

TÜMÖRLERDE METASTAZ OLGULARINDA SAĞALTIM YÖNTEMLERİ (Derleme)

Kürşat ÖZER¹

Bahtiyar BAKIR²

The treatment modalities of tumour metastasis.

SUMMARY

In this paper, the biology of tumour metastasis, the role of immuneresponse in the metastasis, the diagnostic procedures of tumour metastasis and the treatment approaches of metastasis and paraneoplastic diseases induced by tumour will be mentioned.

KEY WORDS : Tumour, Metastasis, Treatment.

ÖZET

Bu derlemede, tümör metastazının biyolojisi, metastazlarda immun yanıtın rolü, tümör metastazlarının tanınması ve metastaz ve tümörce oluşturulan paraneoplastik hastalıkların sağaltım yaklaşımları konu edilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER : Tümör, Metastaz, Sağaltım.

GİRİŞ

Metastaz klasik tanımla, primer tümörden kopan malign hücrelerin kanserli ilk organla komşuluk ilişkisi olmayan bir başka organ veya dokuya gidip, oraya implante olmaları, yerleşmeleri ve çoğalmalarına denir (4,6,7,9). Metastaz yapma, malign tümörlerin önemli bir özelliğidir (6,9) ve klinik onkolojide başarısızlık, çoğu kez metastaz nedeniyle olmaktadır.

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün Veteriner veri programı, bütün malign tümörler esas alındığında köpekler için % 21.5 ve kediler için % 22.7' lik bir metastaz oranını (leukemia ve lymphomalar hariç) öne sürmektedir (9). Elbette bu metastazların ne kadarının etkin bir şekilde sağaltılabileceğinin bilinmesi imkansızdır. Sonuç olarak, metastaz olayının tam olarak anlaşılması, yürütülecek tedavi protokolünün belirlenmesi ve prognoz hakkında, hasta sahibinin bilgilendirilebilmesi açısından yararlı olacaktır.

Patogenez:

Metastaz karmaşık, çok basamaklı bir olaydır. Metastazın başarılı bir şekilde oluşması için; primer tümörün damarlaşması, dokuların lokal istilası, primer bölgeden hücrelerin ayrılması, bunların uzak bölgelere yayılması, organların mikrosirkülasyonlarında alınması, yeni yerleşim bölgesinde ekstrasvazasyon ve infiltrasyon oluşması gereklidir (6,7,9).

Tümörler dokular boyunca direkt olarak uzanma ya da bir vücut boşluğu içine dökülen hücrelerin serozal veya mukozal yüzeylere direkt implantasyonu, kanallıklar ve iyatrojenik yayılmalar gösterirlerse de bu metastaz şekilleri nadirdir (6,7).

Primer tümörün iyi vaskülarize olması, dokuların istila edilmesi ve kan veya lenf damarlarına giriş, ardışık basamakların en önemlileridir (9). Zayıf damarlaşmış tümörler bol kan deposu sağlayan tümörlere bakışla daha fazla metastaz yaparlar. Bu oluşan damarların endoteliumu geniş aralıkları bulunan ve geçişi kolaylaştıran bir yapıya sahiptir. Ayrıca, tümör alanlarındaki nekroz ve hipoksi nedeniyle kan damarlarında yapısal değişimler de vardır. Elastin ve kollagen lifler içeren arterler ve arterioller nadiren istila edilir. Bununla birlikte metastazı kolaylaştırıcı ve önleyici bir takım mekanizmaların varlığı bilinmektedir (9).

