

Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

RESMİ WEB SİTEMİZ

<https://rantey.org>

Yedek ve Duyuru Kanallarımız

Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

- Telegram: <https://t.me/birkitapbir>
- WhatsApp Kanalımız : <https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4lvMoc0Y>

4. BASKI

2011
PULITZER
ÖDÜLÜ

T Ü M
H A S T A L I K L A R I N
Ş A H I



K A N S E R İ N B İ Y O G R A F İ S İ

S İ D D H A R T H A
M U K H E R J E E

“Son 100 Yılın En Önemli 100 Kitabı” seçkisinde
-Time

TÜM HASTALIKLARIN ŞAHI

2011 PULITZER EDEBİYAT DIŞI KİTAP ÖDÜLÜ

2011 GUARDIAN İLK KİTAP ÖDÜLÜ

2011 AMERİKAN ULUSAL KİTAP ELEŞTİRMENLERİ BİRLİĞİ ÖDÜLÜ FİNALİSTİ

NEW YORK TIMES “2010’UN EN İYİ 10 KİTABI” VE “TÜM ZAMANLARIN

EN İYİ 100 EDEBİYAT DIŞI KİTABI” SEÇKİLERİNDE

TIME DERGİSİ “SON 100 YILIN EN ÖNEMLİ 100 KİTABI” SEÇKİSİNDE

“Güçlü ve iddialı... Tıp tarihindeki en olağanüstü öykülerden biri.”

– NEW YORK TIMES BOOK REVIEW

“‘Popüler bilim’ kavramı, böylesi bir başarıyı açıklamaktan çok uzak; çünkü bu, bir edebiyat eseri aynı zamanda.” – OBSERVER

“[Mukherjee] bilimi yalnızca anlaşılabilir değil, nefes kesici hale de getiriyor... Kendini ister istemez okutturan, beklenmeyecek ölçüde moral verici ve canlı bir öykü bu.” – O, THE OPRAH MAGAZINE

“*Tüm Hastalıkların Şahı* beni nefessiz bıraktı ama kitap bittiğinde hissettiğim şey umutsuzluk değildi. Eski düşmanımız kanserin artık bir yüzü var.”

– EMMA DONOGHUE, Man Booker Finalisti *Oda*’nın yazarı



Tüm Hastalıkların Şahı derin bir tutkuyla kaleme alınmış, muhteşem bir kanser “biyografisi”. Belgelerde ortaya çıkmaya başladığı binlerce yıl öncesinden onu tedavi etmek, kontrol altında tutmak ve yenmek için destansı bir mücadelenin verildiği 20. yüzyıla ve nihayet özüyle ilgili yepyeni ve kökten bir anlayışa ulaşıldığı günümüze...

Kanserin öyküsü, insan yaratıcılığının, direncinin ve azminin öyküsü olduğu kadar kibrin, paternalizmin ve yanlış algılamının da öyküsüdür. Mukherjee kitabında, inanılmaz ölçüde becerikli ve sınırsız kaynağa sahip bir düşmana karşı sürekli uyanık kalmak durumunda olmuş selefleri ve çağdaşlarının gözüyle, yüzyıllar boyunca karşılaşılan engeller, kazanılan zaferler ve ölümlerin hikâyesini anlatıyor. Kitap kanserin başkahraman konumunda olduğu bir macera romanı gibi akıyor.

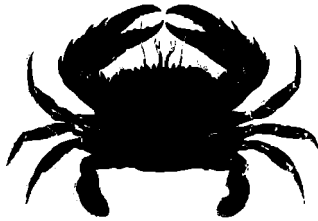
Tüm Hastalıkların Şahı, kanserin gizimini çözmeye peşindeki insanlara umut ve berraklık sağlayan, büyüleyici, sürükleyici ve fazlasıyla önemli bir kitap.

KDV’den muaftr.

Ücretsiz PDF Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

domingo

T Ü M
H A S T A L I K L A R I N
Ş A H I



K A N S E R İ N B İ Y O G R A F İ S İ

"Mukherjee, okuyucusunun, ele aldığı özneyi yalnızca bir hastalık, bir bilimsel problem ya da toplumsal bir sorun olarak değil, bir karakter -kendisinin de anlatacağı bir hikâyesi olan bir düşman- olarak da düşünmesini istediği için bu önemli ve harikulade eseri, bir tarih kitabından çok bir biyografi olarak nitelendiriyor. Biyolojik süreçlerle ilgili olarak yaptığı son derece canlı ve keskin betimlemeler, tümüyle gelişmiş ve bize tüyler ürpertici biçimde aşına gelen bir karakterde yoğunlaşıyor. 'Popüler bilim' kavramı, böylesi bir başarıyı açıklamaktan çok uzak; çünkü bu, bir edebiyat eseri aynı zamanda."

—Observer

"Mukherjee, bu kitap ile 'çağımızın büyük anlatıcıları' arasında anılmayı sonuna kadar hak ediyor."

—Boston Globe

"Güçlü ve iddialı... Tıp tarihindeki en olağanüstü öykülerden biri."

—New York Times Book Review

"Olağanüstü yazılmış. *Tüm Hastalıkların Şahı* bizleri güçlendiriyor, bu düşmanı gerçekten de tanıdığımızı gösteriyor, ve böylece zafere bir adım daha yakınlaştırıyor."

—Evening Standard

"Tutkuyla yazılmış bir bilim, politika ve kültür tarihi."

—Slate.com

"[Mukherjee] bilimi yalnızca anlaşılabilir değil, nefes kesici hale de getiriyor... Kendini ister istemez okutturan, beklenmeyecek ölçüde moral verici ve canlı bir öykü bu."

—O, Oprah Magazine

"Bu kitabı okumak büyük bir zevk. *Tüm Hastalıkların Şahı* kitabıyla Mukherjee, meslekleri hakkında konuşmaktan öte, yazmaya da muktedir küçük bir doktorlar grubuna ait olduğunu gösteriyor."

—TONY JUDT, *Savaş Sonrası ve Kötülük Kol Gezerken*'in yazarı

"Mukherjee'nin *Tüm Hastalıkların Şahı* beni nefessiz bıraktı ama kitap bittiğinde hissettiğim şey umutsuzluk değildi. Çünkü eski düşmanımız kanserin artık bir yüzü var."

—EMMA DONOGHUE, Man Booker Finalisti *Oda*'nın yazarı

"Hem bilgece hem kuşkucu, hem nesnel hem duyarlı olma özelliğiyle *Tüm Hastalıkların Şahı*, çok ender bulunur bir şey; soylu bir kitap."

—DAVID RIEFF, *Swimming in a Sea of Death*'in yazarı

"*Tüm Hastalıkların Şahı*, olağanüstü bir başarı. Modern bilim ve teknolojinin herhangi bir alanını böylesine zekice ve tutkuyla betimleyip böylesine anlaşılır kılan fazla sayıda kitap olduğunu söylemek güç."

—*New Yorker*

"Büyük doktor-yazarların oluşturduğu yıldız grubuna yeni bir yıldız dâhil etme zamanı geldi. Kanser bu dolgun, ilgi çekici, bilimsel ve harikulade tarrhini kaleme alan Siddhartha Mukherjee, böylece bu haşmetli grubun içinde kendisine yer edinerek ... Lewis Thomas ve Stephen Jay Gould gibi yazarlarla kıyaslanabilir bir konuma ulaşmış oluyor."

—*The Washington Post*

"Hastalıkların bilimi ve şiirinin birbirine bu bilgece, sürükleyici ve tutkulu kitapta olduğu ölçüde zarafet ve incelikle örülmesi, ender rastlanan bir durumdur. Mukherjee, titizlikle ortaya çıkarılan bir berraklık, derin bir anlayış ve sevecenlikle, kanserin yıkıntıları içinde gömülü duran o güzellikle dolu umuda parmak basıyor."

—ANDREW SOLOMON, ABD Ulusal Kitap Ödülü'ne layık görülen *Depresyon Atlası*'nın yazarı

"Bu sürükleyici, etkileyici ve dokunaklı kitabıyla Siddhartha Mukherjee, kalemmini de ameliyat bıçağı kadar maharetle kullanabilen ender birinci sınıf doktor-yazarlar grubuna katılıyor: Jerome Groopman, Atul Gawande, Richard Selzer... Yetkin, bilgece ve son derece insancıl bir eser."

—ADAM HOCHSCHILD, *King Leopold's Ghost* ve *Bury the Chains*'in yazarı

"Zarafet dolu ... bir güç ve başarı gösterisi. *Tüm Hastalıkların Şahı* bir roman gibi okunabilse de ... gerçek insanlar ve gerçek başarılarla, aynı zamanda çok sayıdaki hatalı görüş ve yönlendirmelerle de ilgili. Bu kitap kanser araştırmaları ve kanser biyolojisini sıradan okura taşımakla kalmayacak, genç araştırmacıları hem heyecanlı hem yürek burkucu ... hem de önemli bir alana çekmede rol oynayacak."

—DONALD BERRY, Texas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezi

"Aşkla yazılmış...ve fazlasıyla kapsamlı."

—GEORGE CANELLOS, M.D., Harvard Medical School



TÜM HASTALIKLARIN ŞAHI Siddhartha Mukherjee

Özgün ismi: The Emperor Of All Maladies: A Biography of Cancer
© 2010, Siddhartha Mukherjee

Türkçe yayın hakları:

© 2012 Bkz Yayıncılık Ticaret ve Sanayi Ltd. Şti.

Sertifika No: 46105

Domingo, Bkz Yayıncılık markasıdır.

Çeviri: Zeynep Arık Tozar

Düzeltili: Sumru Ağırşürüyen

Sayfa uyarlama: Ayhan Şensoy

Kapak uyarlama: Ayşe Nur Ataysoy

ISBN: 978 605 62604 8 3

1. Baskı: Eylül 2012

4. Baskı: Şubat 2020

Pasifik Ofset

Cihangir Mah. Güvercin Cad. No: 3/1

Baha İş Merkezi A Blok Kat: 2 Haramidere Avcılar 34310 İstanbul

Tel: (212) 412 17 77 Sertifika No: 44451

Bkz Yayıncılık Ticaret ve Sanayi Ltd. Şti.

Şahkulu Mah. Büyük Hendek Cad. Brot Apt.

No: 4/10 Beyoğlu İstanbul

Tel: (212) 245 08 39

e-posta: domingo@domingo.com.tr

www.domingo.com.tr

TÜM
HASTALIKLARIN
ŞAHİ

KANSERİN BİYOGRAFİSİ

S I D D H A R T H A
M U K H E R J E E

Çeviri: Zeynep Arık Tozar



ROBERT SANDLER (1945-1948)
ile
ondan önce ve sonra
gelenlere...

Hastalık, hayatın gece yaşanan bölümü, daha zorlu olan yüzüdür. Doğan herkes, biri sağlıklıların, diğeri hastaların krallığında geçerli olan çifte vatandaşlık sahibidir. Hepimiz yalnızca sağlık ülkesinin pasaportunu taşımak istesek de, diğerine ait vatandaşlık kimliklerimizi göstermek zorunda kalacağımız bir an da, er veya geç gelecektir.

—Susan Sontag

İçindekiler

Yazarın Notu	xi
Önsöz	1
Birinci Bölüm: "Siyah Safradan Gelir Kanser"	9
İkinci Bölüm: Sabırsız Bir Savaş	107
Üçüncü Bölüm: "İyileşemezsem Beni Yine de Taburcu Edecek misiniz?"	195
Dördüncü Bölüm: Çözüm, Önlemekten Geçiyor	239
Beşinci Bölüm: "Bildik Varlığımızın Çarpık Sureti"	339
Altıncı Bölüm: Uzun Sürmüş Çabaların Meyveleri	399
Atossa'nın Savaşı	467
Teşekkür	478
Notlar	480
Sözlük	516
Seçme Kaynakça	518
Fotoğraflar	520
Dizin	521

2012'de dünyada 8 milyona yakın insan, kanserden ölmüş olacak. ABD'de her üç kadından ve her iki erkekten birine, yaşamının bir döneminde kanser tanısı konacak. ABD'deki ölümlerin dörtte biri, dünyadakilerin de yüzde on beşi, kansere dayandırılacak. Bazı ülkelerde kanser, kalp hastalıklarını da geçerek en yaygın ölüm nedeni konumuna gelecek.

Yazarın Notu

Kanserin tarihini konu edinen bu kitap, bir zamanlar mahrem sayılan ve üzerinde ancak fısıltıyla konuşulabilen çok eski bir hastalığın, öldürücü ve biçim değiştirici bir olguya dönüşümünü anlatmaktadır. Kanserin içinde barındırdığı mecazi, tıbbi, bilimsel ve siyasi güç öylesine etkili ve keskindir ki, ondan sıklıkla çağımızın tanımlayıcı hastalığı; “çağımızın vebası” olarak söz edilmektedir. Bu kitap da, tam anlamıyla bir “biyografi”, bu ölümsüz hastalığın zihnine girip kişiliğini anlama, davranışlarını çözümleme çabasıdır. Ancak nihai hedefim, biyografinin de ötesine geçip bir soruyu gündeme getirmektir: Gelecek, kanserin yok edilmesi olasılığını barındırmakta mıdır? Bu hastalığı vücutlarımızdan ve toplumlardan sonsuza kadar silip atmak mümkün müdür?

Kanser tek bir hastalık değil, birçok hastalıktır. Bu hastalıkların hepsini “kanser” olarak adlandırmamızın nedeni ise, paylaştıkları bir özelliktir: anormal hücre çoğalması. Biyolojik ortaklığın da ötesinde, kanserin kendisini gösterdiği çeşitli biçimlerin içinden akıp giden ve hepsini bütünleştiren bu öyküde kültürel ve siyasi temalar da mevcuttur. Bütün kanser türlerinin öykülerini tek tek ele almak mümkün olmasa da, en azından bu 4.000 yıllık tarihin içinden akan daha geniş kapsamlı temaları vurgulamaya çalıştım kitapta.

Kapsamı ister istemez geniş olacak olan bu proje, aslında daha alçakgönlü bir girişim olarak başladı. 2003 yazında, asistanlık dönemini ve kanser immünolojisiyle ilgili uzmanlığımı tamamlamış olarak, Boston’daki Dana-Farber Kanser Enstitüsü ve Massachusetts Genel Hastanesi’nde kanser tıbbı (tıbbi onkoloji) ile ilgili ileri eğitim almaya başladım. Başlangıçta niyetim o yılın bir güncesini tutmak, kanser tedavisini siperden görüldüğü şekliyle yansıtmaktı. Ama, bu arayış kısa süre içinde daha büyük bir keşif gezisine dönüşmüş, kendimi yalnızca bilim ve tıbbın değil, kültür, tarih, edebiyat ve siyasetin de derinliklerinde yüzerken buluvermiştim. Kanserin hem geçmişine, hem geleceğine yapılan bir yolculuktan bu.

Öykünün merkezinde iki şahsiyet vardır; ikisi de çağdaşımız, ikisi de idealist, ikisi de ABD’deki savaş sonrası bilim ve teknoloji patlamasının çocuğu, ikisi de ulusal çapta gerçekleşecek bir “Kanserle Savaş” girişimi için varını yoğunu ortaya koymuş, gözünü karartmış insanlar. Birincisi, bir vita-

min analogunda, kansere karşı güçlü etki gösteren bir kimyasalın varlığını rastlantıyla keşfeden, modern kemoterapinin babası Sidney Farber; ikincisi ise, Farber'in onyıllar süren yolculuğunda ona sonradan katılan, efsanevi bir sosyal ve siyasi enerjiye sahip, tanınmış Manhattan sosyete siması Mary Lasker. Ancak Lasker ve Farber, binlerce yıl boyunca kanserle savaşan kuşaklar dolusu erkek ve kadının cesaret, hayal gücü, yaratıcılık ve iyimserliğinin vücut bulmuş iki örneğidir yalnızca. Bu, düşmanın her biçimi alabildiği, her döneme ayak uydurabildiği ve her yere nüfuz edebildiği askeri bir tarihtir de bir anlamda. Burada da zaferler ve yenilgilerle, kampanya üstüne kampanyayla, gerçek ve sahte kahramanlarla, yaşamda kalma çabası ve direnmeyle karşılaşırız; ve tabii yaralılarla, mahkûmlarla, unutulmuşlarla, ölmüşlerle. Sonunda kanser, 19. yüzyıl cerrahlarından birinin, bir kitabın giriş sayfasına yazdığı gibi "tüm hastalıkların şahı, dehşetin kralı" olarak bütün ihtişamıyla savaş alanında belirir.

Küçük bir hatırlatma: Herhangi bir keşifte ilk olmanın büyük önem taşıdığı bilim ve tıp dünyasında, mucitlik ya da kâşiflik sıfatı bir biliminsanları ve araştırmacılar topluluğunun takdirine kalmıştır. Bu kitapta da keşif ve icatlara ilişkin çok sayıda öykü bulunmakla birlikte, bunlardan herhangi birinin "öncü"lüğüne ilişkin resmi bir iddiada bulunulmamaktadır.

Bu çalışma, başka kitaplar, çalışmalar, bilimsel makaleler, biyografiler, anılar ve söyleşilerden büyük destek alınarak hazırlanmış ve Teşekkür bölümünde sözü geçen bireylerin, kütüphanelerin, koleksiyonların, arşivlerin ve yazıların sunduğu geniş kapsamlı katkılarla gerçekleşebilmiştir.

Ancak teşekkür borçlu olduklarımdan, kitabın sonuna bırakmaya elimin varmadığı bir grup da var. Bu kitap, yalnızca kanserin geçmişine yapılan bir yolculuğu değil, artık yol almış sayılabilecek bir onkolog olarak, yapmış olduğum kişisel yolculuğu da yansıtmaktadır. Bu ikinci yolculuğu, katkıda bulunan herkesin ve her şeyin ötesinde, kitabı kaleme alırken bana öğretmeye ve esin kaynağı olmaya devam eden hastalarım olmaksızın yapamazdım. Onlara sonsuza kadar borçlu kalacağım.

Bu borcun bazı gerekleri de var elbette. Kitapta yer alan öyküler, hastaların özel yaşamı ve saygınlığını zedelememek gibi zorlu bir sorumluluğu da beraberinde getiriyor. Hastalıkla ilgili bilgilerin zaten ortaya dökülmüş olduğu durumlarda (daha önceki söyleşiler ya da makalelerde olduğu gibi) hastalardan gerçek isimleriyle söz ettim. Herhangi bir ön bilginin söz konusu olmadığı ya da kimlik bilgilerinin gizli tutulmasının istendiği durumlarda ise gerçeğinden farklı isimler ve tarihler kullandım; bu kişilerin izlerini bulmayı zorlaştırmak için de farklı düzenlemelere gittim. Ancak her durumda bunlar gerçek hastalar, gerçek görüşmelerdir. Bütün okurlarımdan, bu kişilerin kimliklerine ve çizdikleri sınırlara saygı duymalarını rica ediyorum.

TÜM
HASTALIKLARIN
ŞAHİ



Önsöz

*Amansız derde ya amansız deva bulacaksın,
Ya hiç dokunmayacaksın**

—William Shakespeare,
Hamlet

Kanser insanlarda başlar, insanlarda sonlanır. Bilimsel soyutlamalarla uğraşıp dururken, bu çok temel gerçeği gözden kaçırmak mümkündür. ... Doktorlar hastalıkları tedavi ederken insanları da tedavi etmektedirler aynı zamanda. Varlıklarının ve mesleklerinin ön koşulu olan bu ilke ise, bazen onları aynı anda iki farklı yöne çeker.

—June Goodfield

19 Mayıs 2004 sabahı, Ipswich, Massachusetts'te bir anasınıflı öğretmeni ve üç küçük çocuk annesi olan 30 yaşındaki Carla Reed, baş ağrısıyla uyandı. "Öyle herhangi bir baş ağrısı değildi," diye anlatacağı sonradan; "başımda bir uyuşma var gibiydi. Bir şeylerin ciddi biçimde ters gittiğini size anında fark ettirecek türden bir uyuşma."

O "bir şeyler", neredeyse bir aydır ters gidiyordu aslında. Carla, Nisan sonlarında sırtında bereler olduğunu fark etmişti. Bunlar bir sabah, uğursuz birer işaret gibi ansızın ortaya çıkmış, bir ay içinde de büyümüş ve sırtında harita biçimli izler bırakarak yok olmuşlardı. Dişetleri ise belli belirsiz biçimde beyazlaşmaya başlamıştı. Mayıs'ın başlarına gelindiğinde, sınıfta beş-altı yaşlarındaki çocukların peşinde saatlerce koşmaya alışkın olan o canlı ve enerjik kadın, bir kat merdiveni zor çıkar durumdaydı artık. Ayağa bile kalkamayacak kadar bitkin olduğu bazı sabahlar, bir odadan diğerine geçmek için evin koridorları boyunca sürünüyordu. Günde 12-14 saat düzensiz bir şekilde uyuyor, uyandığında da öylesine yorgun oluyordu ki, uyumak için kendini yeniden güçlkle kanepeye atmak zorunda kalıyordu.

* W. Shakespeare, *Hamlet*, Çeviren: Sabahattin Eyüboğlu, Remzi Kitabevi, 1965

Carla ve kocası, o dört hafta boyunca bir pratisyen doktor ve hemşiresine iki kez göründüler; ancak her seferinde herhangi bir test yapılmamış, herhangi bir tanı konulmamış olarak dönüyordu Carla eve. Kemiklerinde de bir görünüp bir kaybolan ağrılar ortaya çıkmaya başlamıştı. Doktor ise bir neden bulmaya çalışıyordu. Sorunun migren olabileceğinden kuşkulanan Carla'ya bir de aspirini denemesini söyledi. Ama, aspirin de ancak Carla'nın beyaz dişetlerindeki kanamayı artırmaya yaramıştı. Dışa dönük, insancıl ve kıpır kıpır bir kişiliğe sahip olan Carla, şiddeti bir artıp bir azalan hastalığı karşısında endişeden çok, şaşkınlık duyuyordu. Yaşamı boyunca hiç ciddi biçimde hasta olmamıştı. Hastane onun için soyut bir yerdi; bir onkolog şöyle dursun, herhangi bir uzman doktora bile görünmemişti o güne kadar. Belirtilerini açıklamak için kendi kendine bazı nedenler icat etti: aşırı çalışma, depresyon, sindirim güçlüğü, uykusuzluk... Ama, sonunda, içinde bir şeylerin kıpırdanıp kabardığını hissetti; yedinci bir duyu, ona vücudunun içinde ağır ve yıkıcı bir gücün ağır ağır kabarmakta olduğunu söylüyordu.

19 Mayıs'ın öğle sonrasında, Carla üç çocuğunu komşusuna bırakarak kliniğe geri döndü ve kendisine kan testleri yapmaları talebinde bulundu. Doktor, kan sayımlarını incelemek için rutin kan testini önerdi. Ancak Carla'nın toplardamarından kanı alan teknisyenin dikkatini çeken bir şeyler vardı besbelli ki, kana yakından bir kez daha baktı. Olması gerekenden daha akışkan, solgun renkli ve sulanmış olduğunu fark ettiği bu sıvının kana benzer pek bir tarafı kalmamıştı.

Carla, günün geri kalanını herhangi bir haber almaksızın, bekleyerek geçirdi. Ertesi sabah balık pazarındayken bir telefon geldi.

"Yeniden kan almamız gerekiyor" diyordu telefondaki hemşire.

"Ne zaman geleyim?" diye sordu Carla, bir yandan da günün işlerini planlamaya çalışarak. Duvardaki saate baktığını hatırlayacaktı sonradan. Alışveriş sepetinin içinde duran somon parçası ılımaya başlamış, fazla beklerse bozulacağını söylemekteydi ona.

Sonuçta, Carla'nın hastalıkla ilgili anıları sıradan ayrıntılardan oluşuyor: duvardaki saat, otopark, çocuklar, rengi solmuş kanla dolu bir tüp, alınamamış bir duş, güneşteki balık, telefonda giderek gerginleşen bir ses. Carla hemşirenin kendisine söylediklerinin çoğunu anımsamıyor; anımsadığı şey, genel bir aciliyet duygusu. "Şimdi gelin" demişti hemşire; "hemen şimdi gelin."



21 Mayıs sabahı saat 7'de, Boston'da Kendall Meydanı ile Charles Sokağı arasında gidip gelen hızlı bir trendeyken haberim oldu Carla'dan. Çağrılı cihazımda akan cümlelerin kesik kesik, duygusuz yapısı, gerçek bir acil

durumla karşı karşıya olduğumu anlamama yetmişti: *Carla Reed/Lösemili yeni bir hasta/14. Kat/Lütfen varır varmaz gelin.* Tren uzun, karanlık tünelden fırlarcasına çıkınca Massachusetts Genel Hastanesi'nin camlı kuleleri de birden belirivermişti. On dördüncü katın pencerelerini görebiliyordum.

Düşündüm ki, o sırada Carla da o odalardan birinde büyük olasılıkla korkunç bir yalnızlık içinde oturuyordu. Odanın dışında hummalı bir faaliyet başlamıştı bile. Kan tüpleri yataklı koğuyla ikinci kattaki laboratuvar arasında mekik dokuyor, hemşireler ellerinde örneklerle oraya buraya koşturuyor, "intern"ler sabah raporları için veri topluyor, alarmlar ötüyor, yazıcılardan çıktılar fışkırıyordu. Hastanenin derinliklerinde bir yerlerde ise bir mikroskop aydınlatılmakta, Carla'nın mercek altında duran kanındaki hücreler yavaş yavaş belirginleşmekteydi.

Bunlardan üç aşağı beş yukarı emin olduğumu söyleyebilirim; çünkü akut lösemili bir hastanın gelişi, her seferinde bir ürperti dalgasının bütün hastane boyunca yayılmasına neden olur; üst katlardaki kanser koğuyla-rından, bodrum katının derinliklerine gömülü klinik laboratuvarlarına kadar. Lösemi, kanserleşmiş akyuvarlar için kullanılan terimdir ve kanserin en tahripkâr, en şiddetli kimliklerinden birini temsil eder. Hemşirelerden birinin yatan hastalara sıklıkla hatırlattığı gibi, bu hastalıkta "kâğıtla oluşan kesik bile, acil bir durumdur."

Lösemi, eğitim görmekte olan bir onkolog için de özel bir kanser türüdür. İlerleme hızı, keskinliği, soluksuz bırakan ve acımasızca genişleyen etki alanı, sıklıkla hızlı ve köklü kararlar almayı zorunlu kılar. Bütün sistemlerin – kalp, akciğer, kan– bıçak sırtında çalıştığı lösemiye "yaşamak" da, gözlemek de, tedavi etmek de dehşet verici birer deneyimdir.

Hemşireler, öykünün bilmediğim yönleri hakkında aydınlatmıştı beni. Carla'nın doktoru tarafından istenen kan testlerinde, alyuvar sayımı önemli ölçüde düşük, normalin üçte birine karşılık gelen bir değer vermişti. Kanı, normal akyuvarlar yerine milyonlarca büyük ve kötü huylu akyuvarla; kanser dilinde "blast"larla dolup taşmaktaydı. Sonunda doğru tanıyı koyabilen doktoru, onu doğruca Massachusetts Genel Hastanesi'ne göndermişti.



Carla'nın odasının dışındaki uzun, çıplak, sulandırılmış çamaşır suyuyla yeni silindiği için de yerleri pırıl pırıl parlayan koridorda durmuş, kanına uygulanacak testler listesini gözden geçiriyor ve onunla yapacağım konuşmayı zihnimde tekrarlıyordum. O sırada pişmanlıkla fark ettim ki, ona

* genelde rotasyonla hastane birimlerinde klinik uygulamalara yönlendirilen son sınıf tıp öğrencileri, Ç.N.

duyduğum sempatinin bile planlı ve robotsu bir yanı vardı. Onkolojideki ileri uzmanlık eğitimimin (kanser uzmanlarına ileri eğitim vermek amacıyla düzenlenen iki yıllık yoğun ve geniş kapsamlı bir program) onuncu ayındaydım ve düşülebilecek en alçak noktaya kadar düştüğümü hissediyordum. Anlatamayacağım kadar acıyla ve güçlüklerle geçen o on ay boyunca, sorumluluğum altındaki düzinelerce hasta hayatını kaybetmişti. Ölüm ve acıyı artık yavaş yavaş kanıksamaya başladığımı hissediyordum; sürekli aldığım duygusal darbelere karşı aşılınmış gibiydim.

Hastanede benim durumumda yedi kanser uzmanı daha vardı. Kâğıt üstünde epeyce görkemli bir güce sahip görünüyorduk: Toplamda beş tıp okulu, dört eğitim hastanesi mezuniyeti, 66 yıllık tıbbi ve bilimsel eğitim, 12 de mezuniyet sonrası derecesi sahibiydik. Ancak ne harcanan yıllar ne de onca derece hazırlayabilirdi bizi bu eğitim programına. Öğrencilik, internlik ve asistanlık dönemlerinin hem fiziksel hem de duygusal açıdan yorucu olduğu, bir gerçektir; ama, ileri uzmanlık programının ilk birkaç ayı, bütün o geçmiş çocuk oyuncağı ya da tıp okulunun anasınıfı gibi gösterip, her şeyi unutmamıza yetmişti de artmıştı bile.

Kanser, bizim de yaşamımızı tümüyle ele geçirmişti. Hayal gücümüzü, anılarımızı işgal etmiş, her konuşmamızın, her düşüncemizin içine işlemişti. Ve eğer doktorlar olarak bizler, hayatımızı kanserin içine gömülmüş olarak yaşıyor idiysek, hastalarımızın, kendi yaşamlarının ellerinden tümüyle alındığını hissetmeleri kaçınılmazdı. Aleksandr Soljenitsin'in *Kanser Koğuşu* romanında, kırklı yaşlarında ve enerjik bir Rus olan Pavel Nikolayevič Rusanov, boynunda bir tümör olduğu ortaya çıkınca, dondurucu Kuzey bölgesindeki isimsiz bir hastanenin kanser koğuşuna apar topar gönderilir. Kendisine konulan kanser tanısı (hastalığın kendisi değil, tanısı; yani varlığını doğrulayan damgası), Rusanov için bir ölüm cezasına dönüşür. Hastalık, onu kimliğinden eder; üzerine bir hastane giysisi (yıkıcı ve aşılayıcı etkisi bakımından hapisane giysisinden geri kalır yanı olmayan, trajikomik bir kostüm) geçirir ve her hareketi üzerinde mutlak hakimiyet kurar. Kendisine kanser tanısı konması, Rusanov'un keşfettiği üzere, sınırları olmayan tıbbi bir çalışma kampına adım atmak demektir; üstelik burası geride bıraktığından çok daha tahripkâr ve felç etkisi çok daha yüksek bir kamptır. (Soljenitsin, totaliter işleyişi abeslik düzeyine varan bu kanser hastanesiyle, aynı ölçüde abes bir totaliter dış dünya arasında paralellik kurmak niyetini taşımış olabilir; ancak bir keresinde "invazif" rahim ağzı kanseri tanısı konmuş bir kadına bu paralellik hakkındaki düşüncelerini sorduğumda bana verdiği yanıt, acı biçimde şöyle olmuştu: "Ne yazık ki bu kitabı okurken herhangi bir metafordan yardım almam gerekmedi. Kanser

* yayılan, nüfuz eden anlamında, Ç.N.

koşuşu, *zaten* beni tutsak almıştı; burası *zaten* benim hapisanemdi.”

Kanser hastalarına hizmet etmeyi öğrenme dönemindeki bir doktor olarak, bu tutsaklık hakkında yalnızca kısmen fikir sahibi olabilmiştim. Ama, kavramın çevresinden teğet geçerken bile gücünü hissedebiliyordum; her şeyi ve herkesi kanserin yörüngesine çeken o yoğun, ısrarcı, çekimsel gücü. Programı yeni tamamlamış bir meslektaşım, ilk haftamda beni kenara çekip biraz öğüt verdi: “Bunun ‘derin’ bir eğitim programı olduğunu söylüyorlar” dedi sesini alçaltarak. “Ama, ‘derin’ sözcüğü ile kastettikleri, aslında boğulduğun suyun derinliği. Bunun, yaptığın her şeyin içine girmesine izin verme. Hastane dışında da bir yaşam bul kendine. Buna ihtiyacın olacak. Yoksa yutulup gidersin.”

Ancak, yutulmamak imkânsızdı. Neon projektörlerle aydınlatılmış soğuk, betondan bir kutu görünümündeki hastane otoparkında, vizitlerimi tamamlayıp dışarı çıktığım her akşamın sonunu sersemlemiş olarak ve anlamsızlık içinde getirirdim. Günün olaylarını güçlükle yerlerine oturtmaya çalışırken, arabanın radyosu da bir yandan kendi kendine cızırdıyor olurdu. Hastalarımın öyküleri beni içlerine çekip tüketiyor, verdiğim kararlar ise beynimde dönüp duruyordu. *Aldığı hiçbir ilaca şimdye kadar yanıt vermemiş 66 yaşındaki akciğer kanserli eczacıya, yeni bir kemoterapi turu daha attırmaya değer miydi? Hodgkin hastalığı tanısı konmuş 26 yaşındaki kadına, test edilmiş ve gücü kanıtlanmış bir ilaç bileşimi verip, onu doğurganlığından etme riskine girmek mi daha iyiydi, yoksa doğurganlığını koruyacak, ama, henüz kanıtlanmamış bir ilaç grubunu vermek mi? İspanyolca konuşan üç çocuk sahibi, kalın bağırsak kanserli kadını, onay formlarının resmi ve anlaşılabilir dilini doğru dürüst çözemezken, yeni bir klinik deneye kaydetmek doğru olur muydu?*

Kanserle günü gününe uğraşma telaşına dalmış biri olarak, hastalarımın yaşamlarını ve kaderlerini yalnızca belirgin hatlarıyla görebiliyordum; tıpkı kontrast ayarı fazla kaçmış bir televizyonu seyrederek gibi. Ekrandan geriye yol alıp büyük resmi göremiyordum bir türlü. Bu deneyimlerinin, kanserle girişmiş oldukları çok daha büyük bir savaşın yalnızca bir bölümü olduğunu sezgisel olarak bilmeme karşın, savaşın sınırları erimim dışındaydı. Tarihe karşı bir aceminin duyacağı açlığı duyuyor, ama, onu düşlemekte de bir aceminin beceriksizliğini sergiliyordum.



Ancak o iki yılın tuhaf kasvet ve yalnızlığından çıkmaya başladıkça, kanserin o daha kapsamlı resmiyle ilgili sorular, kafamı büyük aciliyetle kurcalamaya başladı. Kanser kaç yaşındaydı? Bu hastalıkla giriştiğimiz savaşın

kökleri neredeydi? Ya da, hastaların da bana sıklıkla sorduğu gibi, kanserle “savaş”ın hangi aşamasındaydık? Buraya nasıl gelmiştik? Bu savaşı kazanmanın bir yolu gerçekten var mıydı?

Bu kitap da, işte bu soruları yanıtlama girişimi sonucu ortaya çıktı. Karşı karşıya durduğum bu biçim değiştirici hastalığın *kendisine* bir biçim verebilme umuduyla kanserin tarihine gömülerek, şimdiyi açıklamada geçmişten yararlanma yöntemine başvurdum. Meme kanseri III. evreye ulaşmış 36 yaşındaki bir kadının yalnızlığı ve öfkesi, hastalıklı memesini bir kumaşla gizlerken birden nihilistik ve sezgisel bir çılgınlıkla tümörü bir köleye bıçakla kestirttiği tahmin edilen Pers kraliçesi Atossa’da cisimleşmişti. Hastalardan birinin, kanserli midesini (bana söylediği üzere, “ortada hiçbir şey bırakmamacasına”) kesip çıkarma arzusu, kusursuzluk saplantısı içindeki 19. yüzyıl cerrahı William Halsted’i anımsatıyordu. Halsted, daha fazla kesmenin, daha iyi bir tedavi anlamına gelebileceği umudu içinde, kapsamını giderek genişlettiği ve giderek daha biçim bozucu hale gelen ameliyatlara kanseri yontup atma yaklaşımını benimsemişti. Kanserle ilgili olarak yüzyıllar içinde beliren tıbbi, kültürel ve mecazi çıkarımların oluşturduğu kesişim alanı altında, hastalığın biyolojisine ilişkin bir anlayış da yavaş yavaş ortaya çıkmaktaydı. Bu, onyıldan onyıla, genellikle de köklü biçimde evrilen bir anlayıştı. Kanser, şimdi biliyoruz ki, tek bir hücrenin kontrolsüz büyüyüp çoğalması sonucu gelişen bir hastalıktır. Bu büyüme, sınırsız hücre çoğalmasını tetikleyen genleri seçici biçimde etkileyen DNA değişimleri, yani mutasyonlar tarafından kısırlanmaktadır. Normal bir hücrede hücre bölünmesi ve hücre ölümü, güçlü genetik devrelerce düzenlenir. Kanser hücresinde ise bu devrelerde kopukluklar oluşmuş, bu da kendi çoğalmasını engelleyemeyen bir hücrenin ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Görünüşte bu ölçüde basit bir mekanizmanın (frenlenmemiş hücre çoğalması) böylesine korkunç ve çok yüzlü bir hastalığın merkezinde olması, hücre çoğalması sürecinin akıl almaz gücünün bir göstergesidir. Hücre bölünmesi, birer organizma olarak büyümemizi, uyum sağlamamızı, iyileşmemizi, onarım yapmamızı, sonuçta yaşamamızı mümkün kılar. Çarpıtılıp denetimsiz hale getirilen bölünme süreci ise kanser hücrelerinin büyüyüp çoğalmasını, gelişmesini, uyum sağlamasını, iyileşmesini ve onarım yapmasını; sonuçta bizim yaşamımız pahasına yaşamalarını sağlar. Kanser hücreleri diğerlerinden daha hızlı çoğalır, koşullara daha iyi uyum sağlar. Bizlerin, kusursuzluğa daha yakın birer sureti gibidirler.

Bu durumda kanserle savaşmanın sırrı, sözü edilen mutasyonların, bunlara duyarlı hücrelerde gelişimini önlemek; ya da normal hücre büyümesinden fedakârlık etmeksizin mutasyonlu hücreleri ortadan kaldırmanın yolunu bulmaktır. Bu cümlelerin basit içeriği, gerektirdiği çalışmanın muaz-

zam boyutlarıyla tezat oluşturur. Kötücül (“malin”) büyüme ile normal büyüme genetik bakımdan öylesine iç içedir ki, bunları birbirinden ayırmak, türümüzün karşı karşıya olduğu en önemli ve zorlu bilimsel atılımı temsil ediyor olabilir. Kanser, genomlarımıza işlemiş durumdadır: Normal hücre bölünmesini zora sokan genler, vücudumuza yabancı genler değil, normal hücrelerde yaşamsal işlevler üstlenen genlerin ta kendilerinin, değişime uğramış, çarpıtılmış birer suretidir yalnızca. Kanser toplumlara da vurmuştur damgasını: Bir tür olarak yaşam süremizi uzatmakla, kötücül büyümeyi de ister istemez teşvik etmiş oluruz (kanser genlerindeki mutasyonlar, yaşlanmayla beraber birikir; kanser, bu nedenle özünde yaşla ilintilidir). Sonuçta biz ölümsüzlüğün peşinde koştukça, kanser hücresinin yaptığı da –biraz sapkın biçimiyle de olsa– aynı şey olacaktır.

Gelecek kuşakların, normal büyümeyle kötücül büyümenin birbirine sarılı iplikçiklerini ayırmayı tam olarak nasıl öğrenecekleri konusu, şimdilik bir sır. (20. yüzyıl biyologu J. B. S. Haldane’in sıklıkla söylediği gibi “evren, tahmin ettiğimizden daha tuhaf olmakla kalmaz; tahmin edebileceğimizden de daha tuhaftır.” Aynı düşünce tarzı, bilimin kendisi için de geçerlidir.) Ama, kesin olarak bildiğimiz bir şey var ki, öykü nasıl bir yola girerse girsin, geçmişin kalıcı atılımlarından izler taşıyacak, bunun da ötesinde, bir yazarın, insan hastalıkları arasındaki “en acımasız ve sinsî düşman” olarak betimlediği kansere karşı verilen savaşta, bir yaratıcılık, direnç ve azim öyküsü oluşturacaktır. Ama, kibir, küstahlık, paternalizm, yanlış algılama, boş umut, yanlışlıklar da çok olacaktır öyküde. Ve hepsi de, daha 30 yıl kadar önce çokça kişi tarafından birkaç yıl içinde “iyileştirilebilir” hale geleceği düşünülen bir hastalığa yönelmiş biçimde.



Havası sterilize edilmiş çıplak hastane odasında, Carla da kendi savaşını sürdürmekteydi kanserle. Odaya girdiğimde, üzerinde tuhaf bir sakinlik, yatağının üstünde oturmuş, tam da bir öğretmene yakışacak biçimde notlar alıyordu. (“Ne notu!” demişti bana daha sonradan; “ben yalnızca kafamdan geçen düşünceleri tekrar tekrar yazıp duruyordum.”) Uçaktan indiği gibi hastaneye gelen kırmızı ve yaşlı gözlü annesi, hızla odaya daldıktan sonra pencere kenarındaki bir sandalyeye oturarak ileri geri sallanmaya başladı. Carla’nın çevresinde süregelmekte olan kargaşa artık birbirine kaynaşmış, bulanık bir faaliyetler dizisi halini almıştı: ellerinde birtakım sıvılarla içeri girip çıkan hemşireler, beyaz önlüklü, maskeli internler, toplardamarlarına damla damla verilmek üzere serum askılarına takılan antibiyotikler...

Durumunu elimden geldiğince anlatmaya çalıştım. Önünde uzanan gün

boyunca testlere girecek, bir laboratuvaradan diğerine sürüklenecekti. Ben bir kemik iliği örneği alacaktım, patologlar da başka birtakım testler yapacaklardı. Ama, ilk testler, Carla'da akut lenfoblastik lösemi olduğu düşüncesini uyandırmıştı bende. Bu, çocuklarda en sık görülen kanser tipiyken yetişkinlerde ender olarak ortaya çıkıyordu. Ve -söyleyeceklerimi vurgulamak amacıyla bu noktada bir an bekledim ve gözlerimi kaldırdım- tedavisi de çoğunlukla mümkündü.

"Tedavisi mümkün." Carla onaylarcasına başını salladı, bakışları keskinleşti. Kaçınılmaz sorular odada uçuşup duruyordu: Ne ölçüde tedavi edilebilirdi? Hayatta kalma şansı neydi? Tedavi ne kadar sürecekti? Durumu ortaya serdim. Tanı doğrulanır doğrulanmaz kemoterapi başlayacak ve bir yıldan uzun sürecekti. Tümüyle tedavi şansı yüzde 30 kadardı; yani üçte birden biraz daha az.

Bir saat kadar, belki de daha fazla konuştuk. Saat sabahın 9.30'una gelmiş, aşağıda kalan şehir artık tümüyle uyanmıştı. Odadan ayrıldıktan sonra arkamdaki kapı kapandı, küçük bir esinti beni dışarıya sürüklerken, onu da içeriye, sıkı sıkıya kapattı.

BİRİNCİ BÖLÜM

“SİYAH SAFRADAN GELİR KANSER”

Bu tür bir problemin çözümünde asıl püf noktası, geriye doğru akıl yürütebilmektir. Bu çok yararlı bir yöntem olmanın yanında, çok kolaydır da; ama, insanlar bu ilkeyi pek de sıklıkla kullanmazlar.

—Sherlock Holmes; Sir Arthur Conan Doyle'un
Kızıl Dosya (A Study in Scarlet) adlı eserinden

“İrinlenmiş kan”

Hekimlerin en şanlıları

Çağrılmıştı acilen.

Ve işte sözleri ücretlerini alırken:

“Yok bu Hastalığa başka Çare ölümden.”

—Hilaire Belloc

Acısını hafifletmek günlük bir iş, iyileştirilmesi de tutkuyla bağlanılan bir umuttur.

—William Castle, 1950’de kan kanseri için yaptığı betimleme

1947’nin bir Aralık sabahında, dörde altı metre boyutlarındaki rutubetli bir laboratuvarı Sidney Farber adında bir adam, sabırsızlıkla New York’tan gelecek bir paketi beklemekteydi. Bir kimya malzemeleri dolabından olsa olsa biraz daha büyük olan bu “laboratuvar” Çocuk Hastanesi’nin bodrum katında, hastanenin arka kapısına doğru atılmış gibi duruyordu. Yüz metre kadar ötede hastanenin tıbbi koşulları günlük rutinlerine başlamıştı. Beyaz hastane giysileri içindeki çocuklar demirden yatakların üzerinde huzursuzca kıpırdanıyor, doktor ve hemşireler de odalar arasında koşuşturup dosyalara bakıyor, ilaçları dağıtıyorlardı. Ama, Farber’in laboratuvarı cansız ve boştu: hastane ana binasına bir dizi soğuk geçitle bağlı, bir yığın kimyasal ve cam kavanozla dolu, terk edilmiş bir bölge... Havada, tahnit sıvısı olarak kullanılan formaldehitin berbat kokusu dolaşmaktaydı. Buradaki bölmelerde hiç hasta yoktu; odanın tek sakinleri, otopsi ve incelemeler için tüneller aracılığıyla getirilen cesetler ve doku parçalarıydı. Farber bir patologdu. İş örneği kesip hazırlamak, otopsi yapmak, hücre tiplerini belirlemek ve hastalık tanısı koymaktı; asla hasta tedavi etmezdi.

Farber’in uzmanlığı çocuk patolojisi, yani çocuk hastalıkları alanındaydı. Yeraltındaki bu odalarda, gözünü mikroskobuna saplantıyla dayayarak

toplantılara konu olduktan sonra, bir derginin soğuk betimlemesiyle “tanısı konmuş, kan nakli yapılmış ve ölümü beklemek üzere evine gönderilmişti.”

Lösemi çalışmaları, hastalığın keşfinden beri kafa karışıklığı ve çaresizlik çamuruna bulanmış durumdaydı. 19 Mart 1845'te İskoçyalı hekim John Bennett, alışılmışın dışında bir vaka tanımlamıştı: dalağında gizemli bir şişlik bulunan 28 yaşındaki bir çatı ustası. “Hasta koyu tenli” diye açıklıyordu Bennett; “genel olarak sağlıklı; ayrıca ölçülü bir yaşam biçimini benimsemiş. Yirmi ay kadar önce, çalışırken büyük bir yorgunluk hissetmeye başladığını ve durumun bugüne kadar sürdüğünü söylüyor. Geçtiğimiz Haziran'da karnının sol tarafında bir tümör fark etmiş, tümör dört ay kadar büyüdükten sonra boyutça sabit kalmış.”

Çatı ustasının tümörü nihai ve durağan bir noktaya ulaşmış olsa da, genel sorunları hızla çoğalıyordu. Sonraki birkaç hafta içinde belirti üzerine belirti göstermeye başlamış (ateş, ani kanamalar, ani karın ağrısı nöbetleri), bunlar önce kademeli olarak ortaya çıkarken döngü daha hızlı ve sık tekrarlanır, nöbetler birbiri peşi sıra gelir olmuştu. Çatı ustası sonunda koltukaltları, kasıkları ve boynunda serpilip duran şişmiş tümörlerle ölümün eşğine geldi. Geleneksel sülük ve arıtım yöntemleriyle yapılan tedaviler hiçbir sonuç vermiyordu. Birkaç hafta sonra yapılan otopsi sonucunda ise Bennett, belirtilerin ardında yatan nedeni bulduğuna ikna olmuştu. Hastasının kanı, tıka-basa akyuvarlarla doluydu. (İrinin ana bileşeni olan akyuvarlar genelde bir enfeksiyonun varlığına işaretler. Bennett de bu nedenle çatı ustasının bir enfeksiyona yenik düştüğü sonucunu çıkarmıştı.) “Bu vakanın özellikle değerli olduğunu düşünüyorum” diye yazıyordu güvenle; “çünkü damar sisteminin tamamında ortaya çıkan gerçek irinin varlığını göstermeye hizmet edecek.”

Bennett, irinin kaynağını bulmuş olsaydı, bu da son derece yeterli bir açıklama sayılabilecekti. Yaptığı otopsi sırasında bütün vücudu dikkatlice inceleyerek herhangi bir apse ya da yaranın işareti olabilecek veriler bulmak için doku ve organları karşılaştırdı; ancak, irin dışında bir enfeksiyon izi yoktu görünürde. Kan belli ki ‘bozulmuş’, kendi iradesiyle iltihaplanmış ve kendiliğinden gerçek irine dönüşmüştü. “Kanın irinlenmesi” hükmüyle noktaladı Bennett vakayı. Konuyu da orada kapattı.

Bennett, kanın kendiliğinden “irinlenmesi” konusunda yanılmıştı elbette. Çatı ustasının hastalığını açıklamasından dört ay kadar sonra, Rudolf Virchow adlı 24 yaşındaki Alman araştırmacı, Bennett'inkine çok benzeyen bir vaka sunumu yayımladı. Virchow'un hastası da 50'li yaşlarındaki bir aşçıydı. Kanındaki akyuvarlar patlarcasına artış göstermiş, dalağında lapa

* Mikroorganizmalarla enfeksiyon arasındaki bağlantı o zamanlar henüz kurulamamış olsa da Bennett, apse ya da yaralara bağlı olarak ortaya çıkan sepsis (“kan zehirlenmesi” olarak bilinir, Ç.N.), ateş ve ölüm ile irin arasındaki ilişkiyi iyi biliyordu.

kıvamlı yoğun havuzcuklar oluşturmuştu. Otopsi sırasında patologlar alyuvarlar üzerinde yüzen sütsü akyuvar tabakasını fark etmek için mikroskoba bile gereksinim duymamış olsalar gerek.

Bennett'in hastasından haberdar olan Virchow, onun kuramına inanmamakta direniyordu: Kanın öyle durup dururken başka bir şeye dönüşmesi için hiçbir gerekçe yoktu. Normal dışı belirtiler de onu huzursuz eden bir başka etkendi. Kütlesi artış gösteren dalağa ne demeliydi? Ya da vücutta herhangi bir yara ya da irin kaynağının bulunmayışına? Virchow, kanın *kendisinin* anormal bir madde olup olmadığı konusunda kuşkulandırmaya başlamıştı. Sorunlarına bütünsel ve birleştirici bir açıklama bulmada başarısız olan ve bu durum için bir isim arayışında olan araştırmacı, sonunda, mikroskop altında görmüş olduğu milyonlarca beyaz hücrenin bire bir betimlemesinden öteye geçmeyen "weisses Blut" yani "beyaz kan" tanımlamasıyla yetinmek zorunda kaldı. 1847'de bu betimlemeyi daha akademik tınlı bir yenisiyle değiştirerek, hastalığa "beyaz" anlamındaki Yunanca sözcük "leukos"tan köken alan "leukemia" (lösemi) ismini verdi.



Hastalığın isminde biraz ağdalı sayılabilecek "irinlenmiş kan"dan, fazla- ca yalın "beyaz kan"a yapılan geçiş, bir bilimsel deha ürünü sayılamazdı belki; ama, yeni ismin, lösemiye ilişkin mevcut anlayış konusunda derin- lemesine etkileri olduğu, bir gerçektir. Herhangi bir hastalık, yeni keşfe- dildiği sırada kırılğan bir fikirler bütünü, adlar ve sınıflandırmaların et- kisi altında fazlasıyla kalmış bir sera çiçeği gibidir. (Yüzyılı aşkın bir süre sonra, 1980'lerin başında gerçekleşen bir başka isim değişikliği de –Gay Bağlantılı Bağışıklık Yetmezliği GRID'den Edinilmiş Bağışıklık Yetmez- liği Sendromu AIDS'e yapılan geçiş– hastalıkla ilgili anlayışta devrimsel bir değişime işaret edecekti.)^{*} Bennett gibi Virchow da lösemiye anlama- mıştı; ama, ondan farklı olarak, anlar gibi de davranmamıştı. İçgörüsü ve kavrayışı, onu olumludan çok olumsuz olmaya itiyordu. Sayfayı bütün yerleşik hüküm ve görüşlerden arındırmakla, alanı yeniden düşünmeye açık hale getirdi.

Virchow'un kullandığı isimdeki alçakgönüllülük (ve elbette hastalığın nedenleriyle ilgili anlayışı konusundaki alçakgönüllüğü) onun tıbbı yak- laşımını özetler. Würzburg Üniversitesi'nde genç bir hoca olan Virchow'un çalışmaları kısa süre içinde löseminin adlandırılmasından çok daha öteye

* HIV virüsünün hastalık etkeni olarak belirlenmesi ve dünya üzerinde hızla yayılması, kısa bir süre sonra hastalığın eşcinsel erkekleri yeğlediği yolundaki ilk gözlemleri ve yanı sıra kültürel önyargıları da bertaraf etmişti.

geçti. Bir patoloji uzmanı olarak, kendisini ömür boyu meşgul edecek bir proje başlattı: insan hastalıklarını basit, hücrel bir temelde açıklamak.

Çaresizlik ve düş kırıklığından doğan bir projeydi bu. Virchow'un tıp dünyasına adımını attığı 1840'lar, neredeyse her hastalığın görünmez bir kuvvetin etkisine dayandırıldığı yıllardı: miazma*, nevroz, kötü ruh hali, is-teri gibi. Gözleyemediği bu etkilere anlam veremeyen Virchow ise, devrim-sel bir çaba ve enerjiyle ilgisini gözleyebildiklerine çevirdi: mikroskop altın-daki hücrelere. 1838'de, her ikisi de Almanya'da çalışan botanikçi Matthias Schleiden ve fizyolog Theodor Schwann, bütün canlı organizmaların hücre adı verilen temel yapıtaşlarından oluştuğu iddiasında bulunmuşlardı. Virchow bu fikri benimseyip sınırlarını genişleterek insan biyolojisinin “hücre kuramı”nı ortaya attı. Kuramı iki temel ilkeye dayandırmıştı. Birincisi, insan vücudunun (bütün hayvan ve bitkilerin vücutlarında olduğu gibi) hücrelerden oluştuğu, ikincisi ise hücrelerin yalnızca diğer hücrelerden türeyebildiği idi – kendi deyimiyle *omnis cellula e cellula*.

Bu iki ilke basit gibi görünse de, Virchow'a, insanın büyüme ve gelişimiyle ilgili önemli bir varsayım önerme olanağını tanımışlardı. Eğer hücreler yalnızca diğer hücrelerden türüyorsa, büyüme de ancak iki şekilde gerçekleşebilirdi: hücre sayısının artması ya da hücre büyüklüğünün artması. Virchow bu iki yolu sırasıyla “hiperplazi” ve “hipertrofi” olarak adlandırdı. Hipertrofide hücre sayısı artmıyor, her bir hücre tıpkı şişen bir balon gibi basitçe genişliyordu. Hiperplazi ise, aksine, hücrelerin sayıca artması sonucu gerçekleşen büyümeyi betimliyordu. Bütün insan dokularındaki büyümeler, hipertrofi ve hiperplaziyle açıklanabilirdi. Sözgelimi, erişkin hayvanlarda yağ ve kas dokuları hipertrofi; karaciğer, kan, bağırsaklar ve deri ise hiperplazi süreciyle büyümektedir: Hücreler hücreleri, onlar da yine başka hücreleri oluşturur – *omnis cellula e cellula e cellula*.

Bu açıklama ikna edici olmanın yanında, sadece normal büyüme değil, patolojik büyüme için de yeni bir anlayışı teşvik etmişti. Normal büyüme gibi patolojik büyüme de hipertrofi ya da hiperplazinin devreye girmesiyle gerçekleşebilirdi. Sözgelimi, kalp kası, tıkanmış bir aort çıkışını itmeye zorlanırsa, kuvvetini artırmak için her bir kas hücrelerini büyüterek duruma uyum sağlar. Bunun sonucu da genellikle, kalbin normal işlevini sürdürmeyecek boyutlara ulaşması, yani patolojik hipertrofidir.

Öykümüz açısından önem taşıyan gelişme ise, Virchow'un kısa süre içinde kendisini patolojik hiperplazinin tanımlayıcı örneğiyle, kanserle karşı karşıya bulmasıydı. Mikroskobu aracılığıyla kanserli büyümeleri gözleyen Virchow kontrolsüz bir hücre artışına, yani en aşırı biçimiyle hiperplaziye tanık oldu. Kanserli dokuların mimarisini inceledikçe, bu oluşumların

* eskiden hastalıklara neden olduğu düşünülen kirli, zehirli buhar, Ç.N.

apayrı, bağımsız birer yaşam sürdürür göründüklerini fark etti; hücreler sanki büyümek için yeni ve gizemli bir güçle donanmışlardı. Bu öylesine bir büyüme değil, yeniden tanımlanmış bir büyüme; yeni bir büyüme biçimiydi. Mekanizma onun için henüz bir bilinmez olsa da Virchow bu durumu ileri görüşlülükle, “neoplazi” olarak betimledi; çünkü yeni, açıklanamaz ve çarpık bir büyümeye tanık olmuştu. Neoplazi sözcüğü kanserin tarihi boyunca kulaklarda defalarca çınlayacaktı.*

Virchow’un öldüğü 1902’ye gelindiğinde, tüm bu gözlemlerden yeni bir kanser kuramı belirmeye başlamıştı. Kanser, hücrelerin bölünmek üzere özerk irade kazandığı bir patolojik hiperplazi hastalığıydı. Bu kural dışı, kontrolsüz hücre bölünmesi organları istila edip normal dokuları yok eden doku kitleleri (tümörler) oluşturuyor, tümörler de bir bölgeden diğerine yayılarak kemikler, beyin ya da akciğer gibi uzak alanlarda “metastaz” adı verilen yeni hastalık filizlenmelerine neden olabiliyordu. Kanser, birçok farklı yüzle çıkıyordu karşımıza: meme, mide, deri, rahim ağzı kanserleri, lösemi ve lenfomlar. Ancak bunların hepsi hücresele düzeyde birbirine derinden bağlıydı; çünkü kanserlerin hepsinde hücreler aynı özelliği kazanmışlardı: kontrol edilemeyen patolojik hücre bölünmesi.

1880’lerin sonunda lösemi üzerinde çalışan patoloğlar, bu yeni anlayışla Virchow’un çalışmalarına yeniden döndüler. Lösemi demek ki bir “kan irinlenmesi” durumu değil, kan neoplazisiydi. Bennett’in eski fantezisi bilimsanları arasında yepyeni bir fanteziler alanı doğurmuş, onlar da lösemi hücrelerinden fıkkırıp çıkan envai çeşit görünmez parazit ve bakteri arayışına girmişlerdi – ve görev bilinciyle bulmuşlardı da. Ancak patoloğlar enfeksiyona bağlı nedenler üzerinde oyalanmayı bırakıp merceklerini hastalığın kendisine bir kez daha odakladıktan sonra, lösemi hücreleriyle diğer kanser türlerinde görülen hücreler arasındaki bariz benzerlikleri keşfetmeye başladılar. Lösemi, kandaki akyuvarların kötücül, yani “malin” çoğalma biçimini temsil ediyordu; kanserin ergimiş, sıvılaşmış biçimiydi bu.

Belirleyici nitelikteki bu gözlemden sonra, lösemi üzerine yapılan çalışmalar birdenbire berraklığa kavuşarak atağa kalktı. 1900’lü yılların başına gelindiğinde, hastalığın çeşitli biçimlerde ortaya çıkabildiği açıktı artık: Virchow’un örneğindeki gibi kronik (uzun süreli) ve ağır seyirli olup kemik iliği ve dalağı yavaş yavaş boğabilir (bu tipe daha sonra kronik lösemi adı verildi) ya da Bennett’in örneğindeki gibi neredeyse tümüyle farklı bir hastalık kimliğine bürünerek akut (kısa süreli ve keskin) ve şiddetli seyir gösterebilir, ateş atakları, kanama nöbetleri ve muazzam hızda büyüyen hücrelerle kendini gösterebilirdi.

* Sözcüğün kendisi Virchow’a ait değildi; ancak Virchow neoplaziye oldukça kapsamlı bir açıklama getirmişti.

Hastalığın akut lösemi adı verilen bu ikinci tipi, devreye giren kanser hücrelerinin türüne bağlı olarak iki alt tipe daha ayrılıyordu. Kandaki normal akyuvarlar kabaca iki grupta toplanır: miyeloid ve lenfoid hücreler. Buna göre “akut miyeloid lösemi” (AML) miyeloid hücrelerdeki, “akut lenfoblastik lösemi” (ALL) de olgunlaşmamış lenfoid hücrelerdeki kanserleşmeyi betimliyordu. (Daha olgun lenfoid hücrelerdeki kanser “lenfom” olarak adlandırılır.)

Çocuklarda ortaya çıkan lösemi çoğunlukla ALL tipindeydi ve neredeyse bütün durumlarda hızla ölüme neden oluyordu. 1860’ta Virchow’un bir öğrencisi olan Michael Anton Biermer, çocukluk çağı lösemisinin bu türündeki bilinen ilk vakayı açıklamıştı. Würzburg’lu bir marangozun son derece enerjik, hayat dolu ve oyuncu olan beş yaşındaki kızı Maria Speyer’in kliniğe ilk getiriliş nedeni, okulda aşırı halsiz ve yorgun olduğunun, derisinde de kanlı bereler belirmediğinin fark edilmesi idi. Ertesi gün boynu tutulup ateşi çıkınca Biermer’in aceleyle eve gelip hastaya bakması istendi. Biermer o gece Maria’nın toplardamarından aldığı bir damla kanı mum ışığıyla aydınlatılmış bir mikroskopla incelediğinde, kanda milyonlarca lösemi hücresi olduğunu gördü. Maria geceyi kesintili bir uykuyla geçirdi. Ertesi günün öğle sonrasında Biermer *“exquisit Fall von Leukämie”* (eşi bulunmaz bir lösemi vakası) sözleri eşliğinde örnekleri heyecanla meslektaşlarına gösterirken, Maria da kıpkırmızı kan kusarak komaya girmekteydi. O akşam Biermer yeniden eve geldiğinde, çocuk öleli birkaç saat olmuştu. Dörtmala koşan bu acımasız hastalığın süresi, belirtilerin ortaya çıkışından tanıya, tanıdan ölüme, üç günü geçmemişti.



Şiddeti bakımından Maria Speyer’in lösemisinin yanından bile geçemese de, Carla’nın hastalığı da kendi içinde oldukça şaşırtıcıydı. Yetişkin kanında mikrolitrede ortalama 5.000 akyuvar dolaşmaktadır. Carla’nın kanında ise bu sayı mikrolitrede 90.000, yani normal düzeyin 20 katı kadardı. Bunların yüzde 95’i de “blast” tipi hücrelerden; çılginca bir hızla üretildikleri halde tam yetişkin lenfositlere dönüşecek ölçüde olgunlaşmayı başaramayan kötü huylu (malin) lenfoid hücrelerden oluşuyordu. Başka kanser türlerinde olduğu gibi akut lenfoblastik lösemide de, kanser hücreleri aşırı miktarda üretilmekle birlikte hücrelerin normal olgunlaşma süreçleri, tamamlanmadan gizemli bir şekilde durur. Böylece, lenfoid hücreler miktar bakımından aşırı düzeyde olsalar bile, olgunlaşmadıkları için mikroparla savaştaki normal işlevlerini de sürdüremezler. Sonuçta Carla, bağışıklık sistemi özünde, varlık içinde yokluk yaşıyordu.

Akyuvarlar kemik iliğinde üretilir. Carla'yla tanıştığım günün ertesi sabahında mikroskop altında incelediğim kemik iliği biyopsi malzemesi, oldukça anormal bulgular veriyordu. Yüzeyden amorf, yani herhangi bir biçime sahip olmadığı izlenimini verse de, kemik iliği yetişkinlerde kan üretimini üstlenen son derece organize bir doku, gerçekte bir organdır. Normalde kemik iliği biyopsilerinde kemik spikülleri*, bunların içinde de gelişmekte olan kan hücrelerinin oluşturduğu ve yeni kanın üretildiği birer kreşe benzetilebilecek adacıklar ortaya çıkar. Carla'nın kemik iliğinde bu düzen tümüyle altüst olmuştu. Kötü huylu blast hücreleri kat kat yığılarak ilik boşluğunu tıkabasa doldurmuş, bütün normal yapı ve mimariyi yerle bir ederek kan üretimine yer bırakmamıştı.

Carla fizyolojik bakımdan uçurumun eşiğine gelmişti. Alyuvar sayımı öylesine küçük bir değer göstermişti ki, kanının artık tam kapasiteyle oksijen taşıyamadığı ortadaydı (geriye dönüp bakınca anlaşıyordu ki, Carla'nın baş ağrıları da oksijen yokluğunun ilk işaretiydi). Kanın pıhtılaşmasından sorumlu trombositlerin (kan pulcukları) neredeyse sıfırlanmış olması ise berelere yol açmaktaydı.

Carla'nın tedavisinde çok ince eleyip sık dokumak gerekecekti. Lösemiye yok etmek için kemoterapiye ihtiyaç duyacak, ama, kemoterapi de bir yandan, kalmış olabilecek normal kan hücrelerini katledecekti. Onu kurtarmak için uçuruma doğru daha da fazla itmemiz gerekecekti. Ama, Carla için tek çıkış yolu, bu uçurumun içinden geçmekti.



Sidney Farber 1903'te Buffalo, New York'ta, Virchow'un Berlin'de ölümünden bir yıl sonra dünyaya gelmişti. Babası Simon Farber önceleri Polonya'da mavnacılıkla geçimini sağlarken 19. yüzyıl sonlarında Amerika'ya göç etmiş ve bir sigorta acentesinde çalışmaya başlamıştı. Aile, ahalisi dükkân sahipleri, fabrika işçileri, muhasebeciler, seyyar satıcılardan oluşan, şehrin doğu ucundaki bir Yahudi mahallesinde mütevazı koşullarda yaşamaktaydı. Burası sıkı bir dokuya sahip, yalıtık ve ekonomik bakımdan da genellikle istikrarsız bir bölgeydi. Başarılı olmaları için acıma gösterilmeksizin zorlanan Farber çocukları, oldukça yüksek akademik standartlara ulaşmak durumundaydılar. Üst katta İbranice konuşulurken alt katta yalnızca Almanca ve İngilizce'ye izin vardı. Baba Farber sıklıkla eve ders kitaplarıyla gelir, hepsini masanın üzerine yayar ve çocuklarından her birinin bir kitap seçip ona iyice hakim hale gelmesini, sonra da kendisine detaylı bir rapor sunmasını beklerdi.

* kemik gelişimi sırasında ortaya çıkan iğnemi ya da girintili çıkıntılı kemik oluşum adacıkları, Ç.N.

On dört çocuktan üçüncüsü olan Sidney, işte böylesine büyük hedeflerin belirlendiği bu ortamda büyümüştü. Üniversitede hem biyoloji hem felsefe okudu; Buffalo Üniversitesi'nden mezun olduğu 1923'te ise, eğitim masraflarından bir kısmını karşılamak amacıyla bir yandan da konser salonlarında keman çalmaktaydı. Akıcı Almancasıyla Heidelberg ve Freiburg'da tıp eğitimi aldı, Almanyada kendini kanıtladıktan sonra da Boston'daki Harvard Tıp Okulu'nun ikinci sınıfına tıp öğrencisi olarak kabul edildi. (New York'tan Boston'a Heidelberg aracılığıyla yapılan bu dairesel yolculuk o sıralarda olağan sayılırdı. 1920'lerin ortalarında Amerika'daki tıp okullarında yer bulmak, Yahudi öğrenciler için neredeyse olanaksızdı. Bu nedenle önce Avrupa, hatta Almanyada başarılarını kanıtladıktan sonra tıp eğitimi için kendi ülkelerine dönme yoluna giderlerdi.) Farber da böylece Harvard'a bir “yabancı öğrenci” olarak geldi. Arkadaşlarının onu küstah ve çekilmez buldukları bir gerçektir, ama, zaten bildiği şeyleri yeniden öğrenmek zorunda kalmak onun için de pek çekilir olmasa gerek. Son derece kuralcı, dikkatli, keskin ve titiz bir öğrenciydi. Hem görüntüsü hem tavırları ‘kolalı’, kişiliği hükmediciydi. Derslere bile resmi kıyafetlerle girme eğilimine bakılırsa, kısa sürede “Dört-Düğme Sid” lakabını kazanması da pek boşuna sayılmazdı.

Farber patolojideki uzmanlık eğitimini 1920'lerin sonuna doğru tamamlayarak, Boston'daki Çocuk Hastanesi'nin ilk tam zamanlı patoloğu oldu. Çocuklardaki tümörlerin sınıflandırılmasıyla ilgili olarak harikulade bir çalışma yayımlamanın yanı sıra, yazdığı *Ölüm Sonrası İncelemesi* (*The Post-mortem Examination*) başlıklı ders kitabı da alanın klasikleşmiş eserlerinden sayılmaktadır. 1930'ların ortalarına gelindiğinde Farber, hastanenin arka kısmındaki odasına, artık tanınmış bir patolog, “ölülerin doktoru” olarak yerleşmiş durumdaydı.

Ancak, hastaları tedavi etme tutkusu Farber'in peşini bırakmamıştı. 1947 yazında bodrum katındaki laboratuvarında otururken de aklında tek bir şey vardı. Bütün kanser türleri içinde en tuhaf ve en umutsuz görünenini seçmişti: çocukluk çağı lösemisi. Ona göre kanseri bir bütün olarak anlamak için, karmaşıklığının en dibine, tabanına inmek gerekirdi. Ve bütün ayrışıklığına karşın lösemi, yalnızca kendine has olan ve son derece çekici bir özelliğe sahipti. Lösemi ölçülebilirdi.

Bilim saymayla başlar. Bir olguyu anlamak için, bilimsanının onu önce açıklayabilmesi, nesnel biçimde açıklayabilmek için de öncelikle onu ölçmesi gerekir. Eğer kanser tıbbı güçlü bir bilime dönüşecek idiyse, kanserin de bir biçimde, ama güvenilir ve tekrarlanabilir bir biçimde sayılması gerekecekti.

Lösemi bu konuda, neredeyse bütün kanser türlerinden farklıydı. Bilgisayarlı tomografi (computerized tomography – CT) ve manyetik rezonans

görüntüleme (magnetic resonance imaging – MRI) tekniklerinin henüz var olmadığı bir dünyada, vücut içindeki bir katı tümörde gerçekleşen boyut değişikliklerini nicel biçimde belirlemek, hastayı ameliyat etmeden mümkün değildi; görmediğiniz şeyi ölçemezsiniz de. Ama, kan içinde serbestçe “yüzen” lösemi, kan hücrelerinin kendisi kadar kolaylıkla ölçülebilirdi. Yapacağınız şey, kemik iliğinden bir kan örneği almak ve ona mikroskop altında bakmaktan ibaretti.

Lösemi eğer “sayılabilirse”, diye düşündü Farber, o zaman herhangi bir müdahale de (diyelim, kan dolaşımına verilen herhangi bir kimyasal) hastalardaki etki gücü açısından değerlendirilebilir. Farber bu şekilde kandaki hücrelerin ölümlerini ya da çoğalmalarını gözleyebilecek, bunu da ilacın başarı ya da başarısızlığını ölçmede kullanabilecekti. Özetle kanser üzerine bir “deney” gerçekleştirebilecekti.

Bu düşünce Farber’ı büyülemişti. Karmaşık fenomenleri anlamada basit modellerden yararlanma düşüncesi 1940 ve 50’lerdeki genç biyologları harekete geçirmiş durumdaydı. Karmaşıklığı kavramanın en iyi yolu, tabandan başlayıp yukarıya doğru ilerlemektir. Bakteri gibi tek hücreli canlılar, böylelikle insan gibi çok daha büyük, çok hücreli canlılardaki işleyişi açığa çıkarabilirdi. *E. coli* (mikroskopik bir bakteri) için geçerli olan bir durum, Fransız biyokimyacı Jacques Monod’nun 1954’te iddia ettiği gibi, bir fil için de geçerli olmalıydı.

Lösemi, Farber’a göre bu biyolojik paradigmayı özetliyordu. Bu basit yapıyı sıradışı canavardan yola çıkarak diğer kanser türlerinin çok daha karmaşık dünyasına adım atabilir, bir diğer deyişle bakteri, ona fil hakkında düşünmeyi öğretebilirdi. Hızlı ve dürtüsel düşünme alışkanlığına sahip bir biliminsanı olan Farber, bu noktada da hızlı ve sezgisel bir sıçrama yaptı. O Aralık sabahı onu laboratuvarında bekleyen New York çıkışlı paketi heyecanla yırtıp açarken, kanserle ilgili yepyeni bir düşünce biçimini de açığa çıkarmakta olduğu, aklının ucundan bile geçmiyordu.

“Giyotinden daha ağgözlü bir canavar”

Löseminin taşıdığı tıbbi önem, ortaya çıkış sıklığıyla her zaman ters orantılı olmuştur... Löseminin sistemik tedavisinde karşılaşılan sorunlar, kanser araştırmalarının bir bütün olarak yöneleceğı doğrultunun da göstergesiydi.*

—Jonathan Tucker, *Ellie: Bir Çocuğun Lösemiyle Savaşı* (*Ellie: A Child's Fight Against Leukemia*)

Yayılım gösteren kanserin tedavisinde başarı sayılabilecek çok az sonuç alındı... Süreç genellikle tümörün büyümesini, hastanın da kademeli olarak küçülmesini izlemekten ibaretti.

—John Laszlo, *Çocukluk Çağı Lösemisinin İyileştirilmesi: Mucizeler Çağına Adım* (*The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles*)

Sidney Farber'ın beklediğı kimyasal madde paketi, tesadüfen tıp tarihinde merkezi önem taşıyan bir dönemde ulaşmıştı eline. 1940'ların sonlarında ülke çapındaki laboratuvar ve kliniklerde farmasötik keşifler inanılmaz bir hızla birbirini kovalıyordu. Bu yeni ilaçlardan en çok ses getireni antibiyotiklerdi. 2. Dünya Savaşı'nda son damlasına kadar sağılan o çok değerli kimyasal penisilin (1939'da, penisilinle tedavi edilenlerin idrarından ilaç yeniden çekiliyor ve böylelikle son molekülüne kadar kullanılabiliyordu) 1950'lere gelindiğinde artık 4.000 litrelik varillerle üretilir hale gelmişti. 1942'de Merck firmasının gönderdiği ve yalnızca 5,5 gram tutan ilk penisilin siparişi, Amerika'daki tüm penisilin stokunun yarısını temsil etmekteydi. On yıl kadar sonra ise öyle verimli bir seri üretim sürecine girilmişti ki, penisilin fiyatı doz başına 4 cent'e, iki litrelik süt fiyatının sekizde birine düşmüştü bile.

