

2000'Lİ YILLARDA ONKOLOJİNİN GÖRÜNÜMÜ The aspect of oncology in 2000 years

Mustafa Altınbaş¹, Mustafa Çetin², Fatih Çelik², Ali Ünal³

Özet: Önümüzdeki yüzyılda onkoloji alanında gerek tanı, gerekse tedavide çarpıcı yenilikler beklenmektedir. Kanserden korunma, tümöre özgül teşhis ve tedavi yolları ağırlık kazanacaktır. Gen tedavisi, üzerinde önemle durulan ve başarı beklenen bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Kemoprevensiyon, Gen tedavisi

Summary: In the field of oncology diagnostic or therapeutic striking new methods are expected in the next century. Avoidance of cancer, tumor spesific diagnostic and therapeutic methods will be of first importance. Gene therapy is a method that is still studied on with great importance and expected to be succesfull.

Key Words: Cancer, Chemoprevention, Gene therapy

2000'Lİ YILLARDA ONKOLOJİNİN GÖRÜNÜMÜ

Höfken'e (1) göre önümüzdeki onbeş yılda, 2500 yıldan beri yapılan araştırmaya kadar yeni tıbbi araştırma ve ondan daha fazla sayıda yayın yapılacaktır. Özellikle moleküler biyolojik tetkikler önümüzdeki yüzyılda onkolojik tanı ve tedavide önemli yer tutacaktır.

Kanserlerin sadece yaklaşık % 10'u genetik olarak, geri kalan % 90'ı da çevresel etkilerle ortaya çıktığına göre, önümüzdeki yıllarda primer prevensiyon üzerinde durulması gereği kendiliğinden ortaya çıkar (2). Buna en güzel örnek, batı dünyasında tütün ve sigara kullanımında kısıtlama ve beslenme koşullarında değişiklik ile (taze posalı gıda alımı, gıdalarda koruyucu madde kullanımının azaltılması gibi) % 60'a varan kanser önlenmesi gerçeğidir (2,3). Önümüzdeki yüzyılda, sitostatiklerin DNA-replikasyonunu spesifik olmayan durdurması yerine, proliferasyon ve diferansiyasyon arasındaki bozulmuş olan ilişkinin düzeltilmesine gayret edilecektir. Özellikle de transkripsiyon ve gen ekspresyonu spesifik metotlarla kontrol

altına alınarak, transforme olmuş hücreler ya tamir edilecek, ya da tabii ölümle (apoptozis) elimine edilecektir (4-6).

Avrupa'da ortalama ömürün erkeklerde 75, kadınlarda 80 yıl olması ve kanser hastalıklarının 3/4'ünün 65 yaşlarında ortaya çıkması, önümüzdeki yüzyılda medikal onkolojinin geriatrik onkoloji ile uğraşır olmasına yol açacaktır (7).

Cerrahide gözlenen yaklaşım, organ koruyucu operasyonun radikal rezeksiyonun yerini alması yönündedir. Buna örnek, serviks kanserinde Dargent trachelektomisi, mesane kanserinde kontinensi koruyucu rezeksiyon veya kemoradyoterapi ve erken evre meme kanserinde organ koruyucu yaklaşımlardır (8,9). Buna temel teşkil eden görüş, modifiye radikal mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve takiben radyoterapi alan hastalarda yaşam oranlarının eşit olmasına dayanmaktadır (10). Testis tümörlerinde polikemoterapiyi takiben metastaz cerrahisi yapma eğilimi vardır (9). Ayrıca erken tanıya ulaşmak için prekanseröz lezyonların çıkarılması yönünde yeni cerrahi yöntemler geliştirilecektir. Herediter tümörlerde profilaktif rezeksiyon, tedavi edici materyalin tümör dokusuna implante edilmesi, aşılama için gerekli doku elde edilmesine yönelik cerrahi girişim 2000'li yıllarda uygulama alanı bulacaktır (11).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
İç Hastalıkları, Y.Doç.Dr.1, Araş.Gör.Dr.2, Doç.Dr.3.