Metastazı Kolaylaştırıcı Faktörler:

1. Hücre İle İlişkili Faktörler: Tümör hücrelerinin motilitesi ve tümörce oluşturulmuş bazı enzimlerin metastazın oluşumunda etkin ol-

duğuna dair bilgiler vardır. Ancak mekanizmalar tam açık değildir. Lizozomal hidrolase'lar, collagenase'lar ve plasminogen activator denen enzimler bu işlevde aracı olmaktadır (4,6,9). Bazı tümör hücrelerinde 70.000 dalton molekül ağırlığında olan ve damar endotelinin bazal membranında bulunan collagen IV üzerine eritici etkisi olan, proteolitik bir enzim, collagenase IV vardır (4,6,9). Deneysel çalışmalar, prostaglandin sentezinin artması halinde, metastaz oluşumunun arttığını göstermektedir. İnsanda bu olayın doğruluğu henüz kanıtlanmamıştır. İleride prostaglandin antagonistleri keşfedildiği zaman metastaz oluşumunun engellenmesi için tedavide kullanılabilirliği düşünülmektedir (4). Metastaz yapan hücrelerde, metastaz yapmayanlara göre daha fazla fucosyl transferase enziminin bulunduğu bildirilmiştir (4). Malign neoplazmların metastaz yapabilen hücrelerinin bu metastatik karakterleri, hücre plazma membranının kararsızlığından ileri gelmektedir. Bu membran, organotropik ve onkofetal antijenleri sürekli olarak yapmakta ve yenilemektedir. Metastatik neoplastik hücrelerin sitoplazmik membranlarında aynı zamanda, prostaglandinler ve plazminojen aktivatörleri gibi güçlü bazı hormonal mediatörler ve parçalayıcı enzimler de yapılmaktadır. Bu enzimler bir taraftan malign hücrelerin yanındaki komşu hücreye tutunmasını azaltırken, diğer taraftan da dağılıp yayılmasına sebep olur. İmmun mekanizma bozulur ve böylece hücre kendi aktif gücü ile metastatik hücre haline gelir (4).

2. Dolaşım İlgili Faktörler: Neoplastik hücrelerin "tümör angiogenesis faktör" denen bir madde salgıladıkları ve bunun hasta endotelial hücrelerini tümör içine doğru geliştirdikleri bilinmektedir (4,9). Yeni şekillenmiş damarlar, tam gelişmemiş bazal membranlara, endotelial hücreleri arasında gevşek kavşaklara sahiptirler ve tümör hücrelerinin, sistemik dolaşıma kolayca girişini sağlayabilirler (9).

Karsinomaların-lenfatik, sarkomaların-hematojen yayılma yapıları konusu tartışmalıdır (4,6,7,9). Çünkü aslında hücreler bir sistemden diğerine, lenfo-venöz anastomozlar ve duktus torasikusun venöz dolaşıma geçmesi sureti ile karışmaktadır (6,9).

3. Hasta Dokuları İle İlişkili Faktörler: Hastanın pıhtılaşma faktörleri, fibrin ve fibrinojen, tümör hücrelerinin yapışma yeteneklerini arttırmaktadır. Burada söz edilmesi gereken diğer bir önemli konu da, metastaz yeteneğine sahip hücre klonunun belli organlara sıçramaya eğilimi olmasıdır. Yumuşak doku sarkomalarının çok yaygın metastaz bölgeleri, akciğer ve karaciğerdir. Ancak geniş yayılım durumunda kemik, deri, lenf yumruları ve beyin de etkilenebilir (5). Yine oral melanoma, osteosarcoma ve meme adenocarcinomları çok yaygın olarak akciğerlere metastaz yaparlar.

Tam aksine, hemogiosarcomalar ve mast cell tümörleri tercihan

(1) İ. Ü. Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul.

(2) Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Van.

karaciğere yayılırlar. Bu yaygın malign tümörlerin metastaz modeli veteriner onkolog açısından önemlidir. Zira bu modellerin iyi bilinmesi tedavi seçimi ve etkinliğini tayin etmektedir (6).

Metastazı Engelleyici Faktörler:

1. Primer tümör düzeyinde metastaz oluşumunu engelleyen faktörler: Tümörün kaba ve sertçe ellenmesi ve sıkılması ile muayeneler esnasında özellikle sünger yapısı gösteren malign tümörlerde metastaz oluşabileceği 1913 yılında Tyzzer tarafından ispatlanmıştır (4).

Antifibrinolitik ilaçların primer tümörün büyümesini ve metastatik hücrelerin yayılıp implante olmalarını engelleyici etkisi olduğu denemelerle gösterilmiştir. Daha sonra tranexamic acid ile yapılan klinik çalışmalarda benzer sonuçlar yayınlanmıştır. Antifibrinolitik ilaçların tümörün büyümesini ve metastatik hücrelerin kopmasını engelleyici etkileri ve fibrin oluşumu sonucu, tümörün kapsüllenmesini sağlamaları nedeniyle metastaz oluşumunu önledikleri düşünülmektedir (4).

Yine tranexamic acid'in angiogenesis faktörü engellemek suretiyle tümör vaskülarizasyon ve dolayısıyla metastazını önleyici etkinlik gösterdiği saptanmıştır (4).

2. Dolaşımla ilgili faktörler: Lokal pıhtılaşma olayının, metastatik hücrenin tutunup implantasyonunda önemi sezildiği için, trombosit agregasyonunu engelleyen bir çok madde, spontan metastazları engellemek amacıyla kullanılmıştır (4,6,9). Ticlopidine ile yapılan çalışmalar, bu maddenin trombosit agregasyonunu tamamen engellediğini ve bu etkinin pulmoner spontan metastazları engelleme kapasitesiyle paralel olduğunu göstermiştir (4). Yine metastaz oluşumunu önleyici maddelerden olan antifibrinolitik t-AMCHA'nın pulmoner metastazları da önlediği saptanmıştır (4).

Coumarine türevleri güçlü antimetastatik ilaçlardır. Hoover ve meslektaşları tarafından osteosarcomalı hastalara amputasyon sırasında coumarine türevi olan warfarin verildi. Operasyon sırasında tümör hücreleri mobilize olduklarından warfarin teorik olarak pıhtılaşma faktörlerini kesintiye uğratmak sureti ile yapışkanlığı inhibe eder. Warfarin verilen deneme grubunda sağkalım süreleri ve metastazsız sürenin uzadığı saptandı. Bu köpekler ayrıca heparin metabolizmasındaki farklılık nedeniyle kanama problemleri gösterdiler. Bu tip antikoagulant uygulamaları metastaz olayının basamaklarının kesintiye uğratılmasında yararlı iseler de primer tümörün teşhisi anında mikrometastatik hastalık bulunan bireylerde yararlı değildir (6).

3. Hasta dokularıyla ilgili faktörler: Metastatik hücrelerin tümör tipine göre belirli organlara metastaza eğilimli olması, metastaz oluşumunda hastaya ait dokuların etkisi olduğunu göstermektedir.

Yine tümörlerden salgılanan prostaglandinlerin, immun fonksiyonları bozarak tümör implantasyonları ve metastazlarını artırdığı gösterilmiştir (4).

Bütün bunlara rağmen aslında dolaşım sistemine girmeyi başarmış hücrelerin % 0.01'den azı metastaz şekillendirirler. Kalanlar ise dolaşımdaki karışımın veya diğer immunolojik olayların kurbanı olurlar (4,6,9). Ancak tümör hücreleri dinlenecek yer buldukları zaman damar endotelial hücrelerine tutunup, kapiller bazal membranlara sıçrayabilirler (9).

Metastaz Olayında Bölgesel Lenf Yumruları ve İmmun Yanıt:

Metastaz konusunda çok önemli ilerlemelerden biri Fidler ve meslektaşlarınınca bulundu. Buna göre hücreler olarak heterojenlik sergileyen primer tümörde sadece birkaç oldukça yüksek derecede metastatik tümör klonu önceden vardır. Bu hücreler letal hücrelerdir ve tedavi bunlara karşı yöneltilmelidir (6).