Penisilin adımlarını başka antibiyotikler de izledi: 1947'de kloramfenikol, 1948'de tetrasiklin. 1949 yılının kışında bir tavuk çiftliğinin ambarında-

* kan dolaşımına karışarak vücudun hemen tümüne dağılabilen bir ilaç ya da ilaçlarla yapılan tedavi, Ç.N.

ki bir küf topağından bir başka mucizevi antibiyotik –streptomisin– de elde edildikten sonra *Time* dergisi, “*Çare, kendi arka bahçemizde*” başlığını gözle görünür biçimde kapağına taşımıştı. Çocuk Hastanesi’nin uzak köşelerinde, Farber’in kendi ‘arka bahçesinin’ içinde bir yerlerdeki tuğladan bir binada ise, mikrobiyolog John Enders, plastik kültür şişelerinde poliovirüs (çocuk felci virüsü) kültürleri elde etmekteydi. Bu çabalar da Sabin ve Salk çocuk felci aşılarının gelişmesinin ilk adımıydı. Artık yeni ilaçlar büyük hızla ve birbiri peşi sıra üretilir olmuştu. 1950’ye gelindiğinde, genel kullanımda olan ilaçların yarısından fazlası, yalnızca bir on yıl kadar önce bilinmiyordu bile.

Bu mucize ilaçlardan belki de daha önemlisi, halk sağlığı ve hijyen koşullarındaki atılımların, ulusal sağlık tablosunda yarattığı esaslı değişimdi. Sözelimi, ölümcül girdabıyla bir bölgenin tamamını haftalar içinde silip süpürebilen tifo, bazı kentlerdeki kirli su depolarının belediyelerin büyük çabalarıyla arıtılması sonucu ortadan kalktı. 19. yüzyılın kötü şöhretli “beyaz veba”sı tüberküloz bile sahneden çekilmekteydi. Özellikle de iyileşen sağlık hizmetleri ve hijyene yönelik çabalar sayesinde, hastalığın ortaya çıkış sıklığı 1910 ile 1940 yılları arasında yarının altına düşmüştü. Paralel olarak Amerikalılarda ortalama ömrün yarım yüzyıl içinde 47’den 68’e yükselmesi ise, bu konuda birkaç yüzyıldır kaydedilen ilerlemeden daha büyük bir adımı temsil ediyordu.

Savaş sonrası tıbbında gerçekleşen bu görkemli başarılar, bilim ve teknolojinin Amerikan yaşamındaki potansiyelinin ve dönüştürme gücünün göstergesiydi. Hastane sayısı artmaktaydı; 1945 ile 1960 yılları arasında ülke çapında yaklaşık 1000 yeni hastane açılmıştı. 1935 ve 1952 arasında ise, hastanelere kabul edilen hasta sayısı iki kattan fazla artarak, 7 milyondan 17 milyona yükseldi. Ve elbette, tıbbi koşullardaki bu ilerleme, yanında tedavi beklentilerini de artıracaktı. Bir öğrencinin sözleriyle, “Bir doktor hastasına, durumu için belirlenmiş herhangi bir ilaç ya da tedavi olmadığını söylemek zorunda kaldığında, hastanın kendini hakarete uğramış hissetmesi ya da doktorun zamana ayak uydurup uyduramamış olduğunu sorgulaması doğaldır.”

Daha iyi sağlık koşullarına sahip bu yeni banliyölerde, yeni bir nesil de artık tedavilerle; ölümsüz, hastalısız bir var oluşla ilgili hayaller kurmakta serbestti. Yaşamın sürekliliği konusunda hissettikleri güven ve rahatlama duygusuyla kısa süre içinde eşyanın da sürekli olanına, dayanıklı mallara balıklama daldılar: tekne boyutlarında Studebaker’lar, yapay ipek takımlar, televizyonlar, radyolar, tatil evleri, golf kulüpleri, barbeküler, çamaşır makineleri... Long Island’daki bir patates tarlası sınırları içinde yeni serpilmekte olan Levittown banliyösünde (simgesel bir ütopya) “hastalık”, “sıkıntılar” listesinde üçüncü sıraya düşmüş, “maddi sıkıntı” ve “çocuk yetiştirme”

maddelerini izler konuma gelmişti. Hatta çocuk yetiştirmek eşi görülmemiş boyuttaki bir ulusal uğraş olma yolundaydı. Yavaş yavaş artan doğurganlık oranlarıyla da, 1957’ye gelindiğinde Amerika’da her yedi saniyede bir bebek dünyaya gelir olmuştı. Ekonomist John Galbraith’in tanımıyla bu “refah toplumu”, “sonsuz sağlık” garantisinin de eşliğinde kendisini sonsuza kadar genç olarak da algıliyordu. Yenilmez bir toplumdu bu.



Ancak bütün hastalıklar arasından kanser, adımlarını bu ilerleme yürüyüşünün adımlarına uydurmamakta ısrarlıydı. Eğer bir tümör sözcüğün tam anlamıyla yerelse (yani cerrahi müdahaleyle alınabilecek şekilde tek bir organ ya da bölgeyle sınırlıysa) kanserin de tedavi şansı vardı. “Ekstirpasyon” adı verilen bu işlemler, 19. yüzyıl cerrahisinin çarpıcı ilerlemelerinden kalan bir mirastı. Sözelimi memedeki yalıtık, kötü huylu bir kitle, 1890’larda Johns Hopkins’in büyük cerrahı William Halsted’in öncülüğünü yaptığı “radikal mastektomi” adı verilen yöntemle çıkarılabiliyordu. 1900’lü yılların başlarında keşfedilen X-ışınları da, tümör hücrelerinin bölgesel olarak öldürülmesinde radyasyonun kullanımına olanak sağlamıştı.

Yine de kanser, bilimsel bakımdan bir kara kutudan farksızdı; bu gizemli olguyla başetmenin yolu derin tıbbi içgörü gerektiren bir tedaviden değil, onu bir kitle olarak yok etmekten geçiyordu. Kanserli bir hastayı iyileştirmek (eğer iyileştirmek sözkonusuysa tabii) için izlenebilecek yalnızca iki strateji vardı: tümörü cerrahi müdahaleyle çıkarmak ya da radyasyonla yakmak. Seçim, sonuçta sıcak ışınlı soğuk bıçak arasında yapılacaktı.

1937 Mayısında, Farber’ın kimyasallarla gerçekleştirdiği deneylere başlamasından neredeyse tam 10 yıl önce *Fortune* dergisi, kanser tıbbıyla ilgili “*panoramik bir inceleme*” olarak betimlediği bir yazı yayımladı. Makale rahatlatıcı olmaktan epey uzaktı: “Şaşırtıcı olan şudur ki, ister iyileştirme ister önleme amaçlı olsun, herhangi bir tedavi *ilkesi*, şu ana kadar sunulmuş değildir ... Tedavi *yöntemlerinin* daha verimli ve daha insancıl hale geldiği doğrudur. Anestezi ya da sterilizasyonsuz yapılan üstünkörü ameliyatlar, yerlerini kusursuz denebilecek teknik incelikte, modern acısız ameliyatlara bırakmış durumdadır. Nesiller boyunca kanser hastalarının etlerini kemi ren tahrip edici yöntem ve maddeler, X-ışınları ve radyumla radyasyon yöntemi sayesinde artık geçmişte kalmıştır. ... Ama kanserin ‘iyileştirilmesi’nin sadece iki ilkeye dayanmakta olduğu da bir gerçektir: hastalıklı dokunun çıkarılması ya da yok edilmesi [birincisi cerrahiyle, ikincisi X-ışınlarıyla]. Kanıtlanmış başka herhangi bir yöntem bulunmamaktadır.”

* ameliyatla kökünden, söküp çıkarma işlemi, Ç.N.
Ücretsiz PDF Kitap Arşivi - <https://rantey.org>

Fortune'daki makale "Kanser: Büyük Karanlık" başlığını taşıyordu ve yazarlara göre bu "karanlık" tıbbi olduğu kadar siyasi karanlığı da içeriyordu. Kanser tıbbının yaşadığı tıkanma sadece ardındaki tıbbi gizemlerin derinliğinden değil, kanser araştırmalarının sistematik biçimde ihmal edilmesinden de kaynaklanmaktaydı: "ABD'de kanser araştırmalarına ayrılan fonların sayısı iki düzineyi geçmemektedir. Fonlar 500 dolardan 2 milyon dolara kadar değişmekle birlikte, toplamaları olsa olsa 5 milyon dolardan biraz daha fazladır. ... Oysa önemli bir futbol maçını izlemek için tek bir öğle sonrasında gönüllü olarak harcanan para, bunun üçte biridir."

Araştırma fonlarındaki bu durgunluk, hastalığın kendisinin hızla kazandığı önemle belirgin bir tezat oluşturunuyordu. Kanser 19. yüzyıl Amerika'sında da var olduğu ve dikkat çektiği halde, çok daha büyük sıklıkla ortaya çıkan hastalıkların gölgesinde kalmıştı. 1899'da tanınmış Buffalo'lu cerrah Roswell Park, kanserin günün birinde çiçek, tifo ve tüberkülozu geride bırakarak ülkedeki ölümlerin birinci nedeni olacağını iddia ettiğinde, sözleri "şaşırtıcı bir kehanet", gecesini gündüzünü kanser ameliyatlarıyla geçiren bir adamdan ister istemez çıkabilecek abartılı bir spekülasyon olarak değerlendirilmişti. Ancak birkaç yıl sonra bile, Park'ın sözleri giderek daha az şaşırtıcı ve daha isabetli hale gelir olmuştu. Tifo, birkaç aralıklı salgını saymazsak hızla azalıyordu; çiçek de inişe geçmiş ve 1949'da da ABD'de tümüyle ortadan kalkmıştı. Ama bu arada kanser, katil hastalıklar merdivenini hızla tırmanarak, diğer hastalıkları geride bırakmaya başlamıştı. 1900 ile 1916 yılları arasında kansere bağlı ölümler, yüzde 29,8 oranında artmış ve ölüm nedeni olarak tüberkülozu kılpayı da olsa geçmişti. 1926'ya gelindiğinde ise kanser, kalp hastalıklarının hemen ardında yer alarak ülkedeki ikinci büyük ölüm nedeni konumuna ulaşmıştı.

Kansere karşı ulusal ve eşgüdümlü bir tepkinin zeminini oluşturmada "Kanser: Büyük Karanlık" yazısı yalnız değildi. Aynı yılın Mayıs'ında *Life* dergisinde kanser araştırmaları konusunda çıkan bir yazı da durumun aciliyetine parmak basıyordu. *The New York Times* Nisan ve Haziran aylarında artan kanser vakaları üzerine iki makale yayımladı. Kanser, 1937 Temmuzunda *Time* dergisinin sayfalarında ortaya çıktığında ise o sıralarda "kanser sorunu" tabir edilen olgu, medyada şiddetli bir salgın haline gelmişti.



Kansere karşı ulusal ve sistematik bir tepkinin çerçevesini çizmek için tasarlanan öneriler, ABD'de 1900'lerin başlarından beri ritmik bir şekilde bir artıp bir azalmaktaydı. 1907'de bir grup kanser cerrahı, Kongre'yi kanser araştırmaları için daha fazla fon ayırmaya ikna edecek bir kuruluş oluştur-

mak üzere New Willard Otel’inde bir araya geldi. 1910’a gelindiğinde ise, Amerika Kanseri Araştırmaları Birliği adını alan bu kuruluş, kanser araştırmalarına adanmış ulusal bir laboratuvar kurmak amacıyla Kongre’ye öneri sunmak üzere, Başkan Taft’i ikna etmiş durumdaydı. Ancak plan başta ilgi çekmiş olsa da, aralıklı birkaç girişimden sonra, özellikle de siyasi destek yoksunluğu nedeniyle Washington’da durma noktasına gelmişti.

Taft’in önerisinin masaya yatırılmasından yaklaşık 10 yıl sonra, 1920’de, kanser araştırmaları yeni ve beklenmedik bir şampiyona kavuştu: Fairmont, West Virginia’da bir zamanlar avukatlık yapmış ve Senato’daki ilk dönemini geçirmekte olan azimli ve coşkulu bir kişilik; Matthew Neely. Neely, bilim siyasetiyle ilgili deneyimi fazla olmasa da, kanser kaynaklı ölümlerde bir önceki onyılıda görülen belirgin artışı (1911’deki 70.000’den 1927’deki 115.000’e) fark etmişti. Kongre’den, “insanda kanserin durdurulmasına yol açan herhangi bir bilgi”ye 5 milyon dolarlık ödül verileceğini ilan etmesi talebinde bulundu.

Fazla sıradan, şerifin odasına sabıkalı fotoğrafı asmanın bilimsel eşdeğeri bir stratejiydi bu; sonucu da, aynı düzeyde bir tepki oldu. Birkaç hafta içinde Neely’nin Washington’daki ofisi, çeşitli sahte hekimler, imanla tedavi şarlatanlarınca gönderilen ve akla gelen gelmeyen her tür kanser çözümüyü (aşındırıcılar, tonikler, merhemler, kutsal yağ sürülmüş mendiller, sakinleştiriciler, kutsal sular...) dolu binlerce mektuba boğulmuştu. Bu tepkilerden bıkip usanan Kongre, sonunda Neely’nin Kanseri Kontrol Tasarısı için 50.000 dolar ödenek vererek, bütçeyi komik denebilecek ölçüde kısmış ve istenen miktarın sadece yüzde 1’ine düşürmüş oluyordu.

Senatoya daha sonra yeniden seçilen yorulmak bilmez Neely, 1937’de kansere karşı ulusal savaş başlatmak üzere yeni bir girişimde daha bulundu; ama bu sefer Senatör Homer Bone ve Temsilci Warren Magnuson’un da desteğiyle. Kanseri de bu arada halkın gözünde giderek büyümekteydi. *Fortune* ve *Time* dergilerindeki makaleler yeterince endişe ve huzursuzluk rüzgârı estirmiş, siyasetçiler de somut bir karşılık sergilemek için hevesli hale gelmişlerdi. Haziranda Senato ve Temsilciler Meclisi konuya yönelik bir yasa tasarlamak üzere ortak bir konferans düzenledi. İlk birkaç oturumdan sonra tasarı Kongre’de oya sunularak, 23 Temmuz 1927’de gerçekleşen bir birleşik oturumda oybirliğiyle kabul edildi. İki hafta sonra 5 Ağustos’ta, Başkan Roosevelt Ulusal Kanseri Enstitüsü Yasası’nı imzaladı.

Yasanın bir sonucu olarak, kanser eğitim ve araştırmalarını düzenlemek üzere Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) adında yeni bir bilimsel birim ve ardından da çeşitli üniversite ve hastanelerden gelen biliminsanlarının oluştur-

* NCI, 1944’te Ulusal Sağlık Enstitüleri’nin (National Institutes of Health – NIH) bir alt birimi haline geldi. Bu gelişme, sonraki onyıllar boyunca kurulacak hastalık odaklı diğer enstitülerin de habercisiydi.

duğu bir danışma kurulu kuruldu. Ve sonunda başkentin birkaç kilometre ötesinde, Bethesda'nın açıklarındaki çiçekli kemerler, yeşillikli bahçeler arasına, pıriltılı odaları ve konferans salonlarıyla gelişkin bir laboratuvar inşa edildi. Binanın 3 Ekim 1938'de gerçekleşen açılış töreninde "Ulusumuz, insan ırkını hedefleyen en büyük belayı, kanseri alt etmek için kuvvetlerini sıraya dizmektedir" duyurusunu yapmıştı Senatör Bone güvenle. Çoğunluğu meyve vermeyen çabalarla geçen neredeyse 20 yıldan sonra, kansere karşı oluşturulan eşgüdümlü bir ulusal tepki, nihayet yola çıkmış görünüyordu.

Bütün bu gelişmeler, doğru yönde atılmış cüretkâr ve cesur bir adımı temsil ediyordu – zamanlamayı saymazsak. 1938 kışının başlarında, Bethesda'daki NCI yerleşkesinin açılışından yalnızca bir-iki ay sonra, kansere karşı yürütülen savaş farklı türden bir savaşın çalkantılarıyla gölgede kalmaya başladı. Kasım'da Nazi birlikleri, Almanya'daki Yahudilere karşı ulusal çapta bir kıyıma girişerek binlerce Yahudi'yi toplama kamplarına sürdü. Kış aylarının sonlarına gelindiğinde Asya ve Avrupa'nın her köşesinde askeri anlaşmazlıklar patlak vermeye başlamış ve 2. Dünya Savaşı'nın zemini hazırlanmış durumdaydı. 1939'da kıvılcımlar tümüyle alev almış, 1941 Aralığında ise ABD bu küresel yangına kaçınılmaz biçimde sürüklenmişti bile.

Savaş, önceliklerin bambaşka biçimde yeniden düzenlenmesini gerektirmişti. NCI'nin bir zamanlar bir klinik kanser merkezine dönüştürmeyi umduğu Baltimore'daki Birleşik Devletler Deniz Hastanesi, hızla savaş hastanesi olarak yapılandırıldı. Bilimsel araştırmalara ayrılan fonlar da ciddi biçimde kesilerek savaşla doğrudan ilgili projelere yönlendirildi. Biliminsanları, lobiler, doktor ve cerrahlar ise toplumun radar ekranından kaybolmuştu artık. Bir araştırmacının anımsadığı üzere "artık sesleri solukları fazla çıkmayan bu insanların katkıları, ancak vefat ilanlarında özetlenir olmuştu."

Bu arada bir vefat ilanı da Ulusal Kanser Enstitüsü için yazılacak yeri idi. Kongrenin "kansere verilecek programlı yanıt" için söz vermiş olduğu fonlar hiçbir zaman gerçeğe dönüşmedi; NCI da bunca ihmale direnemeyerek sönükleşmeye başladı. 1940'larda hayal edilebilecek en modern tesisler ve altyapıyla ışıldayan yerleşke, bilimsel bir hayalet kasabaya dönüşmüştü. Biliminsanlarından biri Enstitü'yü şakayla karışık, şöyle betimliyordu: "Şehir dışında, güzel, sessiz sakin bir dinlenme tesisi gibiydi. O sıralarda o kocaman güneşli pencerelerin dibinde uyuklamak gibisi yoktu."

Kanserle ilgili toplumsal feryat da sessizliğe bırakmıştı yerini. Medyada konuya ilişkin kısa süreli canlılıktan sonra kanser yine ağza alınmaz, üzerinde ancak fısıldaşılan, kimsenin uluorta konuşmaya cesaret edemediği bir hastalık haline gelmişti. Meme kanserini yenmiş ve kansere karşı

* 1946 ve 1947 yıllarında Neely ve Senatör Claude Pepper, üçüncü bir ulusal kanser tasarısı sundular. Tasarı 1947'de çok az oy farkıyla reddedildi.

gönüllü çalışmalar yürüten Fanny Rosenow, 1950’li yılların başlarında *The New York Times*’ı arayarak bir meme kanseri destek grubu adına ilan verme talebinde bulunmuştu. Pek de anlaşılır olmayan biçimde gazetenin toplum haberleri editörüne bağlanan Rosenow ilan talebini kendisine aktardığında uzun bir sessizlik olmuş ve ardından aldığı yanıt şu olmuştu: “Üzgünüm Bayan Rosenow, ama *Times*, “meme” ya da “kanser” sözcüklerini sayfalarında yayımlayamaz.” Sonra devam etti: “Ama onun yerine göğüs duvarı hastalıklarıyla ilgili bir toplantının duyurusunu yapmanızda sakınca yok.”

Rosenow tiksintiyle telefonu kapattı.



Farber’in kanser dünyasına adım attığı 1947’de, kanserle ilgili olarak son on yıl boyunca yükselen sesler artık dinmiş, kanser siyasi bakımdan da sessiz bir hastalık haline gelmişti. Çocuk Hastanesi’nin hareketli koşullarında doktor ve hastalar kanserle savaşımını kapalı biçimde, kendi kendilerine sürdürüyorlardı. Alt kattaki dar geçitlerde ise Farber, kimyasalları ve deneyleriyle daha da özel bir savaşımın içindeydi.

Bu yalıtılmışlık Farber’in erken dönem başarılarının anahtarıydı aslında. Burada halkın dikkatinden ve spotlardan uzakta, bulmacanın küçük ve bilinmez bir parçası üzerinde çalışabiliyordu. Lösemi kimsesiz bir hastalıktı; tedavisi için sunabilecekleri bir ilaçtan mahrum olan iç hastalıkları uzmanları, kan üzerinde cerrahi işlemler uygulama olanağı bulunmayan cerrahlar tarafından ortada bırakılmıştı. Bir doktorun söylediği gibi “lösemi bir anlamda, 2. Dünya Savaşı’ndan önce kanser sayılmıyordu bile.” Lösemi, hastalıklar sınırındaki bir hastalık, disiplinler ve bölümler arasında gizlenmiş bir paryaydı – tıpkı Farber’in kendisi gibi.

Löseminin ait olduğu bir yer varsa, burası hematolojinin, yani normal kanı konu edinen alanın sınırları içinde olsa gerekti. Ve eğer lösemiye bir çare bulunacaksa diye akıl yürüttü Farber, bu da ancak kanın incelenmesiyle gerçekleşebilirdi. *Normal* kan hücrelerinin nasıl üretildiğini çözebilirse, buradan geriye yürüyebilir ve yolu da onu *anormal* lösemi hücrelerinin büyümesini önleyecek bir engele götürebilirdi. Öyleyse izleyeceği strateji, hastalığı normalden anormale doğru izlemek, kanseri ters yönden karşılamak olacaktı.

Farber’in normal kan hakkında öğrendiği şeylerin çoğu George Minot’tan geliyordu. Zayıf, saçları hafif dökülmüş ve açık renkli, etkileyici gözlere sahip bir aristokrat olan Minot, Boston’da Harrison Caddesi’ne yakın sütunlu, tuğla-beton karışımı bir binada yer alan bir laboratuvarı yönetiyordu. Burası Longwood Caddesi’nde Çocuk Hastanesi’nin de dahil olduğu hasta-

ne binalarına yalnızca birkaç kilometre uzaklıktaydı. Harvard'daki birçok hematolog gibi Farber da, Çocuk Hastanesi kadrosuna katılmadan önce, 1920'li yıllarda Minot'tan kısa bir eğitim almıştı.

Her on yıl kendine özgü bir hematolojik bulmaca barındırır. Minot'un dönemindeki bulmaca da "kötücül (pernisyöz) anemi" idi. Alyuvar eksikliği demek olan aneminin ("kansızlığın") en yaygın biçimi, alyuvar yapımında canalcı önemdeki demirin yokluğundan kaynaklanır. Ama Minot'un üzerinde çalıştığı ve daha ender tip olan kötücül aneminin nedeni, demir eksikliği değildi (hastalığın adı da, demir takviyesiyle yapılan standart anemi tedavisine gösterdiği dirençten kaynaklanır). Hastaları giderek daha korkunç hale gelen karışımlarla -250 gr. tavuk karaciğeri, yarı pişmiş köfteler, çığ domuz midesi, hatta bir keresinde de öğrencilerinden birinin kusmuş olduğu mide sıvıları (tereyağ, limon ve maydanozla tatlandırılmış!)- besleyen Minot ve ekibi, nihayet 1926'da kötücül aneminin daha sonraları B₁₂ olarak adlandırılacak kritik bir mikrobeseinin yokluğu sonucu ortaya çıktığı konusunda noktayı koydular. Minot ve iki meslektaşı bu devrimsel çalışma için 1934'te Nobel Ödülü aldı. Minot, bu karmaşık hematolojik hastalığa yakalananlarda tek bir molekülün ilavesiyle kanın normal durumuna dönebileceğini göstermişti. Kan, etkinliği moleküler açma kapama anahtarlarıyla denetlenebilen bir organdı.

Besin alımına bağlı aneminin, Minot ve ekibinin üstünde çalışmadığı bir biçimi daha vardı; yalnızca sözcük anlamıyla da olsa, bir önceki kadar "kötücül" bir başka anemi. On üç bin kilometre uzaklıktaki Mumbai'de, İngiliz tüccarlara ait olup acımasız yerel aracılarca işletilen kumaş imalathanelerinde, yevmiyeler öylesine düşük bir düzeye çekilmişti ki, işçiler alçaltıcı bir yoksulluğa sürüklenmiş, gıda ve tıbbi bakımdan yoksun kalmışlardı. Sürekli yetersiz beslenmenin etkilerini araştıran İngiliz hekimlerce 1920'lerde testlere tabi tutulan bu işçilerin çoğunda, özellikle de yeni doğum yapmış kadınlarda şiddetli düzeyde anemi bulunduğu ortaya çıktı. (Bu uygulama da bir başka sömürgeci yaklaşım örneğiydi: bir toplumda önce ızdırap ve yoksulluk koşullarını oluşturmak, sonra da bunları toplumsal ya da tıbbi deneylere tabi tutmak.)

1928'de Londra'daki Kadınlar İçin Tıp Okulu'ndan yeni mezun olmuş genç İngiliz doktor Lucy Wills, aldığı araştırma desteğiyle bu anemi türünü incelemek üzere Mumbai'ye gitti. Wills hematologlar arasında ilginç bir kişilik, bir maceraperestti. Kan konusuna duyduğu ilgi, sırf merak duygusunu tatmin etmek için böylesine uzak bir ülkeye gitmesine izin verecek ölçüde güçlüydü. Minot'un çalışmalarından haberi vardı. Ancak bir süre sonra gördü ki Mumbai'de ortaya çıkan anemi, Minot'un anemisinin tersine, onun karışımları ya da B₁₂ vitaminleriyle geriye döndürüleliyordu.

Ama “Marmite” adı verilen koyu renkli ve koyu kıvamlı, mayamsı bir gıda maddesiyle anemiye şaşılası biçimde tedavi edebilmişti. O sıralarda İngiltere ve Avustralya’daki sağlık fanatiklerince epey popüler bir gıda maddesi olan Marmite’taki ana kimyasal bileşeni belirleyemeyen Wills, bu bileşene “Wills etkeni” adını verdi.

Wills etkeninin meyve ve sebzelerde, özellikle de Marmite’ta bol bulunan folik asit (folat) olduğu, sonradan ortaya çıktı. Hücreler bölündüklerinde DNA’larını, yani bir hücredeki tüm genetik bilgiyi taşıyan kimyasal kopyalamak zorundadırlar. Folik asit, DNA’nın vazgeçilmez yapıtaşlarından biri olmasıyla, hücre bölünmesi için hayati önem taşır. Kan hücreleri de olasılıkla insan vücudundaki en hızlı hücre bölünmesiyle oluştuklarından (günde 300 milyar hücreden fazla), kan üretimi folik aside özellikle bağımlıdır. Folik asit yokluğunda ise (Mumbai’de meyve sebzeden yoksun kalan insanların durumunda olduğu gibi) kemik iliğinde yeni kan hücresi üretimi durur ve milyonlarca yarı-olgunlaşmış hücre, tıpkı bir seri üretim hattında tıkanıp kalan yarı-mamul ürünler gibi birbiri üstüne yığılır. Kemik iliği artık Mumbai’deki imalathane işçilerinde olduğu gibi, besin yokluğu çeken, işlevselliğini yitirmiş bir biyolojik makineye dönüşmüştür.



Vitaminler, kemik iliği ve normal kan arasındaki bu bağlantılar 1946 yazının başlangıcında Farber’ı epeyce meşgul etti. Bu bağlantının ta kendisinden esinlenerek gerçekleştirdiği ilk klinik deney ise korkunç bir hataya dönüşecekti. Lucy Wills, besin-yoksunu hastalara verilen folik asidin, kanı yeniden normal üretim sürecine döndürdüğünü gözlemişti. Farber ise, lösemili çocuklara verilen folik asidin de kanı normal durumuna getirip getirmeyeceğini merak ediyordu. Bu belli belirsiz yolu izleyerek bir miktar yapay folik asit buldu, bir grup lösemili çocuk topladı ve onlara folik asit enjekte etmeye başladı.

İzleyen aylarda Farber folik asidin, löseminin ilerleyişini durdurmak bir yana, onu ivmelendirdiğini keşfetti. Hastalardan birinde akyuvar sayısı neredeyse iki katına çıkmış, bir diğeryerdeyse lösemi hücreleri kan dolaşımı içine patlarcasına fıskırmış ve deri içine kötü huylu hücrelerin sızmasına neden olmuştu. Farber deneyi derhal sonlandırdı. “İvmelenme” olarak betimlediği bu durum, serbest düşmeyle alçalırken yere çarpma noktasına gelen tehlikeli bir cismi çağırıyordu.

Farber’ın deneyi, Çocuk Hastanesi’ndeki çocuk doktorlarını öfkeden çılgına çevirmişti. Folat yalnızca lösemiye değil, olasılıkla çocukların ölümlerini de hızlandırmıştı. Ama Farber’ın merakı dinmek bilmiyordu. Folik asit ço-

cuklarda lösemi hücresi oluşumunu ivmelendiriyorsa, etkisini bir başka kimyasal; bir “antifolat”la yok etmek mümkün olamaz mıydı? Bir başka deyişle, akyuvar gelişimini engelleyen bir kimyasal lösemiye durdurabilir miydi?

Minot ve Wills’in gözlemleri bulanık bir tabloya oturmaya başlamıştı artık. Bir kere kemik iliği işlek bir hücre fabrikasıysa, lösemiye boğulmuş bir ilik de aşırı yüklenmiş bir fabrika, yapısı kanser hücresi üretmek üzere değiştirilmiş bir üretim birimi demekti. Minot ve Wills’in, vücuda ek besin vererek kemik iliği üretim hatlarını açtıkları bir gerçektir; öyleyse bu besin depolarını kapatarak bozuk işleyişli iliği kapatmak da mümkün müydü? Mumbai işçilerindeki anemi, Boston’daki tıbbi birimlerde tedavi amacıyla yeniden oluşturulabilir miydi?

Çocuk Hastanesi’nin alt katındaki laboratuvarından, Brookline’daki Amory Sokağı’nda yer alan evine gerçekleştirdiği uzun yürüyüşler sırasında Farber, böyle bir ilacın varlığı konusunda düşünmeyi pes etmeksizin sürdürüyordu. Evin koyu ahşap lambrili duvarları arasında akşam yemeği, genellikle seyrek ve düzensiz bir rutine oturmuştu. Farber’in müzisyen ve yazar olan eşi Norma opera ve şiirden söz ederken Sidney’nin konusu da otopsiler, deneyler ve hastalardı. Geceleri hastaneye yürüyerek dönerken “kansere karşıtı bir kimyasal” beklentisi onu artık rahat bırakmaz hale gelmişti. Bu ilaca bir fanatiğin heyecanı ile neredeyse dokunabiliyor, onu açık seçik görebiliyordu. Ama ne ilacın kendisini ne de ona vereceği ismi biliyordu. Bugün bildiğimiz şekliyle “kemoterapi” sözcüğü, kansere karşıtı ilaçlar için henüz hiç kullanılmamıştı.* Farber’in, fantezilerinde bütün canlılığıyla hayal ettiği incelikli tedavi araçları “antivitamin”ler de ortada yoktu.



Farber, felaketle sonuçlanan ilk deneyi için gereken folik asidi, bir kimyacı olan eski bir dostundan, Yellapragada SubbaRow’dan (ya da meslektaşlarının çoğunun hitap şekliyle Yella) temin etmişti. Kimyagerken yolu bir şekilde biyolojiden geçmiş, hücre fizyoloğundan da tıp doktorluğuna yönelmiş, birçok açıdan öncü nitelikli bir biliminsanıydı Yella. Bilimde izlediği dolambaçlı yol, üzerinde daha çaresizce yürüdüğü, maceralı bir ‘fiziksel’ yolu izlemişti. 1923’te Boston’a beş parasız ve hazırlıksız geldiğinde, tıp eğitimini Hindistan’da tamamlamış ve Harvard’daki Tropik Sağlık Okulu’na

* 1910’lu yılların New York’unda William B. Coley, James Ewing ve Ernest Codman kemik sarkomlarını (sarkom: bağ dokusu kaynaklı kötü huylu tümörler, Ç.N.), sonradan “Coley toksini” adı verilen bir bakteriyel toksin (zehir) karışımıyla tedavi etmeye çalışmışlardı. Coley tedaviye gösterilen bazı tepkileri gözlemiş, ama olasılıkla da bağışıklık sisteminin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkan beklenmedik tepkiler, onkolog ya da cerrahların ilgisini tam anlamıyla çekmemişti.

bir burs sağlamış durumdaydı. Ancak Boston’da esen rüzgârlar, kısa sürede keşfettiği üzere tropik olmaktan çok uzaktı. ABD’de tıp doktorluğu yapmasını sağlayacak bir lisansı bulunmadığı için dondurucu ve fırtınalı kış boyunca kendi alanında bir iş bulmayı başaramayan Yella, kapıları açıp kapama, çarşafaları değiştirme, tuvaletleri temizleme görevleriyle Brigham Kadın Hastanesi’nde gece bekçisi olarak çalışmaya başladı.

Tıp dünyasına yakınlığı yararına oldu. SubbaRow kurduğu dostluklar ve bağlantılar sayesinde bir süre sonra hastanenin Biyokimya Bölümü’nde araştırmacı olarak işe başladı. İlk projesi canlı hücrelerden belirli molekülleri yalıtıp, onları kimyasal olarak ayırtırmak yoluyla bileşimlerini belirlemek, yani bir anlamda hücrelere biyokimyasal bir “otopsi” uygulamaktı. Bu yaklaşım hayal gücünden çok, azim gerektirse de harikulade sonuçlar vermişti. SubbaRow’un yalıttığı moleküllerden biri, bütün canlılardaki enerji kaynağı ve hücrelerde kimyasal enerjinin taşıyıcısı olan ATP, bir diğeri de kaslarda enerji taşıyıcısı olan kreatinin idi. Bu başarılardan tek bir tanesi bile ona Harvard’da bir profesörlük garantileyebilecekken, durum böyle olmadı. SubbaRow bir yabancı; toplumdan yalıtık yaşayan, gececil, konuşması belirgin biçimde aksanlı, şehir merkezinde tek odalı bir evde oturan bir vejetaryendi. Dostlarıysa Farber gibi diğer gececil münzevilerden oluşuyordu. 1940’ta, ne takdir ne de kadro kazanmış olan Yella, dargınlıkla New York’un dış bölgelerinde yer alan bir ilaç laboratuvarına dönerek orada çalışmaya başladı. Amerikan Siyanamid Şirketi’ne ait olan Lederle laboratuvarı, ondan kimyasal sentezle ilgili bir ekibi yönetmesini istemişti.

Yella SubbaRow Lederle’de hızla eski stratejisine dönerek, hücrelerde bulunduğu doğal kimyasalların yapay versiyonlarını üretme işine odaklandı. Umudu, bunları besin desteği olarak kullanmaktı. Bir başka ilaç şirketi olan Eli Lilly, 1920’lerde B₁₂ vitamininin konsantre formunu, yani kötücül anemide eksik olan besin ögesini satarak büyük bir servet sahibi olmuştu. SubbaRow da dikkatini, ihmal edilmiş olan ve folat eksikliğiyle tanımlanan diğer anemi türüne yöneltmeye karar verdi. Ancak kimyasalı domuz karaciğerinden yalıtımda üst üste yaşadığı birçok başarısızlıktan sonra 1946’da taktik değiştirerek, Lederle’de genç bir kimyacı olan Harriet Kiltie’nin de dahil olduğu bir ekip yardımıyla folik asidi sıfırdan sentezlemeye başladı.

Folik asit sentezinde devreye giren kimyasal tepkimeler, rastlantısal bir avantaj sağlamıştı. Tepkimeler ara basamaklar içerdiği için, SubbaRow ve Kiltie formülde ufak değişikliklere giderek farklı folik asit tipleri elde edebiliyorlardı. Folik asidin bu varyantları, yani moleküler taklitleri, sezgi ve beklentilere aykırı özelliklere sahipti. Hücrelerdeki enzim ve reseptörler (almaçlar) genelde, molekülleri kimyasal yapılarından yola çıkarak tanıma ilkesiyle çalışır. Ancak doğal molekülü birçok yönüyle taklit edebilen “sahte”

bir moleküler yapı, reseptör ya da enzime bağlanarak tıpkı yanlış bir anahtarın kilidi sıkıştırmasına benzer şekilde, enzim etkinliğini engeller. Yella'nın taklit moleküllerinden bir kısmı da folik asit "antagonistleri", yani karşıtları olarak işlev görebilirdi.

Bu moleküller, Farber'ın üzerine fanteziler kurduğu antivitaminlerin ta kendisiydi. Farber, Kiltie ve SubbaRow'a yazarak ürettikleri folat antagonistlerini lösemili hastalarda kullanıp kullanamayacağını sordu. SubbaRow'un yanıtı olumluydu. Böylece 1947 yazının sonlarına doğru, ilk antifolat paketi Lederle laboratuvarından çıkarak Farber'inkine ulaştı.

Farber'ın Eldiveni

Bu hastalığa yakalananlar, yüzyıllardır akla gelebilecek her türden deneyin nesnesi olmuştur. Bu inanılmaz zorlu düşmana başarıyla karşı koyabilecek en ufak bir araç bulma umuduyla kırlar ve ormanların, eczane ve tapınakların altı üstüne getirilmiştir. İnsanın bu beyhude arayışına katkıda bulunmaktan kaçınabilmiş herhangi bir hayvan bulmak da zordur. İster tüyleri ve derisiyle, ister diş ve tırnağıyla, ister timus ve tiroid bezleriyle, ister karaciğer ve dalağıyla olsun...

—William Bainbridge

Bu büyük felaketi kökünden kurutmanın bir yolunu bulmak ... rastlantısal amatörce çalışmalara ve eşgüdümsüz, düzensiz çalışmalara kalmış durumdadır.

—The Washington Post, 1946

Boston'daki Longwood Caddesi hastanelerinin 11 kilometre kadar güneyinde yer alan Dorchester kasabası, batısındaki isli endüstriyel yerleşimlerle doğusundaki grili yeşili Atlantik koyları arasında sıkışmış, gelişmekte olan tipik bir New England banliyösüdür. 1940'ların sonlarında gemi inşacıları, demir döküm işçileri, demiryolu mühendisleri, balıkçılar ve fabrika işçilerinden oluşan Yahudi ve İrlandalı göçmenler, dalgalar halinde Dorchester'a gelip Blue Hill Caddesi'nden kıvrılarak yükselen ev sıralarına yerleşmişlerdi. Kasaba, nehir boyunca uzanan park ve oyun alanları, golf alanı, kilisesi ve sinagoguyla aile yaşamına uygun tipik bir banliyö kasabası olarak kendini yeniden buldu. Pazar öğleden sonraları aileler Franklin Parkı'nda bir araya gelerek yeşillikli patikalarında yürüyor ya da hayvanat bahçesindeki devekuşları, kutup ayıları ve kaplanları seyre dalıyorlardı.

16 Ağustos 1947'de, hayvanat bahçesinin hemen karşısında yer alan bir evde, Boston'daki tersanelerde çalışan bir gemi işçisinin oğlu gizemli biçimde hastalandı. İki hafta boyunca herhangi bir düzene bağlı kalmaksızın

bir inip bir çıkan ateş, artan bitkinlik ve solgunlukla seyretmişti hastalığı. Robert Sandler iki yaşındaydı. İkizi Elliott ise son derece canlı, sağlıklı, nur topu gibi bir bebektir.

Ateşinin ilk ortaya çıkışından 10 gün kadar sonra Robert'ın durumu ciddi biçimde kötüleşmeye başladı. Ateşi daha da yükseldi; cilt rengiyse pembeden ürkütücü bir süt beyaza dönüşmüştü. Sonunda Boston'daki Çocuk Hastanesi'ne getirildi. Kan yapımı ve depolanmasını üstlenen ve normalde yumruk büyüklüğündeki bir organ olan dalak, Robert'ta gözle görünür ölçüde büyümüş (dalak genellikle göğüs kafesinin altından, elle ancak zorlukla hissedilebilir), aşırı doldurulmuş bir torba gibi aşağıya doğru sarkmıştı. Farber'ın mikroskobu altındaki bir damla kan ise, hastalığın kimliğini ortaya çıkarmaya yetmişti: Binlerce olgunlaşmamış lenfoid lösemik blast hücresi çılgınca bölünüyor, kromozomları bir açılıp bir kapanan yumruk gibi yoğunlaşıp çözülüyordu.

Sandler'ın Çocuk Hastanesi'ne gelişi, Lederle'den yola çıkan ilk paketin Farber'ın eline ulaşmasından yalnızca birkaç hafta sonraydı. 6 Eylül 1947'de Farber, Sandler'a Lederle antifolatlarından ilki olan pteroyilaspartik asit (PAA) enjekte etmeye başladı. (Toksik bile olsa bir ilaç için onay almak, o zamanlar her yerde gerekmiyordu. Aileler deneyle ilgili olarak baştansavma ve alelacele biçimde bilgilendiriliyor, çocuklar ise neredeyse hiç bilgilendirilmiyor, görüşleri bile sorulmuyordu. İnsanlı deneyler için düzenlenen ve hastaların açık, gönüllü rızasını talep eden Nüremberg Yasası 9 Ağustos 1947'de, PAA deneyine bir aydan kısa bir süre kala hazırlanmıştı. Boston'da yaşayan Farber'ın böyle bir rıza isteminden haberdar olmuş olması bile kuşkuludur.)

PAA'nın etkisi oldukça sınırlıydı. Bir ay içinde Sandler giderek bitkinleşti, lösemisinin omuriliğe yaptığı baskı sonucu topallamaya da başladı. Eklem ağrıları ve yer değiştiren şiddetli sancılar ortaya çıktı. Bunların üstüne, uyuk kemikten adeta fıskıran lösemi kemiğin kırılmasına neden olarak, açıklanamaz şiddete, korkunç bir ağrı da başlattı. Aralığa gelindiğinde vaka umutsuz görülüyordu artık. Sandler'ın, lösemi hücreleriyle dolup taşar hale gelmiş dalağının ucu, kalça bölgesine kadar sarkmış, kendisi de içine iyice kapanarak tepkisiz, şiş ve solgun hale gelmişti. Ölümün kıyısındaydı artık.

Derken 28 Aralık'ta Farber'ın eline SubbaRow ve Kiltie'den aminopterin adı verilen ve yapıcı PAA'dan biraz daha farklı, yeni bir antifolat versiyonu ulaştı. Farber, ilacı kapıldığı gibi çocuğa yetiştirerek, kanseri biraz da olsa yavaşlatması umuduyla enjeksiyon uygulamasına başladı.

Yanıt, göze çarpar nitelikteydi. Akyuvar sayımında o ana kadar görülmüş olan muazzam hızdaki tırmanış (Eylül'de 10 bin, Kasım'da 20 bin ve Aralık'ta neredeyse 70 bin) aniden sonlanıp belirli bir noktada durdu. Daha

da inanılmazı, sayımın bir süre sonra giderek düşen değerler vermesiydi. Lösemik blast hücreleri kanda kademeli olarak bir bir sönüp sonunda ortadan kayboldular. Yılbaşında kan sayımı zirve değerinin neredeyse altıda birine düşmüş ve normal değere çok yaklaşmıştı. Kanser yok olmamıştı (mikroskop altında kötü huylu akyuvarları görmek hâlâ mümkündü) belki ama, en azından geçici olarak gerilemiş, buzlu Boston kışında o da hematolojik bir donma noktasına gelmişti.

13 Ocak 1948’de Sandler kliniğe yeniden geldiğinde, iki aydır ilk kez yarıdmsız yürümekteydi. Dalak ve karaciğeri öylesine belirgin biçimde küçülmüştü ki kıyafetleri, Farber’in ifadesiyle “karın bölgesinde bol” geliyordu artık. Kanaması durmuş, iştahı ise son altı aydır yiyemediklerinin acısını çıkarırcasına kabarmıştı. Şubat’a gelindiğinde, yine Farber’in ifadesiyle çocuğun dikkati, beslenme biçimi ve etkinlikleri ikizinkisiyle aynı düzeye ulaşmıştı bile. Bir ay gibi kısa bir süre için bile olsa, Robert Sandler ve Elliott Sandler yeniden ikiz gibi olmuşlardı.



Sandler’in hastalığındaki –lösemi tarihinde o zamana kadar benzeri görülmemiş olan– bu gerileme, Farber için de coşkulu bir hareketlilik dönemi başlatmıştı. 1948 kışının başlarında kliniğine başka çocuklar da gelmiş durumdaydı: boğaz ağrısından yakınan üç yaşında bir erkek çocuk, baş ve boynunda şişlikler beliren iki buçuk yaşında bir kız çocuk... tümüne koyulan nihai tanı çocukluk çağı ALL’si olmuştu. Kısa sürede, hem Yella’dan gelen antifolatlar hem de onlara çaresizce gereksinim duyan hastaların akınına uğrayan Farber, kendisine yardım edebilecek başka doktorlar da topladı yanına: hematolog Louis Diamond’a ek olarak James Wolff, Robert Mercer ve Robert Sylvester adlarında üç de asistan.

Farber eğer birinci klinik deneyiyle Çocuk Hastanesi yetkililerini çileden çıkarmış idiyse, bu ikincisiyle de onları uçurum kenarından itmiş oldu. Lösemi koğuşlarında esen fazlaca çaresiz ve deneysel rüzgârın tıp eğitime uygun olmayışı gerekçesiyle, bütün çocuk hastalıkları (pediyatri) intern ve stajyerleri, oylamayla lösemi kemoterapi biriminden çektilirdi. Böylece bütün hastaların sorumluluk ve bakımı Farber ve asistanlarına kalmış oluyordu. Cerrahlardan birinin söylediği gibi “kanseri çocuklar genel olarak hastane koğuşlarının en kıyıda köşede kalmış boşluklarına yerleştiriliyordu.” Nasılsa ölüm döşegindeydiler çocuk doktorlarına göre; “huzur içinde ölmelerine izin vermek” daha insani, daha şefkatli bir yaklaşım olmaz mıydı? Klinisyenlerden biri, Farber’in “yeni kimyasalları”nın lösemili çocuklarda sadece son çare olarak kullanılması önerisini getirdiğinde ise Farber, geç-

miş patoloji deneyimlerini anımsayarak sert bir yanıt vermişti: “O zamanı beklersek, ihtiyacımız olan tek kimyasal da tahnit sıvısı olacak!”

Farber, tuvaletlere yakın bir koğuşun arka bölmesini geçici bir klinik haline getirdi. Küçük ekibi de Patoloji Bölümü’nün kullanılmayan çeşitli alanlarına yerleştirdi: arka odalar, merdiven boşlukları ve boş bürolar. Kurumsal yardım asgari düzeydeydi. Farber’ın asistanları kendi kemik iliği iğnelerini kendileri sıvırtıyorlardı (bir cerrahın, neşterini bileme çarkında bilemesi ne kadar eskimiş bir yöntemse, bu da öyleydi). Ekip, ayrıntıların üzerinde titizlikle durarak hastaları teker teker taradı: her bir kan sayımı, her bir kan nakli ve her bir ateş ölçümü kaydediliyordu. Lösemiyle giriştikleri savaşı kazanmaları durumunda, Farber çarpışmanın her dakikasının kaydedilerek gelecek kuşaklara aktarılmasını istiyordu – kimse savaş anını izlemek istemese bile.



1948’in o şiddetli ve kasvetli Boston kışında aniden patlayan kar fırtınaları, Farber’ın kliniğini de durma noktasına getirmişti. Longwood Caddesi’ne bağlanan ince asfalt yol, çamurlu kar yığınlarıyla dolmuş, sonbaharda bile doğru dürüst ısınmayan bodrum katı geçitleriyse şimdi buz gibiydi. Günlük antifolat enjeksiyonu uygulamaları da bu koşullarda olanaksız hale geldiğinden, Farber ve ekibi enjeksiyonları haftada üçe çekmek zorunda kaldılar. Fırtınaların azaldığı Şubat’ta enjeksiyonlar yine günlük hale gelebildi.

Bu arada, Farber’ın çocukluk çağı lösemisiyle ilgili deneyimleri kulaktan kulağa yayılmaya, kliniği de yavaş bir tren halinde gelen çocuklarla dolmaya başlamıştı. Vaka üstüne vaka bindikçe, olağanüstü bir tablo da ortaya çıkmaya başladı: Antifolatlar lösemi hücre sayım sonuçlarını aşağı çekebiliyor, bazen tümüyle yok olmalarını da sağlayabiliyordu – en azından bir süreliğine. Sandler’inki kadar çarpıcı başka geri dönüşler de oldu. Aminop-terinle tedavi edilen iki erkek çocuk okula dönebildi. Bir başkası, iki buçuk yaşındaki bir kız da yedi ay yatakta kaldıktan sonra “oynamaya ve ortalıkta koşuşturmaya” başlamıştı. Kanda normale dönen durum, normal bir çocukluğa da, anlık bile olsa dönüş sağlıyordu.

Ancak bu işte de aynı bityeniği vardı. Birkaç aylık gerilemeden sonra kanser ne yapıp edip nüksederek Yella’nın en güçlü ilaçlarını bile bir kenara atmaya başarıyordu. Kemik iliğinde yeniden hücre çoğalması başgösteriyor, derken hücreler püskürürcesine kan dolaşımına katılıyor ve en etkin antifolatlar bile artışlarını engelleyemiyordu. Sonuçta Robert Sandler da, tedaviye yanıt verdiği birkaç ayın sonunda, 1948’de yaşamını yitirdi.

Yine de bu gerilemeler, geçici bile olsa gerçek –ve tarihi– gerilemelerdi.

1948 Nisanına gelindiğinde, elde *New England Journal of Medicine* dergisine bir ön yayın hazırlamaya yetecek kadar veri vardı. Ekibin tedaviye tabi tuttuğu 16 hastadan 10’u tedaviye yanıt vermiş, 5 çocuk da (başlangıç grubunun yaklaşık üçte biri) tanıyı izleyen 4 ila 6 ay boyunca hayatta kalmayı başarmıştı. Ve lösemi söz konusu olduğunda 6 ay, sonsuzluk demekti.



Farber’in 3 Haziran 1948’de yayımlanan ve tablolar, şekiller, mikroskop görüntüleri, laboratuvar değerleri, kan sayımlarıyla kaynayan makalesi yedi sayfa uzunlukta idi. Yazım dili ise kuru, resmi, duyarsız ve bilimsel olsa da, bu makale de bütün büyük tıbbi makaleler gibi çığır açıcı nitelikte ve bütün büyük romanlar gibi ölümsüzdü. Bu yazıyı bugün okumak bile zamanda geriye fırlatılıp Boston’daki bu kliniğin çalkantılı yaşamına girmek; Farber ve asistanlarının bir yok olup bir beliren bu korkunç hastalığa karşı ilaç bulmak için, hastaların da yaşama tutunmak için çırpınışlarına tanıklık etmek demekti. Baş, ortası ve ne yazık ki sonu da olan bir öyküydü bu.

Makale, bir bilim insanının anımsadığı üzere “kuşku, güvensizlik ve öfkeyle” karşılanmıştı. Ama Farber’a göre çalışma, kışkırtıcı bir mesaj içeriyordu: Kanser, üstelik de en saldırgan biçimi bir ilaç, yani bir kimyasalla geçici de olsa tedavi edilmişti. 1947 ile 1948 arasında geçen altı aylık süreçte Farber, bir kapının kısa süreyle ama davetkâr biçimde açılıp sonra yeniden sıkıca kapanmasına tanıklık etmişti. Kapı aralığında anlık olarak gördüğü şey ise göz kamaştırıcı bir olasılıktı. Saldırgan (“agresif”) bir sistemik kanser türünün kimyasal bir ilaçla yok olması, kanser tarihinde gerçekte görülmemiş bir şeydi. Farber’in asistanlarından biri 1948 yazında kemik iliği biyopsisi uyguladığı lösemili bir çocuğu sonradan aminopterinle tedavi etmiş ve sonuçlara inanmakta güçlük çektiğini söylemişti: “Kemik iliği öylesine normal görünüyordu ki, bir iyileştirme yönteminin var olduğunu düşleyebiliyordunuz.”

Farber da öyle yaptı ve düşledi. Kötü huylu hücrelerin belirli kanser karşıtı ilaçlarla öldürülmesi, normal hücrelerin de çoğalıp kendilerine ait fizyolojik boşluklara yeniden sahip çıkması, kötü huylu hücrelerin tekmini kırıp geçirecek koca bir sistemik antagonist grubunun varlığı, lösemiye kimyasallarla tedavi edebilmek ve bu tedavi biçimini de daha yaygın kanser türlerine uygulamaktı düşü. Farber kansere meydan okuyor, düello eldivenini de yere atıyordu. Eldiveni yerden almak da, koca bir doktorlar ve bilim insanları nesline düşüyordu bu durumda.

Gizlenmiş Bir Hastalık

Evreni minyatür ölçekte resmetmek için seçtiğimiz metaforlarda ifşa ederiz kendimizi.

—Stephen Jay Gould

Bu hastalık, sonuçta en az 3000 yıldır tıp dünyasında biliniyor. Ve insanlık da en az 3000 yıldır “bir çare” için tıp dünyasının kapılarına vurup duruyor.

—Fortune, Mart 1937

Kapıyı çalmadan içeri giren hastalık olma şerefi, şimdi de kansere ait.

—Susan Sontag, *Metafor Olarak Hastalık*
(*Illness as Metaphor*)

Kanseri “modern” bir hastalık olarak görmemizin nedeni, onunla ilgili metaforların da modern oluşudur. Kanseri bir aşırı üretim hastalığı; ani, durdurulamaz ve kontrol edilemez büyümeyle tanımlanan bir bozukluktur. Modern biyoloji, hücreyi bir moleküler makine olarak ele almaya yönlendirir bizi. Kanseri de bu makinenin, başlangıçta aldığı büyüme emrine karşı koyamayıp, yok edilemez ve kendinden güç alan bir otomata dönüştüğü biçimidir.

Kanserin, 20. yüzyıla ait bir hastalık olduğu fikri, Susan Sontag’ın *Metafor Olarak Hastalık* kitabında da ikna edici biçimde açıkladığı gibi, başka bir çağa damgasını vurmuş bir hastalığı hatırlatır niteliktedir: 19. yüzyıldaki tüberküloz. Sontag’ın vurguladığı üzere iki hastalık da aynı ölçüde “nefret uyandırıcıydı; ikisi de uğursuz, iğrenç, akla ve duylara aykırı hastalıklardı.” İkisi de yaşamı kurutuyor, ikisi de ölümle yüz yüze gelme sürecini esnettikçe esnetiyordu. Ve iki durumda da hastalığı tanımlayan şey, ölümden çok “ölmekte olmak”tı.

Ancak tüm paralelliklere rağmen tüberküloz (TB) başka bir yüzyıla aittir. TB ya da verem, Viktorya dönemi romantizminin patolojik aşırı ucunu

temsil eder: ateşli, acımasız, soluksuz ve saplantılıdır... Şairlerin hastalığıdır tüberküloz: John Keats Roma'daki İspanyol Merdivenleri'ne bakan odasında sessizce kıvrılmış, yüzünü ölüme dönmüştür. Saplantılı bir romantik olan Byron ise, sevgililerini etkilemek için bu hastalıktan öldüğü fanteziler yaratır. “Ölüm ve hastalık çoğunlukla güzellik doludur, tıpkı ... veremin telaşlı parıltısı gibi” diye yazmıştır Thoreau da 1852'de. Thomas Mann'ın Büyülü Dağ romanında ise bu “telaşlı parıltı”, kurbanlarında ateşli bir yaratıcı kuvveti kamçulamaktadır; berraklaştırıcı, yüceleştirici, çoğaltıcı ve açık ki dönemin ruhuyla yüklü bir kuvvet.

Kanser, aksine daha çağdaş imgelerle yüklü bilmece içerir. Kanser hücresi, cerrah-yazar Sherwin Nuland'ın yazdığı gibi “katı bir bireyci ve her anlamıyla gelenek karşıtı bir asidir.” Kanserin bir bölgeden diğerine göçü için kullanılan “metastaz” (“metastasis”) sözcüğü, *meta* ve *stasis* (Latince'de “durağanlık ötesi”) sözcüklerinin ilginç bir karışımıdır ve günümüz çağdaş dünyasının kararsızlığıyla örtüşen, değişken konumlu, kısmen dengesiz bir duruşu ifade eder. Eğer verem bir zamanlar kurbanlarını, patolojik yolla organlarından etmek (“eviserasyon”) yöntemiyle öldürmüş idiyse (tüberküloz bakterisi akciğer dokusunu kademeli olarak oyar), kanser de vücudu haddinden fazla hücreyle doldurduğu boğma yönteminden yararlanır; bu farklı türden bir “tükenme”; yokluktan değil, aşırılıktan doğan bir patolojidir. Kanser, yayılmacı bir hastalıktır; dokulardan geçerek onları işgal eder, yabancı arazilerde koloniler kurar, sığınma hakkı talep ettiği bir organdan daha sonra bir başkasına göç eder. Can havliyle davranır, yaratıcıdır, acımasızdır, bulunduğu bölgeye hükmedicidir, açık göz ve uyanıktır, savunmacıdır; bazen sanki bize nasıl hayatta kalılabileceğini öğretiyor gibidir. Kanserle karşı karşıya gelmek, bir paralel türle karşı karşıya gelmek gibidir; hayatta kalmak için sahip olduğu uyum teknikleri olasılıkla bizimkinden daha gelişkin bir türle.

Kansere atfettiğimiz bu görüntü (korkulası, kötü niyetli, çağdaş ve kötücül ikizimiz) en azından kısmen doğru olduğu için tüyler ürperticidir. Kanser hücresi, normal hücrenin şaşırtıcı ölçüde sapmış bir suretidir. Kanserin işgalci ve sömürgeci olarak kaydettiği bu inanılmaz başarının bir nedeni de, bizi bir tür ya da organizma olarak başarılı yapan özellikleri kendi yararına kullanmasıdır.

Normal hücre gibi kanser hücresi de en temel ve basit şekilde çoğalarak büyümeye, yani bir hücrenin bölünerek iki hücre oluşturması ilkesine bağlıdır. Normal dokularda bu süreç ince bir düzenlenmeye tabidir; öyle ki büyüme bazı sinyallerce uyarılırken bazılarınca da engellenir. Kanserde kendini gösteren dizginlenemez büyüme ise nesil üstüne neslin ortaya çıkmasına neden olur. Biyologlar “klon” terimini, ortak bir genetik atayı

paylaşan hücreler için kullanırlar. Şimdi biliyoruz ki kanser de bir klonal hastalıktır. Bilinen neredeyse bütün kanser türlerinin kaynağı, sınırsız bölünme ve sağkalım yeteneğini kazanmış, sınırsız sayıda yavru hücre oluşturabilen bir ata hücredir. Virchow'un *omnis cellula e cellula e cellula* sözleri, sınırsızca tekrarlanmak üzere burada da karşımıza çıkmaktadır.

Ancak kanser bir klonal hastalık olmakla kalmaz; *evrimleşen* bir klonal hastalıktır da aynı zamanda. Büyüme evrimsiz gerçekleşebilseydi, kanser hücreleri de işgal, yaşamda kalma ve yayılma konusunda sahip oldukları güce kavuşmuş olamazlardı. Her bir kanser hücresi nesli, ata hücrelerden genetik bakımdan farklı olan az sayıda hücre de üretir. Kemoterapide kullanılan bir ilaç ya da bağışıklık sisteminin kendisi kansere saldırdığında, saldırıya karşı koyabilen mutant hücreler aradan sıyrılır; en sağlam hücreler böylece sağ kalmayı başarmış olur. Mutasyon, seçim ve aşırı büyüme basamaklarından oluşan acımasız döngü, hayatta kalmaya ve büyümeye giderek daha fazla uyum sağlamış hücreler üretir. Bazı durumlardaysa mutasyonlar, başka mutasyonların gelişimini de hızlandırır. Bu genetik dengesizlik, kusursuz "cinnet" durumunun önyak olduğu tek şeyse, mutant klon oluşumunun daha da fazla teşvik edilmesidir. Sonuçta kanser, evrimin temel işleme ilkesini kendi yararına kullanma bakımından, hiçbir hastalığın boy ölçüşemeyeceği bir konuma gelmiş durumdadır. Bir tür olarak bizler, eğer Darwinci seçilimin nihai ürünleriysek, içimizde bir yerlerde gizlenmiş bekleyen bu inanılmaz hastalık da bizden farksızdır.

Metaforlardaki bu cazibeye kendimizi fazla kaptırmamız tehlikesi her zaman var olsa da, kanser gibi bir konudan söz ediyorsak bunlardan kaçınmaya da olanak yok. Bu kitabı yazmam söz konusu olduğunda, bir "kanseri tarihi" yazma düşüncesiyle işe başlamış, ama sonra kaçınılmaz olarak, sanki bir "şey"den değil, bir "kişi"den söz ettiğim hissine kapılmıştım. Özmem, gün be gün insana benzer bir şeye dönüşmeye başlamıştı; aynada seçebileceğiniz biraz bulanıklaşmış ama esrarengiz bir görüntüye. Bu, aslında bir hastalığın tıbbi geçmişi değil, daha kişisel, daha derin bir yazın biçimi; hastalığın biyografisiydi.



Her biyografi yazarı, öznesinin doğumu üzerinde bir şekilde kafa yormak zorunda olduğuna göre, biz de öyle başlayalım: Kanser nerede "doğdu"? Kaç yaşında? Onu bir hastalık olarak kaydeden ilk kişi kimdi?

1862'de Edwin Smith adındaki ilginç kişilik (yarı bilgin, yarı sokak satıcısı, antika taklitçisi ve kendi kendini eğitmiş bir Mısırbilimci), Mısır'ın Luksor kentindeki bir antikacıdan 4,5 metrelik bir papirüs satın aldı (ya da

kimilerine göre çaldı). Mısır el yazısıyla doldurulmuş sarı, ufalanmış yapraklarıyla berbat durumdaki bu papirüs, tahminlere göre MÖ 17. yüzyıla ait ve aslında MÖ 2500 tarihli bir orijinal elyazmasının kopyasıydı. Kopyanın, belli ki epeyce bir acelesi olan yaratıcısı, hızla yazarken çokça hata yapmış, düzeltmeleri de kırmızı mürekkeple kâğıdın kenarlarına not etmişti.

1930'da İngilizce'ye çevirisi yapılan papirüs içeriğinin, MÖ 27. yüzyılda yaşayan Mısırlı hekim İmhotep'in öğretilerini içerdiği düşünülüyor. Eski Krallık döneminden bildiğimiz ender hanedan dışı şahsiyetlerden biri olan İmhotep, geniş kapsamlı Mısır rönesansının merkezindeki bir Rönesans adamıydı. Diyoser'in sarayında vezirlik yaptığı sırada beyin cerrahisiyle ilgilenmiş, mimariye bulaşmış, astroloji ve astronomi konularında deneysel çalışmalar yürütmüştü. Yüzyıllar sonra Mısır içinde ilerlerken her köşede İmhotep'in güçlü ve ateşli zihninin yaratılarıyla karşılaşan Yunanlar bile onu bir sihirbaz olarak nitelemiş ve kendi sağlık tanrıları Asklepios'la bütünleştirmişlerdi.

Ancak Smith papirüsünün şaşırtıcı yanı sihir ve din değil, tam tersine sihir ve dinin yokluğudur. Sihir, ayin ve tılsımla iç içe yaşandığı bir dünyada İmhotep, nesnel bir üslup ve arı bilimsel sözcüklerle, sanki cerrahi üzerine çağdaş bir ders kitabı yazarcasına kırık kemikler, yerinden kaymış omurlardan söz ediyordu. Papirüste sözü geçen 48 örnek, esrarengiz birer fenomenden çok tıbbi vakalar olarak ele alınıyor, her biri ayrı bir anatomik sözlük, tanı, özet ve seyir açıklaması içeriyordu.

İşte kanserin farklı bir hastalık olarak ilk ortaya çıkışı da, bu antik dönem cerrahının yaktığı aydınlatıcı ışıkla mümkün olmuştur. Kırk beşinci vakayı açıklarken İmhotep şöyle bir tavsiyede bulunmuştu: “Memede kabarık kitlelerin bulunduğu bir vakayı incelerken, bu kitlelerin memenin her tarafına yayılmış olduğunu fark ederseniz; elinizi memenin üzerine koyduğunuzda serinse ve dokunduğunuzda herhangi bir ateş emaresi yoksa; şişlikler pütürsüz, kuru oldukları ve herhangi bir akıntıya yol açmadıkları halde dokununca tümsekleri hissedebiliyorsanız, onunla ilgili olarak demelisiniz ki: ‘Üstesinden gelmek zorunda olduğum şey, şişmiş kitlelerdir ... Memede yer alan kabarık tümörler, memedeki büyük, geniş ve sert şişliklerin varlığını gösterir. Bunlara dokunmak, bir sargı yumağına dokunmak gibidir. Onları olgunlaşmamış hemat meyvesiyle de karşılaştırmak mümkündür; sert ve soğuk gelir elinize.’ ”

“Memedeki kabarık kitle” (serin, katı, bir hemat meyvesi gibi yoğun, ve deri altında sinsice yayılmış) sözcüklerinin bütün açıklığıyla betimlediği durum, meme kanseriydi. Papirüste yer alan bütün vakaları, tedaviyle ilgili kısa bir değerlendirme izliyordu; bu tedavi yalnızca hafifletici ya da geçici nitelikte olsa da: beyin ameliyatı geçiren hastaların kulağına akıtılan sütler,

yaralar için kullanılan lapalar, yanıklar için merhemler... Ancak sıra 45. vakaya gelince İmhotep, kendisinden beklenmeyecek bir sessizliğe bürünmüştü. “Tedavi” başlığı altında tek bir cümle yer alıyordu: “Tedavisi yok.”

Bu acizlik itirafından sonra, kanser antik tıp tarihinden adeta siliniverdi. Oysa diğer hastalıklar bütün hızlarıyla dünyayı dolaşıp ayak izlerini belge ve efsanelerde bırakmaya devam ediyordu. Şiddetli bir salgın –belki de tifüs– MÖ 1715’te liman kenti Avaris’te parlayarak halkını kırıp geçirmişti. Çiçek hastalığı MÖ 12. yüzyılda barındığı keseciklerden patlarcasına çıkmış, birçokları yanında V. Ramses’in yüzünde de çiban izleri bırakmıştı. Tüberküloz ise İndus Vadisi’nde, tıpkı mevsimsel seller gibi bir yükselip bir alçalıyordu. Eğer kanser de bu büyük salgınların arasında bir yerlere sıkışmış idiyse, bunu sessizlik içinde yaptığına kesin gözüyle bakabiliriz, çünkü kolayca belirlenebilir herhangi bir iz bırakmamış durumdadır; ne tıp literatüründe ne de herhangi bir literatürde...



İmhotep’in açıklamalarından sonra kanserin kendinden yeniden söz ettirmesi için iki bin yıldan uzun süre geçti. Bu sefer de yine sessizliğe bürünmüş bir hastalık, özel ve gizli bir utançtı kanser. MÖ 440’lı yıllarda kaleme aldığı ve “Herodot Tarihi” olarak bildiğimiz kapsayıcı eserinde Herodot, aniden tuhaf bir hastalığa yakalanan Pers Kraliçesi Atossa’dan söz eder. Atossa, Kiros’un kızı, Darius’un da eşiydi. Akdeniz ülkesi Lidya’dan İran Körfezi’ndeki Babil’e uzanan büyük kara parçası, birbiri peşi sıra tahta oturan ve her ikisi de efsaneleşmiş barbarlıklarıyla tanınan bu iki Akamenid imparatorunun yönetimi altındaydı. Hükümrانlığının ortalarında Atossa, memesinde kanayan bir yumru olduğunu fark etti. Bu olasılıkla “enflamatuar” (yangılı) sıfatıyla tanınan, kötücül bir meme kanseri tipi idi (enflamatuar meme kanserinde kötü huylu hücreler lenf bezlerini işgal ederek kızıl renkli, şişkin bir kitle oluştururlar).

Atossa eğer isteseydi, Babil’den Yunanistan’a ne kadar hekim varsa başucuna üşüşür, onu tedavi etmek için birbirleriyle yarışarlardı. Ama Atossa bunu yapmadı. Onun yerine bütün kapılarını kapattı ve korkunç, derin bir yalnızlığa gömüldü; kendini bir anlamda karantinaya alarak çarşafına bürünmekle yetindi. Darius’un hekimleri olasılıkla onu tedaviye kalkıştılsa da, hepsi boşunaydı. Sonunda Democedes adındaki Yunanlı bir köle, tümörü almasına izin vermek üzere Atossa’yı ikna edebildi.

Bu ameliyattan kısa süre sonra Atossa’nın adı, Herodot’un eserinden esrarenigiz bir şekilde kaybolur. Kraliçe, belli ki Herodot için yalnızca bir öykü unsurundan ibarettir. Tümörün yeniden ortaya çıkıp çıkmadığını,

Atossa'nın ne zaman ve nasıl öldüğünü bilmiyoruz; bildiğimiz, işlemin en azından geçici bir başarı olduğu. Atossa yaşamaya devam etti ve bunu da kuşkusuz Democedes'e borçluydu. Fiziksel acı ve hastalıktan bir süreliğine de olsa kurtulmuş olması ise, onu minnet duygusuna ve yeniden işgal hırsına bürümüşü. Darius, imparatorluğunun doğu sınırında yerleşik İskitlere karşı bir saldırı planlamaktaydı. Atossa, artık anayurduna dönmek isteyen Democedes'in etkisiyle, saldırıyı doğu yerine batıya yöneltmesi ve Yunanistan'ı işgal etmesi için eşine yalvardı. Pers ordusunun doğudan batıya dönmesi ve izleyen Yunan-Pers Savaşları, Batı'nın erken tarihine damgasını vuran belirleyici olaylardan biri olacaktı. Sonuçta bin gemiyi sessizlik içinde suya indiren, Atossa'nın tümörüydü. Kanser, bu gizli saklılığı içinde bile, antik dünyaya parmak izlerini bırakabilmişti.



Ancak Herodot ve İmhotep ne de olsa birer öykü yazarıdır, ve bütün öyküler gibi onlarınkinde de boşluklar ve tutarsızlıklar vardır. Tarif ettikleri “kanserler” belki gerçekten de birer neoplazma*, ama belki de belirsizce açıklanmış birer apse, ülser, ben ya da siğildi. Tarihte gerçekliği su götürmez kanser vakaları, kötü huylu dokunun bir şekilde korunmuş olduğu durumlarla sınırlıdır. Böyle bir kanser vakasıyla karşılaşmak, antik hastalığı kelimenin tam anlamıyla “gözle görmek” için, Peru'nun güney ucunda gözlerden uzak, kumlu bir düzlükte yer alan, bin yıllık bir mezarlığı ziyaret etmek gerekir.

Düzlük, Peru'nun güneyinden Şili içlerine uzanan Andlar'ın devasa kıvrımının kuytu gölgesinde sıkışmış, 950 metrelik bir şerit halinde uzanan kuru, ıssız Atakama Çölü'nün kuzey kenarında bulunur. Sıcak ve kuru bir rüzgârın esintisiyle sürekli olarak kavrulan bölgenin yağmur yüzü gördüğüne dair herhangi bir işaret tarihi kayıtlarda yoktur. Burada bir zamanlar insanların yaşadığını hayal etmek güç olsa da, bölgenin insan yaşamını barındırmış olduğu bir gerçektir. Düzlükte, ortalığa dağılmış durumda yüzlerce mezar bulunmaktadır; bunlar kilin kazılmasıyla açılmış ve kenarları taşlarla özenle çevrelenmiş küçük, sığ çukurlar halindedir. Bu sığ mezarların geçen yüzyıllar içinde köpekler, fırtınalar ve mezar hırsızlarınca kazılmış olması, elbette tarihi de mezarından çıkarmıştır.

Mezarlar Kiribaya kabilesi üyelerinin mumyalanmış kalıntılarını içerir. Kiribayalar ölülerini korumak için herhangi bir çaba sarf etmemiş olsalar da, bölge iklimi zaten mumyalama için mükemmel koşulları sağlamış du-

* anormal doku büyümesi, tümör, Ç.N.

rumdadır. Kil, bir yandan vücut suyu ve sıvılarını aşağıdan emerken rüzgâr da bir yandan, dokuları üstten kurutmuştur. Çoğunlukla oturur halde yerleştirilen ölümler, böylece uzay ve zamanda hızla donup kalmışlardır.

Yaklaşık 140 ölü barındıran bu türden büyük ve kavruk bir mezarlık da, 1990'da, Duluth'daki Minnesota Üniversitesi profesörlerinden Arthur Aufderheide'nin dikkatini çekmişti. Aslen patolog olan Aufderheide'nin uzmanlaştığı konu ise, eski ve tarihi örneklerle ilgili çalışmaları kapsayan "paleopatoloji"dir. Aufderheide, Farber'dan farklı olarak otopsilerini yaşamını yeni kaybetmiş insanlar üzerinde değil, arkeolojik alanlarda bulunan mumyalanmış kalıntılar üzerinde yürütmektedir. Bu kalıntıları küçük, steril süt kutularında saklamaktadır. Böylece, Minnesota'daki dolabında yaklaşık 5 bin doku parçası, yığınla biyopsi materyali, yüzlerce kırık iskelet parçası bulunmaktadır.

Aufderheide, Kiribaya bölgesinde alelacele inşa ettiği geçici diseksiyon masasında birkaç hafta içinde 140 otopsi gerçekleştirdi. Cesetlerden biri olağandışı bir bulgu sunmuştu. Mumya, kilden mezarının içinde dizlerini çenesine doğru çekmiş, oturur halde bulunan 30'lu yaşlarındaki genç bir kadına aitti. Mumyayı inceleyen Aufderheide'nin parmakları, sol kolun üst kısımlarında "soğansı bir kitle"yle karşılaştı. Son derece iyi korunmuş durumdaki derinin oluşturduğu kâğıtsı kıvrım ve katlantılar, kitleye yolu açmıştı. Bütün haldeki kitle dikensi kemik parçalarıyla donatılmıştı. Bu, hiç kuşku yok ki bir kötü huylu kemik tümörü, yani "osteosarkom" vakası, mumya içinde korunmuş bin yıllık bir kanserdi. Aufderheide'nin tahminlerine göre tümör, kadın henüz hayattayken deriden fırlamıştı. Küçük osteosarkomların bile çok büyük ağrıya neden olduğu düşünülürse, bu kadının ağrıları dayanılmaz olsa gerek.

