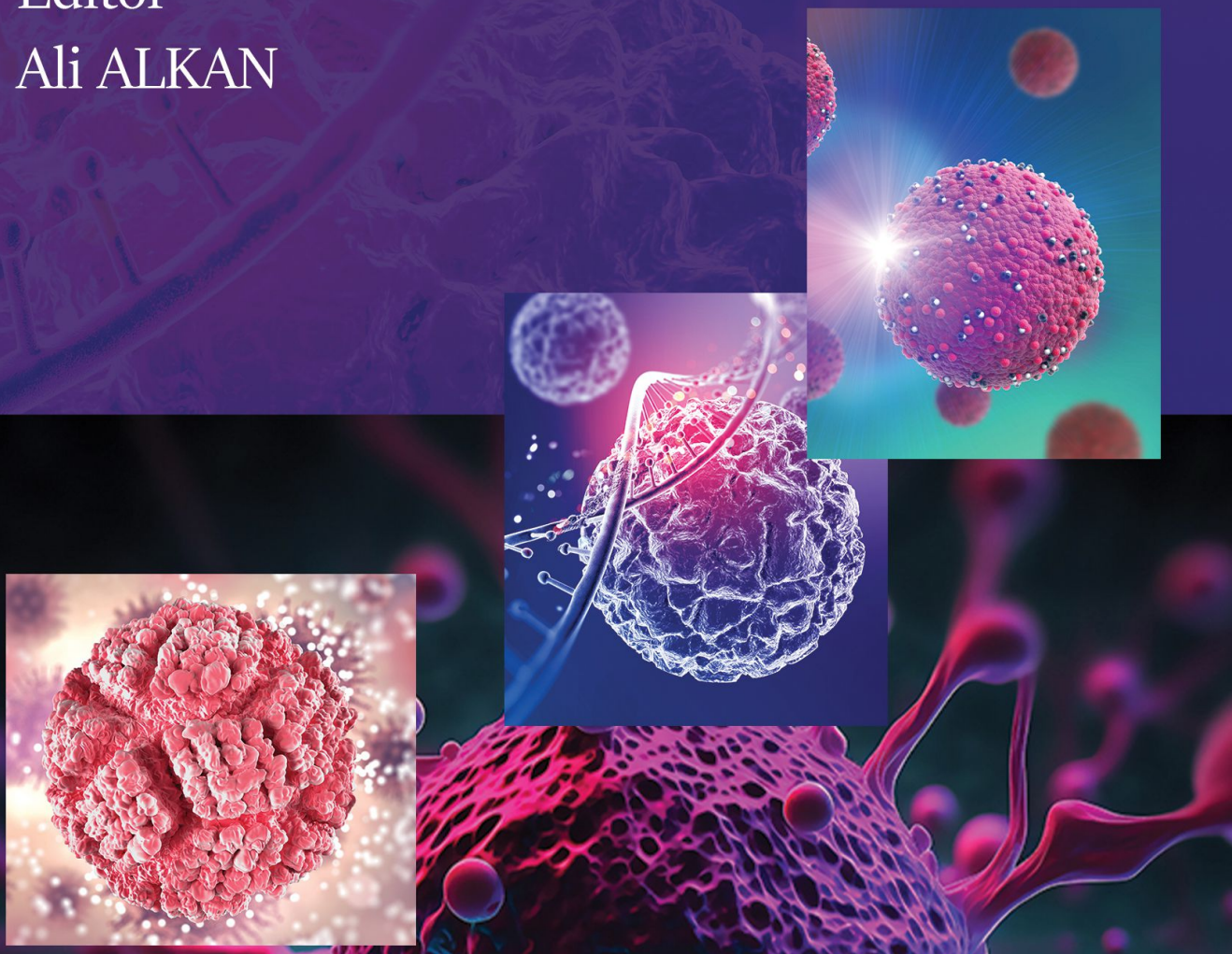
ONKOLOJİDE

MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Editör
Ali ALKAN



LIVRE DE LYON
2023

Sağlık Bilimleri

ONKOLOJİDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Editör
Ali ALKAN

LIVRE DE LYON
Lyon 2023

ONKOLOJİDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Editör
Ali ALKAN

LIVRE DE LYON
Lyon 2023

Onkolojide Multidisipliner Yaklaşım

Editor • Assoc. Prof. Dr. Ali Alkan • Orcid: 0000-0002-8253-5046
Cover Design • Motion Graphics
Book Layout • Motion Graphics
First Published • October 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-583-0

copyright © 2023 by Livre de Lyon
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon
Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France
website • http://www.livredelyon.com
e-mail • livredelyon@gmail.com

LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Onkoloji pratiğinde giderek artan bilgi birikimimize rağmen kanser halen 2. en sık ölüm sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Pratiğimizde kanser tanısı alan hastaya öncelikli kür şansı yaratabilecek seçenekler değerlendirilmekte birlikte hastaların önemli bir kısmı ileri evrede karşımıza gelmektedir. Yıllardır kullandığımız kemoterapi ilaçları ile sistemik tedaviler standart tedaviler olmuştur. Son 10 yıldır kanser hücresinin moleküler özellikleri giderek daha fazla anlaşılmakta, hedefleyici tedaviler ve immunoterapi seçenekleri ile tedavide önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Artık birçok kanser türünde moleküler analizlerle değerlendirme sonrasında kişiselleştirilmiş tedaviler hastalara umut olmaktadır.

Tanısal süreçten başlayarak devam eden multidisipliner hasta yönetimi, onkoloji pratiğinin temelini oluşturmaktadır. Kanser tanısı konulduktan yaşamın son anına kadar geçen sürede kansere, kanser tedavilerine ve komorbid hastalıklara bağlı birçok semptomdan müzdarip olan bir hasta grubunu daha iyi yönetmek ancak birçok disiplinin desteği ve yönetimi ile sağlanabilir. Farklı branşlardan değerli yazarların derlemeleri ile oluşturulan bu kitap, benign ve malign bir dizi hastalık hakkında güncel bilgiler sunmaktadır. Ayrıca tedavi sürecinde sık karşılaştığımız bir dizi destek tedavi ve palyatif manevra gereksinimi olan komorbiditeler hakkında da multidisipliner perspektifte bilgiler sunmaktadır.

Editör
Doç. Dr. Ali Alkan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ		I
BÖLÜM I.	KANSER BİYOKİMYASI VE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ ***Mehmet Akif BİLDİRİCİ***	1
BÖLÜM II.	İYİ HUYLU KEMİK TÜMÖRLERİ ***Hüseyin KÜRÜM***	11
BÖLÜM III.	ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ TANI VE TEDAVİ ***Serap TOPKARA SUCU***	19
BÖLÜM IV.	NÖROFİBROMATOZİS TİP-1 ***Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ***	33
BÖLÜM V.	SIK GÖRÜLEN KANSERLER ***Akif DOĞANTEKİN & Muhammed Sait DAĞ***	43
BÖLÜM VI.	KOLON KANSERİ ***Mehmet TORUN***	61
BÖLÜM VII.	PANKREAS KANSERİ ***Akif DOĞANTEKİN & Nimet YILMAZ***	73
BÖLÜM VIII.	LOKALİZE PROSTAT KANSERİ ***Nihat TÜRKMEN***	85
BÖLÜM IX.	ÇENE KEMİKLERİNİN BENİGN ODONTOJENİK TÜMÖRLERİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ ***Fatma ÇAĞLAYAN & Özkan MİLOĞLU & Lamia TUĞLUOĞLU DALCI***	99
BÖLÜM X.	GLİOBLASTOMA (GBM) PATOGENEZİNDE MIKRORNA'LAR VE MIRNA ARACILI İLAÇ HEDEFLEME STRATEJİLERİ ***Pınar AKPINAR OKTAR***	115
BÖLÜM XI.	LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ ***Nergiz ÖNER***	129
BÖLÜM XII.	KARDİYAK TÜMÖRLER ***Zihni Mert DUMAN & Emre YAŞAR***	139
BÖLÜM XIII.	ÇOCUKLARDA KOLOREKTAL KANSERLER ***Seyithan ÖZAYDIN***	149
BÖLÜM XIV.	HEPATOBLASTOM ***Zeliha GÜZELKÜÇÜK***	163

BÖLÜM XV. KANSER HASTALARINDA HİPERKALSEMİ VE HİPOKALSEMİ 169
Serdar ATA

BÖLÜM XVI. KANSER AĞRISI VE TEDAVİSİ 179
Ebru Selin SELÇUK

BÖLÜM XVII. ÇOCUK ONKOLOJİ HASTASINA PSİKİYATRİK YAKLAŞIM 197
Burak KAMIŞ

BÖLÜM XVIII. KANSER HASTALARINDA PSİKİYATRİK ACİLLER; İNTİHAR VE DELİRYUM 211
Selma Çilem KIZILPINAR

BÖLÜM XIX. HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI 227
Bülent KAYA

BÖLÜM I

KANSER BİYOKİMYASI VE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

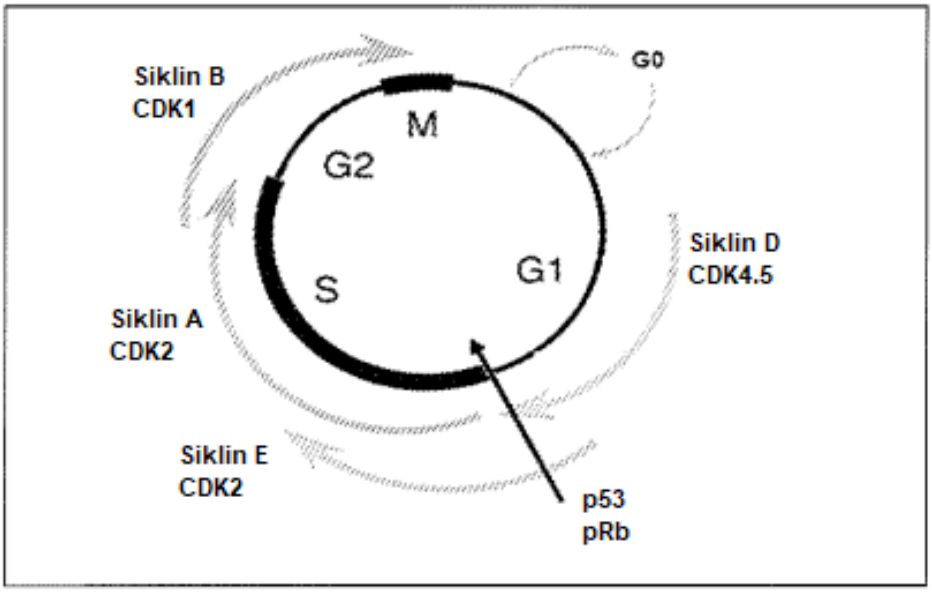
Mehmet Akif BİLDİRİCİ

(Dr. Öğr. Üyesi), Kastamonu Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD
mabildirici@kastamonu.edu.tr
ORCID: 0000-0003-3062-5856

Karsinogenez (kanser oluşumu) hücrelerin anormal olarak büyümesi ve çoğalmasını yani neoplazmaların (tümörlerin) oluşumunu ifade eden bir süreçtir. Kanser terimi kötü huylu (malign) neoplazmlar ile ilişkilendirilir. Kanser biyokimyasının anlaşılabilmesi için fizyolojik olan hücre döngüsünün bilinmesi gerekir (1,2).

1. Hücre Döngüsü

Hücrenin büyümesini ve bölünmesini ifade eden hücre proliferasyonu, hücrenin çekirdeğinde gerçekleşen hücre döngüsü sonucunda meydana gelir. Hücre döngüsü dört fazdan oluşur: G1, S, G2 ve M. S fazı DNA sentezini, M fazı mitozu ifade eder; bu fazlar arasındaki boşluklar (gap) G1 ve G2 ile tanımlanmıştır (Şekil 1) (3-5). Hücre G1 fazında DNA sentezi için ve G2 fazında mitoz için hazırlanır (1). Hücrenin bölünmesi için herhangi bir uyaran yoksa hücre G0 istirahat fazında bekler. Büyüme faktörleri, sitokinler, proto-onkogenlerin aktivasyonu gibi mitojenik uyaranlar ile hücre bölünmesi indüklenir. G0 fazındaki hücre G1 fazına geçerek hücre döngüsü aktifleşir. Sırasıyla G1, S, G2 ve M fazları sonucunda hücrede sitoplazma bölünmesi gerçekleşir (3-5).



Şekil 1. Hücre döngüsü ve G1/S kontrol noktası

Hücre döngüsünün fazları siklinler, siklin bağımlı kinazlar (CDK) ve siklin-bağımlı kinaz inhibitörleri (CDI) tarafından düzenlenir. Normalde inaktif olan CDK'lar siklinlere (A, B1, D ve E) bağlandıklarında aktivite kazanırlar. Aktif CDK'lar substratlarını fosforilleyerek onları aktifleştirirler. Hücre döngüsünün her fazında görev alan siklin ve CDK'lar farklıdır (Şekil 1) (2,3). Bazı nükleer proteinler, kromatin/DNA düzenlenmesinde görevli nükleer enzimler, transkripsiyon faktörleri, golgi ve sentrozom proteinleri gibi çeşitli moleküller, CDK'ların substratlarıdır. Substratların aktivasyonuna göre hücre döngüsü ya hızlanır ya da yavaşlar. CDI'lar (p15, p18, p19, p21 ve p27) ise siklinlere, CDK'lara ya da siklin-CDK komplekslerine bağlanıp CDK aktivitesini inhibe ederler ve hücre döngüsünü yavaşlatırlar (3).

Hücre döngüsünün fazları arasında kontrol noktaları mevcuttur. Birinci kontrol noktası G1'den S fazına geçişte yer alır. Retinoblastoma (pRb) ve p53 proteinleri bu ilk noktada rol alırlar (Şekil 1). Bu noktada hücrenin büyümesi ve DNA'da olası hasar varlığı kontrol edilir. DNA hasarı yoksa ve hücre büyümesi yeterli ise hücre S fazına geçer. İkinci kontrol noktası ise G2'den M fazına geçişte yer alır. Bu noktada hücrenin DNA replikasyonu kontrol edilir. Herhangi bir hata yoksa hücre M fazına geçer (3).

2. Apoptoz (Programlanmış Hücre Ölümü)

Hücre proliferasyonunun kontrol edilebilmesi için veya onarılamayan DNA hasarına yanıt olarak hücreler fizyolojik olarak ölüme yönlendirilir. Bu durum programlanmış hücre ölümü ya da apoptoz olarak isimlendirilir. Doku homeostazisi için hücre proliferasyonu ve apoptoz sürekli devam eder. Eğer DNA hasarına bağlı hücre apoptoza yönlendirilemezse sonuçta kanser gelişimi meydana gelmektedir. Sonuç olarak apoptoz hasarlı DNA'ya sahip hücrenin bölünmesini engeller ve hücre genomunun korunmasını sağlar (2,3,6)

3. Karsinogenez

Kanser gelişimi hücre DNA'sının hasar görmesiyle başlar. DNA hasarını müteakip onkogenlerin oluşumu/aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, DNA'yı onaran proteinlerin ve antiapoptotik proteinlerin fonksiyon kayıpları görülebilmektedir. Karsinogenez bu hasar sonuçlarının birikmesi ile uzun seneler sürebilecek bir süreç sonunda meydana gelir (3).

3.1. Proto-onkogen ve Onkogen

Fizyolojik olarak hücre proliferasyonunu sağlayan genler yani proto-onkogenler, değişime uğrayarak kanser gelişimine neden olan genlere dönüştüklerinde onkogen olarak isimlendirilirler. Proto-onkogenler büyüme faktörlerini ve bu faktörlerin sinyal iletiminde görevli proteinleri kodlayan genlerdir. Bu genler hücrenin büyüme ve bölünmesinde aktiflenerek hücre prolıferasyonu sağlanır. Yeterli proliferasyon gerçekleştiğinde proto-onkogenlerin ürünü olan proteinler inaktive edilir. Ancak proto-onkogenler onkogenlere dönüşürse (mutasyonlar, kromozomal translokasyonlar, gen çoğaltılması, promotör mekanizmaları nedeniyle), onkogenlerin ürünü olan onkoproteinler inaktive edilemez; hücre sürekli olarak proliferasyona devam eder ve kanser gelişimi başlamış olur. Bazı proto-onkogenler ve ilişkili kanser türleri Tablo 1'de verilmiştir (1-3)

3.2. Tümör Baskılayıcı Gen

Hücrelerin kanser hücrelerine dönüşmesini engelleyen genler tümör baskılayıcı genlerdir. Hücre proliferasyonunu azaltan ve hücre döngüsünü yavaşlatan proteinleri kodlayan genlerdir. Bu genlerin mutasyonlar, kromozom kayıpları veya epigenetik olarak ifadeleri engellenirse kontrolsüz hücre çoğalması başlar ve tümör gelişir. Hücre döngüsünün G1/S kontrol noktasındaki pRb ve

p53 proteinlerini kodlayan retinoblastoma ve p53 genleri tümör baskılayıcı genlerdir. Aynı zamanda DNA onarımı ile ilişkili genler de tümör baskılayıcı genler olarak kabul edilmektedir. Bazı tümör baskılayıcı genler ve ilişkili kanser türleri Tablo 2'de verilmiştir (3).

Tablo 1. Proto-onkogenler ve ilişkili kanser türleri.

Proto-onkogen	Fizyolojik fonksiyon	İlişkili kanser türleri
BCR-ABL	Sitoplazmik tirozin kinaz	Akut lenfositik lösemi, kronik myeloid lösemi
BCL-2	Anti-apoptoz	B hücreli lenfoma, kolorektal kanser
CDK4	Siklin bağımlı protein kinaz	Sarkoma
ERB-B1	Epidermal büyüme faktörü reseptörü	Akciğer skuamoz hücreli karsinom, glioblastoma, astrositoma
ERB-B2	Epidermal büyüme faktörü reseptörü	Mide, meme, over kanserleri
FOS, JUN	Transkripsiyon faktörleri	Çeşitli kanser türleri
MET	Reseptör tirozin kinaz	Çeşitli kanser türleri
MYC	Transkripsiyon faktörü	Burkitt lenfoma, akciğer küçük hücreli karsinom
RAS	Sitoplazmik sinyal ileti molekülü	Myeloid lösemi, akciğer, kolon, pankreas, mesane, endometriyum kanserleri
RAF	Sitoplazmik sinyal ileti molekülü	Myeloid lösemi
RET	Reseptör tirozin kinaz	Sarkoma, tiroid kanseri
SİKLİN D	Hücre döngüsü düzenleyici	Lenfoma
TRK	Reseptör tirozin kinaz	Tiroid, kolorektal kanserleri

Tablo 2. Tümör baskılayıcı genler ve ilişkili kanser türleri.

Tümör baskılayıcı gen	Fizyolojik fonksiyon	İlişkili kanser türleri
APC	Hücreler arası adezyon	Kolorektal kanser
BRCA1, BRCA2	DNA onarımı	Ailesel meme ve over kanserleri
DNA LİGAZ I	DNA onarımı	Lenfoma
E-KADERİN	Hücreler arası adezyon	Mide kanseri
HMLH1, HMLH2	DNA onarımı	Kolon kanseri
NM23	Nükleozid kinaz	Meme, kolon kanserleri
P16	Hücre döngüsü düzenleyici	Melanom, akciğer, pankreas kanserleri
P53	Hücre döngüsü düzenleyici	Çeşitli kanser türleri
RB	Hücre döngüsü düzenleyici	Retinoblastom, sarkoma, akciğer küçük hücreli karsinom
WT1	Transkripsiyon faktörü	Wilm's tümörü

3.3. Karsinogenez Evreleri

Karsinogenez süreci başlangıç, gelişme ve ilerleme dönemi olmak üzere üç evreden oluşmaktadır. Başlangıç evresi genetik hasara neden olan çevresel bir faktöre (radyasyon, X ve UV ışınlar, kimyasallar, bazı virüsler) maruziyetle başlamaktadır. İlgili faktörle kronik maruziyet sonucunda DNA hasarı geri dönüşümsüz hale gelmektedir. Genellikle proto-onkogen ve tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlar görülmektedir. Başlangıç evresinde genetik hasara uğrayan hücre gelişme evresinde hızlı proliferasyon ve apoptozdan kaçma kabiliyeti kazanır ve kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar. İlerleme evresinde tümör makroskopik olarak görülebilir büyüklüğe ulaşmıştır. Bu evrede yeni kan damarlarının oluşumu (anjiyogenez) ile birlikte önce çevre dokulara, sonrasında uzak doku ve organlara yayılım görülmektedir. İlerleme evresi uzun yıllar ve yavaş sürmektedir. Kanserojen kimyasallar (aflatoksin, asbest, aromatik aminler, alkilleyici ajanlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar) bu süreci hızlandırabilmektedirler (3).

3.4. Karsinogenez ve Epigenetik

Epigenetik DNA diziliminde herhangi bir değişiklik olmadan, kalıtılabilen gen ifadesi değişikliklerini inceleyen bilim dalıdır. Epigenetik mekanizmalar

genlerin mutasyonlar ile aktivite kaybetmelerine benzer olarak gen ifadesinin susturulması olarak ifade edilebilir. Burada DNA'da bir hasar yoktur. Dolayısıyla epigenetik mekanizmalar (DNA metilasyonu, histon post-translasyonel modifikasyonları, mikroRNA fonksiyonu) genetik değişikliklerden farklı olarak geri dönüşümsüz değildir. Bunun sonucu olarak da epigenetik tedaviler kanser hastaları için umut vadetmektedir (3,7).

3.5. Neoplazmlardaki Biyolojik ve Biyokimyasal Değişimler

Neoplazm yani tümör hücreleri normal hücrelerden çok daha hızlı bir şekilde prolifere olurlar. Bu **hızlı büyüme ve çoğalma** için gereken enerjinin kaynağı olan besinlerin tümör hücrelerine ulaştırılması gerekmektedir. Anjiyogenezin artmasıyla bu sağlanmış olur. Bu hücrelere glukoz alımı artar ve dolayısıyla glikoliz hızlanır. DNA ve RNA sentezi, fetal proteinlerin sentezi artarken pirimidin katabolizması yavaşlar. Tümör hücrelerinin çoğunda büyüme faktörlerinin sentezi artmakta ve bu faktörler ile kendi hücre yüzey reseptörleri üzerinden otostimülasyon da gerçekleşmektedir. Neoplazm hücreleri apoptoza dirençlidir ve proliferasyonu baskılayan uyarılara karşı ise duyarsızdır (2,3).

Neoplazm hücreleri hızlı proliferasyonla birlikte **lokal invazyon** yaparlar. Bu hücrelerin hücre membran yapıları değişir; yeni yüzey antijenleri meydana gelir, hücreler arası adezyon ve iletişim azalır. İnvazyon yapan tümör hücrelerinde, doku harabiyetine neden olan enzimlerin (kollajenazlar, lizozomal hidrolazlar) ve plazminojen aktivatörlerinin yapımı artmıştır (2,3).

Neoplazm hücreleri köken aldıkları birincil (primer) dokudan farklı bir dokuya ulaşabilir ve burada sekonder bir neoplazm oluşturabilirler. Bu sekonder tümör hücreleri **metastaz** olarak tanımlanır. Anjiyogenezin artışı ve hücreler arası adezyon kaybına bağlı olarak metastaz gerçekleşmektedir. Bu adezyon ve iletişim kaybı ile birlikte tümör hücreleri primer dokudan ayrılır ve vücut boşlukları, lenf ve kan damarları vasıtasıyla diğer dokulara göç ederler (2,3).

3.6. Diferansiyasyon ve Anaplazi

Diferansiyasyon yani farklılaşma kavramı, neoplazm hücrelerinin köken aldıkları normal hücrelere morfolojik ve fonksiyonel benzerliğinin bir göstergesidir. İyi diferansiye olan neoplazmlar köken aldıkları hücrelere benzerken, kötü diferansiye tümörlerde köken aldıkları dokunun hücrelerine benzerlik görülmemektedir. Kötü diferansiyasyon yani primer doku hücrelerine benzerliğin olmaması, anaplazi olarak ifade edilir. Kanserler iyi diferansiye formdan kötü diferansiye (anaplastik) forma doğru sınıflandırılırlar (3).

4. Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri kanser hücreleri tarafından üretilen ve hastalığın tanısı, tedaviye cevap ve nüks ile ilgili bilgi veren moleküllerdir. Bu moleküller vücudun diğer normal hücreleri tarafından da üretilebilir; kanser dışı durumlarda da bu belirteçlerin düzeyleri yükselebilir. Tümör belirteçleri kan, idrar, diğer vücut sıvıları ve dokularda tayin edilmektedir. Klinik pratikte yirmiden fazla tümör belirteci kullanılmaktadır (8,9).

İdeal bir tümör belirtecinde bulunması gereken özellikler şunlardır:

- Tarama ve erken tanı için yeterli hassasiyete sahip olmalıdır.
- Tümör dokusuna özgü olmalıdır, vücudun diğer sağlıklı hücrelerinden sentezlenmemelidir.
- Malign tümörlerdeki düzeyi daha yüksek olmalıdır.
- Tayin edilen düzeyi tümörün büyüklüğü ve aktivitesi ile doğru orantılı olmalıdır.
- Yarı ömrü kısa olan moleküller olmalıdır (3,10).

4.1. Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanımı

Tümör belirteçleri klinik pratikte beş faklı amaç için kullanılabilir:

- Sağlıklı kişilerde veya kanser riski yüksek olan kişilerde olası kanser varlığının taranması
- Kanser veya kanser tipinin spesifik tanısı
- Prognozun belirlenmesi
- Tedaviye yanıtın izlenmesi
- Nüksün yakalanması (3,11).

Tümör belirteçlerinin çoğunun spesifikliği düşüktür ve tarama için yeterli hassasiyete sahip değildir. Kanser dışı hastalıklarda ve bireyin metabolik/hormonal durumuna bağlı olarak da tümör belirteçlerinin düzeyi yüksek bulunabilmektedir. Dolayısıyla tanı ve tarama amacıyla kullanımları sınırlıdır. Tümör belirteçleri genellikle biyopsi ile kanser tanısı almış hastalarda tedavi planlaması, tedaviye yanıtın izlenmesi, prognozun tahmini ve nükslerin belirlenmesinde kullanılmaktadır (3,10,11).

Kanser tanısı alan hastada tümör belirtecinin yüksek düzeyde olması, kanserin prognozu ve hastanın sağkalım süresi ile ilişki gösterir. Tedavi döneminde hücre yıkımına bağlı olarak tümör belirtecinin düzeyinde geçici

bir yükselme olabilir; tedaviden sonra ise seviyesi düşer. Tümör belirtecinde yükseklik devam ediyorsa tedavinin başarısız olduğuna işaret etmektedir. Seviyesi düşmüş bir belirtecin daha sonra tekrar yükselmeye başlaması kanserin nüksü ile ilişkilendirilir. En sık kullanılan tümör belirteçleri ve kullanılma amaçları Tablo 3'te sunulmuştur (3,10,11).

Tablo 3. Tümör belirteçleri ve klinik kullanım amaçları.

Belirteç	Tümör	Tarama	Tanı	Prognoz	İzlem
α-feto protein (AFP)	Germ hücresi		✓	✓	✓
α-feto protein (AFP)	Hepatoma	✓	✓		✓
Alkalen fosfataz (ALP)	Metastatik kemik ve karaciğer				
Asit fosfataz	Prostat		✓		✓
β2-mikroglobulin	Lenfoma, miyelom				✓
Kanser antijen-125 (CA-125)	Over		✓		✓
Kanser antijen-15-3 (CA-15-3)	Meme				✓
Kanser antijen-19-9 (CA-19-9)	Pankreas, gastrointestinal sistem				✓
Karsinoembriyonik antijen (CEA)	Kolon, rektum				✓
β-Human korionik gonadotropin (β-hCG)	Germ hücresi		✓		✓
β-Human korionik gonadotropin (β-hCG)	Koryokarsinom				
Kalsitonin	Medullar tiroid				✓
Prostat spesifik antijen (PSA)	Prostat		✓		✓
Tiroglobulin	Tiroid				✓

Kaynaklar

1. Dikmen ZG. Kanser: Genel Bakış. Yücel D, editör. Harper'ın Resimli Biyokimyası. 31. Baskıdan çeviri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019. p.681-706.

2. Dinçer Y. Kanser Biyokimyası. Özkan A, editör. Pediatrik Onkoloji. 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. p.113-27.

3. Dinçer Y. Kanser Biyokimyası ve Tümör Belirteçleri. Konukoğlu D, editör. Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. p.641-50.

4. Portakal O. DNA Yapısı, Replikasyonu ve Onarımı. Yücel D, editör. Harper'ın Resimli Biyokimyası. 31. Baskıdan çeviri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019. p.350-73.

5. Dikmen ZG ve Kulaksız Erkmen G. DNA: Yapı, Replikasyon ve Hasar Onarımı. Konukoğlu D, editör. Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. p.321-34.

6. Alturfan AA. Hücre, Membran ve Transport. Konukoğlu D, editör. Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. p.25-34.

7. Shanmugam MK, Arfuso F, Sethi G. Epigenetic modifications and their potential role in tumorigenesis. In: Dincer Y, ed. Epigenetics: Mechanisms and Clinical Perspectives. 1st ed. New York: Nova Science Publishers; 2016. p.31-81.

8. Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, O'Reilly DStJ, Stewart MJ, Shepherd J. Tumor markers. In: Clinical Biochemistry An Illustrated Colour Text. 4th ed. Edinburg: Churchill Livingstone Elsevier; 2012. p.138-39.

9. National Cancer Institute. Tumor Markers. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet (Son erişim tarihi: 9 Ağustos 2023).

10. Serdar MA ve Doğan HO. Tümör Belirteç Analizlerinde Problemler. Turhan T, çeviri editörü. Tıbbi Laboratuvarda Doğru Sonuç: Hataların Tespiti ve Düzeltilmesi İçin Rehber. Ankara: Palme Yayıncılık; 2015. p.177-93.

11. Sturgeon C. Tumor Markers. In: Rifai N, Chiu RWK, Young I, Burnham CD, Wittwer CT, eds. Tietz Textbook of Laboratory Medicine. 7th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2023. p.351.e1-54.

BÖLÜM II

İYİ HUYLU KEMİK TÜMÖRLERİ

Hüseyin KÜRÜM

(Uzm. Dr.), Diyarbakır Ergani Devlet Hastanesi,
Ortopedi ve Travmatoloji, E-Mail: dr.hsynkrm@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-9352-2593

Benign kemik tümörlerinin çoğu asemptomatik olduğundan tesadüfen farkedilir ve bu yüzden benign kemik lezyonlarının gerçek insidansı bilinmemektedir. Butür lezyonlar gelişim anomalikleri, reaktif değişiklikler veya localize neoplastic süreçler sonucunda oluşabilirler. Bu tömörler sessiz seyir yada agresif seyir gösterebilirler. Ancak hepsi iyi huylu ve localize lezyonlardır. Daha sık benign kemik tümörlerinin çeşitli formları vardır. Bazılarının tedavisinde sadece izlem yeterliyken bazılarının rezeke edilmeleri gerekebilir. Bir çok benign kemik tümörü olmasına ragmen bu bölümde en sık izlenenler ele alınacak ve bunların karakteristik özelliklerine, değinelecek. Herhangi teşhis veya tedavi ile ilgili kararsızbir durum oluştuğunda hasta ortopedikonkoloğa yönlendirilmelidir.

Benign kemik tümörlerinin tanı ve evrelemesinde başta direk radyografi olmak üzere, manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve sintigrafi sıklıkla istenilen görüntüleme yöntemleridir. Radyografik inceleme ayırıcı tanının ilk basamağıdır. Konvansiyonel radyografiler kemik lezyonlarının incelenmesinde tüm diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha çok bilgi verir ve benign bir lezyonunun bir kemik sarkomundan ayırt edilmesini sağlar (1).

Ayrıntılı fizik muayene ve anamnez doğru tanıya ulaşmayı sağlar. Anamnez alırkenen yaş önemli bir bilgidir, çünkü bazı tümörler belirli yaş aralıklarında daha sık izlenir. Bazı kemik tümörlerinde cinsiyet farkı izlensede bu durum nadiren tanısal önem taşır. Aynı şekilde ırkın da belirleyiciliği yok denecek kadar azdır (2,3).

1. Fibroz Kortikal Defekt

Fibröz kortikal defekt (FKD) kemiğin en sık görülen fokal lezyonlarıdır. Toplumun %30'unda, yaşamın ilk iki dekadında, semptomsuz olarak izlenir

(4,5). Malignite içermez ve WHO'ya göre gelişimsel bir anomalidir. Yoğun kemik gelişiminin olduğu metafiz bölgesinde izlenir(6,7). Bu lezyonun kemiğin çevresel büyümesi esnasında epifiz plağının altındaki enkondral ossifikasyonun oluşamamasındanmı periosteumun yetersiz desteğindenmi olduğu net değildir. Semptom vermedğinden, hekime getiren neden sıklıkla travmadır (4,6). Benign iğsi hücreli fibroblast ve histiositler, ayrıca az miktarda ksantomatik hücrelerden oluşurlar. Düz radiogram tanı için yeterlidir ve histopatolojik inceleme gereksizdir (Şekil 1) (8).

Şekil 1. Tibia distal fibröz kortikal defekt

2. Enkondrom

Benign kıkırdak tümörü olup hiyalin kıkırdak kökenlidir. En sık izlenen formu kemik içi yerleşimli olan enkondromdur. Tümörlerin çoğu tek izlenmekle birlikte, nadiren birden çok kemiği veya bir kemikte birden fazla bölgede izlenebilir (9).

Enkondromlar genelde asemptomatik izlendiğinden, ne sıklıkta izlendiği kesin olarak bilinemez, bundan yüzden belirtilen rakamlardan daha sık izlendiğini düşünmek daha doğrudur. Enkondromlar her yaşta ve her iki cinste eşit dağılım gösterir (10).

Vakaların %40–65'i elin küçük tübüler kemiklerinde görülür; sıklık sırası ile proksimal falankslar, metakarplar, orta falankslar ve nadiren distal falankslar izlenir (11).

Genellikle enkondromlar semptom vermezler. Enkondromlar genellikle, başka nedenlerle yapılan radyolojik incelemelerde tesadüfen izlenir. Ağrı şikayeti ile gelen enkondromlu hastada, bu ağrının ekleme veya etrafındaki başka yapılara ait olup olmadığının tesbiti gerekir; aksi takdirde atipik bir enkondrom veya kondrosarkom ile karşı karşıya olunduğu düşünülebilir. Elin küçük kemiklerindeki kondromlarda olan ağrı ise, lezyonun kemiklerde kortikal incelme, yaptığı ekspansiyon ve bunlara sekonder gelişen mikrokırıklara bağlı olarak sıkça görülür (Şekil 2) (12).

Şekil 2. İkinci parmak orta falanksta basise yerleşik, kemikte ekspansiyon yapmış lezyon.

3. Osteokondrom

Osteokondrom veya daha çok eksostoz olarak bilinen kemiğin en sık izlenen benign neoplazmlarıdır ve benign kemik tümörlerinin %20–50'sini, tüm kemik neoplazmlarının %10–15'ini oluşturur (13,14).

Osteokondromlar enkondral ossifikasyonun olduğu tüm kemiklerde izlenebilir. En sık izlendiği yerler uzun kemiklerin metafizi veya daha nadir olarak metadiyafiz bölgesidir. Femur proksimali, tibia proksimali, humerus proksimali, femur distali, ve ilium en sık görüldükleri yerlerdir (15,16)

Hastalar uzun zamandır devam eden ve yavaş büyüyen sert şişlikten yakınırlar. Fizik muayenede palpe edilen immobil ve sert kitleden başka bulgu izlenmez. Osteokondromların en önemli komplikasyonu %1'den az sıklıkta izlenen sekonder kondrosarkom gelişmesidir. Diğer komplikasyonları ise etraf yumuşak dokulara (özellikle sinir ve damar yapılarına) bası yapması, deformite, lezyon üzerinde bursit gelişimi veya nadiren pedikülünden kırılmasıdır. Damar basısı nedeniyle stenoz/oklüzyon, psödoanevrizmalar, sıkışma sendromu görülebilir (17,18).

4. Osteoid Osteom

Osteoid osteoma (OO) ilk kez Jaffe tarafından 1935'te beş vakalık bir seride tanımlanmıştır; iyi huylu, ağrılı ve yaygın bir tümördür ve tüm kemik neoplazmalarının %3'ünü ve iyi huylu lezyonların %10-12'sini oluşturur (19,20,21)

Osteoid osteom nidus (tümörün kendisi) adı verilen, tipik olarak küçük, 1.0-2.0 cm boyutlarında ve genellikle kortikoperiosteal kalınlaşma ile çevrili bir çekirdekten oluşur (20,21). Nidus histolojik olarak, değişken mineralizasyonlu bir osteoid matriks, osteoblastlar ve lezyon çevresinde enflamatuar değişiklikler ve reaksiyona bağlı kemik oluşumu ile gevşek bir fibrovasküler stroma ile serpiştirilmiş bazı osteoklast tipi çok çekirdekli dev hücreler içerir (22).

Tipik klinik tablo, geceleri ağırlaşan ve salisilatlara dramatic cevap veren aralıklı ağrıyı içerir (23).

5. Osteoblastom

Osteoblastoma, tüm iyi huylu kemik tümörlerinin %1 ila 5'ini oluşturan, tüm primer kemik tümörlerinin %1›ini oluşturan sık izlenmeyen iyi huylu bir tümördür (24).

Osteoblastom her kemiği tutmakla birlikte daha çok, omurga ve sakrumda (%40 ila 55) izlenir ve daha çok omurganın posteriorunda görülür (25).

Osteoid osteomalar gibi, osteoblastom da belirgin yeni kemik oluşumu görülür, ancak bu süreç genellikle daha vaskülarize lezyonlar olma eğiliminde olan osteoblastoma göre daha agresif bir seyir izler (26).

Osteoblastoma içindeki nidus, daha az organize olup, daha az miktarda sinir liflerine uzanım gösterir ve osteoid osteomada görülen prostaglandinlerden

yoksundur (27,28). Osteoblastom iyi huylu bir tümör olmasına rağmen sıklıkla belirgin kemik destrüksiyonuna, epidural uzanıma ve yumuşak dokuların infiltrasyonuna neden olur. Genellikle kontrol edilemeyen lokal nükslerle seyreden agresif davranışlıdırlar. Osteoblastoma ile malign transformasyon ve metastatik hastalıklar bildirilmiştir (29,30).

Tümörün lokalizasyonu ve büyüklüğüne göre semptom ve belirtiler değişken olmakla birlikte karakteristik semptom, lokalize, geceleri özellikle artış göstermeyen ve NSAİİ'lere osteoid osteom gibi iyi yanıt vermeyen künt bir ağrıdır (31).

6. Anevrizmal Kemik Kisti

Anevrizmal kemik kisti, "anevrizmal" kelimesinin belirgin genişlemeyi ve "kist" kelimesinin "sıvı dolu boşlukları" ifade ettiği tanımlayıcı bir kelimedir. Ancak artık gerçek bir neoplazm olarak kabul edimesine rağmen kist yada anevrizma değildir. 100.000 kişide 0.14 olarak bildirilen insidans ve 100.000 kişide 0.32 vaka prevalansı ile tüm kemik tümörlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur (32,33).

Anevrizmal kemik kisti olarak sinsi başlangıçlı ağrı, şişlik veya ele gelen bir kitle ile kendini gösterir. Anevrizmal kemik kistleri, aynı lokalizasyonda, aylardan yıllara değişen iki katına çıkma süreleriyle farklı büyüme hızlarına sahip olabilirler. Büyüme hızındaki bu değişkenlik, görüntülemede farklılıklara neden olur. Patolojik kırıkla başvuran hastalarda ağrı ortaya çıkabilir. Lezyon omurgada izlendiğinde, ağrı ya da fokal nörolojik semptomlar (örn. parestezi, uyuşukluk) eşlik edebilir (34,35). Diğer tüm kemik tümörlerinde olduğu gibi, anevrizmal kemik kisti şüphesi olan bir hastayı değerlendirmek için ilk istenecek tetkik radyografidir. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme, tanıyı doğrulamak, lezyonu daha fazla karakterize etmek, patolojik kırık riskini değerlendirmek için kullanılır (36).

Tedavide ekstraperiosteal eksizyon ve küretajla birlikte fenol, sıvı nitrojen ve kemik çimentosu gibi lokal adjuvanlar ve ardından grefleme yapılır (37,38).

KAYNAKLAR

1. Erol B, Aydemir N. Selim kemiktümörleri: Sınıflama, klinikveradyolojiközellikler, biyopsiTOTBİD Dergisi 2013; 12:490–500.

2. Heck Jr R. General principles of tumors. In: Canale ST, Beaty JH, editors. Campbell's Operative Orthopaedics. 11th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p.775–854.

3. Erol B, Dormans JP, States L, Pawel B. Tumors. In: Cramer KE, Scherl SA, editors. Orthopaedic surgery essentials. Pediatrics: orthopaedic essentials. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.251–70.

4. Caffey J. On fibrous defects in cortical walls of growing tubular bones: Their radiologic appearance, structure, prevalence, natural course, and diagnostic significance. Adv Pediatr1955;7:13–51.

5. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of live: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. Am J Surg Pathol 2003;27(5):579–93.

6. Ritschl P, Karnel F, Hajek P. Fibrous metaphyseal defects – determination of their origin and natural history using radiomorphological study. Skeletal Radiol 1988;17(1):8–15.

7. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002. p.225–26.

8. Helms CA. Fundamentals of Skeletal Radiology. 3rd ed. Elsevier Saunders; 2004

9. Lucas DR, Bridge JA. Chondromas: enchondroma, periosteal chondroma, and enchondromatosis. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002. p.237–40.

10. Romeo S, Hogendoorn PC, Dei Tos AP. Benign cartilaginous tumors of bone: from morphology to somatic and germ-line genetics. Adv Anat Pathol 2009;16(5):307–15.

11. 11. Resnick D, Kyriakos M, Greenway GD. Tumors and tumor-like lesions of bone: Imaging and pathology of specific lesions. In: Resnick D, editor. Diagnosis of Bone and Joint Disorders, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p.3629–47.

12. Yıldız HY. Kıkırdağın iyi huylu tümörleri: Enkondrom ve osteokondromlar. TOTBİD Dergisi 2013; 12:517–525.

13. Brien EW, Mirra JM, Luck JV Jr. Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. II. Juxtacortical cartilage tumors. Skeletal Radiol 1999;28(1):1–20.

14. Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2000;20(5):1407–34.

15. Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2000;20(5):1407–34.

16. Saglik Y, Altay M, Unal VS, Basarir K, Yildiz Y. Manifestations and management of osteochondromas: a retrospective analysis of 382 patients. Acta Orthop Belg 2006;72(6):748–55.

17. Guy NJ, Shetty AA, Gibb PA. Popliteal artery entrapment syndrome: an unusual presentation of a fibular osteochondroma. Knee 2004;11(6):497–9.

18. Argin M, Biçeroğlu S, Arkun R, Parildar M. Solitary osteochondroma causing popliteal pseudoaneurysm that presented as a mass lesion. Diagn Interv Radiol 2007;13(4):190–2.

19. Jaffe HL. "Osteoid-osteoma": a benign osteoblastic tumor composed of osteoid and atypical bone. Arch Surg. 1935;31(5):709–728.

20. Kransdorf MJ, Stull MA, Gilkey FW, Moser RP. Osteoid osteoma. Radiographics. 1991;11(4):671–696.

21. Boscainos PJ, Cousins GR, Kulshreshtha R, Oliver TB, Papagelopoulos PJ. Osteoid osteoma. Orthopedics. 2013;36(10):792–800. doi: 10.3928/01477447-20130920-10.

22. Olvi LG, Lembo GM, Santini-Araujo E. Osteoid Osteoma. Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone: Springer, London; 2015. p. 127–49.

23. Boscainos PJ, Cousins GR, Kulshreshtha R, Oliver TB, Papagelopoulos PJ. Osteoid osteoma. Orthopedics. 2013;36(10):792–800.

24. JAFFE HL. Benign osteoblastoma. Bull Hosp Joint Dis. 1956 Oct;17(2):141-51.

25. Lucas DR. Osteoblastoma. Arch Pathol Lab Med. 2010 Oct;134(10):1460-6.

26. Marcove RC, Alpert M. A pathologic study of benign osteoblastoma. Clin Orthop Relat Res. 1963;30:175-81.

27. Atesok KI, Alman BA, Schemitsch EH, Peyser A, Mankin H. Osteoid osteoma and osteoblastoma. J Am Acad Orthop Surg. 2011 Nov;19(11):678-89.

28. Schajowicz F, Lemos C. Osteoid osteoma and osteoblastoma. Closely related entities of osteoblastic derivation. Acta Orthop Scand. 1970;41(3):272-91.

29. Lucas DR, Unni KK, McLeod RA, O'Connor MI, Sim FH. Osteoblastoma: clinicopathologic study of 306 cases. Hum Pathol. 1994 Feb;25(2):117-34.

30. Harrop JS, Schmidt MH, Boriani S, Shaffrey CI. Aggressive “benign” primary spine neoplasms: osteoblastoma, aneurysmal bone cyst, and giant cell tumor. Spine (Phila Pa 1976). 2009 Oct 15;34(22 Suppl):S39-47.

31. Kroon HM, Schurmans J. Osteoblastoma: clinical and radiologic findings in 98 new cases. Radiology 1990;175(3):783–90.

32. Cottalorda J, Kohler R, Sales de Gauzy J, et al. Epidemiology of aneurysmal bone cyst in children: a multicenter study and literature review. J Pediatr Orthop B. 2004;13:389–394.

33. Leithner A, Windhager R, Lang S, et al. Aneurysmal bone cyst. A population based epidemiologic study and literature review. Clin Orthop Relat Res. 1999;363:176–179.

34. Vergel De Dios AM, Bond JR, Shives TC, et al. Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. Cancer. 1992;69:2921–2931.

35. Protas M, Jones LW, Sardi JP, et al. Cervical spine aneurysmal bone cysts in the pediatric population: a systematic review of the literature. Pediatr Neurosurg. 2017;52:219–224.

36. Mahnken AH, Nolte-Ernsting CCA, Wildberger JE, et al. Anevrizmal kemik kisti: MR görüntüleme ve konvansiyonel radyografinin değeri. Avrupa Radyosu. 2003; 13 :1118–1124.

37. Capanna R, Sudanese A, Baldini N, Campanacci M. Phenol as an adjuvant in the control of local recurrence of benign neoplasms of bone treated by curettage. Ital J Orthop Traumatol 1985;11(3):381–8.

38. Peeters SP, Van der Geest IC, Rooy JW, Veth RP, Schreuder HW. Aneurysmal bone cyst: the role of cryosurgery as local adjuvant treatment. J Surg Oncol 2009;100(8):719–24.

BÖLÜM III

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ TANI VE TEDAVİ

Serap TOPKARA SUCU

(Op. Dr.), Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği academicserapts@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9187-2941

1. Giriş

Endometriyal hiperplazi, endometriyal bezlerin düzensiz çoğalmasıdır. Progesteronun dengeleyici etkilerinin eksikliği ile endometrial dokunun karşılanmamış östrojene maruz kalması sonucu oluşur (1). Östrojen fazlalığının nedeni hormonal ortamdaki dengesizliğe endojen ya da eksojen östrojen kaynaklarına bağlı olarak gelişir.

Endometriyumun düzensiz büyümesi, anormal bir bez-stroma oranı ile sonuçlanır ve endometriyumdaki sürekli bir değişiklik spektrumunda kendini gösterir. Hücrelerde ve nükleusta değişen derecelerde histopatolojik karmaşa ve atipik özellikler gözlenir. Endometriyal hiperplazi tedavi edilmezse endometrial kansere dönüşme eğilimi gösterir (2,3).

Endometriyal hiperplazi (EH), endometriyal bezlerin çoğalma paternine göre iki gruba ayrılır:

✓ Atipisiz EH; genellikle neoplastik değildir
✓ Atipili EH; neoplastikdir; ayrıca endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) olarak da adlandırılır).

EH, özellikle atipili EH, endometriyal karsinoma ilerleyebileceği veya onunla birlikte bulunabileceği için klinik öneme sahiptir.

2. Etyoloji

Endometriyal hiperplazi, östrojene kronik maruziyetin yanı sıra göreceli bir progesteron eksikliğinin sonucudur. Östrojen fazlalığının nedenleri endojen

ve/veya ekzojen olabilir. Endometriyal hiperplazi ile ilişkili risk faktörleri aşağıdaki gibidir (1,2)

- ✓ Yaş
- ✓ Nulliparite
- ✓ Obezite
- ✓ Genetik
- ✓ Diabetes mellitus
- ✓ Anovulatuar süreçler- PKOS, perimenopoz
- ✓ Over tümorleri- granüloza hücreli tümörler
- ✓ Hormon replasman tedavisi- sadece östrojen içeren tedavi, minimum dozda bile endometriyal hiperplaziye yol açabilir ve uterusu olan kadınlarda dikkatli olunmalıdır. Bitkisel içerik fito östrojenler yine endometrial hiperplaziye neden olabilir(3).
- ✓ İmmünsüpresyon (renal greft alıcıları) ve enfeksiyon da endometriyal hiperplazi gelişiminde yer alabilir (14).
- ✓ Kalıtsal non polipozis kolorektal kanser veya Lynch sendromu öyküsü olan kadınlar, endometrial hiperplazi açısından büyük ölçüde artmış risk altındadır (14,15).

3. Epidemiyoloji

Endometriyal malignite, Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın jinekolojik kanserdir. İstatistiklere göre, aynı zamanda Amerika Birleşik Devletleri›nde kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir. 2018 yılında 63.230 kadına teşhis konulduğu ve 11.350 kadının bu malignite nedeni ile kaybedildiği tahmin edilmektedir (4). Endometriyal hiperplazi insidansının, endometriyal kanser vakalarının sayısının üç katı olduğu tahmin edilmektedir. Endometrial hiperplazinin endometrium kanserinin öncüsü olduğu düşünülmektedir ve erken yakalanırsa kanserin ilerlemesini önlenebilir (4). Endometriyal malignite olgularının sayısını sınırlamak için endometrial hiperplazinin uygun şekilde teşhis ve tedavisi gerekmektedir.

Endometriyal hiperplazi epidemiyolojisi üzerine yapılan geniş bir çalışma, atipisiz hiperplazi tanısı alan kadınların 50-54 yaş aralığında olduğunu bildirmiştir. Atipi ile hiperplazi en sık 60-64 yaş grubunda görülürken, hastalık 30 yaş altında oldukça nadir saptanmıştır (5).

4. Histopatoloji

Normal adet döngüsünde östrojen proliferatif endometriyuma yol açar. Ovulasyondan sonra luteal fazda endometriyum progesteronun etkisi altında sekretuar değişiklikler gösterir. Foliküler fazda, normal endometriyal dokuda glandüler artma görülmez ve bezlerin stromaya oranı % 50' den azdır. Sekretuar fazda, normal endometriyal bezler, minimal etkileşim ve bez-stroma oranında küçük bir artış gibi özellikler gösterebilir. Bu özelliklerine rağmen endometriyal bezler düzenlidir ve bezlerin hücrelerinde mitoz göstermez.

Atipisiz endometrial hiperplazide, glandüler stroma oranı % 50' nin üzerine çıkar. Bezlerde hafif kabalaşma, kistik dilatasyon, çıkıntılar ve az miktarda mitoz görülebilir. Bununla birlikte, nükleer atipi izlenmez.

Atipili endometriyal hiperplazide bez-stroma oranı daha da artar (6). Bezlerin lümen ağzında düzensizlik, hücresel mitoz ve nükleer atipi vardır. Histerektomi dışı örneklerde malign ve malign olmayan proliferasyon arasındaki ayırım oldukça zordur. Bu durumda, kribriform benzeri invazyon markerları, sırtsırta vermiş bez yapıları patologların invaziv bir lezyon teşhisi koymasına yardımcı olur.

4.1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1994 Sınıflandırması

Endometriyal hiperplazi için farklı sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar, lezyonun histopatolojik özelliklerine ve maligniteye ilerleme eğilimlerine dayanmaktadır. DSÖ, 1994 yılında yaygın olarak kabul gören ve kullanılan bir sınıflandırma önermiştir. Farklı derecelerde hiperplaziye (mimari karmaşıklık ve atipik özellikler) sahip 170 kadın üzerinde retrospektif bir çalışma gerçekleştiren Kurman ve arkadaşlarının çalışmasına dayanmaktadır (6). Bu kadınlar ortalama 13 yıl süreyle takip edilmiş ve takip sonuçlarına göre dört ana grup oluşturulmuştur:

1-Atipisiz basit hiperplazi: Bezlerin sayısında artma söz konusudur, ancak düzenli yapıdadır; kansere ilerleme oranı % 1'dir.

2-Atipili basit hiperplazi: Nükleer atipi özellikleri olan basit hiperplazi (nükleer şekil ve boyutta belirgin değişiklik ve belirgin nükleol izlenir); kansere ilerleme oranı % 8'dir.

3-Atipisiz kompleks hiperplazi: Bezler daha kalabalık ve düzensiz hale gelir ama nükleer atipi yoktur; kansere ilerleme oranı % 3'dür.

4-Atipili kompleks hiperplazi: Belirgin nükleer atipinin izlendiği bezlerde kabalaşma ve çoğalmanın olduğu hiperplazi, kansere ilerleme oranı % 29'dur.

Kompleks atipili hiperplazi vakalarının yarısında birlikte var olan endometrial adenokarsinom olabildiği görülmüştür (7–10).

Bu, sınıflandırma patologlar arasında karmaşaya neden olduğu için 2014 yılında sınıflandırma değiştirilmiştir (11). 2014 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) endometrial patolojiler için sınıflandırmasını atipisiz endometrial hiperplazi ve endometrial intraepitelyal neoplazi olarak iki gruba ayırmıştır (12,13). 2014 DSÖ sistemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır (14,15).

4.2.Dünya Sağlık Örgütü 2014 Sınıflandırması

4.2.1. Normal Endometriyum: Normal adet döngüsü sırasında, endometriyum foliküler fazda proliferatif ve luteal fazda sekretuardır. Normal proliferatif endometriyum, stroma içinde bezlerin proliferasyonu görülmez (bez-stroma oranı <2:1). Normal sekretuar endometriumun gland-stroma oranı>2:1 olabilir. Sekresyon fazındaki bezlerde kabalaşma olmasına rağmen organizedir ve bezleri oluşturan hücreler aralıklıdır ve mitotik olarak aktif değildir.

4.2.2. Atipisiz Hiperplazi: Atipi olmayan EH' de bez-stroma oranı artar (bez-stroma oranı >2:1); bezlerde kabalaşma genişleme luminal çıkıntılar olabilir ama nükleer atipi izlenmez (16).

4.2.3. Atipili Hiperplazi (EIN): Artık atipi olması direk EIN olarak adlandırılır. Atipili EH' de, bez-stroma oranı daha da artar ve lüminal çıkıntı, bezlerde hücresel mitozlar ve nükleer atipi ve düzensizlik vardır (16). Nükleer atipi bulgusu patologlar arası nispeten zayıf anlaşmaya sahiptir (17,17–20). Bu sınıflandırma sistemi, çeşitli patolojik terimlerle (örneğin, basit veya karmaşık, atipili veya atipili olmayan) ilişkili karışıklığı azaltmayı ve ayrıca atipisiz hiperplazinin tipik olarak neoplastik olmayan bir değişiklik olduğunu, oysa atipili hiperplazinin neoplastik olduğunu ve sıklıkla endometriyal karsinoma dönüşüm riski olduğunu belirtmek için yapılmıştır(21).

4.3. D-Skoru EIN Sınıflandırması

2000 yılında bir grup jinekolojik patolog D-skoru endometrial intraepitelyal lezyon (EIN) sınıflandırmasını önermiştir. Bu sistem, bilgisayarlı bir morfometrik analize dayanmaktadır. D-skoru bu sınıflandırmanın önemli bir parçasıdır. Bilgisayarlı D-puanlama bileşeni, toplam doku hacminin (stroma + epitel + bez lümeni) oranı olarak stromal hacmin bir ölçüsüdür. Bu yöntem kullanılarak örnekler iyi huylu (D >1), belirsiz (D 0-1 arasında) veya EIN (D <0) olarak sınıflandırılır. Bilgisayarlı D-skoru kullanılan ve 84 hastayı içeren bir çalışmada hastaların yüzde 10' unda (8 hasta) kanser geliştiği görülmüş

sonuçların bilgisayarlı D-skoru kullanılan tahminlerle iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (22). Bununla birlikte, çeşitli uygulama ortamlarında D skorunun subjektif atamasını değerlendirmek için daha fazla deneyime ihtiyaç vardır.

5. Klinik Özellikler

Hastaların çoğu ilk olarak anormal uterin kanama (adet kanamasında artma, sıklığında düzensizlik menapoz sonrası kanama gibi) semptomları ile başvurur. Klinik sorgulamada risk faktörlerine yönelik olarak adet düzeni, adet vasfı, (döngü süresi, akış, pıhtıların geçişi, adetler arası kanama), menopozal durum, hormon replasman tedavisi kullanım durumu, sistemik hastalık (diyabet, PKOS öyküsü), obezite durumu sorgulanmalıdır. Menarş yaşı, perimenopoza geçiş, menopoz yaşı da kaydedilmelidir. Obstetrik geçmişi ve hastanın gelecekte gebe kalmak isteyip istemediğini not etmek önemlidir. Hastanın tedavisi gebelik isteme durumuna göre değişir. Rahim ağzı taramaları (atipik glandüler hücreler) ve kontrasepsiyon öyküsü, aile öyküsü sorgulanmalıdır. Tedavide rol oynayabilecek çeşitli faktörleri ortaya çıkarabileceğinden tıbbi ve cerrahi öykü ayrıntılı olarak alınmalıdır.

6. Değerlendirme

En sık görülen prezentasyon, menoraji (ağır adet kanaması), metroraji (düzensiz kanama), planlanmamış kanama (hormon replasman tedavisi (HRT) alan hastalar) veya menopoz sonrası kanama şeklinde olabilen anormal uterin kanamadır. Bazı kadınlar, kötü kokulu veya kanlı olabilen anormal akıntı ile başvurabilir. PAP smear, daha fazla değerlendirme gerektiren anormal glandüler hücreler veya atipik endometrial hücreler gösterebilir.

6.1. Pelvik Muayene

Pelvik muayene genellikle normaldir, çünkü EH' li hastalarda tipik olarak genişlemiş veya hassas bir uterus yoktur.

6.2. Laboratuvar Sonuçları

Anemik olabilen önemli anormal uterin kanaması olan hastalar dışında, laboratuvar sonuçları genellikle normaldir.

6.3. Görüntüleme

Ultrason ile endometrial düzensizlik kalınlık artışı değerlendirilir. Endometriyal kalınlık, uterusun uzun eksen transvajinal görünümünde

endometriyal ekonun maksimum ön-arka kalınlığı olarak ölçülür. Ultrason ile ovaryen değerlendirmede yer kaplayan lezyon polikistik overler değerlendirilir.

Çalışmalar, premenopozal kadınlarda normal ve anormal endometriyal kalınlık arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir. Ultrason esas olarak yapısal anormallikleri saptamada rol alır. Bununla birlikte, Amerikan College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) kılavuzuna göre, anormal uterin kanaması, PKOS öyküsü ve çekilme kanaması olmayan kadınlarda bir transvajinal ultrason ile değerlendirme önerir. PKOS' lu kadınlarda yapılan prospektif bir çalışma, endometriyal kalınlık 7 mm'den az olduğunda, hiçbir hastada endometriyal hiperplazi vakasına rastlanmamıştır. Bu nedenle ACOG kılavuzu, polikistik over hastalarında endometriumun 7 mm kalınlığının altında hiperplazi varlığının olası olmadığı sonucuna varmıştır.

Postmenopozal hastalarda endometrial kalınlık artışı ve endometrial düzensizlik olabilir (23). Sistematik incelemeler, endometriyal kalınlık 3 veya 4 mm'den az olduğunda, endometriyal kanser olasılığının %1' in altına düştüğünü ve bu nedenle postmenapozal kanama durumunda numune almanın gerekli olmadığını öne sürmüştür. HRT veya tamoksifen alan kadınlarda risk artışı söz konusudur. Postmenapozal kanaması olan hastalarda sonohisterografi, ofis histeroskopi veya endometriyal biyopsi gibi ileri değerlendirmeler, endometriyal kalınlık 4 mm'den fazlaysa veya düzgün görüntülenemiyorsa endikedir. Tesadüfen endometriyal kalınlığı 4 mm'den fazla olduğu teşhis edilen asemptomatik postmenopozal kadınların rutin olarak değerlendirilmesine gerek yoktur. Bununla birlikte, EH' nin tespiti için endometriyal karsinom için olduğu gibi ultrason kriterleri belirlenmemiştir. Bu nedenle, kanamanın olmadığı postmenopozal bir hastada endometriyal kalınlık nonspesifik bir bulgudur ama kanama olmasa da endometrial kalınlık 11 mm üzerinde ise endometriyal patolojik değerlendirme gereklidir (24)including but not limited to age, obesity, use of unopposed estrogen, specific medical comorbidities (eg, polycystic ovary syndrome, type 2 diabetes mellitus, atypical glandular cells on screening cervical cytology.

6.4. Endometrial Biyopsi

Herhangi bir doku örnekleme tekniği için en önemli kriter, endometriyal hiperplaziyi saptamaya ve endometriyal karsinomu dışlamaya yönelik yüksek duyarlılık ve özgüllüktür. Endometriyal örnekleme, ayaktan endometrial biyopsi ile elde edilebilir (25). Bununla birlikte, hasta lokal biyopsiyi tolere edemiyor ise, servikal stenozu var ise veya transvajinal ultrasonda bir polip görünüyor

ise, bunun yerine anestezi ile tanısal histeroskopi kılavuzluğunda bir örnekleme gerçekleştirilmelidir. ACOG Komitesi›nin doku örnekleme yöntemleri hakkındaki görüşüne göre, histeroskopi hem fokal patolojiyi hem de arka plan endometriumu örnekleyebilir ve daha yüksek bir saptama oranı verebilir (26). Bununla birlikte, tedavi prosedürü bir histerektomi ise, numune alma prosedürünün türünü daha az önemli hale getirir. Bunun nedeni, doku biyopsisi örneğine kıyasla nihayi patoloji sonucunda uterus örneğinde invazyonu kaçırma şansının çok daha düşük olmasıdır (27).

Endometrial biyopsi için premenapozal hastalarda endometrial kalınlığa yönelik bir cutt-off değer yoktur. Hastanın öyküsü endometrial biyopsi kararını verdirir. ACOG 45 yaş üstü anormal uterin kanaması olan hastalarda ve 45 yaş altında DM , obezite, PKOS gibi karşılanmamış östrojen maruziyeti olan ve tedaviye dirençli anormal uterin kanaması olan hastalarda endometriyal biyopsiyi önerir (28). Postmenapozal dönemde kanama mevcut ise 4 mm üstünde biyopsi önerirken 4 mm altı tek sefer kanamada ultrason patolojik tanıya eş değer kabul edilir. Ama tekrarlayan kanamalar ek araştırmayı gerektirir (29).

6.5. Biyobelirteçlerin Rolü

İmmünohistokimyasal belirteçler, atipili EH' yi (EIN) atipisiz hiperplaziden ayırmaya yardımcı olabilir; ancak, bu biyobelirteçler araştırma amaçlıdır ve rutin olarak uygulanmaz.

Bu tür biyobelirteçler, PAX2 geni ekspresyonu, matrix metalloproteinaz 9 (MMP-9) ve B-hücresi lenfoma 2 (Bcl-2) için artan boyama ve östrojen ve progesteron aşırı ekspresyonu yeni nesil biyobelirteçlerdir (30–33).

7. Tedavi ve Yönetim

Yönetimin ana ilkeleri şunlardır:

- ✓ Endometriyal malignite gelişimini/ilerlemesini önlemek.
- ✓ Eşlik eden bir endometriyal malignitenin varlığını ekarte etmek.
- ✓ Hastanın ihtiyaçlarına en uygun tedavi planını sunmak.

7.1. Atipisiz Hiperplazinin Tedavisi

7.1.1. Premenapozal Atipisiz Hiperplazi

Atipisiz EH tanısı alan çoğu hasta için gözlem yerine tıbbi veya cerrahi tedavi önerilir. Tedavi seçimi menopoz durumuna, doğurganlık isteğine, kontraseptif ihtiyaçlara ve progresyon neden olacak özel risk faktörlerine

(obezite, DM, PKOS varlığı, Cowden veya Lynch sendromu ya da endometrium, over kanseri gibi aile öyküsü) bağlıdır.

Progresyon riski düşük premenapozal hastalarda progesteron tedavisi ile başlanır. Progestin tedavisi intrauterin ve oral progestinleri ve kombine östrojen ve progestin oral kontraseptifleri içerir. Progesteron hiperplastik dokuda desidualizasyon ve atrofiye neden olurlar. Değişik progestajenler, farklı yollardan, farklı süre, zaman ve dozlarda kullanılmaktadır. Genellikle önerilen tedavi, 3 ay süre ile, her ay 14 gün oral progestin kullanımıdır. Bu amaçla, medroksiprogesteron asetat 10-20 mg/gün, megestrol asetat 80-160 mg/gün dozunda en sık kullanılan rejimlerdir. Üç aylık tedavinin sonunda, progesteron çekilme kanamasını takiben hastalar yeniden değerlendirilmeli ve endometriyal biyopsi alınmalıdır ve üç aylık aralarla bir yıl izlenmelidir.

Takiplerde biyopsi sonuçları normal gelir ve hastanın gebelik istemi olursa hamile kalmayı deneyebilir. Menstürel patern normalleşirse tekrar endometriyal biyopsi gerekmez. Normal bir adet düzeniyle, dengeli bir endometriumun istenen sonucunun elde edilmiş olması oldukça olasıdır. Kanama paterni normalleşmezse, progestin tedavi dozu artırılır veya kombine östrojen ve progestin kontraseptifler (KOK' ler) ile tedaviye geçilir (34,35).

Takiplerde persiste eden atipisiz hiperplazi durumunda tedavi seçenekleri iki durumu içerir; daha ciddi EH veya endometriyal karsinomu dışlamak için ikinci bir patoloji incelemesi istenebilir , D&C ve histeroskopi uygulanabilir. Ofis endometrial biyopsi ile fokal lezyonlar atlanabilir. Histeroskopi ise tüm uterus kavitesinin incelenmesine izin verir. Alternatif olarak değiştirilebilir risk faktörlerini azaltıp progestin dozu artırılarak tedaviye devam edilip ve üç ila altı ay içinde endometriyal biyopsiyi tekrarlanabilir. Sınırlı sayıda hastada, serbestleştiren intrauterin sistem (LNG-IUS) uygulanmış ve % 96 oranında regresyon raporlanmıştır. LNG-IUS ayrıca tamoksifen kullanan meme kanserli hastalarda endometriyal kanser ve hiperplazi profilaksi amacıyla uygulanabilir (36). Hastaya cerrahi alternatif hakkında bilgilendirme yapılır.

Sonuç olarak atipisiz endometriyal hiperplazilerin spontane regresyon oranları yüksek, progesteron tedavisine iyi yanıt veren, persistan ve progresyon oranlarının düşük patolojiler olduğu akılda bulundurularak yönetimlerinin planlanması uygun olur. Histerektominin tedavideki yeri sınırlıdır.

7.1.2. Atipili EH: Premenopozal Hastalar

Atipik endometriyal hiperplazilerin tedavisinde ilk yaklaşım histerektomi olmalıdır. Hastalara hem cerrahi hem medikal tedavi hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılır. Eğer bu patolojiler tedavi edilmez ise endometriyal

kansere progresyon oranları yüksek olduğu gibi, birlikte invaziv *endometrioid* kanser olma olasılığı da oldukça yüksektir. Histerektomi yapılan atipik endometriyal hiperplazi olgularında, hastaya kanser çıkabileceği anlatılmalı ve hasta bilgilendirilmelidir(5,37). Progestin tedavisi ile tedavi edilen atipili EH tanısı alan premenopozal hastalar için, iki yıla kadar her üç ila altı ayda bir endometriyal biyopsiyi tekrarlanır. Herhangi bir noktada endometriyal karsinom bulunursa histerektomi standart tedavidir; ancak doğurganlığın korunmasını isteyen seçilmiş hastalarda tedavi bireyselleştirilmelidir.

Kontrol biyopsi sonuçları;

● **Normal endometriyum** gelir ise; EH veya eşlik eden karsinomun yokluğunu doğrulamak için ek bir ila iki biyopsi yapmak mantıklıdır. Normal endometrium doğrulanırsa ve hasta gebelik isterse (ve herhangi bir tıbbi kontrendikasyon yoksa), hasta gebe kalmayı deneyebilir. Hasta gebelik istemiyorsa idame progestin tedavisine devam edilir.

● **Atipisiz EH**; progesteron tedavisine devam edilerek iki yıl 3-6 ayda bir endometriyal biyopsi tekrarı yapılır.

● **Atipili kalıcı EH;** persiste atipili endometrial hiperplazi durumunda endometrium kanser riski yüksek olması nedeni ile hastaya histerektomi seçeneği sunulmalıdır. Hasta cerrahiyi kabul etmez ise hasta jinekolog onkologa yönlendirilir.

7.1.3. Atipisiz EH: Postmenopozal hastalar

Progestinlerle tedavi edilen, atipisi olmayan EH tanısı alan postmenopozal hastalar için, bir yıla kadar her üç ila altı ayda bir endometrial biyopsiyi tekrarlanır.

Biyopsi sonuçları şunu gösteriyorsa:

● **Normal endometriyum:**

Hastanın başka kanaması yok ise idame tedavisi ihtiyacı risk faktörlerinin varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Hiçbir risk faktörü yoksa, bekleme yönetimi mantıklıdır. Hastada postmenopozal kanama devam ediyor ise fokal patolojiyi dışlamak için histereskopi ile D&C yapılır. Biyopsi normal endometriyum gösteriyorsa, idame progestin tedavisine başlanır ve bir yıla kadar her üç ila altı ayda bir tekrar endometrial biyopsi yapılır.

Herhangi bir EH (atipi olan veya olmayan) tekrarlarsa histerektomi yapılır. Cerrahiye engel risk faktörleri mevcutsa, progestin tedavisi veya KOK süresiz olarak reçete edilir

● **Atipi olmayan kalıcı EH**

Daha şiddetli EH veya endometriyal karsinomu dışlamak için histeroskopi ile D&C yapılır. Hasta histerektomi veya daha yüksek bir progestin dozu ile tedavi edilebilir. Progestin tedavisi seçilirse, bir ila iki yıla kadar her üç ila altı ayda bir tekrar endometriyal biyopsi yapılır.

