

Pers Kraliçesi Atossa ile geçmişten geleceğe kanserin yolculuğu

Doç. Dr. Türkan Yiğitbaşı



1988 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Biyokimya ve klinik biyokimya uzmanlık eğitimini 1994 yılında tamamladı. Kayseri'de Analiz Tanı Merkezi'nde, ABD'de Baylor College of Medicine'de ve İzmir'de Bölge Hıfzıssıhha Enstitüsü ile Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde klinik laboratuvar direktörü, araştırmacı ve öğretim üyesi olarak çalıştı. Dr. Yiğitbaşı halen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

Bu yazının konusu; belgelerle ortaya çıktığı 5 bin yıl önceden günümüze kanseri tedavi etmek, kontrol altına almak ve yenmek için yapılan farklı tedavi metotlarını Pers Kraliçesi Atossa'nın hikâyesi eşliğinde yaşamak ve hastalığın geleceğini beraberce düşünmemizi sağlamaktır. Günümüzde biliyoruz ki; kanser, tek bir hücrenin kontrolsüz büyüüp çoğalması sonucu gelişen bir hastalıktır. Bu kurlsız hücre büyümesi, organları istila edip dokuları yok ederek tümörler oluştururlar. DNA değişimleri yani mutasyonlar, sınırsız hücre çoğalmasını tetikleyen genleri seçici biçimde etkileyebilir. Normal hücrede hücre bölünmesi ve ölümü, güçlü genetik devrelerce düzenlenirken kanser hücrelerinde bu devrelerde kopmalar görülebilir.

Normal şartlarda hücre bölünmesi; büyümemizi, uyum sağlamamızı, onarım yapmamızı, sonuçta yaşamımızı mümkün kılar. Engellenemeyen hücre çoğalması ise, biz ölürken kanser hücrelerinin büyümesini, onarım yapmasını uyum sağlamasını dolayısıyla yaşamını sağlar. Başka bir açıdan bakarsak, kanser; çoğalması engellenemeyen kanser hücresi ile vücut hücrelerinin veya vücudumuzda var olan diğer mikroorganizmaların aynı ortamda var olma savaşı olarak tanımlanabilir mi? İnsan vücudunun, yaklaşık 1014 mikroorganizma ve 1013 memeli hücrelerinden oluşan karmaşık bir yapıdan oluştuğu bilinmektedir. Deri ve mukozal yüzeylerde yaşayan bakteri sayısının insanın kendi hücrelerinden daha fazla olduğu bilgisiyile bakıldığında, insan vücudunun bir tür bakteri ve insan hücresi karışımından ibaret olduğu düşüncesi kanser ve bakteriler başlığının önemli olduğu düşüncesini oluşturmaktadır.

Bakterileri unutup, kanseri malign ve

normal hücrelerin savaşı olarak ele aldığımızda, normal büyüme ile malign hücre büyümesi o kadar iç içe geçmiş durumdadır ki bunları ayırmak tedavinin önündeki en büyük engeli oluşturur. Malign hücrelerdeki mutasyonları engelleyebilseydik ya da mutasyona uğramış hücreyi ortadan kaldırayılsaydık belki kanserle savaşta daha başarılı olacaktık.

Tarihsel sürecin en başından baktığımızda; kanserle ilgili ilk kanıtlar M.Ö. 3 bin yılına, Mısır'daki Edwin Smith papirüslerine ve Mısır'da bulunan mumyalara dayanır. Eski Mısır'daki insan mumyalarında, kemik tümörleri, kemik erozyonuna yol açmış baş boyun kanserleri ve ülsere meme kanseri olduğu düşünülen 8 vakaya rastlanmış ve tedavinin kanserli dokuyu yakarak yapıldığı bildirilmiştir.

M.Ö. 300 yılına gelindiğinde kanser teriminin ilk defa, tıbbın babası olarak tanımlanan Hipokrat tarafından, organizmanın şifa bulmayan yeni yapılanmaları için kullanıldığı görülür. Vücut yüzeyinde büyüyen ve genellikle ülsere olan, kırmızı, ağrılı, sıcak, diğerlerinden farklı karakterde olan şişliklere Hipokrat, "karkinos" ya da "karkinoma", ondan 500 yıl sonra Galen ise yengece benzettiği görünümü nedeniyle "kanser" adını verdi.