Mumyalanmış örneklerde kansere rastlayan tek paleopatolog Aufderheide değildi. (Kireçleşmiş sert dokular oluşturduklarından, kemik tümörleri diğerlerinden çok daha iyi korunur; yüzyıllarca bozulmadan kalmaları olasılığı da diğer tümörlerinkinden çok daha yüksektir.) "Mumyalarda, kanserleşmiş dokunun korunmuş olduğu başka tür kanserler de bulunmuş durumda. Bunlardan en eskisi 400 yılına tarihlenmiş ve Mısır'ın Dakhla bölgesinde bulunan bir karın kanseri" diye açıklamıştı Aufderheide. Bunların dışında, tümörün kendisinin değil, vücutta oluşturduğu izlerin bulunduğu başka örnekler de çıktı. Bazı iskeletlerde kafatası ya da kürek kemiklerinde görülen kanser kaynaklı küçücük delikler, deride metastaz (yayılım) yapmış kanserin ya da meme kanserinin sonucuydu. 1914'te arkeologlardan oluşan bir ekip İskenderiye'nin yeraltı dehlizlerinde, kalça kemiğinde tümör bulunan 2.000 yıllık bir Mısır mumyası keşfettiler. Bilinen en eski insan iskeletlerinden bir bölümünü gün yüzüne çıkaran arkeolog Louis Leakey'nin yakınlarındaki bir

alandaki bulduğu ve iki milyon yıl öncesine tarihlenen çene kemiği ise güney-doğu Afrika'ya özgü bir lenfom tipinin işaretlerini taşıyordu (gerçi, tümörün kökeni patolojik bakımdan kesinlik kazanamadı). Eğer bu bulgu gerçekten de kötü huylu bir oluşumun geçmiş izini temsil ediyorsa, kanser de “modern” bir hastalık olmak şöyle dursun, insanda görülen belki de en eski hastalıklardan biri; hatta olasılıkla en eski hastalığın ta kendisiydi.



Bulgulardan en çarpıcı olanı ise, kanserin uzak bir geçmişte de var olması değil, son derece ender olmasıdır. Auderheide'ye bu konuyu sorduğumda güldü ve dedi ki “Kanserin erken tarihi, üzerinde çok az şey bulunmasından ibarettir.” Mezopotamyalılar migreni tanımış, Mısırlılar nöbetler için bir sözcük atmıştı. Leviticus'un kitabında ise cüzzam benzeri bir hastalıktan *-tsaraat-* söz edilir. Hindu dinindeki Vedalar su toplaması için tıbbi bir terim, ayrıca çiçek hastalığını iyileştirmeye adanmış bir tanrıça ismi içerir. Tüberküloz ise eskiler için öylesine tanıdık ve öylesine yaygın bir hastalıktır ki (tıpkı Eskimo-buz ilişkisi gibi), her ortaya çıkışına ayrı bir isim verilmiştir. Ama meme, akciğer, prostat kanseri gibi yaygın kanserlerden hiç söz edilmemesi dikkat çekicidir. Tıp tarihinin uçsuz bucaksızlığı içinde, birkaç özel istisnayı saymazsak kanser üzerine ne bir kitap ne de bir tanrıyla rastlaşabiliriz.

Bu eksikliğin birkaç nedeni vardır. Kanser yaşla ilintili bir hastalıktır – bazen de katlanarak artan biçimde. Sözgelimi 30 yaşındaki bir kadın için meme kanseri riski 400'de 1 civarındayken, 70 yaş için 9'da 1'e yükselir. Eski toplumların çoğunda insanlar zaten kansere yakalanacak kadar uzun süre yaşamıyor, tüberküloz, ödem, kolera, çiçek, cüzzam ya da akciğer iltihabı (zatürree/pnömoni) gibi hastalıklardan tükenip gidiyorlardı. Kanser de bu arada var idiyse, genelde bu hastalık denizinin altında bir yerlerde gizlenmiş kalıyor ve su yüzüne çıkmıyordu. Kanserın dünyamızda kendini göstermeye başlaması, iki “eksi”nin bir araya gelmesinin sonucudur: Ancak bütün diğer öldürücü hastalıkların kendileri öldükten sonra yaygınlaşmıştır bu hastalık. 19. yüzyıl doktorları sıklıkla kanseri uygarlıkla ilişkilendirmişlerdi; onlara göre kanser, modern yaşamın telaş ve koşuşturması sonucu ortaya çıkıyor, bu yaşam biçimi bir şekilde vücutta patolojik büyümeyi tetikliyordu. Bu ilişki doğru olsa da içerdiği nedensellik doğru değildi. Uygarlık kansere neden olmadı; ancak insan ömrünü uzatarak, kanserin bulunduğu delikten çıkmasına olanak tanıdı.

Ömür uzunluğu, 20. yüzyıl başlarında kanserin belirme sıklığında en önemli rolü oynasa da, tek etken değildi. Kanserini giderek daha erken aşamalarında yakalama ve onu kesin bir şekilde ölüm nedeni olarak belirle-

yebilmede kazandığımız beceri de geçtiğimiz yüzyılda önemli ölçüde arttı. 1850'lilerde lösemili bir çocuğun ölümü, apse ya da enfeksiyonla ilişkilendirilirdi (ya da Bennett'e göre "kanın irinlenmesi" ile). Bunun da ötesinde cerrahi, biyopsi ve otopsi tekniklerinde kaydedilen gelişme de kanser tanısını koyma becerimizi keskinleştirdi. Sözelimi, meme kanserini erken döneminde yakalamak için mamografi tekniğinin devreye girmiş olması, bu kanserin ortaya çıkış sıklığını ciddi biçimde artırdı. Bu bir çelişki gibi görünse de, X-ışınlarının tümörleri başlangıç aşamasında belirlemeyi mümkün kıldığını düşünürsek, aslında akla son derece uygun.

Son olarak, modern yaşamdaki yapısal değişiklikler de, bazı kanserlerin sıklığını artırıp diğerlerininkini azaltmak yoluyla, kanser türleri arasındaki dengeyi kökünden değiştirdi. Sözelimi mide kanserinin, 19. yüzyılın sonlarına kadar bazı popülasyonlarda yaygın olması, büyük olasılıkla turşu üretiminde kullanılan kimyasal ve koruyuculardaki bazı kanserojen maddelerin sonucuydu; mide kanserine neden olan bulaşıcı ve endemik (yöreye özgü) bir bakteriyle enfeksiyon ise kanseri alevlendirmişti. Ama modern soğutma tekniklerinin (ve olasılıkla da, endemik enfeksiyon oranlarını düşüren yeni hijyen uygulamalarının) yaşama girmesiyle, mide kanseri epidemisi oldukça hafiflemiş görünmektedir. Buna karşılık, 20. yüzyıl başlarında yaygınlaşan sigara kullanımı, erkeklerde akciğer kanseri sıklığını 1950'lerde göze çarpar biçimde artırmıştır. Yine 1950'li yıllarda sigara kullanmaya başlayan kadınlarda akciğer kanserinin zirveyi bulması için ise, biraz daha zamanımız var gibi görünmektedir.

Bu demografik ve epidemiyolojik değişimlerin sonuçları büyüktü (hâlâ da öyle). Roswell Park'ın belirttiği gibi 1900'lerde Amerika'da kendisini en sık gösteren ölüm nedeni, tüberkülozdu; tüberkülozun ardından da sırasıyla zatürree (Johns Hopkins Üniversitesi'nin ünlü tıp doktoru William Osler zatürreeyi "ölüm askerlerinin komutanı" olarak betimlemişti), ishal ve gastroenterit (mide-bağırsak iltihabı) geliyordu. Bu arada kanser, hâlâ yedinci sırada oyalanmaktaydı. 1940'ların başlarında ise, kalp hastalıklarının hemen ardında, ikinci sıradaki yerine oturmuştu bile. Aynı zaman aralığında Amerikalılarda tahmini ömür uzunluğu 26 yıl kadar artmış, 60 yaşın (birçok kanserin ortaya çıktığı yaş) üzerindeki insanların nüfusa oranı neredeyse iki katına çıkmıştı.

Ancak, antik dönem kanserlerinin ender oluşu bir yana, Aufderheide'nin 35 yaşlarındaki kadına ait mumyasının kemiği üzerinde büyüyen tümörü unutmak gerçekten çok güç. Kadını kemiğinden gelen ısrarlı, kemirici ağrı, kolunda yavaşça belirmeye başlayan şişlik karşısında çaresizlik içindeyken düşleyebiliyorsunuz. Tümöre bakıp da, bebeklik dönemindeki bir canavarla karşılaşmış olduğunuzu düşünmemek ise neredeyse olanaksız.

Onkos

Siyah safra, eğer kaynamamışsa [soğuksa] kansere neden olur.

—Galen, MS 130

Sonuçta kanserin ne gerçek nedeni ne de gerçek doğası ile ilgili bir şey öğrenebildik. Eski Yunanlılar o zamanlar nerede idiyse, biz de şimdi orada yız.

—Fortune, Mart 1937

O, kötü safra. Kötü alışkanlıklar. Kötü patronlar. Kötü genler...

—Mel Greaves, *Kanser: Evrimsel Mirasımız*
(*Cancer: The Evolutionary Legacy*), 2000

Bir bakıma hastalık, biz var olduğu konusunda karar kılana kadar; onu algılayıp, adlandırıp harekete geçene kadar yoktur.

—C. E. Rosenberg

Antik bir canavarın bile bir isme ihtiyacı vardır. Bir hastalığı isimlendirmek, belirli bir ızdırap koşulunu açıklamayı; sonradan tıbbi bir eyleme dönüşecek olan yazınsal bir eylemi gerektirir. Bir hasta, tıbbi bir incelemenin öznesi olmanın çok öncesinde, yalnızca bir öykü anlatıcısı, çektiği sıkıntının aktarıcısı, hastalıklar krallığını ziyaret etmiş bir gezgindir. Öyleyse bir hastalığı iyileştirmek için, önce derdini açmasına izin vermek gerekir.

Hastalık isimleri, kendi içlerinde birer öykü özetidir aslında. Değişken ve kasıp kavuran ateşle kendini gösteren “fırtınalı” hastalık *tifüs*’ün ismi, Yunanca’da rüzgârların babası anlamındaki *tuphon* sözcüğünden gelmiştir (günümüzdeki “tayfun” sözcüğünün de kökeni). *İnfluenza*’nın (grip) Latince *influentia* (etki) sözcüğünden türemesinin nedeni de, ortaçağ hekimlerine göre döngüsel grip salgınlarının, dönüşleri sırasında Dünya’ya bir yakınlaşıp bir uzaklaşan yıldız ve gezegenlerden etkilenmesiydi. Küçük bitki yumrularını andıran şişmiş vücut bezlerine atfen kullanılan *tüberküloz*

sözcüğü, Latince *tuber*'den (yumru) köken almıştı. Lenf bezlerini etkileyen lenfatik tüberküloz için kullanılan *scrofula* sözcüğü ise Latince'de domuz yavrusu anlamına geliyor ve süt emen, sıra halinde dizilmiş domuz yavru- larını çağrıştıran bir sıra şişmiş bezi betimliyordu.

Kanser için tıp literatüründeki ilk sözcük Hipokrat zamanında, MÖ 400'lü yıllarda belirdi: Yunanca'da yengeç anlamına gelen *karkinos*. Şişmiş kan damarlarıyla sarılı tümör, Hipokrat'a, kumu kazınca ortaya çıkan ve bac- caları daire şeklini almış bir yengeci hatırlatmıştı. İlginç bir benzetme olsa da (yengece gerçekten benzeyen çok az sayıda tümör vardır) en azından canlı bir imge oluşturunuyordu bu. Daha sonraları, kimi doktor kimi de hasta olan birtakım yazarlar bu imgeye süslemeler ekledi. Tümörün sertleşmiş ve matlaşmış yüzeyi, kimine göre yengecin sert kabuğunu andırıyor; kimi hastalığın vücutta sinsice yayılmasını, deri altında ilerleyen bir yengeç gibi algıladığını yazıyor; kimi de hastalığın seyri sırasında aniden saplanan ağ- rıların, yengecin kısıkcına yakalanmaya benzediğini söylüyordu.

Kanserin tarihiyle kesişen Yunanca bir sözcük daha vardı: Zaman zaman tümörleri açıklamada kullanılan *onkos* sözcüğü, daha sonraları onkoloji olarak bildiğimiz disiplinin de adına girdi. *Onkos*, Yunanca'da kütle ya da yük (soyut anlamıyla da) anlamına geliyor, kanser de vücudun taşımak zo- runda olduğu bir yük olarak algılanıyordu. *Onkos*, daha sonraları Yunan tiyatrosunda bir tür "trajik maske" için de kullanıldı. Maskenin üzerine ge- lişigüzel biçimde oturtulmuş konik bir ağırlık, oyuncunun taşımak zorun- da kaldığı ruhani bir "yük"ü simgelemektedir.

Bu canlı ve güçlü metaforlar kanserle ilgili çağdaş anlayışla uyumlu olsa da, Hipokrat'ın *karkinos* adını verdiği durumla bizim şimdi kanser olarak bildiğimiz hastalık, bambaşka iki şeydir. Hipokrat'ın *karkinos*'u gözle de ko- layca görülebilen büyük ve yüzeysel tümörleri betimliyordu: meme, deri, çene, boyun ve dil kanserleri gibi. Kötü huylu olan ve olmayan tümör ayır- mı da büyük olasılıkla kaçmıştı Hipokrat'ın gözünden: *Karkinos*, onun için akla gelebilecek her türlü şişliği –lenf düğümleri, çibanlar, polipler, çıkın- tılar, tüberküller (yumrular), püstüller' ve bezler– kapsıyor, bunların tümü ayırım gözetilmeksizin aynı patolojik sınıfta toplanıyordu.

Eski Yunan'da mikroskop yoktu. Hücre gibi bir varlık, görülmek bir yana, düşünemezdi bile. Bu nedenle *karkinos*'un kontrolsüz hücre çoğalması de- mek olduğu fikrinin akla gelmesi de mümkün değildi. Ama akışkanlar me- kanığına hiç de yabancı sayılmayan bir uygarlıktı bu. Su çarkları, pistonlar, vanalar, valfler, hazneler ve savaklarla hidrolik biliminde gerçekleştirilen devrim sulama ve kanal açmayla başlamış, Arşimed'in kendi adıyla anılan yasaları kuvvette keşfetmesiyle doruk noktasına ulaşmıştı. Hidroliğe yönel-

* ciltte küçük, irinli kabartı, Ç.N.

tilen bu ilgi, Yunan tıbbı ve patolojisinde de gösterdi kendini. Hipokrat, hastalığı bir bütün olarak açıklamada sıvılar ve hacimlere dayanan incelikli bir doktrin biçimlendirerek bunu zatürree, çıban, dizanteri ve hemoroide serbestçe uyguladı. İnsan vücudu, Hipokrat’a göre “humor” adı verilen dört temel sıvı içeriyordu: kan, siyah safra, sarı safra ve balgam. Bunlardan her biri kendine özgü bir renk (kırmızı, siyah, sarı ve beyaz), akışkanlık ve karakter taşımaktaydı. Sağlıklı bir vücutta bu dört sıvı kusursuz, ama bir ölçüde riskli bir denge içindeydi. Hastalıkta ise, sıvılardan bir tanesinin fazlalığı dengeyi bozuyordu.

Hem üretken bir yazar, hem de saygın bir Yunan hekim olan Galen (Claudius Galenus) MS 160’lı yıllarda Roma’da hekimlik yapmış ve Hipokrat’ın “dört sıvı kuramı”nı doruk noktasına taşımıştı. Hipokrat gibi Galen de bütün hastalıkları birtakım sıvıların fazlalığı temelinde sınıflandırdı. Kızıl renkli, sıcak ve ağırlı bir şişmeyi betimleyen enflamasyon (yangı) kanın; hepsi de soğuk, çamursu ve beyaz olan tüberkül, püstül, katar* ve lenf düğümçüğü balgamın; sarılık da sarı safranın fazlalığından kaynaklanıyordu. Galen, sıvılardan en kötücül olanını ise kansere saklamıştı: siyah safra. (Bu yağlı, ağdalı sıvıya atfedilen yalnızca bir hastalık daha çıkacaktı: tepeden tırnağa metaforla kaynayan depresyon. Depresyon için ortaçağda kullanılan “melankoli” sözcüğü, adını Yunanca *melas* [“siyah”] ve *khole*’den [“safra”] alıyordu. Depresyon ve kanser, yani biri psişik, diğeri fiziksel nitelikli iki siyah safra hastalığı böylece özünde birbiri içine geçmiş oluyordu.) Galen’e göre kanser siyah safranın “hapsolmuş” haliydi: Bulunduğu bölgeden kaçmayı başaramayan siyah safra durağanlaşıyor, sonunda keçeleşmiş bir kütle halinde donup kalıyordu. 16. yüzyılda Galen’in kuramından söz ederken “Kaynamamış [soğuk] siyah safradan gelir kanser” diye yazmıştı İngiliz cerrah Thomas Gale; “ve sıvı eğer keskinse yaraya yol açar. Bu tümörlerin renkçe daha siyah olması bu yüzdendir.”

Bu kısacık ama berrak betimlemenin onkolojinin geleceğine etkisi büyük olacaktı; üstelik Galen’in kendisinin bile tahmin edemeyeceği ölçüde. Galen’in kuramına göre kanser, *sistemik* bir kötücüllük (malinlik), vücut içinde gerçekleşen bir siyah safra doz aşımı durumuydu; tümörler ise, vücudun derinlerinde kendini gösteren bir işlev bozulmasının, tüm vücudu istila eden bir fizyolojik dengesizliğin su yüzüne çıkan bölümünden ibaretti. Hipokrat bir zamanlar anlaşılması güç bir görüş öne sürmüştü: “Kanser için yapılacak en iyi şey, onu tedaviden kaçınmaktır; çünkü hastalar bu şekilde daha uzun yaşar.” Bundan beş yüzyıl sonra Galen, büyük hocanın bu veciz sözlerini, keskin bir fizyolojik varsayım ile açıklıyordu. Kanseri cerrahi yollarla tedavi etmekteki sorun, Galen’e göre siyah safranın her yerde, ya-

* özellikle boğaz ve burun mukozasında olmak üzere, mukozada gelişen iltihap, Ç.N.

yılmış durumda ve bütün sıvılar gibi engellenemez, kaçınılamaz oluşuydu. Kanseri kesip çıkarılabilirdi, ama safra hemen geri akacaktı; tıpkı ağaç dalından süzülüp çıkan özsü gibi.

MS 199 yılında Romada ölen Galen'in tıp üzerindeki etkisi yüzyıllar boyunca sürdü. Kanseriyle ilgili siyah safra kuramı metaforik bakımdan öylesine baştan çıkarıcıydı ki, tıp doktorlarının aklından çıkmamakta uzun süre direndi. Tümörlerin cerrahi yolla alınmasına –sistemik bir soruna yerel bir çözüm– bu nedenle budalaca bir işlem olarak bakılıyordu. Cerrahlar nesiller boyunca Galen'in gözlemlerine kendilerinininkini katarak kuramı daha da pekiştirdiler. “Aklınızın çelinmesine izin verip ameliyata kalkışmayın” diye yazmıştı Arderne’li John 1300’lerin ortalarında; “bu sizin için yalnızca bir utançla sonuçlanacaktır.” On beşinci yüzyılın belki de en sözü geçen ve saygın cerrahı Leonard Bertipaglia da kendi uyarılarını şöyle eklemişti: “Kanseri kesmek, kaldırmak ve çıkarmak suretiyle tedavi ettiği izlenimini verenlerin tek yaptığı, aslında ülserleşmemiş bir kanseri ülserli bir kansere dönüştürmektir. ... Bütün mesleki hayatım boyunca kanserin bıçakla tedavi edilebildiğine tanık olmadığım gibi, bunu yapan birini de tanımadım.”

Kendisi farkında olmasa da Galen, aslında gelecekteki kanser kurbanlarına –en azından geçici– bir iyilikte bulunmuş olabilir. Anestezi ve antibiyotik yokluğunda, bir ortaçağ kliniğinin rutubetli odasında (daha sıklıkla da, bir berber dükkânının arka odasında, paslı bir bıçak ve hastayı bağlamada kullanılan deri kayışlarla) gerçekleştirilen çoğu ameliyat, yaşamı ciddi biçimde tehdit eder ve felâketle sonuçlanır hale gelmişti. On altıncı yüzyıl cerrahı Ambroise Paré kömürde kızdırılmış havayla ya da sülfürik asit macunuyla kimyasal olarak yakılan tümörlerden söz ediyordu. Oysa, deri üzerindeki küçük bir çizik bile böyle bir muameleyle öldürücü bir enfeksiyona dönüşebilirdi. Bunun dışında, en ufak bir dış etkiyle tümörlerin aşırı kanaması da söz konusuydu.

On sekizinci yüzyılda yaşamış Alman hekim Lorenz Heister de, kliniğinde gerçekleştirdiği bir mastektomi (memenin çıkarılması) ameliyatını, sanki bir kurban törenini anlatır gibi anlatmıştı: “Birçok kadın ameliyata büyük cesaretle, neredeyse hiç inleyip sızlanmadan tahammül eder. Ama bazıları öyle bağırır, öyle bir yaygara koparır ki, en gözüpek cerrahın bile cesaretini kırarak ameliyatı ertelemeye teşvik eder. Bu ameliyatı yapacak cerrahın sağlam durması ve hastanın çığlıklarından etkilenmemesi gerekir.”

Çoğu hastanın, şanslarını bu “gözüpek” doktorlarla denemektense kaderlerini Galen’e terk edip siyah safrayı vücutlarından temizleyecek sistemik ilaçlara yönelmeleri pek şaşırtıcı olmasa gerek. Dönemin eczaneleri bu nedenle kısa süre içinde kansere çare olacak bin bir çeşit malzemeyle dolmuştu: kurşunlu çözeltiler, yabandomuzu dişleri, tilki akciğerleri, törpü-

lenmiş fildişi, kabuksuz keneotu, öğütölmüş beyaz mercan, ipeka, sinameki ve birtakım kusturucu ve laksatif maddeler... İnatçı ağrılar için de alkol ve afyon-alkol çözeltisi kullanılıyordu. On yedinci yüzyılda “çivi çiviye söker” mantığı, yarım kilo kadarı beş şiline satılan yengeç gözü merhemini de oldukça popüler hale getirmişti. Bu merhem ve ağrı dindiriciler her geçen yüzyılla birlikte daha da tuhaflaşıyordu: keçi pisliği, kurbağalar, karga ayakları, köpek papatyası bitkisi, kaplumbağa karaciğeri... üstüne kutsal sular, bölgeye elle dokunma, tümörü kurşun levhalarla sıkıştırma yöntemleri...

Galen'in öğütlerine rağmen, küçük tümörlerin cerrahiyle alınması uygulaması, arada yine devam etmekteydi. (Galen'in kendisi bile, olasılıkla yalnızca hastayı rahatlatmak amacıyla ya da estetik nedenlerle bu türden birkaç ameliyat yapmıştı.) Ama, sağaltıcı bir tedavi olarak kanserli dokuyu cerrahiyle çıkarma yaklaşımı, yalnızca uç koşullarda uygulamaya konuyordu. Bütün ilaç ve işlemlerin boşa çıkması durumunda doktorlar, kanser tedavisi için belirlenmiş tek tedavi yöntemine başvuruyorlardı. Galen'in öğretilerinden türeyen bu yöntem, çetrefilli bir kanatma-boşaltma işlemi serisinden oluşmaktaydı. Amaç ise, kötü sıvıları vücuttan 'sıkarcasına' çıkarmaktı; tıpkı aşırı şişmiş bir süngerden çıkarır gibi.

Kaybolan Sıvılar

İşkence görmüş bedenlerden çıkmaz sağlam Anatomiler.

—John Donne

1533 yılının kışında Brüksel'den 19 yaşında bir öğrenci, Andreas Vesalius, Galen'in anatomi ve patoloji konusundaki öğretileri üzerine eğitim görmek ve cerrah olarak meslek hayatına atılmak düşleriyle Paris Üniversitesi'ne geldi. Ancak çok geçmeden şaşkınlık ve üzüntüyle gördü ki, üniversitedeki anatomi dersleri akıl almaz bir düzensizlik içinde işlenmekteydi. Okulda diseksiyon* için ayrılmış özel bir alan bile yoktu. Anatomideki uygulamalı derslerin yapıldığı Dieu Hastanesi bodrumunda teatral bir dehşet havası hakimdi: Hocalar çürümekte olan kadavraları kesip biçerken, köpekler de aşağıda kemik ve artıkları kemirmekteydi. "Sinir, atardamar ve toplardamarların konumu şöyle dursun, büyük ölçüde tahrip olmuş ve yerleri değişmiş sekiz karın kası dışında, kimse bana ne bir kas ne de bir kemik göstermişti" diye yazmıştı Vesalius bir mektubunda. Ellerinde insan organlarını gösteren bir harita olmaksızın, tıpkı denize haritasız gönderilen denizciler gibi, cerrahların da vücut içindeki rotalarını el yordamıyla çizmekten başka çareleri yoktu; hastanın kılavuzu kördü sonuçta.

Bu doğaçlama diseksiyon uygulamalarından bıkip usanan Vesalius, kendi anatomi haritasını çıkarmaya karar verdi. Bunun için örneklerini de kendisinin sağlaması gerektiğinden, kemik ve cesetler bulmak üzere Paris mezarlıklarını arşınlamaya başladı. Montfaucon'da karşısına çıkan dev darağacı, adi suçlardan hüküm giymiş mahkûmların asılı bırakıldığı bir mekândı. Birkaç kilometre ötedeki Masumlar Mezarlığı'nda ise Büyük Veba'nın kurbanları mezarlarından yarı çıkmış ve kemiğe kadar aşınmış halde yatıyordu.

Ortaçağ anatomistleri için adeta birer mahalle pazarı sayılabilecek bu iki mekânın; darağacı ve mezarlığın Vesalius'a sunduğu sayısız örnek, buralara yaptığı saplantılı ziyaretlerin nedeniydi. Hatta çoğunlukla günde iki kez uğrayıp zincirlerden sarkan parçaları keserek bunları diseksiyon odasına

* anatomide kadavralar üzerinde yapılan kesme ve ayırma işlemi, Ç.N.

kaçınıyordu. Ölümün bu tüyler ürpertici dünyasında anatomi onun için canlanmaya başlamıştı. 1538’de Titian’ın atölyesindeki ressamlarla işbirliği yapan Vesalius, atar ve toplardamarların izlediği yolları, sinir ve lenf düğümlerinin konumlarını incelikle döktüğü ayrıntılı gravür ve çizimlerini, levha ve kitaplar halinde yayımladı. Bazı çizimlerde doku katmanları geriye çekilmiş ve alttaki cerrahi düzlemler açığa çıkarılmıştı; bir başkasında ise beyin sistern* ve ventrikülleri** arasındaki ilişkiyi göstermek için büyük beceriyle beyni enine kesitler halinde sergilemişti. Zamanından yüzyıllar önce belirivermiş, insandan bir tomografi cihazıydı sanki.

Vesalius’un anatomi çalışmaları tümüyle entelektüel bir alıştırmaya olarak başladıysa da, kısa süre sonra daha pragmatik bir gereksinime yöneldi. Galen’in hastalıklarla ilişkili dört sıvı kuramı (yani bütün hastalıkların, dört temel sıvının patolojik birikimleriyle oluştuğu görüşü), sorumlu sıvıları vücuttan ‘sıkıp çıkarmak’ için kanatma ve boşaltma uygulamalarını gerektiriyordu. Ama, kanamanın sonuç vermesi için, uygulamanın vücutta yalnızca belirli yerlerde yapılması önemliydi. Kanatma eğer önleme (“profilaktik”) amaçlıysa, olası hastalık bölgesinden uzakta gerçekleştirilmeliydi ki, sıvılar da olabildiğince uzağa çekilebilsin. Ama amaç tedavi (“terapötik”), yani var olan bir hastalığı iyileştirmekse, ilgili bölgeyi doğrudan besleyen yakın damarların boşaltılması gerekiyordu.

O zamanlar için bulanık sayılabilecek bu kuramı berraklaştırmak için Galen, Hipokrat’ın bir o kadar bulanık bir ifadesinden (κατ’ ἰΐψυ– Yunancada “doğrudan içine”) yararlanmıştı. Ancak, tümörlerin “doğrudan içine” giren damarları yalıtıp ayırma işlemi için kullandığı bu terminoloji, doktorları daha büyük bir kafa karışıklığına sürüklemekten başka işe yaramamıştı. Galen acaba “doğrudan içine” sözcükleriyle ne kastetmiş olabilirdi? Hangi damarlar bir tümör ya da organın “doğrudan içine” giriyor, hangileri dışına çıkıyordu? Galen’in talimatları bir anlaşmazlıklar labirentine dönüşmüştü. Sistemik ve kapsayıcı bir anatomik haritanın yokluğunda, yani normal anatomi açık seçik biçimde ortaya konamadıkça, anormal anatominin kavranması da olanaksızdı.

Vesalius’un soruna bulduğu çözüm, vücuttaki bütün damar ve sinirleri sistematik biçimde çizip cerrahlar için bir anatomi atlası oluşturmaktı. “Ölümsüz Hipokrat ve Galen’in görüşlerini açıklamaya çalışırken,” diye yazmıştı bir mektubunda, “toplardamarların bir şemasını çıkardım. Böylece Hipokrat’ın κατ’ ἰΐψυ ifadesinden ne anladığını gösterebileceğimi dü-

* beyin zarlarının orta ve iç katmanının birbirinden ayrıldığı yerlerde aralarında oluşan ve içlerinde beyin-omurilik sıvısı barındıran kesecikler, Ç.N.

** beyinde yer alan ve içlerinde beyin-omurilik sıvısı bulunan, birbirleriyle bağlantılı boşluklar sistemi, Ç.N.

şündüm. Veneseksiyon* ile ilgili ne çok anlaşmazlık ve çelişki yaşandığını siz de biliyorsunuz. Hatta alimler arasında bile.”

Ancak, işe bir kez başlayınca, kolay kolay bırakamayacağını anladı Vesalius: “Toplardamar çizimlerim tıp profesörleri ve bütün öğrenciler arasında o kadar beğenildi ki, atardamar ve sinirler için de birer şema yapmam konusunda ıçtenlikle ısrar ettiler bana. ... Onları hayal kırıklığına uğratamazdım.” Vücut içinde her şey birbiriyle sonsuz bir bağlantı içindeydi: Toplardamarlar sinirlere paralel seyrediyor, sinirler omuriliğe bağlanıyordu, omurilik de beyine, vs. Anatomi, yalnızca kendi bütünlüğü içinde kavranabilirdi. İşte bu nedenle, Vesalius’un projesi kısa süre içinde öylesine büyüyüp karmaşıklaştı ki, tamamlanması için başka ilüstratörlerin yardımı da kaçınılmaz oldu.

Ancak Vesalius vücudu ne kadar incelikle tararsa tarasın, Galen’in siyah safrasını bulamıyordu. *Otopsi* sözcüğü, Yunanca’da “kendi gözleriyle görmek” anlamına gelir. Vesalius da kendi gözleriyle bakmayı öğrenmiş biri olarak, Galen’in esrarengiz görüşünü kendisinininkiyle uyuşmaya zorlayamıyordu artık. Lenf sistemi soluk renkli, sulu bir sıvı taşıyordu; kan damarları beklendiği gibi kanla doluydu; sarı safra da karaciğerdeydi. Ama Galen’in kanser ve depresyon taşıyıcısı siyah safra sızıntıları görünürde yoktu.

Tuhaf bir durumla karşılaşıya bulmuştu Vesalius kendisini. Galen’in öğretilerine bulanmış bir gelenekten çıkmış, Galen’in kitapları üzerinde bizzat çalışmış, onları gözden geçirmiş ve yeniden yayımlatmıştı. Ama Galen fizyolojisinin o parıltılı merkezi parçası siyah safra yoktu ortalıkta. Vesalius keşfini kendine saklamakla kalmadı, suçluluk duygusuyla olsa gerek, çoktan ölmüş olan Galen’e eskisinden daha da fazla övgü yağdırdı oldu. Ama her şeyle bir ampirist olarak, çizimlerini yalnızca gördüklerini yansıtmak şeklinde, olduğu gibi bıraktı; herkes bunlardan kendi sonucunu çıkarmakta özgürdü. Siyah safra diye bir şey yoktu. Vesalius, anatomi projesine Galen’in projesini kırtarmak amacıyla başlamış, ama sonunda kendini onu sessizce gömerken bulmuştu.



1793 yılında Londra’da bir anatomist olan Matthew Baillie, *İnsan Vücudunun En Önemli Bazı Parçaları için Hastalıklar Anatomisi* başlıklı bir ders kitabı yayımladı. Cerrah ve anatomistler için yazılmış bu kitap, Vesalius’un projesinin arka yüzü gibiydi: Vesalius normal insan anatomisinin, Baillie de hastalıklı, anormal vücut anatomisinin haritasını çıkarmıştı. Eseri, Vesalius’un çalışmasının tersyüz edilmiş bir mercekten okunan hali gibiydi.

* toplardamarın kesilerek içinden kan alınması işlemi, Ç.N.

Galen'in hastalıklarla ilgili fantastik görüşleri ise, bu eserle daha da büyük bir tehlikeye giriyordu. Siyah safra normal dokularda kendini açıkça belli etmeyebilirdi, ama tümörler bu sıvıyla kaynıyor olmalıydı. Oysa, durum hiç de böyle değildi. Baillie akciğer (“portakal kadar büyük”), mide (“küflenmiş gibi bir görüntü”) ve testis (“kötü ve derin bir ülser”) kanserlerini açıklayarak tümörlerin görüntülerini berraklıkla sergiliyor, ancak siyah safra kanallarını hiçbir yerde bulamıyordu; ne portakal büyüklüğündeki tümörlerin içinde, ne de kötü, derin ülserlerin en ücra boşluklarında. Eğer Galen'in görünmez sıvılar ağı gerçekten var idiyse, ancak tümörlerin, patolojik dünyanın ve normal anatominin sınırları dışında vardı; kısacası tıp dünyasının dışında. Vesalius gibi Baillie de anatomi ve kanser çizimlerini gerçekte gördüğü şekliyle yaratmıştı. Ve böylece uzun bir sürenin sonunda, doktor ve hastaların aklını yüzyıllardır kurcalayan siyah safra kanalları ve tümör içi sıvılar, tablodan sonsuza kadar silinmiş oldu.

“Uzaktan Taziye”

Kanser tedavisinde, belirtmek zorunda yız ki, dahili çözümlere çok az güvenmeli ya da hiç güvenmemeli yız. Böyle bir durumda, etkilenmiş kısmın tümüyle çıkarılması dışında yapılabilecek hiçbir şey yoktur.

–Uygulamalı Cerrahi Sözlüğü, 1836

Matthew Baillie’nin *Hastalıklar Anatomisi* eseri, tümörlerin cerrahi yolla çıkarılması için gerekli entelektüel zemini hazırlamıştı. Baillie’nin keşfettiği gibi, siyah safra diye bir şey yok idiyse, kanseri ameliyatla çıkarmak belki gerçekten de vücudu bu hastalıktan kurtarabilirdi. Ama cerrahi, bir disiplin olarak bu tür ameliyatlar için hazır değildi. 1760’da, Baillie’nin dayısı İskoçyalı cerrah John Hunter, Galen öğretilerine sessiz bir muhalefet içinde, Londra’daki bir klinikte tümör çıkarma uygulamasına başlamıştı. Ama –başlangıçta kendi evinin kuytu bir köşesinde hayvanlar ve kadavralarla gerçekleştirdiği– incelikli çalışmaları kritik bir tıkanma noktasına gelmişti. Tümörlere beceriyle uzanabiliyor, eğer “hareket ettirilebilir” (“movable”) tümörlerse (yüzeyel kanserleri bu şekilde betimliyordu) alttaki dokuların narin mimarisini bozmadan onları çıkarabiliyordu. “Eğer yalnızca o tümör değil, ardından gelen de hareket ettirilebilir türdense, o da güvenle çıkarılabilir. Ancak bu izleyen tümörlerden herhangi birinin ulaşılabilir bir mesafe ve bölgede olup olmadığını anlamak için büyük dikkat gerekir, çünkü bu konuda yanılmak kolaydır” diye yazıyordu Hunter.

Bu son cümle canalcı önemdeydi. Çok kabaca da olsa, Hunter tümörleri “evre”lere ayırmaya başlamıştı. *Hareket ettirilebilir* tümörler genelde erken dönem, bölgesel kanserlerdi; hareket ettirilemeyen, yani *sabit* tümörler ise ilerlemiş, invazif [istilacı, nüfuz eden], hatta yayılma özellikliydi. Hunter, yalnızca hareket ettirilebilir tümörlerin cerrahi yolla çıkarılmaya değer olduğu sonucuna vardı. Daha ilerlemiş kanser türleri için ise, ürpertici de olsa dürüst ve İmhotep’inkini anımsatan bir çare öneriyordu: “uzaktan taziye.”

* Hunter bu ifadeyi hem metastaz yapmış –uzaklarda yayılmış– kanseri açıklamak, hem de bu tür kanserlerde tedavinin işe yaramadığını anlatmak için kullanmıştı.

Hunter kusursuz bir anatomist olsa da, cerrahi beyni elinden çok daha ileri-
deydi. Tezcanlı, huzursuz yapıda ve gözü yaptığı işten başka bir şey görmeyen
bu adam, sahip olduğu inanılmaz enerjiyle gecede dört saatlik uykuyla yeti-
nebiliyordu. Cerrahi becerilerini hayvanlar âleminin her köşesinden bulduğu
kadavralarla –maymunlar, köpekbaklıkları, morslar, sülünler, ayılar, ördekler-
geliştirmiş, ancak iş canlı insan hastalara gelince, kendini tutuk hissetmeye baş-
lamıştı. Büyük hızla çalışıp hastalarını öncesinden alkol ve afyonla neredeyse
tümüyle baygın hale getirse bile, soğuk ve kansız cesetlerden canlı hastalara ya-
pılan sıçrama tehlikelerle doluydu. Ameliyat sırasında çekilen ağrı ve acı yetmi-
yormuş gibi, bir de ameliyat sonrası enfeksiyon riski vardı. Ameliyat masasının
korkunç işkencesinden sağ çıkanlar, genellikle kısa süre sonra kendi yatakların-
da daha da korkunç biçimde ölüyorlardı.



1846 ile 1867 arasında geçen kısa dönem içinde gerçekleşen iki keşif, cerrahinin
başına bela olmuş bu iki çıkmazı süpürüp atarak, kanser cerrahlarına yeni bir
olanak tanıdı. Bu olanak, Hunter’ın Londra’da iyileştirip geliştirmeye çalıştığı
cüretkâr işlemleri yeniden ziyaret etmeyi içeriyordu.

Keşiflerden ilki olan anestezi, 1846’da tıklım tıklım olmuş Massachusetts
Genel Hastanesi cerrahi amfiteyatrosunda sergilendi. Burası, bir yüzyıl sonra
Sidney Farber’in bodrum kat laboratuvarının konumlanacağı bölgeye yakla-
şık 15 kilometre mesafedeydi. 16 Ekim günü saat on sıralarında bir grup dok-
tor, hastanenin merkezinde açılmış dev bir çukuru andıran salona toplandı.
Bostonlu bir dişiçi olan William Morton, içinde yaklaşık 1000 santimetreküp
eter gazı, ucunda da soluk alma parçası bulunan küçük bir cam buharlaştı-
rıcı çıkardı ortaya. Ağızlığı açarak, bir matbaacı olan Edward Abbott isimli
hastadan birkaç nefes çekmesini istedi. Abbott derin bir uykuya daldıktan
sonra cerrahlardan biri amfiteyatronun ortasına gelerek ustaca birkaç küçük
hareketle Abbott’un boynunda küçük bir kesi yapıp, hemen ardından da biç-
mi bozulmuş bir damara (hem iyi hem kötü huylu şişlikleri bir araya getiren
bu yapı da “tümör” olarak adlandırılıyordu) dikiş attı. Abbott birkaç dakika
sonra uyandığında, “Ameliyatın sürmekte olduğunu fark ettiğim halde, hiç
acı hissetmedim” açıklamasını yapmıştı.

Anestezi, yani ameliyat sırasında ağrı duyusunun ortadan kalkması durumu,
cerrahların bazen birkaç saat sürebilen uzun ameliyatlar yapmasına olanak tanısa
da, ameliyat sonrası enfeksiyon riski ortadan kalkmamıştı. Bu tür enfeksiyonlar
hem sık rastlanır hem de öldürücü oldukları halde, 19. yüzyıl ortalarına kadar ne-
denleri bir giz olarak kaldı. “Yaranın içinde gizlenmiş incelikli bir ilkedен kaynak-
lanıyor olsa gerek” sonucuna varmıştı bir cerrah 1819’da; “gözden kaçan bir ilke.”

1865'te, İskoçyalı cerrah Joseph Lister, yaranın içinde gizlenmiş, pusuda bekleyen o "incelikli ilke"nin etkisini ortadan kaldırmanın yoluyla ilgili bir varsayımda bulundu. Eski bir klinik gözlemle başladı işe: Havayla temas eden yaralar hızla kangrenleşirken, kapalı yaralar temiz kalıyor, enfekte olmuyordu. Glasgow'daki hastanenin ameliyat sonrası bakıma ayrılan koğuşlarında Lister, yarada iltihaplı ve kırmızı bir sınır çizgisinin belirip sonra da yayılmasına defalarca tanıklık etmişti. Ardından ateş, irin ve hızlı bir ölüm... (Bu seferki gerçek anlamıyla bir "irinlenme"ydi.)

Lister'in aklına konuya uzak ve ilgisiz görünen bir deney yapmak geldi. Büyük Fransız kimyacı Louis Pasteur Paris'te, havayla temasa bırakılan et suyunun kısa süre içinde bulanıklaşarak fermente olduğunu, oysa vakumlu, steril bir kavanozda kapalı bırakılan et suyunun berraklığını koruduğunu göstermişti. Pasteur bu gözlemlerine dayanarak cüretkâr bir iddiada bulunmuştu: Bulanıklığın nedeni, havadan et suyuna geçen görünmez mikroorganizmalar –bakteriler– idi. Lister bu önermeyi bir adım ileri götürdü. Açık bir yara (puhtılaşmış kanla derisi sıyrılmış etin bir karışımı) sonuçta Pasteur'ün et suyunun insandaki versiyonu; bakteri büyümesini mümkün kılan doğal bir petri kabıydı. Fransa'da havadan Pasteur'ün kültürleri üzerine 'düşen' bakteriler, İskoçya'da da Lister'in hastalarındaki yaralara 'düşüyor' olabilir miydi?

Lister bu düşünceden esinlenerek bir mantık sıçraması daha gerçekleştirdi. Eğer ameliyat sonrasındaki enfeksiyonlar bakterilerce oluşturuluyor idiyse, o zaman belki de devreye girecek bir antibakteriyel süreç ya da kimyasal, enfeksiyonu dizginleyebilirdi. "Düşündüm ki," diye yazıyordu notlarında, "hasar görmüş bölgedeki çürüme, ortamdaki havayı ortadan kaldırmadan da engellenebilir; bunun için yaraya, içinde yüzmekte olan parçacıkları öldürebilecek bir malzeme uygulanabilir."

Lister, komşu kasaba Carlisle'da kanalizasyon işçilerinin atıklarını karbolik asit içeren ucuz ve tatlı kokulu bir sıvıyla yıkadıklarını gözlemişti. Kendisi de hastalarına ameliyat sonrasında karbolik asit içeren bir merhem uygulamaya başladı. (Hastalarına sürmekte olduğu şeyin atık temizleyicisi olduğu gerçeği, ona belli ki hiç de tuhaf gelmemişti.)

1867 Ağustosunda, Glasgow'daki bir panayırda bir makineyi çalıştırırken kolu ciddi biçimde kesilen 13 yaşında bir erkek çocuk Lister'in kliniğine getirildi. Yara açık ve kirlenmiş durumdaydı; bir başka deyişle kangren için sahne hazırlanmıştı. Ancak Lister, kolu kesmek yerine onu canlı ve enfeksiyondan uzak tutmak umuduyla karbolik asit sürmeyi denedi. Yara korkunç bir enfeksiyonun eşiğine gelmiş, apse tehlikesiyle karşı karşıya durumdaydı. Ama Lister yolundan dön-meyerek merhemin dozunu artırdı. Birkaç hafta boyunca bütün çabaları boşuna gibiydi. Ancak yara birden, ipin ucuna kadar gelmiş ateş gibi kurumaya başladı. Bir ay sonra merhemli sargılar çıkarıldığında, deri tümüyle iyileşmişti.

Lister’in keşfinin kanser cerrahisindeki ilerlemelere katılması uzun sürmedi. 1869’da kızkardeşi Isabella Pim’in meme tümörünü alırken Lister, ameliyat masası olarak yemek masası, anestezi maddesi olarak eter ve antiseptik olarak da karbolik asitten yararlanmıştı. Isabella enfeksiyon kapmadı ve yaşamına devam etti (ancak üç yıl sonra, karaciğer metastazından dolayı hayatını kaybedecekti). Birkaç ay sonra Lister kanserli, olasılıkla da uyluğunda sarkomu bulunan bir başka hastada büyük çaplı bir ampütasyon gerçekleştirdi. 1870’lerin ortalarında ise meme kanseri ameliyatlarını rutine bindirmiş ve cerrahi uygulamalarını meme altındaki kanserli lenf düğümlerinin çıkarılması noktasına taşımıştı bile.



Antiseptikler ve anestezi, cerrahiyi ortaçağın kozasından kurtaran iki büyük teknolojik atılımdı. Eter ve karbolik sabunla donanmış yeni nesil cerrahlar, Hunter ve meslektaşlarının bir zamanlar ancak kadvralara uygulayabildiği karmaşık anatomik işlemlere artık balıklama dalabiliyorlardı. Kanser cerrahisinde parıltılı bir yüzyıl başlamıştı; 1850 ile 1950 yılları arasında cerrahlar, vücudu açıp tümörleri çıkarmak yoluyla kansere korkusuzca saldırdılar.

Bu döneme damgasını vuranlardan biri, üretken Viyanalı cerrah Theodor Billroth’tu. 1821’de doğan Billroth, müzik ve cerrahiye aynı hevesle sarılmıştı. (Bu iki mesleğin elele yürütüldüğü birçok örnek şimdi de vardır. İkisi de el becerilerini sınırlarına kadar zorlar, ikisi de pratik ve yaşla birlikte olgunlaşır, ikisi de hızlı karar, kesinlik ve esnek parmaklar gerektirir.) 1867’de Berlin’de profesörlük yaptığı sırada Billroth, kötü huylu tümörleri çıkarmak üzere gerçekleştiren karın ameliyatlarında izlenebilecek karın açma yöntemleri üzerine sistematik bir çalışma başlattı. O zamana kadar, karın ameliyatlarını izleyen ölümlerin sayısı, ürkütücü düzeydeydi. Billroth’un soruna yaklaşımı titizlik ve ciddiyet içeriyordu: Neredeyse on yıl süreyle insan ve hayvan kadvraları üzerinde çalışarak, vücut içinde iyi tanımlanmış ve güvenli yollar belirlemek üzere karnı açıp kapamaktan ibaret sayısız ameliyat yaptı. 1880’lerin başına gelindiğinde bu yolları belirlemişti: “Geldiğimiz nokta, ameliyatın mümkün olduğunu tek başına kanıtlamaya yeterlidir” diye yazıyordu. “Çalışmalarımızın bundan sonraki adımı, ilgili bulguları belirlemek ve her türlü vakada kullanılabilecek teknikleri geliştirmektir. Böylece, şu ana kadar iyileştirilemez gözüyle bakılan talihsiz insanları tedavi etmek yolunda bir adım daha atmış olacağımızı umuyorum.”

Viyanadaki eğitim hastanesi Allgemeines Krankenhaus’ta profesör olan Billroth ve öğrencileri vücudu kanserden arındırabilmek umuduyla mide, kalın bağırsak, yumurtalık ve yemek borusu tümörlerini çıkarmada işlev gören be-

* kol ya da bacak gibi vücut uzantılarının ameliyatla kesilerek alınması işlemi, Ç.N.

lirli teknikler üzerinde uzmanlaşıp onları kullanmaya başladılar. Ancak araştırmadan tedaviye yapılan bu geçiş, beklenmedik güçlükler de çıkarmıştı karışlarına. Bir kanser cerrahının görevi, normal doku ve organları sağlam bırakıp yalnızca kötü huylu dokuları çıkarmaktı. Ama bu iş, Billroth'un da kısa sürede keşfettiği üzere, neredeyse tanrısal bir yaratıcılık gerektiriyordu.

Cerrahi, Vesalius'un zamanından beri normal anatomi çalışmalarıyla iç içe geçmiş durumdaydı. Ama kanser doğal anatomik sınırlara karşı öylesine itaatsiz olabiliyor ve bu sınırları öylesine sıklıkla bozuyordu ki, onu kontrol altında tutabilmek için doğal olmayan sınırların da icat edilmesi gerekiyordu. Sözgelimi, midenin bağırsağa yakın ucunda ortaya çıkan kanseri temizlemek için, Billroth'un ameliyattan sonra kalan keseyi yakındaki bir ince bağırsak parçasına; midenin alt yarısını tümüyle almak içinse, kalanı daha uzaktaki bir ince bağırsak parçasına bağlaması gerekiyordu. Billroth, 1890'ların ortalarına gelindiğinde mide kanserli 41 hastayı bu yeni anatomik yapılandırmalar eşliğinde ameliyat etmiş durumdaydı; bu hastalardan 19'u ise ameliyatı başarıyla atlatmıştı.

Bu yeni teknikler, kanserin tedavisindeki canalic ilerlemelerin birer temsilcisidir. Yirminci yüzyılın başlarında, kendi bölgesiyle sınırlı birçok kanser, yani sıçrama yapmamış birincil tümörler ameliyatla alınabilir hale gelmişti. Rahim, yumurtalık, meme, prostat, kalın bağırsak ve akciğer kanserleri bu gruba giriyordu. Eğer tümörler, başka organları istila etmeden önce alınmışlarsa, ameliyatlar önemli sayıda hastada iyileşme sağlayabiliyordu.

Ancak, bu harikulade ilerlemelere karşın bazı kanserler, hatta kendi bölgesiyle sınırlı olanları bile ameliyattan sonra yeniden ortaya çıkabiliyor, bir ikinci, bazen de üçüncü cerrahi girişimi zorunlu kılıyordu. Cerrahlar, sanki bir kedi-fare oyununa kendilerini kaptırmışçasına tekrar tekrar ameliyat masasına dönüyor, kanseri insan vücudundan parçalar halinde kazıp çıkarmaya uğraşıyorlardı.

Peki ama ya kanser, akla gelebilecek en eksiksiz cerrahi tekniğiyle en erken evresinde ve bir bütün olarak kökünden sökölüp çıkarılabiliyorsa? Bölgesel ameliyatla tedavi edilemeyen kanser, ya daha kökten, daha saldırgan ("agresif") bir ameliyatla tümünden iyileştirilebiliyorsa? Tüm köklerini söküp çıkaran, ondan geriye tek bir iz bile bırakmayan bir ameliyatla? Cerrahların güç ve yaratıcılıklarıyla aydınlanmış bir dönemde, bir cerrah neşterinin kanseri kökünden söküp atabileceği düşüncesi, hem merak hem de umut uyandıran bir düştü. Düşün gerçeğe dönüşmesi, zaten kırılğan ve her an parlayabilir durumdaki onkoloji dünyasında, barut üzerine fırlatılmış bir havai fişek etkisi doğurabilirdi.

Radikal Bir Fikir

*Derin ve ulu bir şey açıklamasına elveren
Her olanağı kutsayan profesör, bu gelen.
Bana yaklaşıyor, öğretmekten mutlu.
"Kes, çıkar memeyi" diyor, getiriyor sonunu.
"Üzgünüm" diyorum üzüntüyle
"Unutmuşum ameliyatı tümüyle."
—Rodolfo Figueroa,
Şair Doktorlar*

*Her şey bitmişti: Kadın giyinmiş olarak masadan yavaşça
ve zerafetle indi. Gözleri James'i aramaktaydı. Sonra cer-
raha ve öğrencilere dönerek eğildi ve selamladı onları. Hafif
ve berrak bir sesle af diledi, yanlış bir davranışı olduysa hoş
görmeleri için yalvardı. Bütün öğrenciler —hepimiz— çocuk-
lar gibi ağlamaya başladık. Cerrahsa onu sarıp sarmaladı.
—John Brown'un bir 19. yüzyıl mastektomi
(memenin çıkarılması) ameliyatı üzerine sözleri*

Adı sonsuza kadar "radikal" cerrahiyle' birlikte anılacak olan William Stewart Halsted'in böyle bir talebi yoktu. Bu onur kendisine isteği dışında, doğal olarak verilmişti; neşterin, bir cerrahın açılmış eline sorgusuzca verilmesi gibi. Halsted radikal cerrahinin mucidi değildi; seleflerinden miras aldığı bu fikri mantıksal ve nihai bir kusursuzluğa taşımıştı yalnızca. İşlemin, adıyla bütünleşmesi ise kendi iradesi dışında olmuştu.

1852'de New York'ta doğan Halsted, hali vakti yerinde bir tekstil tüccarının oğluydu. Liseyi Andover'daki Phillips Akademisi'nde bitirerek Yale College'e kaydoldu. Burada hoca ve danışmanlarının dikkatini akademikten çok atletik becerileriyle çeken Halsted'in cerrahi dünyasına adım atma-

* hem doğrudan hasta dokunun hem de etkilenmiş olabilecek çevre doku ve yapıların çıkarılmasını içeren, kapsamlı bir cerrahi yöntem, Ç.N.

sı, kendisini babasının işinde çıraklık ederken hayal edememesi, yani bir anlamda tümüyle tesadüf sonucuydu. 1874'te Columbia'da bulunan Doktorlar ve Cerrahlar Koleji'ne kaydolan Halsted, anatomiden büyülenmişti. Duyduğu heyecan, izleyen yıllarda ilgisini yönelttiği diğer alanlarda olduğu gibi –safkan köpekler, atlar, kolalı masa örtüleri, keten çarşaf, Parizyen deri ayakkabılar, kusursuz cerrahi dikişler– kısa süre içinde saplantılı bir arayışa dönüştü. Anatomi ders kitaplarını adeta yutuyor, kitaplar tükenince de aynı doymak bilmez açlıkla gerçek hastalara yöneliyordu.

1870'lerin ortalarında Halsted, cerrahi hastalarıyla kaynayan New York'taki Bellevue hastanesinin giriş sınavlarını kazanarak burada cerrahi stajyerliğine başladı. Bellevue ile Columbia arasındaki birkaç kilometrelik yolu bir gidip bir gelerek, zamanını tıp okuluyla cerrahi kliniği arasında bölüştürmeyi başarmıştı. Tıp okulunu bitirdiğinde, anlaşılabileceği üzere sinirleri de harap olmuştu. Block Island'da birkaç haftalık bir nekahet döneminden sonra silkinerek aynı enerji ve hevesle çalışmalarına döndü. Bu döngü (fiziksel olanaksızlığın kıyısında tanrısal bir güçle çalıştığı dönemleri izleyen ruhsal çöküntü dönemleri) Halsted'in başetmeye çalıştığı her güçlükte kendini gösterecek, cerrahi, cerrahi eğitimi ve kansere yaklaşımına da damgasını aynı güçle basacaktı.

Halsted'in cerrahiye atıldığı dönemde, cerrahi de kendi tarihi içindeki bir dönüşümü yaşamaktaydı. Kan çekme, hacamat, sülük kullanımı ve bağırsak boşaltımı, genel kullanımda olan işlemlerdi. Ameliyat sonrasında geçirdiği enfeksiyonla iltihali ateş ve nöbet yakınmaları olan bir kadın, izleyen ameliyatlarda daha da barbarca bir muameleyle karşılaşmıştı: “İki koluna büyük birer delik açtım” diye yazıyordu cerrahı kendisiyle duyduğu gurur ve hevesini gizlemeden; “ve her iki temporal atardamarı da keserek, bütün kanın aynı anda serbestçe akmasını sağladım. Onu nöbetler sonlanana kadar kanatmakta kararlıyım.” Akciğer kanseri için tavsiyede bulunan bir başka doktor ise şöyle yazıyordu: “Küçük çaplı kanamalar, geçici rahatlama sağlar, ama bu işlemi elbette fazla tekrar etmemek gerekir.” Bellevue'de ise stajyerler ellerinde “irin kovaları” sağa sola koştururken, hastaların vücut sıvıları ve parçaları da kovalardan dökülmekteydi. Ameliyat iplikleri kedi bağırsağından yapılıyor, tükürükle sivriltiliyor, kesiklerden aşağıya sarkıtılarak havayla temasa bırakılıyordu. Cerrahlar ortalıkta dolarken, ceplerinden de neşterler sarkmaktaydı. Ola ki herhangi bir alet kanla kirlenmiş yere düşerse, şöyle bir silinip yeniden cebe yerleştiriliyordu – ya da ameliyat masasındaki hastanın vücuduna.

Halsted 1877 Ekiminde bağırsak boşaltıcılar, kanatıcılar, irin kovaları ve sahte doktorlarla dolu bu dehşet verici dünyayı ardında bırakarak, genç Amerikalı cerrahların Avrupa'daki yeni ve gelişmiş cerrahi teknikleri öğ-

renmek üzere gönderildiği Londra, Paris, Berlin, Viyana ve Leipzig kliniklerini ziyaret etmek üzere Avrupa'ya seyahat etti. Zamanlaması tümüyle rastlantısal olsa da Avrupa'ya geldiği sıralar, kanser cerrahisinin de kozasından yeni çıkmaya başladığı bir döneme karşılık gelmişti. Viyana'daki Allgemeines Krankenhaus'un barok tarzı cerrahi amfityatrolarında Theodor Billroth, öğrencilerine yeni mide açma tekniklerini göstermekte ve onlara, kanserin cerrahiyle vücuttan tümenden çıkarılmasının yalnızca “tek bir cesur adım ötesinde” olduklarını söylemekteydi. Viyana'dan birkaç yüz kilometre uzaklıktaki Halle'de ise, Alman cerrah Richard von Volkmann da meme kanseri ameliyatı için bir teknik geliştirmekle meşguldü. Halsted burada Avrupa cerrahi dünyasının devleriyle karşılaştı. Bunlardan biri karaciğer anatomisini büyük titizlikle sıfırdan ortaya çıkaran Hans Chiari, bir diğeri de Billroth'la çalışmış ve o sıralarda da tiroid bezinin diseksiyonunu öğrenmekte olan Anton Wolfler.

Berlin, Halle, Zürih, Londra ve Viyana arasında yaptığı bu hızlı yolculuk, Halsted için bir entelektüel vaftiz niteliği taşıyordu. 1880'lerin başında yeniden mesleğine dönmek üzere New York'a geldiğinde zihni, yolculuk boyunca karşılaştığı yeni fikirlerle kaynıyordu: Lister'in karbolik spreyleri, Volkmann'ın kanser cerrahisi teknikleri, Billroth'un mucizevi karın ameliyatları... Enerji ve esinle dolmuş olarak Halsted kendini işine verdi ve Roosevelt Hastanesi, Columbia'daki Doktorlar ve Cerrahlar Koleji, Bellevue ve Chambers Hastanesi'nde sayısız ameliyat gerçekleştirdi. Mesleğinde sergilediği yaratıcılık, cesaret ve cüretle, kısa sürede kendine güveni de patlarcasına artmıştı. 1882'de mutfak masası üzerinde ameliyat ettiği annesinin enfekte olmuş safra kesesini çıkararak, Amerika'da bu konudaki ilklerden birini gerçekleştirmiş oldu. Doğumdan sonra ağır bir kanama geçiren kızkardeşi için acilen çağrıldığında ise, kendi kanını çekerek ona aktarmıştı. (Kan grupları hakkında o sıralarda hiç bilgisi yoksa da, neyse ki kızkardeşiyle arasında kan uyumsuzluğu sorunu çıkmamıştı.)



1884'te New York'ta kariyerinin doruğunda olduğu sıralarda Halsted, kokain adı verilen yeni bir anestezi maddenin kullanımıyla ilgili bir makale okudu. Volkmann'ın Halle'deki kliniğinde Alman cerrahların bu ilaçla gerçekleştirdikleri ameliyatlara tanık olmuştu. İlaç her şeyden önce ucuz, erişilebilir ve güvenli, doz ayarını yapması da kolaydı; özetle cerrahi anestezinin “fastfood”uydu adeta. Deneyisel merakı yeniden uyanan Halsted, ilacı önce kendisine uygulayarak, iddialı ameliyatlarda hastaları uyuşturmadan önce etkisini sınamış oldu. İlaç, geçici bir uyuşmanın çok ötesinde

etki göstermişti: Zaten kendisinde var olan yorulmazlık özelliğini artırmış, mani düzeyindeki enerjisiyle tam bir sinerji oluşturmuştu. Bir gözlemcinin tanık olduğu üzere “zihni giderek daha berrak hale gelmiş, ne uyku isteği ne de uykunun kendisinden eser kalmıştı.” Sanki ölümlülere özgü bütün kusurlarından kurtulmuştu: uyku gereksiniminden, yorgunluk hissinden, aldırılmazlıktan... Sabırsız ve tezcanlı kişiliği, kusursuz farmakolojik dengiyle karşılaşmıştı.

İzleyen beş yıl boyunca, giderek artmakta olan güçlü kokain bağımlılığına karşın Halsted, New York'ta genç bir cerrah olarak parlak kariyerini korumayı başardı. Bağımlılığını irade ve disiplinle bir dereceye kadar dizginleyebiliyordu. (Geceleri sıkıca kapatılmış bir kokain şişesini sürekli başucunda, elinin hemen altında tutma yoluyla kendini sınamak da yöntemlerinden biriydi.) Ancak nöbetler sıklıkla ve tüm gücüyle geri dönüyor, alışkanlığından tümüyle bir türlü kurtulamıyordu. Gönüllü olarak yattığı Providence'taki Butler Sanatoryumu'nda, kokain alışkanlığından kurtulması için verilen morfinin tek yararı ise, bir bağımlılığı bir diğeriyle takas etmesi oldu. 1889'da, bu iki güçlü bağımlılık yapıcı madde arasında hâlâ gidip gelirken (ama yine de New York'taki cerrahi kliniğinde şaşılası ölçüde üretken olmayı sürdürürken) Halsted, yeni inşa edilmiş Johns Hopkins Hastanesi'nin kadrosuna katılmak üzere, tanınmış tıp doktoru William Welch tarafından davet edildi. Welch'in bu davetinin iki nedeni vardı: yeni bir cerrahi birimi kurmak ve Halsted'i aşırı yalıtılmışlık, aşırı çalışma ve bağımlılığa boğan New York dünyasından çekip çıkarmak.

Hopkins'in Halsted'i değiştirmesi bekleniyordu; öyle de oldu gerçekten. Önceki yaşamında sosyal ve dışadönük olan cerrah, keskin bir dönüş yaparak her şeyin kontrollü, temiz ve kusursuz olduğu özel ve korunaklı bir imparatorluğun içine çekilmeye başladı. Genç cerrahi asistanları için başlattığı eğitim programı hayranlık uyandırdı. Kahramanlık, özveri, çalışkanlık, özen ve yorulmazlık gerektiren insanüstü bir meslek için yapılan bu insanüstü girişimle, asistanları da bu özellikleri taşıyacak, kendisinin birer sureti haline geleceklerdi. (“Bu çıraklık döneminin fazla uzun olduğunu, genç cerrahları ‘bayatlaştıracığını’ söyleyenler çıkacaktır” diye yazmıştı 1904'te, “ama bu program, zaten kendi mesleğinin gerektirdiği çalışmadan bu kadar çabuk yorulacaklar için değil.”) Halsted, daha önceleri baş hemşiresi olarak çalışmış Caroline Hampton ile evlenerek bir tepenin üstünde yer alan üç katlı (“bir taş kadar soğuk, hiç de yaşanası olmayan”) bir malikâne de yaşamaya başladı. Her ikisi de ayrı katlarda kalıyordu. Çocuksuz, sosyal bakımdan zayıf ve resmi, genelde de münzevi bir yaşam tarzını benimseyen Halsted'ler, kendilerini soylu atlara ve safkan köpeklere vermişlerdi. Halsted hâlâ morfine ciddi biçimde bağımlıydı, ancak ilacı öylesine kontrollü

dozlar ve sıkı bir program dahilinde alıyordu ki, en yakın öğrencileri bile durumun farkına varmamıştı. Çift, Baltimore sosyetesinden özenle kaçırıyordu. Tepedeki malikânelerine habersiz gelen ziyaretçilerse, hizmetçiden evde olmadıkları bilgisini almak durumunda kalıyordu.

Çevresindeki dünya, bu günlük ritm ve rutinle böylece silindiğine göre, Halsted artık acımasız enerjisiyle meme kanserine saldırabiliirdi. Volkmann'ın Halle'deki kliniğinde Alman cerrahın, memedeki tümörleri almak için giderek daha fazla titizlik ve girişkenlik gerektiren ameliyatlar yapışına tanıklık etmişti. Ama Volkmann, Halsted'in de bildiği üzere bir duvara çarpmıştı. Ameliyatlar daha kapsamlı ve yorucu hale gelmiş bile olsa, meme kanseri nüksedebiliyordu; bazen aylar, hatta yıllar sonra.

Bu geriye dönüşlerin nedeni neydi? Aynı durum 1860'larda İngiliz cerrah Charles Moore'un da dikkatini çekmiş, yinelenen başarısızlıklarla çileden çıkarak, her seferinde yeni kanserin anatomisini kaydetmeye başlamıştı. İlk tümörün bulunduğu bölgeyi, kesin ameliyat sınırlarını ve kanserin yeniden ortaya çıktığı alanı, bir meme şeması üzerinde siyah noktalarla işaretliyor, böylece nükseden kanser için bir anlamda da tarihsel bir dart tahtası oluşturunuyordu. Noktalar şema üzerinde biriktikçe, Moore'un da hayretle fark ettiği gibi, bir örüntü belirmeye başladı. Yeni kanserler, ilk ameliyatla çizilen sınırın çevresinde toplaşmaktaydı; tamamlanmamış bir ameliyat sonrasında kalan küçük kanser kalıntıları yeniden büyümüşü sanki. “Meme kanseri, tüm organın dikkatlice çıkarılmasını gerektirir” sonucuna varmıştı Moore. “Ameliyattan sonra bölgesel olarak nükseden kanser, birincil tümör kalıntılarının sürekli büyümesinin sonucudur.”

Moore'un varsayımının da bariz bir sonucu vardı. Eğer meme kanseri, ilk cerrahi müdahalenin yetersizliğine bağlı olarak nüksediyor idiyse, ilk ameliyatta daha da fazla dokunun çıkarılması gerekiyordu. Sorun, çıkarılan bölgenin *sınırlarında* yattığına göre, sınırlar neden genişletilmesindi? Moore'a göre dış görünüşü bozacağı (ve yaşamlarını riske atacağı) gerekçeyle bu ameliyatı yapmamak, hastalara “sahte bir lütf”ta bulunmak, kanserin, neşterin hakkından gelmesine izin vermek demektir.

Halsted, Almanyada Volkmann'ın, ikincil kanser kalıntılarını da çıkarma umuduyla, memenin yanı sıra memenin altındaki ince, yelpaze biçimli kası (pektoralis minor adı verilen kas) da aldığını görmüştü. Bu mantığı bir sonraki kaçınılmaz adıma taşıdı. Volkmann bu uygulamayla duvara çarptıysa, kendisi de duvarı kazıp içinden geçebilirdi. Pek fazla işlevi olmayan ince pektoralis minor kasını almak yerine daha da derine giderek, omuz hareketinde önemli rol oynayan büyük, belirgin kas pektoralis majorun içinden geçecekti. Halsted bu yenilikçi fikrinde yalnız değildi. New York'ta bir cerrah olan Willy Meyer Halsted'den bağımsız olarak aynı sonuca 1890'da

varmıştı. Halsted bu ameliyata “radikal mastektomi” adını verdi. *Radikal* sözcüğü, “kök” anlamına gelen Latince aslından alınmıştı; kanser bu şekilde kökünden sökölüp çıkarılabilecekti.

Ancak, belli ki “sahte lütuf”u alabilmişse Halsted, işi pektoralis major’la da bırakmadı. Kanser, radikal mastektomi ameliyatına rağmen nüksetmeye devam edince göğüs duvarının daha da içlerine doğru yol almaya başladı. 1898’e gelindiğinde Halsted’in mastektomisi, kendi deyişiyle “daha da radikal” bir dönemece sapmıştı. Artık köprücük kemiğini de kesip hemen derinindeki küçük bir grup lenf düğümüne de uzanmaya başlamıştı. “Supraklaviküler fossa’yı” çok az sayıda istisnaıyla tümüyle temizliyoruz” diye açıklamıştı bir cerrahi konferansında. Bu şekilde geleneksel, radikal olmayan cerrahinin memeyi bir şekilde “kirli” bıraktığı görüşünü vurguluyordu.

Hopkins’te Halsted’in parlak öğrencileri, ustalarını geride bırakırcasına artık kendi neşterleriyle dörtünela koşturmayla başlamışlardı. Halsted’in ilk cerrahi asistanlarından Joseph Bloodgood boyunda daha derinlere inmeye ve köprücük kemiğinin üzerinde yer alan bir bez zincirini de çıkarmaya başlamıştı. Bir başka yıldız öğrenci Harvey Cushing “ön mediastinum’u” bile” temizlemiş, bir başka deyişle, göğüs boşluğunda yer alan derin lenf düğümlerini almıştı. “Yakın gelecekte yaptığımız birincil ameliyatlarda, mediastinum içeriğinin önemli bir bölümünü almamız söz konusu olabilir” diye açıklamıştı Halsted. Ölümcül bir maraton başlamıştı. Halsted ve müritleri kanserin yeniden belirmesinden bütünü vücudu boşaltmaya razıydı. Avrupa’daki bir cerrah, meme kanseri olan bir kadının göğüs kafesinden bazı parçaların yanı sıra üç kaburgasını çıkarmış, köprücük kemiğini olduğu gibi almış ve kolu omuzdan kesmişti.

Halsted, bu ameliyatlara hastaya verilen “fiziksel ceza”nın varlığını kabul ediyordu. Bu büyük çaplı mastektomilerin hastaların vücutlarında kalıcı çarpıklıklar oluşturduğu da bir gerçektir. Pektoralis major kası kesilip çıkarıldığında omuzlar içeri çöküyor, hasta daimi bir omuz silkme konumuna sürükleniyor ve kolunu ne ileri ne de yana uzatabiliyordu. Koltukaltı bölgesi lenf düğümlerinin çıkarılması ise genellikle lenf dolaşımını aksatarak, kolun sıvı birikmesi sonucu “fil ayağı” gibi şişmesine neden oluyordu. (Halsted bu duruma “cerrahi elefantiazis” yani “cerrahi fil hastalığı” adını vermişti.) Ameliyat sonrasında iyileşme ise genellikle aylar, bazen de yıllar alıyordu. Ama buna rağmen Halsted, bütün bu sonuçları, “ya hep ya hiç” ilkesiyle girilen bir savaştaki kaçınılmaz savaş yaraları olarak görmekteydi. 1890’larda yaptığı ve boyun içine kadar kesmek zorunda kaldığı bir

* köprücük kemiğinin hemen üzerinde yer alan çukurluk alan, Ç.N.

** göğüs boşluğunun orta kısmı, Ç.N.

ameliyatı anlatırken “dış görünüşünü bozmaktan büyük üzüntü duyduğum hasta, genç bir hanımdı” diye yazıyordu samimi bir endişeyle. Halsted’in düştüğü notlarda, ameliyat sonuçlarıyla ilgili kısa bilgilerin yanı sıra şefkat, neredeyse babaca bir duygunun izlerini de bulmak mümkündü. Hastalardan biri için, “Kolunu kullanmada başarılı. Odun kesebiliyor ... şişlik yok” notunu düşerken, bir başkası için, “Evli. Dört Çocuklu” diye yazmıştı.



Peki Halsted’in mastektomileri hayat kurtarıyor muydu? Radikal cerrahi, meme kanserini gerçekten de iyileştirebiliyor muydu? Halsted’in “dış görünüşünü bozmaktan üzüntü duyduğu” genç hanım, onu o hale getiren ameliyatın bir yararını görmüş müydü?

Bu soruları yanıtlamadan önce, radikal mastektominin geliştiği ortamı anlamakta yarar var. Halsted’in, işi ustalarından öğrenmek üzere Avrupa’ya gittiği 1870’lerde cerrahi, ergenlik döneminden çıkmakta olan bir disiplindi. 1898’e gelindiğinde ise kendine güveni tümüyle yerine gelmiş, parlamakta olan bir tıp dalıydı; sahip olduğu teknik yetkinlikle kendinden geçmiş, kendine hayran bir dal. Büyük cerrahlar hiç çekinmeden birer şovmen edasına girmişlerdi. Ameliyathaneler “ameliyat sahnesi” (“operating theater”) olarak adlandırılıyor, ameliyatlar da gergin ve sessiz bir izleyici kitlesinin “tiyatro”nun üst kısmındaki camlı bölmeden seyrettiği, incelikli bir sahne oyunu havasında gerçekleştiriliyordu. Halsted’i ameliyat sırasında izlemek de, bir gözlemcinin yazdığı gibi “hastaya yakın konumdaki bir ressamın, Venedikli ya da Floransalı bir oyma sanatçısının ya da bir mozaik ustasının incelikli çalışmasını” izlemek gibi bir şeydi. Halsted ameliyatın teknik güçlüklerine meydan okuyor, en zorlu vakaları, iyileşmeye en müsait vakalar olarak ele almaktan çekinmiyordu. “[Tümörün] büyük olanını memnuniyetle karşılama eğiliminde olduğumu söyleyebilirim” diye yazarken elinde neşteri, kanseri düelloya davet etmekteydi sanki.

Ancak, bir ameliyatta kaydedilen anlık teknik başarı, ameliyatın uzun dönemdeki başarısının, kanserin nüks etme oranını düşürmedeki etkisinin bir işareti olmayabilirdi. Halsted’in mastektomisi Floransalı bir sanatçının işçiliğiyle kıyaslanabilirdi belki, ama kanser eğer nüks edici, kronik bir hastalıksa, Halsted’in keskin ustalığıyla bile olsa onu çıkarıp atmak yeterli olmayabilirdi. Halsted’in meme kanserini gerçekten iyileştirdiğinden emin olmak için izlenecek şey, ameliyattan sonra, hatta beş ya da on ay boyunca hayatta kalınıp kalınmadığı değil, beş ya da on yıl boyunca hayatta kalınıp kalınmadığı olmalıydı.