Metastatik ve nonmetastatik hücrelerde konu edilen heterojenliğe ilaveten tümörler belirli fenotipik heterojeniteye sahiptirler (4,6) Tümör içindeki hücreler, antijenite veya immunojenite, genetik içerik, hormonal reseptörler, enzim üretimi kimyasal belirleyiciler, hücre yüzeyi özellikleri, radyasyona ve kemoterapiye duyarlılık ve rezistans açısından değışkendirler. Bu fenotipik heterojenite büyük bir klinik komplikasyona sahiptir. Örneğin, hücre belirleyici içerikteki (CEA: Carcinoembriyonik Antigen gibi) farklılıklar tedavinin izlenmesi ve

teşhiste problemler yaratır (6).

Metastazlarda immün yanıtın ikili bir role sahip olduğu görülür. Eskiden hasta immunitesi bütün koşullarda yararlı olarak düşünülmüştü. Halbuki immün yanıt tümör gelişimini arttırabilir de (4,6,9). İmmunsurveillance teorisi hücrenin aracılık ettiği bağışıklık kolu tarafından normal hücrelerin malign hücreye dönüşümünün düzenli bir şekilde yıkımlandığını konu eder (6). Olgun T hücreleri etkili hücreler olarak düşünülmektedir. Kanser, immün sistem darmadağın olduğu zaman klinik olarak gelişebilir (6).

Prehn ve arkadaşları (4) bu teori ile; zayıf antijenik tümör hücrelerinin gelişmesini hücrenin aracılık ettiği bağışıklık yanıtı ile önlemeyi amaçlamışlar ve tümör gelişimini, immün yanıt güçlü ve hücreler daha yüksek antijenik olduklarında engelleyebilmişlerdir. Az miktardaki in vivo lenfositler tümör gelişimini stimüle etmektedir.

Lenfositlerin sayıca artışı bu etkiyi ortadan kaldırır. İn vivo lenfositler ayrıca tümör hücrelerinin kümelenmesine katkıda bulunur. Prehn, kemoterapinin tümörün gelişmesi için sorumlu olan immün yanıtı direkt olarak engelleyebileceği ve böylece kanserin durdurulabileceğini teorikleştirmeye çalıştı. Şöyle bir hipotez oluşturulmuştu: Antikanser ilaçların sitotoksik etkileri olanların immün sistem üzerine olan etkileri ile kıyaslandığında çok küçüktü. Çünkü suppressor T hücrelerinin tümör gelişimini direkt olarak etkilediği gösterilmişti. Cyclophosphamide suppressor hücreleri ortadan kaldırarak sitotoksik bir ilaçtır. Yani burada kemoterapinin 2.ci bir rolü de ortaya çıkmaktadır (6).

Hali hazırda tümör antijenlerine karşı humoral immunitenin önemi iyi bilinmemektedir (9).

Normal lenf yumruları tümör yayılmasında geçici bir bariyer olarak etkili olabilirler. Ancak, bir kanser hastasında, primer tümör alanının drene olduğu klinik olarak palpable lenf yumrusu tümör hücrelerinin aktif gelişimi veya hiperplazinin bir sonucu olabilir. Kesin tanı iğne biyopsisi, insizyonel veya eksizyonel biyopsileri gerektirir. Fonksiyonel olarak bölgesel lenf yumrusu metastatik işlevin başlangıcında önem taşır ve bir bariyer rolü oynayabilir. Ancak büyümüş bir lenf yumrusu uzun süre dayanamaz ve savunma gücünü yitirir (4,6,7,9).

Teşhis:

Primer tümörün teşhisi için bir histopatolojik muayene zorunludur ve bu bilgi metastatik hastalığın araştırılması için rehber olacaktır. Zaman zaman bir metastatik odak saptamışken, primer tümör saptanamamaktadır. Bu şekilde görülen malign tümörler primer tümörün karışık olmasıyla ve beklenen biyolojik davranışın görülmemesiyle karakterizedir. Primer tümörün yerleşimi bilinmediğinde özel boyamalar ve elektron mikroskopisi gibi bazı teknikler kullanılarak bu açığa çıkarılmaktadır (9).

Zeidmann ve Buss (6) normal bölgesel lenf yumrularının tümör yayılmasına karşı geçici bir engel olarak hareket ettiklerini göstermiştir. Ancak tümör hücrelerinin bazıları tutulurken diğerleri bu engeli aşabilmektedir. Ayrıca bu filtrasyon özelliği lokal radyasyon ve lenf yumrusu içindeki yangısal reaksiyonlarla yıkımlanabilir. Bu nedenle şişkin bir lenf yumrusunun biyopsisinde tümör hücresi görülürse bu metastazın delilidir. Eğer büyüme yoksa bu da metastaz bulunmadığı anlamına gelmez. Büyümüş olan lenf yumrusu tümöre karşı bariyer olma özelliğini yitirdiğinden çıkarılmalıdır (4,6,7,9).

Akciğer metastazlarını saptamak için VD ve LL göğüs radyografileri alınmalıdır. Ayrıca primer akciğer tümörü ile metastazı ayırmak için sitolojik teknikler kullanılmalıdır (2,6).

Bazı paraneoplastik görünümüler bir primer tümör uzaklaştırıldıktan sonra şüphelenilen metastazın gelişimi veya görünümünün işareti olabilir. Hiperkalsemi, hipoglisemi ve hiperöstrojenizm metastazla birlikte oluşan klinik etkilerin iyi bilinen durumlarına 3 örnektir (3). Hiperkalsemi birçok tümörde ortaya çıkmaktadır. Kemiklere tümörün yayılması, prostaglandin E ve ektopik parathormon salgılanması yoluyla oluşmaktadır (10).

Hipoglisemi (kan glikozu < 70 mg/dl)'nin en yaygın sebebi insulinozom'dur. Ayrıca hepatocelluler carcinomalarda, hepatoma, plasmacytoid tümör, lymphoma, leiomyosarcoma, oral melanoma, he-

mangiosarcoma ve tükrük bezi adenocarcinoma'da görülmektedir (11).

Hiperöstrojenizm ise; testislerin leydig hücresi ve sertoli cell tümörlerinde görülmektedir. Ayrıca bazı kemik metastazlarında ve hepatocellular carcinomda da oluşmaktadır (4).

Diğer önemli bir paraneoplastik sendrom da kanser kaşeksisidir. Bunun nedeni; 1) Gıda alımının azalması, 2) Metabolik etkiler, 3) Kanser terapisi, 4) Kaşektin (TNF) hormonu salgılanmasıdır (3).

Karaciğer metastazlarının tanısında en önemli kriter LDH düzeyinin artışının saptanmasıdır. Ayrıca karaciğer biyopsileri yapılabilir (2).

Kemik metastazlarının tanısı için kemik grafisi ve biyopsisi alınması gerekir. Kemik lezyonları Tc-99M ile kemiğin nükleer görüntülediği grafilerde morfolojik değişimlerin görülmesiyle saptanabilir (9).

Beyin metastazlarında da yine miyelografi, BOS analizi ve bilgisayarlı tomografi (CAT) tekniklerinden yararlanılır (2).

Lenf yumrusu metastazlarında, lenfosintigrafi özellikle köpek meme neoplazmalarının lenf yumrusu yayılmalarının tanısında nükleer görüntüleme yöntemi olarak son zamanlarda az önerilmektedir (9). Ayrıca lenfanjiyografi ve lenf yumrusu biyopsileri yapılabilir (2).

Metastazlarda Tedavi İlkeleri:

Metastaz olgularında tümörün sağaltımı kadar, paraneoplastik hastalıkların sağaltımı da önem taşır. Zira bunların halledilmesi hastanın 2.ci bir streten kurtulmasını sağlayacak ve direncini artıracaktır.

Hiperkalsemi; % 0.9 NaCl solusyonu ve / veya furosemide vererek kalsiyum atılır ve böbrek hasarı asgariye indirgenir. Yine glikokortikosteroidler verilir. Glikokortikosteroidlerin etki tarzı iyi bilinmemektedir. Prednisolone 2-3 mg/kg dozda günlük, ikiye bölünerek verilir. Glikokortikosteroidlerin bu etkilerini; D vitamini ve parathormonu antagonize etme, ince barsaktan Ca++ emilimini bloke etme, böbrekten Ca++ atılımını artırma ve direkt antitümör aktivitesiyle oluştuğuları düşünülmektedir (10).

Hipoglisemi; insülin üreten tümör hücrelerinin cerrahi ekstirpasyonu, 0.5-2 mg/kg prednisolon (glikoneogenezisi uyandır ve glikozun periferik kullanımını azaltır). Diazoxide 10-40 mg/kg günde iki sefere bölünerek per os verilmesi (insülin üreten pankreas hücrelerini direkt olarak engeller, glikozun dokularca alınımını engeller, glikojenolizisi artırır) ile düzeltilebilir (11).

Hiperöstrojenizm; daha ziyade tümörün radikal eliminasyonu ile önlenmektedir. Cachexia; 1) Hyperalimantasyon 2) Glikoneogenezisin engellenmesi 3) Glikolizisin engellenmesi 4) Kanser hücrelerinin kullanımının önlenmesi ile hafifletilebilir.

Glikoneogenezis 2-mercaptopropionic acid kullanımı ile engellenebilir ve glikolizis flouroacetate gibi maddelerle önlenir (7). Hydrazine sulfate birçok antikanser ilacın sitotoksik etkisini artırır (3). Bunlar Cyclophosphamide, Methotrexate, Bleomycine, 5-Fluoromcil ve Triethylenethiophosphoramid'dir. Hydrazine sulfate kullanımı antikanser ilacın yan etkilerinden özellikle kanser kaşeksisini asgariye indirmektedir (3).

Selektif Etkili Antimetastatik İlaçlar:

Başarılı metastazın oluşumu, bu işlevin her basamağının başarılı bir şekilde tamamlanmasına bağlıdır. Selektif antimetastatik ilaçlar, tümör hücresi çoğalmasını önlemeksizin hastada yayılma işleminin engellenmesi şeklinde etki gösterirler (9). Bu ilaçlar şu özelliklere sahiptir (9):

- 1) Tümör hücresi yapışmasını artırır.
- 2) Tümör kan damarlarında endotelizasyonu artırır.
- 3) Antikoagulyasyon sağlar.
- 4) Tümör hücrelerinin prokoagulant etkinliğini azaltır.
- 5) Trombosit agregasyonunu azaltır.

Adı geçen ilaçlar ancak metastaz oluşumunu önler. Yoksa teşhis anında varolan metastazı yokedemezler. Bu ilaçlar hakkında çeşitli çalışmalar vardır. Ancak toksiteleri gereği gibi bilinmemektedir. Bu ilaçlar belki ileride immunoterapi veya kemoterapiyle kullanılabilir.

Metastazın Tedavisi:

Metastazın sağaltımında aynı tip primer tümörde kullanılan tedavinin etkili olacağını düşünölen bulunmasına rağmen, metastatik hücrelerin heterojen liği nedeniyle bu her zaman doğru değildir (6).

Metastazların yok edilmesinde immunoterapi amacıyla interlökin-2 ve tümör infiltre eden lenfositler veya interlökin-2 + LAK (lenfokinlerle aktive edilmiş öldürücü hücreler) kombinasyonları kullanılmış ve bazı yararlı etkileri bildirilmiştir (8).

Yine bakteriyel hücre duvarı ürünleri (muramyl dipeptide:MDP) makrofajları aktive etmek amacıyla ve retikuloendotelial sisteme MDP salmak amacıyla kullanılabilirler (9). Ancak bu immunoterapötik sağaltım girişimleri küçük tümörlerin sağaltımında etkili olabilmektedir (9).

Pennsylvania Üniversitesinde metastazların sağaltımı amacıyla 1. gün Doxorubicin 30 mg/m² i.v., 3. ve 6. günlerde cyclophosphamide 100 mg/m² oral olarak verilmek suretiyle kemoterapi girişiminde bulunulmuş ve özellikle meme carcinomasından akciğere metastaz bulunan kedilerde olumlu sonuçlar göstermiştir (6). Yine indifferensiyel carcinoma'lar ve sarcoma'lar, hemangiosarcoma, thyroid carcinoma ve fibrosarcoma'da da objektif tümör regresyonları görülmüştür (6).

Helfand (5), nonrezektabl ve metastatik yumuşak doku sarcoma'larının sağaltımında Doxorubicin'in temel alındığı (Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine) kemoterapi protokollerine en iyi cevap oranlarını bildirmiştir. Doxorubicin uygulamasıyla tümör cevabı genellikle 2 siklus sonunda alınmaktadır. Progresif hastalık yok ise protokol 4-6 siklus sürdürülmektedir. Çünkü 8 dozdan sonra Doxorubicin kardiyotoksik olabilir (örn; 240 mg/m²). Bu tarz uygulama gelecekteki muhtemel nüksler için 2 siklusun korunmasına yöneliktir. Doxorubicin'in maximal dozlarından sonra Vincristine ve Cyclophosphamide ile tedavi sürdürülmektedir. Doxorubicin alan hayvanda metastaz gelişimi zayıf bir prognostik belirtidir ve genellikle gelecekteki kemoterapi yaklaşımlarının başarısız olacağını habercisidir.

Kemoterapiye cevabın izlenmesi için spesifik bir tümör belirleyicinin denenmesi en uygun olanıdır. Ancak parenkimal metastazların izlenmesi, güç olabilmesi nedeniyle her koşulda kullanışlı değildir. Karaciğerin periyodik ultrasonografisi ve 2 ayda bir çekilen göğüs radyografileri, tedavi edilen hayvanın izlenmesinde yararlı bulunmuştur (5). Sublumbal lenfadenopatide ultrasonografik ve periyodik radyografik çalışmalar yararlı görülmüştür (5). Yine hematogen metastazların rezeksiyonunun hastaların sağkalım sürelerini uzattığı bildirilmektedir (1).

LİTERATÜR

1. Anonim (1988) Hematojen metastazların rezeksiyonu, Literatür 54 661-663.
2. Bilge, N. (1981) Klinik Onkoloji, Baha matbaası, İstanbul.
3. Crow, S.E. (1981) Cancer Cachexia, Continuing Education Article, 3, 8, 681-686.
4. Dinçtürk, C. (1986) Hormonal Onkoloji, Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara.
5. Helfand, S.C. (1986) Chemotherapy for Nonresectable and Metastatic Soft Tissue Tumours, The proceeding of Kal Kan Symposium for the Treatment of Small Animal Diseases, 133-142.
6. Jeglum, K.A. (1985) Treatment of Metastasis. Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice, 15, 3, 659-666.
7. Kazancıgil, A. (1982) Andersen Patoloji, Cilt:1, Güven Yayıncılık, Ankara
8. Karadin, R.L. (1989) İlerlemiş kanser Tedavisinde Interlökin-2 ve Tümör İnfiltre eden lenfositlerin (TIL) kullanımı, literatür, 10, 64, 523-526.
9. Rosenthal, R.C. (1981) Tumour Metastasis: Biology and Treatment, Continuing Education Article, 6, 8, 767-771.
10. Weller, R.E. (1984) Cancer Associated Hypercalcemia in Companion Animals, Continuing Education Article, 6,7, 639-646.
11. Withrow, S.J., MacEwen, E.G. (1989) Clinical Veterinary Oncology, J. B. Lippincott Company, Philadelphia.