Geliş tarihi: 17 Haziran 1996

Kemoprevensiyon özellikle meme ve kolon kanserlerinde kullanılmalıdır. Antioksidatif vitaminlerin (C, A ve E) yanında retinoidler (en sık kullanılan 9-cis-retinoik asit) ve isoflavonoidler (genistein, doğal isoflavonoid'tir ve tyrosinkinase inhibitörü olarak soya tohumlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunur, ki bu durum Asya'da meme ve prostat kanserlerinin az görülmesine neden teşkil eder) başarı şansı olan antiproliferatif etkili kemopreventif maddelerdir (8). Kullanıma giren yeni maddelerden topoisomeras inhibitörleri dikkat çekmektedir. Yoğun olarak Topotecan ve Irinotecan küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde etkinliği kanıtlanmış maddelerdir. Aynı şekilde over, meme ve endometrium kanserlerinde de etkili olabileceği yönünde işaretler vardır (8). Gelecekte birçok tümöre özgül antijenin in vitro olarak klonal T-lenfositleri aracılığı ile tesbit edileceği, bunların antijen presente eden (örneğin dendritik hücreler) konakçı hücreleri aracılığı ile tümör immünizasyonu için kullanılacağı düşünülmektedir (12).

Genetik değişime uğramış tümör hücrelerinin doğrudan inaktive edilmiş formunun (radyasyon ile) aşı olarak kullanılması mümkündür. Bu işlem otolog tümör hücreleri ile olabileceği gibi, genetik olarak değiştirilmiş allojeneik tümör hücre kültürleri ile yapılabilir (12-14).

Gen tedavisi, eksprese olabilen nükleik asitlerin veya eksprese olamayan oligodesoksinükleotidlerin somatik hücrelere tedavi amacıyla transferidir. Burada ya genetik defektin düzeltilmesine yönelik aynı genin intakt bir kopyasının transferi, ya da mutasyona uğramış hücreyi öldürmeye yönelik intihar geninin transferi söz konusudur. Öte yandan ekspresyonu mümkün oligodesoksinükleotidler veya RNA-parçalayıcı enzimler (ribozyme) hücreye, genetik bilgiyi aktarmak ve böylece has-

talığa yol açan proteinlerin yapımını engellemek maksadıyla transfer edilirler. Günümüzde bu amaçla yönelik yaklaşık 200 bilinen gen tedavi araştırması kanserli hastalarda sürmektedir (15).

Hematopoietik kök hücrelerine MDR-1 geninin yüksek doz kemoterapiden sonra transfer edilmesi, bu hematopoietik hücreleri myelotoksik etkiden korur (16, 17). Hematopoietik büyüme faktörlerinin fibroblastlara transferi sayesinde bu proteinler aralıksız sekrete edilerek tedavi maksadıyla kullanılırlar. Bu bağlamda eritropoietinin sürekli sekresyonu tümöre bağlı anemiyi ortadan kaldırır. Yine interlökin-3 sekresyonu dolaşımdaki hematopoietik kök hücre sayısını artırır (15).

Retroviral gen transferi, gen tedavisinde merkezi bir olaydır. Ancak, muhtemel komplikasyonlar klinik araştırmalarda ortaya çıkabilecektir. Araştırmalarda hasta sayısının az oluşu istatistik anlamlılığı sınırlamaktadır. Hastalarda uzun süreli takibe ihtiyaç duyulması emniyet riskini artırmaktadır (15, 18, 19).

Radyoterapi ile tam iyileşen hasta sayısı Avrupa'da % 12'lere ulaşmaktadır. Diğer tedavi yöntemleri ile birlikte radyoterapinin tam iyileşmeye olan katkısı % 40'ları bulmaktadır. Önümüzdeki yıllarda radyasyon onkolojisi artan bir oranda palyatif ışınlama ile uğraşacaktır. Özellikle ağrı ve nörolojik defisit kontrolünde radyasyon ön plana çıkacak ve hastaların yaklaşık % 70'i bundan yarar sağlayacaktır (20).

Risk gruplarına yönelik tanısal girişimler ile kanserlerin erken evrede yakalanması yönündeki çalışmalar hız kazanmaktadır. Önümüzdeki yüzyılda bu konuda aşama kaydedilmesi beklenmektedir (11). Yaşam kalitesinin artmasına yönelik girişimler önümüzdeki yüzyılda önem kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Höffken K, Bamberg M, Schlag PM. Citius, altius, fortius? Editorial. *Onkologe* 1996; 1 : 1.
2. Höffken K. *Internistische Onkologie 2000*. *Onkologe* 1996; 1 : 2-4.
3. Levin B. The role of dietary factors and chemoprevention in gastrointestinal malignancy. *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 381-386.
4. Green DR, Bissonette RP, Cotter TG. Apoptosis and cancer. In: De Vita, Hellman, Rosenberg (eds). *Important Advances in Oncology*. Lippincott, Philadelphia 1994 , pp 37-52.
5. Arends MJ, Wyllie AH. Apoptosis: mechanisms and roles in pathology. *Int Rev Exp Pathol* 1991; 32: 223-254.
6. Avaloos B, Dupont F, Burny A. Gene therapy for cancer. *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 94-100.
7. Cohen HJ. Geriatric principles of treatment applied to medical oncology: An overview. *Sem Oncol* 1995; 22 : 1-2.
8. Bastert G, Wallwiener D, Diel O, et al. Aktuelle Aspekte der gynäkologischen Onkologie an der Jahrtausendwende. *Onkologe* 1996; 2: 25-30.
9. Otto T, Goepel M und Rübber H. *Uroonkologie 2000*. *Onkologe* 1996; 2: 69-71.
10. Veronesi U, Costa A, Veronesi P. Cancer of the breast. In: Veronesi U (ed). *Surgical Oncology*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1989, pp 827-878.
11. Schlag PM, Grasczew G, Engel-Murke F, et al. Vision chirurgisch-onkologischer Eingriffe. *Der Onkologe* 1996; 2: 10-14.
12. Meuer S. Tumorimmunologie-Immuntherapie. *Onkologe* 1996; 2: 31-32.
13. Coulie P, Brichard V, Van Pel A, et al. A new gene coding for a differentiation antigen recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on HLA-A2 melanomas. *J Exp Med* 1994; 180: 35-42.
14. Habicht A, Lindauer M, Galmbacher P, et al. Development of immunogenic colorectal cancer cell lines for vaccination. Expression of CD (B 7.1) is not sufficient to restore impaired primary T cell activation in vitro. *Eur J Cancer* 1996 (Baskıda).
15. Herrmann F, Licht T und Kiehntopf M. Grundlagen und Strategien der Gentherapie. *Onkologe* 1996; 2: 39-44.
16. Kiehntopf M, Bruck MA, Licht T, et al. Ribozyme-mediated cleavage of the MDR-1 transcript restores chemosensitivity in previously resistant cancer cells. *EMBO J* 1994 ; 13: 4645-4652.
17. Licht T, Aksentijevich I, Gottesman MM, et al. Efficient expression of functional human MDR-1 gene in murine bone marrow after retroviral transduction of purified hematopoietic stem cells. *Blood* 1995; 86: 111-121.
18. Salmons B, Günzburg WH. Targeting of retroviral vectors for gene therapy. *Hum Gene Ther* 1993; 4: 129-141.
19. Boris LK, Temin HM. Recent advances in retrovirus vector technology. *Curr Opin Genet Dev* 1993; 3: 102-109.
20. Bamberg M, Budach W, Belka C, et al. *Radioonkologie 2000*. *Onkologe* 1996; 2: 5-9.