● **Atipi veya endometriyal karsinom ile EH,** histerektomi yapılır. Cerrahiye engel bir durum söz konusu ise yüksek doz progestin tedavisi tercih edilir

7.1.4. Atipili EH: Postmenapozal Hasta

Histerektomi yapılır. Cerrahiye engel bir durum söz konusu ise yüksek doz progestin tedavisi tercih edilir

8. Sonuç

Endometriyal hiperplaziler bir hastalık spektrumudur. Reprodüktif yaşamın başlangıç ve son dönemlerinde sıktır. Obezite, kronik anovülasyon, PCOS, östrojen salgılayan over tümörleri oluşum riskini artırmaktadır. Tedavi seçimi hastalara göre bireyselleştirilmelidir. Atipisiz hiperplazilerde medikal tedavide progesteron ilk tercih olup yüksek regresyon oranına sahiptir. Yeni kullanımlarda öncelik Levonorgestrel salınımı yapan intrauterin sistemdir. Hiperplazinin persiste etmesi durumunda cerrahi tedavi tercihler arasında olmalıdır. Atipili hiperplazilerde eşlik eden kanser varlığı halen bir sorun olarak ortada durmaktadır. Progestin tedavisi sonrası, persistans ve rekürrens oranları halen yüksektir. Bu grupta kesin tedavi histerektomidir. Cerrahi sırasında endometrium kanseri saptanması durumunda evresine uygun olarak cerrahi tamamlanmalıdır. Fertilite arzusu olan hastalarda yüksek doz siklik veya kontinü, üç aylık veya altı aylık progestin tedavisi ile yakından izlem uygun yaklaşımdır.

Kaynakça

1. Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. Obstet Gynecol. Ekim 2015;126(4):897.

2. Van Der Meer ACL, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the

Management of Endometrial Hyperplasia: Endometrioid adenocarcinoma despite LNG-IUS *A. C. L. van der Meer & L. S. Hanna*. Clin Obes. Şubat 2017;7(1):54-7.

3. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editör. Cochrane Database Syst Rev [Online]. 15 Ağustos 2012 [Accepted: 09 Temmuz 2023]; Erişim adresi: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000402.pub4

4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018: Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin. Ocak 2018;68(1):7-30.

5. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, vd. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol. Haziran 2009;200(6): 678.e1-678.e6.

6. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer. 15 Temmuz 1985;56(2):403-12.

7. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. Cancer. 15 Haziran 1982;49(12):2547-59.

8. Janicek MF, Rosenshein NB. Invasive Endometrial Cancer in Uteri Resected for Atypical Endometrial Hyperplasia. Gynecol Oncol. Mart 1994;52(3):373-8.

9. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Insabato L, vd. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. Histopathology. Nisan 2019;74(5):676-87.

10. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, vd. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 15 Şubat 2006;106(4):812-9.

11. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, vd. Reproducibility of the Diagnosis of Endometrial Hyperplasia, Atypical Hyperplasia, and Well-Differentiated Carcinoma: Am J Surg Pathol. Ağustos 1998;22(8):1012-9.

12. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P, for the Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd. 16 Mart 2015;75(02):135-6.

13. Mutter GL. Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN): Will It Bring Order to Chaos? Gynecol Oncol. Mart 2000;76(3):287-90.

14. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, vd. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. Mayıs 2019;299(5):1233-42.

15. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum Reprod Update. 04 Aralık 2016;humupd;dmw042v1.

16. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic Alterations in Endometrial Hyperplasia and Well-differentiated Carcinoma Treated With Progestins. Am J Surg Pathol. Temmuz 2007;31(7):988-98.

17. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, vd. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A gynecologic oncology group study. Cancer. 15 Şubat 2006;106(4):804-11.

18. Rakha E, Wong SC, Soomro I, Chaudry Z, Sharma A, Deen S, vd. Clinical Outcome of Atypical Endometrial Hyperplasia Diagnosed on an Endometrial Biopsy: Institutional Experience and Review of Literature. Am J Surg Pathol. Kasım 2012;36(11):1683-90.

19. Suh-Burgmann E, Hung YY, Armstrong MA. Complex Atypical Endometrial Hyperplasia: The Risk of Unrecognized Adenocarcinoma and Value of Preoperative Dilation and Curettage. Obstet Gynecol. Eylül 2009;114(3):523-9.

20. Allison KH, Reed SD, Voigt LF, Jordan CD, Newton KM, Garcia RL. Diagnosing Endometrial Hyperplasia: Why is it so Difficult to Agree? Am J Surg Pathol. Mayıs 2008;32(5):691-8.

21. The Cancer Genome Atlas Research Network, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 02 Mayıs 2013;497(7447):67-73.

22. Salman MC, Usubutun A, Boynukalin K, Yuce K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2010;21(2):97.

23. Levine D, Gupta SC, Kwan C, Brook A, Jorgensen EM, Kappler A, vd. The Sonographic Appearance of Endometrial Intraepithelial Neoplasia. J Ultrasound Med. Temmuz 2022;41(7):1723-37.

24. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. Obstet Gynecol. Mayıs 2018;131(5):e124-9.

25. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia: Moderate accuracy of outpatient biopsy in diagnosing endometrial hyperplasia. Acta Obstet Gynecol Scand. Eylül 2001;80(9):784-93.

26. Vitale SG, Riemma G, Carugno J, Chiofalo B, Vilos GA, Cianci S, vd. Hysteroscopy in the management of endometrial hyperplasia and cancer in reproductive aged women: new developments and current perspectives. Transl Cancer Res. Aralık 2020;9(12):7767-77.

27. Ben-Baruch G, Seidman DS, Schiff E, Moran O, Menczer J. Outpatient Endometrial Sampling with the Pipelle Curette. Gynecol Obstet Invest. 1994;37(4):260-2.

28. Saccardi C, Vitagliano A, Marchetti M, Lo Turco A, Tosatto S, Palumbo M, vd. Endometrial Cancer Risk Prediction According to Indication of Diagnostic Hysteroscopy in Post-Menopausal Women. Diagnostics. 27 Nisan 2020;10(5):257.

29. Practice Bulletin No. 149: Endometrial Cancer. Obstet Gynecol. Nisan 2015;125(4):1006-26.

30. Joiner AK, Quick CM, Jeffus SK. Pax2 Expression in Simultaneously Diagnosed WHO and EIN Classification Systems: Int J Gynecol Pathol. Ocak 2015;34(1):40-6.

31. Quick CM, Laury AR, Monte NM, Mutter GL. Utility of PAX2 as a Marker for Diagnosis of Endometrial Intraepithelial Neoplasia. Am J Clin Pathol. Kasım 2012;138(5):678-84.

32. Allison KH, Upson K, Reed SD, Jordan CD, Newton KM, Doherty J, vd. PAX2 Loss by Immunohistochemistry Occurs Early and Often in Endometrial Hyperplasia. Int J Gynecol Pathol. Mart 2012;31(2):151-9.

33. Laas E, Ballester M, Cortez A, Gonin J, Daraï E, Graesslin O. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical endometrial hyperplasia from grade 1 endometrial cancer. Gynecol Oncol. Mayıs 2014;133(2):205-10.

34. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Garcia RH, Allison HK, Epplein M, vd. Progestin Therapy of Complex Endometrial Hyperplasia With and Without Atypia. Obstet Gynecol. Mart 2009;113(3):655-62.

35. Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Haziran 2001;15(3):393-405.

36. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. Içinde: The Cochrane Collaboration, editör. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [a.yer

14 Temmuz 2023]. s. CD007245.pub2. Erişim adresi: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007245.pub2

37. Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatrisak K, Tanmahasamut P, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Clinical and pathological responses of progestin therapy for non-atypical endometrial hyperplasia: A prospective study. J Obstet Gynaecol Res. Nisan 2005;31(2):98-106.

BÖLÜM IV

NÖROFİBROMATOZİS TİP-1

Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ

(Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Tıp Fakültesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği
E-mail: sulecaliskan87@yahoo.com
ORCID: 000-0003-0008-303X

1. Giriş

Nörofibromatozis Tip-1 (NF-1) sinir sistemi, kemikler ve ciltte değişikliklere neden olan kalıtsal nörokutanöz bir hastalıktır (1). NF-1 2500-3000 kişide bir görülür (2). NF-1'de otozomal dominant (OD) kalıtım görülür (3). Bireylerin yaklaşık %50'sinde hastalığa spontan bir mutasyon neden olur. Geriye kalan %50'sinde hastalık kalıtsaldır (4,5). NF-1'i, Friedrich Daniel von Recklinghausen tanımlamıştır. Bu yüzden von Recklinghausen Hastalığı olarak bilinmektedir (6). Nörofibramatozis tip 1 geni (Nf1) tümör supresyonunda rol oynar. Nf1, 17q11.2 kromozomunda bulunur ve nörofibromin adı verilen 220 kDa'lık bir sitoplazmik proteini kodlar (7). Nf1 geni, hücre çoğalmasını kontrol eden Ras sinyal yolunu düzenleyen nörofibromin proteinini kodlar (8). Nf1 geninin mutasyonu bir dizi sinyalin kalıcı olarak uyarılmasına ve aşırı hücre bölünmesine neden olur. Böylece yeni tümörlerin gelişmesine neden olur (9).

2. Genel Bilgiler

2.1. Tanımı Ve Tarihçesi

Yüzünde, boynunda ve gövdesinde deri nodülleri bulunan Avusturyalı bir adamın 13. yüzyıl illüstrasyonu, NF-1'in en eski tasviridir (10). 19. yüzyılın ikinci yarısında, von Recklinghausen, periferik sinirlerden kaynaklanan tümörleri "nörofibromlar" olarak tanımladı (11). Von Recklinghausen hastalığı terimi, moleküler biyolojideki ilerlemelerin kromozom çalışmalarında hastalık

özelliklerinin ayrıntılı tanımlarının ortaya çıktığı yirminci yüzyılın sonuna kadar kullanıldı (12).

2.2. Epidemiyolojisi

NF-1, kadınları ve erkekleri eşit şekilde etkileyen bir hastalıktır (13). OD kalıtım görülür (14). Dünya çapında insidansı yaklaşık 1/3000 olan kalıtsal tümör yatkınlık sendromudur (15). Ortalama yaşam süresi genel popülasyona göre 8-15 yıl kısalır (16).

2.3. Tanı Kriterleri

NF-1'in tanı kriterleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) (NIH) tarafından 1988'de yayınlanmıştır. Tanı için iki veya daha fazla kriter bulunmalıdır (Tablo 1.) (17).

Tablo 1. NF-1 Hastalığının Tanı Kriterleri

NF-1 Hastalığının Tanı Kriterleri
• Prepubertal dönemde çapı en geniş yerde 5 mm'den, postpubertal dönemde 15 mm'den büyük 6 veya daha fazla sayıda café-au-lait makülü (CALM) • 2 veya daha fazla nörofibrom veya 1 pleksiform nörofibrom • Aksiller veya inguinal çillenme • Optik yol gliomu • 2 veya daha fazla Lisch nodülü • İskelet displazisi • 1. dereceden akrabada hastalık olması
*Tanı için en az 2 kriter olmalıdır.

2.4. Ayırıcı Tanı

Mutasyon analizi, aile öyküsü olmayan ve tanı kriterlerini kısmen karşılayan küçük çocuklarda, atipik prezentasyonları olan çocuklarda kullanılır. Ayırıcı tanıda veya prenatal veya preimplantasyon genetik tanısında faydalıdır (18).

Yapısal uyumsuz onarım eksikliği (CMMRD), dört uyumsuz onarım geninden birindeki bialelik germ hattı mutasyonlarının neden olduğu nadir bir çocukluk çağı kanser yatkınlık sendromudur. CMMRD fenotipleri genellikle NF-1'i anımsatan belirtilerin varlığıyla karakterize edilir (19).

Legius sendromu, NF-1'e benzer şekilde çok sayıda café-au-lait makülü (CALM) ve deri kıvrımlarında çillenme ile görülen nadir bir hastalıktır. Legius

sendromu, artmış tümör riski ile karakterize değildir. CALM ile daha az sıklıkta görülen diğer durumlar; Noonan sendromu, CMMRD ve McCune-Albright sendromudur (20).

2.5. Genetik

NF-1, Nf1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan genetik bir bozukluktur. 17. kromozomda yer alan bu gen, 280 kb'den fazla genomik DNA taşıyan büyük ve karmaşık bir gendir (21). Nf1 geni, Ras/mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolağının düzenleyicisi olan nörofibromini kodlar (22). Nörofibromin özellikle nöral hücrelerde bulunur. Hücre büyümesinde ve farklılaşmasında rol alır. (23). Nörofibromin birçok kanserde mutasyona uğrayan bir proto-onkogen olan Ras'ın düzenlenmesinde önemlidir (24). NF-1 vakalarının yaklaşık %50'si de novo sporadik mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Çok sayıda patojenik Nf1 mutasyonu rapor edilmiştir (25, 26).

2.6. Patogenez

NF-1 ailesel bir tümör yatkınlık sendromudur. Kötü huylu tümörler, çocuklukta sinir sisteminde ortaya çıkabilir. En yaygın olanı kötü huylu periferik sinir kılıfı tümörleridir (27). Nf1, Knudson'ın çift vuruş hipotezine göre tümör baskılayıcı gen görevi görür. Nf1 geninin bialellik inaktivasyonu, nörofibromin aktivitesinin tamamen kaybolmasıyla sonuçlanır. RAS-MAPK yolunun negatif düzenleyicisi olan nörofibromin, aktif RAS-GTP'yi aktif olmayan formuna dönüştüren bir GTPaz aktive edici alana sahiptir. RAS, hücrenin bölünme ve farklılaşması sırasında görev alır. RAS proto-onkogeninin aktive edici RAS mutasyonları solid tümörlerde yaygındır (28).

2.7. Genotip ile Fenotip İlişkisi

Nf1 geninde çok sayıda patojenik varyant tanımlanmıştır. NF-1 hastalığı bunların bazılarında görülmektedir (29). Nf1 geninin tam penetrasyonu vardır. Aile içi geniş fenotipik değişkenlik gösterir. NF-1'in klinik bulguları multisistemiktir. Yaşamın ilk yıllarında oldukça öngörülemezdir. Genotip-fenotip ilişkisi, hastalığın genetik danışmanlığı ve prognozunu etkilediği için önemlidir. Moleküler tanı, özellikle son zamanlarda şüpheli klinik tanıların doğrulanması ve genotiplerin erken tanımlanması için esastır (30).

2.8. Klinik Bulguları

2.8.1. Café-au-lait Makülleri

Café-au-lait makülleri (CALM), doğumdan itibaren ciltte görülebilen veya sonradan gelişebilen kahverengi makülleridir (31). Prepubertal bireylerde 5 mm'den büyük ve postpubertal bireylerde 15 mm'den büyük altı veya daha fazla CALM olması NF-1'in belirleyici özelliğidir. NF-1'in en sık saptanan bulgusudur (32).

2.8.2. Çillenme

NF-1'li bireylerde koltuk altı, kasık ve kadınlarda meme altı gibi derinin cilde sürttüğü bölgelerde çiller gelişir. Çiller güneş gören bölgelerde sık izlenir. Bu pigmentasyon anormallikleri, genellikle tanısaldır (33).

2.8.3. Nörofibrom

Periferik sinirlerde nörofibromların gelişmesi, NF-1'in belirgin bir semptomudur. Nörofibromlar sık görülen periferik sinir kılıfı tümörleridir. Dermal ve subkutan nörofibromlar genellikle klinik semptomlara neden olmazlar (34).

2.8.4. Optik Yol Gliomu

Optik yol gliomu (OYG), optik yolun en yaygın tümörüdür. Çocuklarda beyin tümörlerinin %3-5'ini , optik tümörlerin %75'ini oluşturur. OYG'nin en yaygın semptomları görme keskinliğinin bozulması ve nistagmustur. Görme alanı ve renk algısında bozukluklar da oluşabilir. Tedavinin amacı görme kaybını durdurmaktır. Tümör kiazmada ortaya çıkıyorsa görme kaybı riski artar. Kiazmadaki tümör, hipotalamik-hipofiz-gonadal aksı da etkileyebilir. OYG'de takip ilk seçenektir. İlk tedavi seçeneği genellikle kemoterapidir ve ardından vakaların %44'ünde tümör stabilize olur. Radyoterapi olguların %62'sinde stabilizasyon sağlar (35).

2.8.5. Lisch Nodülleri

Lisch nodülleri (LN), NF-1'in patognomonik belirteçlerinden biridir. LN, irisin milimetrik melanotik hamartomlarıdır. LN, 20 yaşın üzerindeki yetişkin NF-1 hastalarının neredeyse %100'ünde bulunur. LN genç hastalarda tanıyı kesinleştirmede yardımcıdır (36).

2.8.6. İskelet Displazileri

NF-1'li bireylerde iskelet displazileri sık görülür. NF-1'de skolyoz, psödoartroz gibi önemli deformiteler görülebilir. NF-1'de hem fokal hem de genel iskelet displazisi görülebilir. Fokal displaziler arasında, tibiayı tutan uzun kemik displazisi önemli bir morbidite nedenidir (37).

2.8.7. Pleksiform Nörofibromlar

Pleksiform nörofibrom (PN), sinir kılıfında birden fazla sinir fasikülü içeren hücrelerin proliferasyonundan oluşur. NF-1'li bireylerin yaklaşık %30'unda görülür. Tüm vücutta ortaya çıkabilir ancak baş, boyun, pelvis ve alt ekstremitelerde daha yaygındır. Çocuklarda semptomatik PN'lerin %60'ından daha fazlası baş ve boyunda yerleşir. Toraks ve karındaki PN genellikle asemptomatiktir (38).

2.9. İlişkili Tümörler

NF-1, benign ve malign tümörlerin gelişimine yatkınlığı olan yaygın bir nörokutanöz hastalıktır. NF-1'li kişilerde yaşam beklentisi yaklaşık 15 yıl kısalır. En yaygın ölüm nedeni malignitedir. NF-1 ile ilişkili en yaygın maligniteler glial neoplazmalar ve malign periferik sinir kılıfı tümörleridir (MPNST). NF-1 ile iyi bilinen ilişkili bulunmuş diğer tümörler; feokromositoma, lösemi, gastrointestinal stromal tümörler (GIST) ve rabdomiyosarkom (RMS) yer alır. NF-1'de sık görülen tümörler Tablo 2'de listelenmiştir (39).

Tablo 2. NF-1 Hastalığında Sık Görülen Tümörler

NF-1 Hastalığında Sık Görülen Tümörler	
Kuvvetle İlişkili Tümörler	Muhtemel İlişkili Tümörler
1) Gliomlar 2) MPNST (Malign periferik sinir kılıfı tümörleri) 3) JMML (Juvenil myeloonositik lösemi) 4) Feokromositoma 6) GIST (Gastrointestinal Stromal Tümör) 7) Rabdomyosarkom (RMS) 8) Malign Triton Tümör	1) Meme kanseri 2) Melanom 3) ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi) 4) NHL (Non Hodgkin Lenfoma) 5) Karsinoid Tümör 6) Wilms Tümörü

2.10. Radyolojik Bulguları

NF-1'in karakteristik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulgusu, T2 ağırlıklı görüntülerde saptanan yüksek sinyal yoğunluğuna sahip lezyonlardır

(FASI). Bunlar T1 izointenstir. NF-1 ile ilişkili OYG'li çocuklarda daha sık bulunurlar (40).

2.11. Yönetimi

2.11.1. Prenatal ve Preimplantasyon genetik danışmanlık

Tüm NF-1'liler ve aileleri genetik danışmanlık almalıdır. NF-1 hastalığının kalıtımsal riskleri hakkında bilgilendirilmelidirler. NF-1'li bir ebeveynin her gebeliğinde hastalık aktarma ihtimali %50 olduğundan, preimplantasyon ve doğum öncesi testleri büyük önem taşımaktadır (41).

2.11.2. Takip

Malign tümörler, NF-1'li hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalığın yakın takibi, malignitenin erken saptanması için önemlidir. NF-1'li hastalar 6 ayda bir takip edilmelidir. Bu hastaların beyin ve orbita görüntülemeleri yapılmalıdır. Görme alanı muayenesi için göz hastalıklarına konsulte edilmelidir. Büyüme ve bilişsel gelişimi yakın takip edilmelidir (42).

2.11.3. Tedavi

Pleksiform nörofibromların, eksizyondan sonra yeniden büyümeleri nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilmeleri önerilmez. Rapamisin gibi mTOR yolu inhibitörleri, MPNST'lerin büyümesini baskılar ancak tümör gerilemesi gösterilememiştir. NF-1 ile ilişkili MPNST'ler için tedavi; cerrahi, kemoterapi ve adjuvan radyoterapidir (RT). NF-1 ilişkili OYG'de karboplatin ve vinkristin kemoterapileri kullanılmaktadır. OYG'de RT ikinci basamak tedavi seçeneğidir. Cerrahi tedavi seçilmiş olgularda iskelet displazilerinin ilerlemesini önlemek için uygulanabilir (43,44).

Kaynaklar

1) Adil, A., Koritala, T., & Singh, A. K. (2021). Neurofibromatosis type 1. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

2) Cimino, P. J., & Gutmann, D. H. (2018). Neurofibromatosis type 1. *Handbook of clinical neurology*, *148*, 799-811.

3) Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L., & Johnson, K. J. (2017). Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(1), 1-17.

4) Miraglia, E., Moliterni, E., Iacovino, C., Roberti, V., Laghi, A., Moramarco, A., & Giustini, S. (2020). Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *La Clinica Terapeutica*, *171*(5).

5) Pinna, V., Daniele, P., Calcagni, G., Mariniello, L., Criscione, R., Giardina, C., ... & De Luca, A. (2019). Prevalence, type, and molecular spectrum of NF1 mutations in patients with neurofibromatosis type 1 and congenital heart disease. *Genes*, *10*(9), 675.

6) Brosius, S. (2010). A history of von Recklinghausen's NF1. *Journal of the History of the Neurosciences*, *19*(4), 333-348.

7) Hirbe, A. C., & Gutmann, D. H. (2014). Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology*, *13*(8), 834-843.

8) Miller, D. T., Freedenberg, D., Schorry, E., Ullrich, N. J., Viskochil, D., Korf, B. R., ... & Stoler, J. M. (2019). Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*, *143*(5).

9) Júnior, S. F. A., Zanetti, G., de Melo, A. S. A., Souza Jr, A. S., Souza, L. S., Meirelles, G. D. S. P., ... & Marchiori, E. (2019). Neurofibromatosis type 1: State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respiratory Medicine*, *149*, 9-15.

10) Zanca, A., & Zanca, A. (1980). Antique illustrations of neurofibromatosis. *International journal of dermatology*, *19*(1), 55-58.

11) Lewis, R. A., & Riccardi, V. M. (1981). Von Recklinghausen neurofibromatosis: incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology*, *88*(4), 348-354.

12) Huson, S. M., Harper, P. S., & Compston, D. A. S. (1988). Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in south-east Wales. *Brain*, *111*(6), 1355-1381.

13) Ferner, R. E., & Gutmann, D. H. (2013). Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handbook of clinical neurology*, *115*, 939-955.

14) Walker, J. A., & Upadhyaya, M. (2018). Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. *Expert opinion on therapeutic targets*, *22*(5), 419-437.

15) Solares, I., Viñal, D., Morales-Conejo, M., Rodriguez-Salas, N., & Feliu, J. (2021). Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO open*, *6*(4), 100223.

16) Rasmussen, S. A., Yang, Q., & Friedman, J. M. (2001). Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using US death certificates. *The American Journal of Human Genetics*, *68*(5), 1110-1118.

17) Savar, A., & Cestari, D. M. (2008, January). Neurofibromatosis type I: genetics and clinical manifestations. In *Seminars in ophthalmology* (Vol. 23, No. 1, pp. 45-51). Taylor & Francis.

18) Gomez, M., & Batista, O. (2015). Molecular diagnosis as a strategy for differential diagnosis and at early ages of neurofibromatosis type 1 (NF1). *Revista medica de Chile*, *143*(10), 1320-1330.

19) Suerink, M., Ripperger, T., Messiaen, L., Menko, F. H., Bourdeaut, F., Colas, C., ... & Wimmer, K. (2019). Constitutional mismatch repair deficiency as a differential diagnosis of neurofibromatosis type 1: consensus guidelines for testing a child without malignancy. *Journal of medical genetics*, *56*(2), 53-62.

20) Denayer, E., & Legius, E. (2020). Legius syndrome and its relationship with neurofibromatosis type 1. *Acta Dermato-Venereologica*, *100*(7), 161-167.

21) Wang, W., Wei, C. J., Cui, X. W., Li, Y. H., Gu, Y. H., Gu, B., ... & Wang, Z. C. (2021). Impacts of NF1 gene mutations and genetic modifiers in neurofibromatosis type 1. *Frontiers in Neurology*, *12*, 704639.

22) Spyk, S. L. V., Thomas, N., Cooper, D. N., & Upadhyaya, M. (2011). Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Human genomics*, *5*, 1-68.

23) Ly, K. I., & Blakeley, J. O. (2019). The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Medical Clinics*, *103*(6), 1035-1054.

24) Weiss, B., Bollag, G., & Shannon, K. (1999). Hyperactive Ras as a therapeutic target in neurofibromatosis type 1. *American journal of medical genetics*, *89*(1), 14-22.

25) Sabbagh, A., Pasmant, E., Imbard, A., Luscan, A., Soares, M., Blanché, H., ... & Wolkenstein, P. (2013). NF 1 Molecular Characterization and Neurofibromatosis Type I Genotype–Phenotype Correlation: The F rench Experience. *Human mutation*, *34*(11), 1510-1518.

26) Ars, E., Kruyer, H., Morell, M., Pros, E., Serra, E., Ravella, A., ... & Lazaro, C. (2003). Recurrent mutations in the NF1 gene are common among neurofibromatosis type 1 patients. *Journal of medical genetics*, *40*(6), e82-e82.

27) Brems, H., Beert, E., de Ravel, T., & Legius, E. (2009). Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *The lancet oncology*, *10*(5), 508-515.

28) Bos, J. L. (1989). Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer research*, *49*(17), 4682-4689.

29) Upadhyaya, M., Huson, S. M., Davies, M., Thomas, N., Chuzhanova, N., Giovannini, S., ... & Messiaen, L. (2007). An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c. 2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *The American Journal of Human Genetics*, *80*(1), 140-151.

30) Peduto, C., Zanobio, M., Nigro, V., Perrotta, S., Piluso, G., & Santoro, C. (2023). Neurofibromatosis Type 1: Pediatric Aspects and Review of Genotype–Phenotype Correlations. *Cancers*, *15*(4), 1217.

31) Lalor, L., Davies, O. M., Basel, D., & Siegel, D. H. (2020). Café au lait spots: when and how to pursue their genetic origins. Clinics in Dermatology, 38(4), 421-431.

32) Jett, K., & Friedman, J. M. (2010). Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genetics in Medicine*, *12*(1), 1-11.

33) Friedman, J. M. (1993). Neurofibromatosis 1 synonyms: NF1, von recklinghausen disease, von recklinghausen's neurofibromatosis. *GeneReviews®. University of Washington, Seattle*, *2021*.

34) Gerber, P. A., Antal, A. S., Neumann, N. J., Homey, B., Matuschek, C., Peiper, M., ... & Bölke, E. (2009). Neurofibromatosis. *European journal of medical research*, *14*(3), 102-105.

35) Siwa, A., Autrata, R., Vejmělková, K., Pavelka, Z., & Zitterbart, K. (2019). NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 AND OPTIC PATHWAY GLIOMA. *Ceska a Slovenska Oftalmologie: Casopis Ceske Oftalmologicke Spolecnosti a Slovenske Oftalmologicke Spolecnosti*, *75*(4), 200-208.

36) Senthilkumar, V. A., & Tripathy, K. (2022). Lisch Nodules. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

37) Korf, B. R. (2008). Statins, bone, and neurofibromatosis type 1. *BMC medicine*, *6*(1), 1-3.

38) Fisher, M. J., Blakeley, J. O., Weiss, B. D., Dombi, E., Ahlawat, S., Akshintala, S., ... & Widemann, B. C. (2022). Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro-oncology*, *24*(11), 1827-1844.

39) Yohay, K. (2009). Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies. *Current neurology and neuroscience reports*, *9*(3), 247-253.

40) Pillay-Smiley, N., Leach, J., Lane, A., Hummel, T., Fangusaro, J., & de Blank, P. (2023). Evaluating Focal Areas of Signal Intensity (FASI) in Children with Neurofibromatosis Type-1 (NF1) Treated with Selumetinib on Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC)-029B. *Cancers*, *15*(7), 2109.

41) Brabbing-Goldstein, D., & Ben-Shachar, S. (2020). Ante-Natal counseling in phacomatoses. *Child's Nervous System*, *36*, 2269-2277.

42) Varan, A., Şen, H., Aydın, B., Yalçın, B., Kutluk, T., & Akyüz, C. A. N. A. N. (2016). Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood. *Clinical Genetics*, *89*(3), 341-345.

43) Karaconji, T., Whist, E., Jamieson, R. V., Flaherty, M. P., & Grigg, J. R. (2019). Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, *8*(1), 62-72.

44) Mehlan, J., Schuettauf, F., Salamon, J. M., Kordes, U., Friedrich, R. E., & Mautner, V. F. (2019). Manifestations and treatment of adult-onset symptomatic optic pathway glioma in neurofibromatosis type 1. *Anticancer Research*, *39*(2), 827-831.

BÖLÜM V

SIK GÖRÜLEN KANSERLER

Akif DOĞANTEKİN[1] & Muhammed Sait DAĞ[2]

[1](Uzm.Dr.), Özel Gaziantep Emek Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Gaziantep, Türkiye, akifdogantekin@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6078-540X

[2](Doç. Dr.), Medical Point Gaziantep Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye, drmsait@windowslive.com
ORCID ID: 0000-0003-0033-8151

1. Giriş

Genel olarak kanser, tüm insan hastalıkları arasında nedene özgü Sakatlığa Uyarlanmış Yaşam Yılları (DALY) açısından en yüksek klinik, sosyal ve ekonomik yükü oluşturmaktadır. 0-74 yaş arasında genel kanser gelişme riski yaklaşık %20' dir (sırasıyla erkeklerde yaklaşık %22 ve kadınlarda yaklaşık %18). 2018 yılında toplam 18 milyon yeni vaka teşhis edilmiştir ve bunların en sık görülenleri akciğer (yaklaşık 2 milyon vaka), meme (yaklaşık 2 milyon vaka) ve prostat (1.3 milyon vaka) kanseridir. Cinsiyete özgü malignitelerin yanı sıra, erkekler ve kadınlar arasındaki sıklık oranı, tiroid dışındaki tüm kanserler için >1' dir. Mortalite ile ilgili olarak, kanser dünya çapında iskemik kalp hastalığından sonra ikinci ölüm nedenidir (yaklaşık 9 milyon ölüm), ancak muhtemelen 2060 yılında birinci (yaklaşık 19 milyon ölüm) olacaktır. Akciğer, karaciğer ve mide genel popülasyonda en ölümcül üç kanser iken, akciğer ve meme kanserleri sırasıyla erkeklerde ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenleridir. Prostat ve tiroid kanserleri, 5 yıllık sağkalım ~%100 ile en iyi prognoza sahipken, özofagus, karaciğer ve özellikle pankreas kanserleri en kötü prognoza sahiptir, tipik olarak 5 yılda <%20' dir (1).

2016 yılına tekabül eden son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) güncellemesi, nedene özgü Sakatlığa Uyarlanmış Yaşam Yılları (DALY) olarak tahmin edilen hastalık yükünün 1. sırada nedeni kanserlerdir. DSÖ' ye göre, hem erkeklerde

hem de kadınlarda kanserler dünya çapında en büyük yükü (yaklaşık 250 milyon DALY) oluşturmaktadır, bunu iskemik kalp hastalığı (yaklaşık 204 milyon DALY) ve inme (yaklaşık 138 milyon DALY) izlemektedir. Kansere bağlı yük, erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır. En fazla DALY sayısı açıkça 60 yaşından sonra bulunur (yaklaşık 124 milyon DALY). Lösemiler, ardından beyin ve sinir sistemi kanserleri ve lenfomalar, 14 yaş ve altı kişilerde en sık görülen malign hastalıklardır. 15-49 yaş aralığında meme kanseri en sık görülen malignitedir, bunu karaciğer ve akciğer kanserleri izlemektedir. 50-59 yaş aralığında en sık görülen malign hastalık akciğer kanseri, ardından karaciğer ve meme kanserleri gelirken, 60 yaş ve üstü kişilerde en sık görülen maligniteler şunlardır: akciğer, kolorektal, mide ve karaciğer kanserleri (2).

DSÖ Küresel Kanser Gözlemevi (GLOBOCAN) 2018 kayıt defterine göre 2018' de yaklaşık 18 milyon yeni kanser vakası teşhis edildi ve bunlar arasında en sık üçü akciğer (trakea ve bronşlu, yaklaşık 2 milyon vaka), meme (yaklaşık 2 milyon vaka) ve prostat (yaklaşık 1.3 milyon vaka) oldu. Erkeklerde akciğer (yaklaşık 1.4 milyon vaka) ve prostat (yaklaşık 1.3 milyon vaka) kanserleri hala birinci ve ikinci sıralarda yer alırken, mide (yaklaşık 0.7 milyon vaka) üçüncü sırada, ardından karaciğer (ve intrahepatik safra kanalları, yaklaşık 0.7 milyon vaka) kanseri geliyor (3).

Kadınlarda meme kanseri (yaklaşık 2 milyon vaka), ardından akciğer (yaklaşık 0.7 milyon vaka), rahim ağzı (yaklaşık 0.6 milyon vaka) ve kolon (yaklaşık 0.6 milyon vaka) kanserleri en sık görülen kanserdir. Özellikle, kolon ve rektal kanserler (kolorektal kanser) birlikte, genel olarak en sık görülen üçüncü kanser (yaklaşık 1.8 milyon vaka), ayrıca kadınlarda en sık görülen ikinci malignite (yaklaşık 0.8 milyon vaka) ve erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser (yaklaşık 1 milyon vaka) olacaktır. Yaygınlıkla ilgili olarak, Küresel Hastalık, Yaralanma ve Risk Faktörleri Yükü Çalışması yakın zamanda 2017 yılı için yaklaşık 100 milyon kanser vaka değeri bildirmiştir ve 1990 yılına göre 1.59 kat artış göstermiştir. Yeni tanı konulan kanser sıklığı yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin sıralandığında, yaklaşık %12' si akciğer, %12' si meme, %10' u kolorektum, %7' si prostat ve %6' sı mide kaynaklıdır (4).

2. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, Amerika Birleşik Devletleri' nde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. 2006' da hastalık yaklaşık 160.000 ölüme neden olmuştur. Bu rakamlar kolorektal, meme ve prostat kanserlerinin toplamından daha fazladır (5). Ülkemizde de yıllık yaklaşık 150.000 yeni kanser vakası tespit edilmekte ve

ilk sırada akciğer kanseri yer almaktadır (6). Amerika Birleşik Devletleri' nde erkekler arasında ölüm oranları düşmeye başlasa da, son zamanlarda akciğer, ölümcül kanserin en yaygın kaynağı olarak kadınlarda memeyi geride bıraktı. Yetişkinlerin dörtte biri sigara içtiğinden, akciğer kanseri uzun yıllar sorun olarak kalmaya devam edecektir. Akciğer kanseri tedavisindeki ilerlemelere rağmen, ortalama beş yıllık sağkalım oranı yalnızca yüzde 15' tir. Adenokarsinom, en yaygın kanser türü olarak skuamöz hücreli karsinomu geride bırakmıştır ve erken metastaz giderek yaygınlaşmaktadır (7).

2.1. Risk faktörleri

Sigara içmek, akciğer kanseri için baskın risk faktörüdür. Sigara içmek, kadınların yüzde 90' ında ve erkeklerin yüzde 79› unda akciğer kanseriyle doğrudan bağlantılıdır. Pasif içicilik, dumana maruz kalmak da bir risk faktörüdür. Her yıl yaklaşık 3.000 yetişkin pasif içiciliğe maruz kalmaktan ölmektedir ve maruz kalma süresi ve yoğunluğu ile gelişen akciğer patolojisi arasında bir doz-yanıt ilişkisi vardır (8). Akciğer kanseri için en yaygın mesleki risk faktörü asbest maruziyetidir; asbeste maruz kalan sigara içenler için relatif risk yaklaşık 60.12' dir. Akciğer kanserinin diğer yaygın mesleki ve çevresel nedenleri arasında radon, arsenik, krom, nikel, vinil klorür ve iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma yer alır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi önceden var olan habis olmayan akciğer hastalıkları, idiyopatik pulmoner fibroz ve tüberküloz da artan akciğer kanseri oranları ile ilişkilidir. Tütün tüketimi, radona maruz kalma, iç ve dış hava kirliliği, genetik mutasyonlar ve dengesiz beslenme gibi akciğer kanserine yakalanma olasılığını artırabilecek farklı risk faktörleri vardır ve bunların tümü akciğer kanseri insidansının artmasından sorumludur (9).

2.2. Akciğer Kanseri Türleri

Akciğer kanseri, esas olarak küçük hücreli karsinom (yaklaşık %10-15) ve küçük hücreli dışı karsinom (KHDAK, %85-90' a tekabül eden) olmak üzere ikiye ayrılan birincil bir bronkojenik karsinomdur. KHDAK iki alt tip içerir: adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom. Günümüzde akciğer kanseri, dünya çapında insan yaşamını ve sağlığını tehdit eden malign tümörlerden biri olmaya devam etmektedir. Akciğer kanseri, ailesel kümelenme ve farklı genetik mutasyonlar ile karakterizedir. Akciğer kanserinin erken tanı oranı yaklaşık %15' tir ve lokal ileri veya metastatik evrede tanı alan hastaların %75' inde; ilerlemiş akciğer kanseri olan hastaların prognozu kötü kabul edilir. Bir kontrol

noktası inhibitörü olarak yeni spesifik anti-tümör tedavisine rağmen, öngörülen 5 yıllık sağkalım oranı henüz %15' in altındadır (10).

2.3. Klinik Bulgular

Asemptomatik hastalardaki akciğer kanserlerinin yaklaşık yüzde 10' u akciğer grafilerinde saptanmasına rağmen, çoğu hasta teşhis edildiğinde semptomatiktir. Hastalar, spesifik olmayan sistemik yorgunluk, anoreksiya ve kilo kaybı semptomları veya doğrudan akciğer kanserinin neden olduğu belirtir ve semptomlarla başvurabilir. Az sayıda hasta paraneoplastik sendromlarla başvurur. Öksürük, dispne, hemoptizi gibi semptomlar intratorasik yayılımda görülür. Ekstratorasik metastazda ise kemik kırıkları, kemik ağrıları, konfüzyon, kişilik değişiklikleri, başağrısı, kaşeksi, fokal nörolojik defisitler görülebilecek semptomlardır (11).

2.4. Tanı

Uzun süreli veya yeni başlayan solunum semptomları olan kronik sigara içenlerde akciğer kanserinden şüphelenilmelidir. Tetkik genellikle bir göğüs röntgeni ile başlar ve eğer anormal ise bilgisayarlı tomografi taramasına yol açmalıdır. Daha fazla teşhis çalışması, tümörün konumuna bağlıdır - merkezi tümörlere en iyi şekilde, tümörün yanı sıra hava yollarının doğrudan görüntülenmesine izin veren ve aynı zamanda histolojik tanı için biyopsi materyalinin alınmasına izin veren bir bronkoskopi ile yaklaşılır. Periferik tümörlere tomografi veya ultrason rehberliğinde transtorasik bir yaklaşımla biyopsi yapılabilir. Torakoskopi, mediastinoskopi ve torakotomi dahil olmak üzere ileri invaziv teknikler, yukarıda belirtilen ilk tanı tekniklerinin tanı koyamadığı kişiler için ayrılmıştır. Balgam sitolojisi, tanı koymak için non-invaziv bir yöntem olsa da, negatif balgam sitolojisi akciğer kanserini ekarte etmez. Deneyimli ellerde balgam sitolojisinin akciğer kanseri tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla 0.66 ve 0.99' a yaklaşabilir (12).

2.5. Tedavi

Akciğer kanseri, farklı şekilde büyüyen ve yayılan iki geniş histolojik sınıfa ayrılır: küçük hücreli akciğer karsinomları (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK). Akciğer kanseri için tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyasyon tedavisi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi yer alır. Terapötik modalite önerileri, kanserin türü ve evresi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Son 25 yılda teşhis ve tedavide sağlanan gelişmelere

rağmen, akciğer kanseri hastalarının prognozu hala tatmin edici değildir. En lokalize kanserler dışında mevcut standart tedavilere verilen yanıtlar zayıftır. Bununla birlikte, bu zorlu malignitelerle ilgili biyolojinin daha iyi anlaşılması, daha etkili ve belki de daha spesifik ilaçların geliştirilmesine yol açabilir (13).

Çeşitli mutasyonel aktivasyonlarda, anaplastik lenfoma kinazı ve serbest oksijen radikalleri (ROS) proto-onkogen 1' de önemli bir rol oynayan epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen terapi gibi çeşitli tedaviler akciğer kanseri hastalarının hayatta kalma oranını artırır. ROS-1 yeniden düzenlenmesi gibi gelişmiş akciğer kanseri tedavileri olmasına rağmen, akciğer kanseri hastalarının prognozları kötüdür, bu muhtemelen geç tanı ve şu anda mevcut olan tedavi rejimlerinin düşük yanıt verebilirliği ile ilişkilidir (14).

3. Meme Kanseri

3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

2018' de dünya çapında yaklaşık 6.8 milyon kadın meme kanseri ile yaşıyordu. Ancak kanser kayıtlarındaki bilgiler genellikle eksiktir, kanser kayıtlarına sadece insidans veya ölüm oranı kaydedildiğinden kaç kadının metastatik yayılım gösterdiği ve artık kansersiz olduğu belgelenmemiştir. Eğitim düzeyleri, ekonomik durum, çevresel koşullar, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı faktörleri ve diğer kültürel uygulamalardaki geniş farklılıklar, dünya çapında meme kanseri insidansında farklılıklara neden olmaktadır. Küreselleşme ve büyüyen ekonomi, 2040 yılına kadar gelişmekte olan (%64 ila %95) ve gelişmiş (%32 ila %56) ülkelerde meme kanseri insidansını daha da şiddetlendirebilir (15).

Kentsel Hindistan'da bildirilen yüksek meme kanseri insidansı 40-49 yaş grubundayken, kırsal alanlarda 65-69 yaşları arasındaydı. Kuzey Hindistan popülasyonunda yapılan bir çalışma, meme kanseri saptanan hastaların %26' sının 35 yaşından küçük olduğunu belgelemiştir. Tütün tüketimi (füme ve dumansız tütün), alkol (şaraplara karşı alkollü içkiler) ve vejetaryen olmayan beslenme (yüksek miktarda kırmızı ete karşı düşük miktarda kırmızı et) gibi yeme kalıplarındaki farklılık da meme kanseri insidansındaki değişkenliği açıklar (16).

Son zamanlarda, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından hazırlanan GLOBOCAN 2020 verileri, 185 ülkede en kötü meme kanseri insidansını ve prevalansını bildirdi. Meme kanseri, toplam 2.3 milyon yeni meme kanseri vakası (%11.7) ile en sık teşhis edilen kanserlerin başında gelmektedir. Ayrıca, ABD' de tahmin edilen yeni meme kanseri vakalarının ve ölümlerin

sayısı sırasıyla 0.28 milyon ve 0.04 milyon idi. Tahminen her 4 kadından biri meme kanserine yakalanıyor ve 8 kadından biri meme kanseri hastalığına bağlı olarak hayatını kaybediyor . Amerikan Kanser Derneği' ne göre, küresel kanser yükü 2040 yılına kadar 28.4 milyon vaka olacak ve bu, 2020 kanser yüküne kıyasla ~%47 artıştır. İleri yaştaki kadınlarda meme kanseri insidansı yüksektir. 2018' de, menopoz öncesi ve menopoz sonrası grupta sırasıyla 645.000' e karşı 1.4 milyon meme kanseri vakası ve 130.000' e karşı 490.000 ölüm bildirilmiştir (15). Erken tanı ve etkili tedavi için yaklaşım yetersizliği, gelişmekte olan ülkelerde meme kanseri mortalitesinin yüksek olması için çok önemli bir faktör olmaya devam etmektedir.

3.2. Klinik Bulgular

Bir meme kitlesinin saptanması, kadınların tıbbi yardım almak için başvurdukları en yaygın meme şikayetidir. Tüm meme kitlelerinin yaklaşık yüzde 90' ı iyi huylu lezyonlardan kaynaklanır. Pürüzsüz ve lastiksi kitleler genellikle 20› li ve 30' lu yaşlardaki kadınlarda fibroadenom veya 30' lu ve 40' lı yaşlardaki kadınlarda kistlerle ilişkilidir. Göğüs ağrısı da yaygın bir başvuru sorunudur. Mastalji nadiren meme kanseri ile ilişkilidir ve genellikle menopoz öncesi kadınlarda fibrokistik değişikliklerle ilişkilidir. Östrojen replasman tedavisi alan menopoz sonrası kadınlar da fibrokistik değişikliklerin neden olduğu meme ağrısı yaşayabilir. Fibrokistik durumların ağrısı, yaygın topaklı göğüslerle ilişkilidir (17).

Ciltte veya meme ucunda kızarıklık, ödem ve retraksiyon malignitelerle ilişkilidir. Diğer bir yaygın başvuru sorunu meme başı akıntısıdır. Bir meme karsinomundan akıntı genellikle spontan, kanlı, bir kitle ile ilişkili ve bir memede tek bir kanala lokalizedir. Meme muayenesi dik (oturma) ve sırtüstü pozisyonda, kadının elleri başının arkasında olacak şekilde yapılmalıdır. Göğüsler boyut farklılıkları, derinin veya meme ucunun geri çekilmesi, belirgin venöz paternler ve iltihaplanma belirtileri açısından incelenmelidir. Meme dokusunu göğüs duvarına karşı palpe etmek için parmak uçlarının düz yüzeyi kullanılmalıdır. Koltuk altı ve supraklaviküler alanlar adenopati açısından kontrol edilmelidir. Akıntı olup olmadığını kontrol etmek için meme başı hafifçe sıkılmalıdır (18).

Meme kanseri şüphesi taşıyan bir kitle genellikle soliter, ayrık ve serttir. Bazı durumlarda deriye veya kasa sabitlenir. Şüpheli bir kitle genellikle tek taraflıdır ve hassas değildir. Bazen ayrı bir kitle olmayan bir kalınlaşma alanı kanseri temsil edebilir. Meme kanseri ilk teşhis edildiğinde nadiren iki taraflıdır.

3.3. Tanı

Mamografik tarama asemptomatik kadınlar için uygundur. Ek görüntüler içerebilen tanısal mamografi, meme kanseri belirtileri veya semptomları olan kadınlar için yapılır. Herhangi bir kanser belirtisi, tanısal mamografi için sevk edilen radyoloğa bildirilmelidir. Amerikan Kanser Derneği (ACS) ve Ulusal Kanser Enstitüsü, 40 yaş ve üstü asemptomatik kadınlar için her yıl mamografi taraması yapılmasını önermektedir. Meme kanseri olan kadınların hayatta kalma oranı, erken bir aşamada teşhis edildiğinde önemli ölçüde artmaktadır. Ne yazık ki, kanserlerin yalnızca yüzde 60' ı yerel bir aşamada teşhis edilmektedir. Düzenli tarama mamografisi ile birlikte klinik meme muayenesi bu yüzdeyi artırmak için en iyi fırsatı sunar (19).

Ultrasonografik tarama, bir mamogramda palpe edilebilen bir kitle iyi görülmediğinde katı ve kistik meme kitlelerini ayırt etmek için yararlıdır. Ultrasonografi özellikle yoğun meme dokusu olan genç kadınlarda, mamogramda ele gelen bir kitle görülmediğinde faydalıdır. Ultrasonografi, öncelikle mikrokalsifikasyonların görselleştirilmemesi ve karsinom veriminin ihmal edilebilir düzeyde olması nedeniyle rutin tarama için kullanılmamalıdır (20).

Şu anda kullanımda olan üç meme biyopsisi tekniği, farklı teşhis durumlarına uygulanabilir. İnce iğne aspirasyon (İİA) biyopsisi, sitoloji için katı bir kütleden numune almak için genellikle 20 gauge iğne kullanır. Palpe edilemeyen bir yumrudan İİA toplanmasına yardımcı olmak için ultrason veya stereotaktik kılavuzluk kullanılır. Çekirdek biyopsisi, bir kitleden doku çekirdeklerini çıkarmak için 14 gauge veya benzeri bir iğne kullanır. Bu biyopsi, ultrason veya stereotaktik kılavuzluğunda yapılabilir ve küçük bir deri kesisi ve lokal anestezi gerektirir. Eksizyonel biyopsi, iğne biyopsileri negatif olduğunda ancak kitlenin klinik olarak malignite şüphesi olduğunda yapılır. Malignite olasılığı yüksekse eksizyon ilk tercih edilen prosedür olabilir. Kitle palpe edilemiyorsa biyopsi öncesi kitlenin tel ile lokalizasyonu yapılabilir. Bu biyopsiler genellikle sadece intravenöz sedasyon ile lokal anestezi gerektirir ve ayakta tedavi prosedürü olarak yapılabilir (21).

3.4. Tedavi

Lobüler karsinom in situ tedavi gerektirmez. Yerinde duktal karsinom invaziv kansere ilerleyebilir ve daha fazla lenf nodu eksplorasyonu veya sistemik tedavi olmaksızın meme koruyucu cerrahi ve radyasyon tedavisi ile tedavi edilir. Evre I ve II meme kanserleri genellikle meme koruyucu cerrahi ve

radyasyon tedavisi ile tedavi edilir. Meme koruyucu cerrahi sonrası radyasyon tedavisi mortalite ve nüksü azaltır. Sentinel lenf nodu biyopsisi, klinik olarak negatif aksiller lenf nodları olan çoğu meme kanseri için düşünülür ve aksiller lenf nodu diseksiyonu ile ilişkili kol şişmesi ve ağrı gibi yan etkileri yoktur (22).

Adjuvan sistemik tedavinin seçimi, lenf nodu tutulumuna, hormon reseptör durumuna, ERBB2 (eski adıyla HER2 veya HER2/neu) aşırı ekspresyonuna ve hastanın yaşına ve menopoz durumuna bağlıdır. Genel olarak, nod-pozitif meme kanseri sistemik olarak kemoterapi, endokrin tedavisi (hormon reseptörü pozitif kanser için) ve trastuzumab (ERBB2' yi aşırı eksprese eden kanser için) ile tedavi edilir. Antrasiklin ve taksan içeren kemoterapötik rejimler meme kanserine karşı etkilidir. Evre III meme kanseri tipik olarak meme koruyucu cerrahiyi kolaylaştırmak için tümörü küçültmek için indüksiyon kemoterapisi gerektirir. Enflamatuar meme kanseri, evre III olarak kabul edilmesine rağmen agresiftir ve indüksiyon kemoterapisi ve ardından meme koruyucu cerrahiden ziyade mastektominin yanı sıra koltuk altı lenf nodu diseksiyonu ve göğüs duvarı radyasyonu gerektirir. Tekrarlayan veya metastatik (evre IV) meme kanseri olan kadınlarda prognoz kötüdür ve tedavi seçenekleri, yaşam süresindeki yararları ve tedavinin zararlarına karşı azalan ağrıyı dengelemelidir (23).

4. Kolorektal Kanser

4.1. Risk Faktörleri ve Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK), dünya çapındaki tüm tümör türlerinin %10' unu oluşturan, erkeklerde en sık üçüncü, kadınlarda ise ikinci en yaygın tümördür. İnsidans erkeklerde %25 daha yüksektir ve ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterir. Her yıl tahmin edilen 600.000' den fazla ölümle KRK, dünya genelinde kansere bağlı dördüncü en yaygın ölüm nedenidir. Bazı ülkelerde artan insidans, yaşam tarzındaki bir değişikliği ve bunun obezite, fiziksel hareketsizlik, alkol tüketimi, yüksek kırmızı et tüketimi ve sigara içimi gibi 'Batılılaşma' ile ilgili sonuçlarını yansıtmaktadır. Bazı veriler, bağırsak mikrobiyotasında dengesizliklere neden olan faktörlerin kolon kanseri karsinogenezinde varsayılan bir rol oynadığını öne sürmektedir (24).

4.2. Klinik Bulgular

Hastalarda ilk dönemlerde bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler vardır. Bu dönemde başvuran 45 yaş üstü hastalarda dışkıda gizli kan testi yapılmalıdır. Dışkıda gizli kan testi pozitif saptanan hastalarda kolonoskopi yapılmalıdır. Bunun yanında karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık ya da ishal gibi semptomlar

olabilir. Geç tanı konulan hastalarda kaşeksi, karaciğer ve kemik metastazlarına sekonder karın ağrısı ve kemik ağrısı semptomları olur (25).

4.3. Tanı

İdeal tarama çalışması, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile verimli, güvenli, erişilebilir, uygun ve ucuz olmalıdır. Mevcut KRK tarama yöntemleri, invaziv ve invaziv olmayan testlere ayrılmıştır. Non-invaziv testler, dışkı ve kan bazlı testleri ve radyolojik testleri içerir. Şu anda mevcut olan dışkı bazlı testler, guaiac tabanlı dışkıda gizli kan testi, dışkıda immünokimyasal test ve daha yeni dışkıda DNA testidir. Bu testler, vaskülarize polipler, adenomlar ve kanserler tarafından kan veya parçalanmış hücre kalıntılarının saptanması konseptine dayanmaktadır (26).

Radyolojik incelemeler arasında çift kontrastlı baryumlu lavman, kapsül endoskopi ve Bilgisayarlı tomografik kolonografi (BTK) yer alır. Rolleri, kolon dışı bulguların saptanma olasılığına (BTK ile) ek olarak radyografik görselleştirme ve ilerlemiş bir kolonik polip veya kanserin tanımlanması etrafında döner. Yeni ortaya çıkan kan testi, hasta tam kan numunelerinden elde edilen EDTA plazmasında mutasyona uğramış metillenmiş septin9 DNA'nın saptanması için kalitatif bir in vitro tanısal polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testidir. Metillenmiş SEPT9, KRK oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (27).

İnvaziv testler arasında, bir patoloji örneği alma avantajıyla bir kolonik polip veya ilerlemiş neoplazinin doğrudan görselleştirilmesini ve saptanmasını sağlayan esnek sigmoidoskopi (FS) ve kolonoskopi yer alır. Gerçek hayatta kolonoskopi, Amerika Birleşik Devletleri, Almanya, Polonya, Avusturya ve İtalya› nın bazı bölümleri dahil olmak üzere son yıllarda birçok ülkede birincil tarama aracı olarak tanıtıldı. Dışkıda gizli kan testi, Fransa, Finlandiya ve Birleşik Krallık' ta halen kullanılmaktadır. Hollanda ve diğer birçok Avrupa ülkesi dışkıda gizli kan testinden dışkıda immünokimyasal teste geçmiştir. Sigmoidoskopi, Birleşik Krallık' ta bir tarama seçeneği olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut tüm tarama yöntemleri hala sunulmaktadır (28).

4.4. Tedavi

Günümüzde kolorektal kanser, tüm dünyada en yaygın dördüncü tümör türüdür. Teşhis edildiğinde, tümörlerin ~%50-%60' ı metastaz yapmıştır, bu da kötü bir prognoza neden olur. Kemoterapi, kolorektal kanserli hastalar için standart tedavi olarak kabul edilir, ancak düşük seçicilik, tümör dokularında yetersiz konsantrasyonlar ve sistemik toksisite gibi kemoterapinin sınırlamaları

göz ardı edilemez. Son zamanlarda, metastatik kolorektal kanserin (mKRK) tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından bevacizumab, aflibercept, regorafenib, cetuximab ve panitumumab dahil olmak üzere altı hedefe yönelik ilaç onaylanmıştır. Bu ilaçların geliştirilmesi, mKRK tedavisi alanında önemli bir ilerleme kaydetti. Kemoterapiye biyolojik ajanların eklenmesi medyan genel sağkalımı uzatmıştır (29).

Metastatik kolorektal kanserin tedavisi, son on yılda tedaviler geliştikçe giderek daha karmaşık ve nüanslı hale geldi. Bu süre zarfında tedavi, tek ajanlı 5-fluorourasil (5FU) kemoterapisinden kombinasyon kemoterapisine ve daha yakın zamanda monoklonal antikorların dahil edilmesine doğru gelişmiştir. Bu nedenle, mKRK, medyan genel sağkalımın 2 yıldan fazla olduğu ve 5 yıllık sağkalımın %10 olduğu kronik bir hastalığa dönüşmektedir. Metastatik kolorektal kanserin tedavisi, son on yılda tedaviler geliştikçe giderek daha karmaşık ve nüanslı hale geldi (30).

5. Prostat Kanseri

5.1. Epidemiyoloji

Erkeklerde yardımcı üreme organı olan prostat mesanenin altında yer alır. Başlıca işlevi, meni için gerekli salgıları tamamlamak ve spermi canlı tutmaktır. Yetişkin insan prostatı merkezi, geçiş ve periferik bölgelere ayrılmıştır. Prostat kanseri vakalarının %95’ inden fazlası adenokarsinomlardır ve bunların çoğu asiner kökenli iken çok azı duktal kökenlidir. Prostat adenokarsinomlarının neredeyse %80’ i, toplam prostat dokusunun >%70’ ini kaplayan periferik bölgelerdeki luminal veya bazal (daha az yaygınlıkla) epitel hücrelerinden kaynaklanır. 65 yaş üstü erkeklerde prostat kanseri prevalansı yaklaşık on vakanın altısıdır (31). Afrika kökenli Karayip erkekleri arasında ve Afrikalı Amerikalı erkekler arasında diğer ırklardan erkeklere göre daha sık görülür; ancak bunun nedeni belirsizliğini koruyor. Yüksek prevalansı nedeniyle, erkeklerde akciğer kanserinden sonra en çok teşhis konulan ikinci katı organ kanseridir. Aynı zamanda dünya çapında 358.989 tanımlanmış ölüm ve yaklaşık 1.3 milyon yeni teşhis edilmiş vaka ile önemli bir sağlık sorunudur. Dünya çapında yaklaşık 10 milyon erkek şu anda hastalıkla yaşıyor ve bunların yaklaşık 700.000’ inde hastalığın metastatik bir formu vardır (32).

5.2. Risk Faktörleri

Yerleşim bölgelerinde prostat kanseri insidansındaki değişkenliğin bir nedeni, ırksal farklılıklar gibi doğuştan gelen faktörlerle ilgilidir. Afrikalı-

Amerikalılar en yüksek prostat kanseri oranına sahipken, bunu Kafkasyalılar takip ederken, Asyalılar en düşük orana sahiptir. Genel olarak, Asyalılar ve Afrikalı-Amerikalılar arasında üç kat fark vardır (33).

Bu sonuçlar muhtemelen ırklar arasındaki genetik çeşitlilik ve polimorfizmdeki farklılıklarla ilgilidir; bununla birlikte, Batı ülkelerine göç etmiş Japon erkeklerde, Japonya'da ikamet eden Japonlara göre daha yüksek prostat kanseri insidansı vardır. Bu, hem doğuştan gelen faktörlerin hem de yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerin prostat kanseri gelişimini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Diyet, obezite, sigara ve egzersiz gibi çeşitli çevresel faktörlerin prostat kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Tütün içimi birçok kanser türünde bir risk faktörüdür ve benzer şekilde prostat kanserinde sigara içmek genel mortalite, kansere özgü mortalite ve nüks riskinde önemli ölçüde artış ile ilişkilidir (34).

Egzersiz terapisi genellikle fiziksel ve zihinsel iyileştirmelerle sonuçlanır. Yaklaşık 750 Kanada' lı üzerinde yapılan bir analize göre, aktif bir yaşam tarzı prostat kanseri riskini azaltmıştır ancak, yaklaşık 29.000 olgunun yer aldığı yakın tarihli bir meta-analizde egzersiz ile prostat kanseri arasında açık bir ilişki bulunamamıştır. Obezitenin prostat kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir ve Amerika Birleşik Devletleri' nde 3673 erkeğin katıldığı prospektif bir çalışmaya göre prostat kanserinin bağımsız bir göstergesidir [vücut kitle indeksi (VKİ) > 27,8 kg/m2 için relatif risk = 1.7]. Ek olarak, birkaç epidemiyolojik çalışma, obezitenin ilerlemiş prostat kanserinde progresyon ile ilişkili olduğunu güçlü bir şekilde öne sürmektedir (35).

5.3. Klinik Bulgular

Disüri ve pollaküri ilk ve en sık görülen semptomdur. Hematüri, lomber vertebra metastazlarına bağlı bel ağrıları, kaşeksi, inguinal bölgede ağrılar görülür. İlerleyen hastalıkta postrenal böbrek yetmezliğine sekonder üre ve kreatinin yüksekliği ve buna sekonder halsizlik, üremik kaşıntı gibi şikayetler meydana gelir.

5.4. Tanı ve Tedavi

Prostat kanseri genellikle erken bir aşamada teşhis edilse de, tedavinin risk-fayda oranı belirsizliğini koruyor. Mevcut tedavi şeklinden kaynaklanan önemli morbidite nedeniyle tıbbın en tartışmalı alanlarından biridir. Uzun hastalık geçmişi ve bireysel hastaların klinik ilerlemesindeki belirsizlik

nedeniyle, klinisyenler prostat kanserinin tedavi çalışmasını uzun bir yolculuk olarak görme eğilimindedir (36).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), prostat kanserinin saptanmasında kritik bir rol oynar. Multiparametrik MRG (mpMRI), son beş yılda lokalize prostat kanserinin yönetiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Basitçe difüzyon ağırlıklı (DWI), T2 ağırlıklı (T2WI) ve dinamik kontrastlı (DCEI) birleştirilerek prostatın ideal üç boyutlu (3D) görüntüsünü elde etmek için kullanılan bir yöntem olarak tanımlanabilir. mpMRI, prostatın standart bir MRI taramasından daha ayrıntılı bir resmini sağlayan gelişmiş bir MRI taraması türüdür. mpMRI' nin en net endikasyonları, PSA seviyeleri yüksek olan, negatif biyopsi öyküsü olan ve aktif sürveyansta kullanımını destekleyen ek bulguların varlığı ve biyopsi yapılmamış hastalardır (37).

Yılda yaklaşık 60.000 insidans ile prostat kanseri, nispeten düşük ölüm oranı ve yaklaşık 70 gibi yüksek ortalama birincil tanı yaşı ile erkeklerde en yaygın malign neoplazmdır. Hastalık genellikle uzun bir süre boyunca klinik olarak gizli kalır ve genellikle birincil olarak lokal ileri veya metastaz yapmış bir aşamada kendini gösterir. Kan serumunda PSA düzeyi (prostat spesifik antijen) kullanılarak yapılan tarama nedeniyle, günümüzde teşhis ve tedavi çoğu zaman erken bir aşamada mümkündür. Prostat karsinomu, PSA düzeyi, lokal tümör yayılımı ve histolojik farklılaşma derecesine (Gleason skoru) dayalı risk grupları kullanılarak sınıflandırılır (38).

Evreleme sırasında herhangi bir metastaz saptanmazsa, hastanın yaşı, komorbiditesi ve beklenen yaşam süresi nedeniyle buna uygun olması koşuluyla, yerel bir küratif tedavi endikedir. Küratif tedavi konseptleri olarak hastanın risk grubuna bağlı olarak radikal prostatektomi, perkütan radyoterapi, brakiterapi veya aktif sürveyans mevcuttur. Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason (HIFU), elektrovaporizasyon veya kriyoterapi gibi odak terapilerinin şu anda deneysel olduğu düşünülmektedir. Birincil tanıda metastazlar zaten varsa, androjen yoksunluğu tedavisi ve kemoterapi ile palyatif, sistemik tedavi uygulanabilir. İleri ve hormon dirençli bir aşamada, osteotropik bir radyoaktif izleyici veya palyatif radyoterapi ile tedavi, kemik metastazlarını azaltabilir ve ilgili semptomları hafifletebilir (39).

6. Mide Kanseri

Mide kanserlerinin büyük çoğunluğu (yaklaşık %90' ı) midenin en yüzeysel tabakasındaki bezlerden veya mukozadan kaynaklanan adenokarsinomlardır. Bu nedenle, aksi belirtilmedikçe, mide kanseri tartışmamız esas olarak adenokarsinomlarla ilgilidir. Bununla birlikte, midenin lenfoid dokusundan

kaynaklanan mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomaları ve mukozayı çevreleyen kaslardan kaynaklanan leiomyosarkomlar dahil olmak üzere mideden kaynaklanan başka kanser türleri de vardır (40).

6.1. Epidemiyoloji

Her yıl dünya çapında yaklaşık 990.000 kişiye mide kanseri teşhisi konuyor ve bunların yaklaşık 750.000' i bu hastalıktan ölüyor, bu da mide kanserini en yaygın 4. kanser vakası ve 2. en yaygın kanser ölüm nedeni yapıyor. Mide kanseri ayrıca, sakatlığa göre ayarlanmış kayıp yaşam yılları ile ölçüldüğü üzere, en yüksek kanser yüklerinden birine neden olur (41).

Mide kanseri insidans oranları erkekler ve kadınlar arasında ve farklı ülkelerde önemli oranda değişmektedir. Oranlar erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır. Uluslar karşılaştırıldığında en yüksek insidans oranları Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika' da görülürken, en düşük oranlar Kuzey Amerika ve Afrika' nın birçok yerinde görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri' nde insidans, özellikle Beyazlarda nispeten düşüktür ve Hispanik olmayan beyaz erkeklerde ve kadınlarda 100.000' de sırasıyla 7.8 ve 3.5 olarak tahmin edilen insidans oranı mevcuttur (42).

6.2. Risk Faktörleri

Mide kanseri çok faktörlü bir hastalıktır ve etiyolojisinde hem çevresel hem de genetik faktörlerin rolü vardır. Yaş ve cinsiyet gibi bu risk faktörlerinden bazıları değiştirilemezken, sigara içme ve H. pylori enfeksiyonu gibi diğerleri potansiyel olarak değiştirilebilir.

Midenin kardia ve kardiyak olmayan bölgelerinden kaynaklanan kanserler için risk faktörleri farklı olabilir. Hem kardiya hem de kardiya olmayan mide kanseri için ortak risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, tütün kullanımı, radyasyon ve aile öyküsü yer alır. Aspirin ve statin alımı bu kanserlerin her ikisine de karşı koruma sağlayabilir. Irk her biri için bir risk faktörü iken, yön bölgeye göre değişir. Amerika Birleşik Devletleri› nde, beyazların kardia mide kanseri yakalanma olasılığı daha yüksekken, Hispaniklere nonkardiya mide kanseri teşhisi konma olasılığı daha yüksektir. Kardia mide kanseri ile ilişkili, ancak nonkardiya mide kanseri ile ilişkili olmayan faktörler, obezite ve gastroözofageal reflü hastalığını içerir. Öte yandan, nonkardiya mide kanserine özgü risk faktörleri arasında H. pylori enfeksiyonu (en azından Batı ülkelerinde), düşük sosyoekonomik durum ve belki de düşük meyve ve sebze tüketimi ve yüksek tuzlu tüketimi ve tütsülenmiş yiyecekler gibi diyet faktörleri yer alır (43).

6.3. Klinik Bulgular

Mide kanserinin erken evreleri genellikle asemptomatiktir veya dispepsi gibi spesifik olmayan semptomlarla ilişkilidir. İleri aşamalara kalıcı karın ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı eşlik edebilir. Ülsere tümörler hematemez ile ilişkili olabilir. İnatçı kusma, pilor stenozu belirtisi olabilir. Spesifik semptomların olmaması tanının gecikmesine neden olabilir. Erken teşhis programlarının bulunmadığı çoğu ülkede hastaların yaklaşık %80'ine ileri evrelerde teşhis konur (44).

6.4. Tanı

Karbohidrat antijeni 19-9 (CA 19-9), pankreas kanseri teşhisi veya tedavi izleme durumlarında en sık kullanılan serum tümör belirtecidir. Fizyolojik olarak, CA 19-9'un s erum konsantrasyonu küçüktür (37 U/mL' den az), enflamatuar durumlarda (örn. pankreatit) veya diğer gastrointestinal hastalıklarda (özofagus, mide veya biliyer kanserler) aşırı eksprese edilir. CA 19-9' un mide kanserinde tanısal bir biyobelirteç olarak kullanımı biraz tartışmalıdır ve çalışmaların sonuçları genellikle çelişkilidir. Feng ve ark. artan CA 19-9 düzeylerinin kadın cinsiyet ve lenf nodu metastazı varlığı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. CA 19-9, mide kanseri hastalarında tümör derinliği, tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olabilir (45).

Mide kanserinin erken tespiti, finansal ve nüfus desteğinin yanı sıra mevcut sağlık hizmetlerini gerektirir. Mide kanseri taraması için çeşitli ülkelerde birkaç test önerilmiştir ve kullanılmıştır. Japonya' da fotoflorografi yöntemiyle mide kanseri için toplu tarama 1960 yılında başlatıldı. Şu anda her yıl 6 milyondan fazla kişi muayene ediliyor. Fotoflorografinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %70-90 ve %80-90 'dır. Beş yıllık sağkalım oranı, taramayla saptanan vakalarda semptom tanısı konan hastalara göre %15-30 daha iyidir (46). Ek olarak, mide karsinomu için endoskopik inceleme radyografik yöntemden daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Popülasyon çalışmasında endoskopik yöntemin duyarlılığı, lokalize mide kanserine göre daha yüksekti. Üst gastrointestinal endoskopi, gastrik karsinom tanısında altın standart olarak belirlenmiştir.

6.5. Tedavi

Cerrahi, mide kanseri tedavisinde bir strateji olarak çok önemli bir rol oynar. Ameliyat için en iyi zaman, bir tümörün çoğunlukla kemoterapiye duyarlı olduğu zamandır. Endoskopik rezeksiyon ve minimal invaziv erişim olmak üzere iki yeni yöntemin geliştirilmesi, son birkaç on yılda tedavi stratejileri devrimi

üzerinde önemli bir etkiye sahip olmuştur ve gerçek onkolojik kusurları önlemek için ciddi bir değerlendirme altındadır. Standart tedaviler, endoskopik mukozal rezeksiyona veya daha da iyisi, ülseratif bulgular olmaksızın farklılaştırılmış gastrik adenokarsinom tipleri için endoskopik submukozal diseksiyona (ESD) yöneliktir (47).

Hem endoskopik mukozal rezeksiyon hem de ESD olumlu uzun vadeli sonuçlar sağlar. Minimal invaziv bir yöntem olarak mide kanserinin laparoskopik cerrahisi başlangıçta distal-taraflı erken mide kanserini tedavi etmekle sınırlıydı ve tam gastrektomi veya genişletilmiş lenfadenektomiye gerek yoktu. Hem laparoskopik hem de robot yardımlı gastrektomilerin açık cerrahi vakalarına eşdeğer pozitif klinik sonuçlar sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca, açık cerrahilerle karşılaştırıldığında, minimal invaziv tekniklerin insizyonel herniler veya barsak tıkanıklıkları gibi daha düşük postoperatif komplikasyon oranları vardır (48).

Kaynaklar

1-Montagnana M, Lippi G. Cancer diagnostics: current concepts and future perspectives. Ann Transl Med. 2017;5:268.

2-World Health Organization . Global Health Estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018.

3-International Agency for Research on Cancer Global cancer observatory - cancer fact sheets. Available from: http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers (accessed July 31, 2023).

4-GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392:1789–858.

5-American Cancer Society. Statistics for 2006. Accessed October 6, 2006, at: http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_0.asp.

6-http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-15486/dunya-ve-turkiyede-kanser.html. (Erişim tarihi: 1 Ağustos 2023)

7-Vaporciyan AA, Nesbitt JC, Lee J, Stevens C, Komaki R, Roth JA. Cancer of the lung. In: Cancer Medicine. 5th ed. Lewiston, N.Y.: Decker, 2000.

8-Kulig K, Wang Y, Iyer S, Yang P. Predictive and prognostic value of alk gene rearrangement in non-small cell lung cancer. Epidemiol. 2014;4:146.

9-F.R. Hirsch, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments Lancet (London, England), 389 (2017), 299-311.

10-Z. Chen, C.M. Fillmore, P.S. Hammerman, C.F. Kim, K.K. Wong. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. Nat. Rev. Cancer, 14 (2014), 535-546.

11-Passaro A, Brahmer J, Antonia S, Mok T, Peters S. Managing Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: Treatment and Novel Strategies. J Clin Oncol. 2022 Feb 20;40(6):598-610.

12-Rivera M, Detterbeck F, Mehta A, et al. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. Chest. 2003;123:129S–136S.

13-Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang YW, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. Biochim Biophys Acta. 2015 Dec;1856(2):189-210.

14-W. Schuette, et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. BMC Cancer, 18 (2018), 135.

15-Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209–249.

16-Gandhi AK et al. Burden of preventable cancers in India: Time to strike the cancer epidemic. J Egypt Natl Canc Inst. 2017 Mar;29(1):11-18.

17-Place AE, Huh SJ, Polyak K. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. Breast Cancer Res. 2011;13:227.

18-Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, et al. International consensus on the clinical management of inflammatory breast cancer from the morgan welch inflammatory breast cancer research program 10th anniversary conference. J Cancer. 2018;9:1437–1447.

19-American Cancer Society. Breast cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society, 1997:14.

20-Hou Y. Breast cancer pathological image classification based on deep learning. Journal of X-Ray Science and Technology . 2020;28(4):727–738.

21-Klimberg VS, Rivere A. Ultrasound image-guided core biopsy of the breast. Chin Clin Oncol. 2016 Jun;5(3):33.

22-Peart O. Breast intervention and breast cancer treatment options. Radiol Technol. 2015 May-Jun;86(5):535M-558M; quiz 559-62.

23-Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. Cancer. 2020 Oct 1;126(19):4278-4288.

24-Pleguezuelos-Manzano C. et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks(+) E. coli. Nature. 2020; 580: 269-273.

25-Olde Bekkink M, McCowan C, Falk GA, Teljeur C, Van de Laar FA, Fahey T. Diagnostic accuracy systematic review of rectal bleeding in combination with other symptoms, signs and tests in relation to colorectal cancer. Br J Cancer. 2010 Jan 5;102(1):48-58.

26-Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. Clin Biochem. 2014;47:921–939.

27-Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected] Am J Gastroenterol. 2009;104:739–750.

28-Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, Yee J, Henderson J, Hatten P, Burdick S, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. Lancet. 2005;365:305–311.

29-Geng F, Wang Z, Yin H, Yu J, Cao B. Molecular Targeted Drugs and Treatment of Colorectal Cancer: Recent Progress and Future Perspectives. Cancer Biother Radiopharm. 2017 Jun;32(5):149-160.

30-Davies JM, Goldberg RM. Treatment of metastatic colorectal cancer. Semin Oncol. 2011 Aug;38(4):552-60.

31-Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer. 2015;136:E359–E386.

32-Sandhu S., Moore C.M., Chiong E., Beltran H., Bristow R.G., Williams S.G. Prostate cancer. Lancet. 2021;398:1075–1090.

33-Lloyd T., Hounsome L., Mehay A., Mee S., Verne J., Cooper A. Lifetime risk of being diagnosed with, or dying from, prostate cancer by major ethnic group in England 2008-2010. BMC Med. 2015;13:1–10.

34-Rohrmann S., Linseisen J., Allen N., Bueno-De-Mesquita H.B., Johnsen N.F., Tjønneland A., Overvad K., Kaaks R., Teucher B., Boeing H., et al. Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Br. J. Cancer. 2013;108:708–714.

35-Fujita K., Hayashi T., Matsushita M., Uemura M., Nonomura N. Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. J. Clin. Med. 2019;8:201.

36-Prostate cancer: A tale of two sides. Nat. Rev. Urol. 2019;16:141.

37-Demirel H.C., Davis J.W. Multiparametric magnetic resonance imaging: Overview of the technique, clinical applications in prostate biopsy and future directions. Turk. J. Urol. 2018;44:93–102.

38-Agrawal V., Ma X., Hu J.C., Barbieri C.E., Nagar H. Trends in Diagnosis and Disparities in Initial Management of High-Risk Prostate Cancer in the US. JAMA Netw. Open. 2020;3:e2014674.

39-Lowrance W.T., Eastham J.A., Savage C., Maschino A.C., Laudone V.P., Dechet C.B., Stephenson R.A., Scardino P.T., Sandhu J.S. Contemporary open and robotic radical prostatectomy practice patterns among urologists in the United States. J. Urol. 2012;187:2087–2092.

40-Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. Arch Pathol Lab Med. 2004;128:765–70.

41-Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. Lancet. 2012;380:1840–50.

42-Arnold M, Moore SP, Hassler S, Ellison-Loschmann L, Forman D, Bray F. The burden of stomach cancer in indigenous populations: a systematic review and global assessment. Gut. 2014;63:64–71.

43-Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. Gut. 2014;63:236–43.

44-Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) J Natl Cancer Inst. 2006;98:345–54.

45-Sisik A., Kaya M., Bas G., Basak F., Alimoglu O. CEA and CA 19-9 are Still Valuable Markers for the Prognosis of Colorectal and Gastric Cancer Patients. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2013;14:4289–4294.

46-Tsubono Y., Hisamichi S. Screening for gastric cancer in Japan. Gastric Cancer. 2000;3:9–18.

47-Facciorusso A., Antonino M., Di Maso M., Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for earlygastric cancer: A meta-analysis. World J. Gastrointest. Endosc. 2014;6:555–563.

48-Gholami S., Cassidy M.R., Strong V.E. Minimally Invasive Surgical Approaches to Gastric Resection. Surg. Clin. North Am. 2017;97:249–264.

BÖLÜM VI

KOLON KANSERİ

Mehmet TORUN

(Op. Dr.), SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği
mehmettorun1905@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-8742-6359

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık görülen kanserleridir. Görülme sıklığı 50 yaşından sonra artar(1). Kadın erkek arasında anlamlı fark olmamakla birlikte sayıca erkeklerde daha fazla görülür. En sık rektosigmoid bileşkede görülür. Sağ kolon kanserlerinin görülme insidansı artış göstermektedir (2).

1. Kolorektal Kanser Gelişiminde Etkili Genler

APC geni, ilk FAP'ta tanımlanmış mutasyon 3' veya 5' yakınsa attuniye FAP. Merkezde ise ağır hastalık. Tümör süpresör gendir. -beta-katenin üzerinden Wnt aşırı ekspresyonu görülür. APC aktivasyonunda kanser ile sonuçlanmaz (3). **K-ras**, GTP hidrolizasyonu bozulur ve G proteini kalıcı olarak aktif formda kalır. Kontrolsüz hücre büyümesine neden olur. Proonkogendir (4). **DCC**, proteinlerde farklılaşma ve hücre adezyonu ile ilgili, prognozu kötü etkiler. Tümör süpresör gendir. **MYH** baz çıkarma tamir geni 1 kromozomda bulunur. OR geçer. Atuniye FAP +, HNPPKRK olgularda MMR – ise MYH + saptanır(5). **P53** apoptozu başlatır. Tümör süpresör gendir. Kolorektal kanserlerin % 75'inde p53 gen mutasyonu bulunur(6). **CpG** ada metilasyon yolağI(serrated metilasyon yolağI) yakın zamanda tanımlanmıştır. Serrat adenomların çoğu anormal metilasyon ile oluştuğu gözlenmiştir (7).

SMAD geni Sporadik kanserle ilişkilidir. Kolorektal kanserlerin % 80'i heterozigosite'nin kaybı yolağında gelişi. Bu yol ilk olarak APC geni ile geçiş gosteren FAP'lı hastalarda tanımlanmıştır (3). % 15-20 kolorektal kanserin gelişiminde Mikrosatellit instabilite (MSI) yolağından gelişir. Bu yolak DNA reblikasyonu sırasında bozulanların tamirinde (mismatch repair) hatalarla karekterizedir. İlk olarak HNPCC (Lynch's sendromu) fark edilmiştir (8).

1.1. Mutasyonlar (8)

1.1.1. Germline mutasyon; APC (FAP), MMR(HNPCC)
1.1.2. Somatik mutasyon; Sporadik hastalık
1.1.3. Onkogen; myc, ras, erb
1.1.4. Tümör Süpresör Genler; tP53, DCC, APC
1.1.5. Mismacht Repair Genler; bMSH2, bMLH1, bPSM1, bPSM2, bMSH6, bMSH3

2. Risk Faktörleri

Genetik faktörler, yaş**,** diyet (et, yağ, kolesterol), obezite**,** inflamatuvar barsak hastalıkları**,** sigara**,** üreterosigmoidostomi, akromegali**,** pelvik radyasyon maruziyeti olarak bilinir (9).

3. Koruyucu Faktörler

Bitkisel lifler, oleik asit (zeytinyağı, balık yağı), kalsiyum, selenyum, folik asit, vitamin A, C, E, aspirin, NSAİİ, östrojen ön plandadır (10).

4. Tarama ve Kontrol

Kolorektal kanserlerin bir çoğu poliplerden gelişmektedir. Bu premalign lezyonların tanımlanması ve çıkarılması önerilmektedir(Tablo.1). Çoğu hasta asemptomatiktir. Tarama ile erken ve küratif evredeki tümörler saptanabilir. Tarama ile kolorektal kanserlerin insidansında ve mortalitesinde azalma görülür (11).

4.1. Gaitada gizli kan(GGK)

GGK kolorektal kanser mortalitesini % 33, metastatik hastalığı % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ancak kanserlerin ve adenomların % 50 gibi büyük bir oranla atlaması nedeniyle duyarlılığı düşüktür. Test sonucu pozitif olan hastalarda % 90 oranında kanser yoktur. Bu nedenle özgüllüğüde düşük bir testtir.Ulusal rehberlerde yıllık GGK taramasını asemptomatik, 50 yaş üzeri ortalama riske sahip olanlara önerilmektedir. Pozitif GGK testi gelenlere kolonoskopi yapılmalıdır (12).

4.1.2. Avantajları

Kullanım kolaylığı vardır ve noninvazivdir. Düşük maliyetlidir. Tekrar testi ile hassasiyeti artar (12).

4.1.3. Deavantajları

Çoğu polip algılanmayabilir. Düşük özgüllüktedir. Pozitif sonuç için kolonoskopi gereklidir. Seri testlere zayıf uyumludur. Üç ardışık örnek gereklidir (12).

4.2. Fekal İmmünokimyasal Test (FIT)

FIT, GGK testine kanser için daha hassas ve spesifiktir. Asemptomatik, ortalama riskli Amerikalılar için yıllık GGK / FIT taramasını önermektedir. Pozitif bir GGK / FIT'i kolonoskopi takip etmelidir (13).

4.2.1. Avantajları

Kullanım kolaylığı vardır ve noninvazivdir. Düşük maliyetli olmasının yanında GGK testinden daha hassas ve spesifiktir. Sadece bir dışkı örneği gerekir.

4.2.2. Dezavantajları

Çoğu polip saptayamayabilir. Pozitif sonuç için kolonoskopi gereklidir.

4.3. Fekal DNA testi

Kolonun neoplastik lezyonlarından lümene dökülen hücrelere DNA testi yoluyla malignite tespiti edilir. DNA testi, mutant KRAS, metillenmiş BMP3 ve NDRG4'ün destekleyici bölgesi için dışkı örneklerini değerlendirir. FIT ile karşılaştırıldığında, dışkı DNA testi daha düşük bir özgüllüğe (% 74) sahiptir (14).

Tablo.1 Kolorektal – Kanserlerde Tarama teknikleri(11-14)

	Avantaj	**Dezavantaj**
Dışkıda gizli kan	Non invaziv, kolay ve ucuz Tekrarlayan testlerde sensivitesi iyi	Bir çok polipi saptayamaz. pozitif sonuçlarda kolonoskopi yapılmalı. Özgüllüğü düşük
Sigmoidoskopi	Rektosigmoid bölgeyi görüntüleyebilir. Sol kolon poliplerini saptamada yüksek duyarlılık gösterir. Barsak Hazırlığına gerek duyulmaz lavman yeterlidir.	İnvazif, kanama ve perforasyon riski vardır. Polip görüldüğünde kolonoskopi gerekir.
Kolonoskopi	Yüksek özgüllük ve spesifiteye sahiptir. Tüm kolonu görüntüleyebilir.	İnvaziv Barsak hazırlığı gerekli Kanama ve perforasyon riski var Sedasyon gerekebilir Pahalı
Çift kontrast baryumlu grafi	1 cm üzerindeki polipleri saptar. Tüm kolonu görüntüler.	1cm altındaki polipleri göremez. Barsak hazırlığı gerekir. Pozitif sonuçlarda kolonoskopi istenir. Sigmoid kolondaki polipleri atlayabilir.
BT kolonografi-sanal kolonoskopi	Tüm kolonu inceler. Non-invazif. Kolonoskopi kadar duyarlı	Barsak hazırlığı gerekir. Pozitif sonuçlarda kolonoskopi istenir. Küçük polipleri atlar.

5. Yayılım Yolları

Bölgesel lenf nodu tutulumu en sık yayılım şeklidir. T evresi lenf nodu tutulumunun tek ve en önemli faktörüdür. Tümör çapının büyük olması, kötü diferansiasyon, lenfovasküler invazyon ve invazyon derinliği nodal metastaz yapma olasılığını artırır. 4 ya da daha fazla lenf nodu tutulumu kötü prognoz göstergesidir. Kolorektal kanserler en sık uzak organ metastaz yeri karaciğerdir. Bu metastaz portal venöz sistemle hematojen yayılım ile olur. Akciğerler ikinci en sık uzak organ metastazı görülen organdır. Kemik metastazlarıda saptanabilinir. Karsinomatozis peritoneal ekim ile oluşur ve kötü prognozludur. Tümör büyük ve serozayı aşmış olabilir. Lokal yayılım ile çevre organlara invazyon yaparlar.

En blok alarak invaze dokularda veya organlarda çıkarılmalıdır. Yerçekimine bağlı; rektovezikal (Blummer rafı), ovaryen (Krukenberg tümörü) veya peritoneal karsinomatozis şeklinde olur (1).

6. Klinik

Kolorektal kanserlerin semptomları non-spesifiktirler. İlk klasik semptomları bağırsak alışkanlığında değişiklikler ve kanamadır. Kolon kanserleri asemptomatikte olabilir. Anemi, halsizlik, kilo kaybı gibi spesifik olmayan belirtilerde görülür. Karın ağrısı, şişkinlik ve obstrüksiyon belirtileri büyük tümörlerde ve ileri evre hastalık olduğu düşündürmelidir. Sol kolon ve sigmoid kolon tümörleri obstrüksiyonla gider ve erken bulgu verir. Sağ kolon tümörleri kanamaya yol açar ve geç bulgu verir. Obstrüksiyona bağlı perforasyon en sık kolonun en geniş yeri olan çekumda gelişir. Perforasyon sonucu peritonit gelişebilir. Rektum tümörlerinin en sık bulgusu hematokezyadır. Rektum tümörlerinde obstrüksiyon daha az görülür genelde tenezm sık görülen bir semptomdur (15).

7. Tanı

Kesin tanı kolonoskopik biyopsi ile doku tanısı elde edilerek konulur. Baryumlu grafide dolum defekti ve elma yeniği manzarası tipiktir. Kolonoskopi ile % 5 oranla senkron tümör saptanır ve % 20 oranlada senkron polip saptanır. Senkron; aynı anda 2 kanser (senkronize) görülmesidir. Nüks ise aynı yerde 1 yıl sonra gelişen kanser görülmesidir. Metakron; farklı yerde 1 yıl sonra gelişen kanser görülmesidir. Akciğer grafisi ve Toraks BT akciğer metastazlarını saptamada kullanılır. Abdominal BT tümör invazyon derecesini ve batın içi organ metastazları saptamak için klinik evrelemede rutin olarak kullanılır(16). Batın USG kolorektal kanserlerin perop evrelemede ve tanıda yeri yoktur. Endorektal USG ve MRI rektum kanserlerinde T ve N evresini saptamada kullanılır. Preoperatif evrelemede rektum kanserlerinde perirektal dokuya invazyonu en iyi ve gösteren ve en güvenilir tetkik Endorektal USG'dir (15).

CEA (karsinoembriyonik antijen) ise postoperatif izlemde yararlı bir tümör markerıdır. Yüksek CEA genelde nüks ve uzak metastaz lehine yorumlanır. Postopertif takip için kullanılır. İlk 2 yıl için her 3 ayda bir yapılır. Sonra 6 ayda bir yapılır. Akciğer, mide, meme, pankreas tümörlerinde de artar. Sigara içenlerde, sirozlularda, pankreatitlilerde, böbrek yetmezliği veya ÜK hastalarda da yükseklik. Non spesifiktir. Takipte yükselmesi nüks veya metastaz lehinedir (17).

8. Kolon karsinomlarında kötü prognoz göstergeleri(18):

- Serozal yüzeyin tutulumu
- Lenfatik metastaz ve vasküler invazyonun varlığı (en önemli kriter)
- Tümörün müsinöz karakter kazanması
- Tümörün nöroendokrin farklılaşma göstermesi
- Tümörün taşlı yüzük histolojisine sahip olması
- Tümörde DNA anoploidisinin varlığı

9. Cerrahi Tedavi

Kolon kanserlerinde tedavi hedefi primer tümörü lenfovasküler yapılar ile birlikte çıkarmaktır. Kolon kanserlerinde lenf damarları ana arterlerle birlikte seyir gösterdikleri için çıkarılacak bağırsak uzunluğu kanserli segmenti besleyen damarlara bağlıdır. Minimum kanser dokusundan 5 cm proksimal ve distalden bağırsak segmenti çıkarılmalıdır. Yeterli evreleme için minimum 12 adet lenf nodu çıkarılmalıdır. Tümörün yerleşim yerine göre sağ hemikolektomi, transvers kolektomi, sol hemikolektomi yapılabilir. Sigmoid kolon yerleşimli tümörlerde sigmoid rezeksiyonu, rektosigmoid yerleşimli tümörlerde ise anterior rezeksiyon uygulanmalıdır (19). Rezeksiyon yapılamayan vakalarda by-bass veya diversiyon kolostomi gibi girişimler palyasyon amaçlı yapılabilir(20). Bakteri içeriği ve enfeksiyoz komplikasyonları azaltmak amacıyla preoperatif evrede kolon temizliği yapılmalıdır (15).

Kolorektal kanserlerde KC metastazı rezeksiyon için kontroendike olan bir durum değildir. KC'de 4'den az metastazı olan hastalarda rezeksiyona uygun ise hepatektomiler veya segmentektomi uygulanabilir. Evre 1 ve 2 kolon kanserli hastalarda çoğunlukla rezeksiyon yeterlidir. Ancak bazı evre 2 vakalarda yüksek riskli gruba girer histolojik bulgulara bağlı olarak bunlara adjuvan kemaoterapi önerilmektedir. Evre 3 vakalarda rutin adjuvan kemoterapi verilir. 5-FU en sık kullanılan ajandır (19).

10. Ailesel Kolorektal Kanser

Herhangi bir genetik defekt saptanmamış, veya bilinen sendromlara uymayan kolorektal kanserlerdir. Böyle bir başlık altında toplanmasının nedeni aile hikayesi pozitif olan kişilerde kolorektal kanser görülme olasılığının anlamlı yüksek olmasıdır(Tablo.2). Aile hikayesi olmayan kişilerde kolorektal kanser görülme riski %6 iken, birinci derece akrabalarında 1 kolorektal kanser olanlarda bu oran %12, 2 kişide olanlarda ise %35 tir. Bu sebeple aile hikayesi olan kişişlerde 40 yaşında başlayarak 5 yılda bir tarama amaçlı kolonoskopi yapılmalıdır (21).

10.1. LYNCH SENDROMU (Herediter Nonpolipoz Kolorektal Kanser-HNPCC)

Tüm kolorektal kanserlerin %1–3 ünü oluşturur. DNA onarım genlerindeki (hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS1, hPMS2) mutasyon nedeniyle gelişir. Otozomal dominant geçiş gösterir. FAP'tan daha sık görülür. Standart kolorektal kansere göre daha genç yaşta görülmesi (40–45) tipiktir. Tümör standart kolon kanserine göre çok daha yüksek oranda proksimal (sağ) kolon yerleşimli ve daha iyi prognozludur. Lynch sendromunda kolon dışı malignitelerin de gelişmesi beklenir. (Lynch sendromu II) Bunların içinde en sık görüleni endometrium kanseridir. Bunun dışında over, pankreas, mide, ince barsak, safra yolları ve üriner sistem kanserleri de görülebilir. Lynch I;sadece proksimal kolon kanseri olarak karşımıza çıkar. Lynch II; proksimal kolon kanseri, endometrium, pankreas, üriner sistem, biliyer sistem ve ince bağırsakta kanser görülür. Tarama kolonoskopisi yıllık olarak 20-25 yaşlarında veya en genç karsinom tanısı alan yakınından 10 yaş daha genç yaşta başlanmalıdır. Lynch sendromu olan hastalarda senkro veya metokron kolorektal gelişme riski %40'tır. Mismatch Repair genindeki mutasyonun genetik tetkiklerle gösterilmesi önemlidir. Hasta kadın ve çocuk doğurma isteği yoksa proflaktik total abdominal histeroktomi ve bilateral salpingooferektomi önerilir (22).

10.1.1. Tanı Kriterleri:

10.1.1.1. Amsterdam kriterleri:

Bir tanesi birinci derece akraba olan en az **3** akrabada kolorektal kanser olması, En az **iki** ardışık kuşakta ortaya çıkması ,Etkilenen akrabalardan en az **birisinde** 50 yaşından önce kolorektal Ca gelişmesi

10.1.1.2. Amsterdam 2 kriterleri:

Amsterdam kriterlerine ek olarak; FAP dışlanmalı ve Tümör histolojik olarak doğrulanmalıdır.

10.1.1.3. Modifiye Amsterdam kriterleri:

Ek olarak kolorektal kanser değil HNPCC ilişkili kanserler olmalıdır.

10.1.1.4. Modifiye Bethesda Kriterleri

1. Amsterdam kriterlerine uygunluk

2. Senkron ve metakron kolorektal kanserli veya ekstra kolonik kanserli 2 HNPKK'lı hastanın bulunması

3.1. dereceden KRK'li akrabanın bulunması.

4.45 yaş altında KRK veya endometriyal kanserli hastalar.
5.45 yaşın altında sağ kolonda kanser ve undiferansiye patoloji bulunması
6.50 yaşın altında taşlı yüzük hücreli kanser gelişen hastalar.
7.40 yaşın altında Kolorektal adenom tespit edilen hastalar.

10.2. Muir Torre Sendromu

Herediter non polipozis kolorektal kanserin varyantıdır. Ek olarak hazal hücreli epitelyoma, sebase epitelyoma, keratoakontom ve sebase adenom görülür (23).

Tablo-2. Kolorektal Kanser İçin **Tarama Rehberleri(19)**

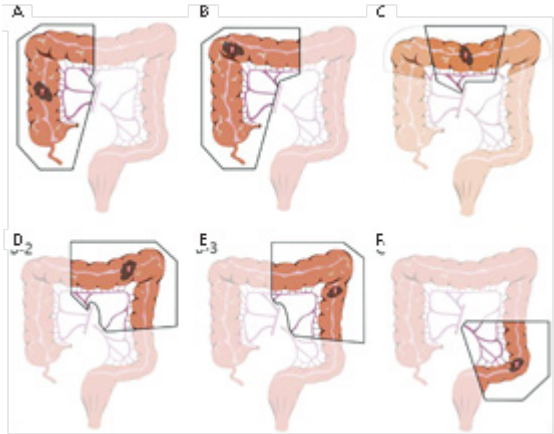
Popülasyon	**BaşlangIç yaşI**	Önerilen **tarama testleri**
Ortalama risk	50 yaş	Yıllık GGT veya 5 yılda bir felexible sigmoidoscopy veya yılda bir GGT ve 5 yılda bir sigmoidoscopy veya 5 yılda bir baryumlu grafi veya 10 yılda bir kolonoskopi
Adenomatöz polipler	50 yaş	İlk saptamada koloskopi; daha sonra 3 yılda bir, başka polip yoksa 5 yılda bir koloskopi polip varsa 3 yılda bir koloskopi 5'ten fazla adenom varsa her yıl koloskopi
Kolorektal kanser	Tanı esnasında	Tedaviden önce kolonoskopi; ameliyattan 1 yıl sonra kolonoskopi. 3 yıl sonra tekrar kolonoskopi; yeni lezyon yoksa 5 yılda bir.
Ülseratif kolit Crohn's koliti	Tanıda ve panko-litlerde 8 yıl sonra, sol kolitlerde 15 yıl sonra	1-2 yılda bir multiple biyopsi ile birlikte kolonoskopi
FAP	10-12 yaş	Yıllık flexible sigmoidoscopy Polipler görüldükten sonra 1-3 yılda bir üst endoskopi
Atteneü FAP	20 yaş	Yılda bir flexible sigmoidoscopy Polipler görüldükten sonraki her 1-3 yılda bir üst endoskopi
HNPCC	20-25 yaş	1-2 yılda bir kolonoskopi 1-2 yılda bir endometrial aspirasyon biyopsisi
Ailesel kolorektal kanser 1. derece akraba	40 yaş veya etkilenen en küçük akrabanın yaşından 10 yıl daha erken	5 yılda bir kolonoskopi Birçok aile üyesi (özellikle de 50 yaş öncesi) hastalığa yakalanmışsa kolonoskopi sıklığı artar

Tablo-3. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser'de tarama		
Malignite riski		Önerilen **tarama** şekli
Kolorektal kanser	%80	20 yaşından sonra iki yılda bir, 35 yaşından sonra yıllık veya ailedeki en genç vakadan 10 yaş daha genç yaşta yıllık
Endometrial kanser	%40-60	Pelvik muayene, transvajinal USG, 20-35 yaşından başlayarak her 1-2 yılda bir endometriyal aspirasyon
Üst üriner sistem karsinomu	%4-10	30-35 yaşından başlayarak her 1-2 yılda bir usg ve idrar analizi
Safra kesesi ve safra yolları karsinomu	%2-18	Önerilmez
Santral sinir sistemi kanseri	< %5	Önerilmez
İnce barsak kanseri	< %5	Önerilmez

TNM Evrelemesi
Tis: Karsinoma instu **T1:** Submukozaya dek tutulum **T2:** Muskularis propria tutulumu **T3:** Muskurais propriayı aşmış , subserozada **T4a:** Tümör visseral peritonu (serozayı) aşmış **T4b:** Çevre organlara invaze
N0: Lenf nodu metastazı yok **N1:** 1-3 lenf nodu metastazı var **N1a :** 1 lenf nodu **N1b:** 2-3 lenf nodu **N1c:** Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza , mezenter veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda tümör depositleri olması **N2:** 4 ve daha fazla lenf nodu tutulumu **N2a:** 4-6 lenf nodu **N2b:** 7 ve daha fazla lenf nodu
M1a: Peritoneal metastaz olmadan tek bir organ/bölge metastazı **M1b:** Peritoneal metastaz olmadan birden fazla organ/bölge metastazı **M1c:** Tek başına peritoneal metastazı olması veya peritoneal metastaza eşlik eden organ/bölge tutulumu

Aster Coller SInIflamasI	
EVRE A	Mukozaya lokalize tümör
EVRE B1	Muskularis propriaya kadar inazyon, lenf nodu metastazı yok
EVRE B2	Muskularis propria invazyonu, lenf nodu metastazı yok
EVRE B3	Etraf dokulara invazyon, lenf nodu metastazı yok
EVRE C1	B1+ lenf nodu tutulumu var
EVRE C2	B2+ lenf nodu tutulumu var
EVRE C3	B3 + lenf nodu tutulumu var
EVRE D	Uzak organ metastazı

Resim-1 Kolektomi Çeşitleri



A: Çekum ve sağ kolon tümörü için sağ hemikolektomi,

B: Hepatik fleksura veya sağ transvers kolon tümörleri için genişletilmiş sağ hemikolektomi,

C: Orta transvers kolon kanserleri için genişletilmiş sağ hemikolektomi, transvers kolektomi,

D: Sol kolon kanserleri için sol hemikolektomi,

E: Splenik fleksura veya sol transvers kolon tümörleri için genişletilmiş sol hemikolektomi

F: Sigmoid tümörlerinde sigmoid rezeksiyon yapılır.

Kaynakça

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57(1):43-66. doi:10.3322/canjclin.57.1.43

2. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. BMC Cancer. 2002;2:37. doi:10.1186/1471-2407-2-37

3. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. Hum Mol Genet. 2001;10(7):721-733. doi:10.1093/hmg/10.7.721

4. Formica V, Sera F, Cremolini C, et al. KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst. 2022;114(4):517-527. doi:10.1093/jnci/djab190

5. Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. Gastroenterology Res. 2020;13(1):1-10. doi:10.14740/gr1239

6. Nakayama M, Oshima M. Mutant p53 in colon cancer. J Mol Cell Biol. 2019;11(4):267-276. doi:10.1093/jmcb/mjy075

7. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2059-2072. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.065

8. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2044-2058. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.054

9. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. Gastroenterol Clin North Am. 2002;31(4):925-943. doi:10.1016/s0889-8553(02)00057-2

10. Bikle DD. Vitamin D and cancer: the promise not yet fulfilled. Endocrine. 2014;46(1):29-38. doi:10.1007/s12020-013-0146-1.

11. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. World J Gastroenterol. 2017;23(28):5086-5096. doi:10.3748/wjg.v23.i28.5086

12. Holtedahl K, Borgquist L, Donker GA, et al. Symptoms and signs of colorectal cancer, with differences between proximal and distal colon cancer: a prospective cohort study of diagnostic accuracy in primary care. BMC Fam Pract. 2021;22(1):148. Published 2021 Jul 8. doi:10.1186/s12875-021-01452-6

13. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160(3):171. doi:10.7326/M13-1484

14. Jin P, You P, Fang J, et al. Comparison of Performance of Two Stool DNA Tests and a Fecal Immunochemical Test in Detecting Colorectal Neoplasm: A Multicenter Diagnostic Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022;31(3):654-661. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-0991

15. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(3):329-359. Published 2021 Mar 2. doi:10.6004/jnccn.2021.0012

16. Obaro AE, Burling DN, Plumb AA. Colon cancer screening with CT colonography: logistics, cost-effectiveness, efficiency and progress. Br J Radiol. 2018;91(1090):20180307. doi:10.1259/bjr.20180307

17. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. JAMA Oncol. 2018;4(3):309-315. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4420

18. Auclin E, Zaanan A, Vernerey D, et al. Subgroups and prognostication in stage III colon cancer: future perspectives for adjuvant therapy. Ann Oncol. 2017;28(5):958-968. doi:10.1093/annonc/mdx030

19. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2022;65(2):148-177. doi:10.1097/DCR.0000000000002323.

20. Alberto P. Adjuvant and palliative treatments of colon cancer. Eur J Cancer. 1992;28A(4-5):924-926. doi:10.1016/0959-8049(92)90152-r

21. Hampel H, Kalady MF, Pearlman R, Stanich PP. Hereditary Colorectal Cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2022;36(3):429-447. doi:10.1016/j.hoc.2022.02.002.

22. Drogan C, Kupfer SS. Colorectal Cancer Screening Recommendations and Outcomes in Lynch Syndrome. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2022;32(1):59-74. doi:10.1016/j.giec.2021.08.001

23. Gay JT, Troxell T, Gross GP. Muir-Torre Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 12, 2023.

BÖLÜM VII

PANKREAS KANSERİ

Akif DOĞANTEKİN[1] & Nimet YILMAZ[2]

[1](Uzm.Dr.), Özel Gaziantep Emek Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Gaziantep, Türkiye, akifdogantekin@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6078-540X

[2](Doç. Dr.), SANKO Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye, drnimet23@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-3092-6037

1. Giriş

Pankreas kanseri (PK) vakalarının sayısı, ölümlerininkine çok benzer ve bu nedenle bu malignite, agresif ve ölümcül olarak kabul edilir. Teşhis veya tedavilerde bazı iyileştirmeler ve ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, pankreas kanserinden öngörülen 5-6 yıllık sağkalım önemli ölçüde değişmemiştir ve yakın gelecekte insidansların artması beklenmektedir. PK' nin kötü prognozlu olmasının bazı nedenleri vardır. Örneğin, malignite genellikle klinik semptomların ortaya çıktığı geç evrelerinde teşhis edilir. Hastalık, başlangıcından itibaren sıklıkla mikro-metastaz geçirir, bu da erken evrelerde fark edilen vakalarda bile kötü prognoza neden olur. Ayrıca, pankreas kanseri doku alanlarında düşük vasküler yoğunlukları ve fibrotik bariyer oluşumu, kemo-ilaçların penetrasyonunu bozar ve ilaç direncinin oluşmasına yardımcı olur. Açıkçası, pankreas kanserinin moleküler temellerinin daha iyi anlaşılması, yeni teşhis yöntemleri ve etkili terapötikler geliştirmek için önemlidir (1).

Çevresel faktörler ve yüksek yağlı diyet, sigara ve alkolün pankreas kanseri riskini ve başlangıcını artırmada önemli rol oynadığı görülmektedir. Pankreas kanseri vakalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıkar ve hastalığa genellikle somatik hücrelerde genetik anormallikler eşlik eder. Araştırmalar, mide-bağırsak/kolon veya meme için ailesel kanser sendromlarının aksine, pankreas kanserinin çok düşük penetrasyona sahip olduğunu ve vakaların %10' undan daha azının ailesel bir ortamla bağlantılı olduğunu göstermiştir.

Pankreas kanserinde tespit edilen birçok genetik lezyon arasında, aktif mutant K-ras, pankreas tümörijenezinin erken evrelerinde ortaya çıkar ve ardından p53, p16INK4a ve diğerleri (SMAD4/DPC4, MLH1, LKB1, PRSS1 ve BRCA2 gibi) dahil olmak üzere çeşitli tümör baskılayıcıların inaktivasyonu gelir (2).

Muazzam temel araştırma çabaları, pankreas kanserinde immünosupresyonu keşfetmeye, tümör mikro ortamının bariyerini bozmak için hedefler aramaya ve hastalığın kişiselleştirilmiş hayvan modellerini geliştirmeye odaklanıyor. Daha kesin hedefli tedaviler geliştirmek için pankreatik kanser imza genlerinin mutasyonları tanımlanarak terapötiklerde ilerleme kaydedilmiştir (3). Daha yakın zamanlarda, bazıları klinik deneylere dahil edilen immünoterapiler, pankreas kanseri için yeni stratejilerden biridir (4).

2. Epidemiyoloji

Pankreas kanseri, tüm kanserlerin en ölümcül şeklidir. PK için beş yıllık bağıl sağkalım oranı Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) yalnızca %11' dir ve bu, tüm kanserler arasında en düşük orandır. 2020' de dünya çapında 495.773 yeni vaka ve 466.003 ölüm meydana geldi; bu, tüm yeni kanser teşhislerinin %2.6' sını ve tüm kansere ölümlerin %4.7' sini oluşturmaktadır (5). Çin› de, tümörler arasında PK insidansı ve mortalitesi sırasıyla %2.47 ve %3.64' tür (6). PK' nin bu kadar kötü prognozunun ana nedeni geç teşhistir ve hastaların sadece yaklaşık %20' sine erken bir aşamada teşhis konur. Hastaların çoğunda sarılık, yorgunluk, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ve hazımsızlık gibi kanser dışı hastalıklardan ayırt etmeyi zorlaştıran spesifik olmayan ilk belirtiler vardır (7).

Çoğu kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi etkisizdir, çünkü çoğu hasta tespit zamanında lokal invazyon ve uzak metastazlarla zaten progresif aşamadadır. Çok merkezli bir çalışma, tarama ile saptanan PK› li hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının yaklaşık %73 olduğunu ve medyan sağkalım süresinin 9.8 yıl olduğunu, tarama yapılmayan PK 'li hastalarda ise bu sürenin 1.5 yıl olduğunu göstermiştir. Erken evre PK' yi doğru bir şekilde teşhis etmek sağkalım oranlarının artmasını sağlayacaktır (8, 9).

3. Risk Faktörleri

Sigara içmek pankreas kanseri için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Sigara içmenin pankreas kanseri riski üzerindeki etkisine ilişkin bir meta-analiz, hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında halen sigara içenler için 1.74 olasılık oranı bulmuştur. Risk, günde en fazla sayıda sigara içenler arasında en yüksektir; günde 35' ten fazla sigara içenlerde, hiç sigara içmeyenlere kıyasla pankreas

kanseri olasılığı 3.0' dır. Sigarayı bırakmak, bu riskin azalmasıyla sonuçlanır, öyle ki, hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, daha önce sigara içenlerde pankreas kanseri olasılığı 1.2' dir. İlginç bir şekilde, sigarayı bırakmış olanlarda pankreas kanseri riski sigarayı bırakalı geçen yıllar arttıkça azalır, öyle ki sigarayı bıraktıktan 10-20 yıl sonra eski sigara içenlerde pankreas kanseri riski hiç sigara içmeyenlerdekine dönmüş olur (10).

Bu meta-analizdeki çalışmaların çoğu Avrupa'da olmasına rağmen, Japon kohort çalışmalarının toplu bir analizi benzer bulguları göstermiştir. Büyük ölçekli araştırmalar pasif içicilik veya ebeveyn içiciliği ile sigara içmeyen bireylerde pankreas kanseri riski arasında bir ilişki gösterememiştir. Bazı çalışmalar, sigara dışı tütün ürünleri, özellikle puro tüketen sigara içmeyen kişilerde pankreas kanseri riskinin arttığını bulmuştur, ancak diğer çalışmalar bu grupta bir ilişki saptayamamıştır (11).

Diabetes mellitus, hem pankreas kanseri için bir risk faktörü hem de kanserin bir sonucudur; yeni teşhis edilmiş pankreas kanseri olan birçok hasta, diyabetin başladığını veya diyabetlilerde hastalığın kötüleştiğini bildirmektedir. Uzun süredir devam eden diyabet (>3 yıl), pankreas kanseri riskinde 1.5-2.4 kat artış ile ilişkilendirilmiştir. Bazı araştırmalar, 15-20 yıldan uzun süredir diyabet teşhisi konan kişilerde riskte bir artış olmayabileceğini öne sürerken, diğer çalışmalar ise 20 yıl veya daha uzun süredir diyabeti olan kişilerde pankreas kanseri riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (12).

Pankreas kanseri olan birçok hasta, teşhisten önceki aylarda diyabet geliştiğini bildirmektedir ve pankreas kanserinin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra yeni başlayan diyabeti olan bu hastalar, genellikle diyabetlerinin düzeldiğini görmektedir. Yeni diyabet başlangıcı, altta yatan bir pankreas kanserinin göstergesi olabilir. Mayo Clinic populasyonunda 2.122 kişiyle yapılan çalışma, yeni diyabet teşhisi konan hastaların yaklaşık %1' inde diyabet teşhisi konulduktan sonraki 3 yıl içinde pankreas kanseri geliştirdiğini göstermiştir (13). Bununla birlikte, ABD Gazi İşleri Bakanlığı sistemiyle yürütülen daha büyük araştırmalar, diyabet teşhisi konulduktan sonraki 3 yıl içinde pankreas kanseri gelişme riskinin <%0.3 daha düşük olduğunu göstermiştir ve diyabeti olmayan hastalarda pankreas kanseri riski ~%0.11' dir (14).

Dünya çapında diyabet prevalansı, son birkaç on yılda erkeklerde 1980' de %4.3' ten 2014' te %9.0' a ve kadınlarda %5.0' dan %7.9' a önemli ölçüde artmıştır. Dünyadaki diyabetli yetişkin sayısı 1980' de 108 milyondan 2014' te 422 milyona yükselmiştir. Artan diyabet prevalansı, muhtemelen sigara içme prevalansının azalmasına rağmen birçok ülkede yaşa göre ayarlanmış pankreas

kanseri insidans oranlarının artmasının bir nedenidir. Diyabet teşhisine ek olarak, diyabet riskinin biyobelirteçlerinin de hem Avrupa hem de Çin popülasyonlarında açlık glikozu, insülin ve insülin direnci seviyeleri dahil olmak üzere pankreas kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Avrupa Kanser ve Beslenme Prospektif Araştırması (EPIC) kohortunda 466 eşleştirilmiş çiftin iç içe vaka kontrol çalışması, pankreas kanseri olan hastaların, diyabeti teşhis etmek için kullanılan aşırı kan şekerinin bir belirteci olan glikozillenmiş hemoglobin (HbA1C) düzeylerinin pankreas kanser teşhisi öncesinde kontrol olgularına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (16).

Artan kilo veya vücut kitle indeksinin (VKİ) pankreas kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. 2001 yılında ABD' de Health Professional izlem çalışması ve Nurse' s Health çalışması kapsamında 46.648 erkek ve 117.041 kadından alınan verilerle Michaud ve ark. yaş, sigara ve diyabetin etkilerini kontrol ettikten sonra VKİ >30 kg/m² olan bireylerde VKİ <23 kg/m² olan bireylerle karşılaştırıldığında 1.72 kat göreceli pankreas kanseri riski bildirmiştir (17).

Bazı araştırmalar, aşırı alkol tüketen kişilerde pankreas kanseri riskinin arttığını bulsa da, diğer çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Pankreas Kanseri Vaka Kontrol Konsorsiyumu' ndan 5.585 vaka ve 11.827 kontrolün verilerinin birleştirilmiş bir analizi, ağır alkollü içiciler (dokuz veya daha fazla içki) arasında pankreas kanseri riskinde günde bir içkiden daha az içen tüketicilerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış buldu (18).

Diyabet gibi pankreatit de pankreas kanseri için bir risk faktörüdür çünkü pankreatitten kaynaklanan iltihaplanma ve hasar pankreas kanseri gelişimine yol açabilir; ancak pankreatit, altta yatan bir pankreas kanserinin sonucu olarak da gelişebilir. Pankreas Kanseri Vaka Kontrol Konsorsiyumu içinde birleştirilmiş bir analiz, pankreas kanseri olan hastaların %6' sının, kontrol bireylerinin %1' ine kıyasla pankreatit öyküsü bildirdiğini göstermiştir. Bu ilişkiyi pankreatit süresine göre incelerken, yeni bir pankreatit tanısı (<1 yıl) pankreas kanseri için risk oranı 21.35 ile ilişkilendirilirken, daha önce 2 yıldan fazla pankreatit tanısı almış kişilerde pankreas kanseri için olasılık oranı 2.71 olarak belirlenmiştir (19).

Bağışıklık sisteminin pankreas kanseri gelişimindeki rolü giderek artan bir ilgi görmektedir. Kişisel alerji öyküsü olan bireylerin, aktif bir bağışıklık sistemine sahip olduğu ve antitümör bağışıklığının artmış olabileceği hipoteziyle

pankreas kanserine karşı korunduğu gösterilmiştir. Çalışmalar, alerjisi olan bireylerin, alerjisi olmayanlara kıyasla kanser riskinin azaldığını ve sağkalımın daha iyi olduğunu göstermiştir. 14 çalışmanın 2005 yılındaki bir meta-analizi, alerji öyküsü olan kişilerde olmayanlara kıyasla pankreas kanseri için 0.83› lük göreceli bir risk göstermiştir (20).

4. Klinik Tablo

Pankreas kanseri olan çoğu hasta, hastalığın ileri evresine kadar semptom geliştirmez. Hastalarda semptomlar geliştiğinde, bunlar genellikle belirsizdir ve spesifik değildir, bu da tanıda birkaç ay uzayabilen bir gecikmeye yol açar. Bildirilen en yaygın semptomlar yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık ve karın veya sırt ağrısıdır. Pankreatik baş ve boyunda ortaya çıkan tümörler, safra tıkanıklığından kaynaklanan kaşıntı ve sarılık ile ilişkili olabilirken, bezin gövdesi ve kuyruğundaki tümörler daha yaygın olarak ağrı ile ortaya çıkar. Daha önce listelenen semptomlardan herhangi birinin ortamında yeni başlayan diyabet gelişimi, hastanın doktorunu ayırıcı tanıda pankreas kanserini düşünmeye sevk etmelidir. Hastanın ailesel bir pankreas kanseri akrabasının bir üyesi olup olmadığını veya özellikle meme, kolon veya cilt (melanom) kanserleri olan yakın aile üyeleri varsa, patojenik bir germ hattı mutasyonu taşıyıp taşıyamayacağını değerlendirmek için kapsamlı bir aile öyküsü alınmalıdır. Daha az görülen semptomlar arasında ana pankreatik kanalın malign obstrüksiyonuna bağlı steatore, akut pankreatit, gastrik çıkış obstrüksiyonu ve venöz tromboembolizm yer alır (21).

5. Tanı

Pankreas kanserini erken bir aşamada tanımlayabilen birkaç görüntüleme yöntemi vardır. Klinik semptomlar, serum pankreatik enzimler, tümör belirteçleri ve transabdominal ultrasonografi (US) ile PK şüphesi olan hastalarda, Japon kılavuzlarına göre kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ilk yapılması gereken yöntemlerdir. Bu tetkikler lüzum halinde endoskopik ultrsonografi (EUS) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile desteklenirler (22).

Bir çalışma, 200 PK evre 0/1 vakasında US, BT, MRG ve EUS' nin tanısal doğruluğunu değerlendirdi. Hastaların sadece %20' si semptomatikti. Tanısal doğruluk sırasıyla %67.5, %98.0, %86.5 ve %86.5 idi. Bazı yazarlara göre, BT ve US, pankreas kanserinin erken saptanmasında sınırlamaları olan prosedürlerdir, çünkü bu yöntemlerle yalnızca pankreas kanalı dilatasyonu,

lokalize pankreatik atrofi veya pankreas parankimindeki lokal yağ değişiklikleri gibi indirekt belirtiler saptanabilmektedir (23).

İki sistematik inceleme EUS' nin pankreas kanseri tanısındaki performansını değerlendirdi. İlk incelemede EUS' nin BT' den daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (%91-%100' e karşı %53-%91), ikinci incelemede Kitano ve ark. EUS' nin US ve BT' den daha duyarlı olduğunu bildirmiştir (sırasıyla %94' e karşı %67 ve %98' e karşı %74) (24).

Bununla birlikte, konvansiyonel EUS, karsinomu diğer etiyolojilerden çok iyi ayırmaz çünkü benign olanlar da dahil olmak üzere çoğu pankreas tümörü hipoekojenik bir görünüme sahiptir. Kontrastlı EUS, pankreas patolojisinde parankimal perfüzyon ve mikrodamarların görüntülenmesini iyileştirebilir. Bu yöntemin duyarlılığı (%94.5' e karşı %83.1) ve özgüllüğü (%84.1'e karşı %78.6) geleneksel EUS' den daha yüksektir (25).

Endoskopik ultrasonografi kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA) patolojik tanı için birinci basamak yöntemi temsil eder. Lezyon boyutu ile ilgili olarak, EUS-İİA' nın doğruluğu ≥ 20 mm lezyonlar için %93.4, 10-20 mm lezyonlar için %83.5 ve 10 mm veya daha küçük lezyonlar için %82.5' tir. Bazen BT, MRG ve EUS erken evre pankreas tümörlerini tespit etmekte başarısız olur ve EUS-İİA ile örnek toplamak zordur. Bu durumda, özellikle pankreatik duktal adenokarsinom (PDAK) in situ ile ilgili olarak, mevcut tek görüntüleme bulgusu ana pankreatik kanalın lokalize stenozudur. ERCP ile pankreatik kanalın detaylı değerlendirilmesi ve ardından pankreatik sıvının sitolojisi tanı için son derece önemlidir. Bu bağlamda ERCP %57.9 ve %90.6 duyarlılık ve özgüllüğüne sahiptir. PDAK in situ tanısında pankreatik sıvı sitolojisinin duyarlılığı %72.2-100› dür (26). ERCP, özellikle pankreasın fokal büyümesi ve kitle oluşumu gibi atipik pankreatik parankimal bulguları olan hastalarda, otoimmün pankreatiti PDAK' den ayırmada yararlıdır.

Ikemoto ve ark., evre 0 ve IA' da PDAK' nin erken teşhisi için umut verici bir uzun vadeli prognoz ile yeni bir algoritma önerdi. Pankreas laboratuvar testlerine ek olarak, asemptomatik hastaları belirlemek için risk faktörleri olan hastalarda daha erken USG yapılmalıdır. Belirgin bir tümörü olan hastalar, geleneksel algoritmalara göre yönetilir. Belirgin pankreas tümörü olmayan ancak ana pankreatik kanal anormallikleri, kistik lezyonlar veya pankreas atrofisi gibi indirekt bulguları olan hastalar MRG ve manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ile değerlendirilmelidir. MRG, PDAK' yi düşündüren anormallikler gösteriyorsa sonraki aşamada EUS-İİA yapılır (27).

Pankreas kanseri için teşhis, prognostik ve sürveyans kapasitesi açısından en doğrulanmış serum tümör belirteci CA19-9' dur. Yüksek CA19-9' un PDAK' yi saptama duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %79 ve %82' dir (28).

Dolaşımdaki tümör DNA' sı ve dolaşımdaki tümör hücreleri de PK teşhisinde son zamanlarda önem kazanmıştır. Pankreas kanseri alanındaki bu yeni ve ilginç teşhis araçları, dolaşımdaki tümör DNA' sı (ctDNA) ve dolaşımdaki tümör hücreleridir (CTC' ler). Maligniteli hastalarda hücresiz dolaşan DNA (cfDNA) molekülleri, tümör hücrelerinden apoptoz, nekroz veya aktif salınım yoluyla salınır ve ctDNA olarak adlandırılır. ctDNA, salındıkları kanser hücrelerine özgü mutasyonlar içerir. Bu DNA molekülleri sayesinde kanserin varlığının veya yokluğunun izini sürmek bu nedenle mümkündür (29).

RNA, metabolitler ve eksozomlar da PK tanısında yeni tanı araçlarındandır. En önemli mikroRNA' lar miR-21, miR-25 ve miR-233' tür. miR-21' in erken tanı duyarlılığı 0.90 ve özgüllüğü 0.72 iken, miR-25' in duyarlılığı sırasıyla 0.75 ve 0.93' tür. Aksine, miR-233' ün iyi huylu ve kötü huylu intraduktal papiller müsinöz tümörler (IPMN) arasındaki ayırıcı tanıda yararlı olduğu kanıtlanmıştır. MikroRNA' lar, erken evre pankreas kanseri için 0.79' luk bir kümülatif duyarlılık ve 0.74' lük bir özgüllük sunar. CA19-9 ve mikroRNA' ların birlikte kullanımı, özellikle miR-216 olmak üzere teşhis doğruluğunu artırabilir (30).

6. Tedavi

PDAK olan hastalarda devam eden iç karartıcı sağkalım sonuçları, günümüzde bu yüksek riskli grup için yeni tedaviler belirlemeye yönelik büyük çabalara yön vermektedir. Amerika Birleşik Devletleri' nde, 2022' de 62.210 yeni vaka ile PDAK' nin en çok teşhis konulan onuncu kanser olduğu tahmin edilse de, oldukça ölümcüldür ve kanser ölümlerinin üçüncü önde gelen nedeni olduğu tahmin edilmektedir (31).

Pankreas kanserinin önümüzdeki on yıl içinde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedeni olması muhtemeldir. Adjuvan sistemik kemoterapi ile cerrahi rezeksiyon şu anda uzun süreli sağkalım için tek şansı sağlıyor. Bununla birlikte, pankreas kanseri olan hastaların sadece %10-20› sine lokalize, cerrahi olarak rezeke edilebilir hastalık teşhisi konur. Hastaların çoğunluğu metastatik hastalıkla başvurur ve ameliyat için aday değildir. Güvenlik ve etkinlikle ilgili tarihsel kaygılar nedeniyle cerrahi, rezeke edilebilir hastalığı olanlarda bile yeterince kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, cerrahinin güvenliği ve etkinliğinde son on yılda kaydedilen ilerlemeler, rezeksiyon ve adjuvan

kemoterapiden sonra yaklaşık %3 perioperatif mortalite ve %30' a yaklaşan 5 yıllık sağkalım ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, hem cerrahi tekniklerdeki hem de sistemik kemoterapideki gelişmeler sayesinde, rezeksiyon endikasyonları lokal olarak ilerlemiş tümörleri içerecek şekilde genişletilmiştir. Pankreas kanseri cerrahisinin, postoperatif morbiditelerin yönetimi, rezeksiyon ve sistemik tedavinin sıralaması ve daha önce rezeke edilemez olarak kabul edilen tümörler için neoadjuvan tedavinin ardından rezeksiyonun kullanımı gibi birçok yönü hızla gelişmektedir (32).

Küratif amaçlı cerrahi, radyasyon ve kemoterapideki ilerlemelerimize rağmen, erken evre, lokalize PDAK tanısı alan hastalarda beş yıllık genel sağkalım oranları yalnızca %43.9' dur. Ek olarak, çoğu hastaya, her ikisi de sırasıyla %14.7 ve %3.1' lik önemli ölçüde daha kötü beş yıllık sağkalım oranları ile ilişkili olan bölgesel veya tedavi edilemeyen uzak metastaz teşhisi konur. Performans durumu iyi olan hastalarda ilerlemiş hastalık için mevcut standart birinci basamak tedaviler yapılabilir. Sınırlı tedavi seçenekleri de vardır. Bunların çoğu orta derecede fayda sağlayan kemoterapilerdir. İmmün-onkoloji tedavileri, hastanın bir anti-tümör bağışıklık tepkisi oluşturma yeteneğini modüle edenler, birden fazla katı tümörde kanser alanında devrim yaratmıştır fakat PDAK' deki değerlendirmeleri verimli olmamıştır (33).

Kaynaklar

1-Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF, Deshpande V, Hong TS, Kwak EL, Lauwers GY, Ryan DP, Wargo JA, Lillemoe KD, Ferrone CR. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? Ann Surg. 2013; 257:731–6.

2-Robatel S, Schenk M. Current Limitations and Novel Perspectives in Pancreatic Cancer Treatment. Cancers (Basel). 2022; 14:985. 10.3390/cancers14040985.

3-Froeling FEM, Casolino R, Pea A, Biankin AV, Chang DK. Molecular Subtyping and Precision Medicine for Pancreatic Cancer. J Clin Med. 2021; 10:149. 10.3390/jcm10010149.

4-Martinez-Bosch N, Vinaixa J, Navarro P. Immune Evasion in Pancreatic Cancer: From Mechanisms to Therapy. Cancers (Basel). 2018; 10:6. 10.3390/cancers10010006.

5-Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and

Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71:209–49.

6-Zheng R, Zhang S, Zeng H, Wang S, Sun K, Chen R. et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. Journal of the National Cancer Center. 2022;2:1–9.

7-Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N. et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1:298–306.

8-Bear AS, Vonderheide RH, O'Hara MH. Challenges and Opportunities for Pancreatic Cancer Immunotherapy. Cancer Cell. 2020;38:788–802.

9-Dbouk M, Katona BW, Brand RE, Chak A, Syngal S, Farrell JJ, The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and Survival. J Clin Oncol. 2022: O2200298.

10-Bosetti C et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). Ann. Oncol. 2012;23, 1880–1888.

11-Araghi M et al. Use of moist oral snuff (snus) and pancreatic cancer: pooled analysis of nine prospective observational studies. Int. J. Cancer 2017;141, 687–693.

12-Bosetti C et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. Ann. Oncol. 2014;25, 2065–2072.

13-Chari ST et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology 2015;129, 504–511.

14-Maitra A et al. A prospective study to establish a new-onset diabetes cohort: from the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Pancreas 2018;47, 1244–1248.

15-Pang Y et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of pancreatic cancer: a prospective study of 0.5 million Chinese adults and a meta-analysis of 22 cohort studies. Int. J. Cancer 2017;140, 1781–1788.

16-Grote VA et al. Diabetes mellitus, glycated haemoglobin and C-peptide levels in relation to pancreatic cancer risk: a study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. Diabetologia 2011;54, 3037–3046.

17-Michaud DS et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. JAMA 2001;286, 921–929.

18-Lucenteforte E et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann. Oncol. 2012;23, 374–382.

19-Duell EJ et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Ann. Oncol. 2012;23, 2964–2970.

20-Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD & Maisonneuve P Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2005;14, 1908–1916.

21-Raptis DA, Fessas C, Belasyse-Smith P, et al. Clinical presentation and waiting time targets do not affect prognosis in patients with pancreatic cancer. Surgeon 2010;8:239–246.

22-Okusaka T, Nakamura M, Yoshida M, Kitano M, Uesaka K, Ito Y, Furuse J, Hanada K, Okazaki K Committee for Revision of Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer of the Japan Pancreas Society. Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2019 From the Japan Pancreas Society: A Synopsis. Pancreas. 2020;49:326–335.

23-Yang J, Xu R, Wang C, Qiu J, Ren B, You L. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review. Cancer Commun (Lond) 2021;41:1257–1274.

24-Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. J Gastroenterol. 2019;54:19–32.

25-Yamashita Y, Shimokawa T, Napoléon B, Fusaroli P, Gincul R, Kudo M, Kitano M. Value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with enhancement pattern for diagnosis of pancreatic cancer: A meta-analysis. Dig Endosc. 2019;31:125–133.

26-Kawamura R et al. Optimal indication of endoscopic retrograde pancreatography-based cytology in the preoperative pathological diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreatology. 2022;22:414–420.

27-Ikemoto J et al. Clinical Analysis of Early-Stage Pancreatic Cancer and Proposal for a New Diagnostic Algorithm: A Multicenter Observational Study. Diagnostics (Basel) 2021;11.

28-Sturm N, Ettrich TJ, Perkhofer L. The Impact of Biomarkers in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on Diagnosis, Surveillance and Therapy. Cancers (Basel) 2022;14.

29-Heredia-Soto V, Rodríguez-Salas N, Feliu J. Liquid Biopsy in Pancreatic Cancer: Are We Ready to Apply It in the Clinical Practice? Cancers (Basel) 2021;13.

30-Cirmena G, Dameri M, Ravera F, Fregatti P, Ballestrero A, Zoppoli G. Assessment of Circulating Nucleic Acids in Cancer: From Current Status to Future Perspectives and Potential Clinical Applications. Cancers (Basel) 2021;13.

31-Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer NIH Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [(accessed on 31 July 2023)]; 2021 Available online: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ pancreas.html

32-Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. Nat Rev Clin Oncol. 2019 Jan;16(1):11-26.

33-Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécouarn Y., Adenis A., Raoul J.-L., Gourgou-Bourgade S., de la Fouchardière C., et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. N. Engl. J. Med. 2011;364:1817–1825.

BÖLÜM VIII

LOKALİZE PROSTAT KANSERİ

Nihat TÜRKMEN

(Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji kliniği, Huzur Mah. Cumhuriyet ve Demokrasi Cad.No:1 Sarıyer / İstanbul,
e-mail: n_turkmen@yahoo.com,
ORCID: 0000-0003-0881-3279

1. İnsidans

Prostat kanseri, Dünya genelinde en sık rastlanan 2. kanser türü olup, kansere bağlı ölüm sıralamasında beşinci sırada yer almaktadır. 2014 verilerine göre 1.1 milyon yeni vaka ve 300.000 prostat kanserine bağlı ölüm tespit edilmiştir. 2030 yılına ait yapılan tahminlerde nüfus artışı ve artan yaşam süresi beklentisinin de etkisiyle 1.7 milyon yeni vaka ve 499.000 prostat kanserine bağlı ölüm beklenmektedir. 2014 verilerine göre en yüksek prostat kanseri oranı sırasıyla Avusturalya ve Yeni Zellanda, Kuzey ve batı Avrupa, Kuzey Amerika, en düşük ise Asya ve Kuzey Afrika olarak bulunmuştur. Amerika birleşik devletlerinde saptanan ikinci en sık malignitedir. Amerikan Kanser Derneğinin 2017 verilerine göre tüm kanserlerin beşte biri prostat kanserinden oluşmaktadır. Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %2.5 ‘ u prostat kanseri nedeniyle oluşmaktadır. Ülkemizde de 2. en sık kanser olarak görülmektedir. Sigara kullanımının etyolojisinde önemli bir yer tuttuğu mesane kanserini de geçerek, en sık görülen ürolojik malignite konumunu almıştır(1).

Prostat kanser sıklığı etnik kökene göre değişiklik göstermektedir. Siyah Amerikalılarda görülme oranı beyaz Amerikalılara göre % 73 daha yüksek bulunmuştur. En az görülme oranı Asya kökenli Amerikalılardadır. PSA tetkikinin rutin kullanıma girmesinden sonra tanı sayısı belirgin derecede artmıştır. BPH tedavisinde TUR-P’nin 1990’lı yıllardan itibaren yaygınlaşması ve rezeksiyondan elde edilen patolojik materyalin sayesinde prostat kanseri tanısı konulması imkanına kavuşulması da, prostat kanseri tanısını arttırmıştır.

A.B.D.de ölüm nedenleri arasında üçüncü sırayı işgal etmekte olup, tek başına kansere bağlı ölümlerinin % 8'ini teşkil etmektedir. 2019 verilerine göre A.B.D. de tahminen 31.620 prostat kanserine bağlı ölüm gerçekleşmiştir.

Prostat kanseri nedeniyle ölüm oranı da insidansına paralel olarak en fazla Afrika kökenli Amerikalılarda, en az Asya kökenli amerikalılarda izlenmektedir. Siyah amerikalılardaki yüksek insidans ve mortalite düşük sosyo ekonomik koşullar nedeniyle yaşam şartları ve sağlık hizmetlerine erişimdeki zorluklarla ilişkilendirilebilir.

Prostat kanseri insidensi yaşla birlikte artmaktadır. 50 yaşın altındaki vaka sayısı, tüm prostat kanseri vakalarının %2 sinden azını oluşturmaktadır(2). PSA'nın yaygın olarak kullanıma girmesinden önce ortalama tanı yaşı 70 iken bugün 67'ye düşmüştür. Tanı konulan vakaların %63'ü 65 yaşın üzerindedir(3). Buna karşın prostat kanserine bağlı ölüm gerçekleşen hastaların ortlama yaşlarında önemli bir değişiklik olmamıştır.

PSA'nın yaygın olarak kullanıma girmesiyle birlikte, prostat kanserlilerin ortalaması yaşam süresinde % 4 artış görülürken, prostat kanserine bağlı ölüm oranı %0.5 azalmıştır(4).

2. Etyoloji ve Risk faktörleri

Prostat kanseri gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Ailesel yatkınlık ve germ hücre mutasyonları prostat kanserinin oluşumunda rol oynayan etkili faktörlerdir. Babada veya kardeşinde prostat kanseri bulunması, kansere yakalanma riskini arttırmaktadır. Buna karşın baba ve kardeşin kanser tanı yaşı arttıkça, ters orantılı olarak rölatif risk azaltmaktadır. Birinci derece akrabalarından iki ya da daha fazlasında prostat kanseri tespit edilen kişilerde prostat kanseri gelişme riski 4.39 kat daha fazladır. BRCA 1 ve BRCA 2 taşıyıcılığı prostat kanseri riskini arttırmaktadır. Özellikle BRCA 2 ile daha yüksek Grade, lokal invazyon ve metastaz gelişimi ilişkisi mevcuttur.

Enfeksiyona bağlı oluşan inflamasyon ve buna bağlı hasarın hücre proliferasyonunu arttırarak mide, barsak, kolon kanseri gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Eldeki kanıtlar prostat kanseri gelişiminde de benzer mekanizmaların etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda Chlamydia trichomatis, Human Papilloma Virus (HPV)-16, HPV-18 ve HPV-33 antikor sero pozitifliğinin prostat kanseri gelişimi ile ilgisi bulunamamıştır(5). Bununla beraber Trichomonas vaginalis ve deride yerleşik bakteri olan Propionibacterium acnes, prostat kanseri riskini arttıran, prostat enfeksiyonu ve inflamasyonu oluşturma potansiyeli taşımaktadır.

Androjenler, lümen epitelinin proliferasyon ve differansiyasyonu'nu etkilemek suretiyle prostat gelişimini ve maturasyonunu etkilemektedir. Ancak bir kez androjen seviyesi ölçümü prostat kanseri hakkında fikir vermemektedir.

Östrojenler, prostat bezi üzerine direk ve indirekt etki göstererek prostat kanseri'nin başlaması ve ilerlemesinde rol oynarlar. Geleneksel inanışa göre östrojenlerin prostat kanserinden koruyucu etkisi olduğuna inanılsa ve ilerlemiş hastalık tedavisinde kullanılmakta olsa da prostat üzerinde prokanseröjinoz etkiye sahip olduğuna yönelik giderek artan kanıtlar mevcuttur.

Insulin-like growth faktör (IGF) hücre metabolizma ve gelişiminde kilit role sahip bir peptid hormonudur. Hücresel proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyon süreçleri üzerinde önemli etkisi vardır. Ancak prostat kanseri ile bağlantısı net olarak gösterilememiştir.

İştah baskılayarak kilo kontrolü üzerinde etki sağlayan bir hormon olan leptin'nin, prostat kanseri oluşturma potansiyeli ile ilgili farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Beslenmeyle alınan D vitamini ve güneşe maruz kalma sonucu ciltte bulunan inaktif D vitaminin aktif D vitaminine dönüşmesiyle elde edilen D vitamini vücudun ihtiyacını karşılar. D vitaminin prostat kanseri üzerine olan etkisi bazı gözlemsel çalışmaların sonuçları ile ilişkilendirilmesine bağlıdır(7). Bunlardan bazıları; Kuzey ülkelerinde yaşan ve az miktarda güneş alan erkeklerde daha fazla prostat kanserine bağlı ölüm görülmektedir. D vitaminini aktif hale getiren hidroksilaz enziminin yetersiz olduğu ve güneş ışınlarından yeterince istifade edemeyen yaşlı hastalarda prostat kanseri daha fazla izlenmektedir. Balıkla beslenen, böylece bol miktarda D vitamini alan Japonlarda prostat kanseri insidansı düşüktür. D vitamini hücre migrasyonunu, invazyonu, anjiogenezis'i ve inflamasyonu engellemektedir.

Vazektomi yapılan hastalarda Prostat kanseri gelişimi ile ilgili değişik görüşler mevcuttur. Ancak bu konuda ilişki olduğuna dair kesin kanıt yoktur.

Sigara içimi esnasında Kadmiyum salınımı olmaktadır. Kadmiyum dolaşımdaki androjen seviyesini arttırarak oksidatif strese sebep olmaktadır. Yapılan bir meta analizde sigara içimi ile prostat kanseri arasında direk ilişki bulunamamış fakat sigara içenlerde artmış prostat kanser mortalitesi saptanmıştır(8).

Yiyeceklerle prostat kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar daha çok gözlemsel niteliktedir. Günlük yiyecekler arasında fazla et olması, fazla yağ alımına sebep olmakta, bu durum sebzenin daha az tüketilmesine sebep olarak prostat kanseri riskini arttırmaktadır. Et ve şarküteri ürünlerinin tüketilmesi,

içinde bulunan çinko ve kalsiyum nedeniyle prostat kanseri riskini arttırmaktadır. Kırmızı etin yüksek ısıda pişirilmesiyle ortaya çıkan hetero-siklik aromatik amin ve poli-siklik aromatik hidrokarbonlar Karsinojen etki oluşturmaktadırlar.

Bitkisel kaynaklı östrojen alımının, prostat kanseri oranını azalttığı yönünde gözlemler mevcuttur.

Obezite ile yüksek grade li prostat kanseri arasında ilişki olduğunu iddia eden birkaç çalışma mevcut ise de obezite-prostat kanseri ilişkisi net değildir.

Alkol tüketimi öströjen seviyelerinin değişimine sebep olarak, prostat kanseri gelişimini etkilemektedir. Fazla alkol tüketenlerde daha yüksek oranda Prosta kanseri görülmektedir.

Selenyum ve E vitamini'nin tek başına veya kombine kullanımının prostat kanserini engellediği yönünde yapılmış çalışmalar vardır. Etkili olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.

3. Patoloji

Prostat kanserini glanduler ve epiteliyel kaynaklı olarak iki ana gruba ayırmak mümkündür.

Epiteliyel kökenli prostat kanserleri: Adenosquamoz karsinom ve squamoz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom.

Glanduler kökenli olarak: Asiner Adenokarsinoma, Duktal Adenokarsinoma, Prostatik intraepitelial neoplazi (PIN), ürothelial karsinoma olarak saymak mümkündür. İğne biyopsileri ile saptanan Prostat kanserlerinin %85'i non-palpable olup, genellikle prostatın posterior'unda periferik zonda bulunur. Tümör çoğunlukla birden fazla odakta mevcuttur.

Prostat kanserinin %98'i adenokarsinomdur. Prostat iğne biyopsilerinin %52'sinde Prostatik intraepitelial neoplaziye rastlanmaktadır (PIN). Prostatik intraepitelial neoplazi yapısal olarak benign prostatik asiner yapının, atipik hücrelerle çevrelenmesinden ibarettir.

PIN low-grade PIN (LGPIN) ve high-grade PIN (HGPIN) olarak iki alt gruba ayrılır.

Alınan patoloji materyalinin değerlendirilmesi sonucu prostat kanseri tanısı kesinleşir. Bundan sonra çeşitli yöntemler kullanılarak evreleme yapılır. Bu sayede en uygun tedavi seçenekleri belirlenir ve prognoz tayin edilebilir. Günümüzde hastalığın en çok saptandığı evre T1c evresidir.

Tablo- 1. Prostat kanserinin TNM evrelemesi

PRİMER TÜMÖR(T)
Tx Primer kanser değerlendirilemiyor **T0** Primer tümöre ait belirti yok
T1 Klinik bulgu vermeyen, palpe edilemeyen,görüntülenemeyen tümör T1a İnsidental histolojik tümör bulgusu, rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında tümör bulunması T1b İnsidental histolojik tümör bulgusu, rezeke edilen dokunun %5'inden daha fazlasında tümör bulunması T1c PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopside tümör saptanması
T2 Tümör palpable ve prostatta lokalize T2a Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör varlığı T2b Bir lobun yarısından daha fazlasını tutan tümör varlığı T2c Her iki lobu tutan tümör varlığı
T3 Tümör prostat Kapsülünü aşmıştır T3a Tek veya çift taraflı ekstrakapsüler yayılım vardır T3b Veziküla seminalis tutulumu vardır
T4Veziküla seminalis dışındaki komşu yapılara invazyon vardır T4a Mesane boynu ve/veya dış sfinkter ve /veya rektum invazyonu var T4b Levatör kasına invazyon var ve/veya pelvis duvarına fiksasyon var
LENF NODLARI(N)
Nx Bölgesel Lenf nodları metastazı değerlendirilememiş **N0** Bölgesel lenf nodu metastazı yok **N1** Bölgesel lenf nodu metastazı var
UZAK METASTAZ(M)
MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor **M0** Uzak metastaz yok **M1** Uzak metastaz var M1a Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı M1b Kemik metastazı M1c Diğer bölgelere metastaz

4. Semptomlar

PSA tetkikinin rutin kullanıma girmesiyle birlikte çoğunlukla T1c evresinde yakalanan prostat kanseri, genellikle bu evrede semptomsuzdur. Eski dönemlerde hastalığın sessiz ilerlemesi ve ekstra kapsüler yayılımla birlikte semptomlar ortaya çıkmaktaydı. Prostat kanserinin transizyonel zon kaynaklı olanları %15-20 civarında olup, tümörün cesametinin büyümesiyle obstrüktif

semptomlar ortaya çıkar. %70 oranında rastlanan periferik zon kaynaklı tümörlerde, genellikle ileri evreye kadar semptom oluşmaz. Kanserin prostatik üretraya invazyonu sonucu hematüri, veziküla seminalis invazyonu sonucu hematospermi meydana gelebilir.

Tümörün korpus kavernozuma invazyonu sonucu priapizm, pelvik pleksus invazyonu ile erektil disfonsiyon gelişebilir.

Kemik metastazı sonucu yaygın kemik ağrıları, akciğer gibi uzak organ metastazlarının varlığında hemoptizi görülebilir.

5. Tanı

PSA tetkikinin yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte klinik önemsiz prostat kanseri tanısı armıştır. Prostat kanseri tanısını koymak için klinik muayene ve her geçen gün gelişen laboratuvar imkanları kullanılmaktadır. Günümüzde metastatik prostat kanseri tanısı prostat kanseri tanılarının sadece %5 'ini teşkil etmektedir.

5.1. Parmakla Rektal muayene: Kanserlerin çoğu prostatın periferal bölgesinde yerleşim göstermektedir. BPH ise daha çok transizyonel zon yerleşimlidir.Parmakla muayene esnasında prostatın büyüklüğü, sınırları, sulkusun varlığı ya da silinmişliği, prostatın kıvamı, nodul varlığı, her iki lobunun büyüklüğü ve simetrisi, asimetrisi değerlendirilmelidir. DRE prostata sınırlı lezyonun bulunup bulunmadığını gösteren önemli bir bulgudur. Taranan hasta grubunda anormal prostat tuşe bulgusunun varlığı yüksek grade'li bir prostat tümörünün tesbit edilmesi ihtimalini arttırmaktadır. Ancak tek başına DRE bulgusu, prostat tümörünün daha az veya daha ilerlemiş hastalık kanısı uyandırabilir. Bu nedenle diğer tanı yöntemleri ilekombine etmek faydalıdır.

5.2. Total ve Serbest PSA: Hangi seviyedeki PSA'nın prostat biyopsisi yapılmasını gerekli kılacağı yönünde henüz bir görüş birliği mevcut değildir. PSA'nın normal veya yüksek olarak kabul edildiği seviyeler için zamanla değişen görüşler olmuştur. Bir zamanlar PSA seviyesinin üst eşik değeri 4 ng/ml olarak kabul edilirken, bir kısım araştırmacılar bu eşik değeri 2.5- 3 ng/ml olarak da kabul etmişlerdir. Son zamanlarda pek çok merkezde prostat biyopsisi için eşik değer olarak 3 ng/ml seviyesi kabul edilmiştir.

PSA yüksekliği olmasına rağmen prostat kanseri açısından şüpheli bir durum varsa biyopsiden önce PSA ölçümü tekrar edilmelidir. Çünkü PSA seviyesini dalgalandıran pek çok farlı sebep olabilir. Ancak PSA tekrarından önce, eğer bir alt üriner sistem semptomu yoksa antibiyotik kullanmaya gerek yoktur.(1)

Pek çok sağlık kuruluşu PSA yüksekliğine bağlı yapılacak işlem konusunda karar verirken DRE bulgusu, aile öyküsü, ırk gibi faktörleri de göz önüne alarak risk değerlendirmesi yapmalarını tavsiye etmektedir.

BPH sıklığı arttığı için PSA nın BPH'a mı yoksa prostat kanserine bağlı olarak mı yükseldiğini ayırt etmek zordur. Bu ayrımı yapabilmek için PSA düzeyini MR veya ultrasonla ölçülen prostat volumüne bölmekle PSA dansitesi hesaplanabilir. Aynı şekilde PSA seviyesini Transizyonel zon volümüne bölerek Tansizyonel zon dansitesi bulunabilir.

Digital rektal muayenesi normal olan PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda PSAD' nin 0.15 ve üzerinde olması prostat biyopsisi yapılması için dayanak teşkil eder. .PSAD 'nin yüksek olması prostat kanseri taramasında direk kanserle ilişkiyi ortaya koyamayabilir. Ancak PSAD prostat kanseri doğrulandığında prostat kanserinin agressivliği ile ilgili doğrudan fikir vermektedir. Bu yönüyle hangi hastada aktif izlem yapılabileceğine karar vermede değerli bilgiler sağlayabilir(1).

PSA eviyesi 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda prostat biyopsisi kararını vermede yardımcı olan dayanak teşkileden ölçümlerden biri de PSA velositesidir. PSA nın yılda 0.75 ng/ml den daha fazla yükselmesi prostat kanseri varlığı için bir göstergedir. PSA velositesinin PSA seviyesi 4 ng/ml nin altında PSA seviyesi olan hastalarda da kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da vardır

5.3. Manyetik Rezonans: Prostat kanserinin evrelemesi için uzun yıllar MR görüntüleme kullanılmıştır. Multiparametrik MR non-invasif bir tekniktir Teknolojinin gelişmesi birlikte Dinamik kontrastlı ve diffüzyon ağırlıklı MRI sayesinde prostat kanserinin lokalizasyonu ve yayılımını göstermek mümkün olmuştur. Bu sayede definitif tedavi öncesi planlamada ve aktif izlem yapılacak hasta adaylarını tesbit etmede MR kullanılmaktadır. Multiparametrik MR da elde edilen diffüzyon ağırlıklı görüntülerle yüksek grade'li kanseri tesbit etmek mümkün olup, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir testtir.

5.4. TRUS ve TRUS biyopsi: Teknolojinin gelişimine paralel olarak geliştirilen Pover doplerli renkli ultrasonografi ile prostat içindeki damarlardaki kan akışı ve üç boyutlu doplerde kontrast maddenin kullanılmasıyla görüntü kalitesi artmıştır.

Parmakla rektal muayenede nodül palpe edilmesi ve/ veya anormal PSA yüksekliği, prostat biyopsisi endikasyonu için yeterlidir. Ancak alt üriner sistem semtomları olan hastada biyopsi öncesi PSA ölçümünü tekrar etmekte fayda vardır. EAU Kılavuzunda, yükselen ve yüksekliği ısrar eden PSA seviyesini düzey belirtmeksizin prostat biyopsisi için yeterli görürken, bazı klavuzlar 3.0

ng/ml üzeri değerlerde biyopsi önermektedir. Total PSA düzeyi yüksek olan hastalarda alt üriner sistemi enfeksiyonu düşündürecek bir semptom yoksa antibiyotik tedavisi vererek takip etmeye gerek yoktur. Gereksiz antibiyotik kullanımı direnç oluşturabileceğinden post biyopsi dönemde kullanılacak antibiyotiği etkisiz kılarak sepsis riski oluşturabilir. Prostat biyopsisi, TRUS eşliğinde en az 10-12 odaktan yapılmalıdır. İlk biyopsi sonrası patoloji sonucu benign gelmiş ancak ısrarlı PSA yüksekliği devam ediyorsa izlem yapılmalıdır. Patoloji sonucunda ASAP ya da çoklu HGPIN olarak rapor edilmiş ise tekrar biyopsi yapılmalıdır. İki biyopsi arasındaki süre konusunda değişik fikirler mevcut ise de 3-6 ayda re biyopsi yapılır. Biyopsi tekrarında füzyon biyopsi veya satürasyon biyopsi, ya da transisyonel zonu da dahil edildiği genişletilmiş biyopsi tercih edilmelidir. Satürasyon biyopsisi 12 odak biyopsi tekniğindekine ilave olarak daha lateral ve medialden birer fazla örnek alınması ve transisyonel zondan da örneğin eklenmesi ile uygulanır. Aktif izleme alınan hastalara kanserin tanısını kesinleştirmek için ilk yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir PSA bakılmalı ve rektal tuşe yapılmalıdır. Biyopsi yapılmadıysa, birinci yıl sonunda, biyopsi negatif ise iki yılda bir izlem biyopsileri yapılmalıdır.

5.5. Kemik Sintigrafisi: Prostat kanserinin kemik metastazı yapıp yapmadığını değerlendirmede çeşitli yöntemler bulunmakla birlikte en çok tercih edilen yöntem kemik sintigrafisidir. Kemik metastazı konusunda iskelet grafisinin duyarlılığı düşüktür. PSA nın devreye girmesiyle Asemptomatik hastalarda kemik metastazına pek rastlanmadığı için çekilen kemik sintigrafisi yanlış pozitif sonuçlara bu nedenle de gereksiz gerilime neden olabilir. Eğer:

Klinik evre T1 prostat kanseri saptanmış, PSA düzeyi 20 ng/ml'nin üzerinde ise,

Klinik evre T2 prostat kanseri saptanmış, PSA düzeyi 10 ng/ml'nin üzerinde ise,

Gleason skoru 8-10 (Grade grup 4-5) ise ,klinik evre 3 yada 4 ise veya,

Klinik semptom var ise kemik sintigrafisinin yapılması tavsiye edilmektedir. Ancak düşük risk grubundaki prostat kanserli hastalara kemik sintigrafisi yapılmasına gerek yoktur

Tablo-2. Prostat Kanseri Risk Sınıflaması

Düşük risk	**Orta risk**	**Yüksek risk**	
PSA < 10 ng/ml ve Gleason skoru< 7 ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 veya cT2b	PSA >20 ng/ml veya Gleason skoru >7 veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm Gleason skorları cT3-4 veya N+ veya M+
Lokalize Prostat ca			**Lokal ileri Prostat ca**

6. Tedavi

6.1. Aktif izlem: Düşük riskli prostat kanserli hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalar, metastatik hastalığa ilerleme ve prostat kanserine bağlı ölüm oranlarının düşüklüğünü ortaya çıkarmış bu da aktif izlemi bir seçenek haline getirmiştir. Aktif izlemde prostat kanseri haricindeki nedenlerle ölüm gelişme riski her hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Başka hastalıkları nedeniyle ölüme prostat kanseri nedeniyle olandan daha yakın olduğu değerlendirilen hastalarda aktif izlem kabul edilebilir bir seçenektir. Ayrıca yapılacak radikal cerrahi tedavinin ortaya çıkaracağı sorunların hastanın kontrol altında tutulma amaçlı gözleminden daha fazla zarar vermesi ihtimali varsa aktif izlem daha faydalıdır.

Ancak aktif izlemde de atlanma ihtimali olan konular mevcuttur. Bir çalışmada radikal prostatektomi materyalinde hastaların %30'undan daha fazlasında iğne biyopsisinden daha yüksek grade saptanmıştır(9). Okkült yüksek grade'li kanseri ortaya çıkarmada birkaç klinik faktör yardımcı olarak kullanılabilir. Bunlar PSA dansitesi, PSA seviyesi,Serbest PSA/Total PSA oranı, biyopside hastalığın odak sayısı veya oransal olarak yaygınlığı, artmış yaş ve ırk olarak sayılabilir. Ayrıca MR da diffüzyon kısıtlılığı kanserin yüksek grade'li olduğu yönünde güçlü bir gösterge olarak kabul edilebilir.

6.2. Radikal prostatektomi:

6.2.1. Açık Radikal prostatektomi(RRP): Lokalize Prostat kanserinin tedavisinde Radikal prostatektomi'nin tümör progresyonunu, metastazını ve kanserden ölümü azaltan tek tedavi şekli olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur(10). RRP ürolojik ameliyatların en zorlarından biridir. Radikal prostaektomideki en önemli üç amaç; kanseri kontrol altına almak, idrar kontrolünü korumak ve seksüel fonksiyonların korunmasını sağlamaktır. Bu üç amacı gerçekleştirebilmek için deneyim gereklidir. RRP deneyimli ellerde minimal morbiditesi ve düşük mortalitesi olan bir ameliyattır.

Radikal prostatektomi kararı verildiğinde, iğne biyopsisin üzerinden 6-8 hafta TUR Prostatın üzerinden 12 hafta geçene kadar beklemek gerekir. Hastanın Gleason skoru 8'in altında ve palpasyonda lenf nodu ele gelmiyorsa frozen göndermeye gerek yoktur.

RRP' nin en sık intraoperatif komplikasyonu venöz sistem kaynaklı hemorajidir. Çoğunlukla dorsal venöz kompleksin etkili şekilde bağlanmaması sonucu oluşur.

Daha az rastlanan intraoperatif komplikasyonlar pelvik lenf nodu diseksiyonu sırasında oluşan obturator sinir hasarıdır. Obturator sinir koptuğu takdirde absorbable sütürle re-anastamoze edilir. Rectal hasar sık görülmeyen ancak ciddi bir komplikasyondur. Rektal hasar genellikle apikal bölgeyi sebestleştirirken Rektum ve Denonvillier fasiyası arasındaki planda ilelerken meydana gelir.

Ureteral hasar seyrek de olsa rastlanan bir komplikasyondur. Genellikle Veziküla seminalis ile mesaneyi ayırmaya çalışırken trigonun katları arasında diseksiyonun dikkatsizce yapılmasıyla oluşur. Ciddi üreteral hasar varsa re-inplantasyon yapılmalıdır.

Post operatif (gecikmiş) komplikasyonlardan en önemlisi kanamadır. Kanama fark edilmeyebilir. Bu hayatı tehdit eden bir durum haline gelebilir. Hasta geç kanama açısından takip edilmeli, gerekirse transfüzyon yapılmalıdır. Gerekirse hastayı yeniden ameliyata alarak kanama kontrol altına alınmalı ve hematom boşaltılmalıdır.

Derin ven trombozuna bağlı pulmoner emboli radikal prostatektomi sonrası meydana gelen ölümün en büyük nedenidir.

Mesane boynu kontraktürü, radikal prostatektomi sonrasında geç dönemde 0.5% ila 10% oranında ortaya çıkabilir. Mukozal yüzeylerin denk getirilmemesi, cerrahi bölgeden idrar sızıntısı, mesane boynunda gerginlik en büyük sebeplerdir.

Radikal prostatektomi sonrası oluşan idrar inkontinansı daha çok intrinsik sfinkter yemezliğine bağlıdır. Bu komplikasyonun oluşmasına engel olmak için apikal diseksiyon esnasında sfinkterin çizgili kaslarına hasar vermemeye dikkat etmek gerekir. Anastamoz esnasında gerginlik yaratmamak da inkontinans gelişmemesi için önemlidir.

Radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonun geri dönmesinde üç faktör etkilidir. Hastanın 65 yaşından daha genç olması, ameliyat öncesi potens durumu ve ameliyat esnasında nörovasküler bundle'nin korunmasının derecesi(11). Erektil disfonksiyona yönelik olarak Radikal prostatektomi sonrası PDE5 inhibitörlerinin kullanımı fayda sağlamaktadır.

6.2.2. Laparoskopik ve Robot yardımlı Radikal prostatektomi(RALRP): Laparoskopik ve Robot yardımlı Radikal prostatektominin endikasyonları açık radikal prostatektominin endikasyonları ile aynıdır. Organa sınırlı hastalık olduğu ameliyat öncesi teyit edilmelidir. Sadece Lokal ileri prostat kanser olduğundan şüphe edilen PSA sı 20 ng/ml den fazla, Gleason skoru 8 veya daha büyük olan vakalarda BT ile evreleme yapılması ve kemik sintigrafisi çekilmesi tavsiye edilmektedir(12). Prostat büyüklüğü 80 gramdan fazla olan hastaların pelvik kavitede manevra alanı kısıtlandığı için bu yöntemle ameliyat etmek zordur. Bu yöntemle ameliyat Nörovasküler demeti koruma imkanı sağlamaktadır. Hastaların pek çoğu 4-6 hafta içinde normal hayatlarına dönerler.

Robot yardımlı Radikal prostatektomi'nin sonuçlarıyla ilgili, ürolojide kullanıma girdiği 2002 den bu yana çelişkili veriler yayınlanmıştır. Çelişkili olmakla beraber cerrahi sınır, kontinans ve potens konusunda açık radikal prostatektomi ile benzer sonuçlar rapor edilmiştir.

Uzamış ameliyat süresine bağlı olarak trandelenburg pozisyonundaki hastanın gözlerinde post operatif ödem ve bazen santral irritasyon görülebilmektedir(13). Ameliyat masasına femoral sinir hasarına neden olabildiği için aşırı kalça fleksiyonu pozisyonu verilmesinden kaçınılmalıdır.

Laparoskopik ve Robot yardımlı Radikal prostatektomi'deki kan kaybı miktarı açık radikal prostatektomiye göre çok daha azdır. Yapılan bir çalışmada açık radikal prostatektomideki ortalama kan kaybı 1400 mL olarak hesap edilmişken , robotik cerrahide bu miktar 300 ml. Olarak bulunmuştur (14).

RALRP esnasında rektum, sigmoid, incebarsak yaralanması olabilir. Ameliyat esnasında farkedildiği takdirde hemen onarılmalıdır(15). Literatürde bahsedilmiş olsa da üreter yaralanmasına seyrek olarak rastlanmaktadır. Ameliyat sonrasında anastomozdan idrar kaçağı olursa paralitik ileus gelişir. Dren çekilmişse perkütan drenaj yapılabilir.

Ameliyat sonrası mesane boynu darlığı gelişme oranı daha azdır. RALRP'nin uygulamaya girmesinden sonra mesane boynu darlığı oranı %2 nin altına düşmüştür. Hastanın daha az kan kaybı, ertesi gün hastaneden çıkabilmesi, erkenden normal hayatına dönebilmesi . RALRP'nin diğer avantajlarıdır.

Kaynaklar

1. Partin A., Dmochowski R., Kavoussi L.,Peters C. (2020) Campbell-Walsh Urology.Part XV. Sec.148-156

2. Jani AB, Johnstone PA, Liauw SL, et al. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis. Am J Clin Oncol. 2008;31(4):375–378

3. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2005. National Cancer Institute: Bethesda, MD; 2008 [Available at] https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2005/.

4. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2017. [Available at] https://www.cancer.org/research/cancer-facts_statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures_2017.html; 2017.

5. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, et al. Gonorrhea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(11):2160–2166.

6. Sutcliffe S, Giovannucci E, Leitzmann MF, et al. A prospective cohort study of red wine consumption and risk of prostate cancer. Int J Cancer. 2007;120(7):1529–1535.

7. Schwartz GG. Vitamin D, sunlight, and the epidemiology of prostate cancer. Anticancer Agents Med Chem. 2013;13(1):45–57.

8. Ordonez-Mena JM, Schottker B, Mons U, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: Meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. BMC Med. 2016;14:62.

9. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. Eur Urol. 2012;61(5):1019–1024.

10. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(18):1708–1717.

11. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, et al. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology. 2000;55(1):58–61.

12. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I: Risk stratification, shared decision making, and care options. J Urol. 2018;199(3):683–690.

13. Awad H, Santilli S, Ohr M, et al. The effects of steep Trendelenburg positioning on intraocular pressure during robotic radical prostatectomy. Anesth Analg. 2009;109(2):473–478.

14. Yaxley JW, Dagher J, Delahunt B, et al. Reconsidering the role of pelvic lymph node dissection with radical prostatectomy for prostate cancer in an era of improving radiological staging techniques. World J Urol. 2018;36(1):15–20.

15. Kheterpal E, Bhandari A, Siddiqui S, et al. Management of rectal injury during robotic radical prostatectomy. Urology. 2011;77(4):976–979.

BÖLÜM IX

ÇENE KEMİKLERİNİN BENİGN ODONTOJENİK TÜMÖRLERİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ

Fatma ÇAĞLAYAN[1] & Özkan MİLOĞLU[2] & Lamia TUĞLUOĞLU DALCI[3]

[1]*(Prof. Dr.), Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı facagla@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0666-8824

[2]*(Prof. Dr.), Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, omiloglu@hotmail.com*
ORCID: 0000-0002-3826-8606

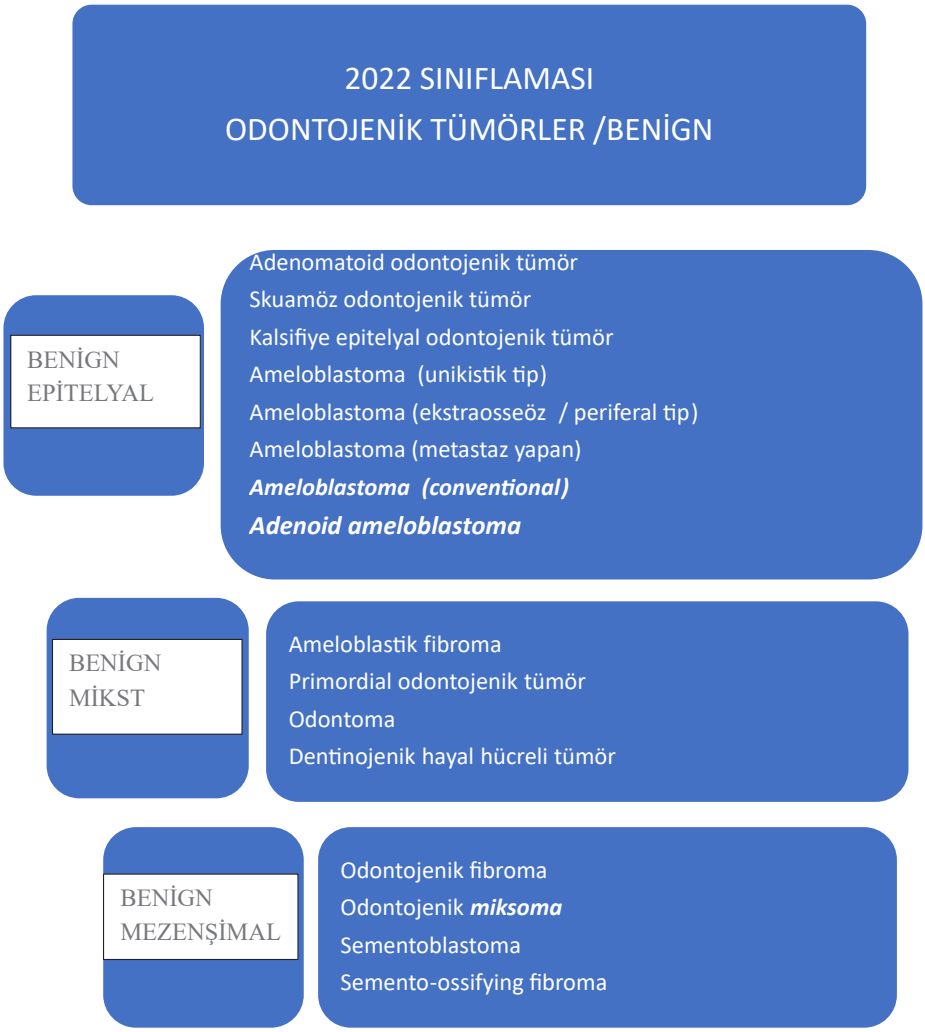
[3]***(Arş. Gör)**, Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, lamia.dalci@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3208-8364

Oral ve maksillofasiyal bölgede karşımıza çıkan tanısal görüntülerin yorumlanabilmesi; bu bölgede ortaya çıkan neoplazilerin geçmişteki sınıflamalarının, yeni antitelerin bilinmesini ve hastalıkların patofizyolojisi ile bu süreçteki anatomik ve fizyolojik değişiklikleri bilmemizi gerektirir. Lezyonların davranış karakteristiğinin bilinmesi bize bu lezyonun ön tanısında bazı ipuçları verecektir.Lezyonun bulunduğu kemik, bulunduğu kemikte yer aldığı bölge,lezyonun şekli ;simetrik (daha çok benign lezyonlarda karşımıza çıkar) veya irregüler hatlara sahip olması(daha çok malignite işareti),lezyonu oluşturan doku tipi (lezyonun orijininin belirlenmesinde), lezyona kemiğin verdiği cevap (sklerotik alan ,kortikal harabiyet veya periosteal reaksiyon olup olmadığı) gibi bütün bu unsurlarla normal radyolojik anatominin birlikte değerlendirilmesi bizi doğru tanıya götürecektir.

Bu bölümde baş-boyun bölgesinde ortaya çıkan neoplazileri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2022 güncel raporunu dikkate alarak ve hastalıkların radyolojik görüntüleri ile patolojik mekanizma ilişkilerini vurgulayarak anlatmaya çalışacağız.

2017 SINIFLAMASI
ODONTOJENİK TÜMÖRLER /BENİGN

BENİGN EPİTELYAL	Adenomatoid odontojenik tümör Skuamöz odontojenik tümör Kalsifiye epitelyal odontojenik tümör Ameloblastoma (unikistik tip) Ameloblastoma (ekstraosseöz / periferal tip) Ameloblastoma (metastaz yapan)
BENİGN MİKST	Ameloblastik fibroma Primordial odontojenik tümör Odontoma (compound tip) Odontoma (complex tip) Dentinojenik hayal hücreli tümör
BENİGN MEZENŞİMAL	Odontojenik fibroma Odontojenik miksoma / miksofibroma Sementoblastoma Semento-ossifying fibroma



1.1 NEOPLAZİLER, BENİGN, ODONTOJENİK

Hastalık Mekanizması

Benzersiz kliniği ve sergilediği karakteristik davranışları ve histopatolojik özellikleri ile odontojenik tümörler ,Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) baş-boyun tümörleri 2022 sınıflamasında da ; 2017 ve geçmişteki sınıflamalarına benzer şekilde köken aldığı odontojenik epitel hücrelerine göre; benign epitelyal, benign mikst (epitelyal & mezenşimal) ve benign mezenşimal olmak üzere gruplandırılmıştır. Çoğu iyi huylu olmakla birlikte metastatik maligniteleri nadirdir. Odontojenik tümörlerin etiyolojisinde geçmişte travma,

dental çürüklere bağlı kronik irritasyonlar düşünülürken artık günümüzde bu anlayış değişmiştir ve bu hastalarda bazı genlerin ekspresyonunda normale göre farklılıklar görülmüş, belirli genlerdeki mutasyonların etkilediği bazı yolaklara bağlı ilişkiler bu tümörlerin etiyolojisinde rapor edilmiştir(1-3). Moleküler teknolojideki hızlı ilerlemeler ve yeni buluşların sayesinde 2017 sınıflamasının üzerinden sadece beş yıl geçmiş olmasına rağmen yeni sınıflamanın yapılması gereği doğmuştur ve DSÖ benign odontojenik epitelyal tümörlere yeni bir antite olarak "Adenoid Ameloblastoma" yı sınıflamaya dahil etmiştir. Odontojenik tümörlerin gelişimindeki moleküler rolün anlaşılması hedefe yönelik ilaçların gelişmesiyle tedavi seçeneklerini artırmaktadır. (örneğin BRAF inhibitörler ve hedef terapiler ile tümör büyüklüğünü azaltmak ve nihayetinde konservatif cerrahi prosedürüne olanak vermek).

Odontojenik tümörlerin görülme sıklığı farklı jeografik bölgelerde değişiklik göstermekte olup oral patolojilerin %1,3-15'ni oluşturduğu bilinmektedir(2,4). Oldukça ender görülen bu tümörlerden bazıları çenelerde ekspansiyon,şişlik gibi semptomlara neden olurken bazıları da rutin dental ve radyolojik muayenede tesadüfen teşhis edilmektedir.

Benign odontojenik tümörleri anlatmaya başlarken bunlar arasında Ameloblastoma ve Miksomanın benign oldukları halde infiltratif yayılım gösteren biyolojik doğaları nedeniyle nüks gösteren neoplaziler olduğunu görmekteyiz.Bu durumdan farklı olarak genelde benign tümörlerin daha çok ekspansil büyüme şeklini gösteren, yavaş büyüyen lezyona karşı kemiğin lezyonun etrafını bağ doku ile sınırlamak için yeterli zamanının olduğu büyüme paterninden bahsedebiliriz(5,6).

Benign Neoplazilerin Görüntüleme Özellikleri:

Benign tümörlerin yavaş büyüme gösteren biyolojik doğasının çevre dokulardaki etkisi diagnostik görüntülemede bazı ipuçları verir. Kortikal ekspansiyon veya yıkılımın olmadığı lezyon görüntüsü, normal kemiğin anatomik yapısı içine hapsolmuş çok yavaş büyüyen bir benign lezyonu gösterir. Kortekse baskı yaparak büyüyen bir benign neoplazide korteks bozulmamış, kemik de ince fakat sklerotik bir tabaka ile devam eder. Büyüme hızı korteksin yeniden şekillenmesi için yeterli süreyi verecek seviyede olduğundan tümör korteksin yerini değiştirmiş görüntüsü ortaya çıkar.Genelde benign tümörlerde olduğu gibi yavaş büyüyen non-invaziv lezyonlar küresel bir şekil alır ve lezyonun sınırları belirgindir. Fakat ameloblastoma ve miksoma gibi benign kabul edilen bazı lezyonların da infiltratif doğalarından dolayı iyi sınırlı olmadıklarını görmekteyiz(5). Bazı tümörlerin belirli anatomik lokasyonlarda

ortaya çıkması ayırıcı tanıda faydalıdır. Odontojenik tümörlere radyolojik açıdan baktığımızda onların orijinlerine (epitelyal ya da ektomezenşimal) göre dizaynını görmekteyiz. Elbette radyolojik bilgilerden ortaya atılan ön tanı klinik muayene, anamnez ve biopsi gibi diğer verilerle tamamlanmalıdır

Tedavi:

Bu tümörlerin biyolojik davranışlarındaki farklılıklara bağlı olarak basit eksizyon ve enükleasyondan, radiküler rezeksiyona kadar geniş aralıkta cerrahi prosedür farklılıkları bulunmaktadır.Gen terapileri ile tedavi seçenekleri çeşitlenebilmektedir.

1.1.1.ODONTOJENİK EPİTELYAL

1.1.1.1 Ameloblastoma - Konvansiyonel
1.1.1.2 Ameloblastoma - Unikistik
1.1.1.3 Ameloblastoma - periferal/ekstaosseoz
1.1.1.4 Adenoid Ameloblastoma (yeni antite)
1.1.1.5 Metastaz yapan Ameloblastoma
1.1.1.6 Kalsifiye Epitelyal Odontojenik Tümör (CEOT)
1.1.1.7 Adenomatoid Odontojenik Tümör (AOT)
1.1.1.8 Skuamöz Odontojenik Tümör

1.1.2 ODONTOJENİK MİKST (EPİTELYAL&MEZENŞİMAL)

1.1.2.1 Odontoma
1.1.2.2 Ameloblastik Fibroma
1.1.2.3 Ameloblastik Fibroodontoma (AFO)
1.1.2.4 Primordial Odontojenik Tümör
1.1.2.5 Dentinojenik Ghost Cell Tümör

1.1.3 ODONTOJENİK MEZENŞİMAL

1.1.3.1 Odontojenik Fibroma
1.1.3.2 Sementoblastoma
1.1.3.3 Semento-ossifiye fibroma
1.1.3.4 Odontojenik Miksoma

1.1 NEOPLAZİLER, BENİNG, ODONTOJENİK

1.1.1 ODONTOJENİK EPİTELYAL

Ameloblastoma, hamartom olarak kabul edilen odontomadan sonra en sık görülen odontojenik tümördür. Ameloblastoma klinik öneme sahip en yaygın

odontojenik epitelyal tümör olup benign kabul edilen bu epitelyal orijinli neoplazi lokal agresiftir. Odontojenik lezyonların %1'ni oluşturur(7). Çenelerin tüm tümör ve kistlerinin yaklaşık %10-11'ini oluşturan nadir bir neoplazmadır. Bu epitelyal neoplazi mine organı, dental lamina kalıntıları veya oral mukoza bazal epitel hücrelerinden gelişir, enamel veya dentin benzeri matriks üretimi yoktur ve mineralizasyon bulundurmaz.

Demografik ve klinik özellikler: 3. ve 5. dekatta (unikistik tip daha genç yaş aralığında) ortaya çıkan, belirgin bir cinsiyet tercihi göstermeyen, yüzde veya intraoral bölgede yavaş ve expansil büyüyen sert, ağrısız şişlikle karakterize, benign olarak kabul edilmesine rağmen nüks oranı yüksek ve agresif bir odontojenik tümördür.

DSÖ, ameloblastomayı çeşitli klinik histopatolojik tipleriyle tanımlamıştır(8).

1.1.1.1 Ameloblastoma - Konvansiyonel

Önceden bilinen adıyla 'solid-multikistik' ameloblastoma; en çok görülen alt tipi olup posterior mandibula en yaygın anatomik lokalizasyonudur. Yavaş büyüyen genelde ağrısız ekspansiyonla ilerleyen bu lezyon rutin dental muayenede tespit edilir. Bukkal ve lingual kortikal kemikte ekspansiyon ve/veya perforasyona, komşu dişlerde yer değişikliği ve kök rezorpsiyonuna, fasiyal deformiteye neden olabilir. Maksilladaki lezyonlar ise 3.molar bölgede görülür, maksiller sinüse ve burun tabanına ilerleyebilir. Görüntülemede lezyonların sınırları belirgin kortikasyon gösterir ve kavislidir(Figure 1). İçyapısındaki kemik septumları ile sabun köpüğü (septalar kalın) veya bal peteği (daha küçük bölmeler şeklinde) görüntüsü verir(4,7).Kortikal kemikte aşırı ekspansiyona, incelme ve perforasyonlara ve mandibular kanalda yer değiştirmeye neden olabilir(9).

1.1.1.2 Ameloblastoma - Unikistik

Unikistik ameloblastoma nüks ihtimali daha az olan, radyografide genellikle uniloküler görünümlü, ortalama görülme yaşı diğer tiplere göre daha genç olan varyanttır. Genelde gömülü molar dişlerle ilişkili, kist benzeri perikoronal lezyon görünümü verir; bazen scallop (istridye kabuğu benzeri) marjini nedeni ile multiloküler görünümde olabilir. Ramusa ve koronoid prosese ekspansiyon yapabilir, ramusun anterior sınırında kemik yıkımlarına neden olabilir. Geniş dentigeröz kist (DK) ve odontojenik keratokistlerle (OKK) ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ameloblastomaların OKK'den farklı olarak karakteristik ekspansiyonu ve DK'de görülen mine-sement bağlantısı ayırıcı

tanıda önemlidir(7). Ameloblastik epitelin dağılımına göre luminal, intraluminal ve mural tiplere ayrılır. Bu üç histolojik varyanttan ikisi olan luminal ve intraluminal tipler benzer histolojik özelliklere sahip olup luminal tipteki ameloblastomatöz epitelle döşeli olan kistik varyanttan farklı olarak intraluminal tipte epitelyum kist lumenine daha çok pleksiform şekilli proliferasyon gösterirken prognozları mural tipten farklı olarak iyidir. Mural tipte duvardaki tümör adaları ile invazyon vardır. Mural tipin daha destrüktif bir lezyon olması, rekürrensi ve daha agresif cerrahi gerektirmesi açısından konvansiyonel tip olup olmadığı hala tartışmalıdır(1,10).Mural nodülün görüntülemede izlenmesi diğer odontojenik lezyonlardan ayırıcı tanıda önemli bir ipucudur.Diğer tüm intraosseoz tiplerde olduğu gibi unikistik ameloblastomanın tüm alt tiplerinde de *BRAF p.V600E* mutasyonu bulunmuştur.

1.1.1.3 Ameloblastoma - periferal/ekstaosseoz

Dişeti ve alveolar mukoza yerleşimli periferal tip genelde radyolojik görüntü vermez. Histolojik özellikleri bakımından diğer tiplerle aynı olmakla birlikte geniş eksizyonu mümkün olduğu için nüks eğilimi göstermemektedir.

1.1.1.4 Adenoid Ameloblastoma (yeni antite)

Bazı çalışmalarda 25-55 yaş aralığındaki yetişkinlerde (%76,5) ve %64,7 oranında mandibulada (Jayasooria ve ark.) gözlemlenmiş, ameloblastoma ve adenomatoid odontojenik tümörlerin (AOT) dentinoid içeren bir hibrid tümörü olarak ayrı bir antite olarak sınıflamaya ilave edilmiştir. Odontojenik epitelyal neoplazilerin sınıflamasına dahil edilen bu yeni antite kribriform paterni ve sıklıkla dentinoid içeren tübül benzeri (duct-like) yapıları ile karakterize ayrı bir odontojenik tümördür(11,12).Şimdiye kadar literatürde 40'a yakın vaka rapor edilmiştir(1). Genelde mandibulada ağrısız şişlik ve biraz daha kadın cinsiyette baskın olarak gözlenen agresif tabiatlı bu tümörde intraosseoz yerleşimli diğer tüm ameloblastomalardan farklı olarak *BRAF p.V600E* mutasyonu yoktur; bu tümörlerin etiyopatolojisinde *nucleer β catenin* reaktivitesi bulunmuştur.

1.1.1.5 Metastaz yapan Ameloblastoma

Benign histopatolojisine rağmen metastaz yapan bu tipin histolojik morfolojisindeki daha iyi huylu görünümü ve hücresel olarak atipi /malignite özellikleri göstermemesi ile çelişkili olarak genotipi uzak metastaz yapmak için yeterli moleküler alt yapıya sahiptir. 2022 sınıflamasında da 2017'deki sınıflamada olduğu gibi benign epitelyal kategorisindedir.

1.1.1.6 Kalsifiye Epitelyal Odontojenik Tümör

İlk kez Pindborg tarafından tanımlandığı için Pindborg tümörü bilinen diğer adıdır. Daha çok çenelerin dişli bölgelerinde posterior mandibulayı tutan, geniş yaş aralığını etkileyen, yaşamın 4. dekatında pik gösteren ve cinsiyet ayrımı gözetmeyen nadir bir odontojenik benign tümördür. Vakaların yarısı sürmemiş diş ile ilişkilidir(13).Histopatolojik bulguları arasında amiloid birikimi ile karakterize poligonal epitelyal hücrelerden, konsantrik amiloid benzeri materyalden oluşan kalsifiye halkalardan (Liesegang rings) oluşan kribriform görünüm vardır. Diagnostik radyolojide üniloküler/multiloküler radyolüsensi, gömülü dişin kuronu ile ilişkili radyoopasite görünümü ve kalsifikasyon odakları nedeni ile (driven snow) kürenmiş kar manzarası gösterir(14,7).Biyolojik doğası ameloblastomaya benzerdir fakat daha az agresiftir. Diferansiyel diagnozu AOT, AFO, kalsifiye odontojenik kist ve dentigeröz kistle yapılmalıdır. AOT ve AFO daha genç yaşta görülürken, AOT daha sıklıkla anterior maksillada görülür; dentigeröz kistte ise perikoronal radyolüsensi yaygındır. *PTCH1, ABMN, PTEN, CDKN2A, JAK3, MET* gibi değişik mutasyonları içermelerine rağmen yapılan çalışmalar diagnozda ve tedavide bunların farklı etkileri olduğu bildirilmemiştir(1).

1.1.1.7 Adenomatoid Odontojenik Tümör

AOT odontojenik tümörlerin yaklaşık %3 ile 7 ‘sini oluşturan, 2.dekatta ve sıklıkla diagnozu kadın cinsiyette ortaya çıkan, anterior maksilla ve kanin bölgesini lokalizasyon olarak tercih eden sıklıkla kalsifikasyonlar içeren non-invaziv, non-agresif bir benign odontojenik tümördür(15).Santral ve periferal (ekstarosseoz) tipte olabilir; santral lezyonların %73’ü gömülü diş kuronu ile ilişkili foliküler (pericoronal) tipte ve kalanı extrafoliküler (sürmemiş dişle ilişkili değil) tiptedir. Periferal tip dişetinden kaynak alan çok nadir tiptir(16). Histolojik olarak çit tarzı dizilimli rozet benzeri eozinofilik materyal içerebilen duktal yapılar izlenir(5).Morfolojik olarak kortike sınırlıdır ve %60 internal kalsifikasyon içerir. Kalsifiye odakların dağılımına göre soluk kar tanesi görünümünden çakıl taşı benzeri görünüme kadar değişkenlik gösterebilir(7,15). Radyolojik olarak genelde belirgin kortike sınırlı internal kalsifikasyon içeren uniloküler radyolüsensi ve gömülü ya da yer değiştirmiş diş bulguları mevcuttur(Figure 2).Kolaylıkla kemikten enükleasyonla ayrıldığından nüksü beklenmez.

1.1.1.8 Skuamöz Odontojenik Tümör

En sık maksillada lateral-kanin bölgesinde ve mandibula molar-premolar bölgede izlenen, genellikle diş kökleri arasında interradiküler üçgen biçimli radyolüsensi gösteren düzenli bir sınırı ve kapsülü olmayan benign, lokal infiltratif tümördür. Maksillada daha agresiftir(5,17).Histopatolojik olarak fibröz stroma ve squamöz epitel adaları izlenir(5,6).

1.1.2 ODONTOJENİK MİKST (EPİTELYAL&MEZENŞİMAL)

DSÖ odontojenik epitel ile ektomezenşim komponentlerinin bir arada bulunduğu bu tümörleri benign odontojenik mikst tümörler olarak gruplandırmıştır.

1.1.2.1 Odontoma

Odontomalar, diş benzeri sert doku üretiminin olduğu uzun süreli sessiz ve yavaş gelişen büyüme paterni ile karakterize benign tümördür. Çoğu asemptomatik olduğu için klinikte rutin dental ve radyolojik muayenede rastlantısal olarak fark edilirler(6,18).Odontomalar; DC, AOT, CEOT ve odontojenik keratokist gibi abnormalitelerle birlikte görülebildiğinden en sık görülen odontojenik tümör olarak bildirilmiştir(5,7).Her iki cinsiyette de görülebilen ve kendi kendini sınırlayan lezyonlardır. Odontomalar asemptomatik olabilir veya diş sürmelerinde gecikme ve retansiyonlara, yer değiştirme gibi dentisyonda anomalilere (daha çok compound tip); çene kemiklerinde ekspansiyon ve ağrıya da (daha çok compleks tipte) neden olabilirler. Boyutunda zamanla azalma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(18). Kompound tipi; çok sayıda küçük diş benzeri sert doku yapılarının oluşturduğu tip olup daha çok maksilla ve kanine komşu bölgeyi tercih eder(Figure 3-4).Kompleks tip; düzensiz kalsifiye yapıların oluşturduğu disorganize kitledir(Figure 5-6).Daha amorf yapılı bu tip lezyonlar ise premolar-molar posterior bölgeyi ve daha ziyade mandibulayı tercih ederler(figure 7). Dilate odontoma tipi merkezi daha az dens yapılı tek bir kalsifiye dokudan oluşan, simit benzeri veya donut görünümlü bir yapı olup dens invaginatusun şiddetli bir varyantı gibidir. Radyolojik olarak odontomalar belirgin kortike sınırlı ve hemen altında etrafı ince radyolüsent yumuşak doku kapsülü ile çevrili radyoopak lezyonlardır. Bu bağ doku kapsülünde yer alan odontojenik epitel artıklarının sekonder transformasyonu olasılığından bu lezyonların cerrahi olarak çıkartılmaları önerilir(5,6).Diferansiyel diagnozu supernumerer dişler, ossifying fibroma, periapikal osseoz displaziler,

ameloblastik fibroodontoma, idiopatik osteoskleroz, skleroze osteitis ve osteomalarla yapılmalıdır. Surnumere dişler genelde tek, belirgin diş formunda veya multiple ise de birbirinden ayrı yapılardır.

Ossifying fibroma odontomaya göre daha az dens yapılı, genelde sürmemiş dişle ilişkili olmayıp odontoma gibi kendini sınırlamayan daha çok genç-juvenil yaşlarda ortaya çıkan lezyonlardır. Periapikal osseoz displazilerin son fazı kompleks odontomaya benzeyebilir; genelde multipl olup merkezi diş kökü etrafında konumlanmıştır.İdiyopatik osteosklerozda radyolüsent sınır yoktur, skleroze osteitiste ise non-vital ya da inflame dişle ilişki mevcut olup daha çok apekste lokalize, odontojenik inflamasyonların etkili olduğu lezyondur. Osteomalar daha az densitede radyoopasite gösterir ve ekzofitik olabilir(7,18).

1.1.2.2 Ameloblastik Fibroma

Odontojenik tümörlerin %1-3'ünü oluşturan, 1. ve 2. dekatta (9-19 yaş aralığında) çoğunlukla erkek cinsiyette görülür. Odontojenik epitelin neoplastik proliferasyonu, ameloblastik epitelyal adalar ve dental papilla benzeri primitif mezenşimal komponentleri ile sellüler fibromadan oluşan histopatolojisinde sert doku veya matriks üretimi görülmez(19,5). İyi sınırlı ve kortike periferli, daha çok uniloküler ve radyolüsent görünümlü, bazen belirsiz kavisleri ile multiloküler görünüm verebilen, sıklıkla ekspansiyon yapan genelde gömülü diş ile birlikte mandibula posteriorda görülen iyi huylu tümördür. Alveolar kret bölgesi sık görülen lokasyonlarındandır(4,7).Rekürrensi düşük olup; enükleasyon, küretaj, basit eksizyon gibi konservatif cerrahi yaklaşımlarla tedavi edilir. Diferansiyel diagnozda göz önünde bulundurmamız gereken lezyonlar: Pericoronal lezyonlarda; hiperplastik foliküler boşluk, dentigeröz kist, unikistik ameloblastoma ile ayırıcı tanısı yapılır. Sürmemiş bir diş kuronu etrafındaki genişlemiş foliküler boşluk eğer 3 mm'den fazla ise patolojik durumları düşündürürken radyolojik olarak tümör ayırımı yapmak zordur. Dentigeröz kistin perikoronal radyolüsens görünümünü dentigeröz kistlerdeki sıvı akümülasyonu ile sık görülen hidrolik ekspansiyon yönünden araştırmak ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Multiloküler ise ayırıcı tanıda ameloblastoma, dev hücreli granüloma ve odontojenik miksoma düşünülür. Ameloblastoma ile radyolojik diferansiyel diagnozunda ameloblastomadaki septaların varlığı ve AF 'nin daha genç yaş aralığında görülmesi dikkate alınmalı, dev hücreli granülomun daha çok anterior mandibulayı tercih etmesi; odontojenik miksomada ise düz keskin septalı multiloküler görünümü veren geometrik şekli bize diagnostik ipuçları vermektedir(7).

1.1.2.3 Ameloblastik fibroodontoma (AFO)

Odontojenik tümörlerin yaklaşık %1-3'ünü oluşturan bu tümör genelde ağrısız yavaş gelişen şişlik ve diş erupsiyonunda gecikmelerle klinik belirti veren, yaşamın 2.dekatında (~9 yaş) ve mandibula posterior lokasyonda yerleşme eğilimi olan benign tümördür. Periferi genellikle iyi sınırlı bazen kortike, genelde gömülü dişle ilişkili; radyolüsent lezyon içinde diş dokusu yoğunluğunda radyoopasite gösteren benekler şeklinde görüntüleme gösterir(4,20).(Figure 8).Konik ışınlı bilgisayarlı tomografide bukkolingual ekspansiyon gösterir, daha geniş lezyonlarda daha fazla kalsifikasyon bulundurur. Histopatolojik özellikleri ile ektomezenşim ve odontojenik epitel içeren mikst tümör tanımı ile örtüşen ameloblastik fibromaya benzer fakat bu yapı içinde mine ve dentin formasyonuna ait kalsifiye odaklar içerir(7).Diferansiyel diagnozunda düşünülmesi gereken lezyonlar arasında 'kar tanesi' benzeri kalsifikasyonlar bulunduran AOT genelde anterior maksillada bulunurken; 'kürenmiş kar'(driven-snow) görünümü ile CEOT daha ileri yaş grubunda görülür. Odontomanın gelişmekte olan lezyonları ile ayırımı zor olmakla birlikte odontoma daha fazla kalsifiye doku bulundururken AFO 'nun radyolüsent komponentinin daha büyük yumuşak doku içermesi; AFO ile aynı lokasyonda bulunan kompleks odontomanın kalsifiye materyal kitlesinin merkezde disorganize yapısına karşın AFO'da multipl ve dağınık olması ayırıcı tanıda önemlidir.Odontomalar yukarıda da bahsettiğimiz gibi AFO'dan farklı olarak diş gelişimi süreci sonlandığında kendi kendini sınırlayan, durduran yapılardır. Non-agresiv lezyon olarak bilinen AFO enükleasyon küretaj ile tedavi edilip rekürensi veya malignant transformasyonu nadirdir(7,20).

1.1.2.4 Primordial Odontojenik Tümör

İlk kez 2014'te bildirilmiş olan bu antite DSÖ 'nün 2017'deki odontojenik mikst tümörler sınıflamasına eklenmiştir. İmmunoprofili odontojenik orijinli olan bu tümör lokasyonu dişli bölgelerde sürmemiş diş kuronu ile ilişkili (daha sıklıkla 3.molar) iyi sınırlı radyolüsensi ve miks densite gösteren; 1. ve 2.dekat yaş aralığında biraz daha erkek cinsiyette baskın olabilen mikst benign bir tümördür. Histopatolojisinde dental papilla benzeri, fusiform, yıldız şekilli fibroblastlarla döşeli odontojenik mezenşim ile iç mine epiteli benzeri kuboidal epitel hücreleri ile sınırlı bir yapı göstermektedir. Diferansiyel diagnozunu yaptığımız lezyonlar arasında AF'de mezenşimal komponent daha sellülerdir; yine aynı bölgede posterior mandibulada tutulum göstermeyi tercih eden multiloküler radyolüsent görüntü ile karakterize Odontojenik miksoma 3.-4.

dekat yaş aralığında olup gömülü dişle ilişkili rapor edilmiş vaka sayısı nadir olan iyi sınırlı veya sınırları düzensiz olabilen mikst tümördür(10,21,22).

1.1.2.5 Dentinojenik Ghost Cell Tümör

Odontojenik tümörlerin %0.5'ini oluşturan, nadir görülen, benign olarak tanımlanmasına rağmen lokal agresif karakterli ve rekürens gösterebilen bir tümördür. Ameloblast benzeri epitelyal hücreler, hayal hücreler (ghost cell) ve dentinoid materyal ile karakterizedir. Hayal hücreler olarak tanımlanan bu nükleuslarını kaybetmiş keratinleşmiş epitel hücreleri kalsifiye olurlar. Hayal hücrelerin tek başına bulunması patognomonik değildir. Radyolojik görünümü iyi sınırlı radyolüsent alan içinde düşük yoğunluklu radyoopasitedir. Santral tip (intraosseoz) agresif varyantı ve non-agresif varyantı periferal (ekstraosseoz) tiptir. Her iki varyant da daha çok mandibulayı tutar; 3.-5.dekat yaş aralığında ve erkeklerde daha sık görülür. Nadiren odontomalarla birlikte görüldüğü bildirilen çalışmalar mevcuttur. Ghost cell odontojenik karsinoma malign formudur(23-25).

1.1.3 ODONTOJENİK MEZENŞİMAL

1.1.3.1 Odontojenik fibroma

Odontojenik ektomezenşimin nadir görülen benign tümörüdür. Daha çok erişkin kadın hastada (~40 yaş) anterior maksillada klinikte santral ve periferal tiplerde ağrısız ekspansil şişlik; ilişkili dişlerde kök rezorpsiyonları, yer değiştirmeler ile birlikte görülen bu tümör 2005 DSÖ sınıflamasında basit (simple) tip ve daha hücresel ve kalsifikasyonlar içeren WHO tipi olarak tanımlanmıştı.2022 DSÖ güncel sınıflamada subtipler: amiloid, granüler hücreli, ossifiye tip ve santral dev hücreli granuloma ile birlikte görülen hibrit tip olarak tanımlanmıştır. Farklı epitelyal komponent miktarı, granüler hücre, amiloid birikimi, dev hücre reaksiyonları ve ossifikasyonlar gibi değişik histolojik görünümleri diagnozda güçlüklere neden olabilir. Küçük lezyonlar iyi sınırlı uniloküler radyolüsensi şeklinde; daha büyük lezyonlar multiloküler radyolüsent alanlar şeklinde ince ve düz septalıda ayırıcı tanı miksoma ile veya granüler tipin dev hücreli granuloma ile yapılır(7,26).

1.1.3.2 Sementoblastoma

Sement benzeri sert doku üretimi ile karakterli, osteoblastomayı histolojik olarak taklit eden benign tümördür. Daha çok genç erişkin yaş grubu ve erkek cinsiyette baskın, (DSÖ 2022 sınıflamasında 2 ve 3. dekatta belirli bir

cinsiyet ayrılığı gözetmediği bildirilmiştir.) mandibulada (maksillaya göre 4 kat fazla) premolar-molar bölgede vital diş kökü ile ilişkili, ağrılı yavaş büyüyen şişlikle gelişen kliniğine radyolojik olarak iyi sınırlı kortikasyon gösteren radyoopak soliter kitle ve hemen altında ince iyi sınırlı radyolüsent bant görünümü eşlik eder. Diş kökünde rezorpsiyon yapmakla birlikte sement benzeri sert dokunun füzyonu ile periodontal boşluğu doldurarak görüntüde ankiloz şeklinde devamlılık gösterir. Cerrahi eksizyonu yetersiz ise %37 rekürens oranı bildirilmiştir. 2022 DSÖ raporunda son moleküler gelişmelerin sementoblastomanın sadece morfolojik olarak aynı özellikler taşımakla kalmayıp aynı spektrumun osteoblastoma, osteoid osteoma gibi diğer hastalıkları ile aynı moleküler patogenezi paylaştığını (*c-FOS* aşırı ekspresyonu) gösterdiğini vuırgulamıştır. Radyolojik olarak diferansiyel diagnozunda; periapikal osseoz displazi, periapikal skleroze kondensing osteitis, idiopatik osteosklerozis (enostoz), hipersementoz, osteoblastoma ve osteoid osteoma düşünülür. Periapikal semental displazide radyolüsent perifer genelde fark edilmez ve lezyon kökle direkt ilişkili değildir; daha çok mandibular anterior vital ve asemptomatik dişleri ilgilendirir. Periapikal kondensing osteitis ise apikalde periodontal aralığı genişlemiş devital dişte periapikal enflamasyonun sonucunda periferde kalın trabekülasyon gösterip radyolüsent zona sahip değildir. Enostozda da radyolusent perifer yoktur ve periodontal ligament normaldir. Hipersementozdaki kökte gördüğümüz fazla sement yığılımı da direkt diş kökü ile ilişkili olmakla beraber radyolüsent bir zon ile ayrımı yoktur; yumuşak doku kapsülü ile çevrili değildir, lamina dura izlenir ve periodontal aralık normaldir. Osteoid osteomada da ağrı sementoblastomaya benzer olarak antiinflamatuar ile geçmekle birlikte sementoblastomadaki ‘tekerlek benzeri’ görünümüne karşılık osteoid osteomada santralde niduslu mikst densiteli lezyonun etrafındaki reaktif zon 1cm’den küçüktür ;osteoblastomadaki ağrı non steroid antiinflamatuarlarla geçmeyen ve büyüklüğü genelde 2 cm’den büyük lezyonlardır(1,7,27).

1.1.3.3 Semento-ossifiye fibroma

Fibröz neoplastik stroma içinde sement ve kemik üretiminin olduğu etrafındaki bağ doku kapsülünün röntgen görüntüsünde radyolüsent hatla temsil edildiği, kraniyo-fasial bölgede daha çok mandibulada (%80) molar-premolar bölgede; maksillada ise zigomatik arkta görülen ve maksiller sinüsü tutabilen yuvarlak veya oval iyi sınırlı ekspansil lezyonlardır. Lezyonun maturasyonuna ve radyoopasitenin derecesine bağlı olarak granuler internal görünümü ile fibröz displaziye benzese de iyi sınırlı marjini ile diagnostik ayrımı yapılır.

2022 DSÖ sınıflamasında non-odontojenik fibroosseoz lezyonlardan juvenil ve psammomatöz varyantlarından tamamıyla ayrı olarak benign odontojenik mezenşimal sınıfın ayrılmaz bir alt tipi olarak vurgulanmıştır(1,5,7).

1.1.3.4 Odontojenik miksoma

Odontojenik ektomezenşimden gelişen odontojenik miksoma vakaların çoğunluğunun 2.-4. dekat yaş aralığında olduğu, çok geniş yaş aralığını etkileyebilen (5-56 yaş), sıklıkla mandibulada premolar-molar bölgede uniloküler veya düz dik internal septa formasyonu ile farklı geometrik şekillerde multiloküler görülebilen (tenis raketi, merdiven benzeri) benign odontojenik tümördür. Kavisli septa 'sabun köpüğü' görünümü ile ameloblastomayı taklit edebilir. Perifere uzanan ışınsal paterni yalancı periost reaksiyonu görünümü verebilir fakat kortikal marjin sağlamdır. Kemikte ekspansiyon ve destrüksiyon yapabilir; çevre yumuşak dokuları infiltre edebilir; diş köklerinde rezorpsiyon ve deplasmana neden olabilir. Odontojenik miksoma içindeki yüksek oranda kollogenize bağ doku içeriği ile birlikte 2017 DSÖ sınıflamasında 'miksofibroma' olarak sınıflamada iken; 2022 DSÖ sınıflamasında bu durum 'fibromiksoma' olarak adlandırılmıştır. 2022 DSÖ raporunda *MAPK/ERK* yolağı aktivasyonundaki mutasyonların bu tümörlerin etiyopatolojisindeki rolü belirtilmiş ve farmakolojik hedef terapilerle tümör gelişimini indirgemede bu yolak inhibisyonunun önemi vurgulanmıştır. Odontojenik miksomanın histolojisindeki normal dental papilla, hiperplastik dental folikül, miksoid nörofibroma, odontojenik fibroma ve fibromiksomaya benzerlikleri; yanlış diagnozu önlemede klinik ve radyolojik karakteristik özellikleri ile bir bütün olarak değerlendirilerek yapılır. Tedavisi küçük lezyonlarda küretaj, büyük lezyonlarda %25 nüks olasılığı nedeni ile geniş rezeksiyondur(1,5,7,28).

KAYNAKÇA

1. Soluk-Tekkesin M, Wright JM. The world health organization classification of odontogenic lesions: a summary of the changes of the 2022 (5th) edition. *TJPATH*. Published online 2022. doi:10.5146/tjpath.2022.01573

2. Labib AM, Adlard RE. Odontogenic Tumors of The Jaws. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2022.

3. Effiom OA, Ogundana OM, Akinshipo AO, Akintoye SO. Ameloblastoma: current etiopathological concepts and management. *Oral diseases*. 2018;24(3):307-316.

4. White SC, Pharoah MJ. *Oral Radiology-E-Book: Principles and Interpretation*. Elsevier Health Sciences; 2014.

5.Günhan Ö,Oral ve Maksillofasiyal Patoloji.Quintessence Yayıncılık;2015

6.Oygür T,Ağız Patolojisi Ders Kitabı Ağız Lezyonları ve Temel Patogenetik Mekanizmalar.1.basım Efil yayınevi;2010

7. Koenig LJ, Tamimi D, Perschbacher SE. *Diagnostic Imaging: Oral and Maxillofacial E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2017.

8. Vered M, Wright JM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Head and neck pathology*. 2022;16(1):63-75.

9. Evangelista K, Cardoso L, Toledo Í, et al. Directions of mandibular canal displacement in ameloblastoma: A computed tomography mirrored-method analysis. *Imaging science in dentistry*. 2021;51(1):17.

10. Speight PM, Takata T. New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Virchows Archiv*. 2018;472(3):331-339.

11. Tomar U, Tomar S. An insight into new world health organization classification (2022) of odontogenic lesions. *Santosh University Journal of Health Sciences*. 2023;9(1):28.

12. Sachdev SS, Chettiankandy TJ, Sardar MA, Adhane Y, Shah AM, Grace AE. Adenoid ameloblastoma with dentinoid: a systematic review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2022;22(3):325.

13. Magliocca KR. Proceedings of the 2023 North American Society of Head and Neck Pathology Companion Meeting, New Orleans, LA, March 12, 2023: Odontogenic Tumors: Have We Achieved an Evidence-Based Classification. *Head and Neck Pathology*. Published online 2023:1-12.

14. Takamatsu K, Kamatani T, Tanaka M, Inada T, Abe Y, Shirota T. Calcifying epithelial odontogenic tumor: A case report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2023;35(1):48-51

15. Siriwardena BSMS, Udagama MNGP, Tennakoon TMPB, Athukorala DAADW, Jayasooriya PR, Tilakaratne WM. Clinical and demographic characteristics of adenomatoid odontogenic tumors: analysis of 116 new cases from a single center. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2022; 88:309-16. Rabanales JCC, Barrios BCA, Perez YAA, Munoz DCC. Extrafollicular Adenomatoid Odontogenic Tumor. An unusual case report and review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2023;35(1):85-91.

17. Mannivannan S, Augustine PI, PY N, Angelin D, Mary SJ. Peripheral squamous odontogenic tumor associated with an impacted mandibular third molar: A case report. *Oral & Maxillofacial Pathology Journal*. 2023;14(1).

18. Nguyen DK, Van Huynh D. Clinical and radiological characteristics of odontomas: A retrospective study of 90 cases. *Imaging Science in Dentistry*. 2023;53

19. Ávila NGA, Camisasca DR, de Barros LAP, Henriques ÁCG. Ameloblastic Fibrodentinoma and Ameloblastic Fibro-Odontoma: A Developing Odontoma or a Distinct Neoplasm? *International journal of surgical pathology*. Published online 2023:10668969231157778

20.Safavi M, Mohammadi F. Ameloblastic Fibro-Odontoma. *Fetal Pediatr Pathol*. 2023;42(2):281-

284. doi:10.1080/15513815.2022.2088910

21. Xiaoqin S, Yun. W, Siyi Y, Qi H, Yu C. Primordial odontogenic tumor with prominent calcifications. *Journal of Oral Science*. 2022;64(4):327-328.

22.Primordial odontogenic tumour: clinicopathological analysis of six cases of a previously undescribed entity Adalberto Mosqueda-Taylor, Fabio Ramoa Pires,1 Jose Manuel Aguirre-

23.Hammad Y, Bueno S, McLean-Holden A, Schlieve T. Dentinogenic ghost cell tumor: a case report and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg*. 2023;27(1):169-173. doi:10.1007/s10006-02101034-

24. Altindis S, Tokuc B, Hosgor H, Coskunses FM. Peripheral Dentinogenic Ghost Cell Tumor of the Maxilla. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2021;32(8):e739-e740.

25. Okui T, Morioka R, Iwahashi T, et al. A rare case of dentinogenic ghost cell tumor with concomitant odontoma. *Clinical Case Reports*. 2023;11(6):e7442.

26 .Ito N, Sakamoto S, Obayashi F, Kanda T. Central odontogenic fibroma with amyloid: a diagnostically challenging case. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Published online 2023.

27.Lam SW, Cleven AHG, Briaire-de Bruijn IH, et al. FOS Rearrangement and Expression in Cementoblastoma. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(5):690-693. doi:10.1097/PAS.0000000000001695 28. Dotta JH, Miotto LN, Spin-Neto R, Ferrisse TM. Odontogenic Myxoma: Systematic review and bias analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(4):e13214. doi:10.1111/eci.13214

BÖLÜM X

GLİOBLASTOMA (GBM) PATOGENEZİNDE MIKRORNA'LAR VE MIRNA ARACILI İLAÇ HEDEFLEME STRATEJİLERİ

Pınar AKPINAR OKTAR

(Ph.D.), Lösante Hastanesi, Doku Tipleme Laboratuvarı,
pinarakpinarr@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3993-4292

Beyin tümörleri içerisinde en sık rastlanan ve histolojik bir tip olan Glioblastoma Multiforme (GBM), çoğunlukla yetişkinlerde görülen agresif bir beyin tümörüdür. 5 yıllık sağkalım oranı %7,2'dir (1). Tanımlayıcı histopatolojik özellikleri nekroz ve endotelyal proliferasyon olup, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) beyin tümörleri sınıflandırmasında son evre olarak adlandırılan IV. derece olarak değerlendirilir. GBM, doğası gereği oldukça infiltratiftir. Genetik olarak heterojendir ve kan-beyin bariyeri (KBB) tarafından korunur. Bu nedenle tedavisi zor bir kanser türüdür (2). Tedavi seçenekleri arasında kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yer alır.

Yapılan çalışmalara göre GBM, kontrolsüz çoğalmaya neden olan Nöral Kök Hücrelerde (NSCs) ve glial öncü hücrelerde somatik mutasyonların birikmesi olarak tanımlanmıştır. GBM ile ilgili yapılan diğer genomik çalışmalar da ise 71 gende **21.540 somatik mutasyonun** var olduğunu göstermiştir (3).

1980'lerin son dönemlerinden bugüne kadar yapılan çalışmalar, gliomaların genetik özelliklerini Nörofibromatöz ve Li-Fraumeni sendromunun moleküler temelleri ile açıklamıştır. GBM'de birçok genin epigenetik olarak inaktivasyonu saptanmıştır. Bu genler, hücre siklusu gibi hücresel fonksiyonlarda, DNA tamiri ve genom bütünlüğünü sağlamada, tümör invazyonu ve apoptozisde anahtar rolü olan genlerdir. P53 mutasyonu ve "Platelet-Derived Growth Factor Receptors" (PDGFR)- α'nın fazla ekspresyonun astrositom gelişiminde ilk genetik değişikliklerden biri olduğu bilinmektedir. GBM'deki yaygın genetik değişiklikler arasında, 10q kromozom kolunun kaybı, TP53 ve RB'deki

değişiklikler, EGFR ve PDGFR amplifikasyonları ve RTK/Ras/PI3K sinyal yolaklarındaki sapmalar olarak belirlenmiştir. Bunların tümü GBM patolojisinin bilinen başlıca etkenleridir. Diğer sık mutasyonlar arasında NF1, PTEN ve MDM2'deki değişiklikler yer almaktadır (4).

1. GBM'de miRNA'lar ve Sinyal İletim Yolakları:

GBM patogenezinde mikroRNA (miRNA)'ların rolü üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. miRNA'lar, sinyal iletim yolaklarını etkileyerek GBM tümörlerini kontrol edebilen düzenleyici önemli moleküllerdir.

miRNA'lar, kanser hücrelerinde anti-apoptotik ve indükleyici apoptoza aracılık ederek GBM'deki sinyal transdüksiyon yollarını etkileyebilir. Gliomalarda HGF/MET sinyalinin akış aşağı sinyal transdüksiyon aracıları arasında Ras/MAPK, PI3K/Akt ve STAT bulunur. Bu yolaklar, GBM'de proliferasyon, hayatta kalma, hücre döngüsü ilerlemesi, anjiyogenez, istila, göç, köklenme ve terapötik direnç ve nüksetme dâhil olmak üzere çeşitli hücresel davranışlara aracılık eder (5).

2. miRNA'ların GBM Anjiyogenezine Katkısı:

miRNA'lar, GBM'de hücre proliferasyonunu, invazyonu, anjiyogenezi, apoptozu ve hatta kemorezistansı düzenleyen genleri etkileyebilir. Glioma hücreleri, anjiyogenez ve invazyonun güçlü bir indükleyicisi olan IL-1 üretir ve glial hücrelerde, inflamasyon aracılı kanser gelişiminde rol oynayan miR-155'i güçlü bir şekilde upregüle eder. Buna ek olarak, inflamasyonda rol oynayan diğer IL-1 ile indüklenen miRNA'lar, miR-21 ve miR-146 gliomlarda upregüle edilir (6). miR-93 ve miR-205 gibi miRNA'ların anjiyogenez seviyesini düzenlediği gösterilmiştir. miR-93 integrin-β8'i inhibe ederek anjiyogenezde artışa neden olurken, miR-205 VEGF-A'yı hedef alır (7).

miRNA'lar, GBM de dâhil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin başlamasında ve gelişmesinde rol oynamaktadır. GBM'de, miR-155 yüksek oranda eksprese edilen bir onko-miRNA'dır ve seviyeleri tümör derecesinin artmasıyla kademeli olarak artar. miR-155'in azaltılması, MAPK13 ve MAPK14 aracılı oksidatif stres ve apoptozun indüksiyonu yoluyla kemoteropatik bir ajan olan temozolomidin etkisini artırarak glioma tedavisi için potansiyel bir hedef olarak gösterilmiştir (8).

3. miRNA'ların GBM'de Kemorezistansa Katkısı:

GBM'de kemoterapi tedavisinde sıklıkla Temozolomid (TMZ) kullanılır. Alkilleyici bir ajan olan TMZ, DNA'nın en kritik bölgesindeki guanin'in O6

pozisyonuna metil grubu ekleyerek hasar oluşturması sonucu kanser hücrelerinin G2/M hücre siklusunda durdurulmasını sağlar ve apoptosize neden olur (9). Çalışmalar, TMZ tedavisine yanıt vermeyen hastalarda MGMT enziminin fazla sentezlenmesi ile oluşan DNA hasarlarının hızlı bir şekilde tamir edilmesine sebep olarak kanser hücrelerinin ölümünü engellediklerini göstermiştir (10). Evre IV gliomaların yaklaşık %50'sinde MGMT gen promotörünün metilasyonu gözlenmiştir (11). MGMT gen promotör metilasyonu, TMZ dahil olmak üzere alkilleyici kemoterapiye duyarlılığın potansiyel bir biyobelirteci olarak tanımlanmaktadır (12).

GBM tedavisinde TMZ'ye ek olarak miRNA'ların da kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada, TMZ ile beraber miR-10b'yi hedefleyen deneysel terapötiğin birlikte kullanımı, insan GBM hücrelerinin tümörijenik fenotipini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir (8). GBM fare modellerinde, miR-370-3p ve TMZ birlikte uygulandığında, tümör hacmi tek başına TMZ'ye kıyasla iki kat azalmıştır (13).

miRNA'lar epitelyal belirteçleri doğrudan hedef alarak kemorezistansa katkıda bulunabilir. Örneğin, miR-375 akciğer kanserinde E-Cadherin'i doğrudan baskılayarak paklitaksel kemorezistansını indükler. Ayrıca, miR-514b-5p ilaç direncini kolaylaştırmak için E-Cadherin ekspresyonunu azaltabilir (14).

miRNA'lar, radyasyon gibi tedavi yöntemlerine karşı da direnç geliştirmek veya duyarlılık göstermek için gen ifadesini değiştirebilir (15). miRNA'ların metilasyonu, gen ifadesinin baskılanmasına veya artmasına neden olarak kemorezistans mekanizmalarını etkileyebilir (16).

4. GBM'de DNA Metilasyonu ve Epigenetik Faktörler

DNA metilasyonu, DNA'nın kimyasal bir değişimidir ve metil gruplarının DNA'ya kovalent transferini destekleyen epigenetik bir değişikliktir (17). DNA metilasyonu, metil gruplarının DNA'ya eklenmesi veya çıkarılması yoluyla gen ifadesini etkileyebilir (18). Bu süreç, transkripsiyon makinesinin modülasyonu, kromatine erişim veya metil bağlayıcı proteinlerin devreye girmesi ile gen ekspresyonunu baskılar. Anormal DNA, tümör progresyonuna, metastaza ve mevcut anti-tümöral tedavilere direnç göstermeye katkıda bulunur. Anormal DNA metilasyonu, tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde hipermetilasyon yoluyla ortaya çıkabilir, bu da susturulmalarına yol açarken, onkogenlerin promotör bölgelerindeki hipometilasyon onları aktive edebilir. DNA metilasyonu esas olarak DNA metiltransferazlar tarafından düzenlenir (17). Bazı DNA metiltransferaz inhibitörleri preklinik ve klinik çalışmalarda

anti-tümör etkileri gösterdiğinden, DNA metilasyonu GBM tedavisi için potansiyel bir hedeftir (19).

miRNA'nın epigenetiği değiştiren genler üzerindeki etkisi ve DNA metilasyonunun GBM'deki miRNA ekspresyonu üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak incelenmiştir. Özellikle miRNA-29, miRNA-29a ve miRNA-148'in DNMT3a ve DNMT3b'yi hedeflediği ve genel olarak bu etkileşimin kanserde görülen genel hipometilasyona katkı sağlayacağı belirlenmiştir (20).

miRNA'lar epigenetiği değiştiren genleri kontrol etmenin yanı sıra, epigenetik olarak kontrole tabi tutulabilir. Bilinen miRNA'ların yaklaşık yarısı, CpG açısından zengin bölgelerde barındırılır ve dolayısıyla DNA metilasyonunun potansiyel hedefleridir. DNA metilasyonu, miRNA'ların düzenleyici bölgelerinin metilasyonu veya demetilasyonu yoluyla uzaktan etki eden gen ifadesine müdahale edebilir. miRNA hedeflerinin çokluğu, hücre çoğalması, apoptoz, göç ve farklılaşma gibi birçok biyolojik yolun aynı anda değişmesine neden olabilir. Yapılan çalışmalar, epigenetik olarak değiştirilmiş miRNA'lar ve hedef genler arasında, hücre homeostazının kontrolüne birden fazla düzeyde müdahale edebilecek karmaşık bir etkileşim ağı ortaya koymuştur (21).

5. Onkolojide miRNA Aracılı İlaç Hedefleme Stratejileri:

Kanser tedavisi için yeni terapi hedefleri ve etkili terapötik araç arayışı, tıp ve bilim için güncel bir zorluktur. miRNA'lar büyüme, farklılaşma, hücre bölünmesi, apoptoz ve hücre sinyali gibi birçok hücresel süreçte kilit rol oynamaktadır. Keşfedilmeleri birçok hastalığın tanı ve prognozunda çığır açmıştır. miRNA'ların yapısının anlaşılması, miRNA'ya bağlı hücresel düzenleme mekanizmalarının ve glial beyin tümörleri de dahil olmak üzere bu kısa kodlamayan RNA'ların altında yatan hastalıkların patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunabilir (22).

Tedavi yaklaşımlarında miRNA'nın beyine doğrudan iletilmesi etkili gibi görünse de, sezgisel olarak non-invaziv veya minimal düzeyde invaziv ilaç verme yöntemleri tercih edilebilir. Bu açıdan, özellikle de nanoparçacıklar çok umut verici bir strateji gibi görünmektedir ve tümör bölgesine sadece çeşitli ilaçları değil, aynı zamanda miRNA'yı da iletmek için kullanılmıştır (23).

GBM tedavisinde miRNA'ların kullanımına ilişkin büyük umutlar vardır. miRNA'lar, birden fazla geni hedefleme yetenekleri nedeniyle umut verici bir terapötik hedef haline gelmiştir. Tedavinin hedefi, tümörlerde hem artan hem de azalan ifadeye maruz kalan miRNA'lardır. Son araştırmalara göre, miRNA

tabanlı terapi için iki temel strateji önerilmiştir; bunlardan ilki, miRNA taklitçileri kullanarak tümör baskılayıcıların, aşağı doğru düzenlenmiş miRNA›larını eski haline getirmektir. İkinci strateji ise miRNA inhibitörleri ile onkomiR aşırı ekspresyonunu engellemektir. Gliomalarda tümör baskılayıcı miRNA›ların ekspresyonu azalmıştır ve ifade profillerini normalleştirmek amacıyla, belirli bir tümör baskılayıcı molekülün ifadesini artırmak için miRNA tabanlı replasman tedavileri kullanılabilir (24,25).

Kanser progresyonunun durdurulması, karşılık gelen endojen miRNA'larla aynı diziye sahip olan eksojen oligonükleotidler (miRNA taklidi olarak da bilinir) ile mümkün olmaktadır. Bu oligonükleotidlerin sentezlenip GBM hücrelerine iletilmesi ile tümör büyümesi güçlü bir şekilde inhibe edilir. GBM'de ekspresyonu azaltarak baskılayıcı işlevi olan ve iyi bilinen bir miRNA olan miR-34a'dır. Kodlamayan mikroRNA'lar (miRNA'lar) çeşitli hedef genlerin ekspresyonunu ince ayarlama yeteneğine sahip olduğundan, birden fazla aşağı akış etkisini düzenlediğinden, bir p53 hedef miRNA'nın ekspresyonunu tetiklemenin kemoya dirençli hücrelerde hücre ölümünü indükleyebileceğini ve, miR-34a mimetiklerinin yeni bir terapötik ajan olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (26). Ayrıca, U251 glioma hücrelerine transfeksiyondan sonra miR-203 mimetikleri, miR-203'ün hedefi olan fosfolipaz D2 seviyesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu da U251 hücrelerinin proliferasyonunun ve invazyonunun engellenmesine yol açmaktadır (27).

Prensip olarak, nanopartiküller, oligonükleotitlerin zayıf sistemik stabilitesinin üstesinden gelmeli ve dağıtımlarını geliştirmelidir (28). Her biri avantaj ve dezavantajlara sahip farklı nanopartikül formülasyonları mevcuttur, ancak bunların tümü, tümör bölgesini hedeflemek ve beyin tümörleri durumunda KBB'ni geçmek için tasarlanabilir. Bugüne kadar, en yaygın taşıyıcılar, hayvan modellerinde test edilmekte olan 100 nm hedefli lipozomlardır (29).

Son zamanlardaki miRNA tedavi yaklaşımları özetle**:** miRNA mimik tedavisi, miRNA inhibit**ör tedavisi, miRNA süngerleri, polimer nanopartikül platformları ya** da, lipid nanopartikül platformları veya mikroveziküller ile hedefe yönelik miRNA'ların direk iletimi, viral dağıtım vektörlerle hedef dokuya yönlendirilmesini kapsamaktadır (22).

5.1. miRNA Mimik Tedavisi:

miRNA mimik tedavisi, **miRNA taklitçileri** kullanarak tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunu artırmayı amaçlayan bir miRNA tabanlı terapi stratejisidir. Bu tedavi, kanser hücrelerinin çoğalmasını, yayılmasını ve tedaviye

direncini azaltabilir (30). miRNA mimik tedavisi, GBM'de araştırılan bir konudur. Bu tedavi, tümör baskılayıcı miRNA'ların beyin kanseri hücrelerine verilmesini içerir (7).

5.2. miRNA İnhibitör Tedavisi:

miRNA inhibitör tedavisi, **miRNA antagomirleri** veya **antimiR'leri** kullanarak onkogenik miRNA'ların işlevini azaltmayı amaçlayan bir miRNA tabanlı terapi stratejisidir. Bu tedavi, kanser hücrelerinin büyümesini, yayılmasını ve tedaviye direncini engelleyebilir (31).

miRNA inhibitör tedavisi, farklı kanser türleri için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak araştırılmaktadır. Örneğin, miR-34 inhibitörü, akciğer kanseri, prostat kanseri, pankreas kanseri ve melanom gibi çeşitli kanser türlerinde klinik denemelerde kullanılmıştır (32). Ayrıca, miR-21 inhibitörü, hepatosellüler karsinom ve GBM gibi kanser türlerinde de test edilmiştir (30). miRNA inhibitör tedavisi, tedaviye dirençli kanserler için de umut verici bir yaklaşım olabilir (33).

5.3. miRNA Sünger Tedavisi:

miRNA süngerleri, miRNA bağlanma bölgeleri içeren plazmit yapılarıdır. Bu bölgeler, bir miRNA genini seçerek onun endojen hedeflerinden uzaklaştırabilirler. miRNA süngerleri, mikroRNA işlev kaybı çalışmaları için değerli araçlardır (34). 'miRNA süngerleri' olarak adlandırılan bu rekabetçi inhibitörler, güçlü promotörlerden ifade edilen, çoklu tandem bağlanma bölgeleri içeren transkriptlerdir. Bu süngerleri kodlayan vektörler geçici olarak kültürlü hücrelere transfekte edildiğinde, süngerler miRNA hedeflerini, en az kimyasal olarak modifiye edilmiş antisens oligonükleotidler kadar güçlü bir şekilde baskılar (35).

5.4. Lipid Nanopartikül Platformu ile Hedefe Yönelik Tedaviler:

Gelişmekte olan ilaç teknolojisi sayesinde etkin ilaç tasarımında önemli aşamalar kaydedilmektedir. İlacın sadece patolojik bölgede etki göstermesini amaçlayan ilaç hedefleme; ilaç etken maddesinin kimyasal yapısı ve alım şeklinden bağımsız olarak hedef doku veya organda seçici ve kantitatif toplanma yeteneği olarak tanımlanır. İlaç hedeflemeyle konvansiyonel, biyoteknolojik ve gen kaynaklı ilaçlar vücudun organ, doku ve hücre gibi belirli bölgelerine seçici olarak taşınabilmektedir. Polimer nanopartiküller, **miRNA** moleküllerini paketleyerek **hedef dokulara** veya **hücrelere** ulaştırabilirler

Hedeflendirilmiş çeşitli nano taşıyıcıların kullanılması nano tıpta en önemli alanlardan biri haline gelmiştir. Bu taşıyıcılar, çeşitli ilaçlar ve/veya görüntüleme maddelerini taşıyabilen nano büyüklükteki materyallerdir (36).

Lipid nanopartikül platformu, mRNA teslimatı için kullanılan bir yöntemdir. Lipid nanopartiküller, mRNA moleküllerini paketleyerek hedef hücrelere ulaştırabilirler (37).

Lipid nanopartikül platformu ile miRNA teslimatı sağlamak için ise, miRNA süngerleri gibi miRNA bağlanma bölgeleri içeren moleküller kullanılabilir. Bu moleküller, lipid nanopartiküller ile birlikte hedef hücrelere gönderilerek, miRNA işlevini baskılayabilirler (38). Lipid nanopartikül platformu ile miRNA teslimatı sağlamak için henüz klinik onaylı bir uygulama yoktur, ancak araştırmalar devam etmektedir.

5.5. Polimer Nanopartikül Platformu ile Hedefe Yönelik Tedaviler:

Aynı veya farklı moleküllerin kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir şekilde bağlanması sonucu uzun zincirli ve yüksek molekül ağırlıklı bileşikler oluşur. Oluşan bu yapılar polimer olarak adlandırılır. Gelişmiş ilaç dağıtım sistemleri geliştirmek için tasarlanmış polimerler kullanılmıştır. Bu tür polimerlerin gelişimi, polimer kimyasında ilerlemelere neden olmuş ve bu da sıcaklık, pH ve biyomoleküller gibi çevresel koşullardaki değişikliklere cevap verebilecek akıllı polimerlerle sonuçlanmıştır (39).

5.6. Hücre Dışı Vezikül Tabanlı Dağıtım Sistemleri ile Tedavi Yaklaşımları:

Hücre dışı veziküller (EV'ler), hücreler arası iletişimde yer alan heterojen membran vezikülleridir ve proteinler, miRNA vb. gibi biyomoleküllerin kan dolaşımı yoluyla taşınmasını sağlar (40). CD47 işaretleyicisinin yüzeylerindeki varlığı onları fagositik klirenkten korur. Ek olarak, EV'lerin yüzey modifikasyonu, spesifik dokulara hedeflenen biyomolekül dağıtımını kolaylaştırır. Bu özellikler onları umut verici miRNA dağıtım araçları haline getirmektedir (41). Biyogenezlerine bağlı olarak, EV'ler eksozomlara, mikro-parçacıklara ve apoptotik cisimlere ayrılır. Esas olarak geç endozomlardan oluşan eksozomlar (40-120 nm çapında), miRNA'nın etkili taşıyıcıları olarak kullanılmıştır (42). Eksozom bazlı stratejilerin, düşük sitotoksisitesi ve antijenitesi bu yöntemleri oldukça verimli kılmaktadır.

Eksozomları miRNA'larla zenginleştirmek için iki strateji kullanılmıştır.

- İlgilenilen miRNA›yı aşırı eksprese eden bir hücre hattı üretilir, bu da kapsüllenmiş miRNA ile artan miRNA ekspresyonu ve eksozom sekresyonu ile sonuçlanır.
- Diğer bir strateji ise eksozomları izole etmek ve daha sonra onları miRNA'larla zenginleştirmektir. Eksozomların miRNA ile zenginleştirilmesi genellikle yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerin ve mezenkimal kök hücrelerin tercih edilen miRNA ile transfekte edilmesiyle sağlanır. EV'lerin eksojen terapötik miRNA'nın taşıyıcıları olarak potansiyeli, daha önceki raporlarda ayrıntılı olarak tartışılmıştır (43).

miRNA ile zenginleştirilmiş eksozomlar, beyin bozuklukları, kalp hastalıkları, kanser vb. dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklarda kullanılmıştır (44-46). miR-193b'nin eksozom aracılı verilmesi, Alzheimer hastalığını iyileştirmek amacıyla amiloid öncü protein seviyelerini azaltmaya yardımcı olmakatadır. Astrositlerde sinaptik iletim, glutamat taşıyıcısını düzenleyen hücre dışı veziküller yoluyla miR-124a sekresyonu ile arttırılır (47).

Ekzojen terapötik miRNA ile zenginleştirilmiş EV'ler verimli dağıtım araçları olarak kullanılmaktadır. EV'lerin ticari ölçekte izolasyonundaki ilerlemeler, EV'lere miRNA yüklemesini arttırma stratejileri ve hedef dokulara güvenli teslimat, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyan heyecan verici yollardır.

5.7. Viral Dağıtım Vektörleri ile Hedefe Yönelik Tedaviler:

Viral dağıtım vektörleri, miRNA'ları hedef dokuya etkili bir şekilde taşıyabilen gen transferi araçlarıdır. Viral vektörler, farklı dokulara/organlara gen aktarabilir ve uzun süreli gen ekspresyonuna neden olabilir (48).

Viral dağıtım vektörleri ile hedefe yönelik tedaviler, çoklu insan patolojileriyle bağlantılı olduğu gösterilen miRNA düzensizlikleri, miRNA seviyelerinin etkili manipülasyonu için çok aranan terapotik stratejilerdir. miRNA ekspresyonunu geri yükleyen veya anormal eksprese edilen miRNA'ları aşağı regüle eden miRNA taklitleri ve anti-miRNA'lar bu stratejilerin temelini oluşturmaktadır. Bu bağlamda, miRNA bazlı terapötiklerin yetkin ve güvenli bir şekilde verilmesini kolaylaştıran taşıyıcı araçlar, bu ilaçların klinik başarısı için esastır (49). Viral vektörlerin avantajları arasında yüksek verimlilik, düşük toksisite ve immünojenite sayılabilir.

Retroviral, lentiviral, adenoviral ve adeno-ilişkili virüs (AAV) ve bakteriyofaj bazlı virüs benzeri parçacık (VLP) vektörleri dahil olmak üzere, miRNA veya anti-mRNA (antagomir olarak da bilinir) dağıtımı için kullanılan başlıca virüs tabanlı vektörlerdir (48,50).

6. Sonuç:

miRNA'lar, hücre fizyolojisi ve patolojisi üzerinde derin bir etkiye sahip olan çoklu hedeflere sahip epigenetik düzenleyici moleküllerdir. miRNA'lar, genetik bilginin koordinat transkripsiyonunda ince ayar yapan "epigenetik orkestranın" oyuncularıdır ve hem GBM hem de nörodejeneratif hastalıklarda, altta yatan moleküler fizyo-patolojik mekanizmanın daha derinden anlaşılması için çekici giriş noktaları sağlayabilir. miRNA'lar beyin tümörlerinin tedavisinde prognostik unsurlar veya potansiyel hedefler olarak kullanılma imkânı yarattığı söylenebilir.

miRNA'nın uyguladığı kontrolün olağanüstü karmaşık olduğu, aslında tek bir miRNA'nın birçok geni bağlayabildiği ve her bir genin, birçok miRNA tarafından tanınabileceği oldukça açıktır. Açıkçası, bu ağa hakim olmanın hücre davranışı üzerinde çarpıcı etkileri olabilir. Bu nedenle, miRNA ile genom arasındaki karmaşık etkiler ve etkileşimler hakkındaki bilgilerimiz hala eksik olsa da, miRNA'nın tanı ve prognoz, hastaların sınıflandırılması ve kişiselleştirilmiş tedavileri için potansiyel çıkarımlarının göz ardı edilmemesi şaşırtıcı değildir.

Bununla birlikte, şimdiye kadar miRNA'da edinilen etkileyici temel bilgileri, klinik pratiğe dönüştürmek için acilen birkaç konunun ele alınması gerekmektedir. İletim ve hedefleme tekniklerinin yanı sıra, asıl önemli nokta, miRNA etkilerini artık tek miRNA-hedef etkileşimi düzeyinde anlamak değil, miRNA ile karşıt işlevlere sahip hedef genler arasındaki dengeyi tam olarak takdir etmek için "bütüncül" bir yaklaşım kullanmaktır.

Bunun yakın geleceğin bilim adamları için oldukça zorlu ama heyecan verici bir görev olacağı oldukça açıktır.

Kaynaklar

1. Wu W, Klockow JL, Zhang M, et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. Pharmacol Res. 2021;171:105780. doi:10.1016/j.phrs.2021.105780

2. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. Handb Clin Neurol. 2016;134:381-397. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00023-2

3. Marei HE, Althani A, Afifi N, et al. Exome sequencing of glioblastoma-derived cancer stem cells reveals rare clinically relevant frameshift deletion in MLLT1 gene. Cancer Cell Int. 2022;22(1):9. Published 2022 Jan 7. doi:10.1186/s12935-021-02419-4

4. Montemurro N. Glioblastoma Multiforme and Genetic Mutations: The Issue Is Not Over Yet. An Overview of the Current Literature. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2020;81(1):64-70. doi:10.1055/s-0039-1688911

5. Cheng F, Guo D. MET in glioma: signaling pathways and targeted therapies. J Exp Clin Cancer Res. 2019;38(1):270. Published 2019 Jun 20. doi:10.1186/s13046-019-1269-x

6. Banelli B, Forlani A, Allemanni G, Morabito A, Pistillo MP, Romani M. MicroRNA in Glioblastoma: An Overview. Int J Genomics. 2017;2017:7639084. doi:10.1155/2017/7639084

7. Møller HG, Rasmussen AP, Andersen HH, Johnsen KB, Henriksen M, Duroux M. A systematic review of microRNA in glioblastoma multiforme: micro-modulators in the mesenchymal mode of migration and invasion. Mol Neurobiol. 2013;47(1):131-144. doi:10.1007/s12035-012-8349-7

8. Petrescu GED, Sabo AA, Torsin LI, Calin GA, Dragomir MP. MicroRNA based theranostics for brain cancer: basic principles. J Exp Clin Cancer Res. 2019;38(1):231. Published 2019 May 29. doi:10.1186/s13046-019-1180-5

9. Silber JR, Bobola MS, Blank A, Chamberlain MC. O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase in glioma therapy: promise and problems. Biochim Biophys Acta. 2012;1826(1):71-82. doi:10.1016/j.bbcan.2011.12.004

10. Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, et al. IFN-beta down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide [published correction appears in Cancer Res. 2016 Dec 15;76(24):7293]. Cancer Res. 2005;65(17):7573-7579. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-0036

11. Wick W, Weller M, van den Bent M, et al. MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. Nat Rev Neurol. 2014;10(7):372-385. doi:10.1038/nrneurol.2014.100

12. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):997-1003. doi:10.1056/NEJMoa043331

13. Tan F, Zhao M, Xiong F, et al. N6-methyladenosine-dependent signalling in cancer progression and insights into cancer therapies. J Exp Clin Cancer Res. 2021;40(1):146. Published 2021 Apr 29. doi:10.1186/s13046-021-01952-4

14. Dong B, Li S, Zhu S, Yi M, Luo S, Wu K. MiRNA-mediated EMT and CSCs in cancer chemoresistance. Exp Hematol Oncol. 2021;10(1):12. Published 2021 Feb 12. doi:10.1186/s40164-021-00206-5

15. Palumbo S, Belmonte G, Tini P, Toscano M, Miracco C, Comincini S. miRNA Manipulation in Modifying Radiation Sensitivity in Glioblastoma Models. Published online January 1, 2016:225-237. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-319-28305-0_14

16. Buruiană A, Florian ȘI, Florian AI, et al. The Roles of miRNA in Glioblastoma Tumor Cell Communication: Diplomatic and Aggressive Negotiations. Int J Mol Sci. 2020;21(6):1950. Published 2020 Mar 12. doi:10.3390/ijms21061950

17. Romero-Garcia S, Prado-Garcia H, Carlos-Reyes A. Role of DNA Methylation in the Resistance to Therapy in Solid Tumors. Front Oncol. 2020;10:1152. Published 2020 Aug 7. doi:10.3389/fonc.2020.01152

18. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. Neuropsychopharmacology. 2013;38(1):23-38. doi:10.1038/npp.2012.112

19. Mahmood N, Rabbani SA. DNA Methylation Readers and Cancer: Mechanistic and Therapeutic Applications. Front Oncol. 2019;9:489. Published 2019 Jun 11. doi:10.3389/fonc.2019.00489

20. Garzon R, Liu S, Fabbri M, et al. MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1. Blood. 2009;113(25):6411-6418. doi:10.1182/blood-2008-07-170589

21. Parodi F, Carosio R, Ragusa M, et al. Epigenetic dysregulation in neuroblastoma: A tale of miRNAs and DNA methylation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms. 2016;1859(12):1502-1514. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2016.10.006

22. Makowska M, Smolarz B, Romanowicz H. microRNAs (miRNAs) in Glioblastoma Multiforme (GBM)-Recent Literature Review. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3521. Published 2023 Feb 9. doi:10.3390/ijms24043521

23. Ganju A, Khan S, Hafeez BB, et al. miRNA nanotherapeutics for cancer. Drug Discov Today. 2017;22(2):424-432. doi:10.1016/j.drudis.2016.10.014

24. Gambari R, Brognara E, Spandidos DA, Fabbri E. Targeting oncomiRNAs and mimicking tumor suppressor miRNAs: New trends in the development of miRNA therapeutic strategies in oncology (Review). Int J Oncol. 2016;49(1):5-32. doi:10.3892/ijo.2016.3503

25. Shi ZM, Wang J, Yan Z, et al. MiR-128 inhibits tumor growth and angiogenesis by targeting p70S6K1. PLoS One. 2012;7(3):e32709. doi:10.1371/journal.pone.0032709

26. Fan YN, Meley D, Pizer B, Sée V. Mir-34a mimics are potential therapeutic agents for p53-mutated and chemo-resistant brain tumour cells. PLoS One. 2014;9(9):e108514. Published 2014 Sep 24. doi:10.1371/journal.pone.0108514

27. Chen Z, Li D, Cheng Q, et al. MicroRNA-203 inhibits the proliferation and invasion of U251 glioblastoma cells by directly targeting PLD2. Mol Med Rep. 2014;9(2):503-508. doi:10.3892/mmr.2013.1814

28. Pakunlu RI, Wang Y, Saad M, Khandare JJ, Starovoytov V, Minko T. In vitro and in vivo intracellular liposomal delivery of antisense oligonucleotides and anticancer drug. Journal of Controlled Release. 2006;114(2):153-162. doi:https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.06.010

29. Charest G, Sanche L, Fortin D, Mathieu D, Paquette B. Glioblastoma Treatment: Bypassing the Toxicity of Platinum Compounds by Using Liposomal Formulation and Increasing Treatment Efficiency With Concomitant Radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2012;84(1):244-249. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.054

30. Arisan ED, Rencuzogullari O, Cieza-Borrella C, et al. MiR-21 Is Required for the Epithelial-Mesenchymal Transition in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. Int J Mol Sci. 2021;22(4):1557. Published 2021 Feb 4. doi:10.3390/ijms22041557

31. Liang Y, Li S, Tang L. MicroRNA 320, an Anti-Oncogene Target miRNA for Cancer Therapy. Biomedicines. 2021;9(6):591. Published 2021 May 23. doi:10.3390/biomedicines9060591

32. Bader AG. miR-34 - a microRNA replacement therapy is headed to the clinic. Front Genet. 2012;3:120. Published 2012 Jul 2. doi:10.3389/fgene.2012.00120

33. Hydbring P, Wang Y, Fassl A, et al. Cell-Cycle-Targeting MicroRNAs as Therapeutic Tools against Refractory Cancers. Cancer Cell. 2017;31(4):576-590.e8. doi:10.1016/j.ccell.2017.03.004

34. Kluiver J, Gibcus JH, Hettinga C, et al. Rapid generation of microRNA sponges for microRNA inhibition. PLoS One. 2012;7(1):e29275. doi:10.1371/journal.pone.0029275

35. Ebert MS, Neilson JR, Sharp PA. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. Nat Methods. 2007;4(9):721-726. doi:10.1038/nmeth1079

36. Zülfü Ö, Bölümü O, Cihaz B, et al. İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER ve NANOTEKNOLOJİK ETKİLEŞİM Drug Delivery Systems and Nanotechnological Interaction Zülfü TÜYLEK. http://tipdergisi.bozok.edu.tr/dosyalar/Eylul2017/95-104.pdf

37. Bogaert B, Sauvage F, Guagliardo R, et al. A lipid nanoparticle platform for mRNA delivery through repurposing of cationic amphiphilic drugs. J Control Release. 2022;350:256-270. doi:10.1016/j.jconrel.2022.08.009

38. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. iScience. 2021;24(12):103479. doi:10.1016/j.isci.2021.103479

39. Kim S, Kim JH, Jeon O, Kwon IC, Park K. Engineered polymers for advanced drug delivery. Eur J Pharm Biopharm. 2009;71(3):420-430. doi:10.1016/j.ejpb.2008.09.021

40. EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, Wood MJ. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(5):347-357. doi:10.1038/nrd3978

41. de Jong OG, Kooijmans SAA, Murphy DE, et al. Drug Delivery with Extracellular Vesicles: From Imagination to Innovation. Acc Chem Res. 2019;52(7):1761-1770. doi:10.1021/acs.accounts.9b00109

42. Ha D, Yang N, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. Acta Pharm Sin B. 2016;6(4):287-296. doi:10.1016/j.apsb.2016.02.001

43. Munir J, Yoon JK, Ryu S. Therapeutic miRNA-Enriched Extracellular Vesicles: Current Approaches and Future Prospects. Cells. 2020;9(10):2271. Published 2020 Oct 11. doi:10.3390/cells9102271

44. Jiang M, Wang H, Jin M, et al. Exosomes from MiR-30d-5p-ADSCs Reverse Acute Ischemic Stroke-Induced, Autophagy-Mediated Brain Injury by Promoting M2 Microglial/Macrophage Polarization. Cell Physiol Biochem. 2018;47(2):864-878. doi:10.1159/000490078

45. Luo Q, Guo D, Liu G, Chen G, Hang M, Jin M. Exosomes from MiR-126-Overexpressing Adscs Are Therapeutic in Relieving Acute Myocardial Ischaemic Injury. Cell Physiol Biochem. 2017;44(6):2105-2116. doi:10.1159/000485949

46. Li X, Liu LL, Yao JL, Wang K, Ai H. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Inhibit Endometrial Cancer Cell Proliferation and Migration through Delivery of Exogenous

miR-302a. Stem Cells Int. 2019;2019:8108576. Published 2019 Mar 14. doi:10.1155/2019/8108576

47. Morel L, Regan M, Higashimori H, et al. Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1. J Biol Chem. 2013;288(10):7105-7116. doi:10.1074/jbc.M112.410944

48. Fu Y, Chen J, Huang Z. Recent progress in microRNA-based delivery systems for the treatment of human disease. ExRNA. 2019;1(1). doi:https://doi.org/10.1186/s41544-019-0024-y

49. Dasgupta I, Chatterjee A. Recent Advances in miRNA Delivery Systems. Methods Protoc. 2021;4(1):10. Published 2021 Jan 20. doi:10.3390/mps4010010

50. Sun Y, Sun Y, Zhao R. Establishment of MicroRNA delivery system by PP7 bacteriophage-like particles carrying cell-penetrating peptide. J Biosci Bioeng. 2017;124(2):242-249. doi:10.1016/j.jbiosc.2017.03.012

BÖLÜM XI

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ

Nergiz ÖNER

(Uzm. Dr.), Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Kliniği.
e-mail: nbattaloglu@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8569-3971

Histiositik hastalıklar dentritik hücreler ve makrofajlar gibi mononükleer fagositik sistem (MFS) hücrelerinin anormal fonksiyonu, farklılaşması ve çoğalması ile karakterize bir grup hastalıktır. Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH) nadir olmakla birlikte hem erişkinlerde hem çocuklarda histiositik hastalıkların en sık görülen tipidir. CD1 a pozitif Langerhans hücreleri ile beraber lenfositler, eozinofiller ve normal histiosit/makrofajlardan oluşan infiltrasyonun çeşitli doku ve organlarda birikimi ile karakterizedir (1).

1. Tarihçe

Langerhans hücrelerini (LH) ilk kez 1868 yılında Berlin'de yaşayan ve o zaman 21 yaşında bir tıp fakültesi öğrencisi olan Paul Langerhans tanımlamıştır. Langerhans, altın kolloid boyama içeren yeni bir teknik ile epidermiste non pigmente dentritik hücreler tanımlamış, bu hücreler 1875 yılında Langerhans hücreleri adını almıştır (2).

Hastalık ilk kez 1893 yılında Hand tarafından poliüri ve eksoftalmusu olan 3 yaşında bir çocukta tanımlanmış, 1915 yılında Schüller, 1920 yılında Christian kafatası kemiklerinde litik lezyonları olan, eksoftalmus ve diyabet insipidusun (DI) da eşlik ettiği benzer hastalar tarif etmiştir. Daha sonra bu triad Hand Schüller Christian hastalığı olarak adlandırılmıştır (3). 1924 yılında Letterer, 1933 yılında Siwe çocuklarda ateş, organomegali, lenfadenopati, kemik lezyonları, anemi, kanama bozukluğu ve lipid depolamayan makrofajların hiperplazisi ile karakterize bir hastalık tanımlamış ve bu hastalığa Letterer-Siwe hastalığı adı verilmiştir (4). Bu hastalıklara benzer lezyonların sadece

kemiklerde görülmesi ve eozinofilik granülom olarak adlandırılması 1940 lı yıllarda olmuştur. Lichtenstein 1953 yılında bu hastalıkların bilinmeyen bir ajana karşı (ajan X) gelişen histiosit cevabı nedeni ile oluştuğunu öne sürmüş ve o tarihten itibaren bu hastalıklara histiositozis-X adı verilmiştir. Nezeloff 1973 yılında histiositozis-X li hastaların biyopsi materyallerinde Langerhans hücrelerinin varlığını göstermiş ve hastalık bundan sonra Langerhans hücreli histiositoz olarak adlandırılmıştır (5).

2. Epidemyeloji

LHH her yaş grubunda görülebilir. Çocuklarda insidansının yılda milyonda 5 ila 15 vaka olduğu tahmin edilmektedir (6). Yetişkinlerde insidansı çocuklardan daha düşüktür (7). Erkeklerde sıklık kızlardan biraz daha fazladır (8). Birden fazla LHH vakası olan ailelerin bildirilmiş olmasına rağmen, ailesel geçişi son derece nadirdir. Çocukluk çağında tanı alan vakalarının yaklaşık %70'inde tek sistem tutulumu vardır. Çoklu sistem tutulumu olan olgular genellikle 2 yaşın altındadır (8-9).

3. Klinik

LHH oldukça değişken bir kliniğe sahiptir. Hastaların çoğunda ağrılı veya ağrısız kafatası lezyonlarınıda içeren kemik lezyonları görülür. Tipik olarak papüloskuamöz lezyonların bulunduğu deri tutulumu, sıklıkla kafa derisinde görülür ve sebore ile karışabilir. Genellikle kemik lezyonlarına yakın yumuşak doku şişmesi, kulak akıntısı, lenf düğümlerinin ve timusun büyümesi ve süt dişlerinin erken sürmesiyle birlikte dişeti hipertrofisi de iyi bilinen belirtilerdir. Daha ciddi sistemik tutulum olan vakalarda intestinal tutulum ile birlikte olan veya olmayan hepatosplenomegali, karaciğer disfonksiyonu, akciğer lezyonları ve kemik iliği yetmezlikleri görülebilir. Dissemine form sıklıkla küçük yaştaki hastalarda görülmektedir ve mortalite oranı yüksektir (8-9).

3.1. Kemik tutulumu

Hastaların %80 inde kemik tutulumu vardır. Etkilenen bölgede ağrılı ve/veya ağrısız şişlik, nadiren de patolojik kırıklar görülebilir (9). Tek sistem tutulumunda tutulan bölge genellikle kemiktir ve iyi prognoza sahiptir. En sık tutulan bölge kafatası kemikleri iken el ve ayak kemiklerinin tutulumu nadirdir. Kafatası tutulumunda kafatasında şişlik genellikle ilk bulgu olarak karşımıza çıkarken lezyonlar röntgende tipik zımba deliği görüntüsündedir. Bu tür litik kemik lezyonları genellikle patolojik görünümleri nedeniyle eozinofilik

granülom olarak adlandırılır. Kemik lezyonlarının insidansı 5 ila 10 yaşları arasında en yüksektir. Soliter veya multifokal eozinofilik granülom (diğer organ sistemlerinin tutulumu olsun veya olmasın), tüm LHH vakalarının yaklaşık %60 ila %80'ini oluşturur. Sistemik tutulumu olan hastalarda, hastalığın diğer belirtilerine ek olarak sıklıkla kemik lezyonları vardır. Hastalarda sıklıkla kemik lezyonlarının üzerini örten doku infiltratlarının neden olduğu hassas şişlikler olabilir. Radyografik olarak, lezyonlar keskin kenarlı, yuvarlak veya ovaldir ve genellikle radyografide derinlik görünümü veren eğimli bir kenara sahiptir (10). Kemik tutulumu, deri lezyonları ve DI üçlüsünden oluşan Hand-Schüller-Christian hastalığı, en yaygın olarak 2-5 yaş arası çocuklarda görülür. Bu tip tutulum her yaştan hastada görülebilmesine rağmen bu hastaların %15 ila %40'ını oluşturur.

Ekzoftalmus ve kemik defektleri ile seyreden orbital tutulumlar, orbital kemiğin çatısı ve yan duvar tutulumu nedeniyle oluşur. Orbita tutulumu optik sinir ve orbital kasların tutulumu sonucu görme kaybı veya şaşılıkta sonuçlanabilir ve preseptal selüliti taklit edebilir (11). Ayrıca diş eti infiltrasyonu veya mandibular tutulum nedeniyle dişler kaybedilebilir. Vertebral kemiklerin tutulumu kemiklerde çökmeye neden olabilir. Ayırıcı tanıda Ewing sarkomu, osteojenik sarkom, kemik lenfoması, iyi huylu kemik tümörleri, kistleri ve enfeksiyonlar akılda bulundurulmalıdır. Bileklerin, ellerin, dizlerin, ayakların veya servikal vertebranın tutulumu daha nadirdir (9).

3.2. Cilt

LHH un cilt tutulumu hem yaygın (hastaların %20-40'ında görülür) hem de oldukça değişkendir. Döküntü kafa derisi, kulak, karın ve boyun, yüz, gövde ve kasıkların intertriginöz bölgelerini tutan tipik olarak pullu seboreik, ekzematoid bazen de purpurik bir döküntüdür. Döküntü makülopapüler veya nodülo papüler olabilir. Özellikle intertriginöz bölgelerde ülserasyonlar meydana gelebilir, ağrılı olabilir (12-13). Küçük bebeklerde hafif, izole kutanöz tutulum nispeten yaygındır. Nadiren LHH, tipik olarak küçük bebeklerde, yalnızca derin deri altı cilt nodülleri (Hashimoto-Pritzker sendromu) olarak ortaya çıkabilir (13).

3.3. Diğer Organ Sistemlerinin Tutulması

LHH'lu bebeklerin bir alt grubu, genellikle cilt tutulumu ve değişken kemik lezyonlarının eşlik ettiği dalak, karaciğer veya kemik iliği (Kİ) tutulumuyla seyreder. Bu klinik fenotip daha önce Letterer-Siwe hastalığı olarak adlandırılan, prognozu kötü bir formdur. Kİ tutulumu sitopeni ile seyreder. Diğer dokulardan

farklı olarak, bu hastalarda Kİ biyopsisinde bariz bir CD1a+ infiltrasyonu görülmez, Kİ displastik bir görünüme sahiptir (8-9).

Karaciğer tutulumu şiddetli olabilir, ciddi kolestaz, hipoproteinemi ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde azalmaya yol açabilir. LHH da lenf nodlarında tutulum nadiren görülebilir. Hastalığın diğer bulgularından bağımsız olarak çoklu lenf nodlarında büyüme ile karakterizedir. Timik tutulum çoklu sistem tutulumu olan çocuklarda nispeten yaygındır (8-9).

Pankreas ve tiroid tutulumlarıda bildirilmiştir. Gastrointestinal sistem hastalığı nadiren tespit edilmiştir. Bazen şiddetli diyare, malabsorpsiyon ve hipoproteinemi semptomları ile ilişkilidir (13).

İzole akciğer tutulumu genellikle yaşamlarının üçüncü veya dördüncü dekatlarında genç erişkinlerde ve nadirende ergenlerde görülür. Şiddetli ve genellikle kronik bir seyir izleyebilir; hastalar pnömotoraks ile prezente olabilir. Sigara içmek primer pulmoner histiositozda etkendir (14). Aksine, sistemik hastalığı olan genç hastalarda pulmoner tutulum sıklıkla hafiftir, ancak fulminan akciğer hastalığı oluşabilir. Akciğer grafisi bulguları bilateral interstisyel pnömoni ile görülen yaygın bir infiltrasyondan, bal peteği görünmüne kadar değişik bir spektrum gösterir.

3.4. Diğer Klinik Özellikler

DI, LHH'lu hastaların %2- %40'ında bildirilmiştir (15). DI çoğunlukla, orbita ve kafatası tutulumu ile başvuran sistemik hastalığı olan çocuklarda görülür. DI gelişen çocukların üçte birinden azında LHH semptomları arasında polidipsi ve poliüri vardır ve genellikle tanıdan sonraki 4 yıl içinde ortaya çıkar. DI, arka hipofiz bezinin tutulumu olsun veya olmasın, Langerhans hücrelerinin ve makrofajların hipotalamusu infiltre etmesinden kaynaklanır. Dehidrasyon ve elektrolit dengesizliği oldukça ciddi olabileceğinden, hastalara DI belirtilerinin neler olduğu ve belirtiler görüldüğünde hastanın başvurması gerektiği anlatılmalıdır. Bu hastalarda, susuzluk testi yapılıp öncesinde ve sonrasında serum ve idrar elektrolitleri ve ozmolalite ölçümü ile DI'in tanısı konulabilir. Vazopressin seviyeleride ölçülebilir. LHH tedavisinin DI'in düzelmesindeki etkinliği tartışmalıdır (15).

Sistemik LHH'li çocuklarda %40'a varan oranlarda boy kısalığı bulunmuştur. Kronik hastalık ve steroid tedavisinin bunda önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, boy kısalığı, ön hipofiz tutulumu ve büyüme hormonu eksikliğinin bir sonucu olabilir ve başlangıçta ön hipofiz disfonksiyonu olan hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkabilir. Diğer endokrin

belirtiler hipotalamik infiltrasyonun neden olduğu hiperprolaktinemi ve hipogonadizmi içerir (16).

LHH'un ciddi bir komplikasyonu da merkezi sinir sistemi (MSS) nörodejeneratif sendromunun gelişmesidir. Bu MSS tutulumu tipik olarak, yıllar önce MSS içinde veya çevresinde klasik litik kemik tutulumu veya yumuşak doku kitle lezyonları olan çocuklarda görülür. Gecikmiş MSS tutulumu tipik olarak okul performansında azalma ile teşhis edilir. Manyetik rezonans görüntülemede (MRG), beyincik, pons ve serebral hemisferlerin beyaz cevherini içeren yaygın veya polimorfik lezyonlar görülür. Sınırlı biyopsi çalışmalarında CD8+T hücrelerinin baskın olduğu bir inflamatuar infiltrasyon görülmüştür (17).

MSS tutulumu olan hastalarda ki bulguların bir paraneoplastik sendroma benzer olduğunu düşünülmektedir.

4. Laboratuvar

LHH'un tipik histolojik görünümü incelenen lezyonun yaşına göre değişir. Langerhans hücresi, LHH da histolojideki temel tanısal görüntüdür. LH'de çok çekirdekli dev hücreler yaygın olarak görülür. Granülositler, eozinofiller, makrofajlar ve lenfositler gibi diğer enflamatuar hücreler de mevcuttur. Dev hücreler ve makrofajlar fagositik olabilir ve zamanla kolesterol biriktirebilir. Lezyonlar olgunlaştıkça veya gerileme belirtileri gösterdikçe, daha az Langerhans hücresi bulunur ve fibrotik reaksiyon gelişimi daha az olur. LHH tanısı, hücre yüzeyinde CD1a pozitif Langerhans hücrelerinin varlığının immünohistokimyasal olarak tanımlanmasına veya biyopsi lezyonlarında elektron mikroskobu ile Birbeck granüllerinin varlığına dayanır (3). LHH tanısı için patolojik kriterler oluşturulmuş ve 1987'de Histiosit Derneği tarafından resmileştirilmiştir.

Rutin olarak biyopsi numunelerinde kullanım için CD1a'ya karşı antikorların geliştirilmesi ile elektron mikroskobuna ihtiyaç azalmıştır. CD1a+ Langerhans hücrelerinin inflamasyon bölgelerinde biriktiği bilinmektedir ve lezyonların kenarlarında görülebilir. Bu nedenle, lezyonun tamamını görebilmek için yeterli biyopsi örneği alındığına dikkat edilmelidir (9,18).

Bazı hastalarda onkojenik BRAF V600E varyantının varlığı gösterilmiş olup genetik olarak çalışılabilir (19).

Kemik lezyonları düz grafi ile çok net görülmekle birlikte yardımcı ve bir tanı yöntemi olarak teknesyum 99 kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Somatostatin sintigrafisi veya PET, düz grafide görülmeyen kemik lezyonlarının görülmesinde

yardımcı olabilir. Tüm hastalara tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testlerini içeren biyokimya, koagülasyon testleri ve idrar osmolalitesi bakılmalıdır (18).

MSS bulguları MRG ile görüntülenebilir. Diş muayenesi ve radyografiler değerlendirilmelidir. Özellikle trombositopeninin eşlik ettiği sitopeni gelişimi, karaciğer veya dalak büyüklüğünde, Kİ tutulumunu düşünülmelidir (9).

5. Tedavi

LHH'li hastaların başlangıç tedavisi için genel olarak kabul edilen standart, hastalığı tedavi etmek için uygun miktarda en az toksik tedavinin kullanılmasıdır.

Tek sistem hastalığının (genellikle kemik, lenf düğümü veya deri) klinik seyri genellikle iyidir ve yüksek bir spontan remisyon şansı vardır. Bu nedenle tedavi minimal olmalı ve ilerlediğinde kalıcı hasarla sonuçlanabilecek bir kemik lezyonunu kendiliğinden düzelmeden önce durdurmaya yönelik olmalıdır. Küretaj veya daha seyrek olarak kortikosteroid enjeksiyonu veya düşük doz lokal radyasyon tedavisi (5-6 Gy) bu amaca ulaşabilir (9,18).

Kafa derisinin sebore benzeri dermatiti selenyum veya fenol bazlı şampuan kullanımıyla iyileşebilir.

Topikal steroidler etkili olabilir, ancak uzun süre maruziyetten veya yüz üzerinde kullanmaktan kaçınılmalıdır. Topikal nitrojen mustard sorunlu fokal cilt lezyonları için kullanılmıştır (9).

Özellikle refrakter ve yaygın cilt tutulumu olan hastalarda psoralen ultraviyole A etkili olabilir. Bu topikal tedaviler, klinik çalışmalarda incelenmemiştir (9).

Çoklu sistem hastalığı ise sistemik kemoterapiler ile tedavi edilir. Vinblastin ve kortikosteroidleri içeren tedavilerin etkinliği gösterilmiştir (20-21).

Deneysel tedaviler yalnızca yanıt vermeyen hastalık için önerilir (genellikle çok ajanlı başlangıç tedavisine yanıt vermeyen çoklu sistem hastalığı ve organ disfonksiyonu olan çok küçük çocuklarda) ve riskli organ pozitif hastalığın reaktivasyonu için önerilir, ancak hafif hastalığın reaktivasyonunda önerilmez. Yaklaşımlar, siklosporin/antitimosit globulin ve imatinib, 2-klorodeoksiadenozin, klofarabin ile immünosupresif tedaviyi ve kök hücre transplantasyonunu içerir. Langerhans hücrelerinde MAPK yolunun hiperaktivasyonuna neden olan BRAFV600E mutasyonunun keşfedilmesiyle birlikte, dirençli hastalık için terapötik yaklaşımlar olarak BRAF'ın farmakolojik inhibisyonu ve MEK'in farmakolojik inhibisyonu araştırılmaktadır (9, 18-21).

Hepatik veya pulmoner geç (fibrotik) komplikasyonlar geri dönüşümsüzdür ve kesin tedavi edilmesi için organ nakli gerektirir.

5.1. Cerrahi ve Radyoterapi

Tek kemiği tutan hastalığı olan hastalar genellikle cerrahi küretajı içeren lokal tedavi ile tedavi edilebilir.

Lokal yumuşak doku hastalığı (örn. kafa derisi, timus, lenf nodları) genellikle ameliyata rağmen tekrarlar; bu nedenle, genellikle antiinflamatuar veya sitoredüktif ilaçlarla ek tedavi gerekir. İkincil malignitelerin gelişmesiyle ilgili endişeler nedeniyle, sistemik tedavi genellikle radyasyona tercih edilir.

Ancak bazı durumlarda lokal radyoterapi endikedir; örneğin hastalarda şiddetli ağrı, görme veya işitme kaybı, iskelet deformitesi, omurilik yaralanması veya sistemik tedaviye cevap hızlı değilse kullanılabilir (9,18).

5.2. Kemoterapi

Tarihsel olarak, klasik malign hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar LHH'un sistemik veya lokal tedavisi için kullanılmıştır. Vinblastin, vinkristin, sitarabin, nitrojen mustard, siklofosfamid, prokarbazin, klorambusil, etoposid, metotreksat, kortikosteroidler ve 6-merkaptopurin (6-MP) dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar farklı oranda başarı ile tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır.

Son yıllarda LHH için terapötik gelişmeler büyük ölçüde Histiosit Derneği tarafından yürütülen uluslararası işbirliğine dayalı çalışmalarda ortaya çıkmaktadır.

Histiyosit Derneği şu anda LHH'li tüm hastaların bir tedavi veya bir kayıt çalışması olarak kaydedilmesine izin veren uluslararası çalışma olan LHH-IV'ü yürütmektedir.

Geniş refrakter deri hastalığı düşük doz oral metotreksat, vinblastin-prednizon veya düşük doz sitarabin veya topikal nitrojen mustard ile tedavi edilebilir.

Multisistem hastalığı veya multifokal kemik hastalığı genellikle sistemik kemoterapi ile tedavi edilir.

Mevcut kemoterapi protokolü LHH-III çalışmasının temel alındığı vinblastin, prednizon ve 6-MP den oluşur (9, 18-21).

6. Prognoz

LHH'li hastaların prognozu büyük ölçüde hastalığın prezentasyonu ve başlangıçtaki tedavilere yanıtı ile pareleldir. Karaciğer, dalak, Kİ gibi riskli organların tutulumunda mortalite daha yüksektir.

Ayrıca, uluslararası Histiosit Derneği, haftalık vinblastin ve günlük prednizolon ile ilk 6 haftalık tedaviden sonraki yanıtın, riskli organ tutulumu olan hastalarda mortaliteyi öngörmede önemli olduğunu belirtmiştir. Başlangıç tedavisine yanıt veren hastaların yaklaşık %79'unun %94'ü 5. yılda hayattaydı, ancak yanıt vermeyenlerin yalnızca %11'i hayatta kaldı. Bu önemli veriler, erken dönemde yanıtları zayıf olan hastalarda alternatif tedavilerin denenmesi gerektiğini düşündürmektedir (20). Erken klinik çalışmalara dayanarak, LHH-III çalışması için bir evreleme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 1).

KAYNAKLAR

1. Arceci RJ. The histiocytoses: the fall of the Tower of Babel. Eur J Cancer. 1999; 35:747-67.

2. Lampert F. Langerhans cell histiocytosis. Historical perspectives. Hematol Oncol Clin North Am. 1998; 12:213-9.

3. Coppes-Zantinga A, Egeler RM. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. Br J Haematol. 2002; 116:3-9.

4. Lıchtensteın L. Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. AMA Arch Pathol. 1953; 56:84-102.

5. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. Biomedicine. 1973; 18:365-71.

6. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. Pediatr Blood Cancer. 2008; 51:71-5.

7. Aricò M, Girschikofsky M, Généreau T, Klersy C, McClain K, Grois N, Emile JF, Lukina E, De Juli E, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur J Cancer. 2003; 39:2341-8.

8. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. Arch Dis Child. 1996; 75:17-24.

9. Donadieu J, Egeler RM, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. Histiocytic disorders of children and adults. Cambridge (United Kingdom): Cambridge University Press; 2005: 95–129.

10. Sartoris DJ, Parker BR. Histiocytosis X: rate and pattern of resolution of osseous lesions. Radiology. 1984; 152:679-84.

11. Herwig MC, Wojno T, Zhang Q, Grossniklaus HE. Langerhans cell histiocytosis of the orbit: five clinicopathologic cases and review of the literature. Surv Ophthalmol. 2013 Jul-Aug;58(4):330–40.

12. Lau L, Krafchik B, Trebo MM, Weitzman S. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. Pediatr Blood Cancer. 2006; 46:66-71.

13. Weitzman S, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. Curr Opin Pediatr. 2008; 20:23-9.

14. Bernstrand C, Cederlund K, Ashtröm L, Henter JI. Smoking preceded pulmonary involvement in adults with Langerhans cell histiocytosis diagnosed in childhood. Acta Paediatr. 2000; 89:1389-92.

15. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, Seckl JR, Lightman SL, Grant DB, Pritchard J. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. N Engl J Med. 1989; 321:1157-62.

16. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:1370-6.

17. Pritchard J. Acute ataxia complicating Langerhans cell histiocytosis. Arch Dis Child. 2003; 88:178-9.

18. Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, Fraitag S, Idbaih A, Abdel-Wahab O, Rollins BJ, Donadieu J, Haroche J. Histiocytosis. Lancet. 2021; 398:157-170.

19. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, Kuo FC, Ligon AH, Stevenson KE, Kehoe SM, Garraway LA, Hahn WC, Meyerson M, Fleming MD, Rollins BJ. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2010; 116:1919-23.

20. Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Braier J, Broadbent V, Donadieu J, Henter JI, McCarter R, Ladisch S; Histiocyte Society. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. Blood. 2008; 111:2556-62.

21. Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Henter JI, Janka-Schaub G, McClain KL, Weitzman S, Windebank K, Ladisch S; Histiocyte Society. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2013; 121:5006-14.

Tablo 1. LHH III Histiosit Derneği Risk Grubu Sınıflaması

Grup	Tutulan Sistem	Tutulan Organlar
I	Multisistem riskli hastalar	En az bir riskli organ[a] tutulumu
II	Multisistem düşük risk hastalar	Riskli organ tutulumu[a] olmadan ikiden fazla organ tutulumu
III	Tek sistem Multifokal Lokalize özel bölge[b]	Lokalize özel bölge[b] ya da bir organda ikiden fazla tutulum
_	Tekli sistem tek bölge veya lokalize	Bir organ içinde bir lezyon

a: Akciğer, karaciğer, dalak, kemik iliği tutulumu yada hematolojik disfonksiyon
b: Lokalize özel bölge: intrakranyal yumuşak doku, intraspinal kanala girme eğiliminde olan vertebral lezyonlar

BÖLÜM XII

KARDİYAK TÜMÖRLER

Zihni Mert DUMAN[1] & Emre YAŞAR[2]

[1](Dr.), Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, dumanzihnimert@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3628-8080

[2](Dr.), İstanbul Mehmet Akif Ersoy Kalp Damar Cerrahisi Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, dremreyasar@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2899-6521

Kardiyak tümörler primer ve sekonder olarak ikiye ayrılırlar. Primer kardiyak tümörler nadirdir. Miyokard ve perikard kaynaklı olabilirler. Yetişkinlerde miksomalar, çocuklarda rhabdomyomalar en yaygın benign tümörler olarak öne çıkarlar (2). Diğer benign tümörler arasında fibromlar, lipomlar, hemanjiomalar, papiller fibroelastomalar, atrioventriküler düğümün kistik tümörleri ve paragangliomalar bulunur. Primer kardiyak tümörlerin %80-90'i benign, %10 ila 20'si malingdir (3). Primer maling tümörlerin tamamı sarkomdur. Sarkomların metastaz yapma riski yüksektir. Primer kardiyak sarkomlar tüm yumuşak doku sarkomlarının %1'ini oluşturur (4).

Sekonder kardiyak tümörler, vücudun diğer bölgelerinden kalbe metastaz yapması sonucu oluşur. Sekonder kardiyak tümörler, primer kardiyak tümörlere kıyasla daha sık görülür. Kalbe en yaygın metastaz yapan kanserler sırasıyla akciğer (%37), meme (%7), özefagus kanserleri (%6) ve lenfoma (%20)'dır (5). Son on yılda primer kardiyak tümörlerin insidansında artış gözlemlenmiştir. Bu artışın bir kısmı, gelişmiş görüntüleme tekniklerinin kullanımının artmasına bağlanabilir.

1. Primer Kardiyak Tümörler

1.1. Miksomalar

Miksomalar erişkinlerde en sık görülen benign primer kardiyak tümördür ve tüm primer kardiyak tümörlerin %50'sini oluşturur (6). Her yaşta ortaya

çıkabilmekle birlikte genellikle orta yaşlarda görülürler. Tanı anındaki ortalama yaş 50'dir. Miksomaların %70'i kadınlarda görülür (7). Miksomalar çocuklarda nadir görülür ve çocukluk yaş grubunun benign kardiyak tümörlerinin %10'unu oluşturur. Miksomalar genellikle atriyal fossa ovalis bölgesinde ortaya çıkarlar ve %80'den fazlası bir pedikül yardımıyla fossa ovalise ilişkili olarak sol atriumda görünür (8,9). Miksomaların %10-15'i sağ atriyumda bulunur ve çoğunlukla çocuklarda görülür. Nadiren ventriküllerde (%8), atrium serbest duvarlarında ve kalp kapaklarında görülebilir (10). Miksomaların %90'ından fazlası sporadiktir ve soliterdir. Carney kompleksi kardiyak ve kutanöz miksomalar, ciltte ve mukozalarda lentijinöz lezyonlar ve artmış endokrin hiperfonksiyonla karakterize otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır ve miksomaların %7'si bu ailevi bir kompleksin parçası olarak görülür. Carney kompleksinin parçası olan miksomalar genellikle multipl ve atipik yerleşimlidir. Genellikle otuzlu yaşlarda görülür ve cerrahi olarak çıkarılmasının ardından tekrarlama riski yüksektir (11).

Miksomaların orijini tam bilinmemekle beraber subendokardiyal dokudaki multipotent mezenkimal hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Papiller ya da polipoid olabilirler. Genellikle düz veya hafifçe lobüle bir yüzeye sahiptirler. Bir ila 10 cm arasında değişen ebatlarda görülebilirler (10,12).

Çoğu miksomalar asemptomatiktir. Fakat, yerlerine, büyüklüklerine ve hareketliliklerine göre farklı klinik bulgu gösterebilirler. Çoğu miksoma asemptomatiktir. İnsidental olarak veya fiziksel muayene sırasında tesadüfen bulunabileceği gibi şok veya aniden meydana gelen kardiyak ölümlerine de sebep olabilir (13). Polipoid miksomalar büyük olup obstruktif semptomlarla hastaneye başvururken papiller miksomalar daha çok embolik semptomlar oluşturur. Konstitüsyonel semptomlar her iki miksoma çeşidinde de görülebilir. Semptomatik miksomalar genellikle aşağıdaki semptomlardan birine sahiptir:

1.1.1. Obstrüksiyon: Miyokard fonksiyonunun veya kan akışının engellenmesi sonucu presenkop, senkop ve ani ölümler gelişebilir. Miksomalar ventrikül giriş ve çıkış yollarını kapatabileceği gibi pulmoner ve sistemik venöz drenajı da bozabilir. Obstrüksiyon ve/veya yetmezlik sebebiyle pulmoner ödeme, perikardiyal efüzyona, kardiyak tamponada ve tekrarlayan aritmilere yol açabilir.

1.1.2. Distal embolizasyon: Distal emboli bizzat tümörün bir parçasının yerinden ayrılıp oluşturabileceği gibi, tümörün yol açtığı bir trombüsten de

kaynaklanabilir. Sol kalp kaynaklı miksomalarda santral sinir sitemi embolileri sık görülür ve kalıcı hasarlara yol açabilir. Sağ kalp kaynaklı miksomalar pulmoner emboli oluşturabilir. Nadiren de olsa paradoks embolilere neden olabilirler (14).

1.1.3. Konstitüsyonel semptomlar: Hastalar yorgunluk, öksürük, ateş, eklem ağrısı, kas ağrısı, kilo kaybı, döküntü ve anemi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek C-reaktif protein ve gama globulin düzeyleri gibi belirgin olmayan semptomlarla da başvurabilirler. Daha az yaygın bulgular ise trombositopeni, çomaklaşma, siyanoz veya Raynaud fenomeni olabilir.

Miksomalar en sık ve en iyi şekilde ekokardiyografi aracılığıyla görüntülenebilirler. Ekokardiyografi sırasında miksomalar tipik olarak fossa ovalisin endotelyal yüzeyine bir pedikül yardımıyla tutunmuş hareketli, diyastolde ventriküle girip çıkan bir kitle olarak görülürler. Ekokardiyografiyle mitral kapak stenozundan ayrımı yapılabilir. Transözafagiyal ekokardiyografi ile tutunma yeri tam olarak gösterilebilir ve pulmoner ven ve vena kava gibi potansiyel yayılım bölgeleri incelenebilir. Asemptomatik tümörlerin ve tanısı tam netleştirilememiş vakalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme faydalı olabilir. Kardiyak BT'de miksomlar düşük yoğunluklu, düz yüzeyli intrakaviter kitleler olarak görülürler. Vakaların %14'ünde kalsifikasyon görülebilir (15). Hareketli görüntüler lezyon mobilitesini ve bağlandığı bölgeyi ortaya koyabilir fakat ekokardiyografi bu konuda birinci tercih olmalıdır. Kardiyak kataterizasyonun miksoma tanısında artık yeri kalmamıştır (16).

Tanı konmuş miksomaların kesin tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon ile majör komplikasyonları önüne geçilmiş olunur. Çıkarılan numune histopatolojik incelemeye tabi tutulur. Cerrahi rezeksiyon sonrası mortalite %5'in altında olup uzun dönem sağ kalım oranları yüksektir. Tümör rekürrensi sporadik miksomalar için %3, ailevi ve kompleks miksomalar için %10-20 arasındadır (17). Ortalama rekürrens süresi 30 ay olarak bildirilmiştir (17,18). Rekürrens riski nedeniyle cerrahi sonrası yıllık ekokardiyografi takibi önerilir.

1.2. Fibroelastomalar

Fibroeleastomalar endokardın nadir görülen benign tümörlerindendir. Primer kardiyak tümörlerin %11,5'ini oluştururlar (19). Genellikle kapak endokard dokusundan kaynaklanırlar. En sık aort ve mitral kapakları tutarlar. Bu kapakları triküspid kapak, ventriküler septum , aorta duvarı takip eder (15).

Tüm kapak tümörlerinin %75'ini papiller elastomlar oluşturur (20). Mitral kapakta ventriküler tarafta, aort kapakta aort tarafında yer almalarından dolayı vejetasyondan ayrılabilirler (21). Her yaşta görülebilmekle beraber ortalama görülme yaşı 60'tır. Endotelle kaplanmış kollajen ve elastik fiberlerden oluşur. Genellikle kısa bir pedikülü vardır ve korda tendineaları anımsatırlar.

Fibroelastomlar asemptomatik olabilecekleri gibi serebral ve periferik embolizasyonlara, kardiyak obstruksiyonlara ve kalp kapak yetmezliklerine yol açabilirler. Embolik fenomenler en sık görülme şeklidir. Kapak dokusundan ayrılarak emboli oluşturabilirler ya da oldukları bölgede trombüs oluşumunu tetikleyerek trombüs embolisine yol açabilirler. Kraniel ve koroner arterler en sık tutulan emboli alanlarıdır (22).

Ekokardiyografide küçük boyutları (1 cm [(2)] , hareketli olmaları ve bir endokard dokusuna bağlı olmaları sebebiyle ayırt edilebilirler. Transözefagiyal ekokardiyografi küçük yapıda olmaları sebebiyle papiller elastomları yakalamakta daha duyarlıdır. Kardiyak BT'de kapak dokularından kaynaklı düşük yoğunluklu fokal kitleler olarak görülürler.

Fibroelastomanın cerrahi kararı büyüklüğüne, yerine, hareketliliğine ve semptomlarına göre verilir (23). Semptomatik fibroleastomalar, 1 cm'den büyük tümörler, mitral, aortik kapaklarda ve aort duvarı tümörleri ve hareketli kitleler düşük riskli hastalarda cerrahi endikasyona sahiptir. Cerrahi ile emboli ve felç riski azaltılabilir. Kalbin sağ tarafına yerleşik kitleler obstrüksiyon riski veya paradoks emboli riski (intrakardiyak şant) yoksa takip edilirler. Cerrahi endikasyonu olmayan fibroelastomlar görüntüleme yöntemleriyle takip edilirler ve tromboz riskini azaltmak ve emboliyi önlemek için antiplatelet/antikoagülan kullanmaları tavsiye edilir.

1.3. Lipomlar

Lipomlar en sık görülen ikinci benign kardiyak tümörlerdir (8%-12%). Genellikle orta yaş ve üstünde görülürler (24). Lipomlar interatriyal septumdaki yağ hücrelerinin hipertrofisi sonucu oluşurlar, myokarda yayılabilirler ve genellikle bir kapsülle sahiptirler (25). Lipomlar çoğunlukla asemptomatiktir. Başka bir hastalıktan dolayı yapılan görüntülemelerde insidental olarak ya da otopsi sırasında tanıları konulur. Göğüs ağrısı yada nefes darlığı gibi semptomlar verebilirler (26). Lipomlar subendokardiyal(%50) , subepikardiyal (25%) ve myokardda (%25) görülebilirler. Görülme yerine göre sağ veya sol ventrikül çıkım yolunu kapatarak ani ölümlere yol açabilirler. Miyokardda görülenler aritmojenik olup ventriküler taşikardi gibi hayatı tehdit edici aritmilere sebep

olabilirler. Kapsüllü olduklarından dolayı emboli nadir görülür. Subendokardiyal tümörler koroner arterlere bası yaparak anjina oluşturabilirler.

Ekokardiyografide lipomlar geniş tabanlı, hareketsiz, pedikülsüz olarak görülürler. Kalsifikasyon içermezler ve kavitede hiperekoik olarak görülürler (27). Lipomlar en iyi MR görüntüleme yöntemiyle tanınabilirler. Semptomatik hastalarda cerrahi rezeksiyon endikasyonu vardır.

1.4. Rabdomyomlar

Rabdomyomlar çocukluk çağının en sık rastlanan primer kardiyak tümörleridir (50%-60%). Kardiyak miyozitlerden köken alırlar. Sporadik olarak görülebilecekleri gibi tüberoskleroz ile ilişkili de olabilir (28). Hastaların %90'ında multipl bir yerleşim vardır. Nadiren soliter görülebilir. Ventriküler septum ya da ventrikül duvarı yerleşimlidir ve her iki ventrikülde eşit oranda görülürler (29). Genellikle hayatın ilk yılında semptom verir. Doğumdan sonraki ilk birkaç günde obstrüksiyon semptomlarına yol açarak kalp yetmezliği semptomları oluşturabilirler. Diğer semptomları ventriküler aritmi ve senkoptur.

Ekokardiyografide kalp boşluklarında küçük multipl nodüller görülür. Kardiyak BT'de intrakaviter uzanım gösteren homojen bir intramural lezyon olarak görülür. Multipl olması ve tuberosklerozun diğer manifestasyonlarının görülmesi sebebiyle diğer kardiyak kitlelerden ayırıcı tanısı yapılabilir.

Tüberosklerozlu olgularda mortalite oranı yüksektir. Fakat bu tümörlerin hem sayı hem de büyüklük olarak yaklaşık %50 oranında spontan gerileyebildikleri gösterilmiştir (30). Dört yaşından küçük çocuklarda tümör regresyonu daha fazladır (31). Tüberosklerozlu olgularda özellikle multipl tümörlü çocuklarda cerrahi tartışmalıdır. Tüberoskleroz olmayan olgularda eğer kardiyak obstrüksiyon semptomları veya malign aritmiler mevcutsa cerrahi endikasyon vardır. Cerrahi sonrası tüberoskleroz gelişmezse uzun dönem sonuçları yüz güldürücüdür.

1.5. Sarkomlar

Sarkomlar primer malign kalp tümörlerinin tamamını oluştururlar ve fibrosarkom, anjiyosarkom, rabdomyosarkom, leyomyosarkom, liposarkom, sinoviyal sarkom ve miksofibrosarkom gibi çok çeşitlilik gösterebilirler. En sık anjiosarkom ve leiomyosarkom görülür (32). Sarkomlar sağ kalp boşluklarında, sol kalp boşluklarında ve pulmoner arterde görülebilir. Sarkomlar ortalama 40 yaşında ortaya çıkar ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür (33). Kardiyak

sarkomların prognozu kötüdür. Çoğu tanı aldığında metastaz yapmış durumdadır. Ve ortalama sağ kalım 6 ay ile 12 ay arasındadır (34).

Sol kalp sarkomları genellikle sol atriyumda görülür ve kalp yetmezliği semptomlarıyla kendini gösterir. Daha geç metastaz yapmaya eğilimlidirler. Sağ kalp sarkomları ise daha az kalp yetmezliği semptomları oluşturmakla beraber daha müphem semptomlarla seyredip, erken metastaz yapmaya meyillidirler. Pulmoner arter sarkomları nadirdir ve nefes darlığı semptomları yaratabilirler (35). Ekokardiyografi ve kardiyak BT yararlı bilgiler verse de kardiyak MR sarkomların tanısında en iyi araçtır ve ayırıcı tanıda kullanılabilir. Pek çok vaka tanı konulduğu anda metastaz yapmış olduğundan dolayı tedavinin planlanmasında multidisipliner bir yaklaşım doğru olacaktır. Metastatik vakalarda cerrahinin yararı tartışmalıdır. Cerrahi ile kemoterapinin kombinasyonu genç hastalarda sağkalımı artırmak için düşünülebilir.

2. Sekonder Kardiyak Tümörler

Sekonder kardiyak tümörler primer kardiyak tümörlerin 20 - 40 katı daha sık görülür (36). Kalbe en sık metastaz yapan tümörler sırasıyla plevral mezotelyoma (48.4%), melanoma(27.8%), akciğer adenokarsinomu (21%) ve andiferansiye karsinomlar (21%) olarak sıralanır (37). Kalbe metastaz dört yolla gerçekleşebilir. Kalbe yayılım kan yoluyla olabileceği gibi, mediastenden direk invazyon yoluyla veya vena cava aracılığıyla tümörün sağ atriyuma yayılımıyla gerçekleşebilir. Lenfatik yolla da perikardiyal metastaz gerçekleşebilir.

Sekonder kardiyak tümörlerin kliniği çok değişkenlik gösterebilir. Tamamen asemptomatik olup otopsi sırasında kalbe veya perikarda metastaz saptanabilir. Yeni bir kardiyak semptom gelişen tüm onkolojik hastalar kalbe metastaz yönünden incelenmelidir. Miyokardiyal tutulum, ileti anomalileri ve aritmilerle kendini gösterirken perikardiyal tutulum efüzyon ve tamponada yol açabilir. Kalp boşluklarına büyüyen tümörler obstrüksiyon semptomlarına ve kalp yetmezliğine neden olabilir.

Sekonder kardiyak tümörlerin tanısında primer kardiyak tümörlerde olduğu gibi ekokardiyografi, kardiyak BT ve kardiyak MR kullanılabilir. Bu görüntüleme yöntemleriyle kardiyak metastazın boyutları ve komplikasyon riskleri ortaya konabilir. Bununla beraber metastatik lezyonları değerlendirmek ve cerrahi sonrası rekürrensi ortaya koyabilmek için FDG-PET/CT kullanılabilir.

Sekonder kardiyak tümörlerde amaç primer tümörü tedavi etmektir. Tedavi yöntemleri hastadan hastaya değişebilir. Hemodinamiyi bozan intrakaviter

kitlelerde ve sağkalım beklentisinin yüksek olduğu hastalarda cerrahi endikedir. Cerrahi şansı olmayan hastalar palyatif yöntemlerle tedavi edilir (38).

Kaynaklar

1. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Heart and Pericardium. J Thorac Oncol. 2016;11(4):441-52.

2. Poterucha TJ, Kochav J, O'Connor DS, Rosner GF. Cardiac Tumors: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. Curr Treat Options Oncol. 2019;27;20(8):66.

3. Basso C, Valente M, Poletti A, Casarotto D, Thiene G. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. Eur J Cardiothorac Surg. 1997;12(5):730–7; discussion 737-738.

4. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Hoimes C, Park SJ. Characteristics and Survival of Malignant Cardiac Tumors: A 40-Year Analysis of >500 Patients. Circulation. 2015;22;132(25):2395–402.

5. Klatt EC, Heitz DR. Cardiac metastases. Cancer. 1990;15;65(6):1456–9.

6. Centofanti P, Di Rosa E, Deorsola L, Dato GM, Patanè F, La Torre M, et al. Primary cardiac tumors: early and late results of surgical treatment in 91 patients. Ann Thorac Surg. 1999;68(4):1236–41.

7. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. Medicine (Baltimore). 2001;80(3):159–72.

8. Freedom RM, Lee KJ, MacDonald C, Taylor G. Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. Pediatr Cardiol. 2000;21(4):299–316.

9. Türkmen N, Eren B, Fedakar R, Comunoglu N. An unusual cause of sudden death: cardiac myxoma. Adv Ther. 2007;24(3):529–32.

10. Reynen K. Cardiac myxomas. N Engl J Med. 1995;14;333(24):1610–7.

11. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. Medicine (Baltimore). 1985;64(4):270–83.

12. McAllister HA. Primary tumors of the heart and pericardium. Pathol Annu. 1979;14 Pt 2:325–55.

13. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, Mughrabi A, Hussain Z, Manisty C, et al. Cardiac Tumors. JACC: CardioOncology. 2020;2(2):293–311.

14. Natarajan P, Vijayanagar RR, Eckstein PF, Bognolo DA, Toole JC. Right atrial myxoma with atrial septal defect: a case report and review of the literature. Cathet Cardiovasc Diagn. 1982;8(3):267–72.

15. Grebenc ML, Rosado-de-Christenson ML, Green CE, Burke AP, Galvin JR. Cardiac myxoma: imaging features in 83 patients. Radiographics. 2002;22(3):673–89.

16. Van Cleemput J, Daenen W, De Geest H. Coronary angiography in cardiac myxomas: findings in 19 consecutive cases and review of the literature. Cathet Cardiovasc Diagn. 1993;29(3):217–20.

17. McCarthy PM, Piehler JM, Schaff HV, Pluth JR, Orszulak TA, Vidaillet HJ, et al. The significance of multiple, recurrent, and 'complex' cardiac myxomas. J Thorac Cardiovasc Surg. 1986;91(3):389–96.

18. Gray IR, Williams WG. Recurring cardiac myxoma. Br Heart J. 1985;53(6):645–9.

19. Habertheuer A, Laufer G, Wiedemann D, Andreas M, Ehrlich M, Rath C, et al. Primary cardiac tumors on the verge of oblivion: a European experience over 15 years. J Cardiothorac Surg. 2015;18;10:56.

20. Mariscalco G, Bruno VD, Borsani P, Dominici C, Sala A. Papillary fibroelastoma: insight to a primary cardiac valve tumor. J Card Surg. 2010;25(2):198–205.

21. Capotosto L, Elena G, Massoni F, De Sio S, Carnevale A, Ricci S, et al. Cardiac Tumors: Echocardiographic Diagnosis and Forensic Correlations. Am J Forensic Med Pathol. 2016;37(4):306–16.

22. Gorton ME, Soltanzadeh H. Mitral valve fibroelastoma. Ann Thorac Surg. 1989;47(4):605–7.

23. Yee HC, Nwosu JE, Lii AD, Velasco M, Millman A. Echocardographic Features of Papillary Fibroelastoma and Their Consequences and Management. American Journal of Cardiology. 1997; 15;80(6):811–4.

24. Rajiah P, Kanne JP, Kalahasti V, Schoenhagen P. Computed tomography of cardiac and pericardiac masses. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2011;5(1):16–29.

25. Jain D, Maleszewski JJ, Halushka MK. Benign cardiac tumors and tumorlike conditions. Ann Diagn Pathol. 2010;14(3):215–30.

26. Bradford JH, Nomeir AM, Watts LE. Left ventricular lipoma: echocardiographic and angiographic features. South Med J. 1980;73(5):663–5.

27. Mankad R, Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. Echo Res Pract. 2016;3(4):R65–77.

28. Freedom RM, Lee KJ, MacDonald C, Taylor G. Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. Pediatr Cardiol. 2000;21(4):299–316.

29. O'Donnell DH, Abbara S, Chaithiraphan V, Yared K, Killeen RP, Cury RC, et al. Cardiac tumors: optimal cardiac MR sequences and spectrum of imaging appearances. AJR Am J Roentgenol. 2009;193(2):377–87.

30. Günther T, Schreiber C, Noebauer C, Eicken A, Lange R. Treatment strategies for pediatric patients with primary cardiac and pericardial tumors: a 30-year review. Pediatr Cardiol. 2008;29(6):1071–6.

31. Nir A, Tajik AJ, Freeman WK, Seward JB, Offord KP, Edwards WD, et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. Am J Cardiol. 1995;15;76(5):419–21.

32. Simpson L, Kumar SK, Okuno SH, Schaff HV, Porrata LF, Buckner JC, et al. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience. Cancer. 2008;112(11):2440–6.

33. Chen TWW, Loong HH, Srikanthan A, Zer A, Barua R, Butany J, et al. Primary cardiac sarcomas: A multi-national retrospective review. Cancer Med. 2019;8(1):104–10.

34. Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, Al Jabbari O, Benjamin R, Ravi V, et al. Surgical Treatment of Primary Cardiac Sarcomas: Review of a Single-Institution Experience. Ann Thorac Surg. 2016;101(2):698–702.

35. Blackmon SH, Patel A, Reardon MJ. Management of primary cardiac sarcomas. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(9):1217–22.

36. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. Lancet Oncol. 2005;6(4):219–28.

37. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. J Clin Pathol. 2007;60(1):27–34.

38. Bussani R, Castrichini M, Restivo L, Fabris E, Porcari A, Ferro F, et al. Cardiac Tumors: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. Curr Cardiol Rep. 2020;10;22(12):169.

BÖLÜM XIII

ÇOCUKLARDA KOLOREKTAL KANSERLER

Seyithan ÖZAYDIN

(Uzm. Dr.), SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği
E-mail: seyithanozaydin@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1964-903X

Kolorektal kanserler (KRK) çocuklarda nadir görülen genellikle ileri evrede ve zor tanı konulan kötü prognozlu kanserlerdir (1-4). Erişkinlerde ise prognozu biraz daha iyi olmakla birlikte akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (3,5). Erişkin popülasyonda KRK olma riski % 0.1-6 (6-8) iken çocuklarda milyonda 0.2-2 aralığında görülmektedir (2,9-11). Özellikle 0-14 yaş grubunda milyonda 0.12, 15-19 yaş grubunda milyonda 1.78 gibi 15 yaşından sonra daha da artış göstermektedir (12). Literatürde yayınlanmış en küçük olgu 9 aylık olmasına karşın çocuklarda daha çok 15 yaşında pik yaptığı vurgulanmaktadır (10). Erişkinlerde pik yaşı 65 (10) ve daha çok erkeklerde E:K=5.1:3.8 (8), çocuklarda ise kız erkek oranı birbirine eşit (E:K=1:1) olarak görülmektedir (1,10,12). Irk ve etnik köken açısından sonuçlar bir takım farklılıklar gösterdiğinden daha fazla çalışma yapmaya ihtiyaç duyulmaktadır (13).

Çocuk KRK olgularında klinik belirtiler, kitlenin yerleşim yeri, evrelenmesi, histopatolojik bulgular ve prognoz açısından erişkinlerden oldukça farklıdır. Genel olarak yaş, alkol, sigara, obezite, hiperkalorik diyet, kırmızı et tüketimi, hareketsiz yaşam biçimi çocuklara nazan daha çok erişkinler için KRK ile ilişkili zemin hazırlayıcı etkenlerdir. Ayrıca polipozis sendromları, Ülseratif kolit ve Crohn gibi inflamatuar barsak hastalıkları (İBH), kimyasal veya radyasyona maruziyet de predispozan faktörler arasında yer almaktadır. Çocuk KRK olgularının çoğunluğu (%65-90) sporadik olup %10-35'inde genetik geçişli hastalıklar saptanabilmiştir (1,5,10-12,14-18);

1. Polipozis ile ilişkili KRK:

1.1. Familyal Adenomatöz Polip (FAP)
1.1.1. Gardner Sendromu: FAP ve kemik/yumuşak doku tümörü birlikteliği
1.1.2. Turcot Sendromu: FAP ve santral sinir sistemi tümörü birlikteliği
1.2. MUTYH-Associated Polipozis (MAP)
1.3. Peutz-Jagher Sendromu (PJS)
1.4. Juvenil Polipozis Sendromu (JPS)
1.5. Juvenil Hiperplastik Polipozis Sendromu (JHPS)

2. Herediter non-polipozis KRK:

2.1. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC, Linch Sendromu=LS)
2.2. Yapısal MMR Eksikliği Sendromu (CMMRD)

3. İnflamatuar Barsak Hastalığının (İBH) malign transformasyonu sonucu KRK:

3.1. Ülseratif Kolit Hastalığı
3.2. Crohn Hastalığı
Genel olarak KRK gelişimi üç mekanizma ile açıklanmaktadır (5,19-21):

1. Kromozomal Instabilite: Sporadik kanserler ve FAP'in %65-70'ı bu mekanizma ile açıklanmaktadır. Tümör süpresör gen olan APC'nin mutasyona uğramasıyla ortaya çıkmaktadır. APC'yi inaktive eden bu olay, tümör süpresör gen inaktivatörü (p53) ve proto-onkogen aktivatörü (c-Myc ve KRAS)'ün e-cadherin hemostazında meydana getirdiği düzensizlikle başlamaktadır.

2. Mikrosatellit Instabilite (MSI): Tipik Linch sendromunda saptanan mismatch repair (MMR) genlerindeki bir alellin genetik çizgideki mutasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Özellikle yüksek frekanslı olarak belirtilen MSI-H önem arzetmektedir.

3. CpG Ada Metilatör Fenotip: Tümör süpresör genlerin (Human mutL homolog 1=hMLH1, MGMT) hipermetilasyonu ve silinmesiyle ortaya çıkmaktadır. Özellikle MSI-H'deki MMR ve hMLH1'in anormal metilasyonuna sekonder transkripsiyon yerinde BRAF geni ile ilişkili mutasyonlar meydana gelmektedir. Bu da özellikle sporadik KRK olgularının %15'inde saptanmaktadır.

1.1. Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP): Görülme insidansı 1/7000 olup kalıtım olarak otozomal dominant geçişlidir. Adenomatöz polipozis coli (APC)-tümör süpresör geninin inaktivasyonu ile gelişen mutasyonun sonucunda ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda APC geninin mutasyonu ile ilişkili KRK gelişimi %10 olarak bildirilirken çoğunlukla 40-50 yaşlarında malignleşme belirebilmektedir. Ayrıca ek olarak periampullar duodenal adenomatozise de neden olabilmektedir. Yüksek penetrasyonu göz önünde bulundurulduğunda 60 yaşlarında %10 düzeyinde duodenal adenokarsinom gelişme riski varken daha erken yaşlarda %100 KRK oluşturabilmektedir (22,23). FAP ayrıca daha az oranda kolon dışı (tiroid kanseri, hepatoblastoma) malignitelerle de ilişkili olabilmektedir. Konjenital retinal pigment epitel hipertrofisi, gecikmiş diş oluşumu, mandibular osteoma, multiple fibroid ve/veya desmoid tümörler gibi malignite dışı manifestasyonlar da FAP ile ilişkili olarak rapor edilmektedir (22-26). Çoğunlukla sigmoid veya rektumda lokalize olup erişkinler için 5 yıllık survey %59±12 ile çocuk gruplarından daha iyi prognoza sahiptir (12). Bunun için APC geninde mutasyon saptanan hastalar ve birinci derece yakınlarının 10-14 yaşından itibaren özofagogastroduodenoskopi (ÖGD), kapsül endoskopi (KE), kolonoskopi (K) ile taranması ve KRK gelişim riskine karşın 15-18 yaş aralığında total kolektomi yapılması önerilmektedir (22,23,26,27).

1.2. MUTYH-Associated Polipozis (MAP): Kalıtım olarak otozomal resesif geçişli bir sendrom olup, DNA onarım sistemindeki MUTYH geninde oluşan bi-alellik mutasyon sonucu meydana gelmektedir. Daha hafif bir polipozisle karakterizedir. Geç başlangıçlı olup erişkin dönemde ortaya çıkmaktadır. Tanı anında 100'den az kolorektal adenom içerenlerde 93 kat, ortalama %58 KRK geliştirme riski bildirilmektedir (26-29). Taramalarda özellikle 100'den fazla adenom saptanan olgularda mutlaka APC mutasyonları açısından incelenmeli, sonuçlar negatif olsa bile MUTYH ve ayrıca POLE, POLD1 genlerinin araştırmasına devam edilmelidir (27). Bu olgular için 18-20 yaşından itibaren her iki yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmektedir (24,26,28,29).

1.3. Peutz-Jagher Sendromu (PJS): Görülme insidansı 1/250 000 olup, kalıtım olarak otozomal dominant geçişlidir. STK11/LKB1 tümör süpresör genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. %45 olguda aile öyküsü olmadığı rapor edilmektedir (27,30). Parmak ve peroral hiperpigmentasyon, gastrointestinal kanalda hamartomatoz polipozis ile fenotipik triat oluşturmaktadır. Bu olgularda KRK dışında ince barsak, pankreas ve spermatik kordda da tümör görülebilmektedir. PJS olgularında; her hangi bir yaşta bazı kanser tiplerinin görülme riski %15.2, KRK görülme riski ise %39 olarak

bildirilmektedir (26,30). Bu olgular için 8 yaşından itibaren ÖGD, KE ve K ile taranması önerilmektedir. Olası pozitif bulgu saptandığında her 3 yılda bir, negatif bulguda ise 18 yaş itibariyle her 3 yılda bir kontrollerin sağlanması gerekmektedir. 25-30 yaşından itibaren ise kadın hastalarda mamografi, PAP smear ve periyodik jinekolojik kontroller, erkekler için ise klinik ve testiküler ultrason kontrolleri yapılması önerilmektedir (26,27,30).

1.4. Juvenil Polipozis Sendromu (JPS): Görülme insidansı 1/100 000-160 000 olup kalıtım olarak otozomal dominant geçişlidir (H20). EMG, BMPR1A ve SMAD4 genlerindeki mutasyon sonucu çeşitli derecelerde ortaya çıkabilmektedir. Bu genler, bir tümör süpresörü olan transforming growth factor-ß (TGF-ß)'nın bir parçasıdır. Hamartomatöz polipozis aile öyküsü olanların %20-50'sinde tanımlanmıştır (28). Klinik bulguları, asemptomatik olmaktan akut gastrointestinal kanama veya invajinasyon gibi obstrüksiyon tablosu olabilmektedir. Ayrıca gastrointestinal dışı bazı konjenital defektler, orta hat veya kardiyak malformasyonlar, kraniofacial anomaliler ve polidaktili saptanabilmektedir (5). Tüm yaşam süresince KRK oluşturma riski %38 olup ortalama 34 yaşında (15-39 yaş) belirlenmektedir (27,28). Bu olgular için 15 yaşından itibaren her 3 yılda bir ÖGD, KE ve K yapılmalıdır (26,27). Ciddi kanama, diyare ve polip sayısı 50-100 üzerinde olanlarda endoskopik yönetim zor olacağından cerrahi planlanabilmeli ayrıca ailesel KRK veya displazi öyküsü olanların juvenil poliplerle başvurusunda proflaktik cerrahi düşünülebilmelidir (26).

2.1. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC, Linch Sendromu=LS): Dört MMR geninden (MLH-1: Human mutL homolog 1, MSH-2: Human mutS homolog 2, PMS-2: Human postmeiotic segregation 2, MSH-6: Human mutS homolog 6) herhangi birinin mono-alellik mutasyonu sonucu ortaya çıkmakta ve kalıtım olarak otozomal dominant geçiş göstermektedir. Patogenez, MSI'yı takiben DNA replikasyonu sırasında meydana gelen sıralı hatalarla açıklanmaktadır. Ortalama 45 yaşlarında ortaya çıkmakta ve KRK olgularının %1-5'inden sorumlu tutulmaktadır (28). Genel olarak %78-95 oranında evre 1 ve 2'de saptanmakta, %50-60 sağ kolonda yerleşim göstermekte ve favorable, daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmektedir (5). Yaşam süresi boyunca herhangi bir zaman diliminde KRK oluşturma riski %80, endometrium kanseri riski %40 olarak bildirilmektedir. Ancak çocukluk süresince malignensilerde artış riski yönünden bir bulgu saptanmamıştır. LS olgularına 18-20 yaşından itibaren her 1-2 yılda bir kolonoskopi yapılması, 45 yaşından önce KRK tanısı almış tüm olgularda MSI bakılması önerilmektedir (5,31).

2.2. Yapısal MMR Eksikliği Sendromu (CMMRD): LS'ten farklı fenotipi olan, 4 MMR geninden birinde bi-alellik mutasyon sonucu oluşan, hayatın ilk 2. dekatında kan, santral sinir sistemi ve barsak kanserleri için yüksek risk oluşturan, multiple adenomatozis polipler (10-50), spot café-au lait lekeleri ve nörofibromatosiz tip 1 bulguları içeren bir sendromdur (32). Mortalitesi 35 yaşlarında neredeyse %100'dür (33). 3-5 yaşlarından itibaren her yıl ÖGD ve K ile taramaya başlanılmalı polip saptanırsa her 6 ayda bir tekrarlanmalıdır (32,34). Tarama diğer kanser tipleri için doğumda kranial ultrason ile başlamalı daha sonra her 6 ayda bir MRI ile kontrol edilmelidir. Ayrıca laboratuvar değerlerine 4 ayda bir bakılmalı, erişkinlik süresince her yıl jinekolojik ve ürolojik ultrason ile takipleri yapılmalıdır (34). Eğer CMMRD tanısı konulursa tüm aile bireyleri MMR genlerinin mutasyonu açısından taranmalıdır. Kardeşler arasında %25 CMMRD, %50 LS görülme olasılığı vardır (5).

3. İnflamatuar Barsak Hastalığı (İBH): İBH tanı yaşı ne kadar küçükse (<25 yaş) KRK gelişme riski o kadar yüksektir. 5 yıldan daha uzun süredir ülseratif kolit tanısı olan çocuklarda kanser sıklığı artarken, Ülseratif kolit ve Crohn hastalığına sahip çocuklarda KRK insidansı genel popülasyona göre 19-20 kat daha yüksektir (11,35).

Literatürde yine üriner diversiyon uygulanan çocuklarda özellikle ekstrofia vezika nedeniyle yapılan üreterosigmoidostomilerde üreterin kolona açıldığı yerden kanser gelişebildiği gösterilmiştir (11,12,18,36,37). Ayrıca kolon kanserli ailelerin birinci derece akrabalarında da %10-20 oranında KRK gelişebilmektedir (1,11,18).

Klinik Bulgular ve Tanı: Çocuklarda semptomlar çoğunlukla karın ağrısı, bulantı-kusma gibi gastroenterit, apandisit, invajinasyonda da görülebilecek non-spesifik bulgularken erişkinde kitlenin yerleşim yerine göre gaitada kan, rektal kanama, anemi, kilo kaybı, kabızlık gibi barsak alışkanlıklarında değişiklikler şeklinde olabilmektedir. İlerlemiş olgularda ileus veya perforasyon gibi akut batın tablosu ile de karşılaşılabilmektedir. Bu durum özellikle çocuklarda daha fazla (>%20) olabilmektedir. Erişkinlerde kitle daha çok sol kolon (sigmoid, rektum) yerleşimli iken çocuklarda daha eşit yerleşim dağılımı göstermektedir (1,11,18).

Histolojik Tipler (World Health Organization-WHO: Kolorektal adenokarsinomları 6 subgrup olarak tanımlamıştır (14):

1. Cribriform-comedo
2. Medullar
3. Mikropapiller

4. Müsinöz
5. Serrate
6. Taşlı yüzük hücreli

Farklılaşma derecesi:
- Grade I: İyi farklılaşmış
- Grade II: Orta derecede farklılaşmış
- Grade III: Az farklılaşmış
- Grade IV: Farklılaşmamış, anaplastik

Çocukluk KRK %50 ve üzeri müsinöz, %48 taşlı yüzük hücreli, %32 az farklılaşmış kötü prognozlu iken erişkinlerde müsinöz %5-8, taşlı yüzük hücreli %1, az farklılaşma oranı %18 olarak bildirilmektedir (1,4,15,19,24). KRK olgularının tanısı için özellikle predispozan genetik sendromlu olgularda abdominal ultrason, ÖGD, ve K başlangıç tetkikleri olarak önerilmektedir. Tanı konulan olgularda evrelendirme için yine başlangıç tetkikleri olarak toraks, batın, pelvis bilgisayarlı tomografisi ile kemik taraması için Tc99'u içermelidir. Çocuklar için direkt karın grafisi, lavman kolon grafisi ile daha sonra pozitron emisyon tomografisi ve MRI tetkikleri değerli veriler sunmaktadır. Tümör markerleri olarak karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbohidrat antijen 19-9 (CA 19-9) bakılmalıdır. Bunlar özellikle tedavi süreci ile metastaz takibi için önem arzetmektedir (5,11,38). KRK evrelendirilmesi için American Joint Committee on Cancer /AJCC, 7th edition)'in guideline olarak sunduğu TNM sistemi ile Dukes' prognostik evrelendirme sistemleri en yaygın kullanılanlarıdır (Tablo 1) (5,39). Buna göre çocuklarda bölgesel ve/veya uzak metastaz oranı yüksek olduğundan KRK evrelendirilmesi, TMN sistemine göre %86 evre ≥3, Dukes'e göre %62-86 oranında evre C ve D olarak saptanmaktadır. (1,4,11,15,16). Çocuklarda en sık metastazın olduğu dokular %34 periton, %32 karaciğer, %9 akciğer, %7 overler ve %7 kemikler iken erişkinlerde en sık %30-70 karaciğer, %20-40 akciğer ve %5-10 kemikler olarak öne çıkmaktadır (1,16). Çocuklarda kötü prognoz göstergeleri, histopatolojik olarak müsinöz veya taşlı yüzük hücreli olması, evre 3 / 4 (Dukes C / D), bölgesel veya uzak metastaz varlığı, subtotal rezeksiyon, pozitif lend nodu ve serozaya yayılım olmasıdır. Çocuklarda 5 yıllık sağkalım %23-65,6 (3,5,10,12,15), 10 yıllık sağkalım %31 (1,4,5,12), erişkinlerde ise 5 yıllık sağkalım %60-75 (3,10,12), 10 yıllık sağkalım %54 olarak bildirilmektedir (10,12).

Table 1. Staging according to the American Joint Committee on Cancer. 7th ed. (TNM and Dukes' staging) and overall survival (5,39).

	TNM	**Dukes**	**OS**
Stage			
I	T1 N0 MO (Submukoza)	A	%90-95
	T2 N0 MO (Muskilaris propria)		
II	IIA: T3 N0 MO (Muskilaris propria)	B1	%75-80
	IIB: T4a N0 MO (Visseral periton)	B2	%60
	IIC: T4b N0 MO (Diğer organ ve yapılara temas)		
III	IIIA: T1/T2 N1/N1c* M0	C1	%25-30
	IIIA: T1 N2a** M0	C2	
	IIIB: T3/T4a N1/N1c* M0	C1	%25-30
	IIIB: T2/T3 N2a** M0	C2	
	IIIC: T4a N2a M0	C2	%25-30
	T3/T4a N2a M0		
	T4b N1/N2 M0		
IV	IVA: Any T. Any N M1a***	D	<%1
	IVB: Any T. Any N M1b****		

* N1a: one regional lymph node, N1b: 2-3 regional lymph nodes, N1c: tumor deposits in the subserosa, mesentery or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal involvement. ** 4-6 regional lymph nodes. *** 7 or more regional lymph nodes.**** Involvement restricted to a single organ or distant lymph nodes. ***** Involvement of more than one organ/site or peritoneum.

Tedavi: Çocuklarda genel tedavi prensipleri erişkinlerdeki gibi olmalı ve özellikle bu konuda yüksek deneyimli erişkin medikal onkologlardan destek alınmalıdır (3,11,14,17,40).

Cerrahi Tedavi, KRK'de tedavinin temelini oluşturmaktadır, cerrahi radikal olmalıdır. Özellikle tümörün yerleştiği kolon segmentinin mezenteri ve drene olduğu lenfatikleriyle birlikte geniş olarak rezeke edilmelidir. Ayrıca ameliyatta periton yüzeyi, renal facia, diyafram incelenmeli ve tüm peritoneal lenf nodları çıkarılmalıdır. En sık metastazların olduğu over ve omentum için ooferektomi ve omentektomi yapılmalı hatta infiltrasyon varsa histerektomi, üst vajen eksizyonu de eklenmelidir (11,14,17,41). Olası nüksü önlemek için her iki taraftan ≥5 cm normal barsak segmenti rezeke edilmeli ve olgunun N0 evresinde tanımlanabilmesi için en az 12 lenf nodu çıkarılmalıdır (5,42). Çocuk olguların %17'si Unresectable olabilmekte (18) ve bu nedenle cerrahi öncesinde

neo-adjuvant olarak radio-kemoterapi (14) hatta umut verici olabileceği bildirilen immunoterapi ile kemoterapinin kombine (6) verilmesi, ardından radikal cerrahinin uygulanması ile çok olumlu sonuçlar alındığı belirtilmektedir. Kitle etkisiyle oluşan obstrüksiyon için yine radikal cerrahi öncesi kolostomi açılmasının da büyük kolaylık sağladığı vurgulanmaktadır (14). Literatürde cerrahinin laparaskopik olarak da başarıyla yapılabileceği bildirilmektedir (43).

Kemoterapi, çocuklarda KRK nadir görüldüğünden deneyim az olmakta ve bu nedenle erişkin kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır (3,5,14,40). Ayrıca tedavinin bireysel olması gerektiğinin de altı çizilmektedir (14). Çocuklarda KRK, çoğunlukla ileri evre ve kötü prognozlu olduğundan cerrahi sonrası adjuvant kemoterapi mutlaka düşünülmelidir (5). Standart kemoterapi 5-Fluorouracil ve folinic asit (Leucovorin)'dir. Kullanılan diğer ajanlar capecitabine, oxaliplatin ve irinotecan'dır (14,42).

Moleküler Profile Dayalı Hedef Tedavileri, ileri evre bazı olgularda iyi sonuçlar alındığı kanıtlanmıştır. En yaygın ajanlar; bevacizumab, pembrolizumab, cetuximab, panitumumab, bortezomib, gefitinib ve cabozantinib'tir (42-50).

Radyoterapi postoperetif kullanımı sınırlıdır ancak olası nüksü önlemek için önerilebilmektedir. Ayrıca bazı seçili olgularda ve ileri evre, obstrüksiyon/intestinal perforasyon gelişmiş olgularda preoperatif olarak da kulanılabilmektedir (14,41).

Table 2. Summary of therapeutic recommendations (5,45,46,48,49).

TNM Stage	Standard of care
I (OS: %90)	*Extensive surgery with anastomosis
II (OS: %72-80)	*Extensive surgery with anastomosis
	*Controversial adjuvant chemotherapy (based on 5-FU).
[Consider as risk factors for recurrence: inadequate lymph node sampling (< 12 lymph nodes), T4-T3, perforation or obstruction, visceral peritoneum involvement, inadequate resection margins, poorly differentiated histology.]	
	*Oxaliplatin + fluoropyrimidines are the standard of care.
III	*Extensive surgery with anastomosis
IIIA SO: %60	*Neoadjuvant chemotherapy
IIIB OS: %42	
IIIC OS %27	
[Oxaliplatin + fluoropyrimidines are the standard of care, preferably FOLFOX or regimens including capecitabine, oxaliplatin. Patients with > 3 lymph nodes have a worse prognosis.]	
IV Surgery is the only potentially curative treatment. It is indicated for: Resection with anastomosis of the primary tumor with curative purposes.- Bypass of the obstruction or bleeding area in selected cases for palliative purposes. - Resection in selected cases with metastasis to the liver, ovary or a single lung for curative purposes. *Palliative radiotherapy *Palliative chemotherapy: 1st line with FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, CAPOX or FUOX, with or without bevacizumab (unclear role). *4. Targeted chemotherapy in patients with treatment failure during first-line regimen:	
- Cetuximab: does not work in patients with KRAS mutation.	
- Ziv-aflibercept: anti-VEGF.	
- Ramucirumab: humanized monoclonal antibody that binds to VEGF-2.	
- Panitumumab: anti-EGFR, humanized antibody in patients with wild-type KRAS.	
- Regorafenib: multiple tyrosine kinase inhibitor, including VEGF.	
- Trifluridine and tipiracil (TAS-102): thymidine analog.	
- Pembrolizumab: PD-1 antibody used in patients with microsatellite instability phenotype (MSI-H) (4 % of patients in stage IV).	

Çocuklarda nadiren görülen KRK'in erişkinlerden farklı biyolojik yapı göstermesi, çoğunlukla kötü prognozlu ve ileri evrede tanı almasına karşın mevcut deneyimlerin yetersiz olduğu, özellikle erişkin medikal onkologlarla yakın iş birliğine ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır. Buna karşın erişkin tedavi protokollerinin çocuklar için erişkinlerdeki kadar olumlu sonuç vermeyişliği

yeni çalışmaları zorunlu kılmaktadır. Ülkelerin bundan sonraki çabaları, yeni biyo-moleküler belirteçlerin ortaya çıkarılması, yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi yönünde olmalıdır. Ayrıca konu ile ilgili olarak tüm pratisyen, aile hekimi ve çocuk uzmanlarının bilgilendirilmesi, hastaların gözden kaçmaması adına nonspesifik bulguların iyi sorgulanması, olası genetik ve/veya ailesel predispozan faktör varlığında yakın takip edilmesi ve kontrollerinin sağlanması büyük önem arzetmektedir (1,2,4,21,50).

Kaynaklar

1. Hill DA, Furman WL, Billups CA, Riedley SE, et al. Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review, J Clin Oncol. 2007 Dec 20;25(36):5808-14. doi: 10.1200/JCO.2007.12.6.102.

2. Kravarusic D, Feigin E, Dlugy E, Steinberg R, et al. Colorectal carcinoma in childhood: a retrospective multicenter study, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Feb;44(2):209-11. doi: 10.1097/01.mgp.0000252195.84084.52.

3. Ferrari A, Rognone A, Casanova M, Zaffignani E, et al. Colorectal carcinoma in children and adolescents: the experience of the Istituto Nazionale Tumori of Milan, Italy, Pediatr Blood Cancer 2008 Mar;50(3):588-93. doi: 10.1002/pbc.21220.

4. Poles GC, Clark DE, Mayo SW, Beierle EA, et al. Colorectal carcinoma in pediatric patients: A comparison with adult tumors, treatment and outcomes from the National Cancer Database, J Pediatr Surg. 2016 Jul;51(7):1061-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.11.005.

5. Mathey MD, Pennella CL, Zubizarreta P, Colorectal carcinoma in children and adolescents, Arch Argent Pediatr 2021;119(5):e487-e498.

6. Cao X, Luo J, Zhao B, Fu H, et al. Pathological complete response after neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy in pediatric rectal carcinoma: A case report, Front. Immunol. 13.1036181. doi: 10.3389/fimmu.2022.1036181.

7. Rahman MAM, Chowdhury TK, Bhuiyan AH, Farooq AA, et al. Colorectal carcinoma in first decade of life: our experience, Pediatr Surg Int. 2014 Aug;30(8):847-51. doi: 10.1007/s00383-014-3537-3.

8. Surveillance, Epidemiology, and end result program (SEER 18 2007-2011) [database online]. Bethesda: National Cancer Institute.

9. Durno C, Aronson M, Bapat B, Cohen Z, et al. Family history and molecular features of children, adolescents, and young adults with colorectal carcinoma, Gut 2005;54:1146-1150. doi: 10.1136/gut2005.066092.

10. Blumer SL, Anupindi SA, Adamson PC, Lin H, et al. Sporadic adenocarcinoma of the colon in children: case series and review of the literature, J Pediatr Hematol Oncol. 2012 May;34(4):e137-41. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182467f3e.

11. Başaklar AC, Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları, Bölüm 33, Anüs ve rektumun diğer hastalıkları, Kolorektal tümörler, Palme yayıncılık, Ankara; 2006: s726-727.

12. Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Taani H, Pastore G, et al. Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents: a population-based study of 159 cases, Cancer. 2010 Feb 1;116(3):758-65. doi: 10.1002/cncr.24777.

13. Holowatyj AN, Lewis MA, Pannier ST, Kirchhoff AC, et al. Clinicopathologic and racial/ethnic differences of colorectal cancer among adolescents and young adults, Clinical and Translational Gastroenterology 2019 Jul;10:e-00059. https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000059.

14. Carrim YO, Gaxa L, Van der Schyff F, Bida NM, et al. Does radiotherapy prior to surgery improve long term prognosis in pediatric colorectal cancer in lower- and upper- middle income countries with limited resources? Our experience and literature review, Journal of the Egyptian National Cancer Institute 2017;29:201-206.https://doi.org/10.1016/j.jnci.2017.11.002.

15. Weber ML, Schneider DT, Offenmüller S, Kaatsch P, et al. Pediatric colorectal carcinoma is associated with excellent outcome in the context of cancer predisposition syndromes, Pediatr Blood Cancer 2016;63:611-617.doi: 10.1002/pbc.25839.

16. Kaplan M, Isıkdogan A, Gumus M, Arslan UY, et al. Childhood, adolescents, and young adults (≤25 y) colorectal cancer: study of Anatolian Society of Medical Oncology J Pediatr Hematol Oncol. 2013 Mar;35(2):83-9. doi: 10.1097/MPH.0b013e31827e7f20.

17. Saab R, Furman WL, Epidemiology and management options for colorectal cancer in children, Pediatr Drugs 2008;10(3):177-92. doi: 10.2165/00148581-200810030-00006.

18. Koh KJ, Lin LH, Huang SH, Wong JU, CARE-Pediatric colon adenocarcinoma A case report and literature review comparing differences in clinical features between children and adult patients, Medicine 2015;94(6):1-6. doi: 10.1097/MD.0000000000000503.

19. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer, N Engl J Med. 2000 Jan 13;342(2):69-77. doi: 10.1056/NEJM200001133420201.

20. Tariq K, Ghias K, Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms, Cancer Biol Med. 2016 Mar;13(1):120-35. doi: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103.

21. Maity P, Halder A, Ghosh R, Chatterjee U, et al. Immunohistochemistry as a surrogate marker of underlying molecular derangements in sporadic colorectal carcinoma in children – A series of three cases, Fetal Pediatr Pathol. 2022 Feb;41(1):98-106. doi: 10.1080/15513815.2020.176518.

22. Hyer W, Cohen S, Attard T, Vila-Miravet V, et al. Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(3):428-41.

23. MösleinG,PistoriusS,SaegerHD,SchackertHK.Preventive surgery for colon cancer in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Langenbecks Arch Surg. 2003;388(1):9-16.

24. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Gut. 2008;57(5):704-13.

25. Septer S, Lawson CE, Anant S, Attard T. Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. Fam Cancer. 2016;15(3):477-85.

26. Achatz MI, Porter CC, Brugières L, Druker H, et al. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. Clin Cancer Res. 2017; 23(13):e107-14.

27. Guillén-Ponce C, Serrano R, Sánchez-Heras AB, Teulé A, et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. Clin Transl Oncol. 2015;17(12):962-71.

28. Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, Nielsen M, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma-carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis? Gut. 2012;61(5):734-8.

29. LatchfordA,CohenS,AuthM,ScaillonM,etal.Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68(3):442-52.

30. Seppälä TT, Pylvänäinen K, Mecklin JP. Uptake of genetic testing by the children of Lynch syndrome variant carriers across three generations. Eur J Hum Genet. 2017;25(11):1237- 45.

31. Aronson M, Gallinger S, Cohen Z, Cohen S, et al. Gastrointestinal Findings in the Largest Series of Patients With Hereditary Biallelic Mismatch Repair Deficiency Syndrome: Report from the International Consortium. Am J Gastroenterol. 2016;111(2):275-84.

32. Antelo M, Milito D, Rhees J, Roca E, et al. Pitfalls in the diagnosis of biallelic PMS2 mutations. Fam Cancer. 2015;14(3):411-4.

33. Durno C, Aronson M, Tabori U, Malkin D, et al. Oncologic surveillance for subjects with biallelic mismatch repair gene mutations: 10 year follow-up of a kindred. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(4):652-6.

34. Levi Z, Kariv R, Barnes-Kedar I, Goldberg Y, et al. The gastrointestinal manifestation of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: from a single adenoma to polyposis-like phenotype and early onset cancer. Clin Genet. 2015;88(5):474-8.

35. Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, et al. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2013;108(10):1647-53.

36. Eraklis AJ, Folkman MJ, Adenocarcinoma at the site of ureterosigmoidostomies for extrophy of the bladder. J Pediatr Surg 1978;13:730.

37. Spence HM, Hoffman WW, Fosmire GP, Tumor of the colon as a late complication of ureterosigmoidostomy for extrophy of the bladder. Br J Urol 1979;51:466.

38. Vastyan AM, Walker J, Pinter AB, Gerrard M, et al. Colorectal carcinoma in children and adolescents -a report of seven cases, Eur J Pediatr Surg. 2001 Oct;11(5):338-41. doi: 10.1055/s-2001-18548.

39. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and rectum. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd F, et al. (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017.Pages.251-74.

40. Goldberg J, Furman WL, Management of colorectal carcinoma in children and young adults, J Pediatr Hematol Oncol. 2012 May;34 Suppl 2:S76-9. doi: 10.1097/MPH.0b013e31824e38c1.

41. Indini A, Bisogno G, Cecchetto G, Vitellaro M, et al. Gastrointestinal tract carcinoma in pediatric and adolescent age: the TREP project experience. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(12):1-8.

42. GoldbergJ,FurmanW. Management of colorectal carcinoma in children and young adults. J Pediatr Hematol Oncol. 2012;34(Suppl 2):S76-9.

43. Woods R, Larkin JO, Muldoon C, Kennedy MJ, et al. Metastatic paediatric colorectal carcinoma, Ir Med J. 2012 Mar;105(3):88-9.

44. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2335-42

45. Saltz L, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008;26(12):2013-9.

46. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2019;25(13):3753-8.

47. Saltz L. Adjuvant therapy for colon cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2010;19(4):819-27.

48. Salman P, Panay S, Fernández R, Mahave M, Soza-Ried C. Evidence of response to pembrolizumab in a patient with Lynch syndrome-related metastatic colon cancer. Onco Targets Ther. 2018;11:7295-300.

49. Benson A 3rd, Venook A, Cederquist L, Chan E, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(3):370-98.

50. Fukui S, Umeda K, Kubota H, Iwai A, et al. Use of Cabozantinib to treat MET – amplified pediatric colorectal cancer, J Pediatr Hematol Oncol. 2023 Apr 1;45(3):e423-e426. doi: 10.1097/MPH.0000000000002482.

BÖLÜM XIV

HEPATOBLASTOM

Zeliha GÜZELKÜÇÜK

(Uzm. Dr.), Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Çocuk Hematoloji -Onkoloji Bölümü
E mail: drguzelkucuk@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-1462-6867

Giriş

Çocuklarda karın içi kitlelerin %5-6›sını karaciğerden kaynaklanmaktadır (1). Karaciğer kaynaklı kitleler bening ve malign histolojik alt tiplere ayrılmaktadır. Hemanjiom, adenom, hemanjioendoteliom, anjiomyolipom, hamartom, bilier kist, myofibroblastik tümor, teratom bening karaciğer tümörleri içinde sayılmaktadır (1,2). Maling karaciğer tümörleri ise hepatoblastom, hepatoselüler karsinom, fibrolamellar karsinom, farklılaşmamış embriyonal sarkom , biliyer rabdomiyosarkom, mezenkimal (mikst) sarkom, rabdoid tümör, yolk sac tümörü, leiomyosarkom, infantil koryokarsinom, anjiyosarkomdur (2). Çocukluk çağında malign karaciğer kanserleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 1-2 sini oluşturmaktadır (3). Bu tümörler arasında büyük çoğunluğu hapatoblastom (HB) ve hepatoselüler kanser (HSK) oluşturmaktadır (4). Bu bölümde, en sık görülen karaciğer tümörleri olan hepatoblastom ayrıntılı olarak anlatılacaktır

1. Hepatoblastom

1.1. Sıklık ve Epidemiyolojik Özellikler

Hepatoblastom, en sık görülen ve özellikle yaşamın ilk 3 yılındaki infant ve çocukları etkileyen karaciğerin malign tümörüdür (5,6). Görülme sıklığı zaman içinde artış göstermiştir (Milyonda 0.8- 1.6) (3,6). Erkek cinsiyette daha sık olarak görülmektedir. Hepatoblastomun etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber; Beckwith-Wiedemann sendromu, ailesel adenomatöz polipler

ve düşük doğum ağırlığı gibi hemihiperplazi, tip 1a glikojen depo hastalığı, ve trizomi 18 ilişkili olduğu düşünülmektedir (2,3,7).

1.2. Histopatolojik Özellikleri

Hepatoblastom, öncül hepatoselüler hücrelerin özelliklerini taşıyan embriyonik bir tümördür (6). Epitelyal ve epitelyal-mezenkimal histopatolojik alt tiplere ayrılmaktadır (8). Epitelyal HB alt tipleri, saf fetal (düşük mitotik aktiviteye sahip alt tip / yüksek mitotik aktiviteye sahip alt tip), pleomorfik fetal hepatoblastom, küçük hücreli farklılaşmamış, kolanjiyoblastik, makrotrabeküler alt tip olarak tiplendirilmektedir. Hepatosit olgunlaşmasının çeşitli adımlarına işaret eden farklı histolojik alt tipler birarada bulunabilir. Saf fetal histolojik tip mitotik aktivitesi düşük olması durumunda iyi prognoz göstermektedir. Embriyonal histolojik alt tip en sık olarak görülmektedir. Daha nadir olarak görülen küçük hücreli farklılaşmamış tip kötü prognoz ile ilişkili olup beklenen alfafetoprotein (AFP) artışı görülmez. Farklı histolojik alt tiplerin birarada olduğu tümörlerde, küçük hücreli farklılaşmamış histolojik alt tipin bulunması prognozun daha kötü olmasına neden olabilir. Miks mezenkimal-epitelyal HB alt tipi, histopatolojik olarak teratoid, fibroz, kas ve osteoid bileşenleri içermektedir (7).

1.3. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hastaların büyük çoğunluğu ailelerinin farkettiği batında ağrısız kitle ile başvurmaktadırlar. Bununla beraber iştahsızlık, kilo kaybı ve karın ağrısı da görülebilecek diğer klinik bulgulardır (9). Akciğer, adrenal bez, kolon, diyafram, böbrek, beyin ve kemik dahil olmak üzere uzak organ metastazları görülebilmektedir. Buna bağlı olarak tutulan sistemler ile ilgili klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir (2,10). Tanıda serum AFP düzeyinin yüksekliği en önemli laboratuvar özelliklerinden biridir. Tedavi sonrası serum AFP düzeyindeki değişimler hastaların izleminde değerli bir parametre olarak kullanılmaktadır. Tanı anında düşük AFP düzeyi (<100 ng /ml) ise kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (2).

1.4. Radyolojik Bulguları

Ultrasonografi kitlenin tanımlanmasına yardımcı olurken uzak metaztazların değerlendirilmesi için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılması gerekmektedir (9). Radyolojik olarak iyi sınırlı bir kitle olarak tanımlanır. Kitle içinde kanama, nekroz ve kalsifikasyon odakları görülebilmektedir (2).

1.5. Biyopsi Tanının histolojik olarak doğrulanması esastır ve primer tümör rezeksiyonu yapılmayan PRETEXT I ve II hastalar dışındaki tüm hastalarda kemoterapi uygulanmadan önce kitleden biyopsi alınır (11).

1.6. PRETEXT Evrelemesi

PRETreatment EXTent (PRETEXT) evresi, tümörün tanı anında karaciğer bölgelerindeki tutulumun yaygınlığını ifade etmektedir (11). Hastaların risk grubunun cerrahi öncesi değerlendirilmesinde tedavi modalitelerinin belirlenmesinde yol göstericidir (12). Tutulan anatomik kısımların sayısına göre PRETEXT evresi değişmektedir.

PRETEXT I; karaciğerin bir bölümünde tutulum varken, üç bölümde tümör tutulumuna işaret eden bulgu yoktur.

PRETEXT II; karaciğerin bir veya iki bölümünde tutulum varken, iki bölümde tümör tutulumuna işaret eden bulgu yoktur.

PRETEXT III; karaciğerin üç bölümünde tutulum varken, bir bölümde tümör tutulumuna işaret eden bulgu yoktur.

PRETEXT IV; karaciğerin dört bölümünde tutulum vardır (13).

1.7. Prognostik faktörler

Çocukluk Çağı Karaciğer Tümörleri Strateji Grubu, Çocuk Onkoloji Grubu , Alman Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Derneği, Japon Pediatrik Karaciğer Tümörleri Çalışma Grubu işbirliği ile hazırlanan veri tabanı ile hepatoblastom ile ilgili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır (6) . Hastalığın prognozunu belirleyen faktörler; kitlenin tedavi öncesi yaygınlığını gösteren PRETEXT evresi, hastanın yaşı, serum AFP düzeyi, uzak metastazların varlığı, portal ven / vena kava tutulumu, lokal ekstrahepatik tutulum, multifokalite ve tümör rüptürüdür (13-15).

1.8. Tedavi

Hepatoblastom tedavisinde 40 yıl öncesine kadar cerrahi tedavi tek başına kullanılırken artık cerrahi ve kemoterapi kombinasyonu kullanılmaktadır. Optimal tedavi seçeneği hastanın risk grubuna göre belirlenmektedir (9).

1.8.1. Cerrahi Tedavi

PRETEXT I veya II vakalarda total tümör rezeksiyonu yapılması küratiftir (9,16). Karaciğerde lokalize lezyonu olan hastalar ile hepatik ven/vena kava tutulumu, portal ven tutulumu, lokal ekstrahepatik tümör, tanı sırasında rüptür, çok odaklı tutulum ve uzak metastazı olan hastaların tedavi protokolleri

farklılık göstermektedir (16). Total kitle çıkarımı yapılamayan hastalarda da preoperatif kemoterapi uygulamdıktan sonra cerrahi olarak kitlenin çıkarılması önerilmektedir (2). Akciğer metaztazı olan hastalarda metaztazektomi yapılması önerilmektedir (16). Yüksek riskli hastaların sürekli olarak karaciğer nakli uygunluğu açısından değerlendirmesi ve uygun hastalarda yapılması prognozun iyileştirilmesine katkıda bulunabilmektedir (9).

1.8.2. Kemoterapi

Düşük risk grubu hastalarda tam rezeksiyon sonrası saf fetal histoloji varlığı gösterilirse post operatif kemoterapi önerilmemektedir. Sağ kalım avantajı sağlaması nedeniyle diğer histolojik alt tiplerde adjuvan kemoterapi (postoperatif kemoterapi) önerilmektedir. Temel olarak sisplatin bazlı kemoterapiler kullanılmaktadır. Adriamisin, 5 florourasil, vinkristin kombinasyon tedavisinde kullanılan diğer ajanlardır (2). İleri evre hastalarda sisplatin bazlı preoperatif kemoterapi ile rezeke edilebilir tümör boyutuna ulaşılmasını sağlamıştır ancak sağ kalım avantajı yüksek olmadığı için SIOEPL çalışmalarında, yüksek riskli HB tedavisi karboplatin (SuperPLADO çalışması) eklenerek güçlendirilmiştir (9). İleri evre tam rezeksiyon yapılması mümkün olmayan hastaların önemli bir kısmında tüm tedavilere rağmen karaciğer nakli yapılması gerekebilmektedir. Çok yüksek riskli hastalarda karaciğer nakli yapılması sonrası sağ kalım oranlarının arttığı bildirilmektedir. Tüm HB tanılı hastalar düşünüldüğünde ile sağ kalım oranları % 72-89 arasında bildirilmektedir (17).

KAYNAKLAR

1. Lucas B, Ravishankar S, Pateva I. Pediatric Primary Hepatic Tumors: Diagnostic Considerations. Diagnostics (Basel). 2021,18;11(2):333. doi: 10.3390/diagnostics11020333.

2. Kathryn S. Sutton, and Thomas A. Olson, Hepatic tumors. Seven Edition. Editor: Jonathan D. Fish, MD. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2022: Elsevier.613-620.

3. Herzog CE, Andrassy RJ, Eftekhari F. Childhood cancers: hepatoblastoma. Oncologist. 2000;5(6):445-53.

4. Ranganathan S, Lopez-Terrada D, Alaggio R. Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update. Pediatr Dev Pathol. 2020;23(2):79-95.

5. Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma. Semin Diagn Pathol. 2017;34(2):192-200.

6. Jeong SU, Kang HJ. Recent updates on the classification of hepatoblastoma according to the International Pediatric Liver Tumors Consensus. *J Liver Cancer*. 2022;22(1):23-29.

7. Zhang Y, Solinas A, Cairo S, Evert M, Chen X, Calvisi DF. Molecular Mechanisms of Hepatoblastoma. Semin Liver Dis. 2021;41(1):28-41.

8. Tanaka Y, Inoue T, Horie H. International pediatric liver cancer pathological classification: current trend. Int J Clin Oncol. 2013;18(6):946-54.

9. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Transl Pediatr*. 2014;3(4):293-299.

10. Angelico R, Grimaldi C, Gazia C, Saffioti MC, Manzia TM, Castellano A, Spada M. How Do Synchronous Lung Metastases Influence the Surgical Management of Children with Hepatoblastoma? An Update and Systematic Review of the Literature. Cancers (Basel). 2019,31;11(11):1693.

11. von Schweinitz D. Hepatoblastoma: recent developments in research and treatment. Semin Pediatr Surg. 2012 ;21(1):21-30.

12. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, Miyazaki O, Weldon CB, Morland B, Hiyama E, Czauderna P, Roebuck DJ, Tiao GM. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). Pediatr Radiol. 2018;48(4):536-554.

13. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):122-131.

14. Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, Rangaswami A, Krailo M, Maibach R, Rinaldi E, Feng Y, Aronson D, Malogolowkin M, Yoshimura K, Leuschner I, Lopez-Terrada D, Hishiki T, Perilongo G, von Schweinitz D, Schmid I, Watanabe K, Derosa M, Meyers R. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. Eur J Cancer. 2016;52:92-101.

15. Boster JM, Superina R, Mazariegos GV, et al. Predictors of survival following liver transplantation for pediatric hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: Experience from the Society of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT). *Am J Transplant*. 2022;22(5):1396-1408.

16. Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J; Liver Tumour Study Group of the International Society of Paediatric Oncology. SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. Lancet Oncol. 2000;1:94-100.

17. Leiskau C, Junge N, Mutschler FE, Laue T, Ohlendorf J, Richter N, Vondran FWR, Pfister E-D, Baumann U. Long-Term Outcome Following Liver Transplantation for Primary Hepatic Tumors—A Single Centre Observational Study over 40 Years. *Children*. 2023; 10(2):202.

BÖLÜM XV

KANSER HASTALARINDA HİPERKALSEMİ VE HİPOKALSEMİ

Serdar ATA

(Uzm. Dr.), Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği
drserdarata@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8269-9884

Kanser sıklığı her geçen yıl artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2020 yılında yaklaşık 18.1 milyon kişiye yeni kanser tanısı konulurken; 9.6milyon kişi kanser nedeni ile ölmüştür. Artan kanser sıklığı ile beraber kansere bağlı komplikasyonlar ve onkolojik acillerinde sıklığı artmaktadır. Bunlardan biriside kalsiyum metabolizmasındaki bozukluktur. Ciddi hiperkalsemi eğer tedavi edilmezse hayati tehlike yaratabilmektedir(1). Kanser hastalarında hiperkalsemi yaklaşık %20-30 civarında görülür(2). Malign hiperkasemi daha çok ileri evre kanserlerde görülmektedir(2). Malign hiperkalsemi de ; hiperkalsemi tedavisine rağmen kötü prognoza sahiptir. Ancak spesifik anti-kanser tedavisi mevcutsa iyileşebilir(3). Fakat bu kötü prognoz malign hiperkalsemiye mi bağlı yoksa altta yatan kanseremi bağlı net değildir(3). Hiperkalseminin kliniği ise seviyesine göre asemptomatikten hayatı tehtit eden duruma kadar farklı klinik durumlara sebep olabilir. Diğer bir kalsiyum metabolizması bozukluğu ise hipokalsemidir. Oldukça nadir görülür. Çoğunlukla kanser hastalarında kullanılan antiresoptif tedaviler sorumlu tutulmaktadır. 482 hastanenin katıldığı hiperkalsemisi olan 4874 kanser hastasından oluşan bir çalışmada , hastane içi mortalite oranını% 6.8 olarak bulunmuştur(4) . Yine başka bir çalışmada malign hiperkalsemisi olan hastalar arasında hastaneye yatış oranı en çok akciğer kanseri (%29.5) olan hastalarda görülmüştür(5). Bunu meme kanseri (%10,3) ve böbrek/mesane (%10,2) kanseri olan hastalar izlemiştir(5). Aynı çalışmada solid organ kanseri olan ve hastaneye yatan hastalar arasında malign hiperkalsemiye bağlı hastaneye yatan hastalar diğer nedenlere bağlı hastaneye yatanlara kıyasla daha uzun süre

hastane yatışlarının devam ettiği görüldü. (sırasıyla 7,3 güne karşı 5,6 gün; p <0,001)(5). Maliyette malign hiperkalsemiye bağlı yatanlarda daha fazlaydı(5).

1. Malign Hiperkalsemi

1.1 Patofizyolojisi

Kanser hastalarında hiperkalsemi 4 farklı mekanizma ile gelişebilmektedir.

- Paritiroid hormon ilişkili peptit (PTHrP) üretimine bağlı (%80) (2)
- Osteolitik metastaza bağlı (%20) (2)
- 1 alfa hidroksilaz aktivasyonunda artışa bağlı (2)
- Ektopik (6) veya paratiroid kanserine (7) bağlı paratiroid hormon (PTH) üretimi bağlı

Malign hiperkalsemi en sık PTHrP salınıma bağlı gelişmektedir. 1941'de Albright ilk olarak kanserli hastalarda humoral hiperkalsemi terimini önerdi ve tümör hücreleri tarafından doğrudan kemik rezorpsiyonundan farklı mekanizmaların böyle bir komplikasyona neden olabileceği hipotezini söyledi(8). PTHrP normal meme dokusu hücrelerinde de üretilip salınılabilmektedir. Özellikle gebelerde transplesental kalsiyum transferinde ve anne sütüne kalsiyum geçişine etki etmektedir(9) . Kanser hücrelerinden salınan PTHrP ve PTH aynı reseptöre etki etmektedir. Fakat PTHrP 1,25 hidroksikolekasiferol üretimine etki etmemektedir(9) . PTHrP osteoblastlara etki ederek receptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) üretimini arttırmaktadır. RANKL osteoklastların üzerinde ki receptör aktivatör nükleer faktör kappa B (RANK)'lara bağlanarak kemik resorpsiyonu ve kan dolaşımına kalsiyum salınımını arttırmaktadır. PTHrP böbreklerden kalsiyum emilimini arttırarakta hiperkelsemiye neden olmaktadır. PTHrP salınımı yoluyla malign hiperkalsemiye neden olan başlıca kanserler skuamoz hücreli kanserler, böbrek kanseri, mesane kanseri, meme kanseri, non-hodgkin lenfoma ve over kanseridir(2,10–12).

Malign hiperkalseminin diğer bir patofizyolojik mekanizmasıda osteolitik metastazlardır. Meme kanseri ve multipl myeloma osteolitik metastaz yoluyla hiperlsemiye sebep en sık iki kanserdir(2,10–12) Meme kanseri metastazları lokal PTHrP üretimini arttırarak serum PTHrP düzeyi arttırmadan etki edebilmektedir(13). Meme kanserinin lokal kemik metastazı transforming growth factor-β (TGF-B) salınımı aracılığı ile PTHrP üretimini arttırmaktadır(14). Multipl myeloma ise lokal RANKL, interlökin-3 (IL-3)

ve interlökin-6 (IL-6) salınımı aracılığı ile kemikde yeniden düzenlenme ve hiperkalsemiye neden olmaktadır(15).

Bir diğer mekanizma 1 alfa hidroksilaz ektopik aktivasyonu ve bunun sonucunda oluşan 1,25 dihidroksikolekalsiferol artışıdır. İntestinal kalsiyum emilimini arttırırken renal kalsiyum atılımını azaltır. Lenfoma ve bazı overyal germ hücreli tümörlerde görülebilmektedir(2).

Dördüncü mekanizma ise PTH'nun ektopik(6) veya partiroid kanserine(7) bağlı aşırı üretilmesine bağlıdır.

1.2 Klinik

Hiperkalsemiye bağlı semptom ve bulgular; serum kalsiyum seviyesinin yüksekliğine ve yükselme hızına göre değişmektedir(10–12,16). Başlına kardiyavasküler, nöropsikiyatrik, gastrointestinal ve renal sisteme bağlı semptom ve bulgular görülmektedir.

Hiperkasemiye bağlı bulgular tablo 1 de verilmiştir.

Tablo-1 Hiperkalsemiye bağlı bulgular(10–12,16)

	Hafif hiperkalsemi Düzeltilmiş serum kalsiyum (10,5-12 mg/dL)	Orta hiperkalsemi Düzeltilmiş serum kalsiyum (12-13,9 mg/dL	Ağır hiperkalsemi Düzeltilmiş serum kalsiyum (>14 mg/dL
Kardiyovasküler	Kısa QT intervali ST segment depresyonu Uzun PR ve QRS intervali	Kısa QT intervali ST segment depresyonu T dalgasında genişleme Uzun PR ve QRS intervali	Aritmi Ventriküler taşikardi Kardiyak arrest
Gastrointestinal	Anoreksia Konstipasyon	Bulantı Kusma Kilo kaybı (kronik)	Pankreatit Peptik ülser hastalığı
Renal	Poliüri	Dehidratasyon	Akut böbrek hasarı Renal yetmezlik Kronik böbrek hasarı
Nörolojik	Anksiyete Depresyon Yorgunluk	Mentel durum değişikliği Hiporefleksi	Laterji Konfüzyon Stupor Koma
Kas-iskelet		Halsizlik	Halsizlik

Hiperkalseminin klinik bulguları incelenecek olursa:

Nörokognitif disfonksiyonlar daha çok anksiyete , mood değişikliği ve kognitif fonksiyonlarda düşme olarak kendini gösterir. Genellikle hafif hiperkelsemide olmaktadır. Kalsiyum seviyesi arttıkça mental durumda değişme konfüzyon, stupor ve koma gelişmektedir(17). Posterior reversibl lökoensefalopati hiperkalsemiye bağlı görülebilen bir sendromdur. Bu hastalarda baş ağrısı, nöbet ve radyolojik olarak subkortikal ödem görülür(18,19).

Böbrekteki etkilerinden dolayı hiperkalsemi nefrojenik diabetes insipitusa bağlı poliüri, renal vazokontriksiyon, distal renal tübüler asidoz, akut böbrek hasarı ve kronik olarak devam eden hiperkalsemi de ise nefrolitiazis, tübüler disfonksiyon ve kronik böbrek hasarı görülebilmektedir(20,21).

Gastrointestinal sistemde hafif hiperkalsemiye bağlı anoreksia ve konstipasyon(22). Kalsiyum seviyesi yükseldikçe bulantı, kusma, pankreatit ve petik ülser hastalığı gelişmektedir(23,24).

Hiperkalsemiye bağlı en ölümcül etkiler kardiyovasküler sistemde görülmektedir. EKG de kısa QT intervali, ST segment depresyonu, uzun PR ve QRS intervali görülmektedir(10–12,16). Kalsiyum seviyesi yükseldikçe ventriküler taşikardi, fibrilasyon(25) ve kardiyak arrest gelişmektedir.

Ayrıca hiperkalsemiye bağlı kaşıntı, karın ağrısı ve kemik ağrısıda görülebilmektedir(10–12,16).

Bu semptomlarla başvuran hastalarda bilinen bir hikayesi yoksa, altta yatan malignitenin araştırılıp bulunması için bir ipucu olabilir(12).

1.3 Hiperkalsemide Tanısal Yaklaşım

Malign hiperkalsemide ölçtüğümüz total serum kalsiyum düzeyi taşıyıcılara (özellikle albümüne) bağlı kalsiyum ve aktif olan iyonize kalsiyum düzeyinin toplamıdır(26). Total serum kalsiyum seviyesine göre hiperkalsemi üçe ayrılmaktadır. Hafif hiperkalsemide total serum kalsiyum seviyesi 10,5-11,9 mg/dL ve iyonize kalsiyum seviyesi 5,6-8 mg/dL arasında; orta hiperkalsemide total serum kalsiyum seviyesi 12-13,9 mg/dL arasında ve ağır hiperkalsemide ise total serum kalsiyum seviyesi 14 mg/dL'nin üzerindedir(27). Ancak toplam serum kalsiyum seviyesi ölçülürken serum albümin düzeyindeki değişiklikler dikkate alınmalıdır. Bilinmektedir ki kalsiyum % 35 ile % 50 oranında albümine bağlandığından, total serum kalsiyum düzeyi serum albümin seviyesinden önemli ölçüde etkilenmektedir(28). Kanser hastalarında yeterli kalori alımının eksikliği , kansere bağlı inflamasyonun tetiklemesi ve albüminin negatif akut faz reaktanı olması nedeni ile serum albümin düzeyinde düşüşler sıklıkla yaşanmaktadır. Bu yüzden doğru total serum kalsiyum seviyesini bulabilmek

için kan serum albümin düzeyine göre düzeltme yapılmalıdır. Bunun için şu formül kullanılır: kalsiyum(mg/dL) + 0,8 X (4-hasta albümin seviyesi). Albümin serumda majör kalsiyum taşıyıcısı olsada tek taşıyıcı olamadığı unutulmamalıdır(29) Serum protein seviyesindeki değişiklikler total serum kalsiyum seviyesini değiştirirken fizyolojik olarak önemli olan iyonize kalsiyum seviyesini değiştirmemektedir(30). Hızla intravenöz hidrasyona başlandıktan sonra hiperkalseminin nedenini araştırılmalıdır. Hiperkalseminin en sık iki nedeni kanser ve hiperparatiroidir(22,30). Hiperkalsemileri PTH bağımlı ve PTH bağımsız olarak ikiye ayırabiliriz(22,30). PTH bağımlı hiperkalsemi daha çok primer hiperparatiroidizm , PTH üreten maligniteler (paratiroid kanseri ve paratiroid kanseri dışındaki kanserler) ve familyal hipokalsürik hiperkalsemidir(22,30). Daha sonra PTH ve PTHrP düzeyi ölçülmelidir. Maligniteye bağlı hiperkalsemilerde PTH düzeyi genellikle düşük veya normalinin alt sınırındadır. Eğer PTH düzeyi normalin üst sınırına yakınsa paratiroid bezinin hiperfonksiyonundan bahsedilebilir(22,30). Bazı kanser hastalarında PTH ektopik olarak salgılanabildiği unutulmamalıdır. PTHrP seviyesinin yüksekliği malign hiperkalsemilerde görülmektedir. Tedavi için değerlendirildiğinde PTHrP seviyesinin yüksekliği bifosfonat tedavisine cevap ve mortalite açısından prediktif olduğubilinmektedir(31–34). Sonraki adımda PTHrP düzeyi düşükse 1,25 hidroksivitamin D düzeyine bakılmalıdır. 1,25hidroksikolekalsiferol yüksekliğinin lefomalarda(16) görülebilmektedir. Eğer PTH, PTHrP ve 1,25 hidroksikolekalsiferol düzeyleri düşükse malign hiperkalsemi nedeni olarak osteolitik metastaz düşünülmelidir. Malign hiperkaseminin kanser hastasında birden fazla mekanizma ile olabildiği bilinmektedir(35). Bunların dışında hastaların aldığı ilaçlara bağlıda hiperkalsemi görülebilmektedir. Bu açıdan özellikle lityum, kortikosteroid, tiazid grubu diüretik, A vitamini ve D vitamini kullanımı sorgulanmalıdır(12,16). Mümkünse bu ilaçların kullanımı kesilmelidir.

2. Hipokalsemi

Hipokalsemi tanısı total serum kalsiyum seviyesinin 8,5 mg/dL nin altında olması ile konulur. Serum albümin düzeyindeki değişmeler total serum kalsiyum seviyesini değiştirdiği için total serum kalsiyum düzeyi serum albümin düzeyine göre düzeltme yapılarak bulunmalıdır. Nadir olarak direkt osteoblastik kemik metastazına bağlı olarak görülebilmektedir. Tümörün kendisinin veya metastazının paratiroid glandı destrükte etmesine bağlıda hipokalsemi gelişebilmektedir. Sekonder olarak antiresorbtif tedaviye bağlı olarak hipokalsemi görülebilmektedir. Zolendronik asite bağlı %5,5-12,8 ; denosumab'a

bağlı %3,4-5,8 oranında sekonder hipokalsemi gelişebilmektedir(36). Bu hastalara hipokalsemi riskini azaltmak için günlük 500 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini verilmesi önerilmektedir(37,38).

Hipomagnezemi sıklıkla platin bazlı tedavi alan hastalarda gelişmektedir. Hipomagnezemi PTH sentez ve sekresyonun azalmasına neden olmakta; buda hipokalsemiye neden olmaktadır(39). Hipokalsemi ayrıca malnütrisyona, kişesel magnezyum ve 1,25 hidroksikolekalsiferol düşüklüğüne bağlıda gelişebilmektedir. 1,25 hidroksikolelasiferol düzeyi düşük olanlarda bifosfonat tedavisi sonrası hipokalsemi olasılığı artar(40).

Hipokalsemiye bağlı ağız cevresi ve parmaklarda parestezi , kasılma ve hayatı tehtit eden kas spazmı özellikle akut hipokalsemi gelişen hastalarda görülebilmektedir. EKG de aritmi ve uzun QT intervali görülür. Fizik muayenede chvostek and trousseau bulguları saptanabilir.

Kaynaklar

1. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Madsen BE. Emergencies in Hematology and Oncology. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):609-641.

2. Stewart AF. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(4):373-379.

3. Ralston SH. Cancer-Associated Hypercalcemia: Morbidity and Mortality: Clinical Experience in 126 Treated Patients. *Ann Intern Med*. 1990;112(7):499.

4. Wright JD, Tergas AI, Ananth CV, et al. Quality and Outcomes of Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Cancer Invest*. 2015;33(8):331-339.

5. Bhandari S, Kumar R, Tripathi P, et al.Outcomes of hypercalcemia of malignancy in patients with solid cancer: a national inpatient analysis. *Med Oncol*. 2019;36(10):90.

6. VanHouten JN, Yu N, Rimm D, et al. Hypercalcemia of Malignancy due to Ectopic Transactivation of the Parathyroid Hormone Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):580-583.

7. Tong CV, Hussein Z, Noor NM, et al. Use of denosumab in parathyroid carcinoma with refractory hypercalcemia. *QJM*. 2015;108(1):49-50.

8. Cabot RC, Castleman B, Towne VW. Case 40231. *N Engl J Med*. 1954;250(23):1001-1005.

9. Wysolmerski JJ. Parathyroid Hormone-Related Protein: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2947-2956.

10. Wijaya I, Oehadian A, Sumantri R. Hypercalcemia of Malignancy: Clinical Characteristics and Treatment Outcome. *Maj Kedokt Bdg*. 2014;46(2):111-117.

11. Dellay B, Groth M. Emergency Management of Malignancy-Associated Hypercalcemia. *Adv Emerg Nurs J*. 2016;38(1):15-25.

12. Mirrakhimov A. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. *North Am J Med Sci*. 2015;7(11):483.

13. Akhtari M, Mansuri J, Newman KA, et al. Biology of breast cancer bone metastasis. *Cancer Biol Ther*. 2008;7(1):3-9.

14. Johnson RW, Nguyen MP, Padalecki SS, et al. TGF-β Promotion of Gli2-Induced Expression of Parathyroid Hormone-Related Protein, an Important Osteolytic Factor in Bone Metastasis, Is Independent of Canonical Hedgehog Signaling. *Cancer Res*. 2011;71(3):822-831.

15. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*. 2009;23(3):435-441.

16. Malangone, MSN, FNP-C S, Campen, PharmD, BCPS, BCOP CJ. Hypercalcemia of Malignancy. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(6).

17. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia: Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med*. 2004;115(4):69-76.

18. Nakajima N, Ueda M, Nagayama H, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome due to Hypercalcemia Associated with Parathyroid Hormone-related Peptide: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med*. 2013;52(21):2465-2468.

19. Camara-Lemarroy CR, Gonzalez-Moreno EI, Ortiz-Corona J de J, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Due to Malignant Hypercalcemia: Physiopathological Considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1112-1116.

20. Lins LE. Reversible Renal Failure Caused by Hypercalcemia: A Retrospective Study. *Acta Med Scand*. 2009;203(1-6):309-314.

21. Caruana RJ, Buckalew VM. The Syndrome of Distal (Type 1) Renal Tubular Acidosis: Clınıcal AND Laboratory Fındıngs ın 58 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(2):84-99.

22. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem*. 2012;45(12):954-963.

23. Gardner EC, Hersh T. Primary Hyperparathyroidism and the Gastrointestinal Tract: *South Med J*. 1981;74(2):197-199.

24. Wynn D, Everett GD, Boothby RA. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia causes severe pancreatitis and altered mental status. *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):716-718.

25. Kiewiet RM, Ponssen HH, Janssens ENW, et al. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med*. 2004;62(3):94-96.

26. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption: Mechanisms of Intestinal Calcium Absorption. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):387-393.

27. Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, et al. Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;(36):67-73.

28. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *The Lancet*. 1998;352(9124):306-311.

29. Ladenson JH, Lewis JW, McDonald JM, et al. Relationship of Free and Total Calcium in Hypercalcemic Conditions. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48(3):393-397.

30. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res*. 2009;6(S2):S51-S59.

31. Gurney H. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *The Lancet*. 1993;341(8861):1611-1613.

32. Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer*. 1994;73(8):2223-2230.

33. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E, et al. Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(5):1268-1270.

34. Ling P, A'Hern R, Hardy J. Analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcaemia with intravenous pamidronate (APD). *Br J Cancer*. 1995;72(1):206-209.

35. Shivnani SB, Shelton JM, Richardson JA, et al. Hypercalcemia of Malignancy with Simultaneous Elevation in Serum Parathyroid Hormone-Related Peptide and 1,25-Dihydroxyvitamin D in a Patient with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Endocr Pract*. 2009;15(3):234-239.

36. Dranitsaris G, Hatzimichael E. Interpreting results from oncology clinical trials: a comparison of denosumab to zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012;20(7):1353-1360.

37. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5132-5139.

38. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(11):1143-1150.

39. Zofková I, Kancheva RL. The relationship between magnesium and calciotropic hormones. *Magnes Res*. 1995;8(1):77-84.

40. Segal E, Felder S, Haim N, et al. Vitamin D deficiency in oncology patients--an ignored condition: impact on hypocalcemia and quality of life. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2012;14(10):607-612.

