hasarı gerek kozmetik ge-

rekse fonksiyonel yönden oldukça morbittir. Çocuğun tedavi sırasındaki yaşı ve verilen doz, hasarın sıklığı ve derecesi ile yakından ilgilidir. Diş gelişim planı, çocukluk döneminin ilk 3 yılında tamamlanır. Diş ve tükrük bezlerine, 20-40 Gy frak-siyone RT uygulanan çocuklarda kalıcı dişlerin yapısında bo-zulma ve maksillofasiyal kemiklerde deformiteler görülebilir. 40 Gy'in üzerindeki dozlarda ise mandibular ve maksiller hipoplazi, hipodonti, mikrodonti, köklerde hasar ve diş çü-rüklerinde artmayı kapsayan çok daha geç etkiler meydana gelebilir.

Tükrük bezlerinin radyasyona maruz kalması, tükrük akı-mının miktarında ve kalitesinde bozukluk meydana getirir. Tükrük bezleri, 20 Gy ve üzerindeki dozlarda ısımlandığında, asiner hücreler yıkılabilir ve bağ dokusu kaybı görülebilir. Eğer parotis ve submandibular bezler olan majör tükrük bez-leri 50-60 Gy ısınlırsa kalıcı ağız kuruluğu görülür. Ağız ku-ruluğuna sekonder olarak, tat alma bozukluğu, diş çürümesi ve ağızda kandidiazise sık rastlanır.

Kemoterapinin de diş hasarı oluşma sıklığı ve ciddiyeti-ni arttırdığı bilinmektedir. Tedavi öncesi dişlerin topografik grafisinin çekilmesi, diş muayenesinin 6 ayda 1 yapılarak olası çürük, peridontal hastalık ve gingivitisin erken yakalan-ması çok önemlidir. Bununla birlikte çocukların ve ailelerin ağız ve diş bakımı yönünden uyarılması ve dişlere florid des-teği önerilir. Tedavi öncesi tükrük bezlerinin fonksiyonlarının ölçümü mutlaka yapılmalı ve tekrarlanmalıdır. Çocukların sevdiği bol karbonhidratlı diyetlerin diş hasarını arttıracığı unutulmamalıdır. Diş tedavisi yapılacak hastaların bu konu-da tecrübeli merkezlere gönderilmesi ve tedavi sırasında in-feksiyon riskinin artacağı için antibiyoterapi verilmesine özen gösterilmelidir. Ağız kuruluğu olan çocuklarda pilokarpin te-davisi minimal terleme yan etkisine rağmen oldukça tatmin edici sonuçlar göstermektedir.

2- Psikolojik Yan Etkiler

Tedavi süresinin uzunluğu, tedavinin yoğunluğu, tedavi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar, nörolojik ve fiziksel işlev bozuklukları nedeniyle kanser tedavisi alan çocuklarda sonraki dönemlerde psikolojik problemlerin görülmesi çok da şaşırtıcı değildir. Oluşan yan etkileri, sadece RT ile ilişki-lendirmek mümkün olmamakla birlikte, pediatrik kanser-lerle ilgilenen bütün hekimlerin bu konuda duyarlı olması gerekmektedir. Kısa ve az yoğun tedaviler alan hastalarda görölme sıklığı ve şiddeti azalmaktadır. Düşük sosyoekono-mik düzeyde olanlarda, normal hayatında çeşitli stres faktörü bulunanlarda, sosyal yaşamdan kopmuş olanlarda ve destek

almayanlarda semptomlarda artış olabilir. Yapılan çalışmalarda kanser tedavisi gördükten sonra sağ kalan çocuklarda normal bireylerle karşılaştırıldıklarında, özgüven ve kendine yetebilme duygusunda azalma, anksiyete ve depresyon sıklığı ile derecesinde artma saptanmıştır.