İşlemin sınanmasının yolu, hastaları bir zaman çizgisi boyunca izlemek-

ti. Halsted de 1890'lı yılların ortalarında, yani kariyerinin zirvesinde olduğu sıralarda uzun dönemli verilerini bir araya getirmeye başladı. Böylece kendi ameliyat tekniğinin en iyi seçenek olduğunu kanıtlayabilecekti. O dönemde radikal mastektomi on yaşını geçmişti bile. Kendisi de yeterince sayıda kadını ameliyat etmiş, Hopkins'de kendi deyimiyle koca bir "kansere deposu"na yetecek kadar tümör çıkarmıştı.



Halsted, radikal cerrahiyle ilgili kuramı konusunda neredeyse tümüyle haklıydı: Küçük kanserlere bile agresif bölgesel cerrahi teknikleri uygulamak, tedavi için en iyi yöntemdi. Ancak burada derin bir kavramsal hata vardı. Meme kanserinin sabit, diyelim ki yılda yüzde 1 sıklıkla ortaya çıktığı bir toplum düşünün. Ama sıklık sabit olsa da tümörler, ortaya çıkmalarıyla birlikte birbirinden farklı "davranışlar" sergileyebiliyorlar. Bazı kadınlarda, kanserin tanısı konulduğunda hastalık çoktan memenin ötesine yayılmış, kemik, akciğer ve karaciğerde metastazlar ortaya çıkmış oluyor. Başkalarında ise kanser memeyle ya da meme ve birkaç lenf düğümüyle sınırlı kalıyor, yani bunlar tümüyle bölgesel kanserler.

Şimdi Halsted'i bir kez daha gözünüzün önüne getirin: Elinde neşteri ve ameliyat iplikleri, az önce bahsettiğimiz türden bir grubun ortasında, önüne gelen meme kanserli kadına radikal mastektomi uygulamaya hazır. Halsted'in meme kanserli kadınları iyileştirmedeki başarısı, açık ki, karşılaştığı kanserin türüne, yani evresine bağlı. Kanseri metastaz yapmış olan kadın, radikal mastektomiyle iyileştirilemeyecek; Halsted tümörü ne kadar dikkatle, ne kadar kapsayıcı biçimde çıkarırsa çıkarsın. Çünkü kanser bölgesel bir sorun olmaktan çoktan çıkmış. Aksine, kanseri kendi bölgesiyle sınırlı olan kadın, ameliyattan yararlanabilecek; ama onun için de daha az agresif bir ameliyat olan bölgesel mastektomi aynı işi görmüş olacaktı. Sonuçta Halsted'in mastektomisi ne birinci ne de ikinci durumla tam uyum içindedir. Birincisinde hedef azımsanmış, ikincisindeyse abartılmıştır. Her iki örnekte de kadınlar, durumlar arasında ayrım gözetilmeksizin dış görünüşü ciddi biçimde etkileyen ve dehşet verici bir ameliyata zorlanmıştır. Meme kanseri bölgesel olan kadın gereğinden erken bir zamanda gereğinden fazlasına maruz kalmış; metastatik kanseri olan kadın da gereğinden geç bir zamanda gereğinden aزیyla yetinmek zorunda kalmıştır.

19 Nisan 1898'de Halsted Amerikan Cerrahi Birliği'nin New Orleans'taki yıllık konferansına katıldı. Konferansın ikinci gününde, merakla beklenen sunumunu yapmak üzere şekil ve tablolarla donanmış olarak, sessizlik ve ilgiyle kendisine dönmüş cerrah izleyicilerinin karşısına geçti. Gözlemleri ilk

bakışta oldukça sarsıcıydı: Yaptığı mastektomiler, bölgesel olarak nüksetme eğilimi bakımından diğer bütün cerrahların ameliyatlarını geride bırakmıştı. Baltimore’da bölgesel nüks oranlarını yalnızca yüzde birkaç düşürmekle, Volkmann ve Billroth’u da önemli bir farkla geçmiş oluyordu. Tam da söz verdiği gibi, kanseri gerçekten de kökünden söküp atmış görünüyordu.

Ama eğer dikkatli bakılmış olsaydı, köklerin oldukları yerde kaldıkları da görülebilirdi. Meme kanserinin tam tedavisi için öne sürülen kanıtlarsa çok daha umut kırıcıydı. “Radikal” yöntemle tedavi edilen 76 meme kanserli hastadan yalnızca 40’ı üç yıldan fazla hayatta kalmayı başarmıştı. 36 kişi, yani hastaların neredeyse yarısı ise ameliyattan sonraki üç yıl içinde ölmüş – olasılıkla vücut içinden “kopup gelen” bir hastalıktan dolayı.

Halsted ve öğrencileri ise istiflerini bozmadılar. Verilerle birlikte beliren asıl soruya (“radikal mastektomi gerçekten hayat kurtarıyor muydu?”) yönelmek yerine kuramlarına daha da sıkı sıkıya yapıştılar. Halsted’in New Orleans’da vurguladığı üzere, bir cerrah “her durumda boynu da ameliyat etmeli”ydi. Başka cerrahların temkinli olmayı yeğleyecekleri durumlar, onun için birer fırsattı: “Boynun ameliyata dahil edilmesinin aksilla* bölgesine kıyasla neden bu kadar dikkat çektiğini anlamış değilim. Aksilla nasıl temizlenebiliyorsa boyun da onun kadar etraflıca temizlenebilir.”

1907 yılının yazında Halsted Washington, D.C.’de Amerikan Cerrahi Birliği’ne daha fazla sayıda veri sunabildi. Bu sefer, kanserin ameliyattan önce hangi lenf düğümlerine (aksilladaki ya da boyundaki) yayılmış olduğu temelinde, hastaları üç gruba ayırmıştı. Hayatta kalma (“sağkalım”) oranlarıyla ilgili tabloları ortaya çıkardığında, belirli bir örüntünün varlığı dikkat çekiyordu. Aksilla ya da boyunda kanserli lenf düğümü bulunmayan 65 hastanın önemli bir bölümü demek olan 45 kişi, beş yıl süreyle hayatta kalmayı başarmıştı. Kanserli lenf düğümlerine sahip 40 hastadan yaşayanların sayısı ise yalnızca 3’tü.

Kısacası, meme kanserinden nihai kurtuluş, cerrahın meme üzerinde ne ölçüde kapsamlı bir ameliyat gerçekleştirdiğinden çok, kanserin ameliyattan önce ne ölçüde yayılmış olduğuna bağlıydı. Radikal mastektominin en ateşli tenkitçilerinden George Crile’in daha sonraları söylediği gibi, “Eğer hastalık, tümörden kurtulmak için kaslardan da kurtulmayı gerektirecek kadar ilerlemişse, zaten bütün sistemi etkisi altına almış demektir”; ki, bu da ameliyatı baştan tartışmalı kılmaya yeterdi.

Halsted 1907’de bu anlayışın kıyısına kadar gelmişse bile, ondan kaçınmaya devam ediyor, artık bayatlamış olan eski kalıplarına sığınıyordu: “Sunmuş olduğumuz kanıtların yokluğunda bile, öyle düşünüyorum ki, supraklavikular bölgeyi de ameliyata dahil etmek, cerrahların boynunun

* anatomide koltukaltı bölgesi, Ç.N.

borcudur” diye yazmıştı makalelerinden birinde. Meme kanserinin sürekli değişen görüntüsü onu artık yormaya başlamıştı. Deneyler, tablolar, şemalar hiçbir zaman kuvvetli yanı olmamıştı; o bir muhasebeci değil, cerrahti. “Bulgularını olabilecek en iyi istatistik verilerle sunmak isteyen bir cerrahın, bu istatistikleri tümüyle onurlu yollardan sağlaması pekâlâ mümkündür. Özellikle de meme kanseri söz konusu olduğunda” sözleri ise Halsted’in ölçütlerine göre biraz bayağı kaçmanın yanı sıra, kendi yöntemlerini sınaama konusunda artan kuşkuculuğunu da açık ediyordu. Her seferinde yeni bir yüzle ortaya çıkıp sürekli olarak parmaklarının arasından kaçan bu hastalıkla ilgili kavrayışının sonuna geldiğini de artık içgüdüsel olarak fark etmeye başlamıştı.

Halsted’in 1907 tarihli makalesi, meme kanseri üzerine yazdığı en kapsamlı ve son değerlendirmesi olacaktı. İsteddiği, cerrahi sonuçları hakkında ölçüm üzerine ölçüm, tartışma üzerine tartışma yapmak değil, teknik bakımdan dâhiyane sayılabilecek yöntemlerini uygulayabileceği yeni ve açık anatomik ufuklardı. Hastalarla ilişkilerini de hiçbir zaman harikulade denebilecek bir düzeyde tutmamış olan Halsted, sonunda dünyadan uzak ameliyathanesine ve malikânesinin geniş, buz gibi kütüphanesine kapandı. Kısa süre içinde başka organ ve yapılara (göğüs boşluğu, tiroid, ana atardamarlar) geçmiş, bunlarla ilgili parlak cerrahi yeniliklere adım atmıştı bile. Ama adını taşıyan muhteşem –ancak kusurlu– ameliyatla ilgili tek bir bilimsel analiz daha yayımlamadı.



Radikal mastektominin Baltimore’da sahneye titreyerek çıktığı 1891’den, ülke çapındaki cerrahi konferanslarında başrol oynadığı 1907’ye kadar süren 16 yıllık yoğun dönemde, kansere çare arayışı ileriye doğru büyük bir adım atmış, ancak aynı büyüklükte bir başka adımı da geriye doğru atmıştı. Halsted, meme kanseri için titizlikle gerçekleştirilen büyük çaplı ameliyatların teknik bakımdan mümkün olduğunu kuşku götürmez biçimde kanıtlamıştı. Bu ameliyatların, ölümcül hastalığın bölgesel olarak nüksetmesi riskini ciddi biçimde düşürdüğü de bir gerçektir. Ama bütün çabalarına rağmen Halsted’in kanıtlayamadığı şeyler, durumu çok daha iyi gösteriyordu. Yirmi yıla yaklaşan bir veri toplama sürecinden sonra, konferans üstüne konferansa konu olup göklere çıkarılan, övülen, sonra irdelenen, yeniden irdelenen radikal cerrahinin üstünlüğü hâlâ sallantıdaydı. Daha fazla sayıda ameliyat, ne yazık ki daha etkili bir tedavi anlamına gelmiyordu.

Bunca belirsizlik, yine de başka cerrahları aynı ölçüde agresif ameliyatlar yapmaktan alıkoymamıştı. Neredeyse psikolojik bir saplantı haline gelen

“radikalizm”, yolunu kaza kaza kanser cerrahisine kadar ulaşabilmişti. *Radikal* sözcüğünün kendisi bile baştan çıkarıcı, kavramsal bir tuzaktı. Halsted, sözcüğü Latince’deki “kök” anlamıyla kullanmıştı; çünkü ameliyat tekniği kanserin “toprak altına” gömülmüş köklerini bulup sökmeye dayanıyordu. Ama “radikal”, bir kavram olarak atılganlık, yenilikçilik ve bir ölçüde küstahlık da içeriyordu; hastaların hayal gücüne de işte bu anlamıyla kazınmıştı. Kanserle karşı karşıya kalan hangi kadın ya da erkek, kendi isteğiyle “radikal olmayan” ya da muhafazakâr bir cerrahi tekniğini seçebilirdi ki?

Radikalizm gerçekten de, cerrahların yalnızca kanseri değil, kendilerini de nasıl gördükleri konusunda merkezi önemdeydi. “Başka herhangi bir taraftan muhalefet görmeyen, önünde herhangi bir engel bulunmayan radikal cerrahi uygulaması, kısa süre içinde fosilleşerek dogma haline geldi” diye yazmıştı bir tarihçi. Bu destansı tekniğin beklentileri karşılamada yetersiz olduğu ortaya çıkınca da kimi cerrahlar, çözüm bulma sorumluluğunu tümünden üzerlerinden atmayı yeğlediler. Halsted’in bir müridi ise, 1931’de Baltimore’da gerçekleşen bir konferansta görüşlerini şöyle dile getirmişti: “Hiç kuşku yok ki, gerektiği biçimde ameliyat edilirse, hastalık bölgesel olarak iyileştirilebilir. Bir cerrahın kendini sorumlu tutması gereken tek nokta da budur.” Bir başka deyişle, bir cerrahın yapabileceği en iyi şey, ameliyatı mümkün olan en büyük teknik kusursuzlukla gerçekleştirmektir. Kanser tedavisi etmek, başkalarının sorunuuydu.

Agresiflik ve cüretkârlık bakımından dozu giderek artan ameliyatlara yönelik (“ne kadar radikal, o kadar iyi”), 1930’ların başlarındaki “cerrahi düşünce biçimi”ni genel hatlarıyla yansıtmaktaydı. Alexander Brunswick ismindeki bir cerrah, New York’ta rahim ağzı kanseri için “tam pelvik ekzenterasyon” adı verilen bir ameliyat yöntemi geliştirmişti. Bu öylesine zorlu ve yorucu bir ameliyattı ki, en Halstedci geçinen cerrahın bile belini büküyor, ameliyatın ortasında mola verip bir başka cerrahla yer değiştirmesini gerektiriyordu. New York’lu cerrah George Pack’e “Pack the Knife” (o zamanlar oldukça popüler olan “Mack the Knife” şarkısına atfen) lakabı takılması bile, cerrahla en gözde aletin bir birine kaynaşmış olduğu izlenimine bir örnekti; tıpkı mitolojideki tuhaf sentorlar gibi.

Tedavi, artık sorumluluğu geleceğe atılmış bir olasılıktı. 1929’da bir İngiliz cerrah, durumu şöyle özetlemişti: “En uç noktada bile, ameliyat edilebilirliğin ölçüsü ‘hasarlı bölge çıkarılabilir mi?’ sorusuna bağlıdır; ‘hasarlı bölgenin çıkarılması hastayı iyileştirecek mi?’ sorusuna değil.” Hastasının ameliyattan sağ çıkması bile, birçok cerrahın kendini şanslı sayması için yeterliydi. 1933’te yayımlanmış bir makalede, mide kanseriyle ilgili ürpertici bir değerlendirmeye imza atan bir grup cerrah, şöyle yazıyordu: “Eski bir Arap

* pelvis boşluğundaki bütün organların alınmasını içeren radikal cerrahi tekniği, Ç.N.

değişine göre, çok sayıda hasta katletmeyen bir hekim, hekim değildir. Mide kanseri için ameliyata girişecek her cerrah bunu sıklıkla hatırlamalıdır.”

Hipokrat yeminini ters-yüz eden bu tür bir akıl yürütme, ya aşırı çaresizliğin ya da aşırı iyimserliğin sonucu olabilirdi ancak. 1930’lardaki kanser sarkacı da bu iki uç nokta arasında çaresizce gidip gelmekteydi. Halsted, Brunschwig ve Pack’in bu devasa boyutlu ameliyatlarda ısrar etmelerinin nedeni, kanserin belirtilerini yok edebileceklerine duydukları samimi inançtı. Ama gerçek kanıttan yoksundular. Kendi inançlarının yalıtık yokuşlarını tırmadıkça kanıtları gücünü giderek yitiriyor, deney yapmak olanaksız hale geliyordu. Ameliyatlarının yararına ne kadar hararetle inanırlarsa, bunları bilimsel yolla sınamak da o kadar güçleşiyordu. Radikal cerrahi, böylece bir yüzyıla yakın süreyle kendisini bir kısır döngü perdesine sarmış oldu.



Radikal cerrahinin cazibe ve ihtişamı, bu arada kendi köşelerinde sürmekte olan daha az radikal cerrahi işlemlerin katettiği önemli gelişmeleri gölgede bıraktı. Halsted’in öğrencileri, kanseri kazıyıp çıkaracak yeni işlemler icat etmek üzere her tarafa dağılmış durumdaydı. Her biri tek bir organla “görevlendirilmişti.” Halsted’in, atıldığı bu kahramanca cerrahi eğitim programına güveni öylesine tamdı ki, öğrencilerinin herhangi bir organ sistemine yerleşmiş herhangi bir kanser türüyle yüzleşip onu altedebileceğine sıkı sıkıya inanıyordu. 1897’de Hopkins’in koridorlarında yakaladığı genç cerrahi asistanı Hugh Hampton Young’a, yeni kurulmuş ürolojik cerrahi bölümünün başına geçmesi teklifinde bulunmuş, Young da itiraz ederek ürolojik cerrahi hakkında hiçbir şey bilmediği yanıtını vermişti. “Bir şey bilmediğini ben de biliyorum” diye tersledi onu Halsted; “ama öğrenebileceğine inanıyorum.” Ve yürüyüp gitti.

Halsted’in kendisine duyduğu güven karşısında cesaretlenen Young, ürolojik kanserlerle (prostat, böbrek ve mesane kanserleri) ilgili cerrahi çalışmaları araştırmaya yoğunlaştı. 1904’te prostat kanseri için Halsted’in de yardımıyla, prostat bezinin tümüyle çıkarıldığı bir ameliyat gerçekleştirdi. Halsted geleneğine atfen “radikal prostatektomi” adını alan işlem, aslında diğerleriyle karşılaştırıldığında daha geleneksel sayılabilirdi; çünkü kas, lenf düğümü ya da kemiğin çıkarılmasını içermiyordu. Radikal cerrahinin “organı tümüyle alma” ilkesini korumuş, ama bütün pelvisi boşaltma ya da idrar yolunu (üretra) ve mesaneyi alma yöntemlerine başvurmada işi o noktada bırakmıştı. (Bu yöntemin değişikliğe uğramış bir biçimi, bölgesel prostat kanseri için günümüzde de kullanılmakta ve bu tür tümörlere sahip

hastaların önemli bir bölümünde iyileşme sağladığı gözlenmektedir.)

Halsted’in öğrencisi ve cerrahi baş asistanı Harvey Cushing ise beyne ağırlık vermiş ve 1900’lerin başlarına gelindiğinde de beyin tümörlerini çıkarmak için dâhiyane cerrahi yöntemleri geliştirmiş durumdaydı. Bu tümörlerin arasında, kan damarlarıyla çok sıkı biçimde sarıldıkları için her an kanama tehdidi oluşturan kötü şöhretli “gliyoblastom”lar ve beyin içindeki narin, hayati yapıları kılıf gibi saran “menenjiyom”lar da vardı. Young gibi Cushing de Halsted’in “oyma” tekniğini miras almıştı: “Bir şu nokta bir bu nokta üzerinde çalışıp, sızıntıları önlemek için de yer yer sıcak, sıkılmış pamuk tamponlar kullanarak tümörün beyinden kademeli olarak ayrılması”nı sağlıyordu. Ancak, aldığı miraslar arasında radikal cerrahi tutkusu yoktu. Cushing, beyin tümörleri için yapılacak radikal cerrahi uygulamalarının, zorluğun çok ötesinde, tasavvur edilemez olduğunun farkındaydı: Bir cerrah, istese bile beynin tümünü çekip çıkaramazdı.

1933’te St. Louis’deki Barnes Hastanesi’nde bu sefer başka bir yenilikçi, Evarts Graham, kanserli bir akciğerin çıkarıldığı başka bir ameliyata öncülük etti. Bu uygulama, daha önceleri tüberkülozlu akciğerlerin çıkarılmasında yararlanılan yöntemleri birleştirmekten ibaretti. Graham da “Halsted cerrahisi”nin temel ruhuna sadık kalmış (organın blok halinde çıkarılması ve bölgesel kanser nüksünü önlemek için de tümörü çevreleyen kesi çizgisinin geniş tutulması), ancak zayıf noktalarından kaçınmaya çalışmıştı. Gereğinden fazla doku –göğüs boşluğu içindeki lenf düğümleri, ana atar ve toplardamarlar, soluk borusunu (trake) ve yemek borusunu çevreleyen ince bağ dokudan zarlar (fasiya)– çıkarma konusunda şeytana uymamakta direniyor ve dokuları mümkün olduğunca bütün tutmaya çalışarak, yalnızca akciğeri çıkarmakla yetiniyordu.

Tüm bunlara rağmen Halstedci kuramlara, ötesini göremeyecek kadar saplanıp kalmış birçok cerrah, “radikal” olmayan cerrahi işlemlere şiddetle karşı çıkmaktaydılar; kanseri vücuttan tümüyle kazıyıp atamayacak bir cerrahi işlem, iğreti kalmaya mahkûmdu. Bu geçici ve derme çatma ameliyatlara kalkışmak ise, koca bir cerrah neslinin titizlikle kaçınmaya ve yok etmeye çalıştığı eski “sahte lütuf” yanılıgısına düşmekle eşdeğerdi.

Sert Tüp ve Zayıf Işık

X-ışınları, bu hastalığa bir çare sunmaktadır.

—Los Angeles Times, 6 Nisan 1902

X-ışınlarının yok edici gücünü görmek için, ABD'deki tıbbi X-ışını laboratuvarlarında çalışan neredeyse bütün öncü biliminsanlarının, yanıklar tarafından tetiklenen çeşitli kanserler sonucu hayatlarını kaybettiklerini hatırlamamız yetecektir.

—The Washington Post, 1945

Halsted'in Baltimore'da radikal mastektomiye açıklamasından birkaç ay sonra 1895 Ekiminin sonlarına doğru, Almanyadaki Würzburg Enstitüsü'nde hocalık yapan Wilhelm Röntgen elektron tüpüyle (elektronların bir elektrottan diğerine fırlatıldığı vakum tüpü) çalıştığı sırada, tuhaf bir sızıntının varlığını fark etti. Işıyan bu enerji güçlü ve görünmezdi; siyah karton tabakalarını delip geçmiş, odadaki bir tezgâhın üzerine rastlantıyla bırakılmış baryum levha üzerinde beyaz, fosforlu bir parıltı oluşturmuştu.

Röntgen, eşi Annayı apar topar laboratuvara sokarak, elini ışın kaynağıyla fotoğraf levhası arasında yerleştirdi. Işınlar elin içinden geçmiş ve plaka üzerinde, parmak kemikleriyle metal nikâh yüzüğünün izini bırakmışlardı. Elin iç anatomisi, sanki sihirli bir lensin ardından görülmekteydi. Anna “kendi ölümünü gördüğünü” söylese de, kocasının gördüğü şey bambaşkaydı: çoğu canlı dokunun içinden geçebilecek kadar güçlü bir enerji biçimi. Bu ışık biçimine X-ışınları adını verdi.

Başlangıçta X-ışınlarının, elektron tüplerince oluşturulmuş yapay bir enerji özelliği olduğu düşünülüyordu; ancak 1896'da, Röntgen'in keşfinden yalnızca birkaç ay sonra, onun çalışmalarından haberdar olan Fransız kimyacı Henri Becquerel, aralarında uranyumun da bulunduğu bazı doğal malzemelerin kendi görünmez ışınlarını yaydıklarını keşfetti. Bunların özellikleri de X-ışınlarınıninkine benziyordu. Becquerel'in biri fizikçi, diğeri

de kimyacı olan ve Paris’te yaşayan iki arkadaşı, Pierre ve Marie Curie ise, daha da güçlü kimyasal X-ışını kaynakları bulmak üzere doğal dünyanın altını üstüne getirmeye başlamışlardı. Pierre ve Marie (o sıralarda Maria Skłodowska adını taşıyan genç kimyacı, Paris’teki bir çatı katında yaşayan beş parasız bir Polonyalı göçmendi) Sorbonnéda tanışmış ve manyetizmaya duydukları ortak ilgi, onları birbirlerine çekmişti. 1880’li yılların ortalarında Pierre Curie minyatür kuvars kristallerinden yararlanarak, çok küçük enerji dozlarını ölçebilen “elektrometre” adlı aygıtı geliştirmiş, Marie ise bu aygıtla, uranyum cevherlerinden yayılan çok az miktardaki ışınımın bile ölçülebildiğini göstermişti. Ellerindeki bu yeni radyoaktivite ölçüm cihazıyla, Pierre ve Marie artık yeni X-ışını kaynaklarının arayışına çıkabilirdi. Anıt niteliğindeki yeni bir bilimsel keşif yolculuğu, böylece ölçümlerle başlamış oldu.

Curie’ler, “Peşblend” olarak adlandırılan bir atık cevher (şimdiki Çek Cumhuriyeti’nin Joachim Vadisi bölgesinde bulunan turbalık ormanlardan gelen siyah, çamursu bir madde) içinde yeni ve uranyumdan çok daha radyoaktif bir elementin ilk işaretlerine rastladılar ve bu güçlü radyoaktif kaynağı en saf biçimiyle elde edebilmek için de, çamurlu tortuyu damıtma işlemine koyuldular. Birkaç ton peşblend, 400 ton yıkama suyu ve yüzlerce kova damıtılmış tortu atığının ardından, 1902’de aradıklarını nihayet bulup çıkarmışlardı: yeni elementten gramın onda biri ağırlığında bir parça. Periyodik tablonun en ucunda yer alan bu yeni metal öyle bir güçle X-ışını yaymaktaydı ki, karanlıkta hipnoze edici bir mavi ışıkla parıltıyor ve kendini tüketiyordu. Kararsız yapıda ve maddeyle enerji arasında gidip gelen bir kimera gibiydi: Madde, ayrışarak enerjiye dönüşüyordu. “Işık” sözcüğünün Yunanca’daki karşılığından yola çıkarak, Marie Curie yeni elemente “radyum” adını verdi.

Radyum, sahip olduğu güç sayesinde, X-ışınlarının yeni ve beklenmedik bir özelliğini sermişti gözler önüne: Bu ışınlar, ısıyan enerjiyi insan dokuları arasında taşımakla kalmıyor, enerjiyi dokuların derinliklerinde depolayabiliyorlardı da. Röntgen karısının elini, sözü edilen bu özelliklerden ilki sayesinde görüntüleyebilmişti: X-ışınları kas ve kemik içinden geçmiş, film üzerinde dokunun gölgesini bırakmıştı. Ama Marie Curie’nin elleri, aksine, ikinci etkinin ızdıraplı mirasını taşımaya başlamıştı: Radyoaktiviteyi giderek daha saf halde elde etme arayışıyla haftalar boyunca çalışıp peşblend malzemesini milyonda bir ölçeğinde arıtmak, avuç derisinin aşınıp, sanki içeriden yanmış gibi siyahlaşmış tabakalar halinde soyulmasına neden olmuştu. Pierre’in cebinde duran küçük bir şişe içindeki birkaç miligramlık radyum da, kalın tüvit yeleğini yakıp delerek geçmiş ve göğsünde kalıcı bir yara izi bırakmıştı. Sızıntılı ve korumasız bir “radyum makinesi”yle pana-

yırda “sihir” gösterileri yapan bir adamın ise dudakları şişip yaralanmış, yanak dokuları ve tırnakları da dökülmeye başlamıştı. Işınım (radyasyon), sonunda Marie Curie’nin kemik iliğine de işleyecek, onda kalıcı bir anemi oluşturacaktı.

Bu etkilerin ardında yatan mekanizmayı tümüyle çözmek, biyologların onlarca yılına mal olacaktı; ama hasarlı dokuların oluşturduğu yelpaze – deri, dudaklar, kan, dişetleri ve tırnaklar– daha o zamandan önemli ipuçları barındırıyordu: Radyum, DNA’ya saldırmaktaydı. DNA, genetik bilginin kararlılığını korumakla yükümlü, bu nedenle de oldukça durağan, birçok kimyasal tepkimeye muazzam dirençli bir moleküldür. Ancak X-ışınları DNA iplikçiklerini yerlebir edebilir ya da molekülü aşındırıp bozacak zehirli kimyasalların üretimini sağlayabilir. Hücrelerin bu hasara verdikleri karşılık ise ya ölmek ya da bölünmeyi durdurmaktır. Sonuçta X-ışınları vücutta en hızlı çoğalan hücreleri (deri, tırnaklar, damak ve kanda bulunan hücreler) öldürmüştür.

X-ışınlarının hızlı bölünen hücreleri seçici biçimde öldürmesi, araştırmacıların, özellikle de kanser araştırmacılarının dikkatinden kaçmadı. 1896’da, Röntgen’in X-ışınlarını keşfi henüz bir yılını bile doldurmadan, Chicago’da tıp eğitimini sürdüren 21 yaşında bir öğrenci olan Emil Grubbe’nin aklına, bundan esinlenerek, X-ışınlarını kanser tedavisinde kullanmak geldi. Parlak, maceracı ve inanılmaz ölçüde yaratıcı bir kişiliğe sahip olan Grubbe, Chicago’da vakumlu X-ışını tüpleri üreten bir fabrikada çalışmış ve kendisi de deneylerinde kullanmak üzere tüpün basit bir versiyonunu inşa etmişti. X-ışınlarına maruz çalışan fabrika işçilerinin deri ve tırnaklarının soyulup döküldüğüne tanıklık etmiş biri olarak (kendi ellerinde de aynı nedenle çatlaklar ve şişlikler vardı), bu “hücre ölümü” mantığını tümörlere de uygulamakta gecikmedi.

29 Mart 1896’da Grubbe, Chicago’nun Halsted Sokağı’nda (sokak adının cerrah Halsted’le bir ilgisi yoktur) bulunan bir tüp fabrikasında, meme kanserli yaşlıca bir kadın olan Rose Lee’yi, duruma uyarladığı bir X-ışını tüpüyle ışın bombardımanına tabi tuttu. Lee’nin kanseri mastektomi ameliyatından sonra nüksetmiş, tümör de memesi üzerinde ağırlı, koca bir kitle haline dönüşmüştü. Grubbe’a görünmesi, ona son çare olarak önerilmişti; üstelik kendisine tıbbi bir yarar sağlamaktan çok, Grubbe’in deney aşkını tatmin etmek üzere. Grubbe, memenin geri kalanını örtmeye yarayacak bir şey bulma umuduyla etrafına bir göz gezdirdi, ancak ortalıkta herhangi bir metal levhaya rastlayamayınca Lee’nin göğsünü bir Çin çayı kutusunun dibinde bulduğu metalden folyoyla sarıverdi. Kanserli doku, böylece aralıksız 18 gün boyunca ışınlıma maruz bırakıldı. Tedavi acı verici olsa da bir anlamda başarılıydı. Lee’nin memesindeki tümör önce yaraya dönüştü, sonra

sıkılaşıarak küçüldü. Bu sonuç, X-ışını tedavisinin tarihindeki belgelenmiş ilk bölgesel yanıtı temsil etmekteydi. Ancak ilk tedavi dönemini izleyen birkaç ayın sonunda Lee'nin başı dönmeye, midesi bulanmaya başladı. Kanser omurilik, beyin ve karaciğere yayılmıştı. Lee kısa süre içinde hayatını kaybetti. Grubbe, böylece önemli bir gözlemde daha bulunmuştu: X-ışınları kanserin yalnızca bölgesel tedavisinde kullanılabilirdi; yayılım yapmış tümörlere etkisi yok denecek kadar azdı.

Etkisi geçici olsa da aldığı yanıtla ümitlenen Grubbe, bölgesel tümörleri olan birçok başka hastayı iyileştirmek için X-ışını tedavisinden yararlanmaya başladı. Böylece yeni bir tıp dalı, “radyasyon (ışınım) onkolojisi” doğmuş oluyordu. Avrupa ve Amerika'nın çeşitli bölgelerinde kısa süre içinde röntgen klinikleri mantar gibi bitmeye başladı. 1900'lerin başlarında ise, yani Röntgen'in keşfi üzerinden henüz on yıl geçmeden, doktorlar kanserin ışınlama ile tedavi edilebilmesi olasılığı karşısında kendilerinden geçmeye başlamışlardı bile. 1901'de Chicago'lu bir doktor şöyle diyordu: “Bu tedavi biçiminin, kanserin bütün türleri için mutlak bir sonuç vereceğine inanıyorum. Sınırlarının nerede zorlandığı konusunda bilgi sahibi değilim.”

Curie'lerin 1902'de radyumu keşifleri sayesinde, cerrahlar artık tümörleri binlerce kat güçlü enerji püskürmeleriyle ısınlatabiliyorlardı. Bu yeni heyecan dalgasının etkisiyle, yüksek dozlu ışınlama tedavisi konusunda konferanslar düzenlenmeye, dernekler oluşturulmaya başladı. Altın teller radyumla doldurularak tümör üzerine doğrudan dikiliyor, böylece bölgesel X-ışını dozu daha da artırılmış oluyordu. Karın içi tümörlere de radon parçacıkları yerleştiriliyordu. 1930 ve 40'lı yıllarda Amerika'da öyle bir radyum fazlası vardı ki, dergilerin arka sayfaları halka radyum satmak üzere verilen reklam ilanlarıyla dolmaya başlamıştı. Paralel seyir gösteren vakum tüpü teknolojisi de ilerlemekteydi bu arada. 1950'lerin ortalarında, bu tüplerin çeşitli tipleri kanserli dokulara inanılmaz yüksek dozlarda X-ışını enerjisi verebilir duruma gelmişti.

İşin tedavisi, böylece kanser tıbbını atom çağına; hem vaat hem de risklerle dolu bir döneme doğru fırlatmıştı. Sözcükler, görüntüler ve metaforlar, nükleer kuvvetin kansere yönlendirilmesiyle ilgili güçlü bir simgesellik taşıyordu. Artık “siklotronlar”, “süpervoltaj ışınlar”, “doğrusal hızlandırıcılar” ve “nötron demetleri”nden söz ediliyordu. Sözelimi, X-ışını tedavisiyle ilgili olarak bir hastaya “milyonlarca küçük enerji mermisi”ni gözünün önüne getirmesi söylenmişti. Işın tedavisiyle ilgili bir başka örnek ise, bir uzay yolculuğunun heyecan ve dehşetiyle doluydu: “Hasta, oksijen bölmesine yerleştirilen bir sedyeye yatırılır. Altı doktor, hemşireler ve teknisyen-

* Kanser metastaz bölgeleri, sınırlı başarıyla da olsa kimi durumlarda X-ışınlarıyla tedavi edilebilmektedir.

lerden oluşan bir ekip bölmenin yanında beklerken, radyolog da betatronu manevralarla uygun konuma getirmektedir. Teknisyenler, bölmenin ucundaki ağzı sıkı sıkıya kapattıktan sonra, içeriye oksijen verirler. Bölme 15 dakika boyunca tam basınç altında kaldıktan sonra ... radyolog betatronu çalıştırarak tümörü ışınlı bombalar. Tedavi seansından sonra hasta, derin deniz dalgıçlarına yapıldığı gibi dekompresyon işlemlerine tabi tutularak ardından dinlenme odasına alınır.”

Bölme girişlerinden bir içeri bir dışarı ittirilen, içeri kapatılan, basınç altında bırakılan, oksijenlendirilip ardından vücut basıncı düşürülen, kapalı devre televizyonla izlenen, üzerlerine çullanan bir yığın insana tahammül etmek zorunda kalan ve ardından kendilerine gelmeleri için dinlenme odasına alınan hastalar, ışın tedavisi adı verilen bu saldırıyı sanki görünmez, kutsal bir nimetmiş gibi algılıyor, ayinin gereklerini yerine getirmeyi seve seve kabulleniyorlardı.

Bazı kanser türleri için, gerçekten de birer nimetti bu işlemler. Cerrahi gibi ışın tedavisi de, kendi bölgesiyle sınırlı kanserlerin yok edilmesinde son derece etkiliydi. Meme tümörleri X-ışınlarıyla unufak oluyor, lenfom topakları eriyip gidiyordu. Bir yıl boyunca komada kalmış beyin tümörlü bir kadın ise komadan çıkarak hastane odasında bir basket maçı bile izlemişti.

Ama, yine cerrahi gibi, radyasyon tıbbı da bir yandan kendi doğal sınırlarına karşı savaşmak zorundaydı. Emil Grubbe, yaptığı ilk deneysel tedavilerde bu sınırlardan birincisiyle karşılaşmıştı bile: X-ışınları yalnızca belirli bir bölgeye yönlendirilebildiği için, ışınlam yayılmış kanserlerde fazla işe yaramıyordu. Işınlam enerjisi dozunun ikiye, hatta dörde katlanması bile daha büyük iyileşme oranı anlamına gelmiyordu. Aksine, gelişigüzel ışınlama, tolerans sınırlarını kat be kat aşan dozlarla hastaları yara bere içinde, kör ve kavrulmuş halde bırakıyordu.

İkinci sınır çok daha gizli kapaklıydı: Işınlamın *kendisi* kansere neden olabiliyordu. X-ışınlarının hızlı bölünen hücreleri öldürme etkisi (DNA hasarı oluşturma, kansere yol açan gen mutasyonlarına da neden oluyordu. Curie’lerin radyumu keşfinden kısa süre sonra, 1910’larda New Jersey’deki U.S. Radium şirketi, radyumu boyayla karıştırarak “Undark” olarak isimlendirdiği ve geceleri yeşilimsi beyaz ışık veren bir madde üretmeye başladı. Şirket, radyumun verebileceği zararın farkında olduğu halde Undark’ın tanıtımını, saat kadrانlarında kullanıma yönelik olarak yapıyor, karanlıkta parlayan saatleriyle böbürlenmekten çekinmiyordu. Saat boyama, incelik gerektiren bir zanaatti; bunun için de işe alınanlar genellikle becerikli

* Işınlam bazı özel durumlarda, yayılım göstermiş tümörlerin kontrol altına alınması ya da etkilerinin hafifletilmesinde kullanılabilir; ancak bu koşullarda iyileşme sağlaması çok ender görülen bir durumdur.

parmaklara sahip genç kadınlardan oluşuyordu. Kadınlar, boyayı önlem almaksızın kullanmaya, hatta görüntü keskinliği için fırçalarını sık sık dilleriyle ıslatmaya teşvik ediliyordu.

Bu radyum işçileri kısa süre sonra çene ağrıları, yorgunluk, deri ve diş sorunlarından yakınmaya başladılar. 1920’lerin sonunda yapılan tıbbi soruşturmalar çene kemiklerinde doku ölümü (“nekroz”) geliştiğini, dillerinin maruz kaldıkları ısınım nedeniyle yara içinde kaldığını, çoğunda da kalıcı (kronik) anemi bulunduğunu (kemik iliğinin ileri derecede hasar gördüğünün bir işareti) ortaya çıkardı. Üzerlerinde ısınım sayacıyla ölçüm yapılan bazı kadınlarsa, aldıkları ısınımla adeta ‘parıldıyorlardı’. İzleyen birkaç on yıl içinde, radyuma maruz yaşayan bu işçiler arasından, radyuma bağlı düzinelerce kanser vakası çıktı: sarkomlar, lösemiler, kemik, boyun ve çene tümörleri... 1927’de, New Jersey’de radyumun etkilerini ciddi biçimde yaşayan ve medyanın “Radyum Kızları” adını verdiği bir grup kadın U.S. Radium’a dava açtı. Hiçbirinde henüz kanser gelişmemiş olsa da, radyum zehirlenmesinin daha kısa dönemli ve keskin etkilerinden (çene, deri ve diş nekrozu) şikâyetçiydiler. Bir yıl sonra durum mahkeme dışında çözümlenerek kızlardan her birine 10 bin dolar tazminat, yaşam ve tıbbi giderlerini karşılamak üzere de yılda 600 dolar ödenmesine karar verildi. Ancak bu “tazminat”ın önemli bir bölümü, kadınların eline ulaşamadı bile. Mahkemede yemin etmek için parmağını bile kaldıramayacak kadar zayıf düşmüş birçok “Radyum Kızı”, anlaşılmaya varıldıktan çok kısa süre sonra lösemi ve başka kanserlerden dolayı hayatlarını kaybetti.

Marie Curie 1934 Temmuzunda lösemiden öldü. Görece zayıf ışınlara maruz kalmış olan Emil Grubbe ise uzun süreli ısınımın ölümcül ve gecikmeli etkilerine yenik düştü. 1940’ların ortalarına gelindiğinde, nekrotik ve kangrenli kemiklerden kurtulması için parmakları tek tek kesilerek alınmış, ısınımın tetiklediği tümörler ve kansere dönüşebilecek oluşumlardan temizlemek amacıyla da, yüzü birçok ameliyatla kesilip biçilmiş durumdaydı. Grubbe 1960’ta 85 yaşındayken Chicago’da öldüğünde, vücudunun her tarafı çeşitli türden kanserlerle işgal edilmiş durumdaydı.



Işınımın kanserle olan karmaşık ilişkisi (kanseri kimi zaman yok edip kimi zaman da ona doğrudan neden olması), kanser araştırmacılarının bu konuda duyduğu ilk heyecanın sönmesine neden olmuştu. Işınım güçlü ve görünmez bir bıçaktı – ama ne de olsa bir bıçaktı. Bir bıçak da, ne kadar keskin ve etkili olursa olsun, kanserle savaşta ancak belli bir derinliğe ulaşabilirdi. Daha seçici bir tedavi yöntemine ihtiyaç vardı; özellikle de belirli

bir bölgeyle sınırlı olmayan kanserler için.

Halsted ile eşzamanlı olarak radikal mastektomi tekniğini geliştiren Willy Meyer, 1932'de Amerikan Cerrahi Birliği'nin yıllık toplantısına davet edilmişti. O sıralarda ağır biçimde hasta ve yatalak durumda olduğu için katılamayacağını bildirmiş, onun yerine toplantıda sunulmak üzere altı paragraflık kısa bir konuşma iletmişti. Ölümünden altı hafta sonra 31 Mayıs'ta mektubu salonu dolduran cerrahlara yüksek sesle okundu. Bu mektup tartışmasız biçimde, kanser tıbbının bir anlamda son durağına ulaştığı ve bundan sonrası için yeni bir yol çizme gerektiğinin itirafını içermektedir. "Eğer bütün vakalar için biyolojik ve sistemik bir tedavi sonrası planı yapılırsa" diye yazıyordu Meyer, "gereği gibi yapılmış bir radikal ameliyatın ardından, çoğu hastanın iyileşmiş olarak hayatta kalacağına inanıyorum."

Meyer, kansere ilişkin derin bir ilkeyi kavramıştı. Kanser, işe bölgesel olarak başlasa da, içinde bulunduğu sınırların dışına patlayıp çıkmak için pusunda hazır bekler. Birçok hasta doktora başvurduğunda hastalığı da cerrahi kontrolün sınırlarını çoktan aşmış, tıpkı Galen'in yaklaşık 2000 yıl önce hayalinde canlandığı siyah safra gibi, vücut içine 'akıp' dağılmıştır bile.

Bu noktada Galen'in, görüşlerinde bir anlamda haklı olduğunu kabul edebiliriz; tabii Demokrit'in atom konusunda ya da Erasmus'un, galaksilerin keşfinden yüzyıllar önce Büyük Patlama'yla ilgili varsayımında haklı olduğu anlamda. Galen'in, kanserin gerçek nedenini atladığı kesindi elbette. Vücut kanallarını tıkayıp, sonra da çaresizlikle tümörlerin içine doğru köpüren "siyah safra" hiç var olmamıştı. Ama Galen, bu düşsel metaforunda kanserle ilgili temel bir gerçeği de esrarengiz biçimde yakalamıştı. Kanser gerçekten de çoğunlukla sıvı özellikli bir hastalıktı; yengecinkine benzer sürekli bir devinimle, görünmez kanalların içinden geçerek bir organdan diğerinde atlayabilirdi. Tıpkı Galen'in bir zamanlar iddia ettiği gibi, "sistemik" bir hastalıktı.

Boyalardan Sihirli Mermilere

Kimya ya da tıp eğitimi almamış olanlar, kanser tedavisi probleminin içerdiği güçlükleri anlamayabilirler. Sağ kulağa zarar vermeden sol kulağı eritip yok edecek bir kimyasal bulmak kadar güç bir şeydir bu – tam olarak değil, ama neredeyse. Kanser hücresiyle normal olan atası arasındaki fark, işte o kadar azdır.

–William Woglom

Yaşam ... kimyasal bir olaydır.

–Paul Ehrlich

(16 yaşındayken) 1870

Sistemik, yani tüm vücudu ilgilendiren bir hastalık, sistemik bir tedavi gerektirir. Ama nasıl bir sistemik tedavi kanseri iyileştirebilir ki? Mikroskopik bir cerrah gibi işlev görecektir bir ilaç, normal dokuyu olduğu gibi bırakıp kanser hücrelerini yok edebildiği kusursuz bir “farmakolojik” mastektomi gerçekleştirebilir mi? Bu türden ‘sihirli’ tedaviler konusunda fantezi kuran tek doktor Willy Meyer değildi; kendisinden önceki kuşaklardan pek çok doktor da bu türden ilaçlar hayal etmişti.

“Özgüllük”, herhangi bir ilacın, hedefle normal dokuyu ayırt edebilme yeteneği için kullanılan bir terimdir. Kanser hücresini deney tüpünde öldürmek öyle çok da zor bir şey değildir: Kimya dünyası, çok küçük dozlar da bile kanser hücresini dakikalar içinde yok edebilecek kötücül zehirlerle doludur. Sorun, “seçici” bir zehir, hastayı öldürmeden kanseri öldürecek bir ilaç bulmakta yatar. Özgüllük niteliği taşımayan sistemik bir tedavi, rastgele atılmış bir bomba gibidir. Meyer, kansere karşı etkili olacak bir zehrin işe yarar bir ilaç haline gelmesi için, olağanüstü keskinlikte bir bıçak gibi işlev görmesi gerektiğinin farkındaydı. Bu bıçak, kanseri kesip atabilecek kadar keskin, hastaya zarar vermeyecek kadar da seçici, yani özgül olmalıydı.

Kansere karşı seçici olan sistemik bir zehir için başlayan arayış, bambaşka türden bir kimyasalın avını izlemişti. Bu sürecin öyküsü, sömürgecilik ve merkezindeki ganimetle; pamukla başlar. 1850'li yılların ortalarında Hindistan ve Mısır'dan pamuk balyalarıyla tıkabasa dolu halde gelen gemiler yüklerini İngiliz limanlarına boşalttıkça, dokuma işi de İngiltere'de inanılmaz boyutlara ulaşarak parlamaya başladı ve tekstil endüstrisi kısa sürede koca bir yan endüstriler grubunu barındıracak ölçüde büyüdü. İngiltere'nin Glasgow, Lancashire ve Manchester'ı da içine alan endüstriyel orta bölgelerinde tekstil imalathaneleri birbiri ardı sıra filizlenmeye başlamıştı. İngiltere'den ihraç edilen baskılı tekstillerin miktarı 1851 ile 1857 yılları arasında dört katından fazlasına; yılda 6 milyondan 27 milyon parçaya fırladı. 1784'te pamuklu ürünler, toplam ihracatın ancak yüzde 6 kadarını temsil ederken, bu oran 1850'li yıllarda yüzde 50'yi bulmuştu.

Tekstil üretiminde yaşanan bu patlama, kumaş boyama işinde de patlamaya neden olmuşsa da, bu iki endüstri alanı –tekstil ve boya– teknolojik bakımdan aynı ölçekte değildi. Boyama işi, dokumadan farklı olarak hâlâ geleneksel yöntemlerle yürütülüyordu. Bir kere boyalar, tüketebilir bitki kaynaklarından elde ediliyor (ör. taba rengi Türk kızkök bitkisinden, çivit mavisini indigo ağacından), bu da sabır, ustalık ve sürekli denetim gerektiren köhnemiş işlemler gerektiriyordu. Birçok adımda kıvam artırıcı, renk sabitleyici ve çözücülerin kullanımını zorunlu kılan boyayla baskı (popülerliğini günümüzde de sürdüren basma kumaşlarda olduğu gibi) işlemleri ise daha da güçtü. Tekstil endüstrisinin gereksinim duyduğu şey, sonuçta beyazlatıcılar ve temizlik maddelerinin çözülmesini sağlayacak, boya çıkarma işlemlerini denetleyecek ve boyayı kumaşa sabitleyecek profesyonel kimyacılarıydı. Uygulamalı kimya adı verilen ve kumaş boyama ürünlerine odaklanmış yeni bir disiplin, böylece Londra'nın dört bir yanındaki teknik okullar ve enstitülerde belirmeye başlamıştı.

1856'da, bu enstitülerden birinde eğitim görmekte olan William Perkin adlı 18 yaşındaki bir genç, kısa süre sonra bu endüstrinin “kutsal kâsesi” haline gelecek olan bir madde buldu: sıfırdan üretilebilir ucuza mal edilebilecek bir kimyasal boya. Perkin, Londra'nın Doğu Yakası'nda bir bölümünü laboratuvara dönüştürdüğü dairesinde (“küçük, ama uzunlamasına bir odanın yarısı; içinde şişeler için birkaç raf ve bir de masa var”) okuldan kaçırıldığı cam deney tüplerinde nitrik asit ve benzen kaynatırken, beklenmedik bir tepkime sonucuyla karşılaşmıştı: Tüplerin içinde solmuş menekşe rengine bir kimyasal oluşmuştu. Boya üretiminin bir saplantı halini aldığı bu dönemde renkli herhangi bir kimyasal,

potansiyel bir boya maddesi olarak görülüyordu. Tüpün içine daldırılıp çıkarılan bir pamuk parçası ise, yeni kimyasalın pamuğu boyayabileceğinin kanıtıydı. Üstelik ağarmıyor ve akımıyordu da. Perkin, kimyasala “anilin moru” adını verdi.

Perkin’in keşfi, dokuma endüstrisi için tanrısal bir lütuftu. Anilin moru ucuz ve kalıcı olduğu gibi, üretim ve saklama işlemleri de bitkisel boyalara göre çok daha kolaydı. Perkin’in de kısa sürede keşfettiği gibi, kaynak bileşik, diğer boyalar için de moleküler yapıtaş, bir başka deyişle kimyasal bir iskelet olarak işlev görebiliyordu; iskelete farklı türden yan halkalar ekleyerek birçok canlı renk elde etmek mümkündü. 1860’ların ortalarında farklı leylak tonlarında çeşit çeşit yapay boya (mavi, macenta, akuamarin, kırmızı, mor) Avrupa fabrikalarından taşar hale gelmişti. 1857’de, 19 yaşına henüz gelmiş olan Perkin, Londra Kimya Derneği’ne asil üye olarak alınarak, dernek tarihinde bu onura layık görülen en genç üyelerden biri olmuştu.

Anilin moru İngiltere’de keşfedilmiş olsa da boya üretimi, zirvesine Almanya’da ulaştı. Hızla endüstrileşmekte olan Almanya, 1850’lerin sonlarında Avrupa ve Amerika’daki tekstil pazarlarıyla rekabet etmek için can atar durumdaydı, ama İngiltere’den farklı olarak, doğal boyalara erişimi son derece kısıtlıydı; çünkü sömürgecilik yarışına katıldığı sıralarda dünya zaten birçok parçaya dilimlenmiş, dilimlenecek parça da neredeyse kalmamıştı. Alman tekstil imalathanecileri de bunun üzerine, bir zamanlar “umutsuz vaka” olarak gördükleri ve neredeyse tümüyle ellerini çektikleri bir endüstri dalına yeniden katılmak umuyla, kendilerini yapay boya üretimi işine attılar.

Boya üretimi İngiltere’de hızla karmaşık bir kimyasal iş dalı haline gelmişti. Almanya ise, tekstil endüstrisince teşvik edilen, ulusal sübvansiyonlarla desteklenen ve hızlı ekonomik büyümeyle güç alan yapay kimyasallar alanında daha da büyük bir patlamaya tanık oldu. 1883’te Almanya’nın alizarin (doğal karmin boyasının yapay taklidi olan parlak kırmızı kimyasal) üretimi 12 bin tona ulaşmış ve Perkin’in Londra’daki fabrikasınca üretilen miktarı büyük farkla geçmişti. Alman kimyagerler daha parlak, daha güçlü ve daha ucuz kimyasallar üretmek için bütün koşulları zorlayarak Avrupa’nın her köşesindeki tekstil fabrikalarına ulaşmayı başardılar. 1880’lerin ortalarında Almanya, kimyasal üretim yarışından (ardından gelecek, çok daha çirkin bir askeri yarışın habercisi olarak) şampiyon olarak çıkmış ve Avrupa’nın boya deposu olma yolunda da ilerlemekteydi.

Alman tekstil kimyagerleri başlangıçta tümüyle boya endüstrisinin gölgesinde kalmışlardı. Ancak kendi başarılarından cesaret alarak sa-

dece boya ve çözücü değil, koca bir yeni moleküller evreni sentezlemeye başladılar: doğada o ana kadar rastlanmamış fenoller, alkoller, bromürler, alakaloitler, alizarinler, amitler... 1870'lerin sonlarına doğru Almanya'da yapay üretimle uğraşan kimyagerler artık o kadar çok molekül üretmişlerdi ki, bu kadarıyla ne yapacaklarını kendileri bile bilmiyordu. "Uygulamalı kimya" kendi karikatürünü yaratmış, icat etmek için çılgıncasına uğraştığı onca ürün için uygulama ve kullanım alanı bulmaya çalışan bir endüstri haline gelmişti.



Yapay kimya ile tıp arasındaki ilk etkileşimler çoğunlukla hayal kırıklığı yaratmıştı. On yedinci yüzyıl hekimi Gideon Harvey, bir zamanlar kimyagerleri "akla gelebilecek en küstah, cahil, gösteriş düşkün, abartı dolu ve kendini beğenmiş insan tipi" olarak nitelendirmişti. Bu iki disiplin arasında kendini gösteren karşılıklı küçümseme ve düşmanlık ise olduğu gibi kalmıştı. Perkin'in Royal College'daki hocalarından August Hofmann, 1849'da tıp ve kimya arasındaki ayrılığı karamsar biçimde doğrulamıştı: "Bu bileşiklerden hiçbirisi bugüne dek yolunu yaşamsal uygulamalara kadar çizemedi. Bizler de bunları herhangi bir hastalığın tedavisinde kullanamadık."

Ama, yapay dünya ile doğal dünya arasındaki sınırın kaçınılmaz olarak çökmekte olduğunu Hofmann bile biliyordu. 1828'de Friedrich Wöhler adındaki Berlinli bir biliminsanın, alelade bir inorganik tuz olan amonyum siyanatı kaynatarak, normalde böbreklerce üretilen üre maddesini sentezlemesi, bilim dünyasında kopan "doğaüstü" fırtınaların da başlangıcı oldu. Görünüşte sıradan bir nitelik taşıyan Wöhler deneyinden çok büyük çıkarımlar türemektedir. Öncülü bir inorganik tuz olan ürenin kendisi, "doğal" bir kimyasaldı. Doğal organizmalarca üretilen bir kimyasalın deney tüpünde bu kadar kolaylıkla elde edilebilmesi ise, bir kere "canlı organizma" kavramını tümüyle alaşağı edebildi: Yüzyıllardır, canlı organizma kimyasının gizemli bir özellik, laboratuvarla elde edilemeyecek yaşamsal bir öz içerdiği düşünülmekteydi (dirimselcilik kuramı). Wöhler'in deneyi, organik ve inorganik kimyasalların birbiriyle yer değiştirebileceğini kanıtlamasıyla dirimselciliği kökünden silmiş oluyordu. Biyoloji, kimyanın ta kendisiydi; insan vücudu bile birbiriyle telaş içinde tepkimeye giren kimyasallarla dolu bir çuvaldan ibaret sayılabilirdi: kol, bacak, göz, beyin ve ruha sahip bir laboratuvar kabı.

Dirimselcilik öldüğüne göre, bu mantığın tıp alanına uygulanması da

kaçınılmazdı. Eğer yaşamın kimyasalları bir laboratuvarda sentezlenebiliyorsa, canlı sistemlerde de işe yarayabilirler miydi? Biyoloji ve kimya böylesine iç içeyse, laboratuvar tüpünde üretilen bir molekül, biyolojik bir organizmanın iç işleyişini etkileyebilir miydi?

Wöhler’in kendisi de bir doktordu; öğrencileri ve meslektaşlarıyla birlikte kimya dünyasından geriye çekilerek tıp dünyasına doğu pedal çevirmeye başladılar. Ancak Wöhler’in yapay molekülü henüz fazla basitti; canlı hücrelerde etki gösterecek molekülün çok daha karmaşık olması gerekirken bunların birer çöp adamdan farkı yok gibiydi.

Bu türden çok-yönlü kimyasallar zaten vardı; en azından Frankfurt’taki boya fabrikalarının laboratuvarları bunlarla doluydu. Biyoloji ve kimya arasında kurmak istediği disiplinlerarası köprünün inşası için Wöhler’in tek yapması gereken, Göttingen’deki laboratuvarından Frankfurt laboratuvarlarına gününbirlik bir geziye çıkmaktı. Ama bu düşünce ne Wöhler’in ne de öğrencilerinin aklına gelmişti. Alman tekstil kimyacılarının raflarında oturup duran onca molekül, yani tıpta gerçekleşmeye hazır bir devrimin öncülleri, sanki bir kıta ötedeydiler.



Boya endüstrisi ürünlerinin canlı hücrelerle nihayet fiziksel bir temas kurması için, Wöhler’in üre deneyinin üzerinden bir elli yıl geçmesi gerekti. 1878’de Leipzig’de, tez konusu arayışında olan 24 yaşındaki tıp öğrencisi Paul Ehrlich, sonunda bir öneriyle çıkageldi: hayvan dokularını boyamada kumaş boyalarından (anilin ve renkli türevleri) yararlanmak. Ehrlich’in umudu, boyaların, en iyi olasılıkla dokuları mikroskop altında daha iyi görünür kılmaları yönündeydi; ama hayretle gördü ki bunlar, ayırım gözetmeyen koyulaştırıcı maddeler olmanın çok ötesindeydi. Anilin türevleri hücrenin yalnızca bazı kısımlarını boyuyor, belirli yapıları koyulaştırıp diğerlerini olduğu gibi bırakıyordu. Boya, sanki hücrelerin içinde saklı duran bazı kimyasalları ayırt eder gibiydi; bunlardan bir kısmına bağlanırken diğerlerine dokunmuyordu bile.

Boya molekülüyle hücre arasındaki tepkime örneğinde açık biçimde özetlenen molekül özgüllük kavramı, Ehrlich’in aklından çıkmaz olmuştu. 1882’de Robert Koch ile birlikte çalıştığı sıralarda yeni bir kimyasal boya daha buldu. Bu seferki, Koch’un tüberküloz etkeni olarak keşfettiği mikobakterileri boyamaktaydı. Birkaç yıl sonra Ehrlich, hayvanlara enjekte edilen bazı zehirlerin (“toksinler”), karşı-zehir (“antitoksin”) üretimini tetiklediğini ve bunların da şaşılası bir özgüllükle zehirlere bağlanıp onları etkisiz hale getirdiğini fark etti (bu antitok-

sinler, daha sonra antikor olarak tanımlanacaktı). At kanından, difteri toksinine karşı etkili olacak güçlü bir serum elde eden Ehrlich, Stetg-litz'deki Serum Araştırma ve Test Enstitüsü'ne giderek, serumu galon-luk kovalar halinde hazırladı. Daha sonra kendi laboratuvarını kurmak üzere Frankfurt'a yerleşti.

Ancak biyolojik dünya hakkındaki gözlemlerinin genişlemesi, onu ye-niden ilk düşüncesine götürmeye başlamıştı. Biyolojik evren, tıpkı be-lirli bir anahtar için tasarlanmış akıllı kilitler gibi, eşlerini diğerlerinin arasından bulup seçen moleküllerle doluydu: antitoksinlere ayrılmama-casına yapışan toksinler, hücrelerin yalnızca belirli bölgelerine bağlanan boyalar, yığınla mikrobun içinden tek bir sınıf mikrobu beceriyle seçen kimyasal boyalar... Eğer biyoloji kimyasallar arasında oynanan incelikli bir "eşini bulmaca" oyunuydu, diye düşündü Ehrlich, o zaman herhangi bir kimyasal da, bakteri hücrelerini hayvan hücresinden ayırt ediyor ve birincisini, ikincisine dokunmadan öldürüyor olamaz mıydı?

Ehrlich, bir konferans dönüşünde, Berlin'den Frankfurt'a giden gece treninin sıkışık kompartımanında düşüncesini heyecanla açıkladı: "Bana öyle geliyor ki ... belirli hastalıklar için, yalnızca bir-iki belirtiyi yok ederek geçici rahatlama sağlayacak değil, gerçek ve seçici biçimde iyileştirici olabilecek yapay maddeler bulunabilir. ... Bu türden tedavi edici maddelerin öncelikle, hastalıktan sorumlu mikrobu doğrudan yok etmesi gerekir. Kimyasal bileşik belirli bir uzaklıktan etki göstererek de-ğil, yalnızca parazitlerce sabitlendiğinde gerçekleştirecektir bunu. Para-zitler, ancak kimyasal bileşiğin onlarla belirli bir ilişki kurması ve onlara karşı seçici olması durumunda öldürülebilirler."

Ehrlich'in kompartımanında bulunan diğer yolcular, konuşma bit-tiğinde çoktan uyuyup gitmişlerdi. Ama burada az önce gerçekleşmiş olan sohbet, tıp tarihinin en önemli fikirlerinden birini, en ilkel evresi ve en arı biçimiyle barındırmaktaydı. Hasta vücudu iyileştirmek için yalnızca belirli kimyasalların kullanıldığı "kemoterapi" böylece gecenin bir yarısında, bir tren kompartımanında doğmuş oluyordu.



Ehrlich'in bu "tedavi edici maddeler"i aramaya başladığı yer, tanıdık-tı: boya endüstrisinin, daha önceki biyoloji deneylerinde ana rolü üstlen-miş olan kimyasallar hazinesi. Laboratuvarı artık Frankfurt'un en bü-yük iki boya fabrikasına -Frankfurter Anilinfarben-Fabrik ve Leopold Casella Şirketi- yakın konumda olduğu için kısa bir yürüyüşle istediği boya kimyasalı ya da türevini kolaylıkla elde edebiliyordu. Böylece eli-

nin hemen altındaki binlerce bileşikle Ehrlich, kimyasalların hayvanlar üzerindeki biyolojik etkisini anlamasına yardımcı olacak bir dizi deneye başladı.

Kimyasal boyaların mikroplarla özgül bağlantılar kurabildiğini bilmenin de etkisiyle, mikroplara karşı koyacak kimyasallar aramakla işe koyuldu. Fare ve tavşanları, önce uyku hastalığından sorumlu parazit *Trypanasoma brucei*, daha sonra da çeşitli kimyasal türevlerle aşılayarak, bunlardan herhangi birinin enfeksiyonu durdurup durduramadığına baktı. Yüzlerce kimyasaldan sonra Ehrlich ve meslektaşları nihayet ilk isabetli atışlarını yaptılar; Ehrlich’in daha sonra “Tripan kırmızısı” adını verdiği parlak, yakut renkli bir boya türeviydi bu. Hem hastalığı hem de ilgili boyanın rengini içeren bu isim, tıp tarihinin neredeyse bir yüzyılımı ele geçirecekti.

Bu keşifle harekete geçen Ehrlich, birbiri peşi sıra yeni kimya deneyleri gerçekleştirmeye başladı. Biyolojik kimya evreni gözlerinin önüne seriliyordu: değişik özellikler taşıyan moleküller, kendine özgü kuralları olan bir evren. Başlangıçta öncül nitelik taşıyan bazı bileşikler kan dolaşımında etkin ilaçlara, bazıları da ters seyir izleyerek etkin birer ilaçtan durağan moleküllere dönüşüyorlardı. Yine bazıları idrarla atılıyor, diğerleri safrada yoğunlaşıyor ya da kanda parçalanıyordu. Moleküllerden biri bir hayvanın vücudunda günlerce sağlam kalırken, belki de ondan yalnızca birkaç kritik atomla ayrılan kimyasal kuzeni, vücutta dakikalar içinde parçalanıyordu.

Ehrlich 19 Nisan 1910’da, Wiesbaden’da gerçekleşmekte olan bol katılımlı İç Hastalıkları Kongresi’nde “özüllük” niteliği taşıyan bir molekül daha keşfettiğini duyurdu. Bu seferki duyuru, bomba etkisi yaratmıştı. Altı yüz altıncı deneyine atfen “606” olarak adlandırdığı bu bileşik, adı kötüye çıkmış frengi (sifilis) etkeni *Treponema pallidum* bakterisine karşı etkiliydi. Ehrlich’in döneminde frengi –18. yüzyıl Avrupasının “gizli hastalığı”– haber değeri taşıyan sansasyonel bir hastalıktı. Ehrlich, sifilis karşıtı bir ilacın yaratacağı ani dalgalanmaya karşı hazırlıklıydı. Bileşik 606, önce St. Petersburg hastanesindeki hastalarda, sonra da Magdeburg Hastanesi’nde beyin ve omurilik frengisi (nörosifilis) olan hastalarda denenmiş ve her seferinde çok başarılı sonuçlar alınmıştı. İlacın ticari üretimi için, fonları Hoechst Kimyasal İşlemler şirketine sağlanan devasa bir fabrikanın inşasına da başlanmıştı bile.

Ehrlich’in Tripan Kırmızısı ve Bileşik 606 (buna sonradan, “kurtuluş” anlamına gelen “salvation” sözcüğünden yola çıkarak “Salvarsan” adını verdi) ile kaydettiği başarılar, hastalıkların, doğru moleküle bağlanmayı bekleyen patolojik kilitlerden ibaret olduğunu kanıtlamıştı. İyileştirilme

olasılığı bulunan hastalıklar, şimdi Ehrlich'in önünde kuyruk oluşturmuş durumdaydı. Ehrlich bu ilaçları "sihirli mermiler" olarak anıyor, "mermi" sözcüğüyle öldürme güçlerini, "sihir" sözcüğüyle de özgüllüklerini vurgulamış oluyordu. Eski zamanların simya dünyasını çağrıştıran tınısıyla, onkolojinin bütün geleceği boyunca işitilecek bir ifadeydi bu.



Ehrlich'in, sihirli mermileriyle vuracağı son bir hedefi daha vardı: kanser. Frengi ve tripanozomiyazis (uyku hastalığı), mikrobik hastalıklardı. Ehrlich ise nihai hedefine adım adım yaklaşmaktaydı: kötü huylu *insan* hücresi. 1904 ile 1908 yılları arasında, elinin altındaki geniş kimyasallar hazinesinden de yardım alarak, kansere karşı etki gösterecek bir ilaç bulma umuduyla ayrıntılı çalışma planları yapmış, kanser hücrelerini öldürmek için denemediği kimyasal kalmamıştı: amitler, anilinler, sülfanilamid türevleri, arsenikler, bromürler, alkoller ... Hiçbiri işe yaramadı. Kanser hücrelerinde zehir etkisi gösteren maddeler, aynı etkiyi kaçınılmaz olarak normal hücrelere de gösteriyordu. Cesareti kırıldığı halde, daha olağandışı stratejiler geliştirmekten de geri durmadı: Sarkom hücrelerini metabolitlerden yoksun bırakarak açlıktan öldürecek, belki de onları ölümüne kandırmak için tuzak moleküllerden yararlanacaktı (bu strateji, SubbaRow'un antifolat türevleri için elli yıl kadar öncesinden verilmiş bir işaret). Ancak seçici ve nihai bir kanser karşıtı ilaç için yapılan bu arayış sonuç vermedi. Ehrlich'in farmakolojik mermileri, sihirli olmak şöyle dursun, ya fazla gelişigüzel işliyordu ya da fazlasıyla zayıftı.

1908'de, Ehrlich'in "özgül afinite" ilkesini keşfi için Nobel Ödülü almasından kısa süre sonra, Alman imparatoru II. Wilhelm onu özel bir görüşme için sarayına çağırdı. Amacı, Ehrlich'e akıl danışmaktı: Çeşitli gerçek ve hayali hastalıkların pençesinde olduğunu düşünen hastalık hastası imparator, Ehrlich'in elinde kansere karşı işleyecek bir ilaç olup olmadığını bilmek istiyordu.

Ehrlich dolambaçlı yolu seçti ve açıklamaya başladı: Kanser hücresi, özünde bakteri hücresinden farklı türden bir hedefti. Özgül çekim, yani "afinite", çelişki gibi görünse de benzerliğe değil, zıtlığa bağlıydı; yani farklılığa. Ehrlich'in kimyasalları bakterileri başarıyla hedef almıştı, çünkü bakteri enzimleri insan enzimlerinden tümüyle farklıydı. Ama konu kanser olunca, kanser hücresini hedef almayı neredeyse olanaksız kılan nitelik, normal insan hücresiyle taşıdığı *benzerlik*ti.

* afinite: moleküller arası çekim, Ç.N.

Ehrlich bu şekilde, neredeyse kendi kendine konuşur gibi devam ediyordu. Ancak çevresinde daireler çizdiği şey, derin bir olgu, doğmakta olan yeni bir düşünceydi: Anormal hücreyi hedef alabilmek için, öncelikle normal hücrenin biyolojisini çözümlemek gerekirdi. Ehrlich, anilinle yaşadığı ilk maceranın üzerinden onyıllar geçtikten sonra, yeniden özgüllük konusuna, ama bu sefer her bir canlı hücrenin içinde gizlenmiş duran barkodlara yönelmişti.

İmparator, Ehrlich'in düşüncelerinden pek etkilenmişe benzemiyordu. Belirli bir sona ulaşmayacağı açık olan bu neşesiz söylevden sıkılarak görüşmeyi yarıda kesti.



Ehrlich 1915'te tüberküloza yakalandı. Hastalığı büyük olasılıkla Koch'un laboratuvarında çalıştığı sıralarda kapmıştı. Kendini toparlamak için, sağaltıcı özellikteki karbonik-tuz banyolarıyla ünlenmiş bir kaplıca kasabası olan Bad Homburg'a gitti. Uzak düzlükleri gören penceresinden hüznle bakarken, ülkesi 1. Dünya Savaşı'na çoktan girmişti. Bir zamanlar kendisine tedavi amaçlı kimyasallar sağlamış olan boya fabrikaları (Bayer ve Hoechst de dahil), artık savaş gazları imalatında kullanılacak dev kimyasal üreticilerine dönüştürülmüş durumdaydı. Özellikle zehirli bir gaz da, tiyodiglikol çözücüsünü (boya ara maddesi) kaynamakta olan hidroklorik asitle tepkimeye sokarak üretilen, renksiz ve kabarcıklı bir sıvıdan geliyordu. Gazın kokusu, kimliğini kuşku götürmez biçimde ele vermekteydi. Kimilerine hardal, kimilerine yanık sarımsak, kimilerine de kavrulmuş yaban turpu kokusunu çağrıştıran bu gaz, sonunda hardal gazı olarak tanındı.

Ehrlich'in ölümünden iki yıl sonra, 12 Temmuz 1917 gecesi, küçük sarı haçlarla işaretlenmiş topçu mermileri, Ypres adlı küçük bir Belçika kasabasına konuşlanmış İngiliz birlikleri üzerine yağmaya başladı. Bombaların içindeki sıvı hemen buharlaşmış, bir askerin hatırladığı üzere “gökyüzünü kalın, sarımsı yeşil bir bulutla perdelemiş”, sonra da gecenin serin havası içinde dağılıp kaybolmuştu. Baraka ve siperlerde uyumakta olan askerler, yıllar sonra bile hatırlayacakları, mide bulandırıcı keskinlikte bir kokuya uyandılar: Yaban turbunun kokusunu andıran sert ve buruk bir koku dalgası ortalığa yayılmaktaydı. Askerler saniyeler içinde harekete geçip sığınacak yer bulmak üzere koşmaya başladılar. Çamurun içinde aksırıp tıksırıyor, ölümlerin arasında körlemesine yollarını bulmaya çalışıyorlardı. Hardal gazı deriden, kauçuktan, yığınla kumaş tabakasının arasından geçebiliyordu. Savaş alanında zehirli bir bulut gibi günlerce asılı kaldı; sonunda ölümler bile hardal kokana kadar. Hardal gazı, tek bir gecede iki bin askeri öldürmüş ya

da yaralamış, bir yıl içindeyse ardında binlerce ölü bırakmıştı.

Azot hardalının kısa dönemli etkileri –solunum sorunları, yanık deri, su toplaması, körlük– öylesine korkunçtu ki, uzun dönemli etkiler üzerinde durulmadı bile. 1919'da iki Amerikalı patolog, Edward ve Helen Krumbhaar, Ypres bombardımanının etkilerini, hayatta kalmayı başarmış birkaç kişi üzerinde araştırdılar. Bu kişilerin kemik iliğinde olağandışı bir durum olduğu gözleniyordu. Normalde kan üreten hücreler kurumuş, kemik iliği de tuhaf bir biçimde, kavrulmuş ve parçalanmış savaş alanına benzer bir hal almıştı. Askerlerde anemi başlamıştı ve genelde ayda bire varan sıklıkla kan nakli işleminden geçmek zorundaydılar. Enfeksiyona da açık hale gelen askerlerde kan sayımları ısrarla düşük değerler veriyordu.

Böyle bir haberin, dünyanın diğer dehşetlerine görece kapalı yaşayan kanser cerrahları arasında bir çalkantı yaratması beklenirdi. Zehirli olması gerçeğinin yanında, kimyasal ne de olsa kemik iliğini hedeflemiş ve yalnızca belirli bir hücre grubunu ortadan kaldırmıştı. Bu, özgül afinite özelliğine sahip bir kimyasaldı. Ama Avrupa'nın zaten dehşet öyküleriyle çalkalanıp durduğu 1919'da bu olay da diğerlerinden farklı sayılmazdı. Krumbhaar çifti, makalelerini ikinci sınıf bir tıp dergisinde yayımladılar, olay da savaşın getirdiği diğer çalkantılar arasında unutulup gitti.

Savaş dönemi kimyacıları, yeni çarpışmalar için yeni kimyasallar tasarlamak üzere laboratuvarlarına dönerken Ehrlich'in mirasçıları da belirli kimyasalların avına başka yerlerde devam ettiler. Aradıkları, kurbanlarını yarı-ölü, kör, su toplamış halde ve kalıcı biçimde anemik bırakan zehirli bir gaz değil, kanseri vücuttan söküp atacak bir sihirli mermiydi. Merminin er veya geç bu kimyasal silahın ta kendisinden fırlayıp çıkacak olması, özgül afinite olgusunun sapkınca bir oyunu, Ehrlich'in düşünün kötücül ve çarpık bir uyarlaması gibiydi.

Atmosfer Zehirleniyor

Ya bu karışım yaramazsa hiç işe?...

... Ya ölümcül bir zehirse?

—Romeo ve Juliet

Birinci perdede atmosfer öylesine zehirlenmiş olacak ki, aklı başında hiç kimse oyunu sonuna kadar izlemek istemeyecek.

—James Watson, kemoterapi üzerine konuşması, 1977

On altıncı yüzyıl hekimi Paracelsus, bir zamanlar bütün ilaçların aslında kılık değiştirmiş birer zehir olduğunu söylemişti. Kanser hücrelerini yok etmek için yanıp tutuşan kemoterapi ise, köklerini bunun tam tersi bir mantıkta bulmuştu: her zehir, kılık değiştirmiş birer ilaç olabilir.