BÖLÜM XVI

KANSER AĞRISI VE TEDAVİSİ

Ebru Selin SELÇUK

(Uzm. Dr.) SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD
e-mail: saselcuk@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-2796-6054

1. Kanser Ağrısı

Ağrı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan özel bir duyudur (1). 2016' da yapılan 117 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, kansere veya kanser tedavisine bağlı ağrı prevelansı, küratif tedaviden sonra %39, tedavi sırasında % 55 ve metastatik veya ilerlemiş hastalığı olan hastalarda % 66 olarak bulunmuştur (2). Yüksek prevalans ve yetersiz tedavi potansiyeli düşünüldüğünde, kansere bağlı ağrı kanserli bireylerde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkar. Bu etkiyi azaltmak için, tüm kanser hastaları rutin olarak ağrı açısından taranmalı, ağrı bildiren hastalar daha kapsamlı bir değerlendirmeden geçmeli ve tedavi bireysel düşünülmelidir.

Kanserli bir hastada her ağrı türü tümöre bağlı değildir. Prospektif bir çalışmada hasta grubu tarafından algılanan ağrının yaklaşık %17'sinin antineoplastik tedaviden ve yine yaklaşık %' 10 nun da kanserle ilgili olamayan bir etyolojik nedenden kaynaklandığı gösterilmiştir.(2). Bu nedenle hastalarda ağrının tümöre mi, tedavilere mi yoksa diğer komorditelere mi bağlı olduğunun belirlenmesi tedavinin yönlendirmesi için çok önemlidir.

Kansere bağlı ağrı sendromları akut ve kronik olarak iki ana başlık altında incelenebilir (3). Akut kanser ağrısı sendromlarının çoğu iatrojeniktir, yani tanısal bir test veya tedaviyle ilişkilidir. Bununla birlikte, tümör içine akut kanamaya bağlı ağrı, patolojik bir kırıktan kaynaklanan kemik ağrısı, akut perforasyon veya obstrüksiyondan kaynaklanan visseral ağrı direk hastalıkla ilgili akut ağrıya neden olabilir.

Kronik ağrının etiyolojisini belirlemek için kanserin aktivite durumunu veya yaygınlığını özel test ve görüntüleme yöntemleri ile ortaya koymak gerekir. Etyolojinin belirlenmesi, aynı zamanda, hastalığı modifiye edici bir tedavi fırsatını da ortaya çıkarabilir. Kronik ağrının etyolojisi hastalıkla ilişkili olduğunda, genellikle ağrıya duyarlı yapıların neoplazm tarafından doğrudan invazyonu söz konusudur. Kemik, tümör tarafından etkilenen ağrıya duyarlı yapıların en yaygınıdır. Diğer etyolojiler arasında sinir sisteminin bir bileşeninin yaralanması veya invazyonu, içi boş bir iç organın obstrüksiyonu, organ kapsüllerinin şişmesi yer alır. Kanser tedavisi ile ilişkili kronik ağrı uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı olabilir. Hastalarda sitotoksik tedaviden kaynaklı ağrılı periferik nöropati gelişebilir. Kronik steroid kullanımına bağlı avasküler nekroz, osteoporoza bağlı gelişen vertebra kompresyon kırıkları sonrası da bağlı sırt ve bel ağrısı görülebilir. Ekstremite amputasyonu, güdük ağrısı veya fantom ağrısına neden olabilir. Radyasyona bağlı servikal, brakiyal ve ya lumbosakral pleksopati gelişebilir. Lenfödem hastalarında da ağrı ve gerginlik hissi olabilir.

Nörofizyolojik olarak da ağrıyı nosiseptif ve nöropatik diye sınıflandıran klinisyenler altta yatan nedene yönelik bilgiler eşliğinde tedaviyi yönlendirebilirler. Nosiseptif ağrı; doku yaralanması veya inflamasyonu ile oluşur. Somatik ve visseral olarak ikiye ayrılır. Somatik ağrı; cilt, cilt altı, ağız mukozası, burun, anüs, üretra gibi yüzeyel dokulardaki ya da kemik, eklem, kas ve tendon gibi derin dokulardaki nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkar. Visseral ağrı; organ basısı, organ kapsül gerilmesi ve üreter, bağırsak gibi içi boş organların obstrüksiyonu ile ortaya çıkabilir. İyi lokalize edilemeyen, künt, kolik ya da sıkışma tarzında ağrı olarak tanımlanır. Nöropatik ağrı; periferik veya santral sinir sistemi nöron hasarı veya disfonksiyonu ile nöronların anormal uyarılabilirliği varlığında görülür. Periferik nöropatik ağrı, periferik sinirlerin, arka kökün ve ganglionun tümörle basılanması, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı sinir hasarı ve fantom ağrısında örnek olarak gösterilebilir. Santral nöropatik ağrı ise kafa içi basınç artışı ve medulla spinalis basısında görülür. Yanıcı, sızlayıcı, zonklayıcı olarak tanımlanır, parestezi, dizestezi, hiperestezi, hipoestezi ve allodini (normalde ağrılı olmayan uyaranın ağrıya neden olması) gibi duyusal bozukluklar eşlik eder. Doku hasarı ile başlasa da hasarın iyileşmesinden sonra da devam edebilir. Opioid ilaçlardan yararlanım daha azdır, adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır (2).

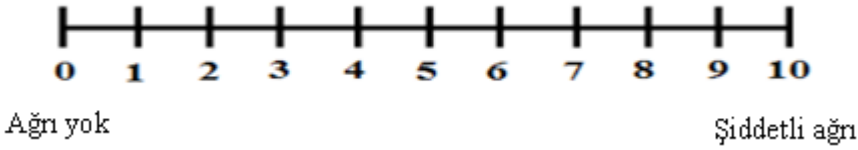
1.1. Kanser Ağrısının Değerlendirilmesi

Kanser ağrısının doğru olarak tedavi edilebilmesi için ağrının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Kanser ağrısı olan

popülasyon son derece heterojendir ve ağrı değerlendirmesi karmaşık bir girişimdir (2).

Değerlendirme, ağrının kapsamlı bir geçmişi ile başlar; hastanın fiziksel, psikososyal ve ruhsal esenlik ve genel yaşam kalitesi üzerindeki sonuçları; ve hem önceki hem de mevcut analjezik tedavileri gözden geçirilir. Ağrı ile altta yatan malignite arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için öykü, kanserin mevcut durumu, devam eden ve planlanan antineoplastik tedaviler hakkında ayrıntılar da ortaya konur. Alınan klinik öykünün ardından fiziksel muayene ve özel tanı testleri yapılır. Ağrı etyolojisini değerlendirmek için uygun laboratuar ve görüntüleme yöntemlerine de başvurmak gerekebilir. Ayrıca ağrı ile birlikte olan bulgu ve semptomlar, ağrının günlük yaşam aktivitelerine etkisi, psikolojik durum, fonksiyonel durum, ek hastalıklar (DM, renal veya hepatik yetmezlik,vs), alkol ve ilaç bağımlılığı da sorgulanmalıdır.

Klinikte, mevcut ağrı şiddeti genellikle sözel bir derecelendirme ölçeği kullanılarak ölçülür (örn. “hafif”, “orta” veya “şiddetli”). Bununla birlikte, ağrı, sayısal derecelendirme ölçekleri kullanılarak daha tutarlı bir şekilde ölçülebilir. (Örneğin, “0’dan 10’a kadar bir ölçekte ağrınız ne kadar şiddetli diye sorulduğunda; 0 ağrı yok ve 10 dayanılmaz ağrıdır” veya bir vizüel analog skala(VAS) kullanılabilir; genellikle 10 cm uzunluğunda ve uçlarında “ağrı yok” ve “mümkün olan en kötü ağrı” ifadeleri olan sürekli bir çizgi üzerinde hastanın ağrısını göstermesi istenir (Şekil 1).



Şekil 1. Visüel Analog Skala (VAS)

Ağrı gibi hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri için başka araçlar da geliştirilmiş ve ağrıyı birden fazla boyutta ölçmek için onaylanmıştır. Bu tür ilk araç, ağrının duyusal ve afektif bileşenlerini değerlendiren McGill Ağrı Anketi’dir (MPQ). Kısaltılmış versiyonu da mevcuttur. Kısa Ağrı Envanteri (BPI) de kanser hastalarında ağrının ruh hali, yürüme, genel aktivite, iş, başkaları ile ilişkiler, uyku ve yaşamdan zevk alma üzerine etkisini değerlendirir. Kanser hastalarında ağrı ölçütü olarak MPQ’dan daha iyi performans gösteren BPI’nin kısa formu da mevcuttur (4).

Hastaya ağrının niteliği, yani batıcı, keskin, saplanan, yanan ağrı gibi sorulmalıdır. Çünkü bu bilgi, özellikle nosiseptif ve nöropatik ağrı sendromları arasında ayırım yapmaya yardımcı olabilir.

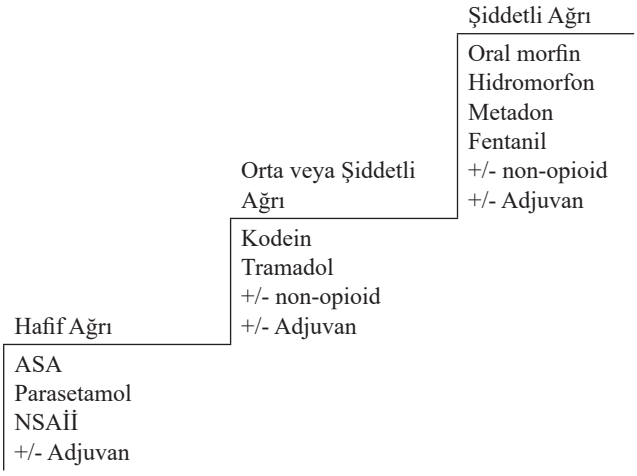
Ağrı lokasyonunun değerlendirilmesi ile, lokal, bölgesel, multifokal veya jeneralize ağrı arasında ayırım yapılmalıdır. Lokal veya bölgesel bir ağrının tanımlanması, topikal analjeziklerin kullanımı veya nöral blokaj gibi spesifik tedavilerin tercih edilmesini gündeme getirir.

Rutin değerlendirmede ayrıca, ağrıyı tetikleyebilen veya azaltabilen faktörler belirlenir. Bu bilgiyi ortaya koymak, ağrının etiyolojisini netleştirmeye yardımcı olur ve ağrı yönetiminde etkili bir tedavi yaklaşımını sunabilir.

Ağrı hasta yaşına uygun geçerli, güvenli, duyarlı ve uygulanabilir ölçeklerle sürekli monitörize edilmelidir.(2)

2. Kanser Ağrısının Tedavisi

Kanser ağrısında uygun tedaviyi sağlamak için antineoplastik tedavi, analjezik farmakoterapi, nörojirürjikal, psikolojik teknikler ve rehabilitasyonu da içeren tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Tüm hastalarda ağrıyı tamamen ortadan kaldırmak mümkün olmayabilir. Bu nedenle ağrı yönetiminin amacı, ağrıyı hasta için kabul edilebilir bir yaşam kalitesine izin verecek düzeye indirmektir (5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan analjezi merdiveni tüm dünyada yaygın kabul görmüştür (Şekil 2). İlk basamakta opioid olmayan asetil salisilik asit (ASA), parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), ağrı geçmezse ikinci basamakta zayıf opioidler ve üçüncü basamakta güçlü opioidler kullanılmaktadır. Analjezi merdiveninin tüm basamaklarında kontrendikasyon yoksa parasetamol ve NSAİİ kullanılabilir. Her basamakta endikasyon varsa adjuvan ilaçlar tedaviye eklenebilir.



Şekil 2. DSÖ Ağrı Basamak Tedavisi

2.1. Farmokalojik tedavi

2.1.1. Non-opoid analjezikler

2.1.1.1. Parasetamol(Asetaminofen)

Hafif kanser ağrılı hastalarda birinci basamak tedavisi olarak kullanılabilir. Diğer basamaklarda opioidlerle birlikte kullanımı da önerilen parasetamol aynı zamanda antipiretiktir. Maksimum günlük doz 4 gramdır. Karaciğer yetmezliğinde ve kronik alkol kullanımında ise bu doz 2 gr olarak sınırlanmalıdır. Düşük yan etki profili olduğu için güvenli bir şekilde kullanılabilir (6).

2.1.1.2. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar(NSAİİ'ler)

NSAİİ' ler, antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkinlik gösterirler. NSAİİ'ler, analjezi merdiveninin her basamağında kontrendikasyon yoksa kullanılabilir. Kullanılabilecek maksimum dozun üstünde yan etkiler artar, daha fazla analjezik etkinlik elde edilemez. NSAİİ'in en önemli yan etkisi gastrointestinal ülserasyondur. COX-2 ve COX-2 selektivitesi yüksek olan (meloksikam, etodolak gibi) NSAİİ'ler kardiyak riskli hastalarda kullanılmamalıdır. Kardiyak proflaksi için düşük doz aspirin kullanan hastalarda NSAİİ'ler antiagregan etkiyi azaltabilir, bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. Renal rezervi azalmış ve dehidratasyon riski olan yaşlı hastalarda NSAİİ'ler renal toksisiteye neden olabilir (6).

2.1.1.3. Opioidler

Zayıf Opioidler

Tramadol

Zayıf opioid etkisinin yanı sıra norepinefrin ve seratonin geri alımını bloke eder ve opioidlerden farklı olarak nöropatik ağrıda daha etkili olabilir. Maksimum doz 400 mg/gün, kanser hastalarında ise 600 mg/gün olarak verilmektedir. Yan etkileri arasında hipotansiyon, bulantı, ağız kuruluğu, terleme, depresyon olabilir. Böbrek ve karaciğer bozukluklarında dikkatli olunmalıdır (6).

Kodein

Bir ön ilaç olan kodein, aktif metaboliti morfine dönüşerek analjezik etkinlik gösterir. Genellikle bir nonopioidle kullanılır. Genetik farklılıklar nedeni ile oluşan aktif metaboliti gastrointestinal komplikasyon riski yüksek hastalarda, misoprostol ve proton pompa inhibitörleri proflaktik olarak kullanılmalıdır.

Çocukları da içeren birçok hastada metabolizması az olduğundan istenen analjezik etkinlik sağlanamayabilir. Aksine hızlı ve aşırı metabolize edilmesi ise opioid toksisitesine neden olabilir. Maksimum doz 300 mg /gün üstünde analjezik etkinlik artmaz, yan etkiler görülür. Kodein alerjisi olabileceği akılda tutulmalı ve hastalar yakından gözlenmelidir (3).

Güçlü Opioidler

Kanser ağrısında kullanılan en yaygın ilaç grubudur. Orta ve şiddetli ağrıda endikedirler. Prototipi morfin papaver somniferum denilen gelincik bitkisinden türetilmiştir. Opioid vücutta medulla spinalis, beyin ve periferik sinir uçlarında özel reseptörlere(mü, kappa ve delta) bağlanarak morfin benzeri etki gösteren doğal ve sentetik ürünlere denir. Mü reseptörleri beyin sapı ve talamusta bulunur. Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori, sedasyon, kabızlık ve fiziksel bağımlılıkla ilgilidir. Delta reseptörleri beyinde yeralır. Kappa reseptörleri ise beyin sapı, limbik sistem, spinal kord ve diensefalon bölgelerinde bulunur. Spinal analjezi, solunum depresyonu, sedasyon, dispne, bağımlılık, solunum depresyonu ve disfori etkileri vardır. Opioidler reseptördeki etkilerine göre agonist, parsiyel agonist, agonist-antagonist olarak sınıflandırılırlar. Parsiyel agonist (buprenorfin) ve karma agonist-antagonistler (nalbufin) tavan etkisi, yoksunluk sendromu oluşturması ve psikomimetik etkilerinden dolayı ağrı tedavisi için çok tercih edilmezler.

Morfin geniş tedavi aralığı, doz titrasyonu ve uygulama kolaylığı açısından kanser hastasında ilk tercih edilen opioiddir. Hafif orta kanser ağrıları için oral morfinin 5-15 mg dozunda başlanması önerilir. Efektif etki süresi 4 saattir. Hastaya göre titre edilerek etkin doz ayarlanır. Analjezi oluşana kadar doz öncekinin % 50-100' ü kadar artırılır. Önce oral yol tercih edilir. Yutma güçlüğü, kusma ve gastrointestinal obstrüksiyonu olan hastalarda sublingual, rektal ve parenteral yol tercih edilir. IM yol ağrılı olduğu için tercih edilmez. Subkutan kataterle ile 5 ml /s infüzyon yapılabilir. Uzun süreli IV infüzyon için subkutan venöz port en uygun yoldur. Karaciğerde metabolize olup aktif metaboliti toksititeden sorumludur. Böbrek yolu ile atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır (6).

Fentanil morfinden 10 kat fazla analjezik etkiye sahiptir. Klinikte transdermal, parenteral, sublingual yolla uygulanan formları vardır. Doz aralığı 72 saat olmakla birlikte kişisel farklılıklar nedeniyle 48 saate düşebilir. Etkisi 24-48 saatte başlar.

Orta ve şiddetli kanser ağrısı olan hastalarda, kronik kanser ağrısı opioid analjezikler ile iyi düzeyde kontrol altına alınmış olsa da birçok hastada ani başlangıçlı, kısa süreli, gün içerisinde tekrarlayabilen ve hareketle ilişkili olabilen geçici bir sancı dalgası şeklinde kaçak ağrı görülmektedir. Yapılan bir çalışmada kanser hastalarında % 64 oranında kaçak ağrı ile karşılaşıldığını göstermişlerdir. Kaçak kanser ağrısının tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biri de son yıllarda kullanıma giren oral transmukozal fentanil sitrat (OTFC) preperatlarıdır. OTFC, güçlü bir opioid olan fentanil sitrat içeren aplikatörlü pastillerdir. OTFC pastillerinin içerdiği toplam fentanil dozunun %25'i oral mukozadan hemen emilmektedir ve ilk geçiş metabolizmasına uğramadan kana karışarak kaçak ağrı üzerine hızla etki göstermektedir. İçerdiği fentanilin geri kalanı (%75) yutulur ve gastrointestinal kanaldan yutulan fentanil dozunun da üçte biri (%25) yavaş yavaş emilir. Sonuç olarak toplam dozun %50'si kan akımına karışmış olur (8).

Tolerans, opioid kullanımına fizyolojik cevaptır. Yavaş gelişir. Tedavi başlangıcında veya daha sonra kısa sürede hızlı doz artışı gereksinimi durumunda akla gelmelidir. Toleransın bağımlılık gibi değerlendirilmesi, tedavinin gecikmesine ya da opioidlerin yeterli dozda alınamamasına neden olabilir. Tolerans varlığında opioid rotasyonu yapılmalıdır. Uygun dozda opioid rotasyonu için hasta uzmanlaşmış birimlere yönlendirilmelidir.

Hastalar opioidlerin yan etkileri açısından uyarılmalı, yan etkiler mutlaka tedavi edilmelidir. En sık görülen yan etkiler kabızlık, bulantı ve kusmadır. Opioid dozu titre edilen hastada solunum depresyonu nadirdir. Bu durumda naloksan kullanılır.

Bağımlılık; genetik, psikososyal ve çevresel faktörlere bağlı bir durumdur. İlaç kullanımı üzerinde kontrolün bozulması, kompülsif kullanım, zararına olmasına rağmen kullanmaya devam etme gibi bir ya da birden fazla davranış bozukluğu görülür, fiziksel bağımlılıkla karıştırılmamalıdır. Fiziksel bağımlılık; bir ilacın ani kesilme, hızlı doz azaltılması, antagonize edilmesiyle veya ilacın kan seviyesinin azalması ile oluşan ağrı, huzursuzluk, uykusuzluk, ajitasyon, disfori, kas ağrıları, tremor, aşırı terleme, rinore, bulantı kusma ve ishal gibi fiziksel yoksunluk semptomları ile karakterizedir.

Tam olmayan ağrı kontrolü ve baş edilemeyen yan etkilerde opioid rotasyonu veya opioid veriliş yolunun değiştirilmesi gerekebilir. Opioid eşdeğer dozları rehber olarak kullanılabilir, ancak opioid duyarlılığı açısından bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu unutulmamalıdır (Tablo1).

Tablo 1. Opioid eşdeğer dozları

İlaç	10 mg İM morfine eşanaljezik doz (mg)		Yarılanma Süresi (saat)	Etki Süresi (saat)
	IM	PO		
A. Zayıf Opioidler				
Kodein	200		2-4	4-6
Tramadol	50	100	2-4	4-6
B. Güçlü Opioidler				
Morfin	10	30	2-3	3-4
Sürekli salınımlı morfin		30	2-3	12-24
Hidromorfon	1.5	7.5	2-3	3-6
Oksikodon		20	2-3	3-6
Fentanil	50-100 µg		7-12	1-2
Fentanil TTS 1	100µg/s fentanilTTS ≅ 2-4 mg/s İ.V.			48-72

2.1.1.4. Adjuvan analjezikler

Primer endikasyonu ağrı olmayan ancak bazı koşullarda analjezik olarak kullanılan ilaçları tanımlar. Ağrı kontrolü sağlanamayan kanser hastalarında analjezik merdivenin üç basamağında da primer analjeziklere ek kullanılabilir. En sık kullanılan adjuvan ilaçlar; antiepileptik, antidepresanlar ve kortikosteroidlerdir. (7).

Antiepileptiklerden gabapentin ve pregabalin nöropatik ağrıda çok yaygın kullanılır. Gabapentin 300 mg ile başlanır. Günde 3 kez alınıp, doz yavaş yavaş artırılır. Maksimum doz 200 mg dır.Yan etkileri başlangıçta görülen baş dönmesi, uyku hali, ataksi, konfüzyondur. Pregabaline 75 mg ile başlanır. Günde iki kez alınır. Maksimum dozu 600 mg dır. Yan etkileri yine başlangıç döneminde görülen baş dönmesi ve uyku halidir.

Trisiklik antidepresanlar(TSA) kronik nöropatik ağrıların tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Amitriptilin, doksepin ve imipramin başlıcalarıdır. TSA ların başlangıç dozu düşük olmalı, örneğin amitriptilin yaşlılarda 10, gençlerde 25 mg ile başlanmalıdır. Kaygıyı azaltması, iyi tolere edilmesi, uyku kalitesini artırması dolayısı ile tercih edilebilir.Yan etkileri aritmi, hipertansiyon, postural hipertansiyon, düşme riski, kabızlık, ağız kuruluğu, idrar retansiyonudur.

Kortikosteroidlere yanıt veren ağrılı durumlar; yüksek kafa içi basıncına bağlı baş ağrısı, akut omurilik basısı, superior vena kava sendromu, metastatik

kemik ağrısı, tümör infiltrasyonu ya da basısına bağlı nöropatik ağrı, semptomatik lenfödem ve karaciğer kapsülünün distansiyon ağrısı vardır. Yan etkileri oral kandidiyazis, ödem, dispepsi, kilo artışı, nöropsikolojik değişiklikler, ekimozlar, hiperglisemi ve miyopatidir.

Diğer adjuvan ilaçlardan antispazmolitikler, sedatifler kas spazmlarında kullanılabilir. Lokal anestezikler antikonvülzanlar gibi sinir hücre membranından sodyum iyonlarının geçişini engelleyerek ağrının iletilmesini engellerler. İntravenöz ve intratekal kullanım uzmanlaşma gerektirir. Topikal lokal anestezik postherpetik nevraljide kullanılır, kanser ağrısında kullanımı ile ilgili kanıt yoktur. Kapsaisin postherpetik nevralji gibi lokalize nöropatik ağrıda topikal olarak kullanılır. Bifosfonatlar; kemik metastazına bağlı ağrıyı azaltırlar. Bu hastalarda bifosfonatlar ağrı tedavisinin önemli bir parçasıdır (6).

2.2. Noninvaziv Analjezik Tetkikler

2.2.1. Psikolojik tedaviler

Tüm kanser hastaları psikolojik değerlendirme ve destekten fayda görebilir. Psikolojik yaklaşımlarda bilişsel daranışsal tedavi yeni baş etme becerileri geliştirerek, düşünce, duygu ve davranışları şekillendirip hastalarda oluşan ağrı algısını azaltmaya yardımcı olur (9). Relaksasyon yöntemleri kas gerimi ve duygusal yoğunluğun azaltılması yol veya ağrıya toleransın artmasını sağlar.

2.2.2. Rehabilitasyon

Kanser hastalarında fonksiyonel iyileştirme ve ağrının azaltılması amacıyla fiziyatrik teknikler kullanılır. Kanser tedavisi sonrası hastaya uygun verilen kapsamlı egzersiz programı, fizik tedavi modalitelerinden transkutanöz elektrik stimülasyonu(TENS), scrambler tedavisi (elektrik akımının ağrı bölgesinin üstüne ve altına iki taraflı olarak deriye yerleştirilen elektrot benzeri pedler yoluyla iletilmesini içeren yeni bir transkutan nörostimülatör yaklaşım), hidroterapi, sıcak veya soğuk paketler, uygun ortezler ve lenfödem tedavisi bunlardan bazılarıdır.

TENS kansere bağlı kronik ağrıların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir uygulamadır ve ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği tarafından yayınlanan kılavuzlarda non farmakoljik tedaviler arasında yer almıştır. Lenfödem hastada ağırlık hissi ve gerginlik ağrısı oluşturur. Lenfödem tedavisi öncelikle hasta eğitimi ile başlar. Uygun cilt bakımı, kilo kontrolü, travmadan kaçınma

hastaya anlatılır. Manuel lenfatik drenaj(MLD), kompresyon bandajı, komplet dekonjestij tedavi(MLD+ bandajlama), aralıklı pnömatik kompresyon, kinezyolojik bantlama ve egzersiz programını içerir (10).

2.2.3. Tamamlayıcı Tıp Yaklaşımları

Tamamlayıcı tedaviler, geleneksel tıbbi yaklaşımların çok sayıda tamamlayıcı tedaviden herhangi biriyle birleştirildiği ve ya tek başına tercih edildiği tedavilerdir. Bu tedaviler ağrı kontrolü ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik daha geniş bir hedefi içeren bütüncül bir rota izlemeyi amaçlar (10).

Kanser ağrısında geleneksel çin tıbbı(akupunktur vs.), ayurveda, meditasyon, hipnoz, bitkisel tedaviler, manüplasyon, zihin-beden uygulamaları, refleksoloji, reiki, yoga, homeopati kulanılabilir. Burada klinisyenler, hasta isteği söz konusu ise ya da hasta bu tür tedavilerden fayda görebilecekse gerekli bilgiye sahip olmalıdır.

2.3. Girişimsel Tedaviler

Kanser ağrısı çoğu hasta, opioid bazlı farmakoterapi ve invaziv olmayan tedaviler ile tatmin edici bir rahatlama elde edemez. Bu hastalardan bazıları için "girişimsel" ağrı yönetimi stratejileri, güvenli ve etkili ağrı giderme sağlayabilir. "Girişimsel" terimi genellikle enjeksiyon bazlı tedaviler, kateter bazlı infüzyon terapileri, implante cihazlar ve bazı cerrahi yaklaşımlar dahil olmak üzere bir grup invaziv analjezik tedaviyi içerir (Tablo 2).

İçinde bulunduğumuz çağda, girişimsel stratejilerin çoğu zararsızdır ve iğneler kullanılarak gerçekleştirilir. Ancak bazıları nörolitiktir ve bir kısmı da implante nörostimülasyon ve nöroaksiyel ilaç infüzyon cihazları gibi gelişmiş teknolojiler içerir. Tüm bu yaklaşımlar için kanıt temeli, özellikle kanser ağrısı olan popülasyonda sınırlıdır ve çok az sayıda kontrollü çalışma vardır. Bununla birlikte, akut ve kronik ağrının yönetimindeki deneyimler, kanser ağrısı olan hastaların dikkatle seçilmiş bir alt grubunda bu prosedürlerden fayda sağlanabileceğini düşündürmektedir.

Bazı basit enjeksiyonlar (örn. tetik nokta enjeksiyonları) dışında, ağrı tedavisine yönelik girişimsel tedaviler, uzmanlık eğitimi almış profesyoneller tarafından uygulanmalıdır. Kanser ağrısının yönetiminde yer alan tüm klinisyenler, çeşitli girişimsel yaklaşımlarla ilişkili endikasyonlara, risklere ve faydalara hakim olmalıdır (10).

Tablo 2. Kanser ağrısı tedavisi için yaygın girişimsel tedaviler
✓ **Çölyak pleksus/splanknik sinir blokları**
✓ **Hipogastrik pleksus/ganglion impar bloğu**
✓ **İnterkostal bloklar**
✓ **Vertebral kompresyon kırıklarında kifoplasti ve vertebroplasti**
✓ **Lomber sempatik blok**
✓ **Miyofasyal enjeksiyonlar**
✓ **Nöroaksiyal infüzyonlar**
✓ **Omuz ağrısı için supraskapular blok**

2.3.1. Yumuşak doku ve eklem enjeksiyonları

Yumuşak doku ve eklemlere enjeksiyonlar genellikle miyofasyal ağrı veya ağrılı artropati gibi kanser dışı yaygın kronik ağrı sendromlarının tedavisinde yapılır. Bu ağrılı durumlardan biri gelişen kanserli hasta, kontrendikasyonu olmadığı sürece (örn. koagülopati veya lökopeni, pnömotoraks) uygun müdahale için aday olarak düşünülmelidir.

2.3.1.1. Tetik nokta enjeksiyonu

Tetik nokta enjeksiyonları, kanser hastalarında meydana gelen ağrı da dahil olmak üzere fokal kas-iskelet ağrısını gidermek için kullanılır. Tetik noktalar, ağrının palpasyonla artan yayılımı ve kastaki gergin bantlarla ilişkili oldukları için hassas noktalardan veya bölgelerden ayırt edilirler. Bununla birlikte, uygulamada, enjeksiyonlar, genellikle kas veya bağ dokusunda önemli hassasiyet veya hareket halinde ağrı ile ilişkili herhangi bir odak alanı için düşünülür.

Kanser hastalarında tetik nokta enjeksiyonlarının faydasını destekleyen kanıtlar yeterli olmasa da bu tedaviler, miyofasyal ağrı odak alanına sahip ve enjeksiyon için kontrendikasyonu (koagülopati veya şiddetli lökopeni vs.) olmayan kanser ağrısı hastaları için uygun bir seçenektir (11). Ağrı birincil olarak miyofasiyal ise ve metastatik kitle veya lokal sinir yaralanması gibi aktif, tedavi edilmemiş bir nedene ikincil değilse, tetik nokta enjeksiyonundan sonraki rahatlama genellikle günler veya haftalarca sürer. Kuru iğneleme yapılabilir veya kastaki ağrılı bölgeye doğrudan yaklaşık 1 mL seyreltik lokal anestezik enjeksiyonu (% 1 lidokain veya % 0,25 bupivakain gibi) uygulanabilir.

2.3.1.2. Eklem enjeksiyonları

Kanser hastalarının genellikle osteoartrit gibi ağrılı yandaş hastalıkları vardır. Ağrılı bir ekleme glukokortikoid enjeksiyonu kanser olmayan

popülasyonlarda yaygın olarak uygulandığı gibi, kanser popülasyonunda ağrılı bir eklemi tedavi etmek için de düşünülebilir.

Epidural steroid enjeksiyonları, faset eklem enjeksiyonları, faset denervasyonları ve sakroiliak enjeksiyonlar da dahil olmak üzere yaygın olarak akut ve kronik, kanser dışı, bel ve boyun ağrısını gidermek için yapılan enjeksiyonlar bazı kanser hastalarında uygun olabilir.

2.3.2. Periferik sinir blokları

Tedavi edilemeyen kanser ağrılarında başka bir yaklaşım periferik sinirleri lokal anesteziklerle bloke etmek ve böylece merkezi sinir sistemine nosiseptif girdi sinyalini engellemektir. Hangi sinir bloğunun uygulanacağı, ağrının kaynağına bağlıdır. Bu nedenle, periferik sinir bloklarını uygulayan hekimler, her bir sinirden sağlanan innervasyon, sinirin anatomik yerleşimi ve erişimi hakkında iyi bilgiye sahip olmalıdır. Kansere bağlı ağrıya uygulandığı bildirilen periferik bloklar arasında paravertebral bloklar, brakial pleksus blokları, baş bölgesindeki sinir blokları ve interkostal sinir blokları yer alır.

Sinir blokları için kullanılan ilaçlar lokal anesteziklerdir ve etki süreleri sınırlı olduğu için sürekli veya aralıklı olarak uygulanmaları gerekir. Kullanılan lokal anestezikler arasında lidokain, bupivakain ve ropivakain bulunur. Analjezik etki benzerdir, toksisite kardiyak olaylara ve diğer lokal anestezik toksik olaylara göre farklılık gösterebilir. Bununla birlikte, lokal anestezik önerilen dozlarda verilirse, toksisite riski minimumdur. Her lokal anestezik etkinin süresi farklıdır. Lidokain tipik olarak orta etkili (1.5-3 saat) bir lokal anestezik olarak kabul edilirken, bupivakain ve ropivakain uzun etkili lokal anesteziklerdir (4-18 saat). Süre, epinefrin veya klonidin gibi katkı maddeleri ile değiştirilebilir ve sinir bloğunun farklı lokalizasyonları arasında değişiklik gösterir. Bu nedenle, lokal anesteziklerle uzun süreli tedavi için, bupivakain veya ropivakain en uygunudur (12).

2.3.3. Nörolitik bloklar

Nöroliz, ağrı iletiminde yer alan afferent nöral yolları veya sempatik yapıları yok ederek analjezi üretir. Hem somatik hem de sempatik nörolitik bloklar uygulanabilir. Nöral yıkım cerrahi, soğuk veya sıcak (radyofrekanslı termal pıhtılaşma) veya sinire zarar veren bir maddenin (örn. su, hipertonik salin, gliserin, fenol veya alkol) enjeksiyonu ile sağlanabilir.

Tüm nörolitik teknikler, bir dereceye kadar wallerian dejenerasyonu (yani, yıkıcı lezyonun distalindeki sinir aksonunun dejenerasyonu) ile sonuçlanır.

Bununla birlikte, akson sağlamsa, sinir rejenerasyonu meydana gelir ve bu da yaklaşık üç ila altı ay içinde duyuların geri dönmesine yol açar. Dejenerasyonun boyutu ve iyileşmenin kapsamı ve süresi her bireye ve tekniğe göre değişir.

Tüm nörolitik müdahaleler nevrit veya yeni bir "deafferantasyon ağrısı" üretme riski taşır. Nöral yapıyı koruyan ve rejenerasyona izin veren bu yöntemlerin ardından nevrit veya deafferentasyon ağrı sendromu gelme olasılığı daha düşüktür. Bir deafferantasyon ağrı sendromu geliştiğinde, onu tedavi etmek, prosedürün gerçekleştirildiği orijinal ağrı kadar zor olabilir. Genel olarak nadir olmakla birlikte, bu komplikasyonun gerçek insidansı bilinmemektedir ve terapötik bir yaklaşıma karar verilirken bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır. Nöroliz geçiren hastalara bilgilendirilmiş onam sürecinde bu nöroliz anlatılmalıdır.

Nörolitik prosedürlerin çoğu, ağrıları daha konservatif tedavilerle geçmeyen, ilerlemiş hastalığı olan kanser hastaları için gerçekleştirilir. İstenmeyen nörolojik riskleri ve yan etkileri nedeniyle, çoğu durumda nörolitik bloklar son çare olarak düşünülmelidir. Nadiren ve sadece yaşam süresi kısa olan (<3 ay) hastalarda kullanılmalıdır (12).

Çölyak pleksus nörolizi sıklıkla üst karın malignitesinden, özellikle pankreas kanserinden kaynaklanan ağrı için kullanılır. Bu özel blok yeterince güvenli ve etkilidir; eğer bir veya iki sistemik opioid tedavisi denemesi ağrıyı gidermede etkisiz kalırsa veya hasta tedaviye farmakolojik olmayan bir yaklaşımı tercih ederse, genellikle bir sonraki adım olarak tavsiye edilir. Çölyak pleksusuna intraoperatif olarak, floroskopi veya bilgisayarlı tomografi (BT) rehberliği kullanılarak perkütan veya ultrason rehberliği kullanılarak endoskopik olarak erişilebilir.

Superior hipogastrik pleksus nörolizi tıbbi tedaviye dirençli visseral pelvik ağrısı olan hastalarda denenebilir. Superior hipogastrik pleksus retroperitonda yer alır ve L5'in ön yüzünden superior sakruma kadar uzanır. Pelvik iç organlardan gelen afferent lifler, sempatik postgangliyonik lifleri de içeren pleksustan geçer. Çölyak pleksus bloğunda olduğu gibi, superior hipogastrik pleksus bloğuna yalnızca visseral ağrı yanıt verir; sakral veya kas tutulumundan kaynaklanan somatik ağrı, sinir kökü sıkışması veya infiltrasyonundan kaynaklanan nöropatik ağrı düzelmez. Nörolitik bloğa yanıtı tahmin etmek için genellikle bir başlangıç lokal anestetik bloğu kullanılır .

Superior hipogastrik pleksusa intraoperatif veya perkütan olarak bilateral posterior yaklaşımla ulaşılır. İğnenin yerleştirilmesini kolaylaştırmak ve nörolitik ajanın uygun yayılımını doğrulamak için floroskopi veya BT kullanılır.

Çölyak pleksus veya superior hipogastrik pleksus nörolizi ile opioid tedavisini karşılaştıran hiçbir randomize çalışma yayınlanmamıştır, ancak birkaç prospektif vaka serisi, bu girişimsel yaklaşımların ilerlemiş abdominal ve pelvik kanserli hastaların çoğunluğunda mükemmel ağrı giderme sağladığını göstermektedir. Opioid tüketimini azaltır ve olumlu bir yan etki profiline sahip olunur (13). Ortostatik hipotansiyon, ishal, aort, omurilik ve lomber pleksus yaralanması, mesane rüptürü, retroperitoneal kanamaya neden olan iliak arter perforasyonu ve kolesterol plak embolizasyonu potansiyel komplikasyonlardan bazılarıdır.

2.3.4. İntratekal ve Epidural Katater ile İlaç Uygulamaları

İmplante edilmiş bir pompa yoluyla intratekal analjezi, geleneksel ilaçların yeterli denemelerine rağmen kanser ağrısı şiddetli olduğunda veya doz sınırlayıcı yan etkiler mevcut olduğunda endikedir (14).

İntratekal ilaç iletimi daha çok kansere bağlı ağrıda implante edilebilir intratekal infüzyon sistemleri kullanılarak, merkezi sinir sistemine hedeflenen ilaç dağıtımını sağlamak için özel olarak geliştirilmiştir. İntratekal boşluğa yerleştirilen ilaçlar tipik olarak konsantre edilir ve özel rejimler halinde birleştirilir. İntratekal kateter tipik olarak L1'in altına yerleştirilir ve ilgilenilen yere bağlı olarak radyoopak kateter ucu, floroskopi yoluyla doğrudan görülüp belirli bir spinal seviyeye ilerletilir. Örnek olarak, abdominal ve pelvik visseral yapılar, T5-T12 torasik seviyelerinden çıkan splanknik sinirle innerve edilir. İntratekal kateter ucunun orta torasik T6-8 ve T9-12 seviyelerine yerleştirilmesiyle karın ve pelvik ağrı çeken kanser hastalarında en etkili analjezi sağlanabilir. Epidural uygulama, analjezinin daha az dermatomla sınırlandırılmasına izin verir. Bununla birlikte, epidural ilaç dozları intratekal dozlardan 10 kata kadar daha yüksektir ve bu da sistemik yan etki riskini artırabilir. Kanser ağrısı olan hastalarda epidural ve intratekal ilaç infüzyonlarının etkinliğini karşılaştıran randomize çalışma yoktur.

2.3.5. Spinal Kord Stimülasyonu

Spinal kord stimülasyonu(dorsal kolon stimülasyonu), implante edilmiş bir pil tarafından sağlanan güçle epidural boşluğa elektrotların perkütan veya cerrahi implantasyonunu içerir.

Spinal kord stimülasyonu (SKS) tipik olarak omurilik hastalığına bağlı ağrının tedavisinde kullanılmaz, ilerlemiş kanseri olan hastalarda da nadiren kullanılır. Kanserle ilişkili ağrı için SKS'nin yararını ele alan randomize çalışma

olmamasına ve mevcut verilerin kalitesi düşük olmasına rağmen, kanser veya kanser tedavisi ile ilişkili nöropatik ağrısı olan hastalar için bir seçenek olabilir. SKS için en iyi aday, nöropatik orijinli inatçı fokal ağrısı olan bir hastadır. Örneğin, ağrılı bir lumbosakral pleksopati, polinöropati veya fantom uzuv ağrısında SKS tercih edilebilir. SKS'nin maliyeti ve tedavide aktif hasta katılımı ihtiyacı kullanımında kısıtlayıcı nedenlerdir.

Vertebroplasti ve kifoplasti, ağrıyı azaltabilen ve kırığı stabilize edebilen perkütan enjeksiyon teknikleridir. Akciğer, meme ve prostat kanseri vertebraya çok sık metastaz yapar. Bu durumlarda uygulanan vertebroplasti, çökmüş bir omur gövdesine floroskopi altında kemik çimentosunun (metil metakrilat) perkütan enjeksiyonunu içerir. Kifoplastide ise omur gövdesine şişirilebilir kemik tamponlarının yerleştirilir ve şişirildikten sonra viskoz kemik çimentosu ile doldurulabilen bir boşluk oluşturulur.

Seçilmiş hastalarda cerrahi müdahaleler, dirençli kanser ağrısının yönetiminde geçerli bir araç olmaya devam etmektedir .Kordotomi; spinotalamik yolu keser ve doğrudan doku tutulumuna bağlı tek taraflı nosiseptif ağrıda etkilidir. Kordotomi işlemini Kanpolat ve arkadaşları BT rehberliğinde C1-C2 düzeyinden ve baş ve boyuna bağlı malign ağrıyı iyileştirmek için de oksiput-C1 düzeyinden tanımlamıştır (15). Daha konservatif seçeneklerin başarısızlığından sonra kontrol edilemeyen tek taraflı nosiseptif ağrı için kordotomi önerilmektedir.

Miyelotomi; karın veya pelvik visseral ağrı için açık veya perkütan teknikle dorsal kolonları kesme işlemidir. Perkütan teknik, BT rehberliğinde oksiput-C1 seviyesinde veya torasik seviyede 70-80 °C'de 60 saniye boyunca radyofrekans ablasyon kullanılarak gerçekleştirilir.

Dorsal kök giriş bölgesi lezyonu veya drezotomi; fokal ekstremite ağrısı ve pancoast tümörlerinde endikasyonu bulunan, açık teknikle, intradural uygulanan bir cerrahi tekniktir.

Singulotomi; kanserin geç evrelerinde ve tüm terapötik analjezik seçenekler başarısız olduğunda endikedir. Psikolojik yan etkileri ve serebral riskleri barındırır.

Sonuç olarak kanser hastalarının % 40'ı 10 yıldan uzun yaşar ve %5-10'unda ağrı hem kronik hem de şiddetlidir. Güçlü opioidler endike olabilir, opioidlerin uzun vadeli yan etkileri, anksiyete tedavisinde opioid kullanımı, aşırı doz ve "hasta olmayanlarda" suistimal konusunda artan bir endişe sözkonusudur. Bu nedenle, opioid olmayan analjeziklere ve farmakolojik olmayan tedavilere daha fazla önem verilmelidir (16).

KAYNAKLAR

1. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. Pain 1985; 22(1): 1-31.

2. Portenoy RK, Dhingra I.K. Assesment of cancer pain.(2022) UptoDate. Web site: www.uptodate.com(Erişim tarihi:19.06.2023).

3. Ayhan F.,(Ed.), (2022), Kanser rehabilitasyonu, 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara:(183-209).

4. Abahussin AA, West RM, Wong DC, Ziegler LE . PROMs for Pain in Adult Cancer Patients: A Systematic Review of Measurement Properties. Pain Pract. 2019;19(1):93. Epub 2018 Jul 4.

5. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. 5, Cancer Pain Management – Guiding Principles. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537483/

6. Melzack R., Wall P. D. (2006). Handbook of Pain Management: A Clinical Companion to Wall and Melzack's Textbook of Pain.(Çev. S. Erdine). Güneş Kitabevi. (Orijinal yayın tarihi 2003).

7. Brozović G, Lesar N, Janev D, Bošnjak T, Muhaxhiri B. Cancer Pain and Therapy. Acta Clin Croat. 2022 Sep;61(Suppl 2):103-108.

8. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain 1990;41(3):273-81.

9. Tatrow K, Montgomery GH. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. J Behav Med. 2006 Feb;29(1):17-27.

10. Strada E, Portenoy R. Psychological, rehabilitative and integrative therapies for cancer pain. (2017) UptoDate.Web site: www.uptodate.com(Erişim tarihi:19.06.2023

11. Hasuo H, Kanbara K, Abe T, Sakuma H, Fukunaga M. Factors Associated with the Efficacy of Trigger Point Injection in Advanced Cancer Patients. Factors Associated with the Efficacy of Trigger Point Injection in Advanced Cancer Patients.

12. Kurita GP, Sjøgren P, Klepstad P, Mercadante S. Interventional Techniques to Management of Cancer-Related Pain: Clinical and Critical Aspects. Cancers (Basel). 2019 Mar 29;11(4):443.

13. Amr YM, Makharita MY . Neurolytic sympathectomy in the management of cancer pain-time effect: a prospective, randomized multicenter study. J Pain Symptom Manage. 2014 Nov;48(5):944-56.

14. Aman MM, Mahmoud A, Deer T, Sayed D, Hagedorn JM, Brogan SE, Singh V, Gulati A, Strand N, Weisbein J, Goree JH, Xing F, Valimahomed A, Pak DJ, El Helou A, Ghosh P, Shah K, Patel V, Escobar A, Schmidt K, Shah J, Varshney V, Rosenberg W, Narang S. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain. J Pain Res. 2021 Jul 16;14:2139-2164.

15. KanpolatY, Uğur HC, Ayten M et al.Computed tomography-guidedpercutaneouscordotomy for intractable pain in malignancy.Neuro-surgery 2009;64 (suppl 3):187-193.

16. Jara C, Del Barco S, Grávalos C, Hoyos S, Hernández B, Muñoz M, Quintanar T, Meana JA, Rodriguez C, de Las Peñas R. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). Clin Transl Oncol. 2018 Jan;20(1):97-107.

BÖLÜM XVII

ÇOCUK ONKOLOJİ HASTASINA PSİKİYATRİK YAKLAŞIM

Burak KAMIŞ

[1](Uzm. Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Tıp Fakültesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
E-mail: drburakkamis@gmail.com
ORCID:0000-0003-2140-5448

1. Giriş

Kanser tedavisi yıllarca araştırmacılar için gözde bir konu olmuştur. Yeni tedaviler çocuk kanserlerinde prognozu iyileştirmiş ve sağkalım oranını artırmıştır (1). Artan sağkalım oranları tedavi sonrası psikososyal, bilişsel desteklemeyi de ihtiyaç haline getirmiştir (2). Günümüzde çocuklar için kapsamlı psiko-onkolojik yaklaşıma dair kılavuz bulunmamaktadır (3).

2. Genel Bakış

Onkolojik tedaviler genellikle uzun zaman almaktadır. Sağlık çalışanları aile ve çocukla uzun zaman etkileşimde bulunur. Uzun yıllar süren etkileşim, çocuğun hekimi ailesinin bir bireyi gibi görmesine yol açabilir, sınırları bulanıklaştırabilir, tarafsız karar vermeyi engelleyebilir (4). Kanserli çocuklarla sağlık çalışanları arasında duygusal iletişimin kararında olması gerekir. Fazla ya da az duygusal iletişim süreci zorlaştırabilir, çocuk ve ailesinin doktora karşı güvenini azaltabilir (5).

Çocuklar dış dünyayı yetişkinlerden farklı algılar, farklı iletişim kurarlar. Çocuğun olayları ve çevresini algılama yeterliliğinde takvim yaşı kadar gelişim yaşını yeterli olması gerekir (6). Gelişim düzeyi; eğitim durumu, aile yapısı, kültürel yapı gibi birçok etkene bağlıdır. Çocukların yaş ve gelişim düzeyine göre psikososyal destek sağlamak oldukça önemlidir. Örneğin çok küçük çocuklar ölümü kavrayamazken ergenler ölüm olayını kavrayabilir. Bu iki grupla gelişim seviyelerine uygun şekilde yaklaşmak gerekir (7).

Çocukların hastalık hakkında tecrübelerinin olması hastalığı anlamasında önemlidir. Daha önce hastalığa yakalanmış çocukların hastalık ve süreç hakkındaki bilgisi genellikle aynı yaştaki sağlıklı çocuklara göre daha iyidir (4). Hastalığın ciddiyeti ile çocuğun duygusal ihtiyacı her zaman uyumlu olmayabilir. İhtiyaç çocuktan çocuğa farklılık gösterebilir (4).

Duygu düzenlenmesi, kanser hastasının psikososyal uyumunda önemlidir. Ergenlikte, olumsuz duygulara karşı verilen duygusal tepki daha yüksektir (8). Ayrıca çocuk döneminden ergenliğe geçişte bireyin özsaygısı düşer ve duygusal olarak daha savunmasız hale gelir (9).

Hastalık ve prognoz hakkında bilgi verirken ailenin sosyokültürel yapısını ve dini inançları da gözetmek gerekmektedir. Bazen kültürel farklılıklar kanserli çocuklara psiko-onkolojik destek ve palyatif bakım verilmesini zorlaştırır. Farklı kültürel yapı ve dini inançlarda çocuğun hastalıktan kurtulması için her şey yapılmalı düşüncesi palyatif bakıma geçişi geciktirmekte ve çocuğun aklındaki hastalık, ölüm ve sonrası ile ilgili konuları cevapsız bırakmasına neden olmaktadır (10). Ailenin sosyokültürel yapısına saygı duymak, sağlık çalışanları ve aileler arasında önemli bir köprü kuracağı unutulmamalıdır (3). Son dönem kanser olan çocukların ailelerin dini inançlarının; bulundukları durumu anlamlandırma, yaşamın sonu evresinde çocukları için karar verme, ölüm düşüncesi ile başa çıkma konusunda önemli yeri olduğunu belirtmiştir (11).

Görüşmede aşırı yönlendirici olunmaması gerekir. Çocuklar ve özellikle gençler ne yapmaları gerektiğinin söylenmesinden çok hoşlanmazlar. İletişimdeki temel amaç, herkesin aynı tarafta olduğu ve ortak amacın birlikte kanserle savaşmak olduğunun aktarılmasıdır. İyi bir klinisyen ergeni, ailesiyle birlikte hastalığı hakkında sağaltım süreci ve ortak karar alma davranışına yönlendirir. Ayrıca ergene, davranışlarının sorumluluğunu alma ihtiyacı hissettirmek iyi bir klinisyenin görüşme özelliğidir.

Klinisyenler, genelde kanserle ilgili haberi ailelere verir. Kötü haberi çocuğun kendisine vermek zor görünür. Kanserli çocuklarla iletişim kurmak dünyadaki neredeyse tüm klinisyenler için ortak zorluktur (12). Öncelikle genç bireylere hastalıkları hakkında bilgi sahibi olmak isteyip istemedikleri sorulmalıdır. Gencin bilgi sahibi olmak istemediği durumlara saygı duyulmalıdır (13). Eğer genç de hastalığı hakkında bilgi almak istiyorsa anlayabileceği seviyede açık şekilde izah edilmelidir. Aklında kalan sorular cevaplanmalıdır. Klinisyenin sorulan soru hakkında bilgisi yoksa soruyu geçiştirmek yerine bilmediğini kabul etmek daha iyi bir yöntemdir (4).

Kanser haberini aldıktan sonra çocuklar hastalıkları hakkında türlü kaynaklardan bilgi edinirler. Asılsız bilgileri uygun olmayan kaynaklardan öğrenmek aile ve çocuğun motivasyonunu kırabilir. Hatta yataklı servis tedavisi gördüğü zamanlarda servisteki diğer çocuklardan hastalığı hatalı ya da eksik bilgi alabilir, bilgi aldığı çocuğun başka bir tanısı olabilir. Çevresindeki çocukların hastalıktan dolayı kötüleştiğini gören çocuk bu durumu kişiselleştirebilir (14). Belirsizlik korkusu, nedeni bilinen bir korkuya göre daha yoğun hissedilir. Belirsizliklerin en aza indirildiği görüşmeler aile ve çocuk açısından daha rahatlatıcı olacaktır.

4. Görüşme Önerileri

Çocuk ve aileyle görüşülecek oda rahat olmalıdır. Çocuk dostu bir görüşme odasında çocuk ile iletişim kurmak avantajdır. Odada birkaç oyuncak iyi olur. Oyuncakların fazla olması ise çocuğun dikkatini dağıtır. Enfeksiyon taşıma riskinden dolayı oyuncağın çok olmamasına dikkat edilmelidir. Küçük çocuklarla etkileşim kurabilmek için gerektiğinde klinisyenin hareket edilebilecek alanı olmalıdır.

Çocuklar görüşme sırasında duygu ve düşüncelerini bazen yazarak ve resim çizerek aktarabilir. Bunun için görüşme odasında boya kalemleri, kâğıt bulundurulmalıdır (15). Çizme ve boyama çocuğun rahatlamasını sağlar ve doktora karşı savunmasını azaltır (16). İlk görüşmede amaç çocuğu, aileyi tanımak olmalıdır.

Görüşme uygun hızda ilerlemeli, acele edilmemeli, gerekirse birden fazla görüşme planlanmalıdır. Okulla ilgili soru sormak, tarafsız konular hakkında tartışmak görüşme başlangıcı için yardımcı olabilir. Bu esnada görüşmeye aileyi dahil etmek görüşmeciye değerli bilgiler sağlayacağı için önemsenmelidir. Çocuğun ifade ettiği düşünceler önemsenmeli, ihtiyacını karşılamaya yönelik çaba gösterilmelidir. Görüşme süresince yeterli süre verilmesi iletişimin sağlıklı olası açısından önem taşır.

Ergenlerle ise gelişim dönemine ve yaşına uygun odalarda görüşülmelidir. Genç hastaya doktor-hasta mahremiyet ve gizlilik koşullarının açıklanması gerekir. Küçük çocuklara göre düzenlenmiş bir oda onları rahatsız edebilir. Ayrıca görüşmecinin ergen hastanın daha olgun bir birey olduğunu göz önünde bulundurarak iletişim kurması önemlidir. Ergenlik benlik saygısının düştüğü bir dönemdir. Görüşmede ergen hastaya küçük bir çocuk gibi davranması iletişimi zedeleyebilir, genci rahatsız edebilir. Ergenler iletişim becerilerine göre farklı farklıdır. Kimi ergenler kaygılarını net olarak ifade eder, soru sorar ve tartışır.

Kimi ergenler ise otoriteye karşı çıkarak iletişim kurmayı reddeder. İnsan hayatı konusunda herhangi bir risk oluşturmadığı sürece toplumsal değerlere aykırı olsa dahi ergenlerin ve ailelerinin ifade ettiği düşünceleri yargılamamalıdır. Aileyi iletişim kurması zor bir aile olarak nitelendirmek bilinçsizce de olsa çocuğun bakım kalitesini olumsuz etkileyebilir.

Ergenlik dönemi, çocuğun dış dünyayı keşfettikleri ve tecrübe ettikleri bir dönemdir (4). Bu dönemde otorite olan ebeveynlerin kurallara karşı çıkar. Kendi hayatları hakkında söz sahibi olan yetişkinlere karşı öfke duyarlar (5). Kanser tanısı konmuş bir ergeni tedavi ederken bu durum göz önünde bulundurulmalı ve gencin kendi tedavisi ile ilgili kararlara dahil etmek iyi bir uygulama olabilir. Ergen ve karar veren ebeveynleri arasında anlaşmazlıklar çıktığında sorunun kaynağına inilmesi faydalı olabilir. Bazı zamanlar ebeveynin yanında bulunmak çocuğun yararını gözetmek olarak gör ünse de bu davranış ergeni yalnız ve köşeye sıkışmış hissettirebilir. Nihai çözüm iki tarafın da faydasının olduğu kararlardır (4).

3. Gelişim Basamaklarına Göre İletişim

Psikososyal desteğin yaşlara uyumlu şekilde sağlanması önemlidir. İki-beş yaş arası çocuklarda zaman kavramı henüz tam gelişmemiştir. Kronolojik sıralama yapma becerileri yeterli olmayabilir. Çocuklara hastalıkları hakkında uzun tedavi planları anlatmak anlamlı olmayacaktır. Onun yerine şu anda neler olduğunu ve yakın zamanlarda neler olacağını anlatmak daha uygundur (6).

Altı yaş itibariyle çocuklar vücudun biyolojik işleyişini anlayabilirler. Soyutsal kavrama becerileri henüz gelişmektedir. Hastalığı somutlaştırmak işe yarayabilir. Vücudundaki kanserli hücrenin bakımlı bir bahçede istenmeyen otlara benzetilmesi ve bu otlardan kurtulmak için ilaç verilmesi örneği durumu somutlaştıran güzel bir örnektir. Ayrıca bu yaş grubuna hastalığı anlatmak için çizgi filmler ve hikâye kitapları kullanılabilir. Yurtdışında lösemiyi anlatmak için yayımlanmış "Richard ile neler oluyor? Medikidz lösemiyi anlatıyor." kitabı bulunmaktadır (17).

On iki yaş itibariyle çocukların soyut düşünme becerisi gelişir. Akıl yürütebilir. Bu yaş itibariyle çocuklar mantıklı çıkarımlar yapabilir ve hedefler belirleyebilir (18). Bu yaş itibariyle hastalığı ve tedavileri hakkında bilgiler açıkça anlatılmalıdır. Bu yaş grubunda klinisyen ergen hastanın güvenini kazanmalı anlattığı planlara bağlı kalmalıdır. Özellikle ergenler verilen sözlere uyulmamasına karşı tepkiseldir. Bu nedenle servise yatan hastanın tedavisi hakkında bilgi verilirken tedavi için gereken gün sayısının önceden söylemenin zor olduğu dile getirilmelidir.

5. Kanserli Çocuklarda Psikiyatrik Bozukluklar

Kanserli çocuklarda tanı anında ya da süreçte inkar, akut stres tepkisi, kaygı bozukluğu, uyum bozukluğu, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) olabilir (19,20). Olguların yaklaşık %35'inde görülen ruhsal bozuklukların kaygı bozuklukları ve depresyon olduğu bildirilmektedir (21).

Kaygı bozukluğu ve depresyon için risk faktörleri olarak, tedavi başlangıcında kaygı düzeyinin yüksek olması, depresif örüntülerin bulunması, kız cinsiyet, ileri yaş, beyin tümörü varlığı bildirilmiştir (22). Tedavi sonrası devam eden kaygı bozukluğunun ise hastalığın tekrarlamasıyla ilişkili ya da rutin yaşama geri dönmedeki zorluklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (21).

Ergenlerin olumsuz olaylara karşı duygusal toleransı düşük olması ve hayal kırıklığına kolay uğraması ciddi adaptasyon zorluklarını beraberinde getirir (23). Kanser tanısıyla birlikte farklı bir hayata geçiş sürecine adapte olamayan ergenler depresyon hastası olma açısından risklidir (24).

Ergen depresyonlarında çökkün veya irritabl ruh hali görülebilir. Öfke patlamaları eşlik edebilir. Uyku süreleri artarabilir ya da azalabilir. İştahta artma ya da azalma gibi değişiklikler gözlenebilir. Bunlara eşlik eden ağrı gibi bedensel belirtiler çıkabilir. Umutsuzluk, değersizlik düşünceleri ön plana çıkabilir. Bilişsel perfomansta ve dikkatte azalma görülebilir. Depresyon çocuğun sosyal hayatını ve akademik hayatını olumsuz yönde etkiler ve işlevselliğini düşürür. Psikiyatrist tarafından değerlendirilmeli ve psikolojik/ilaç tedaviler planlanmalıdır. Ayrıca ruh sağlığı çalışanları tarafından özkıyım ve kendine zarar verme davranış riski düzenli olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca bakımını aksatma, ihmalkârlık gibi kendine indirekt zarar verecek davranışlara karşı dikkatli olunmalıdır (25).

TSSB, hem kanserli çocukta için hem de kanser gibi travmatik olaya tanık olan aile üyelerinde görülebilir. Olayları tekrar yaşantılama, hatırlatıcılardan kaçınma, olayları çağrıştıran uyaranlarda fizyolojik belirtiler gösterme, süreklilik gösteren olumsuz duygular, yüksek düzeyde uyarılma ve bellek problemleri gibi semptomları içerir (26). TSSB yaşam kalitesini ve işlevselliği ciddi anlamda düşüren bir ruhsal hastalıktır. Akademik başarıyı kısıtlayabilir, kanser tedavisi ya da takibiyle ilgili olumsuz sonuçlara sebebiyet verebilir (27). Çocuk ve ailenin baş etme becerileri üzerine çalışmak bu durumda önemlidir. Etkilenen bireylerde işlevselliği kazandırmak, kontrol kaybı olmadan duyguları paylaşabilmelerini sağlamak üzerine yoğunlaşılmalıdır. Gerektiği yerde psikoterapi-psikofarmakolojik tedavilerin uygulanması gerekir.

Çocukların kanser tipine göre eşlik eden psikiyatrik tanının değişebildiği görülmektedir. Uzun süren bir lösemi tedavisinde çocuk uyum bozukluğu veya tıbbi işleme bağlı kaygı oluşabilir. Ergen hastada sarkom varlığı beden imaj algısıyla ilgili sorunlar yaratabilir, depresyona neden olabilir. Dış görünüşlerini önemseyen ergenler, saç kaybı ve yara izi konusunda yoğun kaygı duyabilirler.

Kanserli çocuklarda nöro-bilişsel komplikasyonların beyin tümörü olan çocuklarda görülebileceği bildirilmektedir. Bu komplikasyonlar dikkat, bellek ve yürütücü işlevde bozulmalar, bilgi işlem hızında yavaşlama olabilir (28). Komplikasyonlar hastalıkla ilişkili olabileceği gibi tedaviyle de ilişkili olabilir (29,30). Aile öyküsünde dikkat ve öğrenme ile ilgili bozukluk olan çocuklarda risk artmaktadır. Primer merkezi sinir sistemi tümörlerinde veya posterior fossa tümörlerinde bilişsel fonksiyonların etkilenebildiği gösterilmiştir (31). Kafaya radyoterapi tedavisi almış, yüksek doz metotreksat tedavisi görmüş çocukların da bilişsel etkilenme açısından daha riskli olduğu kabul edilmektedir (32). Tanı anındaki yaşın küçük olması bu risk artabilir. Bilişsel komplikasyonlar geç dönemde ortaya çıkabilir. Çocuk tedaviye başlarken, tedavi sonrası ve izlem sürecinde 2 yılda bir nöropsikiyatrik açıdan değerlendirmelidir (33).

Kanserli çocukların yemek yemekten korkma ve kaçınma davranışları da görülmüştür (34). Kaygı şiddetine bağlı olarak yutmaktan korkmaya kadar gidebilir. Sadece nazofarinks kanserinde değil diğer kanser tiplerine sahip çocuklarda da görülebilmektedir. Bu durum rutin kontrollerindeki ağırlık ölçümlerinde fark edilir. Detaylı değerlendirmeler ile yutma güçlüğünün organik nedenleri dışlandıktan sonra durum çocuk psikiyatristine bildirmelidir. Çocuk psikiyatristi-aile işbirliği yapılmalı bazı tutumlar belirlenmelidir. Kanserden önce çocuğa yemek yerken kimin eşlik ettiği, ailenin beslenme tipi öğrenilmeli benzer şekilde uygulanmalıdır. Beslenme uzmanından yardım alınmalıdır. Ailenin beslenme beklentisi konuşulmalıdır. Çocuk, ailesiyle yemek saatlerinde kademeli olarak sofraya dahil olmalıdır. Katı gıdayı tükürüyorsa sıvı gıdalar ile başlanmalı sonrasında yarı katı ve katı gıdalara kademeli olarak geçilmelidir. Çocuklarının beslenmeyi reddetmesi ebeveynlerde suçluluk hissi yaratabilir. Bu konuda ebeveynler desteklenmeli, motive edilmelidir.

Bir diğer önemli husus tedavide kullanılan ajanların da psikiyatrik bozukluklar ile ilişkili olabileceğidir. Steroid tedavisi çocukta duygulanım ile ilgili sorunlar yaratabilir. Antifungal bir ajan olan vorikonazol geçici nöropsikiyatik bulgular çıkarabilir (35). İlaçların nöropsikiyatrik etkilerinin bilinmesi psikiyatrik tanının daha sağlıklı belirlenebilmesinde önemlidir.

6. Eski Hayata Geri Dönüş

Tedavi sürecinde hastanede sık yatışlar çocuklarda okula dönüş motivasyonunu azaltır. Bunun sebebi hastalık sürecindeki özsaygı düşüşü, tedaviye bağlı saç dökülmesi ya da ameliyat izi olabilir. Tedavi süresine bağlı olarak çocuğun yaşıtlarına göre geç kalmışlık hissi ve onlara göre daha başarısız olacağı düşüncesi de etkilidir. Ebeveynlerin hastalık tanısından tedavi bitinceye kadar çocuğu dış dünyadan sakınması ve okula dönmesi konusunda kaygılarının olması da bu süreci zorlaştırır (36).

Tedavisini tamamlanmış çocuklar için grup toplantısı düzenlemek iyi bir yöntem olabilir. Çocukların kendisiyle aynı süreci yaşamış başka çocukları görmesi yalnızlık duygusunu azaltabilir. Aynı zamanda gruplarda bir akran eğitimi ortamı yakalanabilir. Tedavi sonrası izlemde laboratuvar bulguları kadar ruhsal sağlık takibi de önem arz eder. Dengeli bir beslenme, tütün ürünlerinden uzakta durma, egzersiz önerilerinde sık bulunulmalıdır.

7. Aile Desteği

Çocukların psikiyatrik desteklenmesi kadar ailenin de psikiyatrik açıdan ele alınması önemlidir. Kanserin hayatı tehdit eden bir hastalık olarak algılanması ailedeki kaygı düzeyini artırabilir. Teşhis sonrasında, aile hastalığın sonunun ne olacağına dair merak duyar. Ailelerin akrabalarında kanserden dolayı hayatını kaybeden birey varsa bu durum aileyi daha da kötümser yapabilir. Bazı toplumlarda ise kanserle ilgili sosyal damgalanma görülür. Bunlar süreci oldukça zorlaştırır.

Kanserli çocukların ebeveynlerinde de depresyon, anksiyete, TSSB gibi psikiyatrik hastalıklar ortaya çıkabilir. Burns ve ark. yaptığı çalışmada çocukları tanı aldıktan ortalama 10 ay sonra bakımveren aile ferdinin yaklaşık %48'inin depresyon ve anksiyete bozukluğu bildirmiştir (37).

Ebeveynler ne kadar olumsuz duygularını çocuklarından saklamak isteseler de beden dili, dokunma ve sözsüz iletişim ile duygularını ele vermesi kaçınılmazdır. Ebeveynlerinin ruh sağlığının bozulması haliyle çocuğun ruh sağlığını daha da etkiler (38). Psiko-onkoloji ekibi ailenin stres yükünü hafifletmeli, kaygılarını konuşmalıdır.

Kanserli çocukların anneleri, sağlıklı çocukların annelerine kıyasla endişe düzeylerinin çok yüksek olduğunu ve bu endişesinin çocuklarının duygusal ihtiyaçlarını karşılamalarına engel olduğunu söylemektedir. Ayrıca hastalığın tanı ve tedavisi sürecinde aileler maddi sıkıntı yaşadıklarını, işlerini kaybettikleri, sosyal ayrımcılık yaşadıklarını bildirmektedir. Kanserli çocuğa

bakımveren ailenin fiziksel, ruhsal, çevresel nedenlerden dolayı uyku kalitesi düştüğü söylenmektedir. Ayrıca onkolojik tedaviler nedeniyle belirli bir süre hastanede tedavi görmek ve ebeveynin refakatinin olması gerebilir. Bu durum ruhsal hastalıklara ve tükenmişliğe karşı savunmasız bırakır, çocuğa bakım verme kalitesini düşürür (37).

8. Kanserli Çocuğun Kardeşi

Kanser hastası çocuklar fiziksel ve duygusal olarak daha fazla bakıma ihtiyaç duyar. Ebeveynler böyle bir durumda kanser hastası çocuğuna bakım vermek isterken diğer çocuğuna ayıracağı zaman azalabilir. Fiziksel ve duygusal ihmale karşı her zaman tedbirli olunmalı, kanserli çocuğun kardeşleri de psikiyatrik açıdan takip edilmelidir (39).

Kanserli çocukların kardeşleri kanserin bulaşıcı olduğunu düşünüp kaygılanabilirler. Yaşına uyumlu şekilde hastalık açıklanarak yersiz korkulardan kurtulmasını sağlamak gerekir. Kardeşlerden birisi kardeşinin kanser olmasından dolayı suçluluk duyabilir. Hatta hastalığından dolayı kardeşinin daha fazla ilgi görmesi gerektiğini kendisinin ilgi istemesinin haksızlık olduğunu hissedebilirler. Kendileri de hasta olmayı arzulayabilir dikkat çekmek için simülatif davranışlarda bulunabilirler. Ruh sağlığı uzmanları bu sorunları ayrı ayrı ele almalıdır. Aile görüşmelerinde bu konuları göz ardı etmemelidir. Aileler imkanlar dahilinde diğer çocuklarıyla da kaliteli ve yeterli zaman geçirmeli, onu kardeşi kadar sevdiğini dile getirmelidir. Yaparken mutlu hissettiği aktiviteler de desteklenmelidir(40).

9. Palyasyon Ve Ölüm

Pediyatrik palyatif bakım konusundaki çalışmalara bakıldığında konular sadece birkaç konu üzerine yoğunlaşılmıştır. Bu konular ebeveynlerin karar verme faktörleri, bakım modelleri, etik, hukuki süreç ve konulardır (41,42). Pediyatrik Palyatif Bakım Kalite İyileştirme Projesi (2002) bakım kalitesini artırmaya yönelik ilgili bazı önerilerde bulunmuştur. Çocukların ağrısını en aza indirme, çocukları karar verme sürecine dahil etme, bakımın sürekliliğini artırma sürecin iyi yönetilmesinde önemlidir. Ayrıca aile katılımını olabildiğinde artırma, ebeveynlere ruhsal olarak destekleme, ihtiyaçlarına erişimi kolaylaştırma, yas desteği sunma oldukça önemlidir (43). Ailelerin yaşam kalitesini artırmak, psikososyal destek sağlamak, ağrı konusunda yardımcı olur. Yetişkin palyatif bakımdan farklı olarak çocuk palyatif bakım; çocuk kadar ailesinin de ihtiyaçlarını karşılamaya odaklanır (7). Pediatrik palyatif bakım her ne kadar

hasta ve ailesinin konforunu artıran bir imkan olsa da az sıklıkta uygulanmasının bazı sebepleri vardır. Bunun en belirgin nedeni, çocuk için daha fazla bir şey yapılamayacağını kabullenme izlenimidir. Çocuğun hayatının sona ereceğini kabullenme hem hekim hem de ebeveynler için zorludur. Bu nedenle yetişkin onkoloji hastalarının aksine çocuklarda tedavi ile ilgili plan ve girişimler son ana kadar devam eder, palyatif bakım süreci uzar (44, 45).

Pediatrik palyasyonda temel amaç öncelikle hastanın konforunu sağlamaktır. Çocuklar yaşları büyüdükçe, tedavi sürecinin iyi gitmediğini ve ölüm beklentisini yetişkinlerin hareketlerinden anlayabilir (46). Gençlerle palyatif süreç anlatılmalı ve kafalarındaki sorular tartışılmalıdır. Mevcut ağrılarının gidişatı ile ilgili soruları olabilir. Kendisinin sorumluluğunda olan işleri kendisinden sonra kimin devam ettireceğine dair soruları olabilir. Örneğin evdeki balıkları kendisinden sonra kimin besleyeceğini merak edebilir. Bu konularda güven verici bir yaklaşım sergilenmelidir. Ailelerin yas sürecini sağlıklı şekilde yaşamasına izin verilmeli, yas duygularını kabullenme ile ilgili acele ettirilmemelidir. Gerektiği yerde yas odaklı terapi desteği verilebilir (47).

10. Sonuç

Kanser tedavisinde sağkalım oranlarının artması, tedavi sonrası çocuk ve aile için psikiyatrik, sosyal, bilişsel desteklenme ihtiyacı oluşturmuştur. Çocukluk kanserleri tedavisi uzun zaman sürebilen, doktor-çocuk-ebeveyn işbirliği gerektiren bir süreçtir. Çocuk ve ailenin kanser tanısı itibariyle yeterli ve uygun psikososyal destek alması etkin bir tedavi ve kaliteli bir bakım için oldukça önemlidir. Hastalıkları ve tedavi süreçleri çocuklara yaşları, sosyokültürel kimlikleri ve gelişim seviyeleri gözetilerek anlatılmalıdır. Çocuklarla etkili bir iletişime geçebilmek profesyonel bir yaklaşım gerektirir. Şu anda çocuk psiko-onkoloji yaklaşımına yönelik uluslararası bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu alanda yetkin sağlık çalışanlarına ihtiyaç her geçen gün artmaktadır. Kanserli çocuklara psiko-onkolojik destek tedavinin bir parçası olarak görülmeli ve bu alanda yetkin sağlık çalışanları için eğitim programı düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83-103. doi:10.3322/caac.21219

2. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Scoppa S, Hachey M, Ries L, Feuer EJ. Long-term survivors of childhood cancers in the United States. Cancer

Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Apr;18(4):1033-40. doi: 10.1158/1055-9965. EPI-08-0988. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19336557.

3. Wiener L, Viola A, Koretski J, Perper ED, Patenaude AF. Pediatric psycho-oncology care: Standards, guidelines, and consensus reports. *Psychooncology*. 2015;24(2):204-211. doi:10.1002/pon.3589

4. Datta SS, Saha T, Ojha A, et al. What do you need to learn in paediatric psycho-oncology? *Ecancermedicalscience*. 2019;13. doi:10.3332/ecancer.2019.916

5. Caplan, Rochelle, and Brenda Bursch, "Developmental Guidelines for Interviewing Young Children", How Many More Questions? Techniques for Clinical Interviews of Young Medically Ill Children (New York, 2012; online edn, Oxford Academic, 1 Aug. 2013),.

6. Breyer J (2015) Talking to children and adolescents about cancer Paediatric Psycho-oncology: A Quick Reference on the Psychosocial Dimensions of Cancer Symptom Management 2nd edn, eds: L Wiener, M Pao, and AE Kazak, et al (New York, NY: Oxford University Press) pp 221–239.

7. Anghelescu DL, Oakes L, Hinds PS. Palliative care and pediatrics. *Anesthesiol Clin North Am*. 2006;24(1):145-161. doi:10.1016/j.atc.2005.11.001

8. Janke, B., & Schlotter, C. (2010). Affektive Grundlagen: Emotionen, Selbstwert und Temperament. Befragung von KINDERN und Jugendlichen: Grundlagen, Methoden und Anwendungsfehler; Walther, E., Preckel, F., Mecklenbräuker, S., Eds, 45-70.

9. Feldman, S. S., & Elliott, G. R. (Eds.). (1990). At the threshold: The developing adolescent. Harvard University Press.

10. Thibodeaux AG, Deatrick JA. Cultural influence on family management of children with cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2007;24(4):227-233. doi:10.1177/1043454207303941

11. Meyer EC, Ritholz MD, Burns JP, Truog RD. Improving the quality of end-of-life care in the pediatric intensive care unit: Parents' priorities and recommendations. *Pediatrics*. 2006;117(3):649-657. doi:10.1542/peds.2005-0144

12. El Malla H, Steineck G, Ylitalo Helm N, Wilderäng U, El Sayed Elborai Y, Elshami M, Kreicbergs U. Cancer disclosure-account from a pediatric oncology ward in Egypt. Psychooncology. 2017 May;26(5):679-685. doi: 10.1002/pon.4207. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27362448.

13. Dias L, Chabner BA, and Lynch TJ Jr, et al (2003) Breaking bad news: a patient's perspective Oncologist 8(6) 587–596 https://doi. org/10.1634/theoncologist.8-6-587 PMID: 14657537.

14. Lyon ME, Jacobs S, Briggs L, Cheng YI, Wang J. Family-centered advance care planning for teens with cancer. JAMA Pediatr. 2013 May;167(5):460-7. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.943. PMID: 23479062.

15. Council T (2012) Medical art therapy with children Handbook of Art Therapy 2nd edn, ed: CA Malchiodi (New York, NY: Guilford Press) pp 222–240.

16. Woolford J, Patterson T, and Macleod E, et al (2015) Drawing helps children to talk about their presenting problems during a mental health assessment Clin Child Psychol Psychiatry 20(1) 68–83 https://doi.org/10.1177/1359104513496261.

17. Chilman-Blair K (2009) What's Up with Richard? Medikidz Explain Leukaemia 1st edn (London, UK: Medikidz Publishing).

18. Newton JT, Harrison V. The cognitive and social development of the child. Dent Update. 2005 Jan-Feb;32(1):33-4, 37-8. doi: 10.12968/denu.2005.32.1.33. PMID: 15739662.

19. Lee CY, Lee Y, and Wang LJ, et al (2017) Depression, anxiety, quality of life, and predictors of depressive disorders in caregivers of patients with head and neck cancer: a six-month follow-up study J Psychosom Res 100 29–34 https://doi.org/10.1016/j.jpsychores. 2017.07.002 PMID: 28789790.

20. Stuber ML (2012) Psychiatric impact of childhood cancer Paediatric Psycho-oncology: Psycho-social Aspects and Clinical Interventions 2nd edn, eds: S Kreitler, MW Ben-Arush, and A Martin (Chichester: Wiley-Blackwell) pp 43–51 https://doi.org/10.1002/9781119941033.ch5.

21. Yardeni M, Abebe Campino G, Bursztyn S, et al. A three-tier process for screening depression and anxiety among children and adolescents with cancer. Psycho-Oncol. 2020;29:2019-2027.

22. Dobrozsi S, Yan K, Hoffmann R, Panepinto J. Patient-reported health status during pediatric cancer treatment. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(4):e26295.

23. Izraeli S and Rechavi G (2012) Cancer in children: an overview Paediatric Psycho-oncology: Psychosocial Aspects and Clinical Interventions 2nd edn, eds: S Kreitler, MW Ben-Arush, and A Martin (Chichester: Wiley-Blackwell) pp 3–6.

24. Tonsing KN, Ow R. Quality of Life, Self-Esteem, and Future Expectations of Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. Health Soc Work. 2018 Feb 1;43(1):15-21. doi: 10.1093/hsw/hlx047. PMID: 29244117.

25. Gordon M, Melvin G. Risk assessment and initial management of suicidal adolescents. Aust Fam Physician. 2014 Jun;43(6):367-72. PMID: 24897985.

26. *American Psychiatric Association, D. S. M. T. F., & American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 (Vol. 5, No. 5). Washington, DC: American Psychiatric Association.*

27. Marusak HA, Harper FW, Taub JW, Rabinak CA. Pediatric cancer, posttraumatic stress and fear-related neural circuitry. *Int J Hematol Oncol*. 2019;8(2):IJH17. doi:10.2217/ijh-2019-0002

28. de Spéville, E. D., Kieffer, V., Dufour, C., Grill, J., Noulhiane, M., Hertz-Pannier, L., & Chevignard, M. (2021). Neuropsychological consequences of childhood medulloblastoma and possible interventions: A review. Neurochirurgie, 67(1), 90-98.

29. Costa, J. (2010). Neurocognitive effects of childhood cancer treatment. In Chemo Fog: Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (pp. 26-32). New York, NY: Springer New York.

30. Moore, I. M. K., Hockenberry, M. J., & Krull, K. R. (2013, November). Cancer-related cognitive changes in children, adolescents and adult survivors of childhood cancers. In Seminars in oncology nursing (Vol. 29, No. 4, pp. 248-259). WB Saunders.

31. Lassaletta, A., Bouffet, E., Mabbott, D., & Kulkarni, A. V. (2015). Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. Child's Nervous System, 31, 1877-1890.

32. Agbahiwe, H., Rashid, A., Horska, A., Mahone, E. M., Lin, D., McNutt, T., ... & Terezakis, S. (2017). A prospective study of cerebral, frontal lobe, and temporal lobe volumes and neuropsychological performance in children with primary brain tumors treated with cranial radiation. Cancer, 123(1), 161-168.

33. Children's Oncology Group (2014) Long term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 4.0 [http://survivorshipguidelines.org] Date accessed 11/02/18.

34. Guvenek-Cokol PE, Gallagher K, and Samsel C (2016) Medical traumatic stress: a multidisciplinary approach for iatrogenic acute food refusal in the inpatient setting Hosp Pediatr 6(11) 693–698 https://doi.org/10.1542/hpeds.2016-0035 PMID: 27803075.

35. Arciniegas DB and Anderson CA (2004) Viral encephalitis: neuropsychiatric and neurobehavioral aspects Curr Psychiatry Rep 6(5) 372–379 https://doi.org/10.1007/s11920-004-0024-x PMID: 15355760.

36. Lum, A. (2017). Wakefield. CE, Donnan, B., Burns, MA, Fardell, JE, & Marshall, GM, 645-662.

37. Burns MA, Aralova M, Ellis SJ, Aslanyan KS, Egorkina T, Wakefield CE. Pediatric psycho-oncology in Russia: Caregiver mental health and sleep outcomes on the oncology wards. *Psychooncology*. 2021;30(2):185-193. doi:10.1002/pon.5547

38. Monti JD, Winning A, and Watson KH, et al (2017) Maternal and paternal influences on children's coping with cancer-related stress J Child Fam Stud 26(7) 2016–2025 https://doi.org/10.1007/s10826-017-0711-y PMID: 29056838 PMCID: 5648020.

39. Long K, Lehmann V, and Gerhardt C, et al (2018) Psychosocial functioning and risk factors among siblings of children with cancer: an updated systematic review Psychooncology 27(6) 1467–1479 https://doi.org/10.1002/pon.4669 PMID: 29441699.

40. Hibbs S (2017) How to Help Healthy Children Cope When a Sibling Has Cancer (ASCO Cancer.net) [https://www.cancer.net/blog/2017-05/ how-help-healthy-children-cope-when-sibling-has-cancer] Date accessed 15/05/18.

41. Moody K, Siegel L, Scharbach K, Cunningham L, Cantor RM. Pediatric Palliative Care. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2011;38(2):327-361. doi:10.1016/j.pop.2011.03.011

42. Tomlinson D, Capra M, Gammon J, et al. Parental decision making in pediatric cancer end-of-life care: Using focus group methodology as a prephase to seek participant design input. *European Journal of Oncology Nursing*. 2006;10(3):198-206. doi:10.1016/j.ejon.2005.11.003

43. Solomon MZ,. Solomon, M. Z., Dokken, D. L., Fleischman, A. R., Heller, K., Levetown, M., Rushton, C. H., ... & Truog, R. D. (2002). The initiative for pediatric palliative care (IPPC): Background and goals. Newton, MA: Education Development Center. Inc. Available at www. ippcweb. org.

44. Davies B, Sehring SA, Partridge JC, et al. Barriers to palliative care for children: Perceptions of pediatric health care providers. *Pediatrics*. 2008;121(2):282-288. doi:10.1542/peds.2006-3153

45. Field MJ (Marilyn J, Behrman RE, Institute of Medicine (U.S.). Committee on Palliative and End-of-Life Care for Children and Their Families. *When Children Die : Improving Palliative and End-of-Life Care for Children and Their Families*. National Academies Press; 2003.

46. Glazer JP, Hilden JM, and Poltorak DY (2018) Paediatric palliative medicine Child Adolesc Psychiatric Clin 15(3) 17–20.

47. Kissane DW, Bloch S, and McKenzie M (1988) Family grief therapy: a preliminary account of a new model to promote healthy family functioning during palliative care and bereavement Psychooncology 7(1) 14–25.

BÖLÜM XVIII

KANSER HASTALARINDA PSİKİYATRİK ACİLLER; İNTİHAR VE DELİRYUM

Selma Çilem KIZILPINAR

(Uzm. Dr.), T.C. S.B.Ü. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği
E-posta: uygurcilem@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4176-9719

Kanser hastalıkları psikiyatrik bozukluklar açısından hassasiyetin arttığı süreçler ortaya çıkarmaktadır. Deliryum, depresyon, intihar düşüncesi ve şiddetli anksiyete terminal dönem kanser hastalarında en sık görülen psikiyatrik bozukluklar arasındadır (1). Bu bozuklukların yaşamı tehdit eden tarafları göz önüne alındığında, erken teşhis ve tedavi bu psikiyatrik acil durumların etkili yönetiminde faydalı olmakta, hayat kurtarıcı olmaktadır. Kanser hastalarında psikiyatrik bozukluk komorbiditesi yaşam kalitesi, tedavilere bağlılık, fiziksel semptomların öznel algılanması, artmış intihar riski ve prognoz üzerindeki olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir (2-5). Psikiyatrik semptomların yönetimi ağrı ve diğer fiziksel semptomlar kadar önemli olmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda psikiyatrik bozukluklara dair sağlık çalışanlarının farkındalığının olması beklenenin altında olduğu, psikiyatri birimlerine sevklerin oldukça düşük olduğu belirtilmiştir (6). 20.000'den fazla kanser hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, majör depresif bozukluk teşhisi konan hastalardan yalnızca %24'ünün etkili dozda tedavi aldıkları belirtilmiştir (7). Psikiyatride bir alt uzmanlık alanı olarak Psiko-onkoloji; özel olarak bu alanla ilgilenmekte, kanser hastaları ve yakınlarının yaşam kalitesini etkileyen bu sorunları merkeze koymaktadır.

1. Kanser ve İntihar

İntihar kronik hastalığı olan bireylerde yaygın bir sorundur. Eşlik eden psikiyatrik bozukluğu olan veya psikososyal bir kriz sırasındaki hastalar, özellikle kronik bir hastalıktan muzdariplerse, genel hastanede kaldıkları süre

boyunca intihar düşüncesi geliştirebilirler. Kanser, epilepsi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, inme ve kronik ağrı durumları gibi bazı somatik bozukluklar, artan intihar riski ile ilişkilendirilmiştir (8).

İntihar, evrimsel açıdan olgun insan beyninin kronik ve şiddetli acıdan etkili ama uyum bozucu bir şekilde kaçınma güdüsü ile ilişkilendirilmektedir (9). Bunun yanında bakım verenlere yük olduğu düşüncelerinin insandaki hayatta kalma güdülerini aşındırabileceği ve bunun da intiharı besleyebileceği öne sürülmektedir (10). Kanser hastalarının kronik ağrıdan müzdarip olmaları ve yakınlarının ilgi ve bakımına ihtiyaç duymaları nedeni ile bu açıdan risk altında olduğu öngörülebilir. 62 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında kanserli hastalarda intihar riskinin genel popülasyona göre oldukça yüksek olduğu (standardize edilmiş ölüm oranı (SMR)= 1.85, 95% Güven aralığı(CI) = 1.55-2.20) belirtilmiştir (11). Kronik ve kontrol edilemeyen ağrı, depresyon, umutsuzluk, çaresizlik duygusu, çoklu bedensel semptomlar, deliryum, sağlık durumunun kötü algılanması, kanserin prognozu, kanserin evresi, teşhisten bu yana geçen süre, coğrafi bölge, boşanmış olma, düşük hastalık ilişkili yaşam kalitesi yetersiz sosyal destek, geçmiş psikopatoloji öyküsü, bireyin kendi geçmişinde veya ailesinde intihar girişimi öyküsü artmış intihar düşünceleri ile ilişkilendirilmiştir (11-15). Danimarkada melanom dışı kanser hastalarında yapılan 12 yıllık insidans ve takip çalışmasında kanser teşhisi konulduktan sonra erkeklerde ilk 3 ayın, kadınlarda 3-12. aylar arasında intihar riski en yüksek düzeyde olduğu, teşhis sonrası süre uzadıkça intihar riskinin düştüğü belirtilmiştir. Araştırmanın diğer bulguları da oldukça önemlidir. Meme kanseri hastalarının, benzer iyi prognoza sahip diğer kanser hastalarına göre intihar açısından daha yüksek bir riske sahip olduğu belirtilmiştir (16). Polonyada yapılan 10 yıl süresince ergen ve genç erişkin kanser hastalarının takip edildiği bir çalışmada, kanser tanısı sonrası intihar riskinin benzer yaş grubunda genel popülasyona göre 2,39 kat daha yüksek olduğu (SMR 2,39, %95 CI 1,69-3,28), kadınlardaki riskin (SMR 4.18, %95 CI 1.68 - 8.62) erkeklerdeki riskten (SMR 2.18, %95 CI 1.48 - 3.09) daha yüksek olduğu, testis kanserli erkeklerde önemli ölçüde daha yüksek bir intihar riski gözlendiği (SMR 2.46, %95 GA 1.37 ila 4.05) belirtilmiştir (17). 1975-2016 yıllarında ABD popülasyonunda, 15-39 yaş arasında kanser teşhisi konan ergen ve genç erişkinlerin incelendiği bir retrospektif araştırmada intihar riski özellikle benzer şekilde kadınlarda (SMR = 43,4, %95 CI: 37,2-50,4), evli olmayan kişilerde (SMR = 50,6, %95 CI: 44,7-57,1), metastatik hastalığı olanlarda (SMR = 45,2, %95 CI: 33.1-60.3) veya belirli histolojik alt tiplerde (lösemi, merkezi sinir sistemi ve yumuşak

doku sarkomu) daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Diğer araştırmalar ile benzer şekilde, risk genellikle zamanla azaldığı, ancak kanser teşhisinden ≥5 yıl sonra yüksek olduğu belirtilmiştir (SMR > 5 yıl = 28,1, %95 CI: 25,4-31,0). İntihar sonucu ölenler ile ölmeyenler karşılaştırıldığında, cinsiyet (erkek > kadın), ırk (Beyaz etnik köken > Siyahi/diğer etnik köken), ilişki durumu (hiç evlenmemiş > diğer) ve hastalık evresinin (uzak > lokalize) önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir (18). 2000 ve 2018 yılları arasında teşhis edilen 199.604 pankreas kanseri hastasında intihar riskinin ABD genel popülasyonuna kıyasla 6.43 kat daha yüksek olduğu, erkeklerde, bekarlarda, adenokarsinom alt tipinde, beyaz ırkta riskin diğer gruplara göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Siyahi ırkta, pankreas nöroendokrin tümör teşhisinde, kansere yönelik cerrahi ve kemoterapi almanın korucuyu faktörler olduğu belirtilmiştir (19).

Kanser teşhisi sonrası 2 yıldan önce ve sonra intihar risklerinin değerlendirildiği bir başka araştırmada tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde kötü prognozlu ve semptom yükü yüksek olan kanser türlerinde (ağız boşluğu ve yutak, yemek borusu, mide, beyin ve diğer sinir sistemi, pankreas ve akciğer) kanser türlerinde nispeten daha yüksek intihar riski olduğu, tanıdan 2 yıl sonra ağız boşluğu ve yutak, lösemi, memesi, uterus ve mesane gibi uzun süreli yaşam kalitesi bozukluklarına maruz kalan kanserli bireylerin intihar riskleri daha yüksek olduğu belirtilmiştir (20).

ABD'de yapılan geriye dönük bir kohort çalışmasında 5 362 782 kişi dahil edilmiş, bu kişilerin 6357 kişi intihar nedeniyle öldüğü (binde 1,1) (SMR, 1,41; %95 GA, 1,38-1,44) belirtilmiştir. Düşük gelirli bölgelerde yaşayanların yüksek gelirli bölgelerde yaşayanlara göre, kırsal bölgelerde yaşayanların da kentsel bölgelerde yaşayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek riski olduğu ve tüm grupta ilk yıl içinde intihar oranının yüksek olduğu, fakata, en düşük gelirli bölgelerde yaşayan insanlar arasında kanser teşhisi konulduktan 10 yıl veya daha uzun süre sonra bile riskin önemli ölçüde yüksek olduğu (SMR, 1,83; %95 GA, 1,31-2,48) belirtilmiştir (21).

Yapılan çalışmalarda belirtiler risk faktörlerini kısaca özetleyip etiyolojileri üzerinde yorum yapmak klinisyenlerin hasta yönetimine katkı sağlayacaktır.

Depresyonda ve artmış intihar olanları arasındaki ilişki pek çok çalışmadan tekrarlayan bir bulgudur. Bu bulgu, kanser hastalarının sağlıklarının kaybı ile ilgili yas yaşantıları, sosyal izolasyon, gelecekle ilgili umutsuzluk hisleri, toplumsal stigma 'kanserin ölümcül hastalık olduğunun toplumsal kabulü' gibi faktörler ile ilişkilendirilebilir. Bu anlamda depresyonların klinisyenler tarafından tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir. Farmakolojik ve psikoterapötik nitelikte

müdahaleleler yapılmalıdır. Hastaların hastalıkla ilgili psikoeğitim almaları, yaşadıkları felaket hislerinin geçiciliği hakkında yatıştırıcı ve empatik tutumlar, geleceğe yönelik umut aşılama depresyonun yönetiminde faydalı olacaktır.

Bir diğer sık tekrarlayan bulgu ise, intihar riskinin kanser teşhisi sonrası erken dönemde artmış olmasıdır. Bu bulgu hastalık teşhisi sonrası ilk periyodun kritik önemine işaret etmektedir. Hastalık teşhisi sonrası ağır duygusal tepkiler, yoğun kaygı yaşanabilmekte, hasta, intiharı duygusal acılarından kaçmanın bir yolu olarak düşünebilmektedirler. Yas yalnızca sevilen bir kişinin kaybı olarak anlaşılmamalıdır. Kişiler sevdikleri nesneleri, sağlıklarını, işlerini kaybettiklerinde de benzer tepkiler gösterebilmektedirler. Bu aşamada Elizabeth Kübler Ross "Ölüm ve Ölmek Üzerine" isimli kitabında ilk olarak tanımlanan, daha sonra geliştirilen ağır bir hastalık tanısı sonrası yaşanan psikolojik tepkileri tanımladığı modelden bahsetmek gerekmektedir. Bu model bütün hastalar için ortak olmasa da, kişilerin büyük çoğunluğunda gözlenmesi nedeniyle önemlidir. Bu modelde kayıp yaşantısı 5 evreye ayrılmıştır (22). Kişilerin ilk tepkisi genellikle duygusal izolasyonun eşlik ettiği bir şok durumudur. Bu disosiyatif durumun gerilemesinin ardından gelen evre 'İnkar ve Yalıtma' olmaktadır. Kişiler yeniden kendisini toparlamaya başladığında yanıtı genellikle "hayır bu bana olamaz" olur. Bu inkar durumuna yalnızca hastalığın ilk evrelerinde değil, ara ara sonraki dönemlerde de görülebilmektedir. İnkar, beklenmedik haberden sonra hastanın yaşadığı yoğun duygusal acının dindirilmesi için başvurulan bilinçdışı bir savunma mekanizmasıdır. Erken dönemde kişinin uyumunu arttırarak hayatına devam etmesine yardımcı olur, ancak uzun dönemde kişinin hastalığı reddi, tedavi reddi ile sonuçlanırsa artık patolojik boyuta ulaştığından bahsedebiliriz. İnkar dönemini 'Öfke evresi' takip etmektedir. Kişi başına gelenle ilgili öfke duymakta bir suçlu aramaktadır. Bu dönemde tedavi ekibi ve aileler ile kişiler arası sorunlar yaşanabilmektedir. Eğer yas süreci olağan bir şekilde ilerliyorsa öfke dönemi yerini 'Pazarlık evresine' bırakır. Kişi başına geleni atalatabilmek için tanrıyla, yakınları ile, sağlık ekibi ile pazarlık etmeye ve sonuçta hastalık hiç olmamış gibi bir yaşantıya geri dönme isteği ile doludur. Ancak pazarlık evresini hızlıca 'Depresyon' evresi takip eder, çünkü, kişi ne yaparsa yapsın hastalığa yakalandığı gerçeği ile karşılaşır. Uzun ve sık hastane yatışları, geçirilen ameliyatlar, kemoterapi ve radyoterapilerin yan etkileri hastalığı her gün hatırlatır. Bu aşamada bütün diğer duygular yerini üzüntüye bırakır. Bu hasta yakınları ve zaman zaman sağlık personelleri tarafından engellenmeye çalışılmaktadır. Ancak kişi sağlığını kaybettiği riskiyle yüzleşmiştir. Bunu hayatını kaybedeceği, sevdiği her şeyi ve herkesi kaybedeceği düşünceleri takip eder. Kişinin bu aşamada üzüntüsünü hem sözel

hem de duygusal olarak ifade etmesine izin verilirse kişinin süreci kabullenmesi daha kolay olacaktır. Bu aşamaları sağlıklı bir şekilde atalatan kişi 'kabullenme' aşamasına geçer.

Bir diğer bulgu ileri evre hastalıkla artmış intihar riski arasındaki ilişkidir. Bu sonuç kanserin ileri evresinin çoklu organ tutulumuna neden olması, şiddetli ağrıya yol açması, uyku kalitesinde bozulmaya yol açması ile ilişkili olabilir (15). Bir diğer önemli etken, diğer risk faktörleri ile iç içe olan kronik ağrılarda artmış intihar riski ile ilgili olan durumdur. Şiddetli ağrısı olan hastaların ölüm korkusu, nüksetme korkusu ve gelecekteki yaşamla ilgili belirsizlik nedeniyle kaygı geliştirmelerinin nedeni olabilir. Bu da acıdan kaçmanın bir yolu olarak kişinin kendi hayatına son verme düşüncelerine yol açabilir. Ayrıca ağrıyı hafifletmek için verilen ilaçlar da (kortikosteroidler, narkotikler ve analjezikler), yüksek doz veya yoksunluk sırasında huzursuzluk, ajitasyon ve depresif duyguduruma neden olabilir. Bu anlamda kanser hastalarında ağrı yönetimi oldukça önemlidir.

1.1. Kanser Hastalarında İntihar Düşüncelerinin Yönetimi

İntihar riskinin değerlendirilmesi ve uygun müdahale önemlidir. Psikiyatrik değerlendirmede, intihar riskinin ciddiyetinin araştırılması, intihar düşüncelerinin anlamının araştırılması, komorbid ruhsal hastalıkların araştırılması gereklidir. Klinisyenler hasta kişiyi empatik bir tutumla, eleştirel olmadan, yansız, yüksüz, yargısız şekilde ve anlayışla dinlemelidir. İntihar düşünceleri hakkında soru sormak gereklidir. İntihar düşünceleri hakkında soru sormanın intihar açısından risk oluşturduğu düşüncesi bilimsel kanıtlara dayanmamaktadır. Hatta intihar düşüncelerini tartışılmasına izin vermek önerilmektedir. Klinisyenin, hastanın otonomisine sağduyulu olması, intihar düşüncelerini açıkça konuşması, hastanın bunu yaşadığı duygusal stres ve fiziksel acıdan kurtulmak için bir yol olarak gördüğünü kabul etmesi gereklidir. İntihar düşünceleri meşrulaştırıldığında, alternatif düşünce üretimi, baş etme becerilerinin geliştirilmesine yönelik müdahaleleler yapılabilir. Aşırı agresif psikoterapi ve farmakoterapi müdahaleleri önerilmemektedir. Tedavinin kontrolü hastaya ve hasta yakınlarına bırakılmalıdır. Hastanın destek sistemlerini mümkün olduğu kadar çoğunu harekete geçiren, krize müdahale odaklı bir psikoterapötik yaklaşımın başlatılması önemlidir. Hastayı desteklemek, bilgi sağlamak ve tedavi planlamasına yardımcı olmak için yakın bir aile üyesi veya arkadaş dahil edilmelidir. İntihar için risk oluşturan ağrı, deliryum gibi tablolar değerlendirilmeli, uygun tedavi alması sağlanmalıdır. Komorbid duygudurum bozukluğu, psikotik bozukluklar değerlendirilmeli ve antidepresan ve antipsikotik tedavi düzenlenmelidir. İntihara yatkınlık yaratan

deliryum değerlendirilmeli, kronik ağrılar ele alınmalı, özel olarak tedavi edilmesi sağlanmalıdır.

2. Kanser ve Deliryum

Deliryum hastanede tedavi gören hastalar arasında sık görülen ani başlangıçlı, dalgalı seyirli, bilişsel işlevlerde bozulma ile karakterize olan nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Çeşitli tanı sistemlerinde farklı belirtiler ön plana çıkarılmış olsa da deliryumda görülen temel klinik belirtiler; farkındalıkta ani ve dalgalı seyirli azalma (çevreye ilgide azalma) ve dikkat problemleridir (dikkati odaklama, yönlendirme, kaydırma ve sürdürme yeteneğinde azalma). Buna ek olarak çeşitli bilişsel işlevlerde de bozulma görülebilir. Örneğin bellek problemleri, oryantasyonda azalma, lisan işlevlerinde bozulma, algı bozuklukları, uyku uyanıklık döngüsünde bozulma, psikomotor hareketlilikte değişkenlik, duygulanımda değişkenlik görülmektedir. Deliryumda sanrı varsanı gibi psikotik belirtiler de oldukça sıktır. Şikayetler gün içinde dalgalı seyir göstermekle birlikte, sıklıkla gece artış görülmektedir. Deliryum ile ilgili en sık kullanılan sınıflandırma, psikomotor aktiviteye göre yapılan sınıflandırmadır; hiperaktif, hipoaktif, karma tip. Buna göre psikomotor aktivitenin arttığı, dikkatin oldukça çelinebilir olduğu, huzursuzluk ve taşkın duygulanımın ön planda olduğu, konuşma miktarının arttığı durum hiperaktif deliryum olarak tanımlanırken, çevreye ilginin azaldığı uykuya meyilin arttığı hareketliliğin azaldığı durum ise hipoaktif deliryum olarak isimlendirilmiştir. Genel hastane popülasyonunda en çok karma tipe rastlansa da, kanser hastalarında farklı sonuçlar gösterilmiştir. Kanser hastalarında en sık alt tipin %68-86 oranla hipoaktif tip olduğu belirtilmişse de (23) yakın dönemde yapılan bir çalışmada ise %34.7 ile karma tip ve hipoaktif tip için eşit sıklık belirtilmiştir (24).

Yapılan değerlendirme araçlarına göre sonuçlar değişmekle birlikte, ileri evre kanser hastalarında deliryum prevalansının %45-88 olduğu belirtilmiştir (25, 26). Yüksek prevalansına rağmen, deliryumun dalgalı seyirde olması ve rutin olarak deliryum taramalarının yapılmaması nedeni ile, palyatif bakım ünitelerinde deliryum tanısı sıklıkla atlanmaktadır. Deliryum semptomları, klinisyenler tarafından başka durumlara atfedilebilmekte, ayırıcı tanısı yeterince özgül yapılamamaktadır. Hipoaktif deliryumun depresyon ile hiperaktif deliryumun anksiyete ve akatizi ile karıştırılabilmektedir. Hipoaktif deliryum, demans varlığı, ileri yaş ve görme bozukluklarının deliryumun yeterince tanınmaması, klinisyenlerin tanıyı atlaması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (25).

Deliryum gelişimi için risk oluşturan ve/veya başlatıcı olabilecek pek çok risk fakötrü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleirnin içinde, santral sinir sistemi hastalıkları, demans varlığı, ileri yaş, travma, büyük cerrahi girişimler, uzamış yoğun bakım yatışı, metabolik bozukluklar, endokrin bozukluklar, enfeksiyonlar, madde intoksikasyonları/yoksunlukları, iatrojenik durumlar, ilaçlar yer almaktadır (24, 27, 28). Tüm bu etmenler göz önüne alındığında kanser hastalarında çoklu risk faktörlerinin birlikte bulunması ile ilişkili bir biçimde, deliryum sıklığında artış görülmektedir (29). Deliryum açısından riskleri bilmek ve araştırmak oldukça önemlidir. Çünkü, değiştirilebilir risk faktörleri deliryumun önlenmesinde hedef noktalarıdırlar. Kanser hastalarında kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötikler (kortikosteroidler, florourasil, ifosfamid, metotreksat ve vinkristin), immünterapi ajanları (IFN), ağrı, ajitasyon ve anksiyete kontrolü için kullanılan opioid ve benzodiyazepinler deliryuma yatkınlık yaratmaktadır. Bunun yanında primer beyin tümörleri ve beyin metastazları, paraneoplastik sendromlar, elektrolit imbalansı (hiperkalsemi, hiponatremi), enfeksiyon, yüksek ateş, organ yetmezlikleri, vasküler patolojiler metabolik bozukluklar gibi kanserin doğrudan ya da dolaylı etkilerinden dolayı deliryum sıktır (30). Bunların yanında tedavide kullanılan benzodiazepinler, opioidler, metoklopromid, hidroksizin, difenhidremin, NSAID'ler, trisiklik antidepresanlar, antikolinerjik etkinliği olan ilaçlar, görme işitme problemleri, hipovolemi, emosyonel stres, yeni bir çevrede yaşama, immobilizasyon deliryum gelişimi açısından yatkınlık yaratıcı etkenlerdir (31). 2023 yılında yapılan bir metaanaliz çalışmasında uyku bozukluğu, enfeksiyonlar, kaşeksi, erkek cinsiyet, böbrek yetmezliği, dehidratasyon ileri yaş, toplam bilirubin ve opioid kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak tanımlamıştır, bunun yanında antibiyotik kullanımının koruyucu bir faktör olduğu belirtilmiştir (32).

2.1. Kanser Hastalarında Deliryumun Yönetimi

Deliryum kanser hastalarında uzamış hastane yatışı, kötü hastalık seyri, uzamış solunum desteği ihtiyacı, yüksek mortalite, yüksek morbidite ve artmış tedavi maaliyeti ile ilişkilidir. Bu anlamda tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir. İlk yapılması gereken deliryum açısından yatkınlık oluşturabilecek durumların saptanmasıdır. Altta yatan sebep araştırılarak buna yönelik spesifik müdahaleler yapılmalıdır. Birden fazla risk faktörünün bir arada bulunması deliryum gelişimine yol açmaktadır. Kanser hastalarında çoklu risk etmenlerinin varlığı göz önünde bulundurulduğunda klinisyenlerin henüz deliryum gelişmeden önleyici müdahalelerde bulunması mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

Deliryum tedavisinde genel yaklaşım, altta yatan nedenleri araştırmak ve düzeltmek, farmakolojik olmayan müdahale ve farmakolojik stratejilerden oluşmaktadır. Altta yatan nedenler araştırılarak tedavi edilebilir presipitan faktörler belirlenmeli ve bunlara yönelik tedaviler başlanmalıdır.

2.1.1.Önleyici Müdahaleler

2.1.1.1.Non-Farmakolojik Müdahaleler

Bu müdahaleler potansiyel olarak değiştirilebilir ve sadece önleme için değil, aynı zamanda deliryumun farmakolojik olmayan tedavisi için potansiyel hedefler olarak kabul edilebilir. Non-farmakolojik önleme tedavileri ile deliryum insidansında, düşme riskinde ve hastane yatış sürelerinde anlamlı derecede azalma bildirilmiştir (28, 33) Bu müdahaleler hastaların ihtiyaçlarına uygun şekilde değiştirilebilir, hasta yakınları tarafından uygulanabilirler. Bu yaklaşımlar deliryum gelişse de tedavide kullanılabilir. Bu yaklaşımlar; (31)

1. Bilişsel bozulmaya yönelik yapılabilecek müdahaleler oldukça önemlidir. Hastanın yer, zaman ve çevreye uyum sağlamasını sağlamak için reoryantasyon iletişimi sağlanması (hastaya sıklıkla zaman yer ve kişiler ile ilgili hastayı rahatsız etmeyecek ölçüde bilgi verilmesi), odada saat bulundurulması, hastanın günlük gazete okuması veya hasta yakınları tarafından okunması, tedavi ekibinin isimleri ile ilgili egzersizler yapılması gibi yöntemler kişinin oryantasyon kaybının önlenmesinde ve yönetiminde faydalıdır. Bunun yanında kelime oyunlarının oynanması, güncel konulara yönelik yapılan tartışmalar bilişsel bozulmanın yönetiminde faydalıdır.
2. Uyku bozuklukları gevşeme ve nefes alma teknikleri gibi farmakolojik olmayan müdahalelerin bir kombinasyonu ile iyileştirilebilir. Gece hastayı uyandırabilecek çevresel ışık, gürültü gibi faktörleri aza indirmek önerilir. Bu stratejiler aynı zamanda önemli bir deliryum için risk faktörü olan hipnotik ve sedatif ilaçlara olan ihtiyacı da en aza indirmektedir.
3. Hareketsizlik deliryum açısından risk oluşturmaktadır. Hastanın erken mobilizasyonunu sağlamak önerilmektedir. Kısa yürüyüşler, egzersizler önerilmektedir. Ayrıca erken mobilizasyonun başka tıbbi yararları da mevcuttur.
4. Duyusal uyaranlara hassasiyet nedeni ile duyusal uyaranları dengede tutmak önemlidir. Hasta odasının aydınlık olması, oda ve yatağın değişmemesi, refakatçisinin ve bakım veren sağlık personelinin değişmemesi, gürültünün azaltılması, gözlük veya işitme cihazı kullanıyorsa bunları kullanmasının sağlanması önemlidir.

5. Dehidratasyon deliryuma yatkınlık yarattığından hastanın hidrasyonu sağlanmalıdır.

6. Psikoaktif ilaçlar hem metabolik bozukluklara neden olabilmeleri hem de bağımsız bir değişen olarak deliryuma yatkınlık yaratmaktadır. Psikoaktif maddelerden kaçınılması gereklidir.

2.1.1.2. Önleyici Farmakolojik Yaklaşımlar

Deliryum önlemede farmakolojik yaklaşımların deliryum insidansında bir azalmaya sağladığına dair net bir kanıtlar bulunmamaktadır. Önleyici farmakolojik tedaviler arasında *antipsikotikler, kolinesteraz inhibitörleri, melatonin, melatonin reseptör agonistleri, alfa-2 agonistler, statinler* bulunmaktadır (34). Deliryum ile uyku döngüsü bozukluklarının etiyolojik benzerliği nedeni ile önleyici tedavide *melatonin* kullanımı pek çok çalışmada araştırılmış ve önleyici *Melatonin* kullanımının deliryum insidansında anlamlı derecede azalma sağladığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (35-37). Bu çalışmalarda düşük doz *Melatonin (0,5mg/gün)* ve *Melatonin agonisti (ramelteon 8mg/gün)* kullanılmıştır. Deliryum önleyici tedavide *antipsikotiklerin* kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda ve meta-analiz çalışmalarında veriler tutarsızdır. Tipik ve atipik antipsikotiklerden herhangi biri için net bir öneri bulunmamaktadır. Ayrıca antipsikotiklerin kanser hastalarında ve ileri yaşta deliryuma yatkınlık da yaratabiliyor olacağı ile ilgili şüpheler vardır. *Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin* önleyici tedavilerde adı geçse de, ne tedavide ne önleyici tedavilerde yeterliliği kanıtlanamamıştır. Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon sağlaması amacı ile *Dexmedetotimidin* kullanımı ile ilgili ilgi çekici sonuçlar vardır. Bir alfa-2 reseptör agonisti olan *Dexmedetotimidin* ile ilgili deliryum insidansını azalttığı, yatış sürelerinde kısalma sağladığı bildirilmiştir. Ancak kardiyak riskler nedeniyle hastaların yoğun bakım koşullarında, monitörize şekilde takip edilmeleri gerekmektedir. Yoğun bakım koşullarında sedasyon sağlanması amacı ile öncelikli düşünülebilir. *Statinin* deliryum önlemede kullanılması ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.1.2. Deliryumda Tedavi Yaklaşımları (35)

Deliryum tedavisinde ilaç kullanımı konusu klinisyenlere ikilem yaşatmaktdır. Klinisyenler fazla kaderci bir yaklaşım ile deliryumun geri döndürülemez olduğunu varsayabilir ancak bu klinik olarak araştırma yapılmaması ve potansiyel olarak geri döndürülebilir deliryum hızlandırıcılarının gözden kaçırılmasına neden olur. Erken dönemde tedavi başlanması ise sedasyonun

farkında olmadan erken bir seçenek olarak kullanılması ve ilaç yan etkilerinin sıklığında artışa neden olabilmektedir. Deliryum tedavisinde öncelikle non-farmakolojik tedaviler (daha önce önleyici müdahaleler kısmında bahsedilen yöntemler deliryum geliştikten sonra da uygulanmalıdır) ve potansiyel olarak geri döndürülebilir risk faktörlerine müdahaleler uygulanmalıdır. İlk iki basamak yetersiz geldiğinde farmakolojik müdahaleler düşünülebilir.

2.1.2.1. Deliryum Tedavisinde Geri Döndürülebilir Risk Faktörlerinin Yönetimi

İlaç tedavileri deliryum için önemli bir risk faktörüdür. Antidepresanlar, antipsikotikler, antikonvülsanlar, kortikosteroidler ve kinolonlar, antikolinerjik ajanlar bu anlamda risklidir. Bu nedenle deliryum gelişen hastada ilaç tedavileri baştan gözden geçirilmeli, gereksiz ilaç reçetelerinden kaçınılmalıdır. Ağrı tedavisinde kullanılan opioidlerin dozunda hızlı artış ve dehidratasyon ile ilişkili şekilde opioide bağlı nörotoksisite ortaya çıkabilir. Bu tabloda şiddetli sedasyon, bilişsel bozukluk, deliryum, halüsinasyonlar, miyoklonus, nöbetler, hiperaljezi ve allodini görülmektedir. Bunun yönetiminde kullanılan opioid dozunun azaltılması veya opioid değişimi (opioid switch/rotation: bir opioid ile yeterli ağrı kontrolü sağlanamıyor veya opioid toksisitesi gelişti ise kullanılan opioidin eşdeğer analjezik dozu hesaplanarak bu dozun en az üçte birine denk gelecek şekilde yeni opioide geçilmesi) önerilir. Ek olarak, intravenöz veya subkutan hidrasyon kullanılabilir. Bunların yanında elektrolit imbalansına yönelik spesifik müdahaleler, enfeksiyonlar için uygun antibiyotik kullanımı, beyin tümörlerinde veya metastazlarda beyin ödemine yönelik spesifik müdahaleler gelişmiş olan deliryumun yönetiminde faydalı olacaktır.

2.1.2.2. Deliryum Tedavisinde Farmakolojik yaklaşımlar

Deliryum önlenmesinde ve tedavisinde antipsikotiklerin etkinliği oldukça tartışmalı bir konudur. 2016 yılında yapılan bir metaanalizde antipsikotik kullanımının etkinliğini destekleyecek yeterli veri olmadığı bildirilmiştir (38). Antipsikotiklerin yaşlı ve komorbid hastalığı olan bireylerde neden olabileceği olası komplikasyonlar düşünüldüğünde, antipsikotik kullanımı ile ilgili çekinceler anlaşılırdır. Deliryum üzerine NICE (National Clinical Guideline Centre) tarafından yayınlanan kılavuzda, antipsikotikler kullanımı için yalnızca bu ifade mevcuttur: “Deliryumlu bir kişi sıkıntılıysa veya kendisi veya başkaları için bir risk olarak görülüyorsa kısa süreli *Haloperidol veya Olanzapin* vermeyi düşünün” (recommendation 1.6.4). Antipsikotik başlanması kararında ön planda

hastadaki davranışsal problemlerin kendisine ve başkasına zarar verme riski değerlendirilmelidir.

Klinik pratiğimizde hem oral damla hem IM formları bulunduğundan *haloperidol* sıklıkla tercih edilmektedir. Karaciğerden metabolize olan bu antipsikotik düşük dozlarda oral olarak tercih edilmektedir. Günlük doz 3*10 damla (3mg) şeklinde kullanılabilmektedir. Ajıtasyonun şiddetine göre IV ya da IM olarak uygulanabilmektedir. *Haloperidol* genellikle güvenli ve etkili olmasına rağmen, yan etkiler arasında distoni ve başta ajitasyon olmak üzere deliryum semptomlarının başlangıçta kötüleşmesi yer alır. *IV Haloperidol (yavaş infuzyon)* uygulamasının ani kardiyak ölümle ilişkili olduğu çeşitli yayınlarda belirtilmiştir. IV kullanımında monitorizasyon önerilmektedir. Kanser hastaları ile yapılan bir çalışmada *Haloperidol ve Ketiapin* arasında iyileşme açısından belirgin fark gözlenmez iken, *Haloperidol* ilişkili yan etkiler daha fazla bildirilmiştir. Komorbid demansı olan hastalarda *Haloperidol* ile ilgili yan etkiler nedeni ile, *Ketiapin* önerilmektedir. Benzer şekilde Parkinson hastalarında, Lewy cisimcikli demans hastalarında, hasta oral alabiliyor ise, tipik grupla ekstrapramidal sistem yan etkilerinin sık olması nedeniyle, atipik antipsikotiklerin (genellikle ketiapin) kullanımı önerilmektedir. Deliryum tedavisinde kullanımı ile ilgili en çok çalışma yapılan antipsikotikler *Haloperidol, Ketiapin, Olanzapin, Risperidon ve Klorpromazindir*. Yaşlı hastalarda genel olarak antipsikotik kullanımı ile ilgili olarak ani ölüm, inme ve geçici iskemik atak riskleri bildirilmiştir. Yan etkiler nedeniyle antipsikotiklerin tercih edilmediği veya yeterli olmadığı durumlarda özellikle yaşlı hastalar için *benzodiazepin kullanımı* önerilmektedir. *Alprazolam, Lorazepam, Midazolam* kullanılabilir. *Midazolam* sedasyon sağlaması açısından faydalıdır ancak bilişsel iyileşme bakımından antipsikotikler kadar faydalı değildirler. Yoğun ajıtasyon durumlarında *Propofol* kullanımı ile ilgili çalışmalar ve öneriler mevcuttur, ancak, *Propofol* kullanımı yoğun bakım takibi gerektirmektedir. Ayrıca alkol yoksunluğuna bağlı deliryum tremens tablosunda ve hepatik ensefalopatide ön planda *Benzodiazepinler* kullanılmalıdır.

Ayrıca antipsikotik kullanımlarında kardiak riskler de söz konusudur. Bu yan etki bütün antipsikotikler için mevcuttur. Tipik antipsikotiklerden *Tioridazin*, atipik antipsikotiklerden *Ziprasidon* için bu anlamda risk daha yüksektir. Antipsikotikler QTc (düzeltilmiş QT mesafesi) aralığında uzamaya neden olabilmekte, bu da ventriküler aritmilere yatkınlık yaratmaktadır. Özellikle >500 ms olmak üzere QTc uzaması ile hastalar “torsades de pointes” (polimorfik ventriküler taşikardi) geliştirme riski altındadır. Antipsikotik

kullanımına ek olarak, elektrolit anormalliği (örn., hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi), başka bir QT uzatıcı ilacın eşzamanlı kullanımı, konjenital uzun QT sendromu, bradikardi, kadın cinsiyet, 65 yaş üstü olma gibi QTc uzaması açısından risk oluşturan faktörlerinin birlikte olması durumunda ilaca bağlı QTc uzaması riski artabilir. Antipsikotik kullanımında ek risk faktörlerine yönelik spesifik tedaviler, QTc uzatma riski olan diğer ilaçların tedaviden çıkarılması önerilmektedir. Kardiyak öyküsü ve uzun süreli antipsikotik kullanımı olan hastalarda EKG takibi gereklidir. QTc mesafesinde uzama eğilimi görülüyor ise antipsikotik tedavi sonlandırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Roth AJ, Breitbart W. Psychiatric emergencies in terminally ill cancer patients. Hematology/Oncology Clinics of North America. 1996;10(1):235-59.

2. Caruso R, Nanni MG, Riba M, Sabato S, Mitchell AJ, Croce E, et al. Depressive spectrum disorders in cancer: prevalence, risk factors and screening for depression: a critical review. Acta Oncol. 2017;56(2):146-55.

3. Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications, and treatment (Review). Oncol Lett. 2015;9(4):1509-14.

4. Grassi L, Caruso R, Riba MB, Lloyd-Williams M, Kissane D, Rodin G, et al. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. ESMO Open. 2023;8(2):101155.

5. Huang RW, Chang KP, Marchi F, Loh CYY, Lin YJ, Chang CJ, et al. The impact of depression on survival of head and neck cancer patients: A population-based cohort study. Front Oncol. 2022;12:871915.

6. Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Löwe B, et al. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. Ann Oncol. 2004;15(8):1243-9.

7. Walker J, Hansen CH, Martin P, Symeonides S, Ramessur R, Murray G, et al. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. Lancet Psychiatry. 2014;1(5):343-50.

8. Imboden C, Hatzinger M. [Suicidality at the general hospital – perspective of consultation and liaison psychiatry]. Ther Umsch. 2015;72(10):637-42.

9. Soper C, Malo Ocejo P, Large MM. On the randomness of suicide: An evolutionary, clinical call to transcend suicide risk assessment. Evolutionary psychiatry: evolutionary perspectives on mental health. 2022:134-52.

10. Aubin H-J, Berlin I, Kornreich C. The Evolutionary Puzzle of Suicide. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2013;10(12):6873-86.

11. Heinrich M, Hofmann L, Baurecht H, Kreuzer PM, Knüttel H, Leitzmann MF, et al. Suicide risk and mortality among patients with cancer. Nat Med. 2022;28(4):852-9.

12. Breitbart W. Identifying patients at risk for, and treatment of major psychiatric complications of cancer. Support Care Cancer. 1995;3(1):45-60.

13. Pranckeviciene A, Tamasauskas S, Deltuva VP, Bunevicius R, Tamasauskas A, Bunevicius A. Suicidal ideation in patients undergoing brain tumor surgery: prevalence and risk factors. Support Care Cancer. 2016;24(7):2963-70.

14. Hickmann AK, Nadji-Ohl M, Haug M, Hopf NJ, Ganslandt O, Giese A, et al. Suicidal ideation, depression, and health-related quality of life in patients with benign and malignant brain tumors: a prospective observational study in 83 patients. Acta Neurochir (Wien). 2016;158(9):1669-82.

15. Molla A, Aderaw M, Mulat H, Fanta B, Nenko G, Adane A. Suicidal ideation, attempt and associated factors among people living with cancer in Ethiopia: a cross-sectional study. Ann Gen Psychiatry. 2022;21(1):28.

16. Yousaf U, Christensen ML, Engholm G, Storm HH. Suicides among Danish cancer patients 1971-1999. Br J Cancer. 2005;92(6):995-1000.

17. Michalek IM, Caetano Dos Santos FL, Wojciechowska U, Didkowska J. Suicide risk among adolescents and young adults after cancer diagnosis: analysis of 34 cancer groups from 2009 to 2019. J Cancer Surviv. 2023;17(3):657-62.

18. Heynemann S, Thompson K, Moncur D, Silva S, Jayawardana M, Lewin J. Risk factors associated with suicide in adolescents and young adults (AYA) with cancer. Cancer Med. 2021;10(20):7339-46.

19. Ma Y, Lyu J, Yang B, Yan T, Ma Q, Wu Z, et al. Incidence and risk factors of suicide among patients with pancreatic cancer: A population-based analysis from 2000 to 2018. Front Oncol. 2022;12:972908.

20. Hu X, Ma J, Jemal A, Zhao J, Nogueira L, Ji X, et al. Suicide Risk Among Individuals Diagnosed With Cancer in the US, 2000-2016. JAMA Netw Open. 2023;6(1):e2251863.

21. Suk R, Hong YR, Wasserman RM, Swint JM, Azenui NB, Sonawane KB, et al. Analysis of Suicide After Cancer Diagnosis by US County-Level Income and Rural vs Urban Designation, 2000-2016. JAMA Netw Open. 2021;4(10):e2129913.

22. Kübler-Ross E, Wessler S, Avioli LV. On death and dying. Jama. 1972;221(2):174-9.

23. Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. Palliat Med. 2013;27(6):486-98.

24. Chishi KV, Patel BC, Umrania RA, Sanghavi PR, Yadav VS, Raval LV. Prevalence of Delirium in Advance Cancer Patients Admitted in Hospice Centre and Outcome after Palliative Intervention. Indian J Palliat Care. 2023;29(1):82-8.

25. Lawlor PG, Bush SH. Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12(2):77-92.

26. Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S, Yokomichi N, Sakashita A, et al. Current Pharmacotherapy Does Not Improve Severity of Hypoactive Delirium in Patients with Advanced Cancer: Pharmacological Audit Study of Safety and Efficacy in Real World (Phase-R). Oncologist. 2019;24(7):e574-e82.

27. O'Regan NA, Fitzgerald J, Adamis D, Molloy DW, Meagher D, Timmons S. Predictors of Delirium Development in Older Medical Inpatients: Readily Identifiable Factors at Admission. J Alzheimers Dis. 2018;64(3):775-85.

28. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. Psychiatr Clin North Am. 2018;41(1):1-17.

29. Lawlor PG, Nekolaichuk C, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Bruera ED. Clinical utility, factor analysis, and further validation of the memorial delirium assessment scale in patients with advanced cancer: Assessing delirium in advanced cancer. Cancer. 2000;88(12):2859-67.

30. Onen-Sertoz O. Psiko-Onkoloji. Konsultasyon Liyezon Psikiyatrisi: Türkiye Psikiyatri Derneği Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi Çalışma Birimi, Ankara, Turkey; 2019:300-303.

31. Casarett DJ, Inouye SK. Diagnosis and management of delirium near the end of life. Ann Intern Med. 2001;135(1):32-40.

32. Guo Y, Mu Y, Wu T, Xu Q, Lin X. Risk factors for delirium in advanced cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Eur J Oncol Nurs. 2023;62:102267.

33. Martinez F, Tobar C, Hill N. Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature. Age Ageing. 2015;44(2):196-204.

34. Aysevener EO. Deliryum. Konsultasyon Liyezon Psikiyatrisi. 1: Türkiye Psikiyatri Derneği Konsultasyon Liyezon Psikiyatrisi Çalışma Birimi, Ankara, Turkey; 2019:139-77.

35. Bush SH, Tierney S, Lawlor PG. Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting. Drugs. 2017;77(15):1623-43.

36. Yang C-P, Tseng P-T, Pei-Chen Chang J, Su H, Satyanarayanan SK, Su K-P. Melatonergic agents in the prevention of delirium: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Medicine Reviews. 2020;50:101235.

37. Beaucage-Charron J, Rinfret J, Coveney R, Williamson D. Melatonin and Ramelteon for the treatment of delirium: A systematic review and meta-analysis. Journal of Psychosomatic Research. 2023;170:111345.

38. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Geriatr Soc. 2016;64(4):705-14.

BÖLÜM XIX

HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Bülent KAYA

(Uz. Dr.), Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
badeatakaya@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-3027-5868

Artan ve özellikle yaşlanan nüfus, göçler ve doğal afetler insanların bir tedaviye gereksinimini artırmaktadır. Kan transfüzyonu bu sürecin doğal bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kan, dokulara oksijen, besin maddeleri ve hormonlar gibi maddeleri taşıyan, bunlar işlendikten sonra oluşan karbondioksit ve atık ürünleri vücuttan uzaklaştırmak için hedef organlara taşıyan, hayati ve canlı sıvıdır. Medikal ve cerrahi tedavi protokolleri yanında en önemli destekleyici ve hayat kurtarıcı tedavidir.

Transfüzyon reaksiyonlarında mortalite prevelansı yaklaşık 1/200000'dir (1). Kan transfüzyonun bir doku ya da organ transplantasyonudur. Tüm organ transplantasyonlarında görüldüğü gibi kan transfüzyonunda da çeşitli reaksiyonların meydana gelmesi beklenen bir durumdur. İlk yirmidört saatte oluşan reaksiyonlar erken transfüzyon reaksiyonları olarak adlandırılırken, yirmidört saatten sonra gelişen ve altı haftaya kadar uzayabilen sürede oluşan reaksiyonlar da geç transfüzyon reaksiyonları olarak bilinir (Tablo-1). Hem erken hem de geç reaksiyonlar immünolojik ya da non-immünolojik mekanizmalarla gelişebilir. Çeşitli Avrupa ülkelerinden 2020 yılında en sık bildirilen transfüzyon reaksiyonları alloimmünizasyonlar, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve alerjik transfüzyon reaksiyonlarıdır (2).

Tablo 1: Transfüzyon Reaksiyonları

Erken	**Geç**
Hemoliz	Hemoliz
Hemolitik olmayan ateş	Purpura
Metabolik bozukluklar (sitrat toksisitesi, hiperkalemi, hipokalsemi..)	Transfüzyon ile ilişkili Graft-Versus Host hastalığı
Döküntü	Virüs, parazit, prionbulaşı
Ürtiker	Hemosiderozis
Anaflaktik şok	Alloimmünizasyon
Bakteriyel kontaminasyon	
Akut akciğer hasarı	
Hava embolisi	
Dolaşım yüklenmesi	
Hipotermi	
Eritem	

Hemoliz, immunolojik mekanizmalarla oluşabileceği gibi, non-immun olarak da meydana gelebilir. İmmünolojik mekanizmalarla oluşan akut hemoliz, transfüzyonun başlangıcından itibaren genellikle ilk altı saatte gelişir, bazen yirmi dört saate kadar uzayabilir. Geç hemoliz ise genellikle transfüzyon sonrası ikinci günden itibaren başlar ve bir aya kadar uzayabilir (3). Non-immün hemoliz de erken bir reaksiyondur ve transfüzyon esnasında belirti verebilir.

Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (AHTR)

Bu reaksiyon 1/30000-76000 olasılıkla görülür (4,5). Hastaların kan grubu çalışılırken hem ABO kan grubu sistemi hem de RhD kan grubu sistemi birlikte değerlendirilir. Bunların dışında klinik önemi olan en az yirmi kan grubu sistemi daha vardır. Kell, MNS, P1PK, Lutheran, Lewis, Duffy, Kidd, Diego bunlardan bazılarıdır.

ABO kan grubu sisteminde forward ve reverse kan grubu birlikte çalışılmaktadır. Bu ikisi arasında uyum olduğu takdirde ABO kan grubu tayini yapılır. ABO kan grubu antijenleri glikolipid yapıdadırlar. Hatalı ABO kan grubu transfüzyonunda, transfüze edilen antijenlere karşı IgM tipi antikor cevabı olur. Özellikle O kan grubu olan hastaya A kan grubu eritrosit antijenleri verildiğinde meydana gelir. B lenfositlerinden kaynaklanan IgM tipi antikorlar pentamer yapıda olup kompleman kaskadını klasik yoldan stimüle ederler. Klasik yoldan kompleman kaskadını IgG de uyarır fakat bu uyarı IgM antikorlarında olduğu

kadar gürültülü değildir. Kopleman kaskadı alternatif yoldan da uyarılır ve salgılanan C3a ve C5a gibi kemotaktik ve anaflatoksik proteinler damar geçirgenliğini arttırarak vazodilatasyona neden olur (1,3). Mast hücrelerinin dahil olması ile salınan histamin ve seratonin gibi vazoaktif aminler ortaya çıkan intravasküler ve ekstravasküler hemolizden sorumludur (6,7).

Ateş, titreme, göğüs ağrısı, sırt-bel ve karın ağrısı, infüzyon bölgesinde ağrı, hipotansiyon, bulantı, kızarıklık, dispne, hemoglobinüri, generalize kanamalar, oligüri, anüri ve şok ile kendini gösterir (3,5). Hastanın immün durumuna göre bazen birkaç damla kan ile transfüzyon esnasında bazen de 2 ünite eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon sonrasında ilk yirmi dört saatte gelişir.

Herhangi bir transfüzyon reaksiyonu geliştiğinde transfüzyona hemen son verilir. Diğer koldan yeni bir damar yolu açılarak serum fizyolojik verilmeye başlanır. Transfüzyon merkezi sorumlusu aranarak ayrıntılı bilgi verilir. Yeniden kan grubu istenir ve reaksiyona sebep olan kan komponenti transfüzyon merkezine geri gönderilir (1). Transfüzyon merkezinde hastaya ait yeni kandan ve geri dönen torba kanından tekrar kan grubu çalışılır ve çapraz karşılaştırma testi yapılır.

Ayırıcı tanıda kan komponentinin bakteriyel kontaminasyonu ve febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu düşünülmelidir. Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu en sık görülen transfüzyon reaksiyonudur. Trombosit süspansiyonu ile transfüzyonlarda daha sık görülmekle birlikte, tüm transfüzyonların içinde sıklığı %1'dir. Hastanın genel durumunda ciddi bir bozulma olmaz. Bağışçı kan komponentinde bulunan lökositlerden salınan TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerden kaynaklanır. Ateş ve titreme ön plandadır (8). Kan bağışı sırasında lökositleri tutan filtreli kan torbalarının kullanılması bu reaksiyonun sıklığını azaltır. Tedavisinde antipiretik ajanlar kullanılır, ateş düştükten sonra aynı ürünle transfüzyona devam edilebilir. Kan ürünlerini tedarik etmek kolay ise tercihen aynı ürünü kullanmayıp farklı bir ürün ile transfüzyona devam etmek gerekir.

Transfüze edilen kan komponentinin bakteriyel kontaminasyonu sonucu oluşan sepsis daha dramatik seyreder, hastanın genel durumunda ani bozulma olur. Kanın kontaminasyonu bağışçıdan alındığı sırasında olabileceği gibi saklama koşulları ve bağışçının kan bağışı sırasında bakteriyemik olmasından da kaynaklanabilir. Ateş, hipotansiyon ve şok ile karakterizedir. Direkt Coombs negatif kalır. Transfüzyon yapılmayan koldan ve enfekte olduğu düşünülen kan komponentinden birer set (aerop-anaerop) kan kültürü alınır. Her iki kan kültüründe aynı bakteriyel ajanın üremesi ile tanı konulur. Tedavide hem Gram

negatif hem de Gram pozitif mikroorganizmaları kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanır (9).

AHTR'nda da ani başlayan bir genel durum bozukluğu olur. Ateş, titreme, hipotansiyon, dispne, akut böbrek yetersizliği, yaygın damar içi pıhtılaşmalar sonucunda şok gelişir. Böbrek kapsülündeki gerilmeye bağlı olarak hasta yan ağrısından yakınır. Transfüzyon öncesinde bakılan direkt Coombs testi negatif iken reaksiyon geliştikten sonra pozitifleşir. Hemolize bağlı olarak hematokrit düşer, hemoglobinemi, hemoglobinüri ve laktat dehidrojenazda artış olur. Periferik yaymada sferositler ve şiştositler görülür. PT ve aPTT değerleri uzarken, fibrinojenin azalması ve D-dimerin artması DIK bulguları olup, durumun ciddiyetini, morbidite ve mortalite riskinin arttığını gösteren en değerli parametrelerdir (Tablo 2).

Tablo 2: AHTR'nda Semptomlar ve Laboratuvar

Semptomlar	Laboratuvar
* Ateş ve titreme * Yan ağrısı * Hipotansiyon * Dispne * Dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) * Akut böbrek yetersizliği * Şok	* Hemoglobin ve hematokrit düşer * Hemoglobinemi, hemoglobinüri * Laktat dehidrogenaz artar * İndirekt bilirubin artar * DIK: PT ve aPTT uzar, fibrinojen azalır, D-dimer artar * Periferik yaymada şiştositler ve sferositler

Tedavide esas amaç hipotansiyon, şok, DIK ve akut böbrek yetersizliğinin gelişimini engellemektir. Serum fizyolojik bu amaç için öncelikli olarak tercih edilmelidir. Yeterli böbrek kan akımı sağlanmalı, oligüri ve anüri ile mücadele edilmelidir. Bu amaçla diüretik ajanlar ve mannitol kullanılır. Mannitol idrar çıkışını artırarak post-transfüzyon hiperkalemi tedavisine yardımcı olur. Aynı zamanda hipovolemi, pulmoner ödem ve konjestif kalp yetersizliğine sebep olabilir. Böbrek yetersizliği üzerine tedavi edici etkisi çok azdır. Dopamin ve adrenalin gibi vasopressör ajanlar kullanılabilir, diyaliz endikasyonu doğabilir (1). Nadiren hasta yoğun bakımda takip edilebilir.

Geç Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (GHTR)

Çoğu asemptomatik olduğu için GHTR'unun gerçek insidansı bilinmemekle birlikte 1/800-11000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (5). RhD sistemi antijenleri ve klinik önemi olan diğer birçok kan grubu antijenleri protein

yapıdadır. Protein yapıdaki antijenler IgG antikorlarının üretilmesine neden olur. Kan gruplamada klinik önem arz eden antijenlerin tayini yapılmamaktadır. Bu antijenlerin bulunduğu bağışçılardan antijenlerin bulunmadığı hastalara ya da özellikle RhD negatif hastaya RhD pozitif eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon yapıldığında IgG yapıda anti-D antikorları gelişir. IgG antikorları da tıpkı IgM antıkorları gibi kompleman sistemini klasik yoldan aktive ederler. Bu uyarı IgM antikorlarında olduğu gibi dramatik değildir. Dolayısı ile belirtiler akut hemolitik transfüzyon reaksiyonundan daha hafif olup, çoğunlukla da asemptomatik seyreder (5) (Tablo 2). Transfüzyon sonrası iki ile otuzuncu günler arasında görülür, hastada hematokrit ve hemoglobin düzeyinde beklenen yükselme saptanmadığında GHTR düşünülmelidir. Çoğu zaman tedavi etmek gerekmez. Bazen hipotansiyonu düzeltmek için serum fizyolojik verilebilir. Tedavi AHTR ile aynıdır (10).

Non-immun Hemoliz

Kan komponentinin bağışçıdan alınması, işlenmesi, depolanması ve taşınması sırasında travmatize edilmesi, bakteriyel kontaminasyon, hipotonik çözeltilerle aynı setten verilmesi, miyadına yakın eritrosit süspansiyonları ile masif kanama tedavisinin yapılması intravasküler hemolize sebep olabilir. Hastada hemoglobinüri vardır fakat direkt Coombs testi negatif kalır (11).

Transfüzyon reakiyonları genellikle standart işletim prosedürlerinden ya da hastane politikalarından sapmalar sonucu meydana gelir (12). Hastanenin bir kan transfüzyon politikası olmalıdır. Hasta bir sebeple hastaneye yattığında kan grubuna bakılmalıdır. Transfüzyon endikasyonu doğduğunda hastadan yeniden kan grubu istenmelidir. Bu iki kan grubu sonucu aynı ise çapraz karşılaştırma için hastadan ayrıca kan alınmalıdır. Hastanın yatak başına etiketlenmiş kan alma tüpleri ile gidilmeli, kimlik bilgileri teyit edildikten sonra kan alınmalıdır. Transfüzyon merkezinde çapraz karşılaştırma ile hasta serumunda bağışçı eritrositlerine karşı önceden gelişmiş antikorların varlığı araştırılır. Aynı zamanda hem bağışçı kan grubu hem de üçüncü defa olmak üzere alıcı hastanın kan grubu teyidi yapılır. Bu uygulama hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının görülme sıklığını en aza indirir. Talasemi majör gibi multi-transfüzyon almak zorunda olan hastalarda bu tür reaksiyonların sıklığını azaltmak için ek olarak Rh D subgrup (C,c,E,e) antijenleri ve Kell uyumlu kan komponenti kullanılmalıdır (3,13).

Klinik önemi olan diğer kan grubu sistemlerine rutin olarak bakmak maliyet etkin olmadığından ve antikor bakılan testlerdeki yetersizlik nedeni ile transfüzyon reaksiyonlarını tamamen önlemek günümüzde mümkün değildir.

Tamamen önlemenin tek yolu ise transfüzyon yapmamaktır. Bu gerçekten yola çıkarak gereksiz transfüzyonlardan kaçınılmalıdır.

Kaynaklar:

1- Azık FM, Ok Bozkaya İ, Özkasap S. Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları, Güncel Pediatri, Cilt 10, Sayı 1, 127 - 132, 01.06.2012

2- Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Terrier LC. Blood Transfusion Reactions-A Comprehensive Review of the Literature including a Swiss Perspective. J. Clin. Med. 2022, 11, 2859.

3- Hendrickson JE, Fasano RM. Management of hemolytic transfusion reactions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2021) 2021 (1): 704–709.

4- Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. Indian J Anaesth. 2014 Sep;58(5):543-51.

5- Harewood J, Ramsey A, Master SR. Hemolytic Transfusion Reaction. National Library of Medicine. 2022 Jul 18.

6- Mayer G: Microbiology and Immunoloji On-line University of South Carolina School of Medicine. Cytocins and Immunoregulation, last changed March 31, 2016.

7- Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):150-162.

8- Wang H, Ren D, Sun2 H, Liu J. Research progress on febrile non-hemolytic transfusion reaction: a narrative review, Annals of Translational Medicine, Vol 10, No 24, (December 31, 2022)

9- García-Otálora MA, Núñez-Ahumada MA, Kuperman S, Oliveira-Leitão L, Silveira F, Martins R et al. Bacterial contamination and sepsis associated with transfusion: current status in Latin America. Ann Blood 2021;6:26

10- Haira PS, Hecka TP, Carra DT, Watsona KD, Pricea J, Krishnaa NK et al. Delayed Hemolytic Transfusion Reaction in a Patient With Sickle Cell Disease and the Role of the Classical Complement Pathway: A Case Report. Journal of Hematology. Volume 10, Number 1, February 2021, pages 18-21

11- Harewood J, Ramsey A, Master SR. Hemolytic Transfusion Reaction. 2022 Jul 18. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 28846280.

12- Ulusal Hemovijilans Rehberi. Sürüm-2, Mart 2020.

13- Pektaş G, Çetin D. Transfüzyon İlişkili İstenmeyen Reaksiyonların 7 Yıllık Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi. Abant Tıp Dergisi (2021).10 (1), 47-54 .