M.Ö. 450'ye gelindiğinde Herodot, birden bire tuhaf bir hastalığa yakalanan Pers Kraliçesi Atossa'dan söz eder. Atossa, memesinde kanayan bir yumru olduğunu fark eder. Bu, olasılıkla enflamatuar (yangılı) kötü huylu bir meme kanseridir. Atossa, Democedes adındaki Yunanlı kölesi tarafından tümörün alınmasına izin verir. Atossa'nın ne zaman ve nasıl öldüğünü tarih kitapları yazmıyor ama kölesine olan minnet duygusunu ödemek için Yunanistan'a bir sefer yapılmasını sağladığı biliniyor. Bu nedenle bu ame-

liyattan sonra bir süre daha yaşadığını tahmin edebiliyoruz.

Columbia Üniversitesi Tıp Merkezinde medikal onkolog olarak çalışan Sidhartha Mukherjee'nin 2011 yılında Pulitzer ödülü alan kitabı, Atossa'nın öyküsünden bahseder; "Atossa tümörü ile beraber tarih çizgisi boyunca seyahat etse idi nelerle karşılaşacaktı, hangi tedavileri alacaktı, ne kadar yaşayacaktı?" sorularının cevabını arar.

Hikâyeye Atossa'nın yaşadığı çağdan da daha eskiye giderek başlarsak, M.Ö. 2500 yılında Mısır'da İmhotep'in kliniğinde Atossa'nın bir tanısı var. Ancak İmhotep alçak gönüllülük ile tedavisi yok diyor ve vakayı noktıyor. M.Ö. 450 yılında de kendi çağında Atossa mastektominin en ilkel şekline kendi sarayında yine kendisinin karar verdiğini biliyoruz.

Aradan bin yıl geçiyor. Ortaçağ cerrahları Atossa'nın hastalığı hakkında çok bilgi sahibi olmasalar da bıçakları ile yontmaya çalışıyorlar kanseri. Kimi tedavi olarak kurbağa kanı, kurşun levhalar, keçi dışkı, kutsal su yengeç merhemi, yakıcı kimyasallar, menekşe yaprağı öneriyor. Kimi kanserin açılıp yara haline gelmesi durumunda kurşun dioksit ve civa sülfür'ün yaraya sürülmesini tavsiye ediyor.

Kanser yapan bazı maddelerin olduğu 1771 yılına kadar bilinmiyordu. Percival Pott'un Londralı ocak süpürücülerinde yüksek oranda skrotum ve deri kanseri görülmesinin nedenini kuruma bağlaması, ilk defa kanserojen maddelerin hastalığa neden olduğu düşüncesini oluşturdu. 1778'e gelindiğinde meşhur cerrah John Hunter Londra'daki kliniğinde, bölgesel meme kanseri ve yaygın meme kanseri olarak, meme kanserlerinde ilk evrelemeyi yaptı ve tedavi seçeneği olarak, bölgesel

meme kanseri için lokal ameliyat, yaygın meme kanseri için uzaktan tedaviyi önerdi. Tedavide lenf bezlerinin çıkarılması yine Hunter ile beraber başladı.

Kanser nedeninin neoplastik bir proliferasyon olduğu düşüncesi ancak 19. yüzyılda modern mikroskopun kullanılmaya başlaması ile oluştu. 19. yüzyıla kadar hastalıkların, sert organların kıvam ve elastikiyetinin bozulması (soliter patoloji) ya da vücuttaki sıvılar arasındaki dengesizlik (humoral patoloji) sonucu meydana geldiğine inanılmaktaydı.

19. yüzyılın başlamasıyla, kanser etyolojisini ortaya koymaya çalışan çalışmalar hız kazandı. Bakterioloji alanındaki gelişmelerin bir sonucu olarak kanser enfeksiyöz hastalıklar grubu arasına sokulmaya çalışıldı. İlk olarak Borrel, 1903 yılında kanserin viral kökenli olabileceği fikrini ortaya attı. Ellerman ve Bank, 1909 yılında lösemilerin tavuklar arasında bulaşıcı olduğunu gösterdiler. Dr. Klara Fonti, kanser etkeninin virüs olduğu düşüncesinden yola çıkarak 1952 yılında meme kanseri olan bir hastanın kanserli memesinin üzerinden aldığı salgıyı kendi memesine sürerek kanser oluşturdu.