Sarı haçlı bombaların Ypres'e yağmasının üzerinden 25 yılı aşkın süre geçtikten sonra, 2 Aralık 1943'te, Luftwaffe (Alman Hava Kuvvetleri) uçaklarından oluşan bir filo, güney İtalya'da Bari kentinin hemen dışındaki bir limana sokulmuş Amerikan gemilerine yaklaşıp bombalarını bıraktı. Gemiler anında ateş almıştı. Bu gemilerden biri olan *John Harvey*'nin 70 tonluk bir hardal gazı stoku barındırdığını kendi mürettebatı bile bilmiyordu. Harvey ile birlikte bu zehirli yük de havaya uçtu. Müteffikler bir anlamda kendi kendilerini vurmuşlardı.

Alman hücumu, beklenmedik ve dehşet verici bir başarıydı. Bari Limanı çevresinde oturan halk ve balıkçılar ise, üzerlerinde esip duran yanmış sarımsak ve yaban turpu kokusundan şikâyet etmeye başlamıştı. Bu arada, çoğunluğu Amerikalı olan petrole bulanmış, kir pas içindeki askerler acı ve korkudan tutulmuş, gözleri şişme sonucu kapanmış halde sudan çekip çıkarılıyor, ardından sıcak çayla ısıtılıyor ve –maruz kaldıkları gazı vücutlarına sıkı sıkıya yapıştırmaktan başka işe yaramayan– battaniyelerle sarılıp sarmalanıyorlardı. Kurtarılan 617 adamdan 83'ü ilk hafta içinde öldü. Gaz Bari Limanı üzerinde hızla yayıldıkça ardında korkunç bir yıkıntı tablosu bırakıyordu. Ortaya çıkan

tıbbi sorunlar, birkaç ay içinde yaklaşık bin kişiyi yaşamından etmişti.

Dönemin medyasının deyimiyle “Bari olayı” Müttefikler için korkunç bir siyasi utanç olmuştu. Yaralı asker ve denizciler hızla Birleşik Devletler’e geri gönderildi, bölgeye gizlice getirilen doktorlar da hayatını kaybetmiş siviller üzerinde otopsiler gerçekleştirdiler. Otopsiler, Krumbhaar’ların daha önce kaydetmiş oldukları sonuçların aynılarını veriyordu. Bombalardan kurtulup yaralanma sonucu ölen kadın ve erkeklerin kanlarında akyuvarlar tümüyle ortadan kalkmış, kemik iliği de kurumuş, neredeyse yok olmuştu. Gaz, seçici biçimde kemik iliği hücrelerini hedef almıştı: Ehrlich’in iyileştirici kimyasalla- rıyla alay edercesine oynanan, kaba ve çirkin bir moleküler oyundu bu.

Bari olayı, savaş gazları ve askerlerdeki etkilerini inceleme amaçlı çabaları hızlandırmıştı. Çalışmalarını gizlilik içinde sürdüren Kimyasal Savaş Birimi (askeri amaçlarla faaliyet gösteren Bilimsel Araştırma ve Geliştirme Ofisi bün- yesinde yer alıyordu) savaşta kullanılan gazları incelemek üzere kurulmuştu. Çeşitli zehirli bileşikler üzerinde araştırma yapmaları için, ülkedeki birçok araştırma kuruluşuyla sözleşmeler imzalandı. Azot hardalı araştırmaları ise Yale Üniversitesi’nden iki biliminsanına; Louis Goodman ve Alfred Gilman’a düşmüştü.

Hardal gazının deri üzerindeki etkileri –deri ve zarları yakma özelliği- Go- odman ve Gilman’ı pek ilgilendirmiyordu; onları asıl ilgilendiren Krumbhaar etkisi, yani gazın akyuvarları katletme potansiyeliydi. Acaba bu etki, ya da za- yıflatılmış bir biçimi, hastane gibi kontrollü bir ortamda küçük dozlar halin- de saklanıp *kötü huylu* akyuvarları hedef alması sağlanabilir miydi?

Gilman ve Goodman, bu düşüncüyü sınamak amacıyla hayvan deneyleriyle işe başladılar. Tavşan ve farelerin kanına enjekte edilen hardal bileşiklerinin, kan ve kemik iliğindeki normal akyuvarları neredeyse tümüyle yok ederken deride olumsuz bir tepkiye yol açmaması, bu iki farklı farmakolojik etkiyi bir- birinden ayırdığını gösteriyordu. Bu sonuçla cesaretlenen araştırmacılar, çalış- malarını insanlara yönlendirerek lenfomlar (lenf bezi kanserleri) üzerinde yo- ğunlaştılar. 1942’de, lenfomu olan 48 yaşındaki New York’lu bir kuyumcuyu, arka arkaya verilecek on doz hardal bileşiğiyle tedavi etmesi için göğüs cerrahı Gustaf Lindskog’u ikna ettiler. Bu, bir kerelik bir deney olsa da işe yaramıştı. İlaç, farelerde olduğu gibi insanlarda da mucizevi gerilemelere yol açıyordu. Bezlerdeki şişlikler tümüyle inmişti. Klinikçiler bu olguyu, kanserin “yumu- şaması” olarak betimliyorlardı. Galen’in neredeyse iki bin yıl önce son derece canlı bir biçimde tanımladığı “sert kabuk”un eriyip gittiği izlenimini veren, ürpertici bir betimlemeydi bu.

Ancak, vücudun verdiği olumlu tepkilere rağmen, belirtiler kaçınılmaz olarak kendilerini yeniden gösteriyor, “yumuşamış” tümörler yeniden sertleşip bir kez daha su yüzüne çıkıyorlardı; tıpkı Farber’in kaybolduktan sonra daha şiddetli

biçimde geri dönen lösemi vakaları gibi. Goodman ve Gilman, savaş yıllarının getirdiği gizlilik zorunluluğuna bağlı olarak, bulgularını ancak 1946'da, Farber'ın antifolatlar hakkındaki makalesinden birkaç ay önce yayımlayabildiler.



Yale Üniversitesi'nin yalnızca birkaç yüz kilometre ötesinde, New York'taki Burroughs Wellcome laboratuvarında, biyokimyacı George Hitchings de Ehrlich'in yöntemini kullanarak, kanser hücrelerini öldürecek seçici beceriye sahip moleküllerin arayışına girmişti. Yella SubbaRow'un antifolatlarından aldığı cesaretle kendisi de, hücreler tarafından alındığında onları öldüren tuzak moleküllerin üretimine odaklanmıştı. İlk seçtiği hedeflerse DNA ve RNA öncülleri idi. Hitchings'in yaklaşımı, akademik biliminsanlarının çoğu tarafından “balığa çıkma” ifadesiyle alaya alınmaktaydı. “Akademik çevrelerde bu türden çalışmalar küçük görülür ve bunlardan uzak durulurdu” diye anlatıyordu Hitchings'in meslektaşlarından biri. “Öne sürdükleri sav, biyokimya, fizyoloji ve farmakoloji hakkında yeterince temel bilgi sahibi olmadan kemo-terapiye kalkışmanın, erken bir girişim sayılacağıydı. Gerçek şu ki, bu alan, Ehrlich'in çalışmalarını izleyen 35 yıl sonrasına kadar dokunulmamış olarak kalmıştı.”

1944'e gelindiğinde Hitchings'in balık avından tek bir kimyasal balık bile çıkmamıştı ortaya. Çevresinde bakteri plaklarından tepecikler oluşmuş, ortalığın çürümeye yüz tutmuş, küf dolu bir bahçeden farkı kalmamıştı; ama umut ışığı yakacak herhangi bir ilaç henüz ortalıkta yoktu. Hitchings, sezgisel denebilecek bir kararla yanında çalışması için genç bir asistan tuttu. Gertrude Elion adındaki bu genç bayanın geleceği, Hitchings'inkinden de karanlık görünüyordu. Litvanyalı bir göçmen aileden gelen Elion, zamanından önce gelişmiş bilimsel bir zekâ ve kimya öğrenmek için duyduğu açlıkla doğmuştu sanki. Yüksek lisans derecesini New York Üniversitesi'nden 1941'de almış, bu arada gündüzleri lisede fen öğretmenliği yaparken gecelerini ve hafta sonlarını da tez araştırmalarına ayırmıştı. Son derece nitelikli, yetenekli ve istekli olduğu halde akademik bir laboratuvar da iş bulmayı başaramamış, üst üste yaşadığı hayal kırıklıklarından sonra bir süpermarket ürün yöneticisi olarak işe başlamıştı. Hitchings'in, bir süre sonra kendi kuşağının en yenilikçi yapay kimyacılarından biri haline gelecek (ve daha sonra da Nobel Ödülü sahibi olacak) olan Trudy Elion'u bulduğu sıralarda, genç kadın New York'taki bir gıda laboratuvarında çalışmakta, turşulardaki asitlik derecesini ölçüp mayonez yapımında kullanılan yumurta sarılarının rengini kontrol etmekle meşguldü.

Turşular ve mayonezin içinde geçen bir yaşamdan kurtulmuş olmanın da heyecanıyla, Gertrude Elion yapay kimyaya balıklama daldı. Hitchings gibi

kendisi de bakterilerin büyümesini, DNA'larını etkisiz hale getirerek engelleyecek kimyasalların arayışıyla işe başlayıp, daha sonradan bu sürece kendi stratejik halkasını ekledi. Bilinmeyen kimyasallarla dolu bir denizi körlemesine taramak yerine, Elion "pürinler" olarak anılan tek bir bileşik sınıfına odaklandı. Pürinler, DNA yapımında rol aldıkları bilinen ve merkezlerinde altı karbon atomu taşıyan halka benzeri moleküllerdi. Bu karbon atomlarının altısına da çeşitli kimyasal yan zincirler ekleyerek, düzinelerce yeni ve farklı pürin tipi elde edecekti.

Elion'un yeni molekül koleksiyonunun, tuhaf yaratıkların döndüğü bir atıklarından farkı yoktu. Moleküllerden biri (2,6-diaminopürin) hayvanlara küçük dozlarda bile verilemeyecek kadar zehirliydi; bir diğeri bin kez artırılmış sarımsak gibi kokuyordu; birçoğu da ya kararsız ya yararsızdı – ya da her ikisi birden. Ama 1951'de Elion, 6-merkaptopürin, ya da 6-MP adı verilen bir molekül varyantı daha keşfetti.

6-MP'nin, hayvanlar üzerinde yapılan bazı temel toksikolojik testlerde başarısız olması (ilaç ilginç biçimde, özellikle de köpeklerde zehirli özellik gösterir) az kalsın tümüyle bir kenara atılmasına neden olacaktı. Ancak hardal gazının kanser hücrelerini öldürebilmesi, daha önceki kemoterapi araştırmacılarına cesaret vermişti. 1948'de, bir zamanlar orduda görev yapmış olan Cornelius "Dusty" Rhoads'un, Kimyasal Savaş Birimi'ndeki amirlik görevini bırakarak Memorial Hastanesi ve bağlı araştırma enstitüsünün başına geçmesi ise, çarpışma alanındaki kimyasal savaşla vücut içindeki kimyasal savaş arasında var olan bağlantıyı doğrulamış oluyordu. Zehirli kimyasalların kanser karşıtı niteliklerine özellikle ilgi duyan Rhoads, Hitchings ve Elion'un Burroughs Wellcome'daki laboratuvarları ile Memorial Hastanesi arasında bir işbirliği başlatılmasına önayak oldu. Böylece, aylar boyunca laboratuvar kaplarındaki hücreler üzerinde sinan 6-MP maddesi, hasta insanlarda denenmek üzere paketlenip yola çıktı.

Tahmin edilebileceği gibi, ilk hedef akut lenfoblastik lösemi (ALL), yani o sıralarda onkolojinin ilgi odağı haline gelmiş ender tümör tipi idi. 1950'lerin başında iki doktor-araştırmacı, Joseph Burchenal ve Mary Lois Murphy, ALL'li çocuklarda 6-MP kullanımını sınamak üzere Memorial'da klinik bir çalışma başlattılar.

Araştırmacılar, 6-MP ile sağlanan gerilemenin hızı karşısında şaşırmışlardı. Kemik iliğindeki lösemi hücreleri, tedaviyle birlikte bir-iki gün içinde tek tek sönüp ortadan kayboluyordu. Ancak, tıpkı Boston'da tanık olunan gerilemeler gibi, bunlar da ne yazık ki geçici ve en fazla birkaç hafta ömürlüydü. Antifolatlarla olduğu gibi, bu maddeyle tedavi olasılığı da görüldüğü gibi kaybolu-vermişti ortalıktan.

Gösteri Dünyasının Altın Kalbi

*"Jimmy" ismi, New England'da artık gündelik bir sözcük,
...yan evde oturan çocuktan söz ederken kullanılan bir
lakap haline gelmiş durumda.*

*—The House That "Jimmy" Built
("Jimmy"nin Yaptığı Ev)*

*Uzun bir yolculuk yaptım ve tuhaf bir ülkeye gittim. Ve
karanlık adamı çok yakından gördüm.*

—Thomas Wolfe

Gelip geçici ve düşük etkiyle de olsa, Boston ve New York'ta löseminin gerilediği vakalar Farber'ı oldukça etkilemişti. Kanserin en öldürücü türlerinden lenfoblastik lösemi iki ayrı kimyasal tarafından geriletebiliyorsa (yalnızca bir-iki aylığına da olsa), işin içinde belki de daha derin bir ilke vardı. Belki de, kanser hücrelerini öldürüp diğerlerini sağlam bırakmak üzere kusursuzca düzenlenmiş bu türden zehirler, kimyasal dünyanın içinde bir yerlerde gizlenmiş beklemekteydi. Her akşam koğuşlar arasında dolaşıp, notlar düşüp, gecenin geç saatlerine kadar kan yaymalarını inceleyenlerken, bu düşüncenin yaydığı kıvılcımlar da zihninin içinde dönüp duruyordu. Belki de bu sefer karşıkarşıya olduğu, daha kışkırtıcı bir ilkeydi: kanserin salt kimyasallarla yok edilebileceği ilkesi.

Peki, bu mucizevi kimyasalların keşfi işine nasıl başlayacaktı? Boston'daki çalışma ortamının bunun için fazla küçük kaldığı kesindi. Öyleyse, kendisini çocukluk çağı lösemisinin –ve sonra da genel olarak kanserin– tedavisine doğru itecek daha kuvvetli bir zemini nasıl yaratacaktı?

Biliminsanları, genellikle geçmiş tarihçiler kadar tutkuyla inceler, çünkü geçmişe bu kadar bağımlı meslek sayısı azdır. Her deney, daha önceki bir deneyle yapılan bir sohbet, her yeni kuram, bir öncekinin reddi demektir. Farber da geçmiş tutkuyla inceleyenlerdendi; onu en çok etkile-

yen olaylardan biri de çocuk felcine karşı yürütülen ulusal kampanyaydı. Harvard'da öğrenci olduğu 1920'li yıllarda çocuk felci salgınlarının şehri kasıp kavurmasına ve artlarında yığınlarla felçli çocuk bırakmasına tanık olmuştu. Çocuk felci virüsü, hastalığın ileri dönemlerinde diyaframı felç ederek solunumu neredeyse olanaksız hale getirebilir. On yıl kadar sonra bile, 1930'larda bile, bu tür bir felç için yapılabilecek tek şey "demir akciğer" olarak bilinen bir yapay solunum cihazı kullanmaktı. Farber asistanlık günlerinde koşulları dolaşırken arka planda da sürekli olarak bu cihazların gürültüsü duyulurdu. Bu tuhaf ve ürkütücü makinelerin içine yatırılan çocuklar, burada bazen haftalar boyunca kalırlardı. İçinde hastaların yatmakta olduğu bu demir akciğerler, çocuk felci araştırmalarının da geçirmekte olduğu felcin simgesiydi aslında. Virüsün özellikleri ve hastalığın biyolojisi hakkında az şey biliniyor, çocuk felcinin yayılmasını önlemek için yürütülen kampanyalar da, yetersiz tanıtım sonucu genelde halk tarafından umursanmıyordu.

Çocuk felci araştırmalarını 1937'de uykusundan uyandıran, Franklin Roosevelt olmuştu. Daha önceki bir salgında hastalığa yakalanıp belden aşağısı felç olan Roosevelt, 1927'de Georgia eyaletinde Warm Springs Vakfı adı altındaki bir çocuk felci hastanesi ve araştırma merkezi kurulmasına önayak olmuştu. Siyasi danışmanları, başlangıçta Roosevelt'in imajını hastalıktan uzak tutmaya çalıştılar. (Felçli bir başkanın ulusunu bunalımdan uygun adım çıkarmaya çalışması, korkunç bir imaj oluşturmuyordu gözlerinde. Bu nedenle Roosevelt halk önüne çıktığında, yalnızca belden yukarı bölümünün görünür olmasına özen gösterilirdi.) Ancak, 1936'daki seçimlerden zaferle çıkıp yeniden seçilen Roosevelt, aldığı yeni güç ve cesaretle ilk hedefine geri dönerek, halkı çocuk felci konusunda bilgilendirmek ve araştırmaların geliştirilmesine destek olmak üzere Ulusal Çocuk Felci Vakfı'nı kurdu.

ABD tarihinde hastalığa odaklı en büyük birliği temsil eden Vakıf, çocuk felci araştırmalarına büyük hareketlilik getirdi. Kuruluşunu izleyen bir yıl içinde, oyuncu Eddie Cantor vakıf için "On Sentliklerin Yürüyüşü" ("March of Dimes") kampanyasını başlattı. Kampanya, çocuk felci eğitim ve araştırma çalışmalarını desteklemek üzere, her vatandaşın Roosevelt'e bir on sentlik göndermesini teşvik etmek üzere düzenlenmiş, son derece büyük ve eşgüdümlü bir çabaydı. Hollywood ünlüleri, Broadway yıldızları, radyodan tanınmış isimlerin de kısa sürede kervana katılmasıyla, tepkiler de göz kamaştırıcı hale gelmeye başladı. Birkaç hafta gibi kısa bir süre içinde Beyaz Saray'a 2.680.000 adet on sentlik yağmıştı. Poster ve broşürler dört bir yana dağıtılmış, çocuk felci araştırmaları da para ve ilgi akınına uğramıştı. 1940'ların sonuna gelindiğinde, John Enders da bu kampanyaların katkısıyla laboratuvarında çocuk felci virüsünün kültürünü elde

etmiş, Enders’in çalışmalarından yola çıkan Albert Sabin ve Jonas Salk ise ilk çocuk felci aşısının hazırlıklarına başlamışlardı bile.

Farber, lösemi, hatta kanserin geneli için de böyle bir kampanyanın düzenlenmesini kuruyordu. Ancak bir vakıf kurmak için kendisine yardım edecek bir ortağa gereksinimi vardı; tercihen hastane dışından –ve ne yazık ki ona pek de seçenek sunmayan bir ortamdan– bir ortak.



Ama, Farber’in fazla uzaklara bakmasına gerek kalmadı. 1947 Mayısının başlarında, aminopterin deneyleriyle uğraştığı sıralarda Variety Kulübü’nün New England bürosundan Bill Koster’in liderliğindeki bir ekip laboratuvarını dolaşmaya geldi.

Philadelphia’da 1927’de eğlence sektöründen bir grup (prodüktörler, film yönetmenleri, oyuncular, gösteri dünyasından insanlar, sinema-tiyatro sahipleri) tarafından kurulan Variety Kulübü, başlangıçta New York ve Londra’nın gece kulüplerinden esinlenmiş olsa da, kuruluşundan yalnızca bir yıl sonra, 1928’de ister istemez daha etkili bir gündem benimsedi. Şehrin, Bunalım uçurumunun dibinde sendeleyip durduğu 1928 kışında bir kadın, çocuğunu Sheridan Square tiyatrosunun kapısına bırakmıştı. Çocuğun üstüne iğnelenmiş bir notta şöyle yazıyordu:

Lütfen bebeğime iyi bakın. Adı Catherine. Artık ona bakamaz durumdayım. Sekiz çocuğum daha var. Kocam işsiz. Bebeğim Şükran Günü’nde doğdu. Gösteri dünyasının altın kalbi hakkında çok şey duydum ve Tanrı’ya dua ediyorum ki ona da gözkulak olunsun.

Olaydaki sinematografik melodram unsuru, “gösteri dünyasının altın kalbi”ne yapılan içten sesleniş, henüz çok yeni olan bu kulübün üyelerinde derin bir iz bırakmıştı. Kimsesiz çocuğu evlat edinerek hem genel hem de eğitim masraflarını karşıladılar. Adı Catherine Variety Sheridan oldu (göbekadı kulübün, soyadı da onu buldukları tiyatronun adını taşıyordu).

Catherine Sheridan öyküsü basında geniş yer bularak, kulübe, üyelerin hayal bile etmemiş oldukları bir şöhret getirdi. Halkın gözünde hayır kuruluşu konumuna getirilmiş olan Variety, bir sonraki adım olarak merkezine çocukları aldı. 1940’ların sonlarında, savaş sonrası sinemasında yaşanan patlama kulübün kasalarına da para yığdıkça, birçok şehirde yeni bürolar kuruldu. Catherine Sheridan’ın öyküsü, fotoğrafıyla birlikte basılarak ülkenin dört bir yanındaki kulüp bürolarına dağıtıldı. Sheridan, böylece kulübün maskotu haline gelmişti.

Kulübe akan para ve halkın ilgisi, bir süre sonra başka çocukların da yararlanabileceği hayır projeleri için bir arayış başlattı. Koster, Çocuk Hastanesi'ndeki hematoloji şefine hastaneye yapabilecekleri bağışlar konusundaki önerilerini sorunca, temkinli bir yanıt almıştı: "Doğrusunu isterseniz, yeni bir mikroskoba ihtiyacım var."

Ama tam tersine, Farber'in odasına uğradığında heyecanlı, kendini ifade edebilen, ve büyük vizyona sahip bir biliminsanıyla -kulübede yaşayan bir Mesih'le- karşı karşıya bulmuştu kendini. Farber'in istediği, bir mikroskop değildi; Koster'ı büyüleyen büyük kapsamlı, cüretkâr ve uzak görüşlü bir plandan söz ediyordu. Kulüpten talebi, çocuklarda ortaya çıkan kanserleri araştırmaya adanmış dev bir araştırma hastanesi kurmasını sağlayacak yeni bir fon konusunda yardımcı olmalarıydı.

Farber ve Koster hemen işe koyuldular. 1948'in başlarında, çocukluk çağı kanserleri üzerinde araştırma ve tanıtım yapmak üzere Çocuk Kanserleri Araştırma Fonu kuruldu. Aynı yılın Mart ayında düzenledikleri piyangoyla sağladıkları net 45.456 dolarlık kazanç ise, başlangıç için iyi sayılabilecek bir tutarsa da, Farber ve Koster'in umduğundan azdı. Kanser araştırmalarının gereksinim duyduğu şey, onlara göre daha etkili bir mesaj, araştırmaları halkın da odağı haline getirecek bir stratejiydi. İzleyen bahar aylarında, Sheridan'la elde edilen başarıyı hatırlayan Koster'in aklına, Farber'in araştırma fonu için de bir "maskot"; kanser için yeni bir Catherine Sheridan bulmak geldi. Koster ve Farber, bunun üzerine Çocuk Hastanesi koğuşlarını tarayarak, fonu halktan çıkaracak bir "poster çocuğu" arayışına girdiler.

Pek de umut vaat eden bir arayış değildi bu. Farber bazı hastaları amiopterinle tedavi etmekteydi ve yukarıdaki yataklar da perişan haldeki hastalarla doluydu. Kanser tedavisi için gülyüzlü ve iyimser birer maskot olarak halk arasında dolaşmak şöyle dursun, kemoterapiden kurumuş ve mide bulantısı içindeki bu çocuklar, başlarını ve vücutlarını dik tutmakta bile zorlanıyorlardı. Hasta listelerini çaresizce karıştırıp duran ikili, sonunda genel sağlık durumu mesajlarını iletmeye elveren bir çocuk bulmayı başardılar: yaşına göre uzun denebilecek, mavi gözlü, sarışın ve melek yüzlü Einar Gustafson. Gustafson'da lösemi yoktu; bağırsaklarındaki ender bir lenfom türü için tedavi olmaktaydı.

Sessiz ve ciddi bir çocuktu Gustafson; kendine güveni ve olgunluğu da yaşının üzerindeki bir düzeydeydi. Maine eyaletindeki New Sweden kasabasından gelen çocuğun büyükanne ve büyükbabası İsveçli göçmenlerdi. Patates yetiştiriciliği yapılan bir çiftlikte yaşıyor, tek sınıflı bir köy okulunda okuyordu. 1947 yazının sonlarında, böğürtlen mevsiminin hemen ardından midesini kemirip burkan bir ağrıdan şikâyet etmeye başlamıştı.

Lewiston’daki doktorlar, apandisitten kuşkulananarak bölgeyi ameliyat etmiş, ama onun yerine lenfomla karşılaşmışlardı. Bu hastalıktan kurtulanların oranı, yüzde 10 gibi düşük bir değer gösteriyordu. Kemoterapiyle küçük de olsa bir kurtulma şansı yakalayabileceğini düşünen doktorları, Gustafson’u Boston’daki Farber’in ellerine teslim ettiler.

Gerçi “Einar Gustafson” söylenmesi ve hatırlanması zor bir isimdi. Farber ve Koster da ani bir esinlenmeyle ona Jimmy adını taktılar.



Jimmy’yi bir an önce pazarlamak için Koster’in elini hızlı tutması gerekiyordu. 22 Mayıs 1948’de Kuzeydoğu’da ılık bir Cumartesi gecesi yaşanırken *Truth or Consequences* yarışma programının sunucusu Ralph Edwards, California’dan yaptığı yayını keserek Boston’daki bir radyo istasyonuna bağlandı. “*Truth or Consequences*’in görevlerinden bir tanesi,” diye başladı söze Edwards, “bu eski salon oyununu, programa katılamayanların ayağına getirmektir. ... Bu gece de sizleri Jimmy adındaki küçük bir dostumuza götüreceğiz.”

Edwards şöyle devam ediyordu: “Size soyadını söylemeyeceğiz, çünkü o da ülkenin her tarafındaki bakımevleri ve hastanelerde tedavi gören binlerce çocuktan biri. Jimmy, kanserli. Bu tatlı ufaklık, neden diğer çocuklarla birlikte dışarıda oynayamadığını kavrayamıyorsa da, beyzbola bayılıyor ve en sevdiği takım Boston Braves’in her hareketini adım adım izliyor. Ve şimdi de, radyonun sihri sayesinde Birleşik Devletler’i boydan boya geçip Amerika’nın büyük şehirlerinden birine, Boston, Massachusetts’e gidecek ve sizi Jimmy’nin başucuna kadar götüreceğiz. İçine gireceğimiz bina, Amerika’nın büyük hastanelerinden biri; Boston’daki Çocuk Hastanesi. Buradaki ekip kanser araştırmalarıyla ilgili harikulade çalışmalar yürütüyor. Jimmy, şu ana kadarki konuşmalarımızı duymadı... Beni duyuyor musun Jimmy?”

Küçük bir statik elektrik çıtırdamasının ardından, Jimmy’nin sesi geldi.

Jimmy: Merhaba.

Edwards: Merhaba, Jimmy! Ben *Truth or Consequences* radyo programından Ralph Edwards. Duyduğuma göre beyzbolu çok seviyor-muşsun, doğru mu?

Jimmy: Evet, en sevdiğim spor.

Edwards: Demek en sevdiğin spor! Sence bu yıl kim şampiyon olacak?

Jimmy: Umarım, Boston Braves olur.

* “doğru cevabı verin ya da sonuçlarına katlanın” anlamında, Ç.N.

Böylece biraz daha çene çaldıktan sonra Edwards söz verdiği “salon numarası”nı patlattı.

Edwards: Hiç Phil Masi ile karşılaştın mı?

Jimmy: Hayır.

Phil Masi (içeriye girerek): Merhaba Jimmy. Adım Phil Masi.

Edwards: O da ne? Kiminle konuşuyorsun Jimmy?

Jimmy (soluksuz kalmış biçimde): *Phil Masi!*

Edwards: Nerede şu anda kendisi?

Jimmy: Odamda!

Edwards: Bak sen şu işe! Berlin, Illinois'dan Phil Masi, şu anda senin hastane odanda! Peki, takımdaki en iyi “home-run” vurucusu kim Jimmy?

Jimmy: Jeff Heath

(Heath odaya girer.)

Edwards: Gelen kim, Jimmy?

Jimmy: Jeff ... Heath

Ellerinde tişörtler, imzalı toplar, maç biletleri, beyzbol şapkalarıyla oyuncu üstüne oyuncu odasına gelip toplandıkça, Jimmy'nin de heyecandan soluğu kesiliyordu. Eddie Stanky, Bob Elliott, Earl Torgeson, Johnny Sain, Alvin Dark, Jim Russell, Tommy Holmes... Derken içeriye bir piyano taşındı. Braves'ler, Jimmy'nin de eşliğiyle tanınmış şarkıyı söylemeye başladılar. Jimmy şarkıyı yüksek sesle söylüyor, heyecandan sesi arada kayıyordu:

Götür beni beyzbol maçına

Götür beni kalabalıkla

Bana biraz fıstık al ve biraz şekerleme

Uyumda değil hiç geri dönmesem de...

Edwards'ın stüdyosundaki kalabalık sevinçle tezahürat ediyordu. Özellikle de dokunaklı son dizeden etkilenmişler, çoğu ağlamak üzereydi. Yayı'nın sonunda Boston'la kurulan bağlantı kesildi, Edwards da durakladıktan sonra alçak sesle şöyle konuştu radyoda:

“Şimdi beni dinleyin dostlarım. Jimmy beni duyamıyor, değil mi? ... Jimmy'nin fotoğraflarını kullanmayacağız, tam adını da vermeyeceğiz; yoksa olan biteni öğrenir. Çocuklarda kansere tedavi bulmak için yapılan araştırmalara destek olarak, Jimmy ve onun gibi binlerce kanserli çocuğu mutlu kılalım. Çocukluk çağı kanserleri üzerinde yapılan araştırmalar, kanseri başında durdurarak büyüklere de yardımcı olacaktır.

“Biliyoruz ki, küçük Jimmy’nin en çok istediği şey bir televizyon; beyz-bol maçlarını sadece dinlemek değil, seyretmek için. Eğer siz ve dostlarınızın çeyrekliklerinizi, dolarlarınızı, on dolarlıklarınızı bu gece Çocuk Kanseri Araştırma Fonu’na yatırılmak üzere Jimmy’ye gönderirseniz ve bu önemli hedef için iki yüz bin doların üzerinde para toplanabilirse, Jimmy’nin de televizyonuna kavuşacağından emin olabilirsiniz.”

Edwards’ın programı toplamda sekiz dakika sürmüştü. Jimmy on iki cümle konuşmuş ve tek bir şarkı söylemiş, Jimmy’nin kanserinden de çok az söz edilmişti. Ama kanser, sözü geçmese de hastane odasındaki bir hayalet gibi, arka planda hep vardı. Halkın tepkisi ise afallatıcı ölçüde büyük olmuştu. Braves üyeleri Jimmy’nin odasını daha terk etmeden, bağışçılar Çocuk Hastanesi’nin lobisinde sıraya girmişlerdi bile. Jimmy’nin posta kutusundan taşan kartpostal ve mektupların bir bölümü ise adres olarak yalnızca “Jimmy, Boston, Massachusetts” sözcüklerini taşıyordu. Kimileri zarfın içine mektuplarıyla birlikte dolarlar koymuş, çocuklar da kendi zarflarını, on sentlikler ya da çeyreklikler halinde harçlıklarıyla doldurmuştu. Braves takımı ise bu seferki atışını kendi katkısıyla yaptı. 1948 Mayısına gelindiğinde, Koster’in belirlemiş olduğu asgari 20 bin dolarlık sınır çoktan aşılmış, 231 bin doların üzerinde bağış toplanmıştı. “Jimmy Fonu” için hazırlanmış kırmızı-beyaz renkli yüzlerce teneke kutu, beyz-bol maçlarında girişlere konuyor, sinema ve tiyatro salonlarında on ve yirmi beş sentlikler toplamak üzere dolaştırılıyor, daha küçük takımların oyuncularını da üzerlerinde beyz-bol üniformalarıyla bunaltıcı sıcağa aldırış etmeden kapı kapı dolaşıyordu. New England’ın dört bir yanındaki küçük kasabalarda ise “Jimmy Günleri” düzenlenmekteydi. Jimmy’ye söz verilen televizyon ise (ahşap bir kasa içine yerleştirilmiş, 12 inç ekranlı siyah-beyaz bir televizyon) kendisine ulaştırılarak hastane yatakları arasında duran beyaz bir rafa kuruldu.

1948’deki hızlı büyüyen hızlı tüketen tıbbi araştırma dünyasında, Jimmy Fonu aracılığıyla toplanan 231 bin dolar etkileyici, ancak yine de mütevazı bir miktardı. Boston’da birkaç katlı bir bina inşa etmeye yetse de, kansere karşı yürütülecek araştırmaları içine sığdıracak, ulusal çaptaki bir bilimsel tesis için yeterli olmanın çok uzağındaydı. Karşılaştırmak gerekirse, 1944’te Oak Ridge bölgesinde Manhattan Projesi için harcanan para, aylık 100 milyon, 1948’de Amerikalıların yalnızca Coca-Cola için harcadıkları para ise 126 milyon dolardı.

Ancak, Jimmy kampanyasının içerdiği deha ve uzak görüşlülüğü dolar ve sentlerle ölçmek, ana fikrini kaçırmak anlamına gelir. Farber için Jimmy Fonu kampanyası, bir başlangıç denemesi, kurulacak bir başka modelin hazırlığı niteliğindeydi. Farber, kansere karşı yürütülecek bir

kampanyanın siyasi bir kampanyadan pek farkı olmayacağını anlamıştı. Bilimsel donanımına ne kadar gereksinimi varsa, reklam stratejilerine de o kadar gereksinimi vardı: simgelere, maskotlara, görüntülere, sloganlara... Herhangi bir hastalığın siyasi odak olması için, tıpkı siyasi bir kampanyanın pazarlandığı gibi pazarlanması gerekiyordu. Yani bir hastalık, bilimsel bir dönüşüm geçirmeden siyasi bir dönüşümden geçmeliydi.

Eğer Farber'ın antifolatları, onun onkolojideki ilk keşfi idiyse, bu önemli gerçek de ikinci keşfiydi. Bu keşfin kariyerinde başlattığı gümbürtülü dönüşüm, patolojiktan lösemi doktorluğuna dönüşümünü geride bırakacak nitelikteydi. İkincisi, yani klinisyenlikten kanser araştırmaları savunuculuğuna geçişi, kanserin kendi dönüşümünü de yansıtmaktaydı. Kanser, *kendi* bodrum katından çıkarak, dikkatlerin üzerinde olduğu gün ışığına çıkması, öykünün gidişatını da etkileyecekti. Kitabın özünü oluşturan da, bu dönüşümdür.

Jimmy'nin Yaptığı Ev*

Kökenbilime göre "hasta" (İng. "patient") sözcüğü ızdırıp çeken, katlanan anlamına gelir. Kastedilen, en korkulan türüyle katlanmak değil, insanı alçaltan bir katlanmadır.

—Susan Sontag, *Metafor Olarak Hastalık*
(*Illness as Metaphor*)

Sidney Farber'in bütün amacı ve ilgi alanı, "umutsuz vakalar"dan ibaretti.

—*Medical World News*
25 Kasım 1966

Sidney Farber, bir keresinde kendi laboratuvarının küçüklüğünden şakacı biçimde şöyle söz etmişti: "Bir asistan ve on bin fare." Aslına bakılırsa, bütün tıbbi yaşamının bir'lerle ifade edilmesi mümkündür. Hastanenin bodrumuna tıkıştırılmış, kimyager dolabı büyüklüğünde "bir" oda; lösemili bir çocuğun yaşamını kimi zaman az da olsa uzatabilen "bir" ilaç (aminopterin) ve en uzun sürelisi bir yılı aşmamak üzere, beş vakada "bir" gerileme.

Ancak, 1951'in ilk aylarına gelindiğinde Farber'in işi de katlanarak büyümüş, eski laboratuvarının sınırlarını çoktan aşmıştı. Anne babalar ve çocuklarla kaynayan poliklinik, hastanenin dışındaki daha büyük bir alana; Binney Sokağı ile Longwood Caddesi'nin kesiştiği köşede yer alan ve aslında konut olarak tasarlanmış apartmana taşınmak zorunda kalmıştı. Ama yeni klinik bile kısa süre sonra yetmemeye başladı. Çocuk Hastanesi'ndeki yataklı koğuşlar hızla dolmuştu. Buradaki birçok çocuk doktoru Farber'a davetsiz misafir gözüyle baktığı için, hastane içinde ona ayrılan alanı genişletmek de söz konusu değildi. Bir hastane gönüllüsünün anımsadığı üzere, "doktorların çoğu onu inatçı ve kendini beğenmiş buluyordu." Hastanede

* Bu başlık "The House That Jack Built" / "Jack'in Yaptığı Ev" olarak bilinen eski İngiliz çocuk tekerlemesinin bir uyarlamasıdır, Ç.N.

Farber'ın fazladan bir-iki hastası için yer açılabilirse de, egosu için açılacak yer artık kalmamıştı.

Yalnız kalmış ve öfke içindeki Farber, böylece kendini fon sağlama işine attı. Tıp okulunu, çocuklar için yeni bir kanser merkezi kurmak üzere harekete geçirmeye çalışmaktan bıkip usanmıştı. Öyleyse bu işi kendisi yapacak, hastanenin yanbaşında bir hastane daha inşa edecekti.

Fon konusunda daha önce elde ettiği başarıdan cesaret alarak, araştırma parası için daha çekici yöntemler planlayan Farber, bu işte yine Hollywood yıldızları, büyük işadamları, ünlü sporcular ve zenginlerden oluşan gösterişli heyetine güveniyordu. 1953'te Braves merkezi Milwaukee'ye taşınmak üzere Boston'dan ayrılınca Farber ve Koster da, Jimmy Fonu'nu sorumluluklarından biri olarak benimsemesi için Boston Red Sox takımını ikna etmeyi başardılar.

Farber kısa süre sonra bir başka yardımcı daha buldu: Kore Savaşı'ndan yeni dönmüş, sinema yıldızlarına özgü çekicilikte, ünlü ve genç bir beyzbol oyuncusu; Ted Williams. 1953 Ağustosunda Jimmy Fonu, Williams için bir "hoş geldin" partisi düzenledi. Katılımcı başına 100 dolar alındığı bu devasa etkinlik, toplamda 150 bin dolar gelir sağlamıştı. O yılın sonunda Williams, Farber'ın kliniğinin düzenli ziyaretçisi haline gelmiş, her geldiğinde de, büyük oyuncuyu genç bir kanser hastasıyla görüntülemeye çalışan bir fotoğrafçı ordusunu peşinden sürükler olmuştu.

Jimmy Fonu, artık gündelik bir ifade, gündelik bir dava haline gelmişti. Statler Oteli'nin hemen dışına kocaman, beyaz ve beyzbol topu biçimde bir "kumbara" kondu. Çocuk Kanserleri Araştırma Fonu tanıtım ilanları, Boston'un dört bir yanındaki reklam panolarına asıldı. Sinema salonlarının dışını ise sayısız kırmızı-beyaz teneke kutu (bunlara "Jimmy'nin kutuları" adı veriliyordu) süslemekteydi. Büyük küçük, her türlü kaynaktan bağışlar yağıyordu: NCI'dan 100 bin dolar, Boston'daki bir yemek standından 5 bin dolar, bir limonata standından 111 dolar, New Hampshire'daki bir sirkten birkaç dolar.

1952 yazına gelindiğinde Farber'ın, Binney Sokağı'nın bir köşesine kurulu dev küp biçimli yeni binası, neredeyse hazırdu. Gösterişsiz, işlevsel ve modern oluşuyla çevresindeki mermer sütunlu, heykelli hastanelerden ayrılıyordu; özellikle de böyle olması istenmiş gibiydi. Ayrıntılarda Farber'ın parmağı olduğu kesindi. 1930'lardan geçmiş biri olarak, Farber'ın eli ister istemez sıkıydı (Leonard Lauder'ın kendi kuşağı için söylediği şu sözleri anımsamakta yarar var: "Çocuğu Bunalım'dan çekip çıkarabilirsiniz, ama Bunalım'ı çocuktan asla."), ama iş Jimmy'nin kliniğine gelince hiçbir harcamaya yapmaktan kaçınmamıştı. Ön girişe çıkan geniş beton basamaklar, çocukların kolayca tırmanabilmesi için 3-4 santimetre arayla kademelen-

dirilmiş ve Farber’ın çalışmalarını beş kış önce durma noktasına getiren Boston kar fırtınalarından korunmak üzere buharla ısıtılmaktaydı.

Üst katta tertemiz, iyi ışıklandırılmış bekleme odasında atlıkarıncalar ve oyuncakla dolu kutular bulunuyordu. Bir oyuncak tren, taştan yapılmış bir “dağ” çevresinde dönüyordu. Dağın ön yüzüne bir televizyon gömülü durumdaydı. “Eğer bir kız çocuğu oradaki bir oyuncak bebeğe bağlanırsa, onu alıp evine götürebilirdi” diye yazıyordu 1952’de *Time* dergisi; “çünkü bebeğin geldiği yerde çok daha fazlası vardı.” Bunlardan başka yüzlerce kitapla dolu bir kütüphane, üç sallanan at ve iki bisiklet de yerleştirilmişti odaya. Komşu hastanelerde duvarlara dizili ölmüş profesör portrelerinin boğuculuğu yoktu burada. Farber, onun yerine bir ressamı görevlendirerek ondan tam boy masal karakterleri yaratmasını istemişti: Pamuk Prenses, Pinokyo, Çekirge Jiminy... Burası Walt Disney dünyasının Kanserler Diyarı’yla birleştiği bir yerdi.

Buradaki neşeli hava ve debdebeye tanık olan herhangi bir kişi, Farber’ın mutlak tedaviyi neredeyse bulduğu bu yepyeni kliniğin ise zaferinin son etabı olduğu izlenimine kapılabilirdi. Oysa gerçekte, asıl amacı (löseminin tümüyle tedavisi) ondan hâlâ kaçmayı başarıyordu. Boston’daki ekibi, formüle bir başka ilaç daha (bir steroid) eklemiş, steroidlerle antifolatların birlikte kullanımı da gerileme dönemlerinin birkaç ay daha uzamasını sağlamıştı. Ancak tedavi ne kadar zorlayıcı olursa olsun, lösemi hücreleri eninde sonunda direnç kazanıyor ve yeniden ortaya çıkıyordu; üstelik çoğunlukla da güçlenmiş olarak. Alt kattaki pırıl pırıl odalarda bebeklerle, trenlerle oynayan çocuklar, kaçınılmaz olarak hastanenin kasvetli odalarına geri getiriliyor, getirildiklerinde de ya sayıklar halde, ya komada ya da ölümcül bir acı içinde oluyorlardı.

Çocuğu 1950’lerin başında Farber’ın kliniğinde tedavi gören bir kadın şöyle yazıyordu: “Orada gördüğüm neredeyse bütün çocukların birkaç ay içinde ölmeye mahkûm olduğunu fark ettikten sonra, ortama genelde hakim olan neşeli atmosfer karşısında düştüğüm şaşkınlık hiç geçmedi. Gerçi daha yakından bakınca, anne ve babaların gözleri, kuşku uyandıracak ölçüde parlaktı; ya dökmüş ya da dökecek oldukları gözyaşlarından dolayı. Bazı çocukların son derece sağlıklı görünmeleri, anladım ki vücudun şişmesine neden olan lösemi ilaçlarından kaynaklanıyordu. Bir de yara içindeki çocuklar vardı; vücutlarının çeşitli yerlerinde korkunç şişliklerle dolaşan çocuklar, kolsuz ya da bacaksız çocuklar, belli ki yeni oldukları bir ameliyattan dolayı kafaları tıraşlanmış, solgun ve sarı görünen çocuklar, topallayan ya da tekerlekli sandalyelerde oturan çocuklar, öksüren çocuklar, bir deri bir kemik çocuklar...”

Ne kadar yakından bakılırsa, gerçek de o denli sert bir şamar atıyordu

insana. Yeni, havadar binada, etrafında düzinelerce asistan koştururken Farber da bu kaçınılmaz gerçeğin karanlığını üzerinde hissetmiş olmalıydı. Kendi bekleme odasına hapsolmuş durumda, çocuklarına birkaç aylık gerileme daha kazandıracak yeni bir ilacın arayışı içindeydi. Buharla ısıtılmış gösterişli basamaklarından çıkıp odasına giren, atlıkarıncaya binip çizgifilm dünyasının mutluluğunda kaybolup giden bu çocukların hepsi acı içinde öleceklerdi; ve onları 1947'de öldüren kanserler hangileri idiye, yine aynı kanserlerin sonucunda.

Ancak Farber için, uzayan gerileme süreleri, bambaşka bir anlam taşıyordu: Lösemiye karşı iyi düzenlenmiş bir savaş açmak için, daha da fazla çalışması, çabalarını genişletmesi gerekmektedir. “Akut lösemi,” diye yazıyordu 1953'te, “son birkaç yıldır geliştirilen yeni kimyasallara ... diğer bütün kanserlerden daha fazla cevap verdi. Yaşam süresinin uzaması, belirtilerin iyileşmesi ve haftalar, bazen aylar boyunca çok daha mutlu, hatta normal bir yaşam sürdürülmesi, bu ilaçların kullanımıyla sağlanan bir gelişmedir.”

Farber'in, daha da güçlü lösemi karşıtı ilaçlar bulmak için yürütülecek çalışmalarını tetikleyip maddi yönden de destekleyecek bir yol bulması gerekiyordu. “Mümkün olduğunca hızlı ilerlemeye çalışıyoruz” diye yazmıştı bir başka mektubunda. Ama bu bile onun için yeterli bir hız değildi. Boston'da topladığı para “rahatsız edecek ölçüde küçük bir meblağa” düşmüştü. Daha büyük bir itici güce, daha geniş bir zemine ve belki de kanser için daha büyük bir vizyona gereksinimi vardı. Jimmy'nin yaptığı eve de artık sığamaz olmuştu.

İKİNCİ BÖLÜM

SABIRSIZ BİR SAVAŞ

Belki de yalnızca tek bir temel günah var: sabırsızlık. Cennet'ten sabırsızlığımız yüzünden kovulduk, şimdi de sabırsızlığımız yüzünden geri dönemiyoruz.

—Franz Kafka

Bu yıl ölecek olan 325.000 kanserli hastanın bekleyecek zamanı yok. Kanserlin çözümü konusunda büyük ilerleme sağlamak için, temel araştırmanın bütün problemlerine ait tam çözümlerin elimizde olması gerekmiyor. ... Tıp tarihi, içerdikleri mekanizmanın anlaşılmasından yıllar, onyıllar, hatta yüz yıllar önce bulunmuş tedavi örnekleriyle doludur.

—Sidney Farber

Kanseri, Amerika'nın 200. doğum yıldönümüne kadar yenmeye çalışsak ya! Siz o zaman görün kutlama ya!

—Lasker Gönüllüleri tarafından

New York Times'a verilen ilan,

Aralık 1969

“Bir dernek oluşturuluyor”

Tüm bunlar, kamunun politika oluşturan birimlerinde neden bu kadar az sayıda araştırmacı-biliminsanı olduğunu göstermektedir. Geçtikleri ayrıntı-odaklı eğitim, onları “tünel görüşü”yle bakmaya zorlar; oysa bilimsel ilerlemelerin uygulamaya dönüşmesi için daha geniş bakış açılarna sahip insanlara gereksinim vardır.

—Michael Shimkin

Bilim camiasında, kanseri diğer hastalıklardan ayırıp ... doğrudan başkanlık inisiyatifine bırakmanın, Ulusal Sağlık Enstitüleri’ni kaçınılmaz olarak zedeleyeceği yolunda endişeler bulunduğunun farkındayım. Bu duygulara katılmıyorum. ... Sinsi ve acımasız bir düşmanla karşı karşıyayız. İhtiyacımız olan, bitmek tükenmek bilmez komite toplantıları, raporlar ve bayatlamış statüko teyitleri değil, açık ve kesin bir şekilde harekete geçebilmektir.

—Lister Hill

1831’de Birleşik Devletler’i turlayan Fransız aristokrat Alexis de Tocqueville, Amerikan vatandaşlarındaki saplantılı örgütlenme eğilimi karşısında hayrete düşmüştü. “Her yaştan, her koşuldan ve her türlü yaradılıştan bütün Amerikalılar, sürekli olarak birlikler, dernekler kuruyorlar ... binlerce türden: dini, ahlaki, ciddi, gereksiz, genel veya özel, çok büyük veya çok küçük” diye yazıyordu. “Amerikalılar eğlence düzenlemek için, okul kurmak için, han ya da kilise inşası için, kitap dağıtmak için, misyoner göndermek için, her şey için birlikler kuruyorlar ... Büyük bir örnek kişiliğin teşvikiyle bir gerçeğin açıklanması ya da bir duygunun uyandırılması isteniyorsa, hemen bir dernek oluşturuluyor.”

Tocqueville’in Birleşik Devletler turundan bir yüzyılı aşkın süre geçtikten sonra, kanser “manzarasını” değiştirme arayışındaki Farber, onun gözlem-

lerindeki gerçeği içgüdüsel olarak kavramıştı. Eğer büyük çaplı değişimler, vatandaşlardan oluşan büyük grupların dernek ya da birlikler kurmasıyla tetikleniyorsa, o zaman kansere karşı ulusal bir savaş başlatmak için onun da gereksinim duyduğu şey, bu türden bir güç birliğiydi. Bu, tek başına başlatıp tek başına sonlandıramayacağı bir yolculuktu. Arkasında büyük bir güç lazımdı ona; etki, düzenlenme biçimi ve parasal yönden Jimmy Fonu'nu ciddi biçimde geride bırakacak bir kuvvet. Bu çaptaki bir para ve dönüştürme gücü ise, hâlâ kongre denetimi altında bulunmaktaydı. Federal kasaları zorlayıp açmak da, vatandaşlardan oluşacak muazzam bir gücü harekete geçirmek anlamına geliyordu. Farber ise bu ölçüdeki bir lobicilik becerisinin, kendisini aştığının farkındaydı.

Ancak, böyle bir proje için gereken enerji, kaynak ve tutkuya sahip biri vardı tanıdığı: Amerikan sağlık sisteminin coğrafyasını gruplarla, lobi faaliyetleri ve siyasi faaliyetlerle değiştirmeyi kişisel görevi ilan eden, gözü kara bir New York'lu kadın. Siyasi kavrayış ve zekâya, nüfuzlu bir çevreye sahip olan bu varlıklı kadın, Rockefeller'larla öğle, Kennedy'lerle akşam yemeğine çıkıyor, Truman'larla dans ediyor ve "Lady Bird" Johnson'a ilk ismiyle hitap ediyordu. Farber, Boston'daki dostları ve bağışçılarının ondan söz ettiğini duymuştu. Washington'daki ilk siyasi girişimlerini yaptığı sırada onunla karşılaşmıştı da. Sıcak gülümsemesi ve donmuş gibi duran kabarık, şekillendirilmiş saçları, New York salonlarında olduğu kadar Washington siyasi çevrelerinde de tanınıyordu. İsmi de aynı ölçüde tanınmıştı: Mary Woodard Lasker.



Mary Woodard 1900'de Watertown, Wisconsin'de doğmuştu. Babası Frank Woodard kasabada başarılı bir bankacıydı. Annesi Sara Johnson da 1880'lerde İrlanda'dan göç etmiş, Chicago'daki büyük bir mağazada tezgâhtar olarak işe başlamış ve kısa sürede yükselerek mağazadaki en yüksek rütbeli ve maaşlı kadın tezgâhtar haline gelmişti. Lasker'in sonraları yazdığına göre Johnson'un satış işine "doğal bir yeteneği" vardı. Johnson daha sonra mağazadaki işinden hayır işleri ve kamuyla ilintili çeşitli projelere yönelmiş, giyecek yerine fikirlerini satmaya başlamıştı. Yine Lasker'in bir zamanlar söylediği gibi Johnson, "istediği her şeyi ... satmaya muktedir" bir kadındı.

Mary Lasker'in kendi satış deneyimi ise 1920'lerde, Radcliffe College'dan yeni mezun olup ilk işine girdiği sıralarda başladı. New York'taki bir galeri için Avrupalı ressamların tablolarını komisyon karşılığında sattığı bu iş, ince bir iş anlayışı kadar, epeyce de manevra yeteneği gerektiriyordu. 1930'ların ortalarında Lasker galerideki işini bırakarak Hollywood Motif-

leri adıyla bilinen ve mağaza zincirlerine basit elbise tasarımları satmayı içeren bir girişime imzasını attı. Sağlam içgüdülerin iyi zamanlamayla bir kez daha kesiştiği bir hamleydi bu. 1940'larda giderek daha çok kadın bu iş gücüne katıldıkça, Lasker'in artık iyice profesyonelleşmiş biçimde seri üretimini yaptığı bu giysileri de, giderek daha büyük pazarlar bulmaya başladı. Lasker Bunalım'dan da savaştan da maddi bakımdan yenilenmiş çıkmıştı. 1940'larda artık son derece güçlü bir iş kadını, New York sosyetesinin vazgeçilmezi, yükselişteki bir yıldız haline gelmişti.

Mary Woodard 1939'da, merkezi Chicago'da olan Lord and Thomas reklam şirketinin başkanı, 60 yaşındaki Albert Lasker'la tanıştı. Mary Woodard gibi Albert Lasker da kendi alanında sezgisel bir deha olarak görülüyordu. Lord and Thomas'ta "basılı satış" adını verdiği yepyeni bir strateji bulmuş ve geliştirmişti. Ona göre başarılı bir reklam, tüketicileri belirli bir nesneyi almaya kışkırtan bir süslü püslü görüntüler bileşimi değil, tüketiciye, ürünü *neden* alması gerektiğini açıklayan ustalıkla bir metin yazarlığı gerektiriyordu. Reklam, bilgi ve gerekçenin tüketiciye nakli için kullanılan bir araçtı yalnızca; etkisinin kavranabilmesi için de içerdiği bilginin, öz ve temele indirgenmiş olması gerekirdi. Lasker'ın büyük başarı kazanmış kampanyalarından her biri –Sunkist portakalları, Pepsodent dişmacunu, Lucky Strike sigarası– bu stratejiyi vurgulamaktaydı. Reklamın bilgi iletimini kolaylaştırma işlevi ve bilgiyi temel öğelerine arıtma gerekliliğini kapsayan bu fık-*rin* farklı bir biçimi, zaman içinde kanser kampanyasına da derin ve kalıcı bir damga vuracaktı.

Mary ve Albert, hızlı gelişen bir aşk ve kısa süreli bir kur döneminden sonra evlendiklerinde, tanışmalarının üzerinden yalnızca on beş ay geçmişti. (Mary'nin ikinci, Albert'in üçüncü evliliği idi bu.) Mary Lasker şimdi kırk yaşında, zengin, çevresinde sevilen ve girişimci bir kişilikti. Artık kendi hayırseverliğine bir amaç bulmanın zamanı gelmişti; kısa süre içinde annesinin adımlarını izleyecek, bu adımlar da onu işkadınlığından bir halk eylemcisine dönüştürecekti.

Mary Lasker'ın arayışı, önce kendi iç dünyasına, kişisel yaşamına götürdü onu. Çocukluk ve ergenlik döneminden kalma, aklından çıkaramadığı üç anısı vardı. Birincisinde korkunç bir hastalıktan (olasılıkla, onu ölümün eşğine getiren bir bakteriyel dizanteri ya da zatürree) ateşli ve sersemlemiş halde yeni uyandığı sırada, bir aile dostunun annesine yaşamı konusunda pek umut olmadığını söylediğini duymuştu: "Sara, onu zaten yetiştirmene fırsat kalacağını hiç sanmıyorum."

Bir diğerinde ise, annesiyle birlikte Watertown, Wisconsin'de yaşayan ve ailenin çamaşırcılığını yapan bir kadını ziyarete gitmişlerdi. Kadın meme kanseri için geçirdiği ameliyat (iki memesine birden uygulanan radikal

mastektomi) sonrasında iyileşme dönemine girmişti. Lasker, içinde yedi çocuğun koşturup durduğu, bir köşesinde de küçük ve alçak bir karyola bulunan karanlık kulübeye adını atar atmaz, karşısındaki sahnenin içerdiği yalnızlık ve acı karşısında donakalmıştı. Kanseri yenmek için memelerin kesilip çıkarılması gerekliliği onu hem şaşırtmış (“Nasıl yani? *Kesildi mi?*” diye sormuştu annesine sorgulayan gözlerle) hem de etkilemişti. Çamaşırcı kadın yaşamış, Lasker da “kanserin acımasız olmasının, öldürücü olmasını gerektirmediğini” fark etmişti.

Üçüncü anısı ise, 1918 grip salgınında bir grip koğuşuna yatırıldığı üniversite dönemine aitti. Öldürücü İspanyol gribi dışarıda ortalığı kasıp kavuruyor, kasaba ve şehirleri kırıp geçiriyordu. Lasker hayatta kalmayı başarmış, ancak grip 600 bin Amerikalı ile birlikte, dünyanın çeşitli köşelerinden de 50 milyona yakın kişinin canını alarak, tarihteki en ölümcül pandemi sıfatını kazanmıştı.

Bu anıların bir ortak noktası vardı: hastalığın yarattığı çaresizlik duygusu ve tıbbın, hâlâ tam olarak farkına varılmamış dönüştürme kapasitesi. Lasker, tıbbi araştırmanın gücünden yeterince yararlanılmadığını hissetmeye ve bu gücü, hastalıklarla savaş yararına serbest bırakmanın düşünüyü kurmaya başlamıştı. Albert’la tanıştığı 1939’da hastalıkla yeni bir çarpışma daha yaşadı: Annesi Wisconsin’de önce kalp krizi, ardından da beyninde damar tıkanıklığına bağlı felç geçirmiş ve yatalak hale gelmişti. Lasker Amerikan Tıp Derneği’ne yazarak tedavi seçeneklerini sordu. Aldığı yanıt, hem bu konudaki bilgisizliğin ölçüsü hem de tıbbın gerçek gücünün farkına varılmadığını belli etmesi bakımından Lasker’ı hem hayrete düşürmüş hem de öfkeden çılgına çevirmişti: “Aldığım yanıt saçmasapanı. Başka hastalıklar tedavi edilebiliyordu ... sülfâ grubu ilaçlar üretilmişti. Vitamin eksikliğine bağlı iskorbüt ve pellagra gibi hastalıklar iyileştirilebiliyordu. Beyindeki damar tıkanıklığı (“stroke”) için bir şey yapılamaması için iyi bir neden yoktu ortalıkta bana göre, çünkü bundan ölünecek diye bir kural da yoktu ... Etkili olabilecek bir yöntem ya da madde mutlaka vardı bir yerlerde.”

1940’ta, uzun süren ve işe yaramayan bir nekahat döneminin ardından, Lasker’ın annesi Watertown’da öldü. Annesinin ölümü, Lasker’ın içinde yıllardır birikmiş olan öfkeyi kabartmaya yetmişti. Görevi artık belliydi. “Kalp krizi ve kansere karşıym!” demişti bir keresinde bir muhabire; “günaha nasıl karşı olunabiliyorsa, tıpkı o şekilde.” Mary Lasker, kimilerinin günahı yok etmek için seçtiği yola başvurarak yok edecekti hastalıkları: vaazlar yoluyla. Eğer insanlar, hastalıklara karşı ulusal bir stratejinin önemine inanmıyorlarsa, elindeki bütün olanakları kullanacak ve onları “dönüştürecek.”

Dönüştürdüğü ilk kişi de kocası oldu. Mary’nin adanmışlığını kavrayan Albert Lasker onun ortağı, danışmanı, strateji belirleyicisi ve müttefiki

oldu. “Fonlar sınırsız” demişti ona; “onları nasıl elde edebileceğimizi sana göstereceğim.” Bu düşünce (Amerika’daki tıp araştırmaları tablosunu, siyasi kulis ve fon faaliyetleriyle örneği görülmemiş biçimde değiştirme olanağı) Mary’yi heyecanlandırmıştı. Lasker’lar profesyonel sosyete üyeleri idi; tıpkı profesyonel bir sporcu ya da bilim insanı gibi. Olağanüstü düzeyde örgütçü, lobici, kaynaştırıcı, hoşsohbet, ikna edici, iyi mektup yazan, arabulucu, pazarlıkçı bir çift... Fon sağlama becerisi kanlarında vardı; bağlantılarının zenginliği ise bağışçıların ve hükümetin zihinlerine –ve elbette ceplerine– ulaşabilmelerini mümkün kılıyordu.

“Eğer dış macunu ... yılda iki, üç ya da dört milyon dolarlık reklama layık idiyse” diyordu Mary Lasker, “ABD ve diğer ülkelerde insanları perişan edip sakat bırakan hastalıklara karşı yapılacak araştırmalar yüzlerce, milyonlarca dolara layıktı.” Yalnızca birkaç yıl içinde, *Business Week* dergisinin de yazmış olduğu gibi “tıp araştırmalarının iyilik perisi” haline gelmişti.



Bir sabah, kanser araştırmaları dünyasının içine beklenmedik bir kasırmanın gücüyle dalan kişi de, bu “iyilik perisi”ydi. 1943 Nisanında Mary Lasker, Amerikan Kanser Kontrol Derneği (American Society for the Control of Cancer – ASCC) başkanı Dr. Clarence Cook Little’in bürosunu ziyaret etti. Niyeti, derneğin kanser araştırmalarını ilerletmek için ne tür faaliyetler yaptığını ve kendi kurduğu vakfın da ne tür bir yardımda bulunabileceğini öğrenmekti.

Ziyaret bittiğinde buz kesmişti. Doktorların yanı sıra birkaç da bilim insanından oluşan dernek, profesyonel bir kuruluş olmasına rağmen kendi içine kapanmış, durgun ve daha çok da bir Manhattan kulübünü andırır nitelikteydi. Yıllık 250 bin dolar civarında olan küçük bütçesinden araştırma programlarına ayırdığı miktar göstermelikten öteye gitmiyordu. Fon desteği sağlama işi Kadınlar Ordusu (Women’s Field Army) adı verilen, ama gönüllüleri derneğin kurulunda temsil bile edilmeyen bir kuruluşa emanet edilmişti. Büyük çaplı reklam fırtınaları ve yoğun medya ilgisine (özellikle de “basılı satış” kavramına) alışkın Lasker’lar için, bu faaliyet anlayışı son derece gelişigüzel, etkisiz, cansız ve profesyonellikten de çok uzaktı. Mary Lasker’ın eleştirileri ise ağırdı: “Doktorlar, büyük paraları yönetecek insanlar değildirler. Onlardan en fazla küçük işadamları ... küçük çapta profesyoneller çıkar.” Bu “küçük profesyonellerin” kanser için sistematik bir vizyondan yoksun oldukları kesindi. Mary Lasker, derneğe 5 bin dolar bağışlayıp geri döneceğini söyleyerek oradan ayrıldı.

Lasker, zaman kaybetmeden çalışmaya koyuldu. İlk önceliği, kanser-

ri büyük bir kamu meselesi haline getirmek olacaktı. Büyük gazeteler ve tanınmış dergileri bir kenara atarak, Amerikalı'nın ruhunun en derinlerine erişeceğini bildiği tek medya ürününe yöneldi: *Reader's Digest* dergisi. Ekim 1943'te, dergide çalışan bir arkadaşını, kanserin taranma yöntemleri ve tanısı üzerine bir yazı dizisi yayımlamaya ikna etti. Birkaç hafta içinde, dergi bürosu kartpostallar, telgraflar, elle yazılmış notların akınına uğramıştı. Bunlar genellikle küçük miktarda para, kişisel öyküler ve fotoğraflar eşliğinde gönderiliyordu. Annesinin yasını tutmakta olan bir asker küçük bir bağışta bulunmuştu: "Annem birkaç yıl önce kanserden öldü. ... Şu anda yaşadığımız yer, savaşın Pasifik sahnesinde yer alan siperler. Ama yine de bir katkımız olsun istedik." Büyükbabası kanserden ölen küçük bir kız ise bir dolar göndermişti. Birkaç ay içinde *Reader's Digest* binlerce mektup ve 300 bin doları aşan bir bağış toplamıştı. Bu miktar, ASCC'nin yıllık bütçesini aşıyordu.

Aldığı tepkilerden güç alan Mary, iyice zayıflamış olan kanserle savaş çabalarını yeniden canlandırmak umuduyla, yarı ölü haldeki ASCC'yi tümüyle onarma işine girişti. 1949'da bir arkadaşı ona şöyle yazıyordu: "Ulusun, kendi sağlığı hakkındaki bilgisizliğini gidermek için iki yönlü bir saldırı pekâlâ düşünülebilir: profesyoneller ve halkın işbirliğiyle yürütülecek uzun dönemli bir program ... ve daha kısa dönemli bir baskı grubu." ASCC kuruluna katılan Albert Lasker, organizasyon işlerini düzene koyması düşüncesiyle, reklam sektöründe yöneticilik yapmış Emerson Foote'u da ekibe kattı. Derneğin küf tutmaya başlamış faaliyetleri karşısında en az Lasker'lar kadar dehşete düşen Foote, acilen harekete geçirecek bir eylem planı tasarladı: Bitkin durumdaki bu sosyal kulübü, çok iyi örgütlenmiş bir lobi grubuna dönüştürecek. Bunun için hem etkin hem de etkili bir orduya ihtiyacı vardı. Bu orduda biyologlar, epidemiyologlar, tıp araştırmacıları ve doktorlar değil, işadamları, film prodüktörleri, reklamcılar, ilaç şirketi yöneticileri, avukatlar, özetle Lasker'ların geniş çaplı ağından seçip çıkarılacak dostlar ve bağlantılar bulunmalıydı. 1945'te ASCC'nin yönetim kurulunda yer alan tıp dışı şahsiyetlerin sayısı önemli oranda artmış, diğer üyeleri kılpayı farkla da olsa geride bırakmıştı. "Amatörler" ("The Lay Group") olarak anılan bu grup, derneğin adını da yenileyerek "Amerikan Kanser Derneği"ne (American Cancer Society - ACS) dönüştürdüler.

Derneğin etkinlikleri de yavaş, ancak fark edilir bir değişim altındaydı. Little'ın yönetimi sırasında ASCC'nin bütün enerjisi, doktorlar için kaleme alınmış ve kanserli hasta bakım standartlarını çekilmez bir ayrıntıyla sıralayan bildiriler yazmaya harcanmıştı. (Fazla tedavi seçeneği olmadığı için, bunların da pek bir işe yaradığı söylenemezdi.) Lasker yönetimi

altında ise, gündemi tahmin edilebileceği gibi reklam ve fon faaliyetleri doldurmaya başlamıştı. Tek bir yıl içinde 9 milyon “eğitim” broşürü, 50 bin poster, 1,5 milyon çıkartma, 165 bin bağış kutusu, 12 bin toplu taşıma afişi ve 3 bin vitrin afişi basıldı. Lasker’ların ortaklarından birinin alaycı biçimde “Kadınlar Bahçe Kulübü” ismini taktığı Kadınlar Ordusu yavaş yavaş kenara itilmiş, yerine güçlü, sorunsuz işleyen bir “bağış toplama makinesi” gelmişti. Bağışlarsa tavana fırlamıştı: 1944’te 832.000, 1945’te 4.292.000, 1947’de 12.045.000 dolar.

Hem akan para hem de halk tarafından görünür konuma gelmiş olmak, ister istemez eski ve yeni üyeler arasında sorunlar yaratmaya başlamıştı. Bir zamanlar Lasker’ı gruba memnuniyetle dahil etmiş olan dernek başkanı Clarence Little, Amatörler tarafından giderek dışlanır olmuştu; lobyciler ve fon görevlilerinin “haksız, sorun çıkarıcı ve saldırgan” olduklarını söylüyordu. Ancak geç kalmıştı. Derneğin 1945’teki yıllık toplantısında, grupla acı bir restleşme sonucu istifa etmeye zorlandı.

Little’in ayrılıp kurulun da yenilenmesiyle birlikte, Foote ve Lasker’ın yolunda engel kalmamıştı. Derneğin tüzük ve yönetmelikleri, geçmişin acısını çıkarırcasına hızlı biçimde ve yapılan değişimlere paralel olarak yeniden yazıldı. Lobıcılık ve bağış toplama işlevleri burada da bir kez daha vurgulanmıştı. Standard Corporation şirketinin başkanı (ve Amatörler’in elebaşlarından biri) Jim Adam’ın, Mary Lasker’a yazdığı bir telgrafta sıraladığı yeni kurallar, bilimsel bir kuruluşça benimsenecek en alışılmadık maddeleri içeriyor olsa gerekti: “Kurul’a dahil edilecek olan profesyonel ve bilimsel üyelerin sayısı dördü geçmemelidir. Kurul Başkanı bir ‘amatör’ olmalıdır.”

Adams bu iki cümleyle ACS içinde esen şiddetli değişim rüzgârını özetlemiş oluyordu. Dernek, artık büyük oynayan bir gücü temsil etmekteydi. Baş çekenler ise, tıbbi bir kampanya için ortalığı ayağa kaldırmaya ve para bulmaya adanmış, ateşli bir eylemciler takımıydı. Eylemciler, medyada Lasker Gönüllüleri (“Laskerites”) olarak tanınmaya başlar olmuştu. Gururla kucakladıkları bir isimdi bu.



Mary Lasker, beş yıl gibi kısa bir süre içinde kanser derneğini ölüm uykusundan uyandırmayı başarmıştı. Daha kısa dönemli “baskı grubu” tam güçle çalışmaktaydı. Lasker Gönüllüleri artık uzun dönemli bir hedef de belirlemişlerdi: Kongre. Eğer Kanserle Savaş’ta federal bir destek de sağlarsa, kampanyalarının boyut ve faaliyet alanları da astronomik ölçekte katlanacaktı.

Bir meme kanseri hastası, aynı zamanda da bir eylemci olan Rose Kush-

ner, “Kanserle Savaş’ın önce Kongre düzeyinde verilmesi gerektiğini, savaşın laboratuvarlar ve hastanelerde ancak ondan sonra sürdürülebileceğini ilk fark eden, belki de siz oldunuz” diye yazmıştı Mary Lasker’a hayranlıkla. Ancak Lasker, kurnazlığı sayesinde bu arada daha da temel bir gerçeğin farkına varmıştı bile: Savaşın, Kongre’ye sunulmadan önce laboratuvarlarda en azından *başlatılması* gerekiyordu. Yeni bir ittifaka daha ihtiyacı vardı: bilim desteği için mücadele başlatabilecek, bilim dünyasından bir ortak. Kanserle Savaş eyleminin, bütün reklamcı ve lobicilerin ötesinde, kamuoyunu harekete geçirecek bir de “gerçek” doktor bulması gerekiyordu. Bu kişi Lasker Gönüllüleri’nin siyasi önceliklerini sezgisel olarak anında kapabilecek, sonra da bunlara sorgulanamaz bir bilimsel yetkiyle arka çıkacak; kendisi de kanser araştırmalarına gömülmüş, ama gerektiğinde ininden çıkarak çok daha büyük ve ulusal bir arenada boy göstermekten çekinmeyecek biri olmalıydı. Bu role uyabilecek tek aday ise Sidney Farber’di.

İki tarafın gereksinimleri de birbirine uymaktaydı: Lasker Gönüllüleri’nin bilimsel strateji çizecek birine gereksinimleri ne kadar acilse, Farber’in da siyasi bir lobiciye o ölçüde acil bir gereksinimi vardı. Her birinin elinde haritanın bir yarısı, yolda kalmış iki gezgin karşılaşmıştı sanki.



Farber ve Mary Lasker 1940’ların sonlarında Washington’da tanıştıklarında, Farber’in, antifolatlarıyla ulusal çapta ün kazanmasının üzerinden fazla zaman geçmemişti. 1948 kışında, Farber’in antifolatlarla ilgili makalesinin yayımlanmasından ancak birkaç ay sonra, NCI direktörü John Heller, Lasker’a yazarak ona kemoterapiden ve fikrin Boston’daki yaratıcısı olan doktordan söz etti. Kemoterapi –yani bir kimyasalın kanseri doğrudan iyileştirebileceği (Memorial Hastanesi doktoru Dusty Rhoads’un ifadesiyle “kanser için bir penisilin”) fikri– Lasker’ı büyüledi. 1950’li yılların başında ise Farber’la bu tür ilaçlar üzerinde düzenli biçimde yazışır olmuşlardı. Farber, Lasker’a uzun, ayrıntılı ve izlemesi zor mektuplar (kendi deyimiyle “bilimsel tezler”) göndererek, Boston’da kaydettiği gelişmelerle ilgili olarak onu bilgilendirmekteydi.

Lasker’la filizlenen bu ilişkinin Farber için arındırıcı, berraklaştırıcı ve rahatlatıcı bir etkisi olmuştu. Bütün bilimsel bilgisini, ama daha da önemlisi bilimsel ve politik hırslarını da Mary Lasker’ın üzerine boca ediyor, bu hırsların ondan kendisine de, üstelik katlanmış olarak yansıdığına tanık oluyordu. 1950’lerin ortalarında, mektuplarının kapsamı da önemli ölçüde genişlemişti: Farber ve Lasker artık kanserin üzerine örgütlü biçimde ve tam güç saldırmayı içeren bir girişim olasılığını açık açık sorgular olmuşlardı. “Ör-

gütsel bir örüntü ortaya çıkmaya başladı” diye yazıyordu Farber; “üstelik umabileceğimden çok daha hızlı biçimde.” Bunun dışında, Ulusal Kansere Enstitüsü’nü, kansere karşı daha güçlü ve güdümlü bir odak durumuna getirecek şekilde yeniden örgütlemek için Washington’a yaptığı ziyaretlerden de söz ediyordu.

Lasker, bir doktorun ifadesiyle artık bir “Kongre müdavimi” haline gelmiş sayılırdı. Yüzü, kalıptan çıkmış gibi duran saçlarıyla çevrili, özel gri takımı ve her daim taktığı incileriyle, sağlıkla ilgili neredeyse bütün komite ve grup toplantılarında o da vardı. Farber da “müdevim” olma yolundaydı. Şık siyah takım elbisesi, genelde burnunun ucunda duran okuma gözlükleri, ona rolüne mükemmel uyum sağlayan bir hava veriyordu; bir kongre üyesinin “doktor-bilimsani” suretiydi adeta. Bir gözlemcinin anımsadığı üzere, tıp bilimleri konusunda bir “misyoner heyecanı” taşıyordu. “Eline bir tef verdiğiniz anda, duraksamadan çalmaya başladı.”

Farber’in tefi varsa, Lasker’in da, ona heyecanıyla eşlik etmesine olanak sağlayan bir davulu vardı. Davasıyla ilgili olarak tutkuyla konuşuyor, yazıyor, vurgulamak istediği noktaları soru ve alıntılarla belirtiyordu. New York’ta bir asistanlar ordusunu işe alarak, onları gazete ve dergileri tarayıp kanserle uzaktan yakından ilgili ne varsa, kesip ayırmakla görevlendirdi. Hepsini okuyor, kenarlarına küçük, ama okunabilir harflerle sorular düşüyor ve her hafta diğer Lasker Gönüllüleri’ne okumaları için dağıtıyordu.

“Yavaş yavaş en sevdiğim teknik haline gelmeye başlayan zihinsel telepatiyle, size aslında defalarca yazdım” diyordu Farber Lasker’a sevecenlikle; “ama bu tür mektuplar hiç gönderilemiyor işte.” Tanışıklık yakınlığa, yakınlık da dostluğa dönüştükçe Farber ve Lasker arasında da yıllarca sürecektir sinerjik bir ortaklığın adımları atılıyordu. Farber 1950’lerde kansere karşı yürüttükleri kampanya için “kutsal savaş” ifadesini kullanmaya başlamıştı. Son derece simgesel bir betimlemeydi bu. Kansere kampanyası, Mary Lasker için olduğu kadar Sidney Farber için de bir kutsal savaşa dönüşüyordu; çünkü, kampanya öylesine fanatik bir yoğunluk içermeye başlamıştı ki, özünü yakalayacak tek ifade de ancak dinsel bir mecaz olabilirdi. Sanki önlerine “çare”nin sarsılmaz ve sabit bir görüntüsü gelmişti; ilgisiz ve gönülsüz de olsa, koca bir ulusu bu görüntüye çekmek için ellerinden geleni artlarına koymamakta kararlıydılar.

“Kemoterapinin bu yeni dostları”

*Bir insanın ölümü, güçlü bir ulusun düşmesi gibidir:
Geçmişte kalmıştır yiğit orduları, kaptanları, yalvaçları,
Görkemli limanları, denizlerde egemen gemileri,
Ama, artık o ulus, kuşatılmış kentleri kurtaramaz,
Antlaşma yapamaz başka uluslarla**

—Czeslaw Milosz, “Düşüş”

*Mary Lasker’ın kokteyl partileri ya da Sidney Farber’in
Jimmy Fonu gibi bilim dünyası dışında gerçekleşen bazı
etkinliklerin, yeni oluşacak bilim politikasıyla bir biçimde
ilintili olduğunu fark etmeye başlamıştım.*

—Robert Morison

1951’de, Farber ve Lasker kanser karşıtı kampanyalarıyla ilgili olarak “te-lepatik” bir yoğunluk içinde haberleştikleri sırada, tüm çabalarının tonunu ve önceliklerini ciddi biçimde değiştiren, belirleyici bir olayla karşı karşıya kaldılar: Albert Lasker’a kalın bağırsak (kolon) kanseri tanısı konuldu. New York’taki cerrahlar büyük çabalarla tümörü almaya çalıştılsa da, bağırsakların çevresindeki lenf düğümleri büyük ölçüde etkilendiği için cerrahi yönden yapılacak pek bir şey yoktu. Albert, 1952 Şubatında hastaneye kaldırıldığında, tanının şokuyla uyuşmuş ve ölümü bekler durumdaydı.

Kaderin bu alaycı cilvesi, Lasker Gönüllüleri’nin de gözünden kaçamazdı. Kanserle ilgili farkındalık yaratmak amacıyla 1940’ların sonlarında bastıkları ilanlarda Gönüllüler, sıklıkla dört Amerikalı’dan birinin kansere yenik düşeceğinin altını çiziyorlardı. Albert şimdi o “dört kişiden biri” idi ve yenmeyi umduğu hastalığın ta kendisi tarafından ele geçirilmişti. Chicago’da yaşayan yakın bir arkadaşı ona şöyle yazmıştı: “Bu alandaki çalışmaları ilerletmek için bunca şey yapan senin gibi birinin bu acıyı çekmek zorunda kalması, bana biraz haksızlık gibi geliyor.” Bu sözler az bile kalıyordu.

* Çeviren: Talât Sait Halman

Anılar, mektuplar, röportajlar, yazılarla dolu 800 kutuluk dev koleksiyonu içinde, Mary Lasker'ın bu korkunç trajediyle ilgili duygularını ele veren çok az işarete rastlanır. Hastalık onu saplantı derecesinde ilgilendirmesine rağmen, Lasker, hastalığın barındırdığı bedensellik öğesi, ölümün alçaltıcı yüzü konusunda ilginç bir sessizliğe bürünmüştü. Acısı ve duygularına ilişkin ancak birkaç ipucu vermişti: Albert'in komaya doğru yavaş yavaş ilerleyişine tanık olmak üzere New York'taki Harkness Pavilion Hastanesi'ne yaptığı ziyaretler ya da çeşitli onkologlara –Farber da dahil– yazdığı ve herhangi bir “son çare” ilacının var olup olmadığını sorduğu mektuplar. Albert'in ölümünden birkaç ay önce, bu mektuplar sinirli ve ısrarcı bir üsluba bürünmeye başlamıştı. Kanseri Albert'in karaciğerine yayılmış, Mary de dışarıya fazla açık etmeden, ama ısrarla, şansı ne kadar düşük olursa olsun hastalığı durdurabilecek olası bir tedavinin arayışına girmişti. Ama, çoğunlukla sessizlik egemendi tavırlarına; içine girilemez, yoğun ve büyük yalnızlık içeren bir sessizlik. Mary Lasker acısını tek başına yaşamayı seçmişti.

Albert Lasker 30 Mayıs 1952 sabahı saat sekizde öldü. New York'taki evlerinde küçük çaplı, özel bir cenaze töreni düzenlendi. *Times*'da çıkan ölüm ilanında şöyle yazıyordu: “Bir hayırsever olmanın çok ötesindeydi Albert Lasker. Çünkü kendisini, yalnızca maddi varlığını değil, deneyim, beceri ve gücünü de vererek ortaya koymuştu.”

Mary Lasker kocasının ölümünden sonra, sosyal yaşamına yavaş yavaş geri dönmeyi başardı. Bağış toplama, balolar ve yardım etkinlikleri yine rutine binmeye başlamıştı. Programı yine doluydu: birtakım sağlık kuruluşları için düzenlenen danslar, Harry Truman için veda partisi, artrit için bağış etkinlikleri... Kendine gelmiş, ateşli ve enerjik görünüyordu; New York'un seyretilik atmosferine alevden bir göktaşı gibi düşmeye hazırdı.

Ancak, New York sosyetesine 1953'te yeniden giriş yapan bu kadın, onu bir yıl önce bırakan kadından temelde çok farklıydı. İçinde bir şeyler kırılmış ve sertleşmişti. Mary Lasker'ın kanser kampanyası, Albert'in ölümünün gölgesinde çok daha acil ve ısrarlı bir havaya bürünmüştü. Artık aradığı, kansere karşı verilecek kutsal savaşı *kamulaştırmasında* işe yarayacak bir strateji değil, o savaşı *yürütmesinde* işe yarayacak bir stratejiydi. Arkadaşı olan Senatör Lister Hill, daha sonra “sinsi ve acımasız bir düşmanla savaşmakta” olduklarını söyleyecekti. Böylesine geniş çaplı bir savaş da acımasız, tam ve korkusuz bir adanmışlık gerektiriyordu. Gözetilen hedef, bilime esin kaynağı olmakla kalmamalı, bilimi tümüyle işgal etmeliydi. Lasker Gönüllüleri, kanserle savaşmak için tümüyle yeniden yapılandırılmış bir kanser kuruluşu, sıfırdan inşa edilecek yeni bir NCI talep ediyorlardı: gereksiz bürokrasiden arınmış, parasal yönden güçlü

biçimde desteklenen ve yakından izlenen, kansere çare bulma konusunda kararlı adımlarla ilerleyen, hedefe kilitli bir kuruluş. Mary Lasker'a göre kansere karşı yürütülen ulusal mücadele tek atımlık, dağınık ve soyut hale gelmişti. Onu yenilemek için Albert Lasker'ın bıraktığı mirastan yararlanacaklardı: iş ve reklam dünyasından ödünç alınacak, hedefi belirli ve güdümlü bir strateji.

Farber'ın yaşamı da kanserle karşı karşıya geldi; yaklaşık on yıldır başına geleceğini tahmin ettiği bir çarpışmaydı bu. 1940'ların sonlarında esrareniz biçimde, bağırsaklarında kronik ve yangılı bir hastalık (büyük olasılıkla, güçten düşürücü ve kansere dönüşebilecek bir hastalık olan "ülseratif kolit") gelişmişti. 1950'lerin ortalarında ise (kesin tarihi bilmiyoruz) Boston'daki Mount Auburn Hastanesi'nde yangılı kalın bağırsağın çıkarıldığı bir ameliyat geçirdi. Charles Nehri'nin karşısındaki bu küçük ve özel Cambridge hastanesini seçmesinin nedeni, büyük olasılıkla tanı ve ameliyatı Longwood yerleşkesindeki dost ve meslektaşlarından gizlemekti. Mary Lasker'ın, sonraki yıllarda kanserin türünü açığa vurmaksızın Farber'ı "kanserden kurtulmuş bir kişi" olarak betimlemesine bakılırsa, yine büyük olasılıkla ameliyattan sonra, hastalığının bir "kanser öncesi" hastalık olmakla kalmadığı anlaşılmıştı. Gururlu, temkinli ve ketum yapısıyla, kanserle kendisinin giriştiği savaşın, "asıl savaş"la karışmasına izin vermemiş, hastalığı hakkında herkesin önünde konuşmayı da kesin biçimde reddetmişti. (Oğlu Thomas Farber da konuşmuyordu bu konuda. Babasının, son yıllarında "hastalığın gölgesinde" yaşadığını itiraf etmekle birlikte "ne doğrulayacağım, ne de yalanlayacağım" demişti konu açıldığında. Ben de bu belirsizliğe saygı duyma yolunu seçiyorum.) Ameliyatın tek kalıntısı, kolostomi torbası* olmuştu. Farber hastane saatleri içinde torbayı beyaz gömleği ve "dört düğmeli" ceketinin altına ustalıkla gizlemeyi başarmıştı.

Her ne kadar gizlilik içinde ve gözlerden uzak olsa da, Farber'ın kanserle göz göze gelmesi, onun için de kampanyanın nitelik ve önceliklerini değiştirmişti. Kanser, Lasker için olduğu gibi, onun için de artık bir soyutlamanın çok ötesindeydi; gölgesi, ne de olsa üzerinden geçip gitmişti bir kez. "Kanserin çözümü konusunda büyük ilerleme sağlamak için, temel araştırmanın bütün problemlerine ait tam çözümlerin elimizde olması gerekmiyor" diye yazıyordu; "... Tıp tarihi, içerdikleri mekanizmanın anlaşılmasından yıllar, onyıllar, hatta yüzyıllar önce bulunmuş tedavi örnekleriyle doludur."

* Kalın bağırsağın bir bölümünün çıkarıldığı "kolostomi" ameliyatından sonra, bağırsağın bir ucu karın duvarına sabitlenerek, içeriğinin karın dışına yerleştirilen "kolostomi torbası"na boşalması sağlanır, Ç.N.

“Bu yıl ölecek olan kanserli hastaların bekleyecek zamanları yok” diye vurgulamıştı Farber. Ne kendisinin ne de Mary Lasker’ın vardı çünkü.



Mary Lasker, bu çabanın getirdiği risklerin çok büyük olduğunu farkındaydı. Gönüllüler’in kanser için önerdikleri strateji, 1950’lerde baskın olan biyomedikal araştırma modeliyle bire bir zıtlık oluşturunuyordu. Geçerli modelin asıl mimarı, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü’nde (MIT) eğitim görmüş, zayıf, uzun boylu bir mühendis olan Vannevar Bush’tu. Bush, Bilimsel Araştırma ve Geliştirme Ofisi’nin (Office of Scientific Research and Development, OSRD) direktörü olarak da hizmet vermişti. 1941’de kurulan OSRD, özellikle de Amerika’nın bilimsel yaratıcılık kapasitesini savaş için gerekli yeni askeri teknolojilerin icadına yönlendirmesine bağlı olarak, savaş yıllarında önemli bir rol oynamıştı. Bunun için, temel araştırma yapan biliminsanlarını, “programlı araştırma”nın ön plana çıktığı projelerde görevlendirmişti. Temel araştırma (temel nitelikteki soruların çözümü için yürütülen geniş kapsamlı ve ucu açık sorgulamalar) barış zamanına özgü bir lükstü; savaş, daha acil ve hedefe doğrudan yönelik bir çaba gerektirmekteydi. Yeni silahlar üretilecek, askerlere savaş alanında yardımcı olacak yeni teknolojiler icat edilecekti. Bu, askeri teknolojiyle giderek daha bütünlüğe hale gelmekte olan –ve gazetelerin “sihirbazların savaşı” olarak nitelendiği– bir savaştı. Amerika’nın savaştan galip çıkması için gereken şey de, bilim sihirbazlarından oluşan bir çekirdek kadroydu.

“Sihirbazlar” üzerlerine düşeni yapmış ve inanılmaz bir teknolojik sihir gerçekleştirmişlerdi. Fizikçiler sonar, radar, radyo dalgalarını algılayan bombalar ve hem kara hem suda gidebilen tanklar; kimyacılar, savaş gazları da dahil olmak üzere son derece etkili öldürücü kimyasal silahlar geliştirmiş, biyologlar yüksek irtifada sağkalım ve deniz suyunun etkileri gibi konular üzerinde çalışmıştı. Sırlar dünyasının başpiskoposları matematikçiler bile, askeri şifreleri çözmek üzere apar topar savaşa gönderilmişlerdi.

Bu hedefe güdümlü çabaların tartışmasız baştacısı ise, OSRD tarafından yönetilen Manhattan Projesi’nin ürünü, atom bombasıydı. Hiroşima’nın bombalanmasını izleyen 7 Ağustos 1945 sabahında, *New York Times* gazetesi, projenin olağanüstü başarısını coşkuyla anlatıyordu: “Araştırmaların endüstriyel laboratuvarlarda olduğu biçimde düzenlenmesi, planlanması ve yönetilmesine karşı olan üniversite profesörleri ... şimdi bunun üzerine düşünmelidirler. Ordu için yürütülen çok önemli bir araştırma, tam da endüstri laboratuvarlarında benimsenen yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Sonuç ise, tek başına çalışan ‘primadonna’ araştırmacı-biliminsanlarına emanet etmiş

olsaydık, belki de yarım yüzyıla uzayacak olan bir işin, sadece üç yıl içinde tamamlanarak dünyaya bir buluş sunulması olmuştur... Ortaya bir problem konmuş ve bu problem de salt merak giderme arzusuyla değil, ekip çalışmasıyla, doğru planlamayla ve ileri bir yönetim anlayışıyla çözülmüştür.”

Başyazıdaki bu kutlama tınısı, bilimle ilgili ülke boyunca yayılan genel bir algılayış biçimini yansıtıyordu. Manhattan Projesi, bilimsel keşif için geçerli olan modeli altüst etmişti. Bomba, *Times*’ın alayla söz ettiği tüvit takımlı, belirsiz gerçeklerin peşinde (ve “salt merak giderme arzusuyla”) koşan “prima-donna” üniversite profesörleri tarafından değil, somut bir görevi başarmak üzere gönderilen hedefe odaklı bir araştırmacılar grubu tarafından tasarlanmıştı. Proje, araştırmaların belirli koşullar, zaman çizelgeleri ve hedeflerin gözetilerek yürütüldüğü (bir bilimsanının ifade biçimiyle “bilimsel cephe taarruzu” taktiğiyle) yeni bir bilimsel yönetim modeli de ortaya çıkarmış, bu model savaşta olağanüstü bir teknolojik patlamaya neden olmuştu.

Ama, Vannevar Bush henüz ikna olmamıştı. Başkan Truman’a sunduğu ve ilk kez 1945’te yayımlanan “Sınırsız Ufuk: Bilim” başlıklı raporunda, savaş dönemi araştırmaları için oluşturduğu modeli tersyüz eden savaş sonrası araştırmalar hakkındaki görüşlerini ortaya sermişti. “Temel araştırma, sonucundaki uygulamalar gözetilmeksizin gerçekleştirilir” diye yazmıştı. “Bu tür araştırmaların sonucu, doğa ve yasalarıyla ilgili genel bir bilgi ve kavrayıştır. Bu genel bilgi ise, uygulamada ortaya çıkan birçok önemli problemin çözümü için araç olarak kullanılır; ama bu, bu problemlerden herhangi birinin doğrudan ve tam çözümünü vereceği anlamına gelmez...”

“Temel araştırma, yeni bilgiye yolu hazırlar, bilimsel sermaye sağlar, bilginin pratikteki kullanımı için gerekli fonun çekileceği havuzu oluşturur. ... Temel araştırma, teknolojik ilerlemenin pilidir. On dokuzuncu yüzyılda, büyük ölçüde Avrupalı bilimsanlarının temel keşifleri üzerine kurulan Amerikan mekanik dehası, teknik alanda büyük ilerlemelere imza atabilmişse de, şimdi durum farklıdır. Yeni temel bilimsel bilgiler için başkalarına bağımlı olan bir ulus, mekanik becerileri hangi düzeyde olursa olsun endüstriyel ilerleme hızı düşük, dolayısıyla dünya pazarlarında rekabet gücü de düşük bir ulus olmaya mahkûmdur.”

Savaş yıllarının gurur kaynağı olan güdümlü, hedefli araştırma (“programlı” bilim), Bush’a göre Amerikan biliminin geleceği için sürdürülebilir bir model değildi; büyük alkış alan Manhattan Projesi bile, aslında temel araştırmanın erdemlerini simgelemekteydi. Evet, bomba Amerikan “mekanik dehası”nın bir ürünüydü, ama o mekanik deha da, içine hapsolmuş atomlar ve enerjinin temel doğasıyla ilgili bilimsel keşiflerin omuzları üzerinde duruyordu; yani, aslında atom bombasına uzak yakın herhangi bir sonuç gözetilmeksizin yapılan araştırmalara. Bomba, Los Alamos’ta cisimleşmiş olabilirdi,

ama özünde savaş öncesi dönemde Avrupa'da kök salmış fizik ve kimya çalışmalarının ürünüydü. Savaş dönemi Amerikan biliminin bahçesinde yetişmiş bu görkemli çıktı, en azından düşünsel boyutta, ithal edilmişti.

Bush'un tüm bunlardan aldığı ders ise, savaş zamanında çok avantajlı olabilecek hedefe-güdümlü stratejilerin, barış dönemlerinde sınırlı yarar sunmalarıydı. "Cephe taarruzu" cephede iş görürdü; ama, savaş sonrası bilimi buyruklarla üretilemezdi. Bu nedenle, kendisi de, bilimsel gelişme için buna tümüyle ters bir model öne sürmüştü. Bu modelde araştırmacılara, kendi incelemelerinde tam özerklik sağlanıyor ve ucu açık sorgulamalar öncelik kazanıyordu.

Planın Washington'daki etkisi derin ve kalıcı olmuştu. Açık biçimde bilimsel özerkliği teşvik amacıyla 1950'de kurulan Ulusal Bilim Vakfı (National Science Foundation – NSF) zaman içinde, bir tarihçinin sözleriyle "Bush'un, hükümet parasıyla bilimsel özerkliği buluşturan büyük planının cisimleşmiş hali"ne dönüştü. Böylece yeni bir "araştırma kültürü" ("hastalıkların tedavisi ve önlenmesine yönelik keskin odaklı arayışlardan çok, uzun dönemli temel bilimsel araştırma geleneği") doğmuş, NSF ve ardından da NIH'te hızla gelişmeye başlamıştı.



Bu gelişmeler, Lasker Gönüllüleri için derin bir çıkmazın habercisiydi. Onlara göre Kansere Savaş, Los Alamos'ta böylesine etkili biçimde harekete geçirilen güçlü adanmışlık ve odaklanma özelliğinin ta kendisini gerektirmekteydi. 2. Dünya Savaşı, tıp araştırma dünyasının omuzlarına yeni problemler ve çözümler yüklemiş, yeni resüsitasyon* tekniklerinin geliştirilmesini; kan ve donmuş plazma, şok durumunda böbreküstü steroid hormonlarının kullanımı, beyin ve kalp dolaşımı üzerine yeni araştırmaların yapılmasını tetiklemişti. Tıp Araştırmaları Komitesi'nin başkanı A. N. Richards'ın belirttiği gibi "tıbbi-bilimsel çabaların böylesine eşgüdüm içinde yürütüldüğü bir dönem, tıp tarihinde o güne kadar görülmemişti."

Ortak bir amacın ve eşgüdümün yarattığı atmosfer, Lasker Gönüllüleri'ne de yeni bir enerji verdi: Kansere için de bir Manhattan Projesi yürütülmesini istiyorlardı. Kanserle tam güçle saldırı başlatmak için kanserle ilgili temel soruların çözümünü beklemek gerekmediğine duydukları inanç giderek güçlenmekteydi. Aminopterin, kanser hücreleri bir yana, normal hücreleri bile nasıl etkilediğini bilmeden yaptığı lösemi deneyleriyle yolunu bulmayı başaran kişi, Farber'ın kendisi değil miydi? On dokuzun-

* kalp işlevlerinin ve solunumun kesintiye uğraması durumunda, beyinsel işlevleri korumak için uygulanan acil müdahale yöntemi, Ç.N.

cu yüzyıl sonları, 20. yüzyıl başlarında yaşamış İngiliz matematikçi Oliver Heaviside, yemek masasında düşüncelere dalıp gitmiş bir biliminsanının şu sözlerini aktarıyordu bir yazısında: “Sindirim sisteminin işleyişini anlamadığım için bu yemeği yemeyi reddetmem mi gerekiyor?” Farber o masada bulunmuş olsaydı, onun da buna ekleyecek bir başka sorusu olacaktı mutlaka: Devreye soktuğu temel hücresel mekanizmaları henüz çözümleyemediğim için, kansere saldırmayı reddetmem mi gerekiyor?

Bu düşüncenin yankı bulduğu başka biliminsanları da vardı. Sözünü esirgememekle ünlü Philadelphia’lı patolog Stanley Reimann şöyle yazıyordu: “Kanser emekçileri, çalışmalarını, hedefleri gözeterek düzenlemelidirler; ‘ilginç’ oldukları için değil, kanser sorununu çözmeye yardımcı olacakları için.” Bush’un merak duygusundan güç alan, ucu açık incelemeleri –“ilginç” bilimi– savunan okulu, artık kemikleşmiş bir dogmaya dönüşmekteydi. Kanserle savaşılacaktıysa, bu dogmanın gerçekten de tersyüz edilmesi gerekiyordu.

Bu yönde atılan ilk ve en temel adım, kansere karşı etki gösterecek ilaçların keşfine olanak tanıyan, hedefe odaklı bir “ilaç keşif birimi”nin kurulmasıydı. Lasker Gönüllüleri’nin giriştiği ateşli bir siyasi lobicilik döneminin ardından 1954’te, Senato hedefe daha odaklı biçimde çalışarak kemoterapi ilaçlarının bulunmasını sağlayacak bir program oluşturmak üzere NCI’ya yetki verdi. Kanser Kemoterapisi Ulusal Hizmet Merkezi (Cancer Chemotherapy National Service Center, CCNSC) adı altında yürütülen çalışmalar, 1955’e gelindiğinde tam kapasite ilerlemekteydi. Merkez, 1954 ile 1964 yılları arasında 82.700 yapay kimyasal, 115.000 fermentasyon ürünü ve 17.200 bitki türevini test etti ve ideal ilacı bulmak için her yıl yaklaşık bir milyon fareyi değişik kimyasallarla deneye tabi tuttu.

Farber gelişmeler karşısında çok heyecanlanmıştı; ancak sabırsızdı da. “Kemoterapinin bu yeni dostlarının ... heyecanı mutluluk verici. Üstelik bu çaba, gerçek bir temele de oturmuş görünüyor” diye yazıyordu Lasker’a 1955’te. “Ne var ki, yine de her şey aşırı yavaş yürüyormuş gibi geliyor bana. Programa katılan giderek daha fazla sayıdaki insanın Amerika’yı yeniden keşfetmekten duyduğu mutluluğa sürekli tanık olmak, bir süre sonra sıkıcı hale gelmeye başlayabiliyor.”



Farber, bu arada Boston’da kendi ilaç keşif çalışmalarını hızlandırmıştı. 1940’larda, toprak mikrobiyologu Selman Waksman toprak bakterileri dünyasını sistemli biçimde taramış ve bunlardan çeşitli antibiyotiklerin arıtımını gerçekleştirmişti. (Tıpkı penisilin üreten *Penicillium* küf mantarı gibi, bakte-

riler de diğer mikroplarla savaşmak için antibiyotikler üretirler.) Bu antibiyotiklerden bir tanesinin kaynağı *Actinomyces* olarak bilinen çubuk biçimli bir mikroptu. Waksman buna “aktinomisin D” adını verdi. Başsız bir gövde ve iki kanada sahip eski bir Yunan heykelini andıran bu dev molekülün DNA’ya bağlanıp ona zarar vererek çalıştığı, daha sonra ortaya çıkmıştı. Bakteri hücrelerini etkili biçimde öldürdüğü bir gerçektir; ama, insan hücrelerini de öldürmesi, bir antibakteriyel kimyasal olarak kullanımını sınırlıyordu.

Ancak hücre üzerinde etkili olan bir zehir, bir onkolog için heyecan kaynağı olabilir. 1954 yazında Farber, içlerinde aktinomisin D’nin de bulunduğu birtakım antibiyotikleri kendisine göndermesi için Waksman’ı ikna etti. İlaçları bir dizi fare tümörü üzerinde deneyerek, tümörlere karşı kullanılıp kullanılamayacaklarına bakacaktı. Aktinomisin D, Farber’in de keşfettiği gibi fareler üzerinde son derece etkiliydi. Yalnızca birkaç doz bile, lösemi, lenfom ve meme kanseri de dahil, farelerde birçok kanser tipini eritmeye yetmişti. “İnsanın bunlara ‘çare’ demeye dili varmıyor” diye yazıyordu Farber; “ama ilaçları başka türlü sınıflamak da pek mümkün görünmüyor.”

Hayvanlar için bulduğu “çare” ile cesaretlenen Farber, ilacın insanlardaki etkisini değerlendirebilmek amacıyla 1955’te bir dizi deney başlattı. Aktinomisin D’nin çocuklarda lösemiye karşı herhangi bir etkisi olmadığı ortaya çıktı. Bu sonuçtan yılmayan araştırmacı, ilacı farklı türden çeşitli kanserlere (lenfomlar, böbrek sarkomları, kas sarkomları ve nöroblast tümörleri) olan 275 çocuk üzerinde denemeye karar verdi. Deney, bir eczacı için kâbus olabilecek nitelikteydi. Aktinomisin D öyle zehirliydi ki, tuz çözeltisinde önemli oranda sulandırılması gerekiyordu. Toplardamarlardan küçücük bir sızıntı bile, çevredeki deri hücrelerini öldürmeye yetiyor ve derinin siyah renk almasına neden oluyordu. İnce toplardamarlara sahip çocuklarda ilaç, çoğunlukla kafa derisine açılan damar yolu aracılığıyla veriliyordu.

Bu ilk deneylerde ilaca cevap veren tek kanser, “Wilms tümörü” olarak bilinen, ender bir böbrek kanseri türüydü. Genellikle çok küçük çocuklarda ortaya çıkan Wilms tümörü için en çok uygulanan tedavi, etkilenmiş böbreğin cerrahi yolla alınmasıydı; bunu izleyen adımda da, aynı taraftaki böbrek yatağına X-ışınları gönderiliyordu. Ancak, bölgesel tedavi, bütün Wilms hastalarına uygulanamamaktaydı. Bazı hastalarda tümörün varlığı anlaşıldığında, kendisi de zaten çoktan yayılmış oluyordu (genellikle de akciğerlere). Akciğerlerde tedavinin mümkün olmaması nedeniyle de Wilms tümörleri X-ışınları ve çeşitli ilaçlarla bombardımana tabi tutulsa da, kalıcı bir tepki için fazla umut yoktu.

Farber, toplardamardan verilen aktinomisin D’nin, akciğerdeki metastazların büyümesini etkili biçimde durdurup aylar sürebilen gerilemelere neden olduğunu gördü ve bu sonucun verdiği umutla, işi biraz daha ileri

götürmeye karar verdi. X-ışınları ve aktinomisin D Wilms metastazlarına madem ayrı ayrı saldırabiliyordu, bu iki etkiyi birleştirmek mümkün olamaz mıydı? 1958'de genç bir radyolog çift (Giulio D'Angio ve Audrey Evans) ile birlikte Donald Pinkel adındaki bir onkoloji uzmanını, bu proje konusunda çalışmak üzere görevlendirdi. Ekip, birkaç ay gibi kısa bir süre içinde X-ışınları ve aktinomisin D'nin inanılmaz ölçüde sinerji içinde çalıştıklarını, birbirlerinin zehirli etkisini katlayabildiklerini doğrulamıştı. Kanserleri yayılmış çocuklar, tabi tutuldukları bu ikili tedaviye genellikle hızla yanıt veriyordu. "Wilms tümörü metastazıyla harap olmuş akciğerler, yaklaşık üç hafta içinde tamamen temizlenmiş oluyordu" diye anlatmıştı D'Angio. "Belki de ilk kez, haklı bir güvenle 'bunu çözebiliriz' diyebildiğimiz o günlerin heyecanını bir düşünün."

Bu bulgularla ortaya çıkan heyecan ve heves dalgası bulaşıcıydı. X-ışını ve kemoterapinin birleştirildiği bütün tedavilerde uzun dönemli sonuçlar alınamasa da, Wilms tümörü, kemoterapiye yanıt veren ilk metastatik katı tümördü.



1950'lerin sonlarında, Farber artık coşkulu bir iyimserlik içindeydi. Ancak, Jimmy Fonu kliniğine 1950'lerin ortalarında gelenler, daha çetrefilli ve karmaşık bir gerçekle karşı karşıya kalmış olabiliyorlardı. Wilms tümörü olan ve 1956'da kemoterapiyle tedavi gören iki yaşındaki David'in annesi Sonja Goldstein için klinik, iki kutup arasında asılı kalmış bir köprü gibiydi: "hem harikulade hem trajik ... hem anlatılamayacak ölçüde üzücü, hem anlatılamayacak ölçüde umut dolu" iki kutup. Kanser koğuşuna adım atan Goldstein, hissettiklerini daha sonra şöyle anlatıyordu: "Ta aşağılarda heyecan içeren bir dip akıntısının varlığını hissediyorum; üst üste yaşanan düş kırıklıklarına karşın, keşfin kıyısında bekliyor olma hissi, beni umudun eşiğine kadar getiriyor.

"Duvarlarından biri, boylu boyunca kartondan bir trenle süslenmiş bir salona giriyoruz. Koğuşun ortasında gerçeğine benzer bir 'dur' işareti var; üzerinde de yanıp sönebilen yeşil, kırmızı ve kehribar rengi ışıklar. Trenin makine dairesine girilebiliyor ve düdüğü çalınabiliyor. Koğuşun diğer ucundaysa, boyutları gerçeğinkine uygun bir benzin pompası var; satılan miktar ve ücreti gösteriyor. ... İlk izlenimim, burada gereğinden fazla hareket olduğu; yoğunluğu bakımından bir tımarhaneninkiyle karşılaştırılabilir bir hareket."

Gerçekten de tımarhane gibiydi burası; tek farkı, akıl hastalıkları değil, kanser için olması. İçi hastalık, umut ve çaresizlikle kaynayan bir kutu...

Jenny adında dört yaşlarındaki bir kız bir köşede boyama kalemleriyle oynarken, telaş içindeki annesi onu gözünün önünden ayırmıyor, çocuk kalem almak için her eğildiğinde sanki pençelerini geçirircesine bakışlarıyla kavıyordu onu. Burada hiçbir hareket masum değildi; en ufak bir kıpırtı, aslında bir hastalık belirtisi ya da kötüye işaret olabilirdi. Goldstein, Jenny’de “lösemi olduğunu, ama hastaneye sarılık geçirdiği için getirildiğini” öğrenmişti. Sarılık ani bir karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilirdi. Koğuştaki birçokları gibi Jenny de hastalığının gerçek boyutlarının farkında değildi; tek derdi, o hayran olduğu alüminyum çaydanlıkla oynamaktı.

“Salonda bebek arabasının içinde oturan küçük kız çocuğunun gözünde, ilk bakışta birilerinin neden olduğunu sandığım bir morluk var. ... İki yaşındaki Lucy’nin kanseri, gözünün arkasındaki alana yayılıp orada kanamaya neden olan türden. Çok alımlı sayılamayacak bu çocuk, bütün gün boyunca kesintisiz ağlıyor. Dört yaşındaki melek yüzlü Debbie de öyle. Ama Debbie’nin melek yüzü asılmış, çektiği acıyla bembeyaz olmuş durumda. Tümörü, Lucy’ninkiyle aynı: bir nöroblastom. Kendi bölmesinde tek başına yatan çocuğun adı ise Teddy. Oraya girmeye cesaret etmem günler alıyor, çünkü zayıflıktan iskelete dönmüş ve gözleri görmeyen Teddy, bir canavarın yüzüne sahip. Kulağının arkasından başlayan tümörü, başının bir tarafını tümüyle sarmış ve normal yüz yapılarını yok etmiş. Burnuna sokulmuş bir tüp aracılığıyla besleniyor; bilinci de tümüyle açık.”

Koğuşun her köşesi, çoğu da Farber’ın kendisi tarafından tasarlanan küçük icatlar ve uyarlamalarla doluydu. Çocuklar, çoğunlukla yürüyemeyecek kadar bitkin olduklarından, biraz daha rahat hareket edebilmeleri için her tarafa küçük ahşap çocuk arabaları serpiştirilmiş, kemoterapinin gün boyunca kesintisiz uygulanabilmesi için de serum kancaları bu arabaların üzerine takılmıştı. “Benim için en acı verici görüntülerden biri de, bu çocuk arabaları” diye devam ediyordu Goldstein. “İğnenin damardan çıkmaması için çocuğun kolu ya da bacağı sıkıca bandajlanmış, yanibaşında ölçek tüpüyle birlikte upuzun serum kancası. Bunların bir bütün olarak bende yarattığı çağrışım, sert bir denizde oradan oraya yapayalnız sürüklenen, direkli ama yelkensisiz bir tekne.”



Farber her akşam koğuşları ziyaret ediyor, bilinmeyen, dalgalı denizinde o da kendi yelkensisiz teknesini yüzdürmeye devam ediyordu. Her yatağın başında durup durumu inceliyor ve notlar alıyor, sıklıkla da kendine özgü haşın tavırla talimatlar veriyordu. ‘Heyeti’ hemen arkasından kendisini izliyordu: asistanlar, hemşireler, sosyal hizmet görevlileri, psikiyatristler, diyetisyenler,

eczacılar... Kanser, onun gözünde bütünsel bir hastalıktı; hastaları yalnızca fiziksel değil, psikolojik, sosyal ve duygusal bakımdan da ele geçiriyordu. Bu hastalıkla savaşta şansı olan tek bir yöntem varsa, o da çok yönlü, çok disiplinli bir saldırıydı. Bu anlayışa “bütüncül bakım” adını vermişti.

Ancak “bütüncül bir bakım” için gösterilen tüm çabalara rağmen ölüm, koşulları acımasızca teker teker dolaşmaktaydı. 1956 kışında, David’in hastaneyi ziyaretinden birkaç hafta sonra, Farber’in kliniği birbiri peşi sıra gelen ölümlerle sarsıldı. Hayatını ilk kaybeden, Betty adındaki lösemili bir çocuk oldu. Sonra, alüminyum çaydanlığı elinden bırakmayan dört yaşındaki Jenny. Onu izleyen, retinoblastomlu Teddy idi. Derken, lösemili bir başka çocuk olan Axel da bir hafta sonra, aşırı kanama sonucu hayatını kaybetti. “Ölüm, belli bir biçim, yöntem ve rutini benimsemiş olarak geliyor” diye anlatıyordu Goldstein. “Aileler, kısa molalar almak için günlerdir yaptıkları gibi, çocuklarının odalarından çıkıyorlar. Hemşire onları doktorun küçük odasına götürüyor, doktor içeri girip kapıyı ardından kapatıyor. Daha sonra, hemşire odaya kahve götürüyor. Daha da sonra, anne babaya içinde çocuğun ıvır zıvırlarıyla dolu kahverengi bir kesekâğıdı uzatıyor. Koğuşa döndüğümüzde, boş bir yatak daha fark ediyoruz: *İşte buraya kadar.*”

1956’nın kışında, uzun ve yıpratıcı bir mücadelenin ardından, Sonja’nın oğlu üç yaşındaki David Goldstein da metastaz yapmış Wilms tümöründen yaşamını kaybetti. Yaşamının son birkaç saatini, oksijen maskesi altında inleyip sayıklayarak geçirmişti. Sonja Goldstein ise, çocuğundan kalanları içeren kahverengi kesekâğıdıyla hastaneyi terk etti.

Farber cesaretini kaybetmedi. Yüzyıllar boyunca boş kalmış cephanelik, şimdi yeni kemoterapi ilaçlarıyla dolmuştu. Bu keşiflerle önünde açılan olasılıklar sonsuzdu: İlaçlar birbirinin yerini alabilir, yeni kombinasyonlar oluşturulabilir, dozlar ve kullanım programları ayarlanabilir, deneyler iki, üç ya dört ilaç içeren düzenlemelerle tekrar tekrar yapılabilirdi. Bir ilacın başarısız olması durumunda bir diğerini deneme ya da farklı kombinasyonları birbiri peşi sıra deneme şansı, en azından ilkece her zaman vardı. Farber’in hipnotize olmuşçasına kendi kendine yinelediği gibi, iş “*buraya kadar*” değildi. Bu, tam güç girilen bir savaşın yalnızca başlangıcıydı.



Hastanenin on dördüncü katındaki yatağında, Carla Reed hâlâ tecrit edilmiş durumda beklemekteydi. İçinde hapis tutulduğu serin ve steril odasında, hava molekülleri bile düzinelerce filtreden geçerek ulaşıyordu ona. Antiseptik sabun kokusu giysilerine kadar işlemişti. Televizyon ara-

da açılıyor, arada kapanıyordu. Odasına gelen yemek tepsi üzerindeki etiketler, iddialı ve iyimser yemeklerin isimlerini taşıyordu: patates salatası, tavuk kievski... Ama her şey tadını kaybedene dek haşlanmış ve kavrulmuş gibiydi (öyle de olmuştu gerçekten, çünkü odasına girmeden önce yemeklerin de sterilize edilmiş olması gerekiyordu). Carla'nın bilgisayar mühendisi olan kocası her öğleden sonra gelip yanında oturuyor, annesi Ginny de gününü yanbaşındaki bir sandalyede ileri geri sallanarak geçiriyordu; tıpkı onu gördüğüm ilk gün olduğu gibi. Çocukları maskeler ve eldivenler takmış olarak uğradıklarındaysa, başını pencereye çevirerek sessizce ağlamıştı.

O günlerin getirdiği fiziksel yalnızlık, Carla için aslında çok daha derin, çok daha güçlü bir yalnızlığı; ona çok daha büyük bir acı veren "psikolojik" bir karantinayı zorlukla örten bir metafor haline gelmişti. "O ilk iki hafta içinde, başka bir kimliğin içine çekildim" diye anlatıyordu. "O odaya giren ve odadan çıkan, farklı iki insandı.

"Bütün bunları atlama şansım üzerinde tekrar tekrar düşündüm. Yüzde otuz. Bu sayı gece boyunca aklıma düştü. Şansım üçte bir bile değildi. Geceyi gözüm açık geçirip tavana bakıyor ve düşünüyordum: Yüzde otuz tam olarak ne demek? Zamanın yüzde otuzu boyunca neler olup biter? Ben de otuz yaşındayım; doksanın yüzde otuzu kadar. Biri bana bir oyunda kazanma şansımın yüzde otuz olduğunu söylese, bu oyunu oynar mıydım?"

Carla'nın hastaneye geldiği günün ertesi sabahı, odasına elimde bir kâğıt demetiyle girdim. Kâğıtlar, kanser hücrelerini öldürmek üzere vücuduna çeşitli zehirler pompalamaya anında başlayabilmemizi sağlayacak onay formlarıydı.

Kemoterapi üç dönem halinde uygulanacak, birinci dönem de yaklaşık bir ay sürecekti. Hızla arka arkaya uygulanacak ilaçların, lösemiye kalıcı bir gerilemeye itmesi umuluyordu. Elbette bu arada normal akyuvarlar da ölecek, akyuvar sayısı sıfıra kadar hızla düşecekti. Birkaç kritik gün boyunca vücudu, modern tıbbın üretebileceği en kırılgan konuma gelecekti: bağışıklık sisteminden yoksun, çevresine karşı savunmasız bir vücut.

Eğer lösemi gerçekten de gerilerse, bu durumu birkaç ay boyunca koruyup güçlendirecek yöntemlere başvuracaktık; ki, bu da, daha uzun aralıklarla ve daha düşük dozlarla uygulanacak daha fazla kemoterapi demekti. Hastaneden çıkıp evine dönebilecek, ama kemoterapi için her hafta yenisinden gelecekti. Bu "pekiştirme" ve "güçlendirme" dönemi belki fazladan sekiz hafta, belki de daha uzun sürecekti.

Ancak, en kötü kısmını en sona saklamıştım. Akut lenfoblastik lösemisinin, beyinde gizlenmek gibi kötü bir eğilimi vardır. Carla'ya damardan verecek olduğumuz kemoterapi, ne kadar güçlü olursa olsun, beyni bir

anlamda ‘yıkamakla’ görevli sistern ve ventriküllerin içine giremeyecekti. “Kan-beyin bariyeri”, beyni lösemi hücreleri için bir tür “sığınak” (kanseri, vücudun kendisinin kışkırttığını ima eden, talihsiz bir sözcük) haline getiriyordu. İlaçların bu sığınağa doğrudan gönderilebilmesi için beyin-omurilik sıvısına verilmesi, bunun için de Carla’nın bir dizi “lomber ponksiyon” işleminden geçmesi gerekiyordu. Löseminin beyinde gelişimini önlemek amacıyla, nüfuz etme gücü oldukça yüksek X-ışınlarının doğrudan kafatasından içeriye gönderildiği tam-beyin ışınlama terapisi de uygulanacaktı. Lösemiye geriletmeyi başarmamız durumunda, bunu sürdürmeyi de sağlamak için uygulanacak iki yılı aşan ek kemoterapi de cabası.

Tedaviye başlama. Güçlendirme. Koruma. İyileşme. Boş bir kâğıt üzerinde kalemle sırasıyla birleştirilecek noktalar bunlardı. Carla başını salladı.

Önümüzdeki iki yıl boyunca onu tedavi için kullanılacak yığınla kemoterapi ilacını sayarken, o da arkamdan ilaç isimlerini, nefesini tutarak yavaşça tekrarlıyordu; tıpkı yeni bir tekerlemeyi öğrenen bir çocuk gibi: “siklofosfamid, sitarabin, prednizon, asparaginaz, Adriyamisin, tiyoguanin, vinkristin, 6-merkaptopürin, metotreksat.”

* bel omurları arasından bir iğneyle girilerek, omuriliği saran zarlar arasındaki boşluklardan birinde yer alan beyin-omurilik sıvısına ulaşıldığı işlem. Lomber ponksiyon, sıvıdan örnek almak ya da sıvı içine belirli ilaçlar vermek amacıyla uygulanabilir, Ç.N.

“Kasap dükkânı”

Rastlantısal tarama testleri can sıkıcıdır. Herhangi bir sonuca varana kadar asırlar geçmesi gerektiği gibi, sorulara geçerli yanıtlar bulunabilmesi için projenin de büyük ölçekli olması gerekir. [Ancak ...] elimizde başka seçenek de yoktur.

—H. J. de Koning,

Annals of Oncology, 2003

En iyi doktorlar, hastalıkla ilgili olarak sanki altıncı duyuya sahip gibidirler. Hastalığın varlığını hisseder, oralarda bir yerde olduğunu bilir, hastalık herhangi bir zihinsel süreçle tanımlanmadan çok önce, ağırlığının farkına varırlar. Doktorun bu özelliklerini hastaları da hissetmiştir: İlgili, tetikte ve hazır olduğunu, umursadığını bilirler. Hiçbir tıp öğrencisi böyle bir doktorla karşılaşma olanağını kaçırmamalıdır. Tıp dünyası içinde yaşayacakları bütün anların arasında dram, duygu ve tarihle en yüklü olanı, bu an olacaktır.

—Michael LaCombe,

Annals of Internal Medicine, 1993

Onkolojinin yeni silahlarının hastalara uygulanmaya başladığı yerlerden biri, Bethesda’da, 1940’larda şehirden uzak bir golf kulübünden farkı kalmamış enstitünün ta kendisiydi.

1955 yılı Nisanında, Maryland’de kendini gösteren nemli bir ilkbaharın ortalarında, Ulusal Kanser Enstitüsü’ne yeni alınan bir araştırmacı olan Emil Freireich, kırmızı tuğlalı Klinik Merkez Binası’ndaki yeni odasına adımını atarken, kapıdaki isminin yanlış yazılmış olduğunu şaşkınlıkla fark etti. Son beş harf kesilip atılmıştı adeta. Levhadaki isim şöyleydi: EMIL FREI, MD.* “İlk aklıma gelen, ister istemez ‘Tipik Amerikan hükümeti işte’ gibilerinden bir şey olmuştu.”

* İngilizce konuşulan ülkelerin çoğunda “tıp doktoru” ünvanı, “doctor of medicine” için kullanılan kısaltma olan “MD” harfleriyle belirtilir, Ç.N.

Ama, ortada bir yanlışlık yoktu. Freirech, odasına girdiğinde karşısında gördüğü uzun, ince genç, kendisini Emil *Frei* olarak tanıttı ona. Freireich'in odası, ismi de doğru yazılmış olarak, hemen yandıydı.

İsimlerini bir yana bırakırsak, bu iki Emil birbirinden tümüyle farklı iki kişilikti. Boston Üniversitesi'nde hematoloji ileri uzmanlığını yeni tamamlamış, henüz 35 yaşındaki Freireich canlı, heyecanlı ve maceracıydı. Hızlı, genellikle de aşırı heyecanla konuşur, bu gürül gürül konuşmayı ise aynı gürültüyle patlayan etkileyici kahkahalar izlerdi. Chicago'daki Cook Bölge Hastanesi'nin hızlı tempolu "55. Koğuş"unda staj yapmış, ancak yetkilileri canlarından öylesine bezdirmişti ki, sözleşmesine zamanından önce son verilmişti. Boston'da ise, 2. Dünya Savaşı'nda penisilin üretimine önayak olan Minot'un ekibinden Chester Keefer ile çalışmıştı. Antibiyotikler, folik asit, vitaminler ve antifolatlar artık Freireich'in ruhuna işlemiş durumdaydı. Farber'a büyük hayranlık besliyordu. Sadece titiz, çalışkan akademisyen Farber'a değil, düşman kazandığı hızda yandaş da kazanmayı becerebilen, küstah, atılgan, destansı Farber'a da. "Freireich'i hiç normal bir ruh hali içinde görmedim" diye anlatmıştı Frei sonraları.

Freireich bir film karakteri olsaydı, Hardy'nin Laurel'i ya da Oscar'ın Felix'i gibi bir eş-karaktere de ihtiyacı olacaktı. NCI'nin kapısında onu karşılayan uzun, ince adam da işte bu "eş"ti. Freireich ne kadar haşın ve heyecanlı, bir hata karşısında ne kadar fevri ve her bir ayrıntıya ne kadar düşkünse, Frei da o kadar serinkanlı, sakin ve tedbirli bir insandı: sahne arkasında çalışmayı yeğleyen özgüvenli bir arabulucu. Meslektaşlarının çoğu tarafından göbekadı Tom ile bilinen Emil Frei, otuzlu yıllarda St. Louis'de bir sanat öğrencisiydi. Neredeyse ani bir kararla 1940'larda tıp okumaya başlamış, Kore Savaşı'nda çarpışmış ve St. Louis'e tıp asistanı olarak geri dönmüştü. Yakışıklı, yumuşak huylu ve dikkatli, sözünü ,sakınarak ve seçerek kullanan bir kişiydi. Onu ağır hasta çocuklar ve sorgulayıcı, sinirli anne babalarıyla görmek, bir yüzme şampiyonunun suda kayarak gitmesini izlemek gibiydi. Sanatında öylesine yetkindi ki, yaptığı işin güçlükleri, bakanın gözünde görünmez hale geliveriyordu.



İki Emil'in de Bethesda'ya gelmesinden sorumlu kişi, NCI Klinik Merkezi'nin yeni direktörü Gordon Zubrod idi. Entelektüel, planlı ve saygı uyandırıcı bir kişiliğe sahip olan bu biliminsanı ve klinisyenin tavırlarına, genellikle krallara özgü bir büyüklük ve serinkanlılık hâkimdi. Zubrod, 2. Dünya Savaşı sırasında sıtma karşıtı ilaçlar üreterek yıllarını harcadıktan sonra gelmişti NIH'e. Bu deneyim, klinik kanser deneylerine duyduğu ilk ilginin de altında yatıyordu.

Zubrod, özellikle çocukluk çağı lösemisi konusuna, yani Farber'in klinik inceleme listesinin en başına aldığı kanser türüne ilgili duymaktaydı. Ancak, biliyordu ki, lösemiyle mücadele etmek, onun hırçınlığıyla, kırıl-ganlığıyla, kaprisleri ve öngörülemeyen ruh değişimleriyle mücadele etmek demekti. İlaçları denemek mümkün olsa da, öncelik, çocukların sağ kal-malarını sağlamaktı. Kime yetki vereceğini iyi bilen biri olan (Freireich'in bir zamanlar ona yakıştırdığı "Kanser'in Eisenhower'ı" nitelemesine uygun biçimde) Zubrod, hızla koğuşların ön saflarından sorumlu olacak iki genç doktoru görevlendirdi. Boston ve St. Louis'deki ileri uzmanlık eğitimlerini yeni tamamlamış bu iki doktor, sırasıyla Freireich ve Frei idi. Frei, oldukça yıpranmış haldeki eski Studebaker'ına atlayarak Zubrod'la çalışmak üze-re ülkenin yarısını katetti. Freireich ise ondan yalnızca birkaç hafta sonra, hurdaya dönmüş Oldsmobile'yle vardı oraya. İçinde bütün eşyaları, hamile karısı ve dokuz aylık kızıyla...

Bir felâketin reçetesi olabilecek bu buluşma, neyse ki işe yaradı. İki Emil de ta başından, aralarında benzersiz bir sinerji olduğunu anlamıştı. Yaptık-ları bilimsel işbirliği, onkolojinin de ön saflarında var olan derin bir zihinsel ayrımı; fazla ılımlı tedbircilikle fazla cüretkâr deneycilik yaklaşımları ara-sındaki uçurumu simgeleştiriyordu. Freireich deneyi bir tarafından fazla zorladığında (ve sıklıkla hem kendisini hem de hastasını felâketin kıyısına getirdiğinde) Frei onu geri iterek yeni, etkisi kesinleşmemiş ve genellikle de zehir yüklü tedavilerin, temkin yoluyla hafifletilmesini garanti altına alıy-or-du. Frei ve Freireich'in mücadelesi, bir süre sonra NCI içindeki çatışmaları da özetler hale gelmişti. Araştırmacılardan birinin anımsadığına göre, "O günlerde Frei'in işi, Freireich'in başını beladan kurtarmaya çalışmaktı."



Lösemi araştırmalarının başını beladan kurtarmak için Zubrod'un da ken-di planları vardı. Zubrod'un endişesi, yeni ilaçlar, ilaç bileşimleri ve deney-ler çoğaldıkça enstitülerin amaçlarda çelişkiye düşerek, kanserle savaşıcak-larına hastalar ve kurallar üzerine didişir hale gelmeleriydi. New York'ta Burchenal, Boston'da Farber, Roswell Park'ta James Holland ve NCI'da da iki Emil, klinik deneylere başlamak için sabırsızlanıyorlardı. ALL de ender görülen bir hastalık olduğu için, her hasta lösemi denemesi için değerli bir kaynak sayılırdı. Çıkabilecek çatışmalardan kaçınmak için Zubrod da, araş-tırmacılardan oluşan ve hastaların, deneylerin, verilerin, bilginin paylaşıl-masını sağlayacak bir "kurul" oluşturulmasını önerdi.

Bu öneri, alanı tümüyle değiştirdi. İleride bu gruplardan birinin başkanı olacak olan Robert Mayer şöyle anlatıyordu: "Zubrod'un ortak grup mode-

li, kanser tıbbına yeni bir hareket getirdi. Akademisyen onkologlar, ilk kez bir topluluğun parçası olarak görüyorlardı kendilerini. Kanser doktoruna artık dışlanmış bir varlık; hastanenin bodrum katında hastalarına zehir reçeteleri yazan adam gözüyle bakılmayacaktı.” Farber’ın başkanlığındaki ilk grup toplantısı, ses getiren bir başarı oldu. Bunun üzerine araştırmacılar “protokol” olarak adlandırdıkları bir dizi ortak denemeyle işe mümkün olduğunca hızlı biçimde devam etme kararı aldılar.

Zubrod’un bundan sonraki adımı, klinik denemelerin yürütülmesi için gerekli süreçleri düzenlemek oldu. Kanser denemelerinin, o zamana kadar utanılacak ölçüde karmaşa içinde ve düzensiz biçimde yürütüldüğünü düşünüyordu. Oysa onkologlar, tıptaki en iyi denemeleri gerçekleştirmekle övünmeliydiler. Klinik deneyleri nesnel, yansız ve gelişkin biçimde yürütmeyi öğrenmek için de, antibiyotiklerin gelişim öyküsü üzerinde çalışmaları gerekecekti.

Ufukta yeni antibiyotiklerin belirmeye başladığı 1940’larda, doktorlar kendilerini önemli bir çıkmazla karşı karşıya bulmuşlardı: Yeni herhangi bir ilacın yararlı olup olmadığı, nesnel biçimde nasıl sınanacaktı? İngiltere’deki Tıp Araştırmaları Kurulu’sunda, bu soru özellikle acil bir tını kazanmıştı bile. Kırklı yılların başında streptomisin adı verilen yeni bir antimikrobiyal ilacın keşfi, tüberkülozun iyileştirilebileceği yolunda iyimserlik rüzgârları estirmişti. Streptomisinin, tüberküloz etkeni mikobakterileri laboratuvar kaplarında öldürdüğü doğrudu; ama, insanlardaki etkisi bilinmemekteydi. İlaç çok az miktarda olduğundan, doktorlar birkaç miligramını başka enfeksiyonlar için kullanmaktan kaçınıyorlardı. Streptomisini gerektiği biçimde pay etmek için, insanlarda tüberküloza olan etkisinin belirlenmesi gerekiyordu.

Peki, yapılacak deney nasıl olmalıydı? Kendisi de bir dönemde tüberküloza yakalanmış bir İngiliz istatikçi Bradford Hill, olağanüstü bir çözüm önerdi. Hill’e göre, herkes bir yana, özellikle de doktorların, doğaları gereği bu tür bir deneyi yansız biçimde gerçekleştirmeleri beklenmemeliydi. Bütün biyolojik deneyler, bir “kontrol” grubu, yani tedavinin işe yararlığını sınarken karşılaştırma için kullanılacak ve herhangi bir tedavi görmeyen bir denek grubunun varlığını gerektirir. Ama, doktorlar kendi hallerine bırakıldıklarında, ister istemez (bilincinde olmasalar bile) belirli özellikteki hastalara yönelecek, sonra da ilacın etkilerini, son derece asimetrik dağılım gösteren bu grup kapsamında, üstelik öznel ölçütlerle değerlendirerek, deneydeki yanlılık faktörünü de katlayarak artırmış olacaktı.

Hill’in çözüm önerisi, streptomisinle tedavi görecekt hastaları *gelişigüzel* biçimde seçerek onları bu “kontrol” yani “plasebo” grubuyla karşılaştırmaktı. İki gruptan hastanın da gelişigüzel seçimi, doktorların bu seçimdeki

yanlılığını da ortadan kaldırmış olacaktı. Tam tarafsızlığın devreye girmesiyle, bir varsayımı kesin biçimde sınamak mümkündü.

Hill'in bu "rastgele yöntemli" denemesi başarıyla sonuçlandı. Deneyin streptomisin kolu, kontrol koluyla kıyaslandığında belirgin ilerleme sağlamış ve antibiyotığı "yeni bir TB ilacı" olarak tahtına oturtmuştu. Ama belki daha da önemlisi, tahtın asıl sahibinin, Hill'in yöntembilimsel icadı olmasıydı. "Rastgele yöntemli denemeler" herhangi bir tıbbi girişimin mümkün olan en yansız biçimde değerlendirilmesi açısından, tıp araştırmacıları için en güvenilir araç konumuna geldi.

Geçmişte yapılan antimikrobiyal denemelerden esinlenen Zubrod, 1940'ların sonlarında sıtmaya karşı geliştirilen ilaçların sınanmasında aynı ilkelerden yararlanmıştı. Şimdiki önerisi ise NCI'n, yeni protokolleri sınamada devreye sokacağı ilkeleri belirlemede yine bunları kullanmaktı. NCI denemeleri sistematik biçimde yürütülecek, her deneme temel nitelikteki tek bir düşünce ya da varsayımı sınavarak "evet" ya da "hayır" yanıtına ulaşacaktı. Belirli bir sıralamayı izleyecek olan denemelerden birinin sonucu, yolu bir diğerine açacaktı. Böylece yılmadan, uygun adım ilerlenebilirdi; ta ki lösemi tümüyle iyileştirilebilir olana dek. Denemeler nesnel, mümkün olduğunca rastgele yöntemli; hasta seçimi ve tepkilerin ölçümünde kullanılacak ölçütler de açık ve yansız olmalıydı.



Zubrod, Frei ve Freireich'in mikroparla savaş dünyasından aldıkları tek ders, deney yöntemleri değildi. "Antibiyotiklere karşı gelişen ilaç direnciyle olan benzerlikler de kafamızı kurcalamaktaydı" diye anımsıyordu Freireich. Farber ve Burchenal'in de Boston ve New York'ta acı biçimde öğrendikleri gibi, tek bir ilaçla yapılan lösemi tedavisinde hastalık kaçınılmaz olarak ilaca direnç kazanıyor, bu direnç de korkunç nökslerle son bulan geçici gerileme kırıntılarına yol açıyordu.

Bu durumun da TB ile benzerlikleri vardı. Kanser hücreleri gibi, tüberküloza neden olan mikobakteriler de tek başına kullanılan antibiyotiklere karşı direnç geliştiriyordu. Tek ilaçlı tedaviden sağ çıkan bakteriler bölünüyor, mutasyona uğruyor ve ilaca direnebilmelerini sağlayan özellikler kazanıyor, bu da ilacı yararsız kılıyordu. TB'yi tedavi etmeye çalışan doktorlar, bu direnci kırmak için çeşitli antibiyotiklerin birlikte kullanıldığı tedavi biçimleri geliştirdiler. İki ya da üç ilacın aynı anda alınmasıyla bakteride hücre bölünme faaliyetleri tümüyle duruyor, böylece direnci de kırılıbiliyordu. Buysa, enfeksiyonun olabilecek en kesin biçimde sönümlenmesi demektir.

Peki, kanser için de aynı anda iki ya da üç ilacın sınanması mümkün

müydü? Yoksa, ortaya çıkacak zehir etkisi, hastayı anında öldürecek kadar büyük mü olurdu? Freireich, Frei ve Zubrod, lösemiye karşı kullanılabilecek ilaçların giderek büyümekte olan listesini inceledikçe, birden fazla ilacın birlikte kullanılması düşüncesi de giderek güçlenmeye başlamıştı. Belirli oranda zehir etkisi söz konusu olsa da, iki ya da daha fazla sayıda ilaçla lösemiye yenmek mümkün olabilirdi.

İlk protokol, Farber'ın metotreksat, Burchenal'in de 6-MP kimyasalının (bilinen en etkili lösemi ilaçları) bir araya geldiği bileşimlerin (kombinasyonların) farklı dozlarını sınamak üzere yürürlüğe kondu. Çalışmaya katılan üç hastane vardı: NCI, Roswell Park ve Buffalo, New York'taki Çocuk Hastanesi. Deneyin hedefleri özellikle basit tutulmuştu. Gruplardan birine yüksek dozda metotreksat verilecek, diğerleri orta ve düşük dozlar alacaktı. Denemeye 84 hasta kaydoldu. Kliniğe vardıkları gün çocukların ailelerine, içinde hangi grupta olduklarının belirtildiği beyaz zarflar gelişigüzel biçimde verildi.

İşin içinde birden fazla merkez ve epeyce de "ego" bulunmasına karşın, denemeler şaşılasi ölçüde sorunsuz gidiyordu. Zehirlilik düzeyleri katlandı. İki ilaçlı programa katlanmak çok güçtü; ama, yüksek doz alan grup, ilaca verdiği daha uzun süreli ve daha sağlam yanıtlara bakılırsa, fena durumda sayılmazdı. Ancak program, bir bütün olarak çözüm sunmaktan çok uzaktı: Yoğun tedavi altındaki çocuklar bile, hastalığın geri dönmesiyle bir yıl içinde yaşamlarını kaybettiler.

Yine de I. Protokol'ün gösterdiği önemli bir şey vardı. Zubrod ve Farber'ın el üstünde tuttukları "kanser işbirliği" modeli, nihayet harekete geçirilmişti. Birbirinden bağımsız üç farklı hastanedeki düzinelerce doktor, hemşire ve hasta, belli bir hasta grubunun tedavisi için izlenecek tek bir formüle sadakatle uyuyorlardı. Üç hastane de kendi ilkelerini gereğinde esneterek, kuralları bütünüyle uygulamıştı. "Bu yapılanlar, kötü huylu doku gelişimlerinin bulunduğu hastalıklara uygulanan kemoterapiyle ilgili ilk karşılaştırmalı çalışmalardan birini temsil etmektedir" diye yazmıştı Frei. Gelişigüzel, sıklıkla da çaresiz stratejilerden medet umulan bir dünyada, kanser tedavisi nihayet biraz düzen, biraz tutarlılık yakalamayı başarmıştı.

1957 kışında "lösemi grubu" birinci deneyin biraz değiştirildiği bir başka deney başlattı. Bu sefer gruplardan birine iki ilaç aynı anda verilecek, diğer iki grubun her biri de bu ilaçlardan yalnızca biriyle tedavi görecekti. Sorunun sınırlarının daha keskin hale gelmiş olması, yanıtların izlediği örüntüyü de seçilir hale getirmişti. Tek başına verilen ilaçlar, iki grupta da düşük performans göstermiş, ilaca verilen tepki yüzde 15 ila 20 arasında kalmıştı. Ancak, metotreksat ve 6-MP'nin birlikte verilmesiyle, gerileme oranı yüzde 45'e fırlamıştı.

Bundan yalnızca iki yıl sonra, 1959'da uygulanmaya başlayan bir sonraki kemoterapi protokolüyle, risklerin daha da büyük olduğu bir bölgeye adım atılıyordu. Hastalar, kendilerini tam bir gerileme evresine sokacak iki ilaçlı programa tabi tutuldular. Sonra, grubun yarısına birkaç ay boyunca ek ilaçlar, diğer yarısına da plasebo, yani herhangi bir etkide bulunmayacak ilaçlar verildi. Sonuçlar, yine tutarlı bir örüntü sergiliyordu. Daha yoğun tedavi alan grupta daha uzun süreli ve daha güçlü yanıtlar ortaya çıkmıştı.

Ekip, böylece ipin uçlarına kadar yavaş yavaş çözölen bir düğüm gibi, deney üstüne deney yaparak adım adım ilerliyordu. Yalnızca altı yıl içinde hastalara bir ya da iki değil, tam dört kemoterapi ilacının (genellikle arka arkaya) verildiği bir noktaya gelmişlerdi. 1962 yılının kışında, lösemi tıbbının pusulası şaşmaz biçimde tek bir yönü gösterir durumdaydı artık. Eğer iki ilaç bir ilahtan, üç ilaç da iki ilahtan daha iyi sonuçlar veriyorsa, dört ilaç bir kombinasyon halinde, yani *aynı anda* uygulanamaz mıydı? Tüberkülozda olduğu gibi?

Hem Frei hem de Freireich, bunun, NCI deneylerindeki kaçınılmaz son nokta olacağını hissediyordu. Ancak, bilinçaltıları gerçeği onlara söylese de, bu fikrin çevresinde bir süre sessizce, parmakucunda dolaşmayı yeğlediler. "Güçlü bir dirençle karşılaşacaktık çünkü," diyordu Freireich. Lösemi koğuştan zaten NCI'daki diğer araştırmacılar tarafından "kasap dükkânı" olarak anılır hale gelmişti. Sözlerine şöyle devam etmişti araştırmacı: "Çocukları, hücrelerdeki zehir etkisi yüksek üç ya da dört ilaçla tedavi düşüncesi, acımasız ve çılgınca geliyordu herkese. Zubrod bile konsorsiyumu denemeye ikna edememişti. Hiç kimse, NCI'nın bir Ulusal Kasaplık Enstitüsü'ne dönüşmesine seyirci kalmak niyetinde değildi."

Erken Gelen Zafer

... Ancak sözcüklerin çok güçlü kavram ve alt kavramlar içerdigi düşüncesine katılıyorum. "Savaş" sözcüğü, benzersiz bir statüye, çok özel bir anlama sahiptir. Genç kadın ve erkekleri öldürülebilecekleri ya da ciddi biçimde yaralanabilecekleri bir duruma sokmak anlamına gelir. Gerçek savaşın hüküm sürdüğü bu günlerde, böyle bir mecazı bilimsel faaliyetler için kullanmak uygun düşmez. NIH, halkın sağlığını iyileştirmeye yarayacak bilgilerin üretimine odaklanmış bir biliminsanları topluluğudur. Bu büyük ve önemli bir görevdir. Savaş değildir.

—Samuel Broder, NCI direktörü

Dört ilaçlı "kombinasyon terapisi" ile ilgili bu gergin tartışmaların ortasında, Frei ve Freireich, çok heyecan verici bir haber aldılar. Freireich'in NCI'daki odasından yalnızca birkaç kapı ötede, Min Chiu Li ve Roy Hertz, plasenta kanseri "koryokarsinom" üzerinde deneyler yapmaktaydılar. Lösemiden de ender olan bu kanser türü, genelde plasenta dokusundan köken alarak gelişir, gebelik ve embriyo gelişiminde sorunlar yaratır, ölümcül bir hızla akciğer ve beyine yayılır. İkili bir trajedi yaşatır koryokarsinom: anormal gebelik eşliğinde ölümcül tümör gelişimi; ölümle birleşmiş doğum.

Kanser kemoterapi araştırmacılarına, 1950'lerde tıp camiası tarafından genellikle "yabancı" gözüyle bakılıyor idiyse, o zaman Min Chiu Li yabancıların da yabancı sayılmalıydı. ABD'ye Çin'deki Mukden Üniversitesi'nden gelmiş, kısa süre New York'taki Memorial Hastanesi'nde görev yapmış, Kore Savaşı sırasında askere alınmaktan paçayı kurtarmak için Hertz'in biriminde kadın hastalıkları ve doğum asistanı olarak iki yıllık bir kadro kapmayı da başarmıştı. Li, araştırmaya ilgi duyuyordu (en azından o izlenimi vermeyi başarmıştı); ama, sonuçta "entelektüel bir kaçak" sayılırdı; herhangi bir sorun ya da plana adanması beklenemezdi. Şimdiki planı ise, savaş bitene kadar Bethesda'da durumu idare etmekte.

Ancak, Li için hileli bir geçici görev olarak başlayan iş, 1956 Ağustosunda tek bir gecede tam zamanlı bir saplantıya dönüştü. Nöbetçi olduğu bir gece, koriyokarsinomu metastaz yapmış bir kadının genel durumunu düzeltmek için ter dökmekteydi; ama, ileri evredeki tümör öyle bir kanamaya neden oldu ki, kadın Li'nin gözleri önünde üç saat içinde öldü. Li'nin, Farber'ın antifolatlarından haberi vardı. Boston'daki çocukların kemik iliğinde hızla bölünen lösemi hücreleri ile Bethesda'daki kadının hızla bölünen plasenta hücreleri arasında, neredeyse içgüdüsel denebilecek bir ilişki kurdu. Antifolatlar, bu hastalıkta şimdiye kadar denenmemişti. Ama, bu ilaçlar saldırgan lösemi hücrelerinin çoğalmasını –geçici de olsa– durdurabiliyorsa, koriyokarsinomda ortaya çıkan tümör patlamalarını hiç olmazsa kısmen engelleyemez miydi?

Li'nin uzun süre beklemesine gerek kalmadı. Birinci hastadan birkaç hafta sonra, Ethel Longoria adında bir başka hasta da, onun kadar ürkütücü hale gelmişti. Akciğerlerinde üzüm salkımı gibi bitmekte olan tümörler, akciğeri saran zarların içine doğru kanamaya başlamışlardı. Kanama öyle yoğundu ki, kan kaybıyla başetmek de çok zorlaşmıştı. Bir hematolog şöyle anlatmıştı durumu: “Kanama o kadar hızlıydı ki, ona kendi kanını geri nakletmek geldi aklımıza. Doktorlar oraya buraya koşup kanı toplayacak tüp düzenekleri kurarak, kanamalarla dışarı çıkan kanı ona gerisingeri vermeyi başardılar; tıpkı bir dahili pompa sistemi gibi çalışıyordu bu düzenek.” (Bu çözüm, NCI'nin genel yaklaşımını özetler nitelikteydi. Hastaya, kendi tümöründen sızan kanı nakletmek, bir başka yerde olağandışı, hatta itici bir yöntem olarak algılanabilecekken, NCI için bu strateji –ya da *herhangi bir strateji*– işin gerektirdiği bir başka stratejiden farksızdı.) “Hastanın genel durumunu yoluna koyduktan sonra antifolat tedavisine başladılar. Ona ilk dozu verip gece hastaneden ayrıldıktan sonra, doktorlardan hiçbiri onu sabah vizitinde görmeyi ummuyordu. NCI'da bir şey ummazdınız zaten. Yalnızca beklerdiniz, izlerdiniz ve ortaya çıkan sürprizleri de, önünüze geldikçe çözmeye çalışırdınız.”

Ethel Longoria hayata asılmaktaydı. Ertesi sabahki vizitte hâlâ yaşıyor, yaşıyor ama derin nefes alıyordu. Kanama ise, birkaç doz daha denemeyi göze alacak ölçüde dinmişti. Dört ayrı dönem halinde uygulanan kemoterapinin ardından, Li ve Hertz'in beklentisi tümörlerin boyutça az da olsa küçülmüş olmasıydı. Ama, gördükleri karşısında donup kaldılar: “Tümör kitleleri yok olmuş, göğüs röntgeni daha iyi sonuçlar vermiş, hasta ise normale dönmüş görünüyordu” diye yazıyordu Freireich. Kanser hücreleri tarafından salgılanan koriyogonadotropin hormonu, sifıra doğru inmekteydi. Tümörler yok olup gitmişti. Kimse o güne kadar böyle bir tepkiye tanık olmamıştı. Röntgen filmleri, birininkiyle karışmış olabileceği düşüncesiyle yeniden la-

boratuvara gönderilmişti. Ama, yanıt gerçektir: Yayılım yapmış katı tümörlü bir kanser, kemoterapiyle ortadan kaybolmuştu. Zafer sevinci içindeki Li ve Hertz, hemen bulguları yayımlamak üzere kolları sıvadılar.



Ancak, gerçekten de bir biteniği vardı; gözden kaçabilecek kadar küçük bir ayrıntı. Koriyokarsinom hücreleri “işaretleyici” (“marker”) olarak kullanılabilen, koriyogonadotropin (“hcg”) adlı bir hormon salgılarlar. Bu proteinin kandaki düzeyini son derece duyarlı bir testle ölçmek mümkündür (hamilelik testi, bu testin farklı bir biçimidir). Li, deneylerin ilk aşamasında, kanserin metotreksata verdiği yanıtı izlemek için, bu hormonun kandaki düzeyinden yararlanmayı düşünmüştü. hcg düzeyi, kanserin göstergesi, kanda bıraktığı parmakizi olacaktı.

Sorun şuydu ki, kemoterapi programının sonunda hcg düzeyi neredeyse gözardı edilebilir bir düzeye düşmüş, ancak Li’nin de rahatsızlıkla fark ettiği gibi, tam olarak normale dönmemişti. Ölçümleri laboratuvarında haftalık olarak defalarca yinelediye de, sorun olduğu yerde duruyordu: yerinden kıpırdamayı reddeden küçücük bir sayı.

Bu sayı, Li’de giderek artan bir saplantı yaratmaya başlamıştı. Kandaki hormon, kanserin parmakiziydi; parmakizi hâlâ duruyor idiyse, o zaman kanser de hâlâ var demektir. Tümörler göz önünden kaybolmuş bile olsa, kanser vücudun içinde bir yerlerde gizlenmiş bekliyor olmalıydı. Bu durumda, bütün belirtiler tümörlerin yok olduğuna işaret ediyor bile olsa, Li’ye göre hastaları tümüyle iyileşmiş sayılamazdı. Sonunda Li öyle bir hale geldi ki, tedavi etmeye çalıştığı varlık bir insan değil, bir sayıydı sanki gözünde. İlaç bir kez daha verdiği her yeni turda, vücuda verdiği ilave zehiri düşünmüyordu artık. Dozları azimle birbiri üzerine ekledi; ta ki hcg düzeyi sıfıra düşene kadar.



NCI’daki Kurumsal Komisyon üyeleri, Li’nin yaptıklarını öğrenince öfke den çılgına döndüler. Bu hastalar, kanserden “kurtuldukları” varsayılan kadınlardı. Ortada tümör kalmamıştı. Bu durumda onlara fazladan kemoterapi uygulamak, dozları hakkında fikir sahibi olmadan, onları yüksek zehirlikte ilaçlarla yüklemek demektir. Li zaten bir kaçak, bir gelenek düşmanı olarak tanınıyordu. Ancak, NCI’a göre bu sefer fazla ileri gitmişti. Temmuz ortasında Komisyon onu bir toplantıya çağırarak oracıkta işten attı.

“Li, insanlar üzerinde deney yapmakla suçlanıyordu” diye anlatmıştı

Freireich. “Ama, aslında *hepimiz* deney yapıyorduk. Tom [Frei], Zubrod ve diğerleri, *hepimiz* deneyciydik. Deney *yapmamak*, eski kurallara bağlı kalmak demekti; yani hiçbir şey yapmamak. Li arkasına yaslanıp olan biteni yalnızca izlemeye, hiçbir şey yapmamaya razı değildi. İnandığı bir şey uğruna harekete geçtiği için, bir şeyler *yaptığı için* kovuldu.”

Freireich ve Li, tıptaki asistanlık dönemlerini Chicago’da birlikte geçirmişler, NCI’da ise dışlanmışlığın getirdiği bir yakınlık kurmuşlardı. Li’nin işine son verildiğini öğrenen Freireich, onu avutabilmek umuduyla evine gitti, ama Li’yi avutmaya olanak yoktu. Birkaç ay sonra dargınlığından hiçbir şey kaybetmemiş olarak New York’a giderek, Memorial Sloan-Kettering Hastanesi’nde göreve başladı. NCI’da da bir daha geri dönmedi.

Ancak, hikâye yine de bitmiş sayılmazdı. Li’nin de tahmin ettiği gibi, fazladan verilen birkaç doz metotreksat ile, kendisinin azimle izlemiş olduğu hormon düzeyi sonunda gerçekten de sifıra düşmüştü. Hastalar ek kemoterapi turlarını tamamladıktan sonra, ortaya bir kalıp çıkmaya başladı. İlacı erken kesen hastalarda kanser nüksederken, Li’nin protokolüne göre tedavi görenler hastalıktan arınmıştı; hatta metotreksatı kestikten aylar sonrasına kadar.

Li, aslında onkoloji için merkezi önem taşıyacak derin ve temel bir ilkeyi keşfetmişti: kanserin tedavisi, görünür belirtileri ortadan kalktıktan çok sonrasına kadar, sistemik biçimde devam etmeliydi. Koriyokarsinom tipi kanserde salgılanan hcg hormonunun kandaki düzeyi, kanserin gerçek işaretleyicisi, gerçek parmakızıydı. İzleyen yıllar boyunca yapılan deney üstüne deney, bu ilkeyi doğrulayacaktı. Ancak, 1960’ta onkoloji, böyle bir varsayıma açık ve hazır değildi. Li’yi apar topar göndermiş olan komisyonun, onun uzun süreli “koruma stratejisi” ile tedavi gören hastalarda kanserin bir daha *asla* nükssetmeyeceği gerçeğini algılamaları için, birkaç yılın daha geçmesi gerekecekti. Min Chiu Li’yi işinden eden bu strateji, yetişkinlerdeki ilk gerçek kemoterapi tedavisini temsil ediyordu.

Fareler ve İnsanlar

Bilimsel model, size gerçeği görmenizde yardımcı olan bir yalandır.

—Howard Skipper

Min Chiu Li'nin koryokarsinom deneyimi, Frei ve Freireich'in aklında felsefi soruların uyanmasına neden olmuştu. "Klinik araştırma, bir aciliyet meselesidir" diyordu Freireich. Lösemili bir çocuk için, bir haftalık bir gecikme bile yaşamla ölüm arasındaki ayrımı simgelemekteydi. Lösemi kurulunun akademik hantallığı (ilaç kombinasyonlarını birbiri ardından kademeli ve sistematik biçimde test etme konusundaki ısrarı) artık Freireich'i da kademeli ve sistematik olarak deliye çevirmeye başlamıştı. Üç ilacı sınamak için grubun uygulamakta ısrar ettiği yöntem kapsamında "önce olası üç kombinasyon ayrı ayrı test edilecek, *sonra* ayrı ayrı dört kombinasyon, *sonra* da her biri için farklı dozlar ve programlar denenecekti." Lösemi kurulu eğer bu hızda devam ederse, Freireich'a göre lösemide önemli herhangi bir ilerlemenin gerçekleşmesi için düzinelerce yıl geçmesi gerekecekti. "Koğuşlar ileri derecede hasta çocuklarla dolmaya başlamıştı. Akıyuar sayımı 300 değerini vermiş bir kız ya da erkek çocuk, daha hastaneye getirildiğinin gecesinde ölebilirdi. Ertesi sabah anne babalarla konuşacak olan kişi bendim. Kızı bir anda komaya girip ölen bir anneye, gelin Zubrod'un stratejisini anlatmaya çalışın; ona sıralı, sistematik ve nesnel denemelerden söz edin!" diye devam etmişti Freireich.

Klinik Merkezi'nde 1960'ta beliren yeni bir kanser ilacı, olası ilaç ve dozlar için yapılan permutasyon hesaplamalarını daha da çoğaltmıştı. Yeni misafir "vinkristin", mor çiçekli, gövdesi bükümlü otsu bir bitki olan Cezayir menekşesinden çıkarılan, zehirli bir bitki alkaloidiydi ("vinkristin" adı, "bağlamak" anlamına gelen Latince "vinca" sözcüğünden köken alır). Vinkristin, 1958'de Eli Lilly şirketinin yürüttüğü bir ilaç keşif programının sonucunda ortaya çıkmıştı. Program, binlerce kiloluk bitki materyalini öğütüp, ortaya çıkan özütleri çeşitli biyolojik analiz testlerinden geçirmeyi kapsıyordu. Başlangıçta şeker hastalığına karşı kullanılması düşünülen bu kimyasalın küçük dozlarının, lösemi hü-

relerini öldürdüğü de anlaşıldı. Lösemi hücrelerinde olduğu gibi hızla çoğalan hücreler, “mikrotübül” adı verilen proteinden bir yapı iskelesi oluştururlar. Bu yapı yavru hücrelerin birbirlerinden ayrılmalarını, böylece de hücre bölünmesinin tamamlanmasını sağlar. Vinkristin bu mikrotübüllerin uç kısımlarına bağlanarak –adını Latince vinca sözcüğünden alma gerekçesini doğrularcasına– hücre iskeletini felce uğratar.

Vinkristinin de ilaçlar kitabına eklenmesiyle, lösemi araştırmacıları kendilerini bir tür aşırılık paradoksuyla karşı karşıya buldular: Birbirinden bağımsız etki gösteren dört ilaç (metotreksat, prednizon, 6-MP ve vinkristin), etkili bir ilaç programında birlikte nasıl yer alabilirdi? Bunlardan her biri tek başına son derece zehirli olabileceğine göre, lösemiye öldürüp çocuğu sağ bırakacak bir kombinasyon bulmak mümkün olabilir miydi?

İlaçlardan ikisi, düzinelerce olasılık doğurmaya zaten yetmişti; deneyleri dört ilaçla yürütmek ise, lösemi kurulunun 50 değil, en az 150 yılını alırdı. O zamanlar NCI’da yeni çalışmaya başlamış David Nathan, üzerlerine çığ gibi gelen yeni ilaçlar yüzünden nasıl durma noktasına geldiklerini anımsıyordu: “Frei ve Freireich basitçe, elde edebildikleri ilacı alıp çeşitli kombinasyonlar halinde birbirlerine ekliyorlardı. ... Dört ilaçla ortaya çıkan olası kombinasyonlar, dozlar ve alım programlarının sayısı sonsuzdu. Doğru ilaç kombinasyonları ve programları elde etmek, araştırmacıların yıllarını alabilirdi.” Zubrod’un sıralı, sistematik, nesnel deneyleri artık bir çıkmaz noktasına gelmişti. Gereksinim duyulan şey, sistematik bir yaklaşımın tam tersiydi: ölümcül ilaçların ölümcül cehennemine yapılacak sezgisel, esin dolu bir inanç sıçraması.

Howard Skipper adındaki Alabamalı bir biliminsanı (kendine “fare doktoru” lakabını takmış, bilge kişilikli, tatlı dilli bir adam), Frei ve Freireich’i çıkmazdan çekip alacak bir yol sundu. Skipper, NCI’nın yabancısı sayılırdı. Eğer lösemi, kanserin bir modelini oluşturuyor idiyse, Skipper da hayvanlarda yapay yolla lösemi oluşturarak, bir anlamda modelin modelini inşa ediyordu. Skipper, modelinde L-1210 adı verilen bir fare hücresi soyundan yararlanmıştı. Bu hücreler laboratuvar ortamında bir tür lenfoid lösemi oluşturabiliyor ve verildikleri farelerde de bu löseminin gelişimine neden oluyordu (bir hayvandan diğerine normal doku nakline benzemesi nedeniyle, bu süreç de “nakil” –hücre nakli– olarak adlandırılmaktaydı.)

Skipper, kanseri bir hastalık olarak değil, soyut bir matematiksel varlık olarak ele almayı yeğliyordu. L-1210 hücrelerinin nakledildiği farelerde, hücreler inanılmaz bir doğurganlık sergilemekteydi (çoğunlukla günde iki kez bölünebiliyorlardı; ki, bu da kanser hücreleri için bile şaşırtıcı bir orandı). Bu nedenle fareye verilen tek bir lösemi hücresi, muazzam bir hızla başını alıp gidebiliyordu: 1, 4, 16, 64, 256, 1.024, 4.096, 16.384, 65.536, 262.144, 1.048.576 ... ve sonsuz. Böylece, 16-17 gün içinde, tek bir hücreden 2 milyarın üzerinde, yani faredeki

tüm kan hücrelerinden daha fazla sayıda yavru hücre gelişebiliyordu.

Skipper, hücrelerin çılginca bölündüğü bu süreci, lösemili fareye kemoterapi uygulayarak durdurabileceğini öğrenmişti. Lösemi hücrelerinin farelere verilen ilaca gösterdikleri ölüm-yaşam tepkilerini kaydederek çok önemli iki sonuca ulaştı. Birincisine göre kemoterapi, toplam kanser hücresi sayısı ne olursa olsun, belirli bir anda yalnızca belirli bir *yüzdeyi* öldürüyordu. Her ilaç için ayrı olan bu yüzde, kemoterapi için de sabitti. Bir başka deyişle, faredeki 100.000 lösemi hücresiyle işe başlar ve fareye, bir turda hücrelerin yüzde 99'unu öldüren bir ilaç verirsiniz, her turda ölen hücrelerin sayısı bu yüzdeye göre azalacak ve azalmaya da devam edecekti: 100.000 ... 1.000 ... 10 ... ta ki dört turun sonunda sayı sıfıra düşene dek. Lösemiye yok etmek, yinelemeli bir süreçti: Canavarın vücudunu ikiye bölüyordunuz; sonra o yarımları da, kalan yarımları da. Skipper'ın ikinci önemli bulgusu, ilaçların bir kombinasyon halinde verilmesiyle, çoğunlukla sinerjik bir etki elde edilebildiğini söylüyordu. Farklı türden ilaçlar farklı direnme mekanizmaları ortaya çıkarıp kanser hücrelerinde de farklı düzeylerde zehirlilik etkisi gösterdiğinden, ilaçların birlikte kullanımı direnç olasılığını ciddi biçimde düşürüyor, hücre ölümü oranını da yükseltiyordu. Sonuçta, genel olarak iki ilaç bir ilaçtan, üç ilaç da iki ilaçtan iyiydi. Böylece Skipper, birkaç farklı ilaç ve aralıksız gerçekleştirdiği birkaç kemoterapi yinelemesinden sonra, lösemiye fare modelinde yok etmiş görünüyordu.

Skipper'ın gözlemleri, Frei ve Freireich'a göre, hem ürkütücü hem de kaçınılmaz bir sonuç barındırmaktaydı. İnsan lösemileri de Skipper'ın fare lösemileri gibiyse, çocukların da bir ya da iki değil, daha fazla sayıda ilaç içeren bir program kapsamında tedavi görmesi gerekiyordu. "Büyük çaplı, aralıklı, yoğun ve dolaysız" kemoterapi uygulaması, acımasız denebilecek bir azimle, doz doz üstüne ve dayanma sınırlarını sonuna kadar zorlarcasına verilmek zorundaydı. Durmak yoktu; kandaki lösemi hücreleri görünüşte ortadan kaybolduktan, çocuklar da görünüşte "iyileştikten" sonra bile.

Freireich ve Frei, cehenneme doğru atacakları önemli ve sezgisel adıma hazırdılar. Bu adım, dört ilaçtan oluşan bir kombinasyonu içeriyordu: vinkristin, ametopterin, merkaptopürin ve prednizon. Bu ilaç programı daha sonraları, her bir harfin ilaçlardan birini temsil ettiği yeni bir kısaltmayla tanınacaktı: VAMP.

Bu kısaltmanın, kasıtlı ve kasıtsız birçok çağrışımı vardı. *Vamp* sözcüğünün İngilizce'deki anlamlarından biri, yamalayarak bir araya getirmek; irili ufaklı parçalardan, her an darmadağınık hale gelebilecek bir bütün oluşturmaktır. Vatatlerde bulunup bunları yerine getirmeyen kıskırtıcı kadınlar için de kullanılan bir sözcüktür bu. Sözcük, bot ya da çizmenin ön yüzü anlamına da gelir: Savrulan bir tekmede, bütün kuvvetin üzerine bindiği kısım burasıdır.

VAMP

Doktorlar, üzerinde çok az şey bildikleri ilaçları, üzerinde daha da az şey bildikleri hastalıkları, üzerlerinde hiçbir şey bilmedikleri insanları iyileştirmek için kullanan kişilerdir.

—Voltaire

Tümörü öldürmeyi başaramazsak, hastayı öldürmüş olacaktık.

—William Moloney (kemoterapinin ilk zamanları üzerine)

Yüksek dozlu, yaşamı tehdit edici dört ilaçlı kombinasyon terapisi VAMP, Skipper, Frei ve Freireich'in gözünde akla son derece uygun olabilirdi; ama çoğu meslektaşları için düşüncesi bile korkutucu, iğrendirici bir uygulamaydı bu. Freireich sonunda Zubrod'a giderek düşüncesini söyledi: "Vinkristin ve ametopterini, 6-MP ve prednizon ile tam dozlarda birleştirerek, hastaları bu kombinasyonla tedavi etmek istiyorum." Cümle içindeki "ve"ler, Zubrod'un dikkatini çekmek için özellikle vurgulanmıştı.

Zubrod donup kaldı. Tıpta eski bir deyiş vardır: "İlacı zehir haline getiren, dozudur." Evet, bütün ilaçlar şu veya bu biçimde, uygun doza kadar seyreltilmiş zehir sayılırdı; ama kemoterapi, *doğru* dozda bile zehrin ta kendisiydi. Lösemili bir çocuk, zaten hayatta kalmasına ancak yetecek bir sınırın eşiğine gelmiş, yaşama incecik bir fizyolojik iple asılmış durumdaydı. Hatta NCI'dakiler, kemoterapiden söz ederken gelişigüzel biçimde "ayın zehri" ifadesini kullanırlardı. Ama eğer "ayın dört zehri" aynı anda, her gün, üç ya da altı yaşındaki bir çocuğa pompalanırsa çocuğun, haftalar boyunca hayatta kalması şöyle dursun, ilk dozu atlatıp atlatamayacağı bile belli değildi.

* Kansere karşı kullanılan ilk ilaçların çoğunun hücresel birer zehir olması ve hücreleri öldürebilmesi nedeniyle, kansere karşı etkili doz ile zehir etkili doz arasındaki eşik çok dardı. İstenmeyen, ancak neredeyse kaçınılmaz olan zehirliliğin önlenmesi için doz ayarının büyük dikkatle yapılması gerekiyordu.

Frei ve Freireich, VAMP uygulaması için hazırladıkları ön planı kan kanserleriyle ilgili ulusal bir toplantıda sunduklarında büyük dirençle karşılaştılar. Dinleyicilerden biri olan Farber, kurulun, ilaçların dikkatli ve sıralı biçimde eklenmesini öngören, yavaş ama sağlam yönteminin izlenmesinden yanaydı: Her seferinde yalnızca bir ilacın uygulanıp, ikincisinin ancak gerileme olması durumunda verilmesini, aynı düzenin kalan iki ilaç için de sürdürülmesini öneriyordu. “Bir görecektiniz!” diye anlatmıştı Freireich. “Felaket denebilecek, korkunç bir hesaplaşmaydı. Bizimle alay ettiler, çıldırmış olduğumuzu, kifayetsiz olduğumuzu, acımasız olduğumuzu söylediler.” Sınırlı sayıda hasta ve denenecek yüzlerce ilaç ve kombinasyonun varlığında, yeni her bir lösemi deneyi de, yolunu kurulun karmaşık onay sürecinden geçirmek zorundaydı. Ancak, Frei ve Freireich, izinsiz bir atılım gerçekleştireceğe benziyordu. Kurul, VAMP’a maddi destek vermeyi reddetti; en azından diğer deneyler tamamlanana kadar.

Ancak, Frei’in önüne bir son dakika pazarlığı sürüldü. Buna göre VAMP araştırmaları NCI bünyesinde, ancak ALGB (Akut Lösemi B Grubu) kapsamı dışında ve bağımsız olarak yapılabilecekti. “Akla mantığa sığmayacak bir fikirdi” diye anımsıyordu Freireich. “Deneyi yürütmek için ALGB’den ayrılmak zorunda kalacaktık; kurulmasına onca emek verdiğimiz gruptan.” El üstünde tuttuğu “işbirliği” modelinden ciddi bir sapmayı temsil eden bu anlaşmadan, Zubrod da pek memnun sayılmazdı. Daha da kötüsü, VAMP’ın başarısızlığa uğraması, onun için siyasi bir kâbusla sonuçlanacaktı. “Çocuklar ölmüş olsaydı, Ulusal Kanser Enstitüsü gibi federal bir yapı bünyesinde çocuklar üstünde deney yapmakla suçlanacaktık” doğrulamasını yapıyordu Freireich da. Herkes, riskli bir bölgede gezindiklerinin farkındaydı. Çözüm bulmak için elinden geleni yapmış olduğu halde, bunca anlaşmazlık ortasında Frei’in yapabileceği tek şey, ALGB başkanlığından istifa etmektir. Yıllar sonra Freireich da söz konusu riskleri doğrulayacaktı. “O çocukların hepsini öldürmüş olabilirdik.”



VAMP deneyi nihayet 1961’de başlatıldı. Daha en başta büyük bir hata olarak algılanmıştı; tam da Zubrod’un kaçınmaya çalıştığı kâbusun ta kendisiydi bu.

Tedaviye ilk alınacak çocuklar, Freireich’in da hatırladığı gibi “zaten çok, çok kötü durumdaki” çocuklardı. “VAMP uygulamasına başladık. Haftanın sonuna geldiğimizde, çocukların çoğu, daha da kötü durumdaydı. Tam bir felaketti.” Dört ilaçlı kemoterapi programı, vücut içinde hışımla ilerliyor, normal hücrelerin hepsini silip süpürüyordu. Çocuklardan bir kısmı komanın eşliğine gelmiş, solunum cihazlarına bağlanmıştı. Onları kurtarmak için

çaresizlik içinde ter döken Freireich, hastalarını sürekli olarak ve aralıksız biçimde ziyaret etmekteydi. “Ortalıktaki gerilimi tahmin edebilirsiniz” diye yazıyordu. “ ‘Sana söylemiştim, bu çocuk ölecek’ düşüncesi, insanların yüzlerinden bile okunabiliyordu.” Freirich koğuşlarda dolaşıp duruyor, çalışanları soru ve önerilere boğup duruyordu. Babaca bir sahip çıkma duygusu uyanmıştı içinde: “Bunlar benim çocuklarımdı. Onlara elimden geldiğince bakmaya çalışıyordum.”

NCI, bir kurum olarak gerginlik içinde izliyordu olan biteni; çünkü kurumun da yaşamı tehlikedeydi. “Yaptıklarım, ıvır zıvırdan ibaretti” diye yazıyordu Freireich. “Hiç olmazsa onlara rahatlatmaya çalışabilir, bir aspirin verebilir, ateşlerini düşürebilir, üstlerine fazladan bir battaniye bulabilir-dim.” Kendilerini kanser tıbbının belirsizlikle dolu ön cephesine savrulmuş, ilaç kombinasyonlarının en zehirli ve yeni olanlarıyla uğraşır halde bulan bu doktorlar, sonunda en eski ilkelerine geri dönmüş, hastaları rahatlatmaya, onlara bakmaya ve destek vermeye çalışıyorlardı. Ellerinden tek gelen, yastıkları kabartmaktı.

İşkenceyle geçen üç haftanın ardından, Freireich’in hastalarından birkaçı, bir şekilde durumu atlatmayı başardı. Derken beklenmedik şekilde, hatta böyle bir sonucu ummaktan bile uzak olduğu bir zamanda, küçük de olsa bir karşılık alındı. Normal kemik iliği hücreleri kademeli olarak iyileşmeye, lösemi de gerilemeye başlamıştı. Kemik iliği biyopsileri, hepsi de lösemi hücrelerinden arınmış olarak tek tek gelmeye başladı. Alyuvar, akyuvar ve trombositler, kemik iliğinin kavrulup kurumuş bölgeleri arasında filizlenmeye başlamıştı; üstelik, lösemi de geri gelmiyordu. Birkaç hafta sonra yapılan yeni biyopsiler, bulguyu doğrulamaktaydı. Mikroskop altında tek bir lösemi hücresi bile seçilmiyordu. Tam bir umutsuzluk ve yıkımın böylesine yakınına gelmişken, bu ölçüde bir gerilemeyle karşılaşmak, NCI’daki herkesin beklentilerini fazlasıyla aşan bir sonuçtu.

Birkaç hafta sonra NCI ekibi, VAMP’ı bu sefer başka bir hasta grubu üzerinde deneyecek cesareti toplamayı başardı. Sayımlarda elde edilen felaket niteliğindeki düşük değerlerin (araştırmacılardan birinin bu durum için yaptığı benzetme şöyleydi: “bileklerinizden ince bir iple bağlı halde uçurumdan atladığınızı düşünün”) ardından, kemik iliği toparlanmaya başladı ve lösemi ortadan kayboldu. Birkaç gün sonra ilik yenilenmeye başladı, Freireich ise hücreleri incelemek üzere bir biyopsi daha aldı. Lösemi yine yoktu ortada. Geride bıraktığı şey ise umut vaat ediyordu: ilikte yeniden büyümekte olan normal kan hücresi adacıkları.

1962’ye gelindiğinde, Frei ve Freireich altı hastayı VAMP’ın çeşitli dozlarıyla tedaviye tabi tutmuş durumdaydı. Gerilemeler güvenilir ve kalıcı nitelikteydi. Klinik Merkezi, iki ya da üç kemoterapi turunu atlatmış, peruk-

lu, atkılı çocukların tanıdık civıltısıyla dolmuştu şimdi. Lösemi tarihinde son derece çarpıcı ve olağandışı bir durumdu bu. Kuşkucular, yavaş yavaş yandaşlara dönüşmeye, ülkenin dört bir yanındaki merkezler ise Frei ile Freireich'in deneysel programına katılmaya başlamıştı. Boston'da 11 yaşındaki bir çocuğu tedavi eden bir hematolog, hastasının "inanılmaz ölçüde iyileşmiş" olduğunu yazıyordu. Şaşkınlık, yerini yavaş yavaş sevince bırakmaytıydı. Bu konudaki önyargılı tavrıyla kendini belli etmiş ve VAMP projesinin başlangıçtaki en sıkı muhaliflerinden biri olan Harvard-eğitilmiş William Dameshek bile şöyle yazıyordu: "Çocuk onkologlarının ruh hali, bir gecede 'sevecen bir kadercilikten' 'saldırgan bir iyimserliğe' geçiş yaptı."



Bu iyimserlik, güçlü olmasına güçlüydü; ama pek de uzun ömürlü sayılmazdı. 1963 Eylülünde, Frei ve Freireich VAMP'ın beklenmedik başarısının kutlandığı bir konferanstan döndükten kısa süre sonra, hastalığı gerilemiş olan bazı çocuklar, kliniğe ufak tefek şikâyetlerle (baş ağrısı, havale nöbeti ve yüzde ara sıra kendini gösteren karıncalanmalar) geri dönmeye başladılar.

"Kimilerimiz başta bunların üzerinde pek durmadı" diye anımsıyordu bir hematolog. "Belirtilerin kaybolacağını düşünmüştük." Ancak, lösemi hücrelerinin vücuttaki yayılımını on yıla yakın süreyle incelemiş olan Freireich, bunların kalıcı baş ağrıları olacağını farkındaydı. Ekime kadar kliniğe başka çocuklar da geldi. Bu seferki şikâyetler de uyuşukluk, karıncalanma, baş ağrısı, nöbetler ve yüz felcinden oluşuyordu. Frei ve Freireich iyice huzursuz olmaya başlamıştı.

Virchow, 1880'li yıllarda lösemi hücrelerinin zaman zaman beyinde de çoğalabileceğini gözlemişti. Beynin kanser hücrelerince işgal edilmiş olabileceğinden kuşkulanan Frei ve Freireich, ince ve düz bir iğneyle omurilik kanalından birkaç mililetrelık sıvının çekildiği "lomber ponksiyon" yöntemiyle aldıkları örneği incelediler. Beyinle doğrudan temas halinde dolaşan bu berrak sıvı, beyinde olup bitenleri gözlemek için elverişli bir araçtır.

Bilimin kültürel tarihi, keşif anlarının öyküleriyle doludur: Nabız hızlanır, sıradan gerçekler ani bir aydınlanmayla biçim değiştirir, bütün gözlemlerin berraklaşıp bir kaleydoskopun parçaları gibi belli bir düzen içine oturduğu, heyecan dolu bir durma noktasına gelinir birden. Ağaçtan elma düşer, adam küvetten fırlar, kaygan denklem denge ve biçim kazanır.

Ancak, bunun karşı tezini oluşturan ve öykülerde çok daha ender beliren başka türden keşif anları da vardır: başarısızlığın keşfi. Bunlar, genellikle bir bilim insanının tek başına yaşadığı anlardır. Hastalardan birinin tomografi görüntüsü, nükseden bir lenfomu göstermektedir; belirli bir ilaçla

öldüğü sanılan bir hücre yeniden dirilmiştir; ya da bir çocuk NCI'ya baş ağrısıyla gelmiştir...

Frei ve Freireich, omurilik sıvısında gördükleri karşısında buz kestiler: Lösemi hücreleri bu sıvının içinde patlarcasına, milyonlarla çoğalmakta ve beyni işgal etmekteydi. Baş ağrıları ve uyuşmalar, kısa süre sonra boy gösterecek olan çok daha büyük çaplı felaketlerin birer işaretiydi yalnızca. İzleyen aylarda bütün çocuklar teker teker, bir dizi nörolojik şikâyetle (baş ağrıları, karıncalanmalar, uçuşan ışık noktacıkları...) enstitüye geri dönmüş, hemen ardından da komaya girmişlerdi. Kemik iliği biyopsileri temizdi; vücutta kanser izine rastlanmıyordu. Ama, lösemi hücreleri sinir sistemini ele geçirerek hızlı ve beklenmedik bir ölüme yol açmıştı.

Bu durum, vücudun kendi savunma mekanizmasının uygulanan kanser tedavisine karşı çıkıp onu altüst etmesinden kaynaklanıyordu. Beyin ve omurilik, "kan-beyin bariyeri" adı verilen ve yabancı kimyasalların beyne kolayca sızmasını önleyen sıkı bir hücresel yalıtım mekanizmasıyla korunmaktadır. Bu mekanizma, zehirlerin beyne ulaşmasını önlemek için evrimleşmiş ilkel bir biyolojik sistemin parçasıdır. Ancak, VAMP'ı da sinir sisteminden uzak tutan ve vücut içinde kanser için doğal bir "sığınak" oluşturan da olasılıkla aynı sistemdi. Lösemi bu sığınığın içinde gelişmeye ve böylece kemoterapinin ulaşmadığı belki de tek yeri istila etmeye başlamıştı. Çocuklar arka arkaya öldüler. Onları tek tek yere yıkan, aslında onları korumak üzere gelişmiş bir evrimsel uyum mekanizmasının ta kendisiydi.

Yeniden nükseden lösemi, Frei ve Freireich'i da vurmuştu. Klinisyen-bilim insanı için deney, onun çocuğu gibidir; çok boyutlu bir kişisel yatırımdır. Böylesine yoğun ve girift bir ilişkinin hüküm sürdüğü bir girişimin dertop edilip ölmeye bırakılması, onun için çocuğunu kaybetmek gibi bir şeydir. Lösemi uzmanı bir doktor şöyle yazmıştı: "Hastaları tanıyorum, kardeşlerini tanıyorum, köpek ve kedilerini isimleriyle biliyorum ... Acı olan şu ki, birçok aşk hikâyesi aynı anda bitiyor."

NCI'daki aşk hikâyeleri de, sevinç, heyecan ve yoğun çalışmayla geçen yedi deneyin ardından, tam anlamıyla bitmişti. VAMP alımından sonra lösemnin beyinde ortaya çıkması enstitüde büyük düş kırıklığı yarattı. VAMP'ın zorlayıcı dönemlerinde bile ayakta tutabilmek için, on iki ay boyunca varını yoğunu ortaya dökmüş olan olan Frei, şimdi enerjisini son damlasına kadar tüketmiş hissediyordu kendini. Yorulmak bilmez Freireich'in bile ateşi sönmeye başlamıştı. Enstitüdeki diğer araştırmacıların artan düşmanlıklarını hissedebiliyordu. Kariyerinin zirvesinde olmakla birlikte, bir zamanlar kendisine iyice hız vermiş olan bitmek bilmez kurumsal çekişmeler onu da yormaya başlamıştı artık.

Frei 1963 kışında, Houston, Texas'ta bulunan MD Anderson Kanser

Merkezi'nde çalışmak üzere enstitüden ayrıldı ve deneyler de geçici olarak donduruldu (daha sonraları Texas'ta yeniden diriltilmek üzere). Freireich'in da Frei'a Houston'da katılmak üzere kısa süre sonra NCI'dan ayrılmasıyla, Freireich, Frei ve Zubrod'u içinde barındırmayı bir biçimde başarmış olan kırılgan ekosistem, birkaç ay gibi kısa sürede çözülüyordu.

Ancak, lösemnin, daha doğrusu kanserin öyküsü, mücadele veren, başarılı-başarısız olan, bir kurumdan diğerine yer değiştiren doktorların öyküsü değil; mücadele veren, hayatta kalmakta başarılı ya da başarısız olan, hastalığın bir kıyısından diğerine yer değiştiren hastaların öyküsüdür aslında. Direnme gücü, yaratıcılık ve sağkalım becerisi –yani genellikle büyük doktorlara atfedilen nitelikler– aslında öncelikle hastalıkla boğuşanların kendilerinden çıkıp, onları tedavi edenlerde yansıma bulan özelliklerdir. Eğer tıp tarihi, doktorların öyküleri aracılığıyla yazılıyorsa bunun tek nedeni, katkılarının, hastalarının daha gerçek olan kahramanlıkları üzerine kurulu olmasıdır.

Bütün çocuklarda hastalığın geri döndüğünü ve hepsinin öldüğünü söylemiştim; ancak bu tam olarak doğru değil. Çok azında, sadece birkaç tanesinde hastalık, bilemediğimiz nedenlerle merkezi sinir sistemine geri dönüş yapmamıştı. NCI ile birlikte VAMP'ı denemeye cüret eden birkaç hastanede daha, tedavi gören çocukların yüzde beşi yıllık yolculuklarını tamamlamayı başarmıştı. Gerileme dönemleri ise haftalar ya da aylar değil, yıllar sürdü. Bu çocuklar yıllar boyunca tekrar tekrar gelip ülkenin dört bir yanındaki deney merkezlerinin bekleme odalarında heyecanla beklemeye devam ettiler. Sesleri gürleştirdi, saçları yeniden çıktı, biyopsi üstüne biyopsi yapıldı. Ama, kanserin tek bir görünür izine rastlanmadı.

Bir yaz öğle sonrası, Waterboro kasabasına gitmek üzere arabayla Maine'in batısından geçiyordum. Puslu ve kapalı gökyüzünün altında, kristalsi göllerin kıyısına kadar inen yaşlı çam ve huş ormanlarının oluşturduğu manzara muhteşemdi. Kasabanın öteki ucunda göllerden uzağa doğru ilerleyen bir toprak yola saptım. Yolum sonunda, sıkı çam ormanlarıyla çevrelenmiş küçücük bir ahşap ev vardı. Kapıyı mavi tişört giymiş 56 yaşında bir kadın açtı. Bu kadının izini sürmek 17 ayımı almış, sayısız telefon konuşması, sorular, söyleşiler ve önerilerle ancak bulabilmiştim onu. Bir akşam Internet taraması yaparken beni ona götürecek yol karşına çıktı. Numarayı tarif edemeyeceğim bir heyecanla çevirişimi ve bana sonsuz gibi gelen sayısız arama sinyalinin ardından nihayet bir kadının cevap verişini anımsıyorum. Onunla o hafta buluşmak üzere randevulaştık. Zamanında yetişmek için biraz dikkatsiz ve hızlı gitmiştim. Vardığımda, 20 dakika erken gelmiş olduğumu fark ettim.

Kendimi tanıtmak için ne söylediğimi ya da ne söylemek için uğraşıp

durduğumu tam anımsamıyorum, ama şurası gerçek ki heyecandan donup kalmıştım. Kapının önünde karşımda durmuş, biraz gergin bir biçimde gülümseyen kişi, o VAMP uygulaması sonucu hayatta kalanlardan, çocukluk çağı lösemisini atlatmış kişilerden biriydi.

Bodrum katını su basmış, kanepeler de küflenmeye başlamış olduğu için dışarıda, ağaçların gölgesine kurulmuş sineklikli bir çadırın içinde oturduk. Karasinekler ve sivrisinekler dışarıda vızıldayıp duruyordu. Burada Ella ismiyle hitap edeceğim bu kadın, bakmam için yığınla tıbbi kayıt ve fotoğrafı bir araya getirmişti. Bunları bana uzatırken ürperdiğini hissetmiştim; başına gelenlerden 45 yıl sonra bile, yaşadıklarının anısı peşini bırakmamıştı.

Lösemi tanısı Ella'ya 1964 Haziranında, VAMP'ın NCI'da ilk kullanılmasıyla yaklaşık 18 ay sonra konmuştu. O zaman 11 yaşındaydı. Tanıdan önce çekilen fotoğraflarda, kâkülleri ve diş telleriyle, ergenlik öncesi çocuklar normalde nasıl görünüyorsa, o da öyle görünüyordu. Yalnızca altı hafta sonra (kemoterapi sonrası) çekilen bir fotoğrafta ise bambaşka bir çocuk vardı yerinde: saçsız, kansızlıktan bembeyaz, aşırı zayıf, tekerlekli sandalyeye çökmüş ve yürüyemez durumda bir çocuk.

Ella'ya VAMP tedavisi yapılmıştı. (Boston'da tedavisini üstlenen onkologlar, NCI'da alınan olağanüstü sonuçlardan belki de biraz fazla cesaretlenip, deneylerden bağımsız olarak ona dört ilaçlı programı uygulamaya karar vermişlerdi.) Başlangıçta olanlar, felaketten farksızdı. Yüksek dozda vinkristinin çevresel sinirlerde yaptığı hasar, bacakları ve el parmaklarında kalıcı yanma hissine neden olmuştu. Aldığı prednizonun sonucu olarak sayıklıyordu. İradesi güçlü ama bütün dengesi altüst olmuş; hastane koridorlarında uyurgezer gibi dolanan ve geceleri avaz avaz bağırıp çığlıklar atan bir yeniyetmeyle başedemeyen hemşireler, onu yerinde tutabilmek için sonunda kollarını iplerle yatağa bağlamak zorunda kalmıştı. Yatağına yapışmış haldeki Ella, sıklıkla fetüs pozisyonu alarak büzülüyor, bu arada kasları eriyip nörolojik sorunları da şiddetleniyordu. Yaşı henüz 12 olduğu halde, ağrısı için verilen morfine bağımlı hale gelmişti. (Anlattığına göre tümüyle irade gücü sayesinde, "yoksunluk belirtilerine katlanarak" kendisini bağımlılıktan kurtarmıştı.) Bir sonraki morfin dozunu bekleyerek geçirdiği o korkunç aylar içinde alt dudağını sürekli ısırması sonucu oluşan yaranın izi hâlâ durmaktaydı.

Tüm bunlara rağmen asıl anımsadığı şeyin, kurtulmuş olmanın getirdiği inanılmaz duygu olması, şaşılası bir sonuçtur. "Kılıpayı kurtulduğumu hissedebiliyordum" demişti, bir yandan da kâğıtları zarflarına geri koyarken. Hayali bir sineği yakalamaya çalışıyor gibi yapıp başını yana çevirdiğinde gözlerinin yaşlarla dolu olduğunu fark etmiştim. Hastanede tanıdığı lösemili birkaç hastadan hiçbiri kurtulamamıştı. "Bu hastalığı hak edecek ne

yaptığımı bilmiyorum; ama kurtulmayı hak edecek ne yaptığımı da bilmiyorum bir taraftan. Lösemi böyle bir şey işte. İnsanı allak bullak ediyor. Yaşamınızı da, yaşama bakışınızı da tümüyle değiştiriyor.” Aklım bir anda Kiribaya mumyasına, Atossa’ya, Halsted’in mastektomi olmayı bekleyen genç hastasına gidivermişti.

Sidney Farber Ella’yla hiç tanışmasa da, VAMP tedavisinden sonra uzun dönem sağkalmayı başaran onun gibi çok sayıda hastayla karşılaşmıştı. Ella’nın kemoterapiye başladığı 1964 yılında Kongre’ye, sunumunun bir parçası olarak Washington’a beraberinde getirdiği böyle birkaç hastanın fotoğrafını gösterdi. Bu fotoğraflar, kanserin kemoterapiyle tedavi edilebileceğinin “canlı” kanıtlarıydı. İzleyeceği yol, Farber için giderek daha açık hale geliyordu. Kanser araştırmaları fazladan itkiye gereksinim duymaktaydı: daha fazla para, daha çok araştırma, daha çok tanıtım ve tam iyileşmeye götürecek keskin rotalı bir yol haritası. Kongre huzurunda verdiği söylev de buna paralel olarak tam bir adanmışlıkla, peygamberlere özgü bir tutku ve duyguyla yoğrulmuştu. Bu konuşmanın ve fotoğrafların ardından gelecek herhangi bir başka kanıt, bir gözlemcinin söylediği gibi “tümüyle fazla ve gereksiz olacaktı.” Farber artık lösemi dünyasından çıkıp çok daha sık görülen “gerçek” kanserlerin dünyasına adım atmaya hazırdı. “Meme, yumurtalık, rahim, akciğer, böbrek ve bağırsakta ortaya çıkan ve başka bir tedavi şansı olmayan tümörler, yanı sıra yüksek derecede malinlik (kötü huyluluk) özelliği gösteren deri tümörleri üzerinde etkili olabilecek kimyasallar geliştirmek niyetindeyiz” diye yazıyordu. Farber biliyordu ki, yetişkinlerde “katı” tümörlü tek bir kanser türünün tümüyle iyileştirilmesi bile, onkolojide benzersiz bir devrim yaratırdı. Böyle bir sonuç, savaşın da kazanılabilir olduğunun en somut kanıtıydı.

Bir Anatomistin Tümörü

1960'lerde kemoterapist olmak, bir kere bildiğimiz anlamıyla cesaret gerektiriyordu ve elbette, kanserin eninde sonunda ilaçlarla yenilebileceğine duyulan derin inancın getirdiği bir başka türden cesareti de.

–Vincent DeVita, Ulusal Kanser Enstitüsü
araştırmacısı (sonradan direktörü)

2004'te soğuk bir Şubat sabahı, 24 yaşındaki sporcu Ben Orman, boynunda bir yumrunun varlığını fark etti. Evinde oturmuş, gazetesini okurken elini öylesine yüzünde gezdirdiği bir anda, parmakları küçük bir şişliğe dokunmuştu. Şişlik, küçük bir kuru üzüm büyüklüğündeydi; derin bir nefes, onu göğüs boşluğuna atmaya yeterdi. Pek umursamadı Ben. Evet, bir yumruydum bu, ama sporcular yumrulara alıştı; nasırlar, şişmiş dizler, çıbanlar, şişlikler, bereler, nasıl oluştukları bile hatırlanmaksızın sporcularda bir görünüş bir kaybolan olağan sorunlardı. Ben gazetesine döndüğünde, zihninde endişeden eser yoktu. Boynundaki yumru her neyse, o da sonunda nasılsa kaybolup gidecekti.

Ama öyle olmadı; tam tersine, büyüdü yumru. Önceleri fark edilmeyecek, ama sonradan kendini belli eder biçimde. Büyüklüğü bir ay içinde üzümlüğün boyutlarını aşarak bir erikinkine ulaşmıştı ve köprücük kemiğinin hemen üzerindeki çukurluk bölgesinde hissedilebiliyordu. Artık endişelenmeye başlayan Orman, hastane acil servisini ziyaret ettiğinde, şikâyetleri için neredeyse bir özür dilemediği kalmıştı. Kaydını alan hemşire, “boyunda kitle” ifadesini kullanmıştı notları arasında – cümle sonuna bir soru işareti eklemeyi de ihmal etmeyerek.

İşte bu cümleyle, Orman da yabancı olduğu onkoloji dünyasına adımını atmış, tıpkı boynundaki kitle gibi o da kanserin tuhaf evreninin boşluklarına sürüklenmişti. Hastane kapıları, arkasından bir açılıyor bir kapanıyordu. Mavi ameliyat kıyafeti içindeki bir doktor, elini Orman'ın boynunda aşağı yukarı gezdirdi, hemen ardından kan testleri ve röntgen filmleri, sonra

da tomografiler ve ek muayeneler geldi. Tomografi görüntüleri boyundaki yumrunun, çok daha derin bir yumrular buzdağının görünen ucu olduğunu ortaya koymuştu. Asıl kitlenin altında, boyundan göğüse doğru kıvrılan bir kitleler zinciri de göğüs kemiğinin (sternumun) hemen arkasındaki yumruk büyüklüğünde bir tümörle son buluyordu. Göğüs boşluğunun ön kısmında yer alan büyük kitleler, tıp öğrencilerinin öğrendiği biçimiyle “4 T”ler olarak bilinir ve ölümcül bir tekerlemenin parçaları gibi arka arkaya sıralanırlar: tiroid kanseri, timomlar, teratomlar ve “terrible” (“korkunç”) lenfomlar. Yaşına ve kitlelerin mat, yoğun görünümüne bakılırsa, Orman’ın hastalığının bunlardan sonuncusu olan lenfom, yani lenf bezi kanseri olduğu kesin gibiydi.



Ben Orman’ı, hastaneye yaptığı o ziyaretten yaklaşık iki ay sonra gördüm. Bekleme odasında oturmuş, kitap okuyordu (tutkulu bir okuyucuydu; tam da bir sporcuya uygun biçimde, neredeyse yarışircasına okuyor, genelde haftada bir roman bitiriyordu). Acil servise gelişini izleyen sekiz hafta içinde PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) taramasına girmiş, bir cerraha görünmüş ve yumrudan da bir biyopsi örneği alınmıştı. Kitlenin, beklendiği gibi bir lenfom olduğu ortaya çıktı. Tanı, lenfomun ender görülen bir türü olan “Hodgkin” hastalığıydı.

Sonra geri si de geldi: Tarama görüntüleri Orman’ın kanserinin, üst gövdenin yalnızca bir tarafıyla sınırlı olduğunu ortaya çıkarmıştı. Hodgkin hastalığına eşlik edebilen o bunaltıcı “B belirtileri”nden (kilo kaybı, ateş, ürpermeler, gece terlemesi) de eser yoktu. Hastalık evrelerinin I’den IV’e kadar olan sayılarla belirtildiği sınıflandırma sisteminde (bu sistemde “A” ve “B” harfleri de, sözü edilen belirtilerin sırasıyla yokluğunu ya da varlığını göstermek için kullanılır) Orman “IIA”, yani hastalığın görece erken sayılabilecek bir evresine giriyordu. Haber pek parlak sayılmasa da, o sabah bekleme odasına girip çıkan onca hasta arasında Orman’ın ki, belki de en umut vaat eden tanıydı. Yoğun bir kemoterapi programıyla iyileşme şansı yüzde 85 gibi iyimser bir rakamdı.

“Yoğun derken kastettiğim”, diye başlamıştım anlatmaya, “birkaç ay, belki de yarım yıla kadar uzayabilecek bir tedavi. İlaçlar döngüler kapsamında verilecek, arada da kan sayımları için gelmeniz gerekecek.” Her üç haftada bir, yani sayımlar tam normal değerlere yaklaşmışken, döngü yeniden başlatılacak, Sisypheos’un sırtlandığı şey bir kaya parçası değil, bu kez kemoterapi olacaktı.

Birinci döngüde saçlarını kaybedecekti Orman; üstelik, neredeyse tam kesinlikle kalıcı bir kısırlık da söz konusuydu. Akyuvar sayımlarının sifıra yaklaştığı dönemlerde, yaşamını tehdit edecek ciddi enfeksiyonlara yakalanabilir,; yetmiyormuş gibi, kemoterapi gelecekte ikinci bir kansere de yol

açabilirdi. Orman başını salladı. Söylediklerimin beyinde hızlanıp sonunda ona tüm hızıyla çarptığını gözleyebiliyordum.

Bir benzetme yapabilmek için çırpınırken, özür dilercesine “önünüzde zorlu bir yolculuk var; bir maraton” diyebildim ancak kekeleyerek. “Ama sonunu getireceğiz.”

Yine başını salladı sessizce, sanki önceden biliyormuş gibi.



Orman’la konuşmamdan kısa süre sonra bir Çarşamba sabahı, Dana-Farber Kanseri Enstitüsü’ndeki hastalarımı görmek üzere, beni Boston’un bir ucundan diğerine götürecek bir otobüse bindim. Çoğumuz enstitüyü basitçe “Farber” olarak anıyorduk. Yaşamı boyunca “büyük” bir kişilik olan Sidney Farber, ölümünden sonra daha da büyümüş, bilimsani ve doktorlarla kaynayan on altı katlık bir laboratuvar-klinik-eczane-kemoterapi-birimler labirentinin simgesi haline gelmişti. 2.934 çalışan, düzinelerce konferans salonu, sayısız laboratuvar, çamaşırhane, dört asansör alanı ve epeyce de kütüphaneye sahipti. Bodrum katındaki o ilk laboratuvar, çevreleyen devasa binalar kompleksi arasında çoktan gölgede kalmış durumdaydı. Tıpkı aşırı görkemli ve gereğinden büyük inşa edilmiş bir ortaçağ tapınağı gibi, enstitü de içindeki türbeyi çoktan yutuvermişti.

Yeni binadan ana salona girdiğinizde Farber’in kendisinin yağlıboya tablosuyla karşılaşırdınız; Farber, yarı ciddi yarı gülümser yüzüyle buradan gözünü dikmiş, size bakıyor olurdu. Enstitünün her köşesi, ondan parçalar taşıyor gibiydi. Akademisyenlerin odalarına giden koridorda, bir zamanlar Jimmy Fonu için yaptırdığı çizgi kahramanlarının “portreleri” asılıydı: Pamuk Prenses, Pinokyo, Çekirge Jiminy, Dumbo. Biyopsi almada kullandığımız kemik iliği iğneleri, görünüş ve verdiği his bakımından, sanki başka bir çağdan gelmiş gibiydi; belki de Farber’in kendisi ya da asistanları tarafından 50 yıl önce sivriltilmiş iğnelerdi bunlar. Bu laboratuvarlar ve kliniklerin arasında dolaşırken, her an bir şekilde kanserin tarihiyle karşı karşıya gelecekmiş hissine kapılırdınız. Ve bir sabah, gerçekten de geldim ben: Asansörü yakalamak için ileriye doğru fırladığım bir anda, tekerlekli sandalyesiyle ilerlemekte olan, başta hastalardan biri sandığım yaşlı bir adamla çarpışmıştım. Bu adam, 16. kattaki odasına doğru ilerlemekte olan onursal profesör Tom Frei idi.



O sabahki hastam, Beatrice Sorenson adında 76 yaşındaki bir kadındı. “Bea” olarak hitap edilmekten hoşlanan bu kadın, bana doğa tarihi kitap-

larında rastladığınız, ağırlıklarının on katını kaldırabilen ya da boyunun beş katı yüksekliğe zıplayabilen o küçücük böcekleri hatırlatıyordu. San-ki yapay yollarla küçültülmüş gibiydi: 35-40 kilo ağırlığında, en fazla 1.40 boyundaydı, yüz hatları bir kuşunkini andırıyordu; narin kemikleri ise kışın yan yana sarkan dallara benziyordu. Ancak, bu ufacık gövdenin içinde güçlü bir kişilik barınmakta, vücudunun hafifliği bu kişiliğin ağırlıyla dengelenmekteydi. Deniz Kuvvetleri'nde görev yapmış, iki savaşa katılmış-tı. Muayene masasına uzandığında, yanbaşı dikilivermiş bir kuleden farksız kalsam da, yanında kendimi bir şekilde hep mahcup hissediyor, bir tür aşağılık duygusuna kapılıyordum.

Sorenson'da pankreas kanseri vardı. Tümörü 2003 yazında, rastlantı so-nucu keşfedilmişti. Karın ağrıları ve ishal şikâyetiyle hastaneye geldikten sonra çekilen tomografi, pankreasının ucundan sarkan 4 santimetrelilik bir katı nodül yakalamıştı (ishalinin bu durumla bir ilgisi olmayabilirdi). Cesur bir cerrah nodülü alma girişiminde bulunmuşsa da, kesi bölgesinin sınırları hâlâ bir miktar tümör hücresi içermekteydi. Zaten kasvet dolu, iç karartıcı bir disiplin olan onkolojide, bu durum (tümüyle alınmamış kanserli kitle) kasvetin en somut örneğiydi.

Sorenson'un yaşamı altüst olmuştu. "Sonuna kadar savaşmak istiyorum" demişti bana başlangıçta. Biz de buna çalıştık. Sonbaharın başlarında tü-mör hücrelerini öldürmek amacıyla pankreasını ışınım bombardımanına tuttuk, ardından 5-florourasil ilacıyla kemoterapi uygulamasına geçtik. Tü-mör bana mısın dememişti. Kışın yeni bir ilaca geçtik: Gemzar adıyla bili-nen gemsitabin. Tümör yeni ilacı da elinin tersiyle itmekle kalmayıp, alay eder gibi de karaciğerde yığına ağırlı metastaza yol açmıştı. İşler öyle bir noktaya gelmişti ki, hiç ilaç vermemekle daha büyük iyilik etmiş olabilece-ğimizi düşündüğümüz zamanlar oluyordu.

Sorenson'un o sabah kliniğe gelmesinin nedeni, ona sunabileceğimiz baş-ka bir yöntem olup olmadığını anlamaktı. Üzerinde beyaz bir pantolonla beyaz bir gömlek vardı. Kâğıt inceliğindeki derisi kurumuş çizgilerle dol-muştu. Belki de ağlamıştı ama yüzünde yazılı olan şifreyi çözemiyordum.

"Her şeyi, her şeyi denemeye hazır" diye konuşmuştu kocası; "göründü-günden çok daha güçlüdür o."

Ama, güçlü olsun olmasın, deneyecek bir şey kalmamıştı artık. Bana yöneltilen sorularla yüzleşecek gücü kendimde bulamayarak, bakışlarımı kendi ayaklarıma çevirdim. Sorumlu doktor ise sandalyesinde huzursuzca kıpırdanmakla yetindi.

Bu tuhaf sessizliği bozan, Beatrice oldu: "Üzgünüm" diyerek omuzlarını silkti; bakışları bizden uzağa çevrilmişti. "Sona vardığımızı biliyorum."

Başlarımız önümüze eğilmişti, kendimizi mahcup hissediyorduk. Bir

hastanın, içinde yer aldığı disiplinin yetersizliği konusunda doktorunu ilk avutması değildi herhalde bu.



İki farklı sabahta keşfedilen iki farklı kitle. Kanserin bambaşka iki tipi: biri neredeyse kesin olarak tedavi edilebilir, diğeri de kaçınılmaz olarak öldürücü. Hipokrat'ın, bulguları safça denebilecek bir genellemeyle *karkinos* olarak adlandırmasının ardından geçen yaklaşık 2500 yılın sonunda, modern onkolojinin kanser sınıflandırması bakımından çok daha gelişkin hale geldiğini söylemek zordu. Orman'ın lenfomu da Sorenson'un pankreas kanseri de, elbette "kanser"di; ikisi de hücrelerin kötücül büyümesinin birer sonucuydu. Ama bu iki hastalık, izledikleri yol ve kişilikleri bakımından daha farklı olamazdı aynı zamanda. İkisi için de aynı adı, "kanser" sözcüğünü kullanmak, tıpkı beyindeki damar hasarlarının, kanamaların ve nöbetlerin "apopleksi" terimi altında genellendiği ortaçağ geleneğini sürdürmekmiş gibi geliyordu bana. Sanki Hipokrat gibi biz de saflıkla yumruları birbirine kaynaştırmıştık.

Ama safça veya değil, Lasker Gönüllüleri'ni 1960'larda harekete geçiren de bu kaynaştırma (kanserin içerdiği çokluklardan ziyade, altında yatan *tekilliğe* duyulan etkili ve sarsılmaz inanç) olmuştu. Onkoloji, bütünleştirici gerçeklerin; 1962'de Farber'ın öne sürdüğü biçimiyle "evrensel tedavi"nin peşindeydi. Nitekim, 1960'ların onkologları, bütün kanser türleri için ortak bir çözüm düşleyebilmişlerse, bunun en önemli nedeni, kanser adı verilen ortak bir hastalığı da düşlemiş olmalarıydı. Kanser türlerinden biri için bulunacak nihai bir tedavi yöntemi ister istemez bir diğer tür için de geçerli olacak, zincirleme tepkime gibi ilerleyen bu süreç, kötücül yapı yerle bir olana, domino taşları tümüyle yere saçılana kadar devam edecekti.

Bu varsayım (yekpare bir çekicin yekpare bir hastalığın hakkından eninde sonunda geleceği inancı) doktorlar, biliminsanları ve kanser lobicilerine yeni bir canlılık ve enerji kazandırmıştı. Lasker Gönüllüleri için bu bir örgütlenme ve inanç meselesiydi; yönelebilecekleri tek güvenilir ışık buradaydı. Sonuçta, Gönüllüler'in Washington'dan beklentileri, kanser çabasının *siyasi* bakımdan güçlendirilmesiydi (tek bir doktor ya biliminsanı tarafından yönlendirilen tek bir kuruluş ve tek bir fon kaynağı); ki bu da kanserin *tıbbi* bakımdan tek ve bütünsel bir hastalık, merkezi bir tema olarak ele alındığı, daha derin bir anlayışın varlığına bağlıydı. Böylesine büyük ve kapsamlı bir tema olmaksızın, sistematik ve hedefe odaklı bir savaşı ne Mary Lasker ne de Sidney Farber düşleyebilirdi.



Ben Orman'ı akşamın o saatinde kliniğe getiren Hodgkin lenfomunun kendisi de kanser dünyasına geç tanıtılmıştı. Hastalığı keşfeden Thomas Hodgkin, ince, zayıf yapısı, bahçe küreğini andırır sakalı ve kemerli burnuyla Edward Lear'ın bir şiirinden fırlamış gibi duran bir 19. yüzyıl İngiliz anatomistiydi. 1798'de Londra'nın dışında küçük bir yerleşim olan Pentonville'de, "Quaker" mezhebinden bir aileye doğan Hodgkin, yaşına göre olgun bir çocuktuktu. Bu özelliğini gençliğinde de sürdürmüş, jeolojiden matematiğe, matematikten kimyaya değişen ilgi alanları arasında özgürce koşmuştu. Önce jeolojide, ardından eczacılıkta stajyerlik yaptıktan sonra, nihayet Edinburgh Üniversitesi'nden tıp derecesiyle mezun olmuştu.

Hodgkin'i patolojik anatomi dünyasına atıp, sonunda adını taşıyacak hastalığa yönlendiren şey, rastlantısal bir olaydı. 1825'te, Londra'daki St. Thomas' ve Guy's Hastanesi bünyesinde yaşanan çekişmeler, saygın kurumu birbiriyle zıtlaşan iki yarıma bölmüştü: Guy's Hastanesi ve yeni rakibi St. Thomas. Diğerlerinden farksız olarak bu boşanmanın da hemen ardından, mal paylaşımıyla ilgili şiddetli tartışmaların yaşandığı bir dönem gelmişti. Ne var ki, buradaki "mal" sözcüğünün kapsamına giren maddeler, ölümcül bir koleksiyonu; hastanenin paha biçilmez anatomi örneklerini temsil etmekteydi: formaldehit kavanozlarının içinde saklanan beyinler, kalpler, mideler, iskelet parçaları... Bunlar, hastanedeki tıp öğrencilerinin eğitiminde kullanılmak üzere depolanmıştı. St Thomas Hastanesi'nin, bu değerli hazineden vazgeçmeyi reddetmesi üzerine Guy's da kendi anatomik müzesini bir araya getirmek zorunda kaldı. O sıralarda Paris'e yaptığı ikinci ziyaretten dönen Hodgkin, burada öğrendiği teknikleri (kadavra örneklerinin çıkarılma ve korunma işlemleri) uygulamaya koymak ve yeni kurulacak müzeye örnek hazırlamak üzere apar topar Guy's'a alındı. Bu işin belki de en yaratıcı avantajlarından biri, alacak olduğu ünvandı: Müze Yöneticisi ve Kadavra Sorumlusu.

Hodgkin kısa sürede olağanüstü bir Kadavra Sorumlusu olduğunu kanıtlamış, bütün koşulları zorlayarak birkaç yıl içinde de yüzlerce örnek toplamayı başarmıştı. Ancak, örnek toplamak sıradan bir iş sayılırdı; Hodgkin'in dehası ise onların düzenlenmesinde göstermişti kendini. Patologluğa bir de kütüphanecilik becerilerini ekleyerek, patoloji için kendi sistematikliğini geliştirdi. Koleksiyonunu sakladığı ilk bina yıkılmıştı, ama ilk örneklerinin günümüzde de sergilenmekte olduğu yeni müze tuhaf ve olağanüstü özelliklere sahipti. Burası, daha büyük bir binanın derinlerine yuvalanmış dört bölmeli bir salon, işlenmiş demir ve camdan yapılmış bir "harikalar

* On yedinci yüzyılda ortaya çıkan ve mevcut Hristiyan mezheplere karşı sergilediği eleştirel duruşla tanınan "Dostların Dini Derneği" ("Religious Society of Friends") adlı Hristiyan mezhebinin üyelerine verilen ad, Ç.N.

tabutu”dur. Bir kapıdan girip merdivenden çıktığınızda, kendinizi aşağı doğru kademeli olarak inen bir dizi galerinin üst katında bulursunuz. Bütün duvarlar boyunca, içinde formol çözeltileri bulunan kavanozlar sıralanmıştır: bir galeride akciğerler, bir diğerinde kalpler, derken beyinler, böbrekler, kemikler, vs. Patolojik anatomi örneklerinin bu şekilde, yani tarih ya da hastalığa değil, organ sistemine göre düzenlenmesi, büyük bir yenilikti. Vücut içini kavramsal düzeyde de olsa “ele geçirmek”, istediği gibi içeri girip çıkmak, organlar ve sistemler arasındaki ilişkileri gözlemek, Hodgkin’e yeni olanaklar tanıdı. Artık düzen içindeki düzeni sezgisel olarak tanıyabiliyordu; hatta bazen bilincinde bile olmadan.

Hodgkin 1832 kışının ilk günlerinde, yaşamları sırasında tuhaf bir sistemik hastalık geçirmiş, çoğu da genç yaştaki erkeklerle ait bir dizi kadavra toplamış olduğunu duyurdu. Hastalığın özelliği, kendi deyimiyle “lenf bezlerindeki ilginç bir büyüme”ydi. Dikkatsiz bir gözlemci bu büyümenin tüberküloz ya da frengiden kaynaklandığını rahatlıkla söyleyebilse de (bez büyümeleri, o dönemlerde daha sıklıkla bu hastalıklardan kaynaklanmaktaydı), Hodgkin, tümüyle yeni bir hastalık, bu genç adamlara özgü bilinmez bir patolojiyle karşılaştığından emindi. Kadavralardan yedisyle ilgili bulgularını kâğıda dökerek “Soğurucu Bezler ve Dalağın Hastalık Durumundaki Görüntüsü” başlığı altında Tıp ve Cerrahi Derneği’ne sundu.

Hırslı genç bir doktorun, tanıdık şişkinlikleri yeni patolojik şişelere doldurduğu öyküsü pek de ilgi görmemişti. Kayıtlara göre yalnızca sekiz üye sunuma katılmıştı. Sunum bittiğindeyse, tozlu katılım listesine adlarını yazma zahmetine bile girmeksizin, tek kelime etmeden odadan çıktılar.

Görünüşe göre Hodgkin de sonuçtan biraz utanmış gibiydi. “İster doğrudan ister destek kapsamında olsun, tedaviye yardımcı olacak önerilerin yokluğunda, patoloji konusundaki bir makalenin fazla itibar görmemesi mümkündür” diye yazıyordu. Bir hastalığı, tedaviye yönelik herhangi bir öneride bulunmaksızın yalnızca tanımlamak, ona göre de içi boş bir akademik alıştırma, entelektüel bir oyalanma biçimiydi. Makalesini yayımladıktan sonra, tıptan yavaş yavaş uzaklaşmaya başladı. Üstleriyle giriştiği ağır denebilecek bir tartışmanın ardından, 1837’de Guy’sdaki kadrosundan istifa etti. St.Thomas Hastanesi’ne müze yöneticisi olarak yeniden dönüşü ise, kısa süreli olmaya mahkûm bir girişimdi. 1844’te akademik yaşamı tümüyle bıraktı, anatomik çalışmaları da yavaşlayarak durma noktasına geldi.

Hodgkin’in ölümünden yaklaşık 30 yıl sonra, 1898’de, Avusturyalı patolog Carl Sternberg bir hastanın bezlerine mikroskop altında bakarken, tuhaf bir hücre dizisiyle karşı karşıya buldu kendisini. Dev boyutlarda, düzensiz konumlanmış ve birbirinden ayrılmaya başlamış çift parçalı çekirdeklerle sahip bu hücreleri “baykuş gözleri” olarak tanımladı. Bu görüntüyle

birlikte, Hodgkin'in anatomik çalışmaları da nihai bir hücrenel çözünürlüğe kavuşmuştu. Koca bir lenf ormanından kendisine somurarak bakan bu gözler *kötü huylu* ("malin"), bir başka deyişle kanserleşmiş lenf hücreleriydi. Hodgkin'in bulduğu hastalık, sonuçta lenf bezi kanseri, yani lenfomdu.



Hodgkin, hastalıkla ilgili bir betimlemeden ibaret gördüğü çalışması konusunda düşünceliği yaşamış olabilir; ancak, bu düşünce biçimiyle dikkatli gözlemciliğin değerini de küçümsemiş oluyordu. Çünkü dur durak bilmeden yalnızca anatomi üzerinde çalışarak, bu lenfom türüyle ilgili en önemli bulgulardan birini de gözler önüne sermişti: "Hodgkin hastalığı"nın özelliği, *bölgesel* lenf düğümlerinin teker teker ele geçirilmesi idi. Başka kanser türleri daha öngörülemez, bir onkoloğun ifadesiyle de daha "kaprisli" olabiliyordu. Sözgelimi akciğer kanseri, akciğerde dikensi bir çıkıntı ("nodül") ile işe başladıktan sonra dizginlerinden kurtularak beklenmedik bir anda beyne sıçrayabilir. Pankreas kanseri ise kötü ününü, kemik ve karaciğer gibi uzak bölgelere yaptığı kötü huylu hücre bombardımanı sayesinde kazanmıştır. Ama, özünde anatomik bir keşif olan Hodgkin hastalığı, yine anatomik bakımdan saygıda kusur etmiyordu: Sanki talimat üzerine ölçülü ve belli bir hızla ilerliyor, bir lenf düğümünden diğerine, sonra da bir bezden diğerine, derken bir bölgeden diğerine düzenli bir geçiş yapıyordu.

Hodgkin hastalığını kanser tarihindeki sarsılmaz konumuna oturtan da, hastalığın *bölgesel olarak* lenf düğümleri arasında sıralı geçiş yapma eğilimiydi. Kötü huylu hastalıklar arasında bir melez daha ortaya çıkmış oluyordu böylece. Farber'in lösemisi sıvı ve katı tümörler arasındaki bulanık sınıra oturmuş idiyse, Hodgkin hastalığı da bir başka tuhaf sınıra oturmuştu: sistemik bir hastalığa dönüşme sınırındaki bölgesel bir hastalık. "Halsted'in kanseri", "Galen'in kanseri" olma yolunda ilerliyor gibiydi.



1950'lerin başlarında California'da düzenlenen bir kokteylde, Stanford'da bir radyoloji profesörü olan Henry Kaplan, yine Stanford'daki fizikçiler tarafından kullanılmak üzere inşası planlanan doğrusal hızlandırıcıyla ilgili bir konuşmaya kulak misafiri oldu. Doğrusal hızlandırıcı, uç noktadaki bir X-ışını tüpü olarak düşünülebilir. Geleneksel X-ışını tüpü gibi doğrusal hızlandırıcı da belirli bir hedefi elektron bombardımanına tutarak yüksek yoğunluklu X-ışınları üretir. Ancak geleneksel tüpten farklı olarak, doğrusal hızlandırıcının elektronlara aşıladığı enerji muazzam boyutta olduğun-

dan, elektronlar metal yüzeye çarpmadan önce çok büyük hızlara ulaşırlar. Sonuçta ortaya çıkan X-ışınlarının nüfuz etme gücü de öylesine yüksektir ki, dokunun içinden geçmekle kalmaz, geçerken hücreleri de ölümüne yakıp kurutabilirler.

Kaplan NCI'da eğitim alarak, hayvanlarda lösemi tedavisi için X-ışınlarından yararlanma yöntemlerini öğrenmiş, ancak ilgisi insanlardaki katı tümörlere (akciğer kanseri, meme kanseri, lenfomlar) doğru kaymıştı. Katı tümörlere ışınım uygulanabileceğini biliyordu; ama, kanser hücrelerinin öldürülebilmesi için kanserin dış kabuğunun (hastalığa adını veren yengeç kabuğu misali) derinlerine ulaşmak gerekiyordu. Keskin, yoğun, bıçak benzeri ışın demetine sahip bir doğrusal hızlandırıcı, dokuların derinlerine gömülü tümör hücrelerine ulaşmasına izin verebilirdi belki. Kaplan 1953'te, fizikçiler ve mühendislerden oluşan bir Stanford ekibini, yalnızca hastanede kullanılacak özel bir hızlandırıcı yapmaya ikna etti. Hızlandırıcı 1956'da San Francisco'da büyük bir depoyu andıran bir mekânda kuruldu. Kaplan, dev boyutlardaki kurşun koruma blokunu ise, yakınlardaki bir garaj sahibinden ödünç aldığı tekerlekli kriko üzerine yerleştirip, Fillmore Sokağı ile Mission Hill arasındaki trafikte zikzaklar çizerek bizzat getirdi.

Kurşun blokta küçücük bir iğne deliği açarak, inanılmaz güçteki X-ışınlarını (yoğunlaşmış patlamalar halinde sıkıştırılmış milyonlarca elektronvoltluk enerjiyi) artık çok küçük, kontrollü dozlar halinde yönlendirebilecek, istediği kanser hücrelerini paramparça edebilecekti. Ama hangi tip kansere ait olacaktı bu hücre? Kaplan'ın NCI'da öğrendiği bir ders varsa, o da tek bir hastalığa mikroskopik boyutta odaklanıldığında, bütün hastalıklar evreniyle ilgili çıkarımlarda bulunulabileceği idi. Kaplan'ın hedefinde aradığı özellikler ise iyi tanımlanmış sayılırdı. Hızlandırıcı öldürücü demetini yalnızca bölgesel olarak odaklayabildiğinden, seçeceği kanser türü bir kere sistemik değil, bölgesel olmalıydı. Lösemi en başta dışlanıyordu bu durumda. Meme ve akciğer kanserleri önemli hedeflerdi, ancak ikisi de öngörülemez ve değişken seyir izleyebiliyor, dahası vücuda yayılma eğilimi gösteriyordu. Kaplan'ın kötücül dünya üzerinde dolanıp duran keskin zihni, sonunda araştırması için en uygun ve doğal hedefe ulaştırdı onu: Hodgkin hastalığı.



“Henry Kaplan, Hodgkin hastalığının ta kendisiydi” diyordu bana George Canellos arkasına yaslanarak. Kendisi bir zamanlar NCI'da kıdemli bir klinisyen olarak görev yapmıştı. Ben odasında otururken o da müsveddeler, yazılar, makaleler, kitaplar, kataloglar ve çeşitli kâğıt parçalarından oluşan

bir yığını karıştırıyor, arada da dosyalardan Kaplan'a ait fotoğraflar çekip çıkarıyordu. Kaplan bir anda karşında, üstünde kravatı, NCI'da bir kâğıt yığınının önünde otururken beliriyor, bir başka anda Stanford'daki hızlandırıcının önünde, burnunun ucu 5 milyon voltluk sondadan yalnızca birkaç santimetre uzakta duruyordu.

Kaplan, Hodgkin hastalığını X-ışınlarıyla tedaviye kalkışan ilk doktor değildi belki, ama en azimli, en sistemli ve en kararlısı kesinlikle oydu. 1930'lu yılların ortalarında, İsviçreli radyolog Rene Gilbert, Hodgkin hastalığında ki şişmiş lenf düğümlerinin ışınlama ile etkili ve kayda değer biçimde azaltılabileceğini göstermişti. Ancak, tedaviden sonra hastalık nüksetmiş, genellikle de ışınlama alan ilk bölgeye doğrudan komşu olan düğümlerde ortaya çıkmıştı. Toronto Genel Hastanesi'nde cerrah olan Kanadalı Vera Peters, ışınlama alanını daha da büyütürken (ışınlama şişmiş olan tek bir düğüme değil, düğümleri içeren alanın tümüne yönlendirmek yoluyla) Gilbert'in çalışmalarını genişletmişti. Peters bu stratejiye "genişletilmiş alan ışınlama" ("extended field radiation") adını vermişti. 1958'de tedavi etmiş olduğu hastalar üzerinde inceleme yapan araştırmacı, erken dönem Hodgkin hastalarında genişletilmiş alan ışınlamalarının uzun süreli iyileştirici etkisi olduğunu gördü. Ancak Peters, daha önce tedavi görmüş hastaların geçmişlerine dayanan geriye dönük verilerden yararlanmıştı. Gereksinim duyduğu şey ise daha güçlü bir tıbbi uygulama, bir başka deyişle rastgele yöntemli bir klinik deneydi. (Geçmiş hasta öykülerinin ele alındığı incelemeler, doktorların tedaviye alınacak hastalar konusundaki seçicilikleri ya da yalnızca en iyi sonuçları alanları değerlendirebilmeleri nedeniyle, ister istemez yanıltıcı olabilir.)

Peters'dan bağımsız olarak Kaplan da, genişletilmiş alan ışınlama ile hastalıkta geriye dönüş yaşanmadan hayatta kalma olasılığının artırılabilceğini, hatta erken evredeki hastalığın tümüyle iyileştirilebileceğini düşünüyordu; ancak, resmi kanıttan yoksundu. 1962'de, öğrencilerinden birinin zorlamasıyla, bu kanıtı da bulup çıkarmaya karar verdi.

Kaplan'ın tasarladığı deneyler, çalışma tasarımları konusundaki klasikler arasında yer alır. Araştırmacı, L1 deneyleri adı verilen ilk dizide, her biri aynı sayıda olan iki grup hastadan birine genişletilmiş alan ışınlama, diğerine de daha sınırlı bir bölgede etkin olan "tutulmuş alan ışınlama" ("involved field radiation") uygulayarak, sağkalım ve hastalık tekrarıyla ilgili verileri eğriler halinde ortaya çıkardı. Yanıt, kuşkuyla yer bırakmıyordu. Genişletilmiş alan ışınlama (bir doktorun ifadesiyle "titiz radyoterapi") Hodgkin hastalığında nüks oranını ciddi biçimde düşürmekteydi.

Ancak, bu düşük oranın "iyileşme" anlamına gelmediğinin farkında olan Kaplan, daha da derine indi. İki yıl sonra Stanford ekibi daha büyük bir ışınlama alanı tanımlayarak, aort (kalpten çıkan büyük, kavisli damar) çev-

resindeki lenf düğümlerini de ışınlamaya dahil etti. Bu noktada, başarıları için temel önem taşıyan bir yenilik de soktular devreye. Kaplan, Hodgkins hastalığı yalnızca bölgesel olanların ışınlamaya dahil edilmesinden yararlanabileceğini biliyordu. Buna bağlı olarak tedavinin verimliliğini sınamak için, uygulamayı, hastalığı birbirine bitişik birkaç lenf düğümüyle sınırlı olan hastalar üzerinde yapması gerekiyordu. Lenfomu daha yaygın olan hastaları bulundukları evrelere göre ayırabilmek için, güçlü bir test dizisi daha uyguladı. Bunların içinde kan testleri, ayrıntılı klinik muayene, lenfanjiyografi adı verilen bir işlem (bilgisayarlı tomografinin lenf düğümlerine uygulanan ilkel bir atası) ve kemik iliği biyopsisi vardı. Yine de tatmin olmuş sayılmazdı Kaplan. Deneylerine alacağı kişilerde hastalığın belirli bir bölgeyle sınırlı olduğu konusunda en ufak bir kuşku bırakmamak için, keşif amaçlı karın ameliyatları yapıp karın içindeki lenf düğümlerini biyopsi işleminden geçirdi.

Uyguladığı ışınlamaya dozlari şimdi ürkütücü bir düzeye ulaşmış olsa da, neyse ki tepkiler de son derece olumluydu. Hastalık tekrarları arasındaki süre daha da artmış, önce bir-iki yıla, derken çok daha fazlasına kadar uzamıştı. İlk hasta grubu, hastalık nüksetmeksizin beş yıl geçirdikten sonra, Kaplan bunlardan bir kısmının genişletilmiş alan ışınlamaya sayesinde tümüyle iyileşmiş olabileceğini düşünmeye başlamıştı. Kaplan'ın deneysel düşüncesi, San Francisco'daki depodan çıkıp nihayet kliniklerin dünyasına ulaşmıştı.

Peki ama, Halsted de aynı ata oynayıp kaybetmemiş miydi? Radikal cerrahi de aynı mantığın (giderek daha büyük bir alanın kesilip çıkarılması) içinde takılıp kalmış, sonra da tepetaklak olmamış mıydı? Diğerlerinin başarısız olduğu bir noktada Kaplan'ın başarılı olmasının nedeni neydi?

Birinci neden, Kaplan'ın radyoterapiyi hastalığın erken evresindeki kişilerle sınırlamış olmasıydı. Hastaları ışınlamaya bombardımanına tabi tutmadan önce onları evrelere göre sınıflandırmak için büyük çaba harcamıştı. Tedaviye alınan hastaları sınırlandırmakla, başarı olasılığını da belirgin biçimde artırmış oluyordu.

Başarısının ikinci nedeni, doğru hastalığı seçmiş olmasıydı. Hodgkin, büyük ölçüde bölgesel bir hastalıktı. 1968'de *New England Journal of Medicine* dergisinde yer alan bir değerlendirmeye göre "Hodgkin hastalığını iyileştirmeye yönelik her türlü girişimde akılda tutulması gereken temel nokta, vakaların önemli bir oranında hastalığın belirli bir bölgeyle sınırlı olduğu varsayımıdır." Kaplan, Hodgkin hastalığının iç biyolojisini ciddiyle ele almıştı. Eğer Hodgkin lenfomu vücut içinde daha 'kaptisli' bir hareketi ve hastalar arasında daha ortak olan yayılım alanlarını yeğlemiş olsaydı (meme kanserinin bazı türlerinde olduğu gibi), Kaplan'ın evreleme stratejisi, testleri ne kadar ayrıntılı yaparsa yapsın, kaçınılmaz biçimde ba-

şarısızlığa mahkûm olacaktı. Hastalığı çaresine uydurmak yerine, Kaplan çareyi hastalığına uydurmayı öğrenmişti.

Bu basit ilke –belirli bir tedaviyi kanserin belirli bir türü ve evresiyle eşleştirmek– kanser tedavisinde hak ettiği değeri sonunda görecekti. Erken evredeki bölgesel kanserler, yayılım gösteren metastatik kanserlerden özünde farklıydı. Hodgkin hastalığı tanısı konulan yüz vaka patolojik bakımdan aynı sınıfta yer alsa da, aslında aynı tema üzerine yazılmış çeşitlemelerdi. Her kanserin ayrı bir huyu, kişiliği, davranış biçimi vardı. Biyolojik bakımdan heterojen olmak, tedavide de heterojen yaklaşımları gerektiriyordu; aynı tedavi ayırım gözetmeksizin bütün vakalara uygulanamazdı. Kaplan bu gerçeğin farkına 1963'te bütünüyle varıp Hodgkin hastalığının tedavisinde uygulamaya koysa da, bir onkologlar kuşağının aynı noktaya gelmesi on yıllar alacaktı.

İlerlemekte Olan Bir Ordu

Artık, ilerlemekte olan bir orduyuz.

—Sidney Farber, 1963

Bir sonraki adım —tam tedavi— mutlaka atılacaktır.

—Kenneth Endicott,

NCI direktörü, 1963

Kanserli hastaların uzun dönemde hayatta kalmalarını sağlama arayışında çok-ilaçlı ağır tedavilerin oynadığı rol, bırakılmaktan çok uzaktır.

—R. Stein (biliminsanı), 1969

1963 yazının sonlarına doğru bir öğle sonrasında, o sıralarda NCI'nin kıdemli akademisyenlerinden George Canellos, Klinik Merkezi'ne adımını attığında, Tom Frei'i karatahtalardan birine heyecanla yazarken bulmuştu. Uzun laboratuvar önlüğü içindeki Frei, kimyasalları listelemekte, oradan oraya oklar çizmekteydi. Tahtanın bir tarafında hücresel zehir özellikli ilaçlar yer alıyordu: sitoksan, vinkristin, prokarbazin, metotreksat. Diğer tarafta ise Zubrod ve Frei'in hedef almaya niyetlendiği yeni kanserlerin listesi uzanmaktaydı: meme, yumurtalık, akciğer kanserleri, lenfomlar. Tahtanın iki yarısı, hücresel zehirleri kanserlerle eşleştiren çizgilerle birleştirilmişti. Manzara, bir an için Frei'in matematik denklemleri türettiği izlenimini veriyordu: $A+B$, C 'yi öldürür; $E+F$, G 'yi ortadan kaldırır.

Frei'in listesindeki ilaçlar, genelde üç kaynaktan geliyordu. Aminopterin ya da metotreksat gibi bazıları, biliminsanlarının esinlenme yoluyla ürettiği tahminlerin birer ürünüydü. (Farber aminopterin kimyasalını, bir antifolatın, lösemi hücrelerinin büyümesini engelleyebileceği tahmininden yola çıkarak keşfetmişti.) Azot hardalı ve aktinomisin D'nin dahil olduğu ikinci grup rastlantısal olarak, sözelimi hardal gazı ve toprak bakterilerinin kanser hücrelerini öldürebildiğinin kazara fark edilmesi sonucunda devreye girmişti. 6-MP

gibi kimyasalları içeren son grup ise, kanser öldürücü etkinliğe sahip bir avuç molekül bulmak için binlerce molekülün tek tek tarandığı ilaç tarama çalışmalarının ürünüydü.

Bütün bu ilaçları birbirine bağlayan önemli ortak nokta ise, hücresel büyümeyi fark gözetmeksizin durdurmalarıydı. Sözelimi azot hardalı, DNA'ya hasar vererek, bölünen hücrelerin neredeyse tümünü öldürür. Kanser hücrelerine karşı az çok seçicilik göstermesinin nedeni ise, en hızlı ve etkin biçimde bölünen hücrelerin bunlar olmasıdır. Kansere karşı etki gösterecek ideal bir ilaç tasarlanıyorsa, önce kanser hücresinde yer alan bir molekül hedef belirleyip daha sonra da o hedefi vuracak bir kimyasal üretmek gerekecektir. Ancak, kanserin temel biyolojisi hakkında o dönemlerde o kadar az şey bilinmekteydi ki, bu tür molekül hedeflerin belirlenmesi 1960'lı yıllarda hayal bile edilemeyecek bir beklenti olurdu. Ama, Frei ve Freireich bu hedeflerin yokluğunda dahi bazı lösemili çocukları iyileştirmeyi başarmışlardı. Sonuçta hücresel zehir olarak tanınan maddeler bile, uygun eklemeler eşliğinde kanseri yok edebilirdi.

Bu mantığın içerdiği iddia, kesinlikle hipnotik bir etkiye sahipti. O sıralarda enstitüde çalışan bir başka araştırmacı olan Vincent DeVita şöyle yazıyordu: “1960'larda kanser araştırmacılarından oluşan yeni bir kuşak, sitotoksik [hücresel zehirler içeren] kemoterapinin, kanseri ilerlemiş hastaları gerçekten iyileştirip iyileştiremeyeceği yolundaki bildik soruyu gündeme getirmişti.” Frei ve Zubrod için bu “bildik soru”yu yanıtlamanın tek yolu, kombinasyon kemoterapisinin giderek büyümekte olan havuzunu bir başka kanser türüne –bu sefer bir katı tümöre– yöneltip sonra da aynı adımları lösemi için atmaktır. Aynı stratejiyle bir başka kansere karşı da sonuç alınır, o zaman onkolojinin bildik soruya genelgeçer bir yanıt bulduğu konusunda kuşku kalmayacak, böylece bütün kanserler için geçerli bir nihai tedavi de artık el altında tutulabilecekti.

Peki, bu ilkeyi sınavacak kanser türü hangisi olmalıydı? Kaplan gibi Zubrod, DeVita ve Canellos da Hodgkin hastalığına odaklandılar; çünkü, sıvıyla katı arasındaki sınırdaki yer alan, lösemi ile sözelimi akciğer ya da meme kanseri arasındaki bir noktada duran bir kanser türüydü bu. Stanford'da Kaplan, Hodgkin lenfomunun kesine yakın bir hassasiyetle evrelendirilebileceğini, bölgesel hastalığın yüksek dozlu genişletilmiş alan ışınlamıyla iyileştirilebileceğini zaten göstermişti. Yayılım yapmış Hodgkin hastalığı da sistemik ve agresif kombinasyon kemoterapisi ile iyileştirilebilirse, Zubrod'un “genelgeçer çözümü” de akla yakın görünmeye başlayacak, denklem tümüyle çözülebilecekti.



Açıksözlülüğü, korkusuzluğu ve cüretkârlığıyla tanınan Vincent DeVita, New York'un hoyrat Yonkers bölgesinde geçirdiği bir çocukluk dönemin-

den sonra koşullarını zorlayarak tıp fakültesine girmiş, mezun olmuş ve 1963'te de NCI'ya gelerek Zubrod, Frei ve Freireich'in büyüleyici yürün-
gesine kapılmıştı. Yaklaşımlarının geleneksellikten uzaklığı (onları "kan-
ser araştırması yapan manyaklar" olarak tanımlamıştı), onu anında etkisi
altına almıştı. Bunlar tıp araştırmalarının korkusuzları, hastalarını ölüm
eşiğine getiren yeni ilaçlar tasarlamakla meşgul akrobatlardı; ölümle alay
eder gibiydiler. DeVita, düşüncelerini, "Birilerinin kuşkuculara, kanserin
doğru ilaçlarla tedavi edilebileceğini göstermesi gerekiyordu" sözleriyle
özetlemişti. 1964'ün ilk aylarında da kuşkucuları haksız çıkarmak için ilk
adımları attı.

İleri evredeki Hodgkin hastalığı için DeVita önderliğinde uygulanacak
ilk güçlü kombinasyon kemoterapisi testinde dört ilaç bir araya getirile-
cekti: metotreksat, vinkristin (Oncovin adıyla da biliniyordu), azot hardalı
ve prednizon. Bu dört ilaç MOMP kısaltmasıyla anılan, yüksek derecede
zehirli bir kokteyl oluşturmaktaydı. Tedaviye yalnızca on dört hasta alındı
ve hepsi de kombinasyon kemoterapisinin beklenen etkilerini yaşadı; hep-
si de hastaneye yatırılıp yalıtımlı odalara alındı (kan değerlerinin yaşamı
tehdit edecek ölçüde düştüğü dönem boyunca gelişebilecek enfeksiyonları
önlemek amacıyla). Program, bekleneceği üzere NCI'da ciddi biçimde eleş-
tirildi: Bu da, öncekiler gibi, birbirleriyle karıştırılmış zehirlerin ölümcül
dünyasına atılmış büyük bir adımdı. Programın yol almaya devam edebil-
mesi ise, ancak Frei'nin araya girerek karşı çıkanları susturmasıyla mümkün
olabildi.

1964'te DeVita, ilaç rejiminde değişiklikler yaptı. Metotreksatın yerine
daha güçlü bir kimyasal olan prokarbazinin geldiği tedavinin süresi de
2,5 aydan 6 aya çıkarıldı. Kendisiyle aynı paralelde düşünen genç bir NCI
ekibiyle birlikte DeVita, Hodgkin hastalığı ilerlemiş hastaları, MOPP adı
verilen yeni kokteylin uygulanacağı deneye kaydetmeye başladı. Lenfob-
lastik lösemi gibi Hodgkin hastalığı da ender bir hastalık olmakla birlikte,
hasta bulmak araştırmacılar için hiç de zor olmamıştı. Hastalığın, sıklıkla
"B grubu" belirtiler eşliğinde seyreden ilerlemiş biçimi, genelde şaşmaz bi-
çimde öldürücüydü. Hastalığa yakalanmış genç kadın ve erkekler ise (has-
talık en çok 20'li ve 30'lu yaşlarındaki gençlerde ortaya çıkıyordu), NCI'a
çoğunlukla "umutsuz vaka" olarak gönderildikleri için, ideal birer denek
konumundaydılar. Bu koşullar altında DeVita ve Canellos'un istedikleri sa-
yıda vakayı toplamaları için (toplamda 43 hasta) üç yıl gibi kısa bir süre
yetmişti. Bunlardan dokuzuna verilen ışınının alanı giderek genişletildiği
halde ("Kaplan usulü"), hastalık büyük bir yayılım alanını kapsayacak şekil-
de ilerlemeye devam ediyordu. Belirli kimyasalların sırayla verildiği diğer
hastalarda ise, kalıcı bir yanıt alınamamıştı.

Böylece, tıpkı kendilerinden önceki grupta olduğu gibi, enstitüde her iki haftada bir yepyeni bir grup beliriyor, Klinik Merkezi'nin plastik sandalyelerine diziliyor, hükümet armağanı kurabiyeler için sıraya giriyor ve deneysel ilaçlarla uğrayacağı saldırıyı korkuyla bekliyordu. Hastalardan en küçükleri 12 yaşında, akciğer ve karaciğeri lenfom hücreleriyle dolmuş bir kızdı. Hodgkin hastalığı, 13 yaşındaki bir erkek çocukta da akciğer zarları arasında kalan "plevra boşluğu"nda kendini göstermiş; kötücül sıvı, göğüs duvarını astarlayan zarlar ile akciğer arasında sıkışarak çocuğun solunumunu güçleştirmişti. En yaşlıları olan 69 yaşındaki bir kadının ise, bağırsak girişi, hastalık sonucunda tıkanmıştı.



VAMP, hastalarına enfeksiyondan ölme korkusu salmıştı (kanlarında akuyvar yerine bakteri kaynayan, ancak solunum cihazlarıyla nefes alabilen çocuklarda olduğu gibi); MOPP'un yol açtığı korku farklıydı: bulantıdan ölüm. Tedaviye eşlik eden bulantı, dayanılır türden değildi. Birdenbire ortaya çıkıp yine birdenbire kayboluyor, aradaki sürede ise şiddetiyle kurbanını bilinç kaybının eşğine getiriyordu. Protokolün uygulandığı hastaların çoğu, iki haftada bir yakınlardaki şehirlerden uçakla getiriliyordu. İlaçların kanda, uçağın da havada çalkalandığı geri dönüş yolu ise, çoğu için hastalığın kendisinden de korkunç bir kâbusa dönüşüyordu.

Bulantı işin sadece başıydı oysa. DeVita kombinasyon terapisiyle taarruza geçtikçe, ortaya daha yeni ve karmaşık sorunlar çıkıyordu. Kemoterapi erkekler ve bazı kadınlarda kalıcı kısırlığa yol açmakta, hücresel zehirlerle alalak bullak olan bağışıklık sistemi, yolu alışılmadık enfeksiyonlara açık hale getirmekteydi. *Pneumocystis carinii* (PCP) adı verilen organizmanın neden olduğu ender bir zatürree, ilk kez yetişkin (ve MOPP alan) bir hastada ortaya çıkmış oldu. (1981'de bağışıklık sistemleri zayıflamış eşcinsel erkeklerde görülmeye başlayan aynı tipteki zatürree, Amerika'da yaşanacak HIV salgınının bir habercisi niteliğindeydi.) Kemoterapinin belki de en sıkıntılı yan etkisi ise yaklaşık on yıl sonra belirecek, Hodgkin hastalığından kurtulan bazı genç kadın ve erkeklerde ikinci bir kanser başgösterecekti. Çoğunlukla agresif ve ilaca dirençli lösemi biçimini alacak olan bu kanserin nedeni MOPP ile yapılan bu kemoterapiydi. Sonuçta, ışın tedavisi gibi, sitotoksik kimyasallarla yapılan kemoterapi de iki ucu keskin bir kılıca dönüşecek, bir uç kanseri tedavi ederken diğeri de yeni bir kanser üretici olarak işlev görecekti.

Ancak, yan etkilerin acımasız sonuçları bir yana, tedavinin başlangıç dönemlerinde bile alınan olumlu sonuçlar da yok değildi. Gençlerin çoğunda ele gelen şişmiş lenf düğümleri haftalar içinde eriyip gitti. Hodgkin hasta-

lığından eriyip gitmiş Illinois'lu 12 yaşında bir erkek çocuk, başlangıçta 23 kiloya düşmüşken, tedaviden sonraki üç ay içinde vücut ağırlığının neredeyse yarısını yeniden kazanmakla kalmadı, boyu da bir anda 60 santimetre fırladı. Bir diğer grupta ise, Hodgkin hastalığının boğucu pençesi, organların üzerindeki baskısını hafifletmeye başlamıştı: Akciğer çevresindeki sıvı birikimleri kademeli olarak azalıyor, bağırsaktaki lenf düğümü şişkinlikleri tek tek yok oluyordu. Aylar ilerledikçe, kombinasyon kemoterapisinin turmayı gözünden bir kez daha vurduğu da kesinlik kazanmaya başlamıştı. Altı ayın sonunda 43 hastadan 35'inde tam bir gerileme gerçekleşmiş durumdaydı. MOPP deneyinde bir kontrol grubundan yararlanılmamış olsa da, etkilerin anlaşılması için buna gerek de yoktu. Hastaların tedaviye verdiği yanıtlar ve gerileme oranı, ileri evre Hodgkin hastalığı için örneği görülmemiş düzeydeydi. Üstelik başarı uzun dönemli olacak, ilk grubun yarısından fazlasında tam iyileşme sağlanacaktı.

Kemoterapiye başlarda kendisi de fazla prim vermeyen Kaplan bile sonuçlar karşısında şaşırılmıştı. "Hastalığı ilerlemiş olanlardan bazıları, geri dönüşsüz biçimde iyileşmiş durumdadır" diye yazıyordu; "Çok ilaçlı kemoterapinin devreye girişi, daha önce tedavi görmemiş III. ya da IV. evre Hodgkin hastalığının seyrini çarpıcı biçimde değiştirmiştir."



1968 Mayıs'ında ve tam da MOPP deneyinin beklenmedik yükselişinin yaşandığı sıralarda, lenfoblastik lösemi dünyası da beklenmedik bir haberle sarsılmaktaydı.

Frei ve Freireich'ın sürdürdüğü VAMP programı, geldiği tatsız noktadan sonra canlılığını yitirmeye başlamıştı. Kombinasyon kemoterapisi çocukların çoğunda kan ve kemik iliğindeki lösemiye yok etmiş, ancak kanser geri dönerek bu sefer beyinde patlamıştı. 1962'de, VAMP uygulamasını izleyen aylarda bu çocukların çoğu görünüşte önemsiz nörolojik şikâyetlerle kliniğe geri dönmüş ve iki hafta gibi kısa bir süre sonra ölüme doğru hızla inişe geçmişlerdi. Bir zamanlar enstitünün gurur kaynağı olan VAMP, şimdi giderek korkunç hale gelen bir kâbusa dönüşmekteydi. İlk protokole göre tedavi altına alınan 15 hastadan yaşayanların sayısı yalnızca 2 idi. NCI'da ilk çalışmalara güç veren hırs ve cesaret, yerini soğuk bir gerçekliğe bırakmaya başlamıştı. Belki de haklıydı Farber'ı eleştirenler. Belki de lenfoblastik lösemi, en iyi ihtimalle kısa bir gerileme dönemine çekilebilir, ancak hiçbir zaman iyileştirilemezdi. Belki de hafifletici tedavi, gerçekten de en iyi seçenektir.

Ancak, yüksek dozlu kemoterapinin başarısını bir kez tadan onkologların, iyimserlikten taviz vermeye niyetleri yok gibiydi: Ya VAMP'ın kendisi bile

yeterince güçlü değildiyse? Kemoterapi programını biraz daha zorlamak, dayanma sınırına kadar getirmek söz konusu olamaz mıydı?

İşte bu korkusuz bakış açısının lideri, bir zamanlar Farber'la çalışmış ve Memphis, Tennessee'de lösemi programı başlatmak üzere Boston'dan buraya çağrılan 36 yaşındaki Donald Pinkel'di.* Memphis, birçok bakımdan Boston'un tersiydi. Bir yandan ırkçı eylemler bir yandan "rock-and-roll" müziğiyle sarsılan; güneyde Graceland malikânesinin altın-pembe renkleriyle, kuzeyde keskin sınırlarla ayrılmış siyahi mahalleleri arasında savrulup duran Memphis, çalkantılı, önceden kestirilemez, renkli, her daim sıcak ve tıp açısından da tam anlamıyla sahipsiz bir bölgeydi. Pinkel'in yeni hastanesi, adını uygun biçimde "umutsuz dava"ların koruyucu azizinden alan St. Jude, çorak bir arazideki beton kaplı bir park alanının içinde, mahsur kalmış betondan bir denizyıldızı gibi yükseliyordu. Pinkel'in geldiği 1961 yılında, hastane işlevsellikten neredeyse tümüyle yoksundu: "Ne bir faaliyet raporu ne bir çalışan ne de bir akademisyen vardı ortalıkta. Binanın inşası yarım kalmış, mali kaynaklar da belirsizdi."

Pinkel bu yokluk içinde, zehirli ilaçların verilmesi için gerekli eğitimi almış hemşireleri, asistanları ve uzmanlarıyla birlikte bir kemoterapi birimi kurup işler hale getirmeyi başardı. New York ve Boston'daki lösemi ana merkezlerinden bunca uzakta olmalarına karşın, Pinkel'in ekibi o ana kadar yapılmış bütün lösemi deneylerini geride bırakacak adımlar atmakta, yüksek dozlu kombinasyon kemoterapisi mantığını gidebildiği noktaya kadar götürmekte kararlıydı. Pinkel böylece deney deney üstüne ter dökerek, hastaların dayanma noktasının üst sınırlarına doğru adım adım ilerledi. Başka araştırma gruplarının da işbirliğiyle yürüyen bu çalışmalarla, daha önceki programlara dört önemli yenilik getirilmiş oldu."

Birincisi ilaç kombinasyonlarıyla ilgiliydi. Pinkel'a göre ilaç kombinasyonları, kanserde gerilemeyi başlatmak için gerekli olmakla birlikte, tek başına yeterli değildi. Belki de, asıl gereken, *kombinasyonların kombinasyonuydu*; yani azami etki için birbirleriyle farklı biçimlerde karıştırılıp eşleştirilen altı, yedi, hatta sekiz farklı kimyasal zehir.

İkincisine göre; hastalığın sinir sisteminde nüksetmesi, büyük olasılıkla yüksek güçteki bu kimyasalların bile kan-beyin bariyerini aşamamış olmasından kaynaklanıyordu. O zaman kemoterapiyi, omuriliği "yıkayan" sıvının içine enjekte ederek sinir sistemine doğrudan vermek mümkün olabilirdi.

* Boston'da eğitim aldığı sırada Farber'ın himayesinde çalışan Pinkel, 1961'de Memphis'e yerleşmeden önce birkaç yıl da Buffalo, New York'taki Roswell Park Kanser Enstitüsü'nde görev yapmıştı.

** James Holland liderliğindeki Roswell Park grubu ve New York'taki Memorial Hastanesi'nden Joseph Burchenal, lösemi protokollerinin geliştirilme çalışmalarında Pinkel ile işbirliğine devam ettiler.

Üçüncüsü; belki bu bile yeterli bir uygulama sayılmayabilirdi. X-ışınları, kan-beyin bariyerine aldırış etmeden beyin içine işleyebildiğinden, beyinde kalmış olabilecek hücreleri öldürmek için kafa içine yüksek dozlu ışınlamaya uygulamak da zorunlu olabilirdi.

Sonuncusuna göre ise, Min Chiu Li'nin de koryokarsinom ile deneyimlediği üzere, belki de kemoterapinin Frei ve Freireich'in yaptığı gibi haftalar ya da aylar boyunca değil, çok daha uzun bir süre boyunca, hatta 2-3 yıla kadar sürdürülmesi gerekiyordu.

Bu ilkelerin merkezinde ortaya çıkan tedavi protokolü, Pinkel'in meslektaşlarından birinin söylediği gibi, ancak "topyekûn savaş" ifadesiyle betimlenebilirdi. İlk adım, standart antilösemi ilaçlarının birbiri peşi sıra verilmesiydi. Daha sonra, tanımlanmış aralıklarla ve lomber ponksiyon yöntemi kullanılarak omurilik kanalına metotreksat veriliyor, üçüncü adımda ise beyin yüksek dozda X-ışını bombardımanına tutuluyordu. Sonra, dozları "*tolere edilebilir azami sınıra*" yükseltilmiş ilaçların değişken aralıklarla uygulanmasıyla, kemoterapi desteği daha da güçlendirilmekteydi. Bu arada, sıklıkla haftalar süren antibiyotik ve kan nakli uygulamalarına da (genellikle arka arkaya) gerek vardı. Böylece toplamda iki buçuk yılı bulan tedavide defalarca ışınlamaya maruz kalınıyor, yığılma kan testi, düzinelerce lomber ponksiyon yapılıyor ve damar içine yine birçok ilaç veriliyordu. Bu öylesine sıkı ve öylesine zorlayıcı bir stratejiydi ki, bilimsel dergilerden biri, deney süresince birkaç hasta öldürmeden doz ayarı ve izlemenin doğru biçimde gerçekleştirilemeyeceği gerekçesiyle çalışmayı yayımlamayı reddetti. St. Jude'da bile, programın aşırı düzeyde zehir içerdiğini düşünen kıdemli araştırmacılar, girişilen riskin büyüklüğüne bağlı olarak deneylere katılmamış, deneyleri yürütmek, Pinkel'in denetimi altında çalışan görece kıdemsiz araştırmacılara kalmıştı. Pinkel, bu uygulamayı "tam terapi" olarak adlandırmıştı.

Birer uzman olarak bizler ise "tam cehennem" betimlemesini daha uygun görmüştük.



Carla Reed bu cehenneme 2004 yazında adım atmıştı. Kemoterapi ve ışınlamaya arka arkaya veriliyor, bir kara bulut diğerini kovalıyordu. Bazı günler akşam eve geliyor (çocukları yatmış, kocası yemeği hazırlamış, bekler halde), hemen ertesi sabah hastaneye geri dönüyordu. Uykusu, saçları ve iştahının yanında, bunlardan önemli ve kutsal bir şeyi daha kaybetmişti: canlılığını, yaşama gücünü ve yaşama isteğini. Hastanenin içinde bir zombi gibi geziniyor, kemoterapinin yapıldığı odadaki mavi vinil kanepeden merkezi koridordaki su sebiline ayaklarını sürüyerek, küçük adımlarla ilerliyor

ve yine uygun adım geri dönüyordu kanepeye. “Işın tedavisi bardağı taşıran son damlaydı” diye anımsıyordu. “Tedavi için yüzümde maske, ölü gibi uzanmışken, sık sık kendime bir daha uyanıp uyanmayacağımı sorardım.” Carla’nın tedavisinin ilk ayında düzenli olarak Boston’a uçan annesi bile, kırmızı gözlerle ve bitkin bir halde Florida’daki evine çekilmişti artık.

Carla da, giderek kendi dünyasının daha derinlerine çekilmekteydi. Çektiği acı ve üzüntü, aşılmaz bir kabuk oluşturmıştu çevresinde. Farkında olmadan içine kapanıyor, her şeyi dışarıda bırakıyordu. Bütün dostlarını kaybetti. İlk gelip gittiği sıralarda, yanında neşeli, genç bir hanım arkadaşı da oluyordu. Bir sabah fark ettim ki arkadaşı yoktu ortalarda.

“Bugün yalnız mısınız?” diye sordum.

Carla bakışlarını çevirip omuz silkti: “Aramız biraz bozuldu.” Ses tonu mekanik, çelikten bir tını içeriyordu. “Kendisine ihtiyaç duyulmasına ihtiyacı vardı. Ben de o talebi yerine getiremezdim. En azından şimdilik.”

Biraz utanarak da olsa, Carla’nın arkadaşına daha yakın hissetmiştim kendimi o anda. Carla’nın doktoru olarak, benim de bana ihtiyaç duymasına ihtiyacım vardı; beni kabul etmesine. Savaşımında onun tarafındaki bir yan unsurdan öteye geçemesem bile. Ama, Carla’nın duygusal enerjisi kendine bile yetmezken, olanı başkasının gereksinimlerine harcaması beklenemezdi. Lösemiyle mücadele onun için öylesine kişisel, öylesine içsel bir hale gelmişti; geri kalan herkes, hepimiz, onu kenardan izleyen hayali kişiliklere dönüşmüştük: Aslında, zihninin dışında yürüyen zombiler bizlerdik. Kliniği her ziyareti, sıkıntılı bir sessizlikle başlayıp yine öyle bitiyordu. Bir kemik iliği biyopsisi daha çekmek için hastanenin bir ucundan diğerine yürüyüp kış ışığının odalar üzerinde bıraktığı çapraz gölgelerin önünde geçerken, üstüme tuhaf bir korkunun çöktüğünü hissediyordum. Duyduğum ağırlık, sempati duygusunun kıyılarına kadar geliyor, ama içine bir türlü giremiyordu.

Testlerin arkası kesilmiyordu. Tedavisinin yedinci ayını tamamlamış olan Carla, kliniğe 66 kez gelmiş, 58 kan testinden, 7 lomber ponksiyondan ve birkaç da kemik iliği biyopsisinden geçmişti. Bir zamanlar hemşirelik yapmış bir yazar, “tam terapi”nin tipik seyrini, yapılan testler merkezinde şöyle anlatmıştı: “Eric’in hastalığı, tanının konduğu gün de dahil 628 gün sürmüştü. Her günün dörtte biri ya yatakta ya da doktor ziyaretlerinde geçiyordu. Sekiz yüzün üzerinde kan testi, çok sayıda omurilik ve kemik iliği ponksiyonu, 30 röntgen filmi, 120 biyokimya testi ve 200’ün üzerinde kan naklinden geçmişti bu arada. Tedavisinde devreye giren doktorların sayısı 20’den az değildi (hematologlar, göğüs hastalıkları doktorları, nörologlar, cerrahlar, çeşitli alanlardan uzmanlar, vs.). Bir düzine hemşire ve bir de psikolog vardı bunların dışında.”

Pinkel ve ekibinin Memphis'te 4-6 yaşlarındaki çocukları böyle bir rutine nasıl ikna ettikleri, başlıbaşına bir muammadır. Ama bunu başarmışlardı. 1968 Temmuzunda St. Jude ekibi tam terapinin bu en ileri uygulamasında ulaştıkları sonuçlarla ilgili ön verileri yayımladılar. (Pinkel'in ekibi 1968 ile 1979 yılları arasında, her biri tedavi programına küçük bir değişiklik katan sekiz ardışık deney gerçekleştirecekti.) Bu dizinin ilklerinden biri olan söz konusu deney, tek bir hastanenin tek bir grup hastayla gerçekleştirdiği, rastgele yöntemli olmayan küçük çaplı bir uygulamaydı. Tedavi sırasında ortaya çıkan bütün sorunlara rağmen, sonuç heyecan vericiydi. Memphis ekibinin tedaviye aldığı toplam 31 hastadan 27'si, tam gerileme göstermişti. Hastalığın nüksetmesi için geçen ortalama süre (tanı ile nüks arasında geçen süre, tedavinin etkisini değerlendirmede kullanılan bir ölçüttür) neredeyse beş yıla; Farber'ın ilk hastalarının ulaştığı en uzun sürenin 20 kat fazlasına uzamıştı.

Ama asıl önemlisi, 13 hastada, yani ilk grubun yaklaşık üçte birinde hastalığın *hiç nüksetmemesi* olmuştu. Bu kişiler hâlâ yaşamaktaydılar; üstelik kemoterapisiz. Çok uzun süre boyunca kliniğe her ay uğrayan çocuklar arasında en uzun gerileme dönemi, altı yıldır, yani toplam yaşının yarısı kadar süreyle hastalısız yaşayan bir çocuğa aitti.

1979'da Pinkel'in ekibi tam terapiyle tedavi edilen tüm grupların üyelerini teker teker ziyaret etti. Sekiz ardışık deneye katılan toplam 278 hasta, ilaç alım sürelerini tamamlamış ve kemoterapiyi de bırakmışlardı. Bunlardan beşte birinde hastalık yeniden nüksetmiş, geri kalan yüzde 80 ise, kemoterapiden sonra herhangi bir hastalık belirtisi göstermeyerek "iyileşmiş" sayılmıştı. "Çocuklardaki ALL'yi iyileştirilemeyen bir hastalık olarak görmek yanlıştır" diye yazıyordu Pinkel bir değerlendirmede. "İlk aşamasında yalnızca rahatlatıcı (palyatif) tedavi uygulamak artık kabul edilebilir bir yaklaşım değildir."

Yazdıkları elbette geleceğe yönelikti, ama bir anlamda geçmiştekilere de hitap etmekteydi sözleriyle; lösemi tedavisi konusunda nihilizmi elden bırakmamakta ısrar eden ve bir zamanlar Farber'a çocukların "huzur içinde ölmelerine" izin vermesini söyleyen doktorlara.

Araba ve At

İyimserliğe karşı değilim; ancak kendini kandırmayla ortaya çıkan iyimserlik beni ürkütür.

—Marvin Davis, *New England Journal of Medicine*
dergisinde kanserin "iyileştirilmesi" üzerine
yer alan sözleri

Demir tavına geldi; onu kesintisiz dövmenin tam zamanı.

—Sidney Farber'ın Mary Lasker'a sözleri,
Eylül 1965

Bir kırlangıç rastlantı, iki kırlangıç yaz demektir. 1968 sonbaharında, Bethesda ve Memphis'teki deneylerin kayda değer başarılarının yayıldığı sıralarda, kanser tablosunda da sarsıcı bir değişim yaşanmaya başladı. DeVita'nın anımsadığı üzere, 1950'lerin sonlarında "kemoterapist olmak, basbayağı cesaret işiydi ... ama yanında, kanserin ilaçlara er veya geç boyun eğeceğine inanma cesaretini de göstermeniz gerekiyordu. Bunun için kanıt sunmak zorundaydınız."

Ancak, yalnızca on yıl kadar sonra, kanıt bulma yükü ciddi biçimde hafiflemişti. Lenfoblastik löseminin yüksek doz kemoterapiyle iyileştirilmesi biyolojik bir rastlantı olarak görülebilirdi belki; ama, aynı stratejinin Hodgkin hastalığında da başarılı olması, ortaya bir ilke koymuş oluyordu. "Devrim başlamış durumda" diye yazıyordu DeVita. NCI direktörü Kenneth Endicott da onu doğrulamaktaydı: "Bir sonraki adım –tam iyileşme– kesinlikle atılacak gibi görünüyor."

Boston'da bulunan Farber ise, sevindirici haberlere alışılmış kutlama biçimiyle karşılık vermeyi yeğlemişti: kalabalık ve büyük çaplı bir parti. Parti için seçilecek simgesel tarihi bulmak hiç de zor olmadı. 1968 Eylülünde, Jimmy Fonu 21. yaşını bitiriyor olacaktı.* Öyleyse söz konusu etkinlik,

* Jimmy Fonu 1948 Mayısında başlatılmıştı. 1968 yılının Eylül ayı ise 21. yılını simgeliyordu. Jimmy'nin "doğumgünü" Farber tarafından gelişigüzel biçimde belirlenmişti.

Farber'in "kanserli çocuğu" Jimmy'nin "rüşünü ispatlayacağı", simgesel bir 21. doğumgünü kutlaması biçiminde yapılabilirdi. 1950'lerde Variety Kulübü'nün beyzbol biçimli bağış kutusunu hemen dışında barındıran Statler Oteli'nin büyük balo salonu, bu muazzam kutlama için biçilmiş kaptandı. Misafir listesine, Farber'in tanınmış doktorlar, biliminsanları, hayırseverler ve siyasetçilerden oluşan her zamanki gösterişli heyet üyeleri de dahildi. Kutlamaya katılamayacak olan Mary Lasker ise yerine Amerikan Kanser Derneği'nden Elmer Bobst'u göndermişti. Zubrod NCİ'dan uçacak, Kenneth Endicott ise Bethesda'dan gelecekti.

Jimmy'nin kendisinin, yani Einar Gustafson'un listede olmaması ise dikkat çekiciydi. Farber, Jimmy'nin nerede yaşadığı ve neler yaptığı hakkında bilgi sahibi olsa da, basına yalnızca hayatta ve iyi durumda olduğunu söylemekle yetinmiş, gerisi üzerine konuşmamayı yeğlemişti. Jimmy'nin bir simge, bir soyutlama olduğunda ısrar ediyordu. Gerçek Jimmy ise, bu arada Maine'in kırsal bir bölgesindeki çiftliğinde, karısı ve üç çocuğuyla birlikte dışa kapalı bir yaşam sürmekteydi. "Normal yaşama" dönmüş olması ise, kansere karşı kazanılmış bir zaferi simgeliyordu. Otuz iki yaşındaydı ve neredeyse 20 yıldır ne kendisini ne de bir fotoğrafını gören olmuştu.

Gecenin sonunda, kahve fincanları da artık tekerlekli arabalara yüklenip götürülürken Farber, ışıklarla parıldamakta olan sahneye çıktı ve konuşmaya başladı: Jimmy Kliniği, "bilim ve tıp tarihinin en şanslı dönemini yaşadığı bir zamanı" yakalayabilmişti. Ülkenin dört bir yanındaki kuruluş ve şahıslar – "Variety Kulübü, sinema endüstrisi, Boston Braves takımı ... Red Sox takımı, spor dünyası, basın dünyası, televizyon, radyo..." – kanserle savaş için bir araya gelmişti. O gece balo salonunda kutlanan olay, bir insanın doğumgünü değil, kendisini bir zamanlar çaresiz durumda bırakmış bir hastalığa karşı bir araya gelen bir toplumun doğuşuydu.

Bu topluluk, şimdi büyük bir atılımın eşiğinde hissediyordu kendisini. DeVita'nın sözleriyle, "tedavi bulmacasının kayıp parçası, sistemik kanserlere karşı etkili olacak güçlü bir kemoterapi programı" artık keşfedilmişti. Yüksek doz kombinasyon kemoterapisi, *bütün* kanserleri iyileştirebilecekti; yeter ki doğru kombinasyonlar bulunsun. Bir yazarın söylediği gibi, "kimyasallar deposu, reçete yazan doktorların elinde, yüzyılın başında neşterini ustalıkla kullanan cerrahın gücüne ... eş bir güç kazanmış" durumdaydı artık.

Tam iyileşmeye yönelik sistematik bir çözümün ufukta görünmesi, onkologların başını döndürmeye yetmişti. Aynı şey, kanser için bir araya gelmiş siyasi güçler için de geçerliydi. İçerdiği güç, açlık ve kapsayıcılıkla "savaş" sözcüğü, kanser kampanyasının özünü oluşturmaktaydı. Savaş mücadeleci-ler, silahlar, askerler, yaralılar, hayatta kalanlar, seyirciler, işbirlikçiler, stratejistler, gözcüler ve zaferler gerektiriyordu. Bunların, söz konusu savaş için

de geçerli olacak mecazi eşlerini bulmak ise zor değildi.

Savaş, ayrıca düşmanın da açık bir tanımını gerektiriyor, biçimden yoksun düşmanlara bile biçim kazandırabiliyordu. Böylece kendi biçimi de sürekli değişen, inanılmaz çeşitlilikle ortaya çıkabilen kanser de tek ve yekpare bir varlık olarak yeniden ele alınabiliirdi. Kanser *tek bir* hastalıktı. Houston’lu onkolog Isaiah Fidler’in özlü sözleriyle, kanserin “tek bir nedeni, tek bir mekanizması ve tek bir tedavisi” olsa gerekti.



Kanserin birleştirici çözümü, “tek kür” olarak klinik onkologların elindeki seçenek, çok ilaçlı sitotoksik kemoterapiydi. Kanserbilimciler ise birleştirici “neden” olarak, kendi kuramlarını öne sürüyorlardı: virüsler. Bu kuramın öncüsü, beyaz saçlı, hafif kamburlu tavuk viroloğu Peyton Rous idi. Rous, New York’ta Rockefeller Enstitüsü’ndeki laboratuvarında sessiz sedasız çalışırken, 1960’ların sonlarında bu yarı unutulmuşluk durumundan çekip çıkarılmış ve kendisini genişliğinin altında buluvermişti.

1909’da (tarihe dikkatinizi çekerim: Halsted bu sıralarda mastektomi çalışmalarını dertop edip paketlemiş, Neely ise kanserin çözümü için vaat ettiği ödülü duyurmak üzereydi) Rockefeller Enstitüsü’ndeki laboratuvarını yeni kurmakta olan 30 yaşındaki biliminsanına, sırtında tümör bulunan Plimut tavuğu (Plymouth Rock) olarak bilinen türden siyah-beyaz bir tavuk getirildi. Tavukta ortaya çıkan ender bir tümör, başkaları için pek de ilginç sayılmayabilirdi; ama yorulmak bilmez Rous, bu tavuk kanseri türünü araştırmak için hızla 200 dolarlık bir destek koparmayı başardı. Kısa süre sonra tümörü bir sarkom (kas ve kas kirişlerini tabakalar halinde istila eden baklava biçimli, tilki gözü benzeri hücrelere sahip, bağ doku kökenli kanser) olarak sınıflandırdı.

Rous’un tavuk sarkomuyla ilgili ilk çalışmalarının insan kanserleriyle pek de ilgisi olmadığı düşünülmüştü. 1920’lerde, insanlarda ortaya çıkan kanserin bilinen etkenleri radyum gibi çevresel kanser yapıcılar (Marie Curie’deki lösemi örneğinde olduğu gibi) ya da katı tümör oluşumuna yol açtıkları bilinen parafin ve boya yan ürünleri gibi organik kimyasallardan ibaretti. On sekizinci yüzyıl sonlarında İngiliz cerrah Percivall Pott ise, baca temizleyicileri arasında sık görülen testis torbası (skrotum) kanserini, is ve dumanla sürekli iç içe yaşamalarına bağlamıştı. (Sonraki sayfalarımızda Pott ile yeniden karşılaşacağız.)

Bu gözlemler, kanserle ilgili olarak “somatik” mutasyon varsayımı” adı veri-

* Burada kullanıldığı anlamıyla “somatik” sözcüğü, eşey hücreleri dışında kalan vücut hücrelerini kapsamaktadır, Ç.N.

len bir kuramın ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştı. Somatik kurama göre is ya da radyum gibi çevresel kanserojenler, bir biçimde hücre yapısını kalıcı olarak değişikliğe uğratıp kansere yol açıyordu. Ancak, bu değişimin doğası tam olarak bilinmemekteydi. İs, parafin ve radyumun, hücreyi temelinden sarsıp ona “kötü huylu” bir doğa kazandıracak bir özellik taşıdığı kesindi. Peki, birbirinden bu kadar farklı etkenler, nasıl olup da ortak bir patolojik etki oluşturacak biçimde bir araya gelebiliyordu? Eksik olan, belki de daha sistematik bir açıklama, kanser oluşumuna ilişkin daha derin ve temel bir kuramdı.

Rous ise, istemeden de olsa 1910’da somatik kuramı ciddi biçimde sorgulandı hale getirdi. “Mekik hücreli sarkom”larla yaptığı deneylerde, bir tavuktan aldığı tümörü diğerine aşılayarak, kanserin ikisi arasında geçiş yapabildiğini keşfetti: “Tavuktaki mekik hücreli sarkomu, dördüncü kuşağa kadar aktarmayı başardım” diye yazıyordu. “Bu neoplazma oluşumu hızla büyümekte, dokuyu sarmakta, yayılım (metastaz) yapmakta ve özelliklerini korumaktadır.”

İlginç de olsa, anlaşılabilir bir sonuçu bu: Kanser, kaynağını hücreden alan bir hastalıktı; kanserli hücrelerin bir canlıdan diğerine aktarılmasıyla, kanserin de aktarılması zaten beklenirdi. Ama Rous, sonradan daha da ilginç bir sonuçla karşı karşıya buldu kendini. Kuşlar arasında kurduğu tümör trafiğiyle hücreleri bir filtre dizisi içinden; delikleri her seferinde giderek küçülen kevgirlerden geçirir olmuştu. Sonunda hücreler karışımın içinden tümüyle sıyrılıp ayrılıyor, kevgirin altında kala kala hücrelerden türemiş malzeme kalıyordu. Rous, bu durumda tümör aktarımının da doğal olarak durması gerektiği beklentisine kapılmışsa da, yayılım devam etmekle kalmamış, etkisini de ciddi biçimde artırmıştı; üstelik kimi zaman, hücreler kademeli olarak kayboldukça, aktarım gücünün yükseldiğine de tanık oluyordu.

Rous’un bütün bunlardan çıkardığı sonuca göre kanserin taşınmasından sorumlu etken, bir hücre ya da çevresel kanserojen değil, hücrenin *içinde* gizlenmiş küçücük bir parçacıktı olsa olsa. Bu parçacık öylesine küçüktü ki, çoğu filtreden rahatlıkla geçebilir, hayvanlarda kanser üretmeye devam edebilirdi. Bu özellikleri taşıyan tek biyolojik parçacık ise virüstü. Rous’un virüsü, daha sonra “Rous sarkom virüsü”, kısaca “RSV” olarak adlandırıldı.



Bilinen ilk kanser etkeni virüs olan RSV’nin keşfi, somatik mutasyon kuramına büyük darbe vurmuş ve yeni kanser virüsleri için de çılgınca bir arayış başlatmıştı. Kanserlin faili bulunmuş görünüyordu. Rous’un meslektaş Richard Shope 1935’te, pamuk kuyruk tavşanlarında siğil benzeri tümörler oluşturan bir “papillomavirüs” keşfettiğini duyurdu. Bundan on yıl kadar

sonra, 1940'ların ortalarında ise önce farelerde, ardından kedilerde lösemiye neden olan bir virüsle ilgili iki ayrı keşif haberi geldi. Ama, insanlarda etki gösteren bir kanser virüsünün izleri hâlâ ortada yoktu.

Otuz yıla yakın sürmüş avın ardından nihayet 1958'de önemli bir bulgu yakalandı. Denis Burkitt adındaki İrlandalı bir cerrah, Afrika'nın Sahraaltı bölgesindeki sıtma kuşağında yaşayan çocuklarda görülen (ve sonradan Burkitt lenfomu adı verilen) agresif bir lenfom türü keşfetti. Hastalığın dağılım örüntüsü ise, işin içinde bir enfeksiyon kaynağı olduğunu düşündürüyordu. Daha sonra, Afrika'dan gelen lenfom hücrelerini inceleyen iki İngiliz virolog, hücre içine yerleşmiş bir etkenin varlığını ortaya çıkardılar. Bu etken sıtma paraziti değil, bir insan kanser virüsüydü. Yeni etken, Epstein-Barr virüsü, ya da kısaca EBV olarak adlandırıldı (EBV'yi daha çok "enfeksiyöz mononükleoz" ya da "mono" hastalığının etkeni olarak tanıyoruz.)

İnsanlarda kansere neden olan virüslerin toplam sayısı, şimdilik "bir"de kalmıştı. Ama bu sayının alçakgönüllüğü bir yana, virüslerin o sıralarda tıbbın yeni heyecan konusu olmasının da etkisiyle, söz konusu bulgu kanser virüsü kuramının büyük bir güç kazanmasına yol açmıştı. Yüzyıllardır tedavi edilemez oldukları düşünülen viral hastalıklar, artık önlenebilir olmanın eşiğine gelmişti: 1952 yazında çıkan çocuk felci aşısı inanılmaz ölçüde başarılı olmuştu; kanser ve enfeksiyon hastalıklarının nihayet tek bir patolojik bütünlük içinde ele alınabilecek olması ise, karşı koyulamayacak ölçüde cazip bir düşüneydi.

Life dergisinin 1962'de çıkan bir sayısındaki kapak konusu "Kanser bulaşıcı olabilir" başlığını taşımaktaydı. Rous ise, merak içindeki insanların kanser etkeni bakteri ya da virüslere maruz kalma riskini sordukları yüzlerce mektubun akınına uğramıştı. Spekülasyon dalgası kısa süre sonra yerini korku ve toplumsal histeri dalgasına bıraktı. Madem bulaşıcı bir hastalıktı kanser, yayılmasını önlemek için hastalar neden karantinaya alınmıyordu? Neden bir zamanlar tüberküloz ve çiçek kurbanlarının kapatıldığı sağlık ya da yalıtım birimlerine yerleştirilmiyorlardı? Öksürmekte olan akciğer kanserli bir hastanın yakınlarına kadar geldiğini söyleyen bir kadın şöyle yazıyordu: "Kanser mikrobunu öldürmek için yapabileceğim bir şey var mı? Odaları buharla dezenfekte etmek ... mümkün mü? Kira sözleşmesini feshedip taşınmalı mıyım sizce?"

Eğer "kanseri mikrobi"nin işgal ettiği bir yer varsa, o da toplumun –ve bu arada araştırmacıların da– düşgücüyü. Farber'ın kendisi bile bu konuda ateşli bir inanca sahipti. 1960'ların başlarında, onun ısrarcı tutumuyla cesaretlenen NCI, sonunda, insan kanser virüslerini sistematik biçimde bulmaya yönelik ve kemoterapi keşif programından bire bir esinlenilerek tasarlanan Özel Virüs Kanser Programı'nı başlattı. Proje çok kısa sürede

ilgi toplayarak büyük bir destek gördü. Fonları NCI tarafından sağlanan laboratuvarda yüzlerce maymuna, aşı geliştirme çalışmalarında virüs ku-luçkaları olarak görev yapabilecekleri umuduyla insan tümörleri verildi. Maymunlar tek bir kanser virüsü üretmeyi başaramasalar da, iyimserlikten ödün verilmedi. On yıl içinde program NCI bütçesinin onda birden fazla-sını (500 milyon dolara yakın) kapmıştı. (Karşılaştırmak için; enstitünün en az bunun kadar önemli kanser ve beslenme programına ayrılan miktar, bütçenin yirmide biriydi.)

Bu gelişmelerle Peyton Rous da bilim camiasındaki saygın konumuna ye-niden oturmuş, bununla kalmayarak azizlik mertebesine de kalıcı biçimde yükseltilmişti. Görmezlikten gelindiği 50 yılı aşkın sürenin ardından, 1966'da Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'ne layık görüldü. 10 Aralık akşamı Stokholm'de düzenlenen törende sahneye yürürken yeniden dirilmiş bir Mesih'i andıran Rous, konuşmasında, virüs kuramının üzerinde daha çok çalışma yapılması gerektiğini ve kuramın henüz tam berraklık kazanmamış olduğunu vurgu-lamıştı. "Neoplazma oluşumuyla ilintilendirilen virüs sayısı görece azdır" diyordu Rous; ama kanserin, hücrelerin iç doğasından kaynaklanabilecek genetik mutasyon gibi bir özelliğin etkisiyle de ortaya çıkabileceği görüşüne şiddetle karşı çıkmaktaydı. "Onkogenlerin, vücut hücrelerinin genlerinde değişimlere neden olduğu açıklaması popülerlik kazanmış olsa da, bir araya gelen gerçekler, bu varsayımı kesin biçimde dışlamaktadır."

Rous, şikâyetlerini başka noktalarda da sürdürmekteydi: "Somatik mu-tasyon varsayımı hangi meyveleri vermiştir? ... Varsayımın sonuçlarından en ciddi boyutlu olanı, araştırmacılar üzerindeki etkisidir; kendisine inan-lar üzerinde gösterdiği sakinleştirici etki."

Kendisinin sunacağı bir sakinleştirici de vardı: Kanser virüslerden kay-naklandığını öne süren birleştirici bir kuram. Gerekçe ya da karmaşıklaktan kaçmaya hazır olan çoğu dinleyicisi ise, verdiği ilacı yutmaya hazırdı. So-matik mutasyon kuramı artık bir ölüydü onlar için. Çevresel kanserojenler üzerinde çalışan araştırmacıların, radyum ya da isin kansere nasıl neden ol-duğu konusunda başka açıklamalar bulmaları gerekiyordu. (Virüs kuram-cılarına göre olası bir açıklama, bu tetikleyicilerin, vücut içindeki virüsleri etkinleştiriyor olabileceğiydi.)



Henüz olgunlaşmamış durumdaki iki yüzeysel kuram, cüretkâr bir ham-leyle böylece birleştirilmiş oldu. Kuramlardan biri, nedeni ortaya koyu-

* Yanlış zamanda etkinleştiklerinde ya da mutasyon sonucunda, normal hücrelerin kan-ser hücresine dönüşmesine neden olan genler, Ç.N.

yordu: “*Kansere virüsler neden olur*” (virüslerin büyük çoğunluğu henüz keşfedilmemişti oysa). İkincisi ise çözümü sunmaktaydı: “*Hücre sel zehirlerin belirli kombinasyonları kansere çare olacaktır*” (kansere türlerinin büyük çoğunluğu da henüz keşfedilmemişti).

Viral kaynaklı kanser kuramının daha kapsamlı ve derin bir açıklama-ya gereksinim duyduğu ortadaydı: Virüsler, yani hücreden hücreye yüzüp duran ilkel mikroplar nasıl oluyordu da, hücrenin fizyolojisini kötü huylu bir hücre oluşturacak ölçüde değiştirebiliyordu? Sitotoksik kemoterapinin kazanmış olduğu başarı da aynı şekilde, birçok temel soruyu akla getirmekteydi: Genel sayılabilecek bir zehir grubu bazı kanser türlerini iyileştirebilirken, diğer türler durumdan yara bile almadan nasıl sıyrılıbiliyordu?

Tüm bunların altında, daha temel bir açıklamanın yattığı açıktı; “neden”i ve “çözüm”ü birbirine bağlayan bir açıklama. Bazı araştırmacılar, bunun için sabır, temkin ve zaman gerektiği konusunda ısrarlıydı: “Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yönetilen program ağır eleştirilere hedef olmuş, nedeni bilmeden çözüm arayışına girmenin, arabayı atın önüne bağlamakla aynı şey olduğu yolundaki alaylı benzetmelere maruz kalmıştır” sözleri, 1963’ten NCI direktörü Kenneth Endicott’un kendi ağzından çıkmıştı. “Kansere çözüm bulmuş olmak gibi bir iddiamız kesinlikle yoktur. Elimizde, program başlamadan önceki kimyasallardan daha etkili bir düzine kadar ilaç olsa da, bunların hiçbirinin kayda değer bir fark yarattığını söylemek mümkün değildir. Hastanın ömrünü bir dereceye kadar uzatabildikleri ve onu biraz daha fazla rahatlatabildikleri doğrudur; ama o kadar.”

Lasker Gönüllüleri’nin ise ilerleme konusunda böylesine incelikli açıklamalara ayıracak zamanları yoktu. Bu araba, atı çekmek zorundaydı. “Demir tavına geldi; onu kesintisiz dövmenin tam zamanı” diye yazmıştı Farber Lasker’a. Tam güçle girişilecek savaşın altyapısı zaten hazır. Bütün gereken, fonları ayaklarının altına sermesi için Kongre’ye baskı yapmaktı artık. Mary Lasker, 1969’da Kongre’ye yazdığı açık mektupta “Şu ana kadar yeteri kadar fonla desteklenen büyük çaplı bir kanser karşıtı girişim ya da hedefe kilitli büyük çaplı bir çaba düzenlenmiş değildir” diye yazıyordu.

Lasker’ın düşünceleri, Missouri Üniversitesi’nde fazla tanınmamış bir farmakoloji profesörüken yazdığı kitapla (*Kansere Çözüm: Ulusal bir Hedef*) bir anda ünlenen Solomon Garb’da yansıma bulmuştu. “Bu kitap,” diye başlıyordu söze Garb, “kansere araştırmalarına daha yakından bakma, kanserin çözümü ve kontrol altına alınmasıyla ilgili çabaları yeni bir ışık altında denetleme zamanının geldiği teması üzerine kuruludur. ... Fon desteğinin bütün dönemlerde son derece kısıtlı kalmış olması ise, farkına pek varılmamış olsa da, bu çabaların önündeki en büyük engellerden birini oluşturmuştur. Ancak, bu duruma dikkat çekmek ya da aynı şeyleri yineleyip

durmak yeterli değildir; ek fonların nasıl kullanılacağını, hangi projelere yatırılacağını, neden özellikle bu projelerin desteğe ihtiyaç duyduğunu, işi yapacak uzman biliminsanı ve teknisyenlerin nerelerden geleceğini açıklamak da gerekmektedir.”

Garb’ın kitabı, “ilerlemeye götürecek yoldaki bir sıçrama tahtası” olarak betimlenmişti; Lasker Gönüllüleri de bu tahtayı kullanmaktan hiç çekinmedi. Farber ile de yaşandığı üzere, bir doktorun sözcükleri olabilecek en iyi reçeteydi. Garb’ın reçetesinin tam da Gönüllüler’in savunduğu stratejiyi içeriyor olması, onu, gözlerinde anında bir Mesih konumuna getirmiş, kitabı da İncilleri olmuştu.

Dinsel akımlar ve kültürler, çoğunlukla dört unsur üzerine kuruludur: peygamber, öğreti, kutsal kitap ve kutsal söz. 1969 yazında, kanser mücadelesi bu dört unsurdan üçünü elde etmiş durumdaydı. Konuyu 1950’lerde sıkışmış olduğu kuytu köşelerden çıkarıp topu topu yirmi yıl içinde ulusun gözleri önüne seren Mary Lasker, seferin peygamberi konumundaydı elbette. Öğreti, çocukluk çağı lösemisine kesin çözüm getirmek üzerineydi. Bu çaba, Farber’in Boston’daki deneyleriyle başlayıp Pinkel’in Memphis’teki şaşırtıcı başarısıyla sonlanmıştı. Kutsal kitap konumunda ise, Garb’ın *Kansere Çözüm* eseri oturuyordu. Tek eksik, bir “Kutsal Söz”dü; gelecek hakkında kehanette bulunacak, toplumun düşgücünü yakalayacak kuvvetli bir işaret. Bütün vahiylerde olduğu gibi, bu da beklenmedik bir anda ve birdenbire ortaya çıkacak, kelimenin tam anlamıyla gökten inecekti.



20 Temmuz 1969’da, doğu yaz saatiyle tam 16:17’de 15 tonluk bir uzay aracı Ay’ın soğuk, ince atmosferinden sessizce geçerek, Ay yüzeyindeki kayalık bazalt kratere indi. Aracın çevresi gepgeniş, çorak bir manzarayla, “muhteşem bir ıssızlık”la sarılmıştı. “Birden anladım ki”, diyordu iki astronottan biri “o güzel, mavi, minicik bezelye tanesi, Dünya’nın ta kendisiydi. Başparmağımı yukarı kaldırıp bir gözümün önüne tuttum. Parmağım gezegeni tümüyle kapatmıştı.”

Ufukta parıldayan bezelye büyüklüğündeki mavi gezegende ise, sonsuza kadar hatırlanacak bir an yaşanmaktaydı. *Time* dergisinin Temmuz 1969 sayısı şöyle yazmaktaydı olayı: “Evrimsel kronolojide bir ‘an’dan öteye geçmeyen birkaç milyon yıl gibi kısa bir sürede, ilkel ormanlardan çıkıp kendini yıldızlara fırlatabilen bir yaratık için, büyüleyici nitelikte bir bilimsel ve entelektüel başarıydı bu. ... Her şeyden önce, insanın düşlediklerinin tümüne ulaşabileceğini öne süren iyimser görüşün pırıltılı bir doğrulamasıydı.”

Kanser savaşçıları, kendi projeleri için daha canlı ve coşku dolu bir ge-

rekçe düşünemezlerdi. Bir “programlı” çalışma da bu alanda yapılmıştı işte; planlı, amaçlı, hedefe yönelik ve son derece odaklı, üstelik sonuca da rekor hızla ulaşmış bir çalışma. Apollo programının, ketumluğuyla ünlü mühendisi Max Faget’e, daha sonraları Ay’a inişle ilgili temel bilimsel güçlüğün nerede yattığı sorulduğunda, tek bir sözcük çıkmıştı ağzından: “İtki.” Sanki, Ay yürüyüşü teknolojik bakımdan bir çocuk oyuncağıydı: Bütün iş, daha güçlü bir jet uçağı inşa etmek, onu onlarca kat büyütme ve burnunu Ay’a doğru dikmekten ibaretti.

Boston, Washington ve New York’taki televizyonlarının başına geçmiş, Ay’a iniş ilgiyle izleyen Lasker Gönüllüleri ise, bu projeye kendilerinin-ki arasındaki bütün benzerlikleri kavramaya çoktan hazırlardı. Faget gibi onlar da kanser savaşında eksik olan unsurun bir tür “itki” olduğunu düşünüyorlardı: çabalarının ölçek ve kapsamını büyütüp onları çözüme doğru fırlatacak basit bir içsel, dikey atış.

Aslında bu itkiyi sonunda bulmuş bile olabilirlerdi. Çocukluk çağı lösemisi, daha yakın zamanda da Hodgkin hastalığıyla elde edilen başarı, ilkerlerinin kanıtı, keşfedilmemiş koca bir alandaki ilk tereddütlü keşif bulguları olarak ortada duruyordu. Kanser de tıpkı Ay gibi, muhteşem ıssızlıkta bir manzara oluşturuyor, ancak henüz keşfin eşiğinde duruyordu. Mary Lasker’in, mektuplarında kansere karşı açılan programlı savaştan artık “iç uzay”ın keşfi olarak (“dış uzay”a karşılık) söz etmeye başlamış olması, iki projeyi tek bir bütün olarak algıladığını göstermeye yeterdi.

Ay’a iniş, böylece kanserle mücadele öyküsünde de bir dönüm noktasını temsil etmekteydi. Lasker Gönüllüleri, geçmişte çabalarının çoğunu Washington’da uyguladıkları *siyasi* lobicilikte yoğunlaştırmış, halka sunulan ilan ya da broşürlerin çoğu ise eğitim içerikli olmuştu. Çünkü Gönüllüler, işlerini kulisten yürütmeyi, doğrudan halkla ilişki kurmak yerine siyasi ilişkileri tercih etmekteydiler.

Ancak 1969 yılına gelindiğinde siyaset de değişikliğe uğramıştı. Alabama Senatörü ve Mary Lasker’in da en büyük destekçilerinden Lister Hill, Senato’da birkaç on yıl boyunca görev yaptıktan sonra emekliye ayrılıyordu. Farber’in Boston’daki dostlarından Senatör Edward Kennedy ise Chappaquiddick skandalına öylesine batmış durumdaydı ki, mahkemeler ve yasalar arasında tek kelimeyle kaybolup gitmişti. (1969 Temmuzunda Kennedy’nin kullandığı ve kampanya çalışanlarından birini de taşımakta olan araç, Martha’s Vineyard Adası’nda bulunan bir köprüden saparak suya gömülmüş ve yolcu koltuğundaki kadın boğularak ölmüştü. Kennedy olay yerini terk etme suçlamasını kabul etmiş ve cezası tecil edilmişti.) Sonuçta Gönüllüler, iki ebeveyninden de olmuştu. “Düşüğümüz durum tam bir felaket” diye anımsıyordu Lasker. “1950’lerin başlarında bulunduğumuz ko-

numa yeniden dönmüştük. ... Senato'da dostumuz kalmamıştı. İlerlemeye çalışsak da etkili bir destekten yoksunduk.”

Washington'da sesleri, Kongre ve Meclis'ten de destekleri kesilmiş durumdaki Gönüllüler, mücadeleleri için geliştirdikleri stratejiyi yenilemek, siyasi kulisten çıkıp doğrudan toplum sahnesine çıkmak zorundaydılar. Geriye dönüp bakıldığında, rotalarında çizdikleri bu eğrinin zamanlaması da çok uygundu. *Apollo 11* başarısının, Lasker Gönüllüleri'nin kendi projelerine bakışlarını da ciddi biçimde etkilediği doğrudur; ama belki daha da önemlisi, toplumun bilimi algılayışında da aynı ölçüde güçlü bir sıçrama yaratmıştı. İnsanoğlunun, Ay'ı ele geçirdiği gibi kanseri de ele geçirebileceği, artık kuşku konusu olamazdı. Benzeşimi tanımlayacak bir sözcük de buldu Gönüllüler: Kanser için yapılacak bir “fırlatma”ydı (“moon shot”) bu.

“Fetih, şimdi de kanser için”

Savaş sonrası dönemde hükümetin bilimle ilişkisi, söz edilmeye değer bir örnektir. Göze fazla çarpan bir planlılık çerçevesinde olmasa da, büyük bir ciddiyetle çalışarak, on yıldan pek uzun olmayan bir sürede bilimin ulusal politikadaki yerini, olağanüstü etkiye sahip olduğu bir düzeye çıkardık. Ama, şimdi elimizin altında olduğu halde, onunla ne yapacağımızı tam olarak bilemiyoruz.

—William Carey, 1963

Nixon Baba bize son zamanlarda ne hedi yeler getirdi?

—New York Times, 1971

Soğuk bir Pazar sabahı, 9 Aralık 1969'da, *Washington Post* gazetesinde tam sayfa bir ilan çıkmıştı:

Sayın Nixon: Kanseri tedavi edebilirsiniz.

Eğer edilen dualar Cennet'ten işitilebiliyorsa, en fazla işitilen dua şu olacaktır:

“Ulu Tanrım, yalvarırım kanser olmasın.”

Yine de geçtiğimiz yıl 318.000'in üzerinde Amerikalı kanserden hayatını kaybetti.

Sayın Başkan, bu yıl, üzerimizdeki bu lanet için sonun başlangıcını yaratacak olan güç, sizin elinizde.

Siz bütçe konusunda ızdırap çekerken, biz de size yalvarıyoruz, o 318.000 Amerikalı'nın ızdırabını da unutmayın. Tabii ailelerininkini de.

... Durumu daha iyi bir bakış açısından görmenizi, paramızın her yıl yüz binlerce yaşamın kurtarılmasına harcanacağı daha iyi bir bütçe istiyoruz sizden.

... Amerikan Kanseri Derneği'nin eski Başkanı Dr. Sidney Farber

* Aynı ilan, 17 Aralık'ta da New York Times gazetesinde de çıktı.

düşüncelerini şöyle dile getirmektedir: “Kanser sorununun çözümüne çok yaklaşmış durumdayız. Bu konudaki eksiğimiz, Ay yüzeyine bir adam göndermede harcanan irade gücü, para ve kapsamlı planlamadan ibarettir.”

... Sayın Başkan, bizi düş kırıklığına uğrattırsanız, olacaklar şunlardır:

Şu an hayatta olan altı Amerikalıdan biri, yani 34 milyon kişi, yeni çözümler üretilmedikçe kanser nedeniyle yaşamını yitirecektir.

Şu an hayatta olan dört Amerikalıdan biri, yani 51 milyon kişi, gelecekte kansere yakalanacaktır.

Böylesine bir kaybı göze almamız mümkün değildir.

Bu metne güçlü bir görüntü de eşlik etmekteydi. Sayfanın altına doğru, bir grup kanser hücresi gevşek bir düzenlemeyle tek bir kütle oluşturacak biçimde bir araya gelmişti. Bu hücrelerden bir kısmı ana kütlede kopup ayrılmakta ve metnin içine doğru yönelen, metastaz yapıcı küçük uzantılar göndermekteydi. “Kanser” sözcüğündeki *e* ve *r* harfleri, tıpkı meme kanserinin kemikte oluşturduğu deliklere benzer biçimde, bu hücrelerce delik deşik edilmişti.

Unutulmaz bir görüntü, bir meydan okumaydı bu. Hücreler sayfa boyunca ilerliyor, taşkınlıktan birbirini de çiğneyip geçmiş izlenimini veriyordu. Çıl-gınca bir güçle bölünüyor, düşgücünde metastazlar yaratıyorlardı. Bu görün-tü kanserin en temel biçimini yansıtmaktaydı: çıplak, korkunç ve büyük.

Times ilanı, kanser tarihinde çığır açıcı bir kesişimi simgelemekteydi. Bu ilanla kanser, tıbbın karanlık dehlizlerinden çıkıp, üzerine parlayan spotlarla birlikte halkın dikkatine bir kez daha çıkmış, ulusal ve uluslararası önemde bir hastalığa dönüşmüş oluyordu. Bu, artık kanserden fısıltıyla söz etmek zorunda kalmayan bir kuşaktı. Kanser, gazetelerin, kitapların, tiyatro ve sinemanın parçası haline gelmişti. Her yerdeydi: *New York Times*’da 1971 yılında çıkan 450 yazıda, Aleksandr Soljenitsin’in Sovyetler Birliği’ndeki bir kanser hastanesinin ürkütücü öyküsünü anlattığı *Kanser Koşuşu* kitabında, lösemi-den ölen 24 yaşındaki genç bir kadınla ilgili 1971 yapımı ünlü *Aşk Hikâyesi* ve Hodgkin hastalığından ölen bir beyzbol oyuncusunu anlatan 1973 yapımı *Davulları Yavaş Çalın* (*Bang the Drum Slowly*) filmlerinde, Chicago Bears takımının yumurtalık kanserinden ölen yıldızı Brian Piccolo’yu konu edinen 1971 tarihli televizyon filmi *Brian’ın Şarkısı*’nda (*Brian’s Song*)... Gazete ve dergilere okuyuculardan yazı ve mektuplar yağıyordu. *Wall Street Journal* dergisine yazan bir adam, oğluna kanser tanısı konmasıyla ailesinin “uyuşturucu bir acıya” bir anda nasıl balıklama dalmak zorunda kaldığını anlatıyordu. Mastektomi ameliyatı geçiren bir hasta ise, “Kanser yaşamınızı değiştiriyor” diye yazmıştı; “bütün huylarınız değişiyor ... her şeye büyüteç altından bakar oluyorsunuz.”

Dönüp de geriye baktığımızda, bu “büyütme” sürecinin ardında, önceden var olan bir şey, daha derin bir titreşim bulunduğunu görüyorsunuz. Kanser, sanki toplum ruhunda zaten titreşmekte olan kaygı tellerini çekmişti. Bir hastalık, bir dönem insanların düşgücüne böylesine güçlü biçimde sızmışsa, bunun nedeni, büyük olasılıkla, o düşü örtülü olarak barındıragelmiş bir kaygıya dokunup geçmiş olmasıdır. AIDS’in 1980’lere ağırlığını koymasının bir nedeni, o kuşağın kendi cinsellik ve özgürlüğüne karşı ister istemez duyduğu korkuydu. SARS’ın küresel yayılım ve bulaşıcılık konusunda yarattığı panik dalgası, küresellik ve “toplumsal bulaşıcılık” konularının Batı’da yavaş yavaş kaynamaya başladığı bir döneme karşılık gelmişti. Her dönem, hastalığını kendi suretinde yaratır. Toplum, tıpkı uç noktadaki bir psikosomatik hasta gibi, tıbbi sıkıntılarını geçirmekte olduğu psikolojik krizle eşleştirmede ustalaşmıştır: Hastalığın beden içindeki bir tele dokunmasının nedeni, genellikle telin zaten titreşmekte olmasıdır.

Kanser için de aynı şey geçerliydi. Felsefeci yazar Renata Salecl’in açıkladığı üzere, 1970’lerde “korku nesnesinin algılanma biçiminde kökten bir değişim” gerçekleşmiş, ilerleme “dış”tan “iç”e doğru olmuştu. 1950’lerde yaşanan Soğuk Savaş sancıları, Amerikalıları dış etkilerle yok olma korkusuna itmişti: Bombalar ve savaş başlıkları, zehirli su depoları, komünist ordular, uzaylı işgalciler yüzünden... Genel algı, toplumu tehdit eden unsurların dış kaynaklı olduğu yolundaydı. Popüler kültürde kaygı göstergesi konumundaki korku filmlerinde uzaylı işgalleri, beyindeki paraziter etkinlikler ve ceset hırsızlığı gibi konular başını almış gidiyordu: *Uzaydan Gelen Canavar (It Came from Outer Space)* ve *Gezegenden Gelen Adam (The Man from Planet X)* gibi.

Kanser bu iç korku ve dehşet duygusunun somutlaşmış örneğiydi. İçerideki düşman, kanserde cisimleşmiş olarak bütün haşmetiyle ortaya çıkmakta; yağmacı bir hücre –“içerideki yabancı”– vücudun kendi içinde bir yerlerde belirip onu yine içeriden ele geçirmekteydi. Bir köşe yazarının belirttiği gibi “Büyük Bomba”nın yerini, artık “Büyük K” almıştı:

“Çocukluğumu geçirdiğim 1950’lerde, her yerde ‘Bomba’dan söz ediliyordu. Bu kavram, yani ‘Bomba’, savaş zamanında doğmuş kuşağa aitti. ... Ama biz insanlar, korku konusunda bile maymun iştahlı bir türüz. Nedenleri olduğu yerde durduğu halde, bomba fobimizden vazgeçmiş görünüyoruz şimdi. Bu ölümcül hit listesinin ilk sırasına şimdi kanser oturmuş durumda. Tanıdığım ‘orta boy’ çocuklar, artık ölümün bir patlamayla değil, bir tümörle geldiğini düşünür olmuşlar ... Kanser, felaketlerin kasıtlı birer kamu politikası aracı olmayabileceğini ve tesadüfe bağlı, gelişigüzel dikkatsizlik sonucu gerçekleştiğini düşünenlerin takıntısı haline gelmiş durumda.”

Kansere ilgili metaforların geçirdiği bu değişimler, Lasker Gönüllüleri’nin düşleyebileceğinden de güçlü, yaygın ve etkiliydi. *Times* ilanı, yeni ve strate-

jik bir güç ayarını temsil etmekteydi. Mektuplarının “milyonlarca Amerikalı” adına başkana sesleniyor olması, taktik bakımdan dâhiyane bir geri dönüşü simgelemekteydi. Geçmişte, kansere fon sağlamak amacıyla seslendikleri ulusun adına sesleniyorlardı artık. Kansere açılan savaşın daha eşgüdümlü biçimde yürütülmesi için yaptıkları bu sesleniş, onları halkın zihninde de inanılmaz bir güçle donatmıştı üstelik. Kansere kesin çözüm, Amerikan rüyasının dokusuna kadar işlemişti artık. Bir gözlemcinin tarihçi James Patterson’a söylediği gibi “kansere büyük harcamalar yapılmasına karşı çıkmak, Anne’ye, elmalı turtaya ve bayrağa karşı çıkmak” demekti. Buysa, Amerika için Başkan’ın bile görmezden gelmeyi göze alamayacağı kadar güçlü bir üçlü otoriteydi.



Sabırsız, atılgan ve hedefe odaklı bir tarz benimsemiş Başkan Richard Milhous Nixon, sabırsız, atılgan ve hedefe odaklı projelere de haliyle yatkındı. Belli belirsiz gerçeklerin peşindeki ucu açık bir arayış olarak bilim, onu rahatsız edip aklını karıştırıyordu. Biliminsanlarının, bilim yönetiminden “bir halt anlamadığı”ndan sıklıkla yakındığı gibi, “ucu açık” bilimsel konulara maddi destek sağlama yanlısı olduğu da pek söylenemezdi. Kendilerine fazlasıyla cömertçe sağlanmış ve sağlanmakta olan araştırma desteği sonucu gürbüzleşip şişmanlayan (ve Nixon yönetimince genellikle “kaçık” ya da “aşağılık” sıfatlarıyla anılan) biliