

Kanser Hastalığının Tarihçesi, Gelecek Perspektif

Dr. Deniz Tural

Tarihçe

Management of Breast Cancer has been described by ancient Egyptians in the “Edwin Smith Papyrus” 2500-3000BCE



Tarihçe

- İnsanlığın kanserle deneyimi ve mücadelesi milattan önceki dönemlere kadar uzar. Mısır papirüslerinde elde edilen bilgiler MÖ 2500 yılında, Mısırdaki kanser hakkında zamanın doktorlarının bilgisi olduğu ve zaman koşullarına göre mücadele ettiği bilinmektedir.
- Bu dönem hakkındaki bilgilere papirüsler ile ulaşıyoruz. 1862 yılında Edwin Smith adlı bir antikacının ve Mısır dil bilimcisinin Mısır Luksor kentinde aldığı bir papirüste, meşhur hekimi olan İmhotep ve onun öğretilerinden bahsedilmektedir. Bu öğretilerde kanserden bahsedilmektedir

Tarihçe



Louis Goodman and Alfred Gilman in San Francisco, 1955

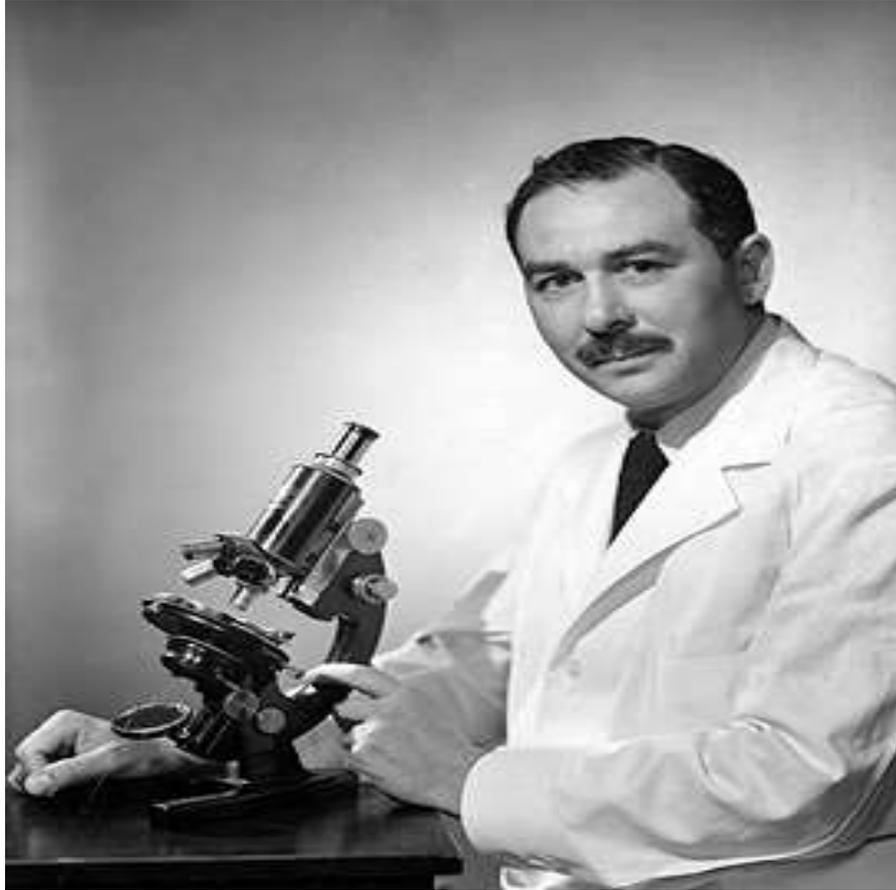
Tarihçe

- ❑ Kemoterapinin ilk kullanımı ikinci dünya savaşı sonrasıdır.
- ❑ Hardal gazı (mustard gas) ilk kez birinci dünya savaşında kullanılan biyolojik bir silahtır.
- ❑ Gaza maruz kalma sonucu ciltte sulu yaralar, körlük, akciğerde sıvı birikimi, akciğer yetmezliği ve kemik iliğinin baskılanması gibi ölümcül etkiler ortaya çıkar.
- ❑ Yale Üniversitesinde çalışan iki ilâç bilimci, Louis Goodman ve Alfred Gilman, mustard gazının kemik iliği baskılama özeliği nedeniyle kanser tedavisinde kullanılabileceğini ilk düşünenlerdir.
- Farelerde yaptıkları çalışmalar tümörün belirgin olarak gerilediğini gösteriyordu. Nitrogen Mustardın artık insanda denenebileceğine inanmaya başlamışlardı. Nitrogen mustardın bir örneği olan “mustine” isimli bileşiği, 48 yaşında radyasyon tedavisine yanıtız bir lenfoma olgusuna uyguladılar

Tarihçe

- ❑ İlacı ne dozda ve ne kadar süre verecekleri hakkında bir fikirleri olmayan bilim adamları, birbirini izleyen 10 gün boyunca ilacı farklı dozlarda denediler. Sonuç, hastanın tümör kitlesinde ikinci gün yumuşama olmuş ve tedavi sonunda belirgin bir küçülme ortaya çıkmıştı. Fakat elde edilen bu yanıt geçiciydi ve hastalık kısa sürede tekrar etti.
- ❑ Gilman ve arkadaşları Yale Üniversitesinde 67 hastaya ilacı uyguladılar. İkinci Dünya savaşı sürüyordu, bilgileri askeri sır olarak sayılıyordu, makalelerini ancak savaştan sonra 1946 yılında yayımlandı.
- ❑ Bu makalenin onkoloji tarihinde ki yeri, kanseri ilaç ile tedavi etmek. Mısırlıların ilk kez şifalı otları hastalıkların tedavisinde kullanmaya başlamaları kadar önemli tarihsel bir olaydır. Modern onkoloji tedavisi bu makale başlangıç olarak alınabilir

Tarihçe



The young Dr. Sidney Farber (1947)



Gianni Bonadonna 1970

Tarihçe

- ❑ **1947 Sindy Farber, New York'da antifolatı lösemili çocuklarda kullanarak, kemoterapi kavramını kanserle olan mücadele gündeme sokuyor.**
- ❑ **Bonadonanın 1970 yılların sonlarında CMF rejminin meme kanserinde kullanılmaya başlanmasıyla uzun yıllar kemoterapi kanserle mücadelede önemli silah olarak görüldü.**

Tarihçe

- ❑ **Taksan olarak adlandırılan, meme, mide, over, akciğer, prostat, baş boyun, sarkom vb. tümörlerde kullanılan kemoterapik ilacının kanserde ki kullanımı**
- ❑ **Amerikanın Kanserojen Enstitüsü (National Cancer Institut=NCI) tarafından 1958 yılında kansere karşı etkili olabilecek bitkiler üzerinde araştırma yapılmaya başlanmış ve 1983 yılına kadar 30.000 bitki incelenmiştir. Bu incelemelerin sonunda Pasifik porsuk ağacının kabuğundaki Taksanın kansere karşı etkili olduğu belirlenmiştir(Bunun gibi çok sayıda molekül)**

Tarihçe



Tarihçe

- ❑ Pasifik Porsuk Ağacı, Taxaceae familyasından, *Taxus* cinsinden. Türkiyede; Kuzey Anadolu, Toroslar bölgesinde genelde yetişir. Uzun ömürlü, 2000-3000 yıllık olanlar vardır. Yaprakları oldukça zehirlidir. Kızıl deriler zehirli ok uçları bu ağaçtan elde etmişler. NCI ilk çalışmalarında; bir gram taksol elde etmek için, yüz kadar porsuk ağacı gerekmiştir.
- ❑ Bu nedenle 1994 yılında, Kanserojen Enstitüsü bir firma ile anlaşarak sen tetik ilaç üretilmesini kararlaştırmışlardır. Avrupa porsuk ağacının yapraklarında yüksek oranda Taxan ve türevleri içerdiği tespit edilmiş ve Doseksel elde edilmiştir. Doseksel kanserli hücrelerin bölünerek çoğalmasını önler ve kanserli hücreler zamanla öler ve yok olur.