Hastalarda ve ailelerinde 'posttravmatik stres sendromu' da görülmektedir. Posttravmatik stres sendromunda, yoğun korku, öfke, mutsuzluk, aynı olayların sürekli yaşanacağı hissi, olayı hatırlatan yerlerden ve insanlardan kaçınma, duyarlılık, uyku bozukluğu ve dikkat bozukluğu farklı derecelerde görülebilir. Sonuç olarak, çocukluğunda kanser tedavisi gören yetişkinlere ve ailelerine düzenli psikolojik destek verilmesi gerekmektedir.

3- İkincil Kanserler:

Çocukluğunda kanser tedavisi görenlerde gerek genetik yatkınlık gerekse RT ve KT'nin olası yan etkileri nedeniyle ikincil kanser gelişme(İKG) sıklığında artış bildirilmiştir. Primer tümör tipi, tedavinin erken yaşta yapılması, cinsiyet ve tedavi şekli İKG'de etkilidir. İkincil kanserlerin etiyojisi kesin olarak ayırmak mümkün olmamakla RT'ye sekonder olabileceği düşünülen spesifik örnekler aşağıda tartışılmıştır.

Radyasyona bağlı kemik tümörleri ve sarkom gelişmesi verilen dozla ilişkilidir. Radyasyon alanında kemik tümörü ve sarkomlar tipik olarak 10 yıllık latent dönemden sonra görülebilir. Radyasyon alanında gelişen bu tümörler, spontan gelişenlerden çok daha agresif olabilirler ve tedavilere cevapları kötüdür.

Meme kanseri, Hodgkin Lenfoma nedeniyle tedavi görenlerde 15-20 yıllık latent dönemden sonra artan oranlarda bildirilmiştir. Risk doz ile artar. Özellikle RT alanının içinde ve kenarında oluşur. Bu çocukların, pubertadan 25 yaşına kadar yıllık, daha sonra 6 ayda bir fizik muayene ile değerlendirilmeleri, RT sonrası 8. yılda veya 25 yaşından itibaren mamogram ve MRI ile takip edilmeleri önerilmektedir. Yaşın üst limite ait kesin veriler yoktur.

Boyun bölgesine RT uygulanan nazofarinks kanseri, lenfoma, sarkom ve kraniospinal RT gören hastalarda tiroid kanseri görülme oranında artış saptanmıştır. Genellikle 10-15 yıllık latent dönem gerekmektedir. Erken yaşta radyasyon maruziyeti ve kızlarda risk daha yüksek olmaktadır. Doz-yanıt ilişkisi kesin bilinmemekle birlikte 25 Gy üzerindeki dozlar da bildirilmiştir. Tiroid muayenesinin yıllık olarak yapılması önerilir.

Beyin, baş-boyun bölgesi tümörleri, ALL, total vücut ışınlaması nedeniyle beyni radyasyona maruz kalan çocuklarda geç dönemde, beyin tümörlerinin görülme sıklığında artış görülebilmektedir. Tedavi sırasında 6 yaşın altında olanlarda ve yandaş genetik anomaliler taşıyanlarda görülme oranı artabilir. Çocukların, yıllık nörolojik muayenelerinin yapılması ve semptomatik olanlarda MR çekilmesi tanıda önem taşımaktadır.

Sonuç olarak; kanser tedavisi, uzun soluklu bir tedavidir. Tedavi öncesinde ve sonrasında sistemik muayenelerinin düzenli yapılması, olası yan etkiler için çocukların ve ailelerinin aydınlatılması gerekmektedir. Hedef, yan etkilerin oluşmasının önlenmesi ve erken tanınarak tedavi edilmesidir.