Kanser etyolojisine yönelik araştırmaların artması, hastalığın tedavisinde yeni arayışlara neden oldu. 1950'li yıllarda çeşitli bitkilerin kanser tedavisinde etkili olduğu haberleri basında sıkça yer almaya başladı. 1952 yılında, kansere virüsün neden olduğu düşüncesinden yola çıkarak kanser virüsünün daha kuvvetli bir virüs kullanılarak tedavi edilebileceği düşüncesi ortaya atıldı. 1954'te, Sentetik olarak üretilen puromisin adlı antibiyotik hayvan deneylerinde meme kanseri üzerinde etkili olduğu gösterildi.

1959'da Dr. Pierre Grobon, kanser hücrelerinde şeker fazlalığı olduğunu, diyabetli hastaların hücrelerinde ise yeterli kadar şeker olmadığını ve diyabetliler hastalarda kanser oluşumunun az olduğunu gözlememesi üzerine, suni yolla diyabet oluşturulmasını önerdi. Kanser hücrelerinde şeker birikimini önlemek amacıyla deney hayvanlarında alloxane kullanarak suni diyabet oluşturan Dr. Grobon olumlu sonuçlar aldı.

1961 yılında kanserden korunmak için insanlar üzerinde ilk aşı denemeleri yapıldı. 1964'te Dr. Voeber, tümörün sıcaktan zarar gördüğü düşüncesinden yola çıkarak kanserli uzvun 43-44 °C sıcak su ile teması sonucunda tümörün büyümesinin engellendiğini ileri sürdü.

Kanser etyolojisindeki çalışmalarda buca yol alınmasına rağmen, eğer Atossa bu yüzyılda yaşamış olsaydı, William Halsted'in Baltimore'daki kliniğinde uyguladığı radikal mastektomi ile tedavi olmak zorunda kalacaktı. Artık uygulanmayan bu tedavi şeklinde, meme ile beraber derin göğüs kasları, koltukaltı ve köprücük kemiğinin altındaki derin lenf bezleri çıkarılıyordu.

19. yüzyıla gelindiğinde radyoterapinin keşfi ile tümör hücrelerinin bölgesel olarak öldürülmesine başlandı. Günümüzde lösemi ve birçok kanser tedavisinde kullanılan kemoterapinin bulunuşu 1940'lı yılların başında gerçekleşti. Artık tedavide 3 strateji vardı: Tümörü cerrahi müdahale ile çıkarmak, radyasyonla yakmak ya da kemoterapi ile hücreleri öldürmek. 1950'lerde yeni bir cerrahlar kuşağı bu yöntemleri bir arada ve daha ılımlı ölçülerde kullanmaya başladılar. Atossa 1950'de yaşasaydı radikal mastektomi yerine basit mastektomi, sonra da ışın tedavisi ve kemoterapi alacaktı muhtemelen.

1970'lerde artık yeni tedavi stratejileri oluşturulmuş durumda. Atossa önce ameliyat oluyor. Sonra Atossa'nın tümörü östrojen reseptörleri açısından pozitif sonuç verdiği için, tedavisine östrojen karşıtı ilaç tamoksifen ekleniyor.

1986'da tümör büyümesini uyaran bir protein yani Her-2 (epidermal growth factor receptor 2) pozitifliği de artık tedavilerde dikkate alınıyor. Sadece meme kanserinde değil birçok kanserde kanser hücrelerinde görülen gen mutasyonları sonucu HER 2 proteininin artışı gözleniyor. Trastuzumab, Her-2 pozitif kanser hücrelerini hedefleyen ve kanserin tekrar etme riskini azaltan yeni ilacımız. Böylece ameliyat, ışın tedavisi, destekleyici kemoterapi ve tamoksifenden oluşan tedaviler zincirine hedefli tedavi yani Trastuzumab ekleniyor.

Atossa, M.Ö 450 yerine 1986'da yaşasaydı kaderi ne kadar değişecekti? Bunu bilmemiz mümkün olmasa da cerrahi, kemoterapi, ışın tedavisi, hormon tedavisi ve hedefli tedavinin sağ kalım sürecine 17-30 yıl arasında bir katkı sağladığını söyleyebiliriz.

Sorduğumuz sorular arasındaki zaman hızla daralıyor. Atossa 1986 yerine 1990'ların başında yaşasa idi, yani sadece dört yıl sonra yeni bir soru sorulacaktı? BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinde mutasyon taşıyor olabilir mi? Bu gen ürünü insanda DNA hasarlarını onarmaktadır. İnsan genomunu koruyan bakıcı "caretaker" genlerden biridir. Eğer bu genimiz hasar görürse, DNA oluşan hasarlar onarılamaz ve kanser riski artar. Böylece Atossa'nın genom dizilimi ortaya çıkarılıyor. Evet mutasyon gerçekten var. Atossa yoğun bir tarama programına alınıyor. Kendisi ile beraber 2 kızına da MRI yapılıyor ve tedavi önerileri sunuluyor. Atossa günümüzde yaşıyor olsa idi, Atossa'nın kızları ve meme kanseri olma ihtimaline karşı iki memesini de aldırın Angelina Jolie belki de aynı kaderi paylaşıyor olacaklardı.

Peki, Atossa meme kanseri tanısı ile 2050 yılında bir onkoloji kliniğine gelse neler olabilir? Olasılıkla, her bir gendeki her bir mutasyon saptanmış, kanserin gelişimine ve kalıcılığına katkıda bulunan tüm yollar belirlenmiş, kanserin ameliyattan sonra nüks etmesini engellemek üzere bu yollar için hedef tedaviler belirlenmiş olurdu. Belki de ömür boyu kullanacağı

mutasyona uğramış hücreleri yok edecek kişiye özel bir reçete verildi kendisine. Ancak tüm bu varsayımlar yeni baştan yazıldığında, Atossa'nın tümöründe östrojen reseptörü ve Her-2 negatif olup standart kemoterapiye cevapsız kalsaydı, Atossa'nın hayatta kalma şansı 250 yıl öncesinden daha farklı olmayacaktı. Ya da Atossa daha şanslı olup meme kanseri yerine Hodkin tanısı olsa idi yaşamı 40 yıl daha uzayabilirdi. Ya da Atossa, meme kanseri yerine safra kesesi veya pankreas kanseri olsaydı, hayatta kalma süresi yüzyıllar içinde sadece bir kaç ay artış ile sınırlı kalacaktı.

Sonuç olarak; 5000 yıllık kanser tarihinde, kanserin tanımının yapılması için yüzyıllarca süren morfolojik ve histolojik araştırmalar yapıldı. Sonrasında hastalığın etyolojisine ilişkin teoriler üretildi. Kanser tedavisinde kullanılan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yöntemlerinin hiçbiri ideal yöntem olamadı. Tümör çıkarılsa ya da radyoterapi ile yok edilse bile bütün kanserli hücrelerin temizlendiğinden emin olmak olanaklı değildi. Kemoterapi ise sadece kanser hücrelerinin değil sağlam hücrelerin de bölünmesini durduğundan işlem bütün hücrelere zarar vermekteydi.

Gelinen noktada anlaşıldı ki kanser dediğimiz, tek bir hastalık değil. Her kanser türünde ve her hastada tedavi ve yaklaşım farklı olmalı. Geçmişten günümüze bu yazı ile beraber yaptığımız yolculukta, 19. yüzyıldan sonra kanserle ilgili gelişmelerin etkileyici olduğuna şahit olduk. Ancak kanserle ilgili yapılan çalışmaların sonuna yaklaştığımızı söylemek, her şeye rağmen zor görünüyor.

Kaynaklar

American Society of Clinical Oncology, <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/thehistory>. (Erişim tarihi: 02.11.2013)

Atıcı E. *Tıp Tarihinde Kanser ve Lösemi Türk Onkoloji Dergisi* 2007;22(4):197-204.

Bange, J; Zwick E, Ullrich A, *Molecular targets for breast cancer therapy and prevention. Nature Medicine*, 2001;7 (5): 548-552.

Baylav N. *Fatih Sultan Mehmed devrinde telif, terçeme istinsah edilen tib eserleri ile ilaçlar. İstanbul: Türkiye Tıbbi Müstahzarat Lab Derneği Yayınları. No: 1; 1953, 21-2.*

Ceyhan N, Aliç H, *Bağırsak Mikroflorası ve Probiyotikler Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2012;5 (1): 107-113

Hamblin T. *Historical aspects of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol* 2000;111(4):1023-34.

<http://www.mayoclinic.com/health/breast-cancer/AN00495/> (Erişim tarihi: 04.11.2013)

Hudis, CA, *Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med*. 2007;357 (1): 39-51.

Mukherjee, S. *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*. New York: Scribner, 2010.

Sigerist HE. *The historical development of the pathology and therapy of cancer. In: Marti-Ibanez F, editor. On the history of medicine. New York: MD Publications Inc; 1960, 59-65.*