Kanser Nedenleri

- İnsan vücudundaki milyarlarca hücreden birinin çok sıkı denetlenen bölünme kontrolünü kendi eline alıp, kontrolsüzce ve hızla bölünmesi sonucu gelişen kitlelere tümör denmektedir.
- Vücudun diğer bölgelerine sıçrayabilen tümörlere ise kötü huylu tümör yani kanser denmektedir. Bir hücrenin kontrolsüzce bölünebilmesi için bazı değişikliklere uğraması gerekir. Bu değişiklikler genelde hücrenin hafızası ve kontrol merkezi olan genetik kodlarında yani DNA'sında meydana gelen mutasyonlarla kendini göstermektedir.
- Hücrelerin çekirdeklerinin içinde yer alan DNA; hücrenin yaşaması ve insan vücudunda üstlendiği görevleri yerine getirebilmesi için binlerce proteinin üretilme şifrelerini taşır. DNA mutasyona uğradığında bu şifrelerde değişiklikler oluşur ve hiç görev yapamayan ya da görevini yanlış yapan proteinler ortaya çıkar.

Kanser Nedenleri

- Eđer DNA'daki mutasyon, hücrenin bölünme aşamalarını kontrol eden bir proteinin geninde meydana gelmişse; bu protein görevini yapamayacağı için hücrenin bölünme kontrolü zayıflayacak ve kontrolsüzce bölünme yani çoğalma potansiyeline sahip bir hücre ortaya çıkacaktır.
- Bu noktada merak edilen asıl soru ise; hücrelerin kontrolsüzce bölünüp çoğalmalarına, sonucunda da tümörlere ve kanserlere yol açan bu mutasyonlar neden olmaktadır sorusudur. İleride kansere dönüşecek olan hücrenin içindeki bu değişikliklere yol açan etmenler insan vücudunda kanser gelişimini artıran etmenler olarak biliniyor.
- Sigara akciğer kanserine yol açmaktadır, zararlı güneş ışınları deri kanserine yol açmaktadır şeklinde bildiğimiz bilgilerdeki etmenler hücrelerin kanserleşmesinin nedenidir. Bazı durumlarda ise insanın vücuduyla ilgili özellikleri ve yaşam tarzı kanser gelişimine katkıda bulunabilir veya başka nedenlerle ortaya çıkmış bir kanserin tedaviye yanıtını değiştirebilir.

Önlenebilir Kanser Riskleri

Cancer Types	Extrinsic risk	Examples of potential extrinsic risk factors*
Breast	substantial	Oral contraceptive, hormone replacement therapy, lifestyle (diet, smoking, alcohol, weight)
Prostate	substantial	Diet, obesity, smoking
Lung	>90%	Smoking; air pollutant
Colorectal	>75%	Diet, smoking, alcohol, obesity
Melanoma	65-86%	Sun exposure
Basal cell	~90%	UV
Hepatocellular	~80%	HBV, HCV
Gastric	65-80%	H. pylori
Cervical	~90%	HPV
Head & Neck	~75%	Tobacco, alcohol
Esophageal	>75%	Smoking, alcohol, obesity, diet
Oropharyngeal	~70%	HPV
Thyroid	>72%	Diet low in iodine, radiation
Kidney	>58%	Smoking, obesity, workplace exposures
Thymus	>77%	Largely unclear
Small intestine	>61%	Diet, smoking, alcohol
Extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL)	>71%	Chemicals, radiation, immune system deficiency
Testis	>45%	Largely unclear
Anal and anorectal cancers	>63%	HPV, smoking

Önlenebilir Kanser Riskleri

- **2015 YILIN EN ÖNEMLİ TIP MAKALELERİNDEN BİRİ NATURE DERGİSİNDE ARALIK AYINDA YAYINLANDI**
- BU MAKALE DAHA ÖNCE **SCIENCE** DERGİSİNDE YAYINLAYAN KÖTÜ ŞANS KANSER GELİŞİMİNDE ÖNEMLİ ETKEN TEORİSİNİN SANILDIĞI KADAR ETKİLİ OLMADIĞINI GÖSTERDİ.
- ÇEVRESEL VE YAŞAM TARZI EN SIK GÖRÜLEN KANSERLERİN ÇOĞUNDA ETKİLİ
- CİLT KANSERİN %90 ULTRUVİOLE IŞINI
- YEMEK BORUSU KANSERLERİN %75 ALKOL-SİGARA
- KARACİĞER KANSERLERİN %80 HEPATİT B VE C
- RAHİM AĞZI, ANAL KANSERLERİN %90 HPV
- MİDE KANSERLERİN %65-80 H. PYLORİ
- BAĞIRSAK KANSERLERİN %75 BESLENME VE YAŞAM TARZI
- AKCİĞER KANSERLERİN %90 SİGARAYA

Önlenebilir Kanser Riskleri

- DR SONG VE ARKADAŞLARI, PREKLİNİK KÖK HÜCRELERİNDE KANSER GELİŞİMİNDE SOMATİK MUTASYONLARIN ETKİNLİĞİNİ ARAŞTIRMIŞLAR.
- MATEMATİK MODELİ KULANARAK, SIRADAN OLUŞAN MUTASYONLARIN KANSER OLUŞTURMASI İÇİN, YANI KANSERİ TETİKLEYEN GENLERİ AKTİFLEŞTİRMESİ İÇİN ÇOK SAYIDA ARDIŞIK MUTASYONUN OLMASI GEREKTİĞİ VE BU OLUŞAN HASARLARIN ÇOĞUNUN İNSAN DNA TAMİR MEKANİZMALARıyla ENGELENDİĞİ İÇİN İÇ FAKTÖRLERİN(**ŞANS ESERİ OLUŞAN MUTASYONLAR**) SANILDIĞI KADAR KANSERDE ETKİLİ OLMADIĞINI BELİRTMİŞLER.

Önlenebilir Kanser Riskleri

- BU ÇALIŞMAYA GÖRE İÇ FAKTÖRLERE BAĞLI(DIŞ FAKTÖRLERDEN BAĞIMSIZ) NEDENLER TÜM KANSERLERİN %10-30 SORUMLUDUR.
- BU TEORİLERİNİ AMERİKAN KANSER VERİLERİYLE KARŞILAŞTIRARAK, ÖZELİKLE KANSERİN ÇOK OLDUĞU BÖLGEDEN DİĞER ÜLKELERE GÖÇ EDENLERDE BAZI KANSERLERİN AZALMASI VE BAZILARININ ARTMASI ÖRNEK GÖSTERİLEREK KANSERLERİN ÖNEMLİ BİR ORANIN ÇEVRESEL FAKTÖRLERE, BESLENME ALIŞKANLIKLARINA BAĞLI OLDUĞUNU BELİRTİYORLAR

Önlenebilir Kanser Riskleri

- 2015 yılında, dünyanın önde gelen tıp dergilerinden Nature dergisinde yayınlanan bir makaleye göre, dünyada en sık görülen ve en sık ölüme yol açan kanser türlerinden pek çoğunun asıl ortaya çıkış nedeni dış etmenlerdir.
- Gerek Human PapillomaVirus, Hepatit B ve C virüsü veya Helicobacterpylori gibi mikroplar; gerekse alkol tüketimi, sigara kullanımı, beslenme şekli gibi yaşam tarzına ait faktörler gırtlak kanseri, akciğer kanseri, yemek borusu kanseri, mide kanseri, bağırsak kanseri, mesane kanseri, rahim ağzı kanseri, karaciğer kanseri ve böbrek kanseri gibi pek çok kanserin %70'ten fazlasının ortaya çıkmasında sorumlu olarak bulunmuşlardır.
- Buradan yola çıkılarak, aslında kanserlerin çoğunun önlenebilir nedenlerle ortaya çıktığını söylemek mümkündür. Nasıl ki kanser vakaları ve kansere bağlı ölümler son yüzyılda katlanarak arttı,

Önlenebilir Kanser Riskleri



Önlenebilir Kanser Riskleri

- Aynı şekilde son yüzyılda kanserlerin artış göstermesine neden olan etmenlerin ortadan kaldırılmasıyla tekrar kanser hastalığında azalma görmek mümkündür. Bu nedenle insanların kanser hastası olmamak için belli yaşam tarzı alışkanlıklarından vazgeçerek daha sağlıklı şekilde yaşamaları gerekmektedir. Kanseri önlemek için gerekli olan yaşam tarzı değişikliklerinden bir tanesi de hareketli ve ideal vücut ağırlığında bir yaşam sürdürmektir.
- Vücut ağırlığı, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle elde edilen beden-kitle indeksi ve vücuttaki yağ oranı da son zamanlarda yapılan çalışmalarda çeşitli kanserlerle ve kanser tedavilerinin başarısıyla ilişkili bulunmuştur.

Önlenebilir Kanser Riskleri

- Aşırı kilolu insanların kanlarındaki gerekli proteinlerin ve hormonların miktarlarında ve oranlarında bozulmalar olur. Bu bozulmalar kanser hücreleri üzerinde tetikleyici etkiye sebep olabilir.
- İngiltere'de 1987-2012 yılları arasında 5.24 milyon kişinin sağlık kayıtlarının incelenmesiyle yapılan bir araştırmada beden-kitle indeksi ile kanser gelişimi arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir.
- Bu çalışmaya göre; beden kitle indeksindeki her 5 kg/m²'lik artış, 17 kanser türünün ortaya çıkma riskini artırıyor.
- Buna göre; rahim kanseri, rahim ağzı kanseri, yumurtalık kanseri, meme kanseri, kalın bağırsak kanseri, karaciğer kanseri, safra kesesi kanseri, pankreas kanseri, böbrek kanseri, tiroid kanseri ve lösemilerin aralarında bulunduğu pek çok kanser türünün gelişimi vücuttaki aşırı kilolara bağlı olarak artmaktadır.

Önlenebilir Kanser Riskleri

- İsveç'te yapılan bir diğer çalışmada ise; 35 yıllık bir süre boyunca gözlenen 16-20 yaşlarındaki erkeklerde, kalın bağırsak kanserine yakalanma riski obez olanlarda iki kat daha fazla bulunmuştur.
- Yine aynı şekilde Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada, 64142 menopoz sonrası kadın beden-kitle indekslerine göre incelenmiş ve meme kanserine yakalanma riskleri ortaya konulmuştur. Araştırmanın sonuçlarına göre; obez ya da aşırı kilolu kadınların meme kanseri riski, normal kilolu olanlara göre daha fazla bulunmuştur.
- Beden-kitle indeksi 35 kg/m^2 'den fazla olan kadınlar, normal kilodaki kadınlara göre meme kanseri için 1.58 kat daha fazla risk taşımaktadırlar.
- Ayrıca aynı araştırmada; kilolu kadınlarda gelişen meme kanserinin, normal kilodaki kadınlarda gelişen meme kanserine göre daha büyük tümörlere sahip ve daha yüksek oranda koltuk altındaki lenf bezlerine metastaz yapmış halde olduğu tespit edilmiştir.
- Yapılan başka araştırmalar da göstermiştir ki, kilo vermek meme kanseri gelişimini %20-40 oranında azaltmaktadır.

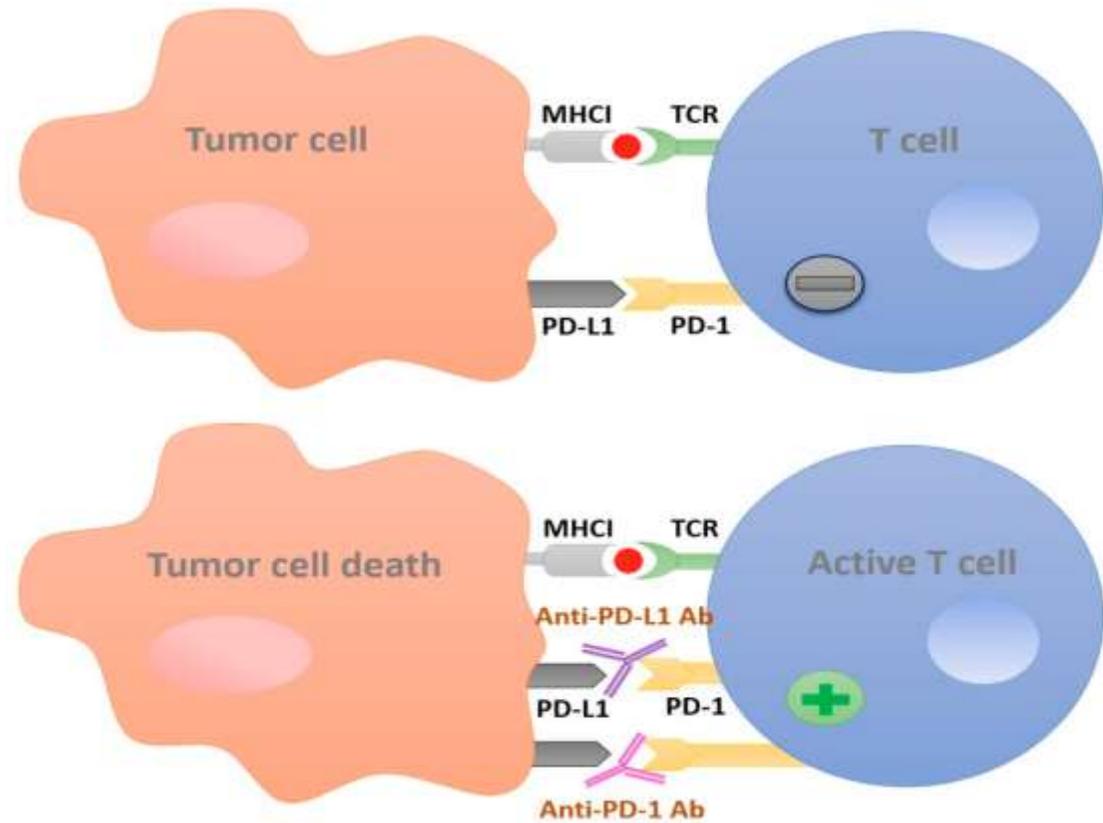
Önlenebilir Kanser Riskleri

- Egzersiz ve diyet yaparak %10 oranında kilo vererek zayıflamış insanların kanlarındaki C-reaktif protein, estradiol, leptin, TNF- α gibi kanserle ilişkili moleküllerin miktarlarında azalma gözlenmiştir.
- Yine aynı şekilde egzersiz ve diyet; kandaki adiponektin, interlökin-6, IGF-1, sex hormonu bağlayan globülin gibi kanser gelişimini önleyici etkisi bulunan moleküllerde artışa neden olmuştur.
- Bu nedenle obezitenin önlenmesi ve hareketsizliğin azaltılıp egzersizler yapılması kansere yakalanma riskini azaltacaktır.

Önlenebilir Kanser Riskleri

- Obezitenin önlenmesiyle ölümlerin %3,6'sı, hareketsizliğin giderilmesiyle de ölümlerin %7,5'i gerçekleşmeyebilir.
- Obezite ve hareketsizliğin ilk planda kalp-damar hastalıklarına neden oldukları bilinse de özellikle bazı kanserlere yol açmaları veya tedavi başarısızlığına neden olmalarından ötürü obezite ve hareketsizliğin azaltılmasıyla kansere bağlı ölümlerde de azalma görmek beklenebilir.

Gelecek Perspektif



2018 Nobel Prize in medicine awarded for pioneering research on immune checkpoints

Gelecek Perspektif

- ❑ 1990 yılların sonu ve 2000 yılların başlarında hedefe yönelik tedaviler kanser mücadelesinde yerini aldı. Bu jenerasyonun ilk örneği FDA 2001 yılında onayladığı bcr-abl füzyon genin tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden Glivec molekülün kronik myeloid lösemide kullanılmasıdır. Bu buluştan sonra çok sayıda kanser türünde çok sayıda hedefe yönelik molekül günlük pratiğe girdi.
- ❑ 2013 yılında İpilimumab adlı molekül agresif cilt kanseri olan maling melanomda uzun yıllar sonra ilk defa hayatı uzatan sonuçları açıklandı. Bu çalışmayla beraber immünoterapi çok sayıdaki kanserde tedavi yerini aldı. 2015 Amerikan ulusal kanseri kongresinde Pemriluzumab adlı immüno tedavi 13 ‘den fazla kanser türünde kullanılmasıyla ilgili verileri sunuldu. Bu makaleden sonra immüno tedavi kanser mücadelesinde devreye girdi ve giderek artan sayıda başarılı çalışma yayınlanıyor, yayınlanacak
- ❑ İmmünoterapi ve hedefe yönelik ajanlar gelecek tedaviler olacak