KAYNAKLAR:

1. D.L Friedman and L.S Constine; Late effects of cancer treatment. In: Pediatric Radiation Oncology. 4th; eds: Halperin E, Constine L, Tarbell N, Kun L. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2005
2. Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 2007;
3. <http://www.cancer.gov/>
4. <http://www.survivorshipguidelines.org>

A	K
Akyürek, Serap	116 Kamer, Serra 96
Altundağ, Kadri	64 Karahan, Azize 49
Altundağ, Özden	46 Korcum, Aylin Fidan 100
B	Ö
Bora, Hüseyin	42 Özsunar Dayanır, Yelda 30
C	P
Can, Gülbeyaz	35 Paydaş, Semra 86
Canpolat, Cengiz	23
Ç	S
Çolak, Dilşen	Savaş, Burhan 9
	89 Selek, Uğur 19
	Söylemezoğlu, Figen 22
	Sungurtekin, Uğur 72, 77
G	Ü
Gürsel, Bilge	105
H	Y
Halezeroğlu, Semih	Üner, Ayşegül 57
Hazar, Volkan	40
	44
	Yalman, Deniz 58
	Yavuzşen, Tuğba 83
	Yılmaz, Ufuk 37
İnce, Dilek	118 Yücel, Cem 15
	Yürüt Çaloğlu, Vuslat 121

NONSKUAMÖZ KHDAK 2. BASAMAK TEDAVİSİNDE DOĞRU TERCİH

9.3

Ay Medyan Sağkalım^{1,2}

REFERANSLAR: 1. ALIMTA Güncel Prospektüs. 2. Scagliotti G et al: The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. Oncologist. 2009;14(3):253-263. Medikal bilgi için TR_MedInfo@lilly.com

ALIMTA® 500 mg İnfüzyon Çözeltisi İçin Toz İçeren Flakon

FORMÜLÜ: Her bir flakon 500 mg pemetrekset baza eşdeğer pemetrekset disodyum heptahidrat içerir. Her bir flakon 20 ml %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti ile sulandırılarak 25 mg/ml konsantrasyonda bir çözelti elde edilir. Gerekli dozun uygun hacmi flakondan alınır ve 100 ml %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltilir. **ENDİKASYONLAR:** Malign plevral mezotelyoma: ALIMTA, daha önce kemoterapi almamış, malign plevral mezotelyomalı hastaların tedavisinde platin ile kombine olarak endikedir. **Nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri:** ALIMTA nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların ikinci basamak tedavisinde endikedir. ALIMTA lokal ileri hastalık ya da metastatik evredeki küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların, sadece nonskuamöz histolojik alt gruplarında olanlarında platinle kombine olarak başlangıç tedavisinde endikedir. **POZOLOJİ/UYGULAMA SIKLIĞI ve SÜRESİ:** ALIMTA sadece, anti-kanser kemoterapi uygulamasında ehil bir hekimin denetiminde uygulanmalıdır. **Malign plevral mezotelyoma:** Malign plevral mezotelyoma için tedavi edilen hastalarda önerilen ALIMTA dozu, her 21 günlük kürün ilk gününde 10 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmak üzere, 500 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Onerilen sisleptin dozu, her 21 günlük kürün ilk gününde pemetrekset infüzyonunun tamamlanmasından yaklaşık 30 dakika sonra, iki saatlik bir süreyle infüzyon ile uygulanmak üzere, 75 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Hastalara sisleptin verilmeden önce ve/veya sonra yeterli anti-emetik tedavi ve uygun hidrasyon uygulanmalıdır (Özel dozlamaya için ayrıca sisleptin ürün özellikleri zetine bakınız). **Nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri** ALIMTA tek ajan olarak: Önceden kemoterapi almış nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri için tedavi edilen hastalarda, önerilen ALIMTA dozu her 21 günlük kürün ilk gününde 10 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmak üzere 500 mg/m² vücut yüzey alanıdır. ALIMTA 1. basamak tedavide platinle kombine olarak uygulanır. **Premedikasyon rejimi:** Cilt reaksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltmak için, pemetrekset uygulamasından 1 gün önce, uygulama gününde ve uygulamadan sonraki günde kortikosteroid verilmelidir. Verilen kortikosteroid oral olarak günde iki kez uygulanan 4 mg deksametazona eşdeğer olmalıdır. Toksikiteyi azaltmak için pemetrekset ile tedavi edilen hastalara vitamin desteği de verilmelidir (bkz. bölüm 4.4). Hastalar günlük olarak, oral folik asit veya folik asit içeren (350 - 1000 mikrogram) multivitamin kullanılmırlar. İlk pemetrekset dozundan önceki yedi günde en az beş doz folik asit alınmalı ve bu doz uygulaması tüm tedavi kürü boyunca ve son pemetrekset dozundan sonra da 21 gün daha devam ettirilmelidir. Hastalara ilk pemetrekset dozundan önceki haftada ve bunun ardından her üç kürde intramusküler B12 vitamini (1000 mikrogram) enjeksiyonu yapılmalıdır. Pemetrekset uygulaması ile aynı günde B12 vitamini enjeksiyonları da uygulanabilir. **Monitorizasyon:** Pemetrekset uygulanan hastalar, her dozdan önce diferansiyel lökosit ve trombosit sayımını da içeren, tam kan sayımı ile izlenmelidir. Her kemoterapi uygulamasından önce, renal ve hepatik fonksiyonları değerlendirmek için kan biyokimya testleri yapılmalıdır. Herhangi bir kemoterapi kürüne başlamadan önce hastanın aşğıdaki değerlere sahip olması gereklidir. Mutlak nötrofil sayısı (MNS) ≥1500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı ≥100,000 hücre/mm³ olmalıdır. Kreatinin klerensi ≥45 ml/dak olmalıdır. Toplam bilirubin, normal değer üst limitinin ≤1.5 katı olmalıdır. Alkalen fosfataz (AP), aspartat transaminaz (AST veya SGOT) ve alanin transaminaz (ALT veya SGPT) normal değer üst limitinin ≤3 katı olmalıdır. Eğer karaciğerde tümör metastazi varsa, alkanin fosfataz, AST veya ALT'nin normal değer üst limitinin ≤5 katı olması kabul edilebilir. **DOZ AYARLAMASI:** Bir sonraki kürün başlangıcındaki doz ayarlaması, bir önceki tedavi küründeki en düşük hematolojik sayımlara veya azami hematolojik olmayan toksisiteye dayananak yapılmalıdır. Laboratuvar bulguları düzeleneye kadar tedavi ertelenebilir. Eğer hastalarda (nörotoksisite hariç) ≥Grat 3 hematolojik olmayan toksisite gelişirse, hastanın tedavi öncesi değerlerinden daha düşük veya eşit değerlere geri dönölünceye dek ALIMTA uygulaması durdurulmalıdır. ALIMTA tedavisi, hastanın iki doz azaltılması sonrasında herhangi bir hematolojik veya hematolojik olmayan Grat 3 veya 4 toksisite görülmesi halinde bırakılmalı veya Grat 3 veya 4 nörotoksisite görülmesi halinde ise derhal kesilmelidir. **Yaslılar:** Klinik çalışmalarda, 65 yaş veya daha üstündeki hastaların 65 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında artmış bir advers etki riski altında bulunduklarına dair bir bulgu saptanmamıştır. Onerilenler dışında, genel olarak tüm hastalar için, doz azaltılması gerekli değildir. **Çocuklar ve genç yetişkinler:** Bu hasta grubunda güvenilirlik ve etkinliği araştırılmamış olduğundan ALIMTA'nın 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir. **Böbrek Yetmezliği bulunan hastalar (Standard Cockcroft ve Gault formülü veya Tc99m - DPTA serum klerens metodu ile ölçülen Glomerüler Filtrasyon Oranı):** Pemetrekset esas olarak değişimsiz halde böbrek yoluyla atılır. Klinik çalışmalarda, kreatinin klerensi ≥45 ml/dak olan hastalar, tüm hastalar için önerilenler dışında bir doz ayarlamasına gereksinim duymamışlardır. Kreatinin klerensi 45 ml/dak'nın altında olan hastalarda pemetrekset kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir; bu nedenle bu hastalarda pemetrekset kullanılması önerilmemektedir. **Karaciğer Yetmezliği bulunan hastalar:** AST (SGOT), ALT (SGPT) veya total bilirubin ve pemetrekset farmakokinetiği arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bununla beraber, bilirubin değeri normal değer üst limitinin >1.5 katı ve/veya transaminazları normal değer üstlimitinin >3.0 katı (hepatik metastazın olmadığı) veya normal değer üst limitinin >5.0 katı (hepatik metastazın olduğu) olan karaciğer yetmezliği bulunan hastalar spesifik olarak araştırılmamıştır. **KONTRENDİKASYONLAR:** Pemetrekset veya ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir. Pemetrekset ile tedavi sırasında emzirme kesilmelidir. Sarıhumma aşısı ile birlikte kullanımı kontrendikedir. **ÖZEL KULLANIM UYARILARI ve ÖNLEMLERİ:** Pemetrekset, nötropeni, trombositopeni ve anemi (veya pansitopeni) ile olduğu gibi, kemik iliği fonksiyonlarını baskılayabilir (bkz. bölüm 4.8). Miyelosupresyon genellikle doz kısıtlıyıcı toksisitedir. Hastalar tedavi süresince miyelosupresyon açısından izlenmeli ve hastalara, mutlak nötrofil sayıları (MNS) ≥1500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı ≥100,000 hücre/mm³ düzeyine dönölünceye kadar pemetrekset uygulanmamalıdır. Bir sonraki kürler için doz azaltılması bir önceki kürde gözlenen en düşük MNS, trombosit sayısı ve azami hematolojik olmayan toksisiteye dayananak ayarlanır. **Gebelik ve Laktasyon (Gebelik kategorisi: D)** Pemetreksetin gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili veri mevcut değildir, diğer anti-metabolitlerde olduğu gibi, gebelik sırasında kullanıldığında ciddi doğum defektlerine sebep olacağından şüphelenilmektedir. Doğum yapma potansiyeli olan kadınlarda pemetrekset ile tedavi sırasında etkin kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır. Pemetreksetin, genetik olarak zarar verici etkileri olabilir. Cinsel algnluktaki erkeklerde, tedavi sırasında ve sonraki 6 ay kadar çocuk sahibi olmamaları önerilir. Pemetreksetin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir ve meme emen çocuk üzerindeki advers etkiler yok sayılamaz. Pemetrekset tedavisi sırasında emzirmenin kesilmesi gereklidir. **YAN ETKİLER:** Nörofil / Granülosit azalması, Lökosit azalması, Hemoglobin azalması, Trombosit azalması, Konjunktivit, Bulantı, Kusma, Stomatit / Farenjit, Anoreksi, Diyare, Konstipasyon, Dispepsi, Yorgunluk, Döküntü, Alopezi. **TİCARİ TAKDİM SEKİ VE FİYATİ:** Alimta 500 mg Flakon 2.400,57 TL (20.12.2010 itibarıyla). DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FİRMAMIZA BAŞVURUNUZ. **PROSPEKTÜSÜN SON GÜNCELLEME TARİHİ:** 03.03.2011 **RUHSAT SAHİBİ:** Lilly Ilac Ticaret Limited Şirketi Kısıklı Cad. Kuşbakışı Sok. No:6 Kat:3 34662 Altınzade-İstanbul Tel: 0 216 554 00 00 • Faks: 0 216 474 7199 **RUHSAT NUMARASI:** 122/54 İlk •



ALM:KHDAK.0411-1



Birleşmiş Milletler Genel Kurulu 2011 yılını uluslararası orman yılı ilan etti.
Lilly Onkoloji Türkiye 2011 yılından itibaren bütün basılı materyallerini FSC (dünya üzerinde doğru orman yönetimiyle elde edilen ürünler) belgeli, geri dönüşümlü ve doğa dostu hammaddelerden üretme karar almıştır.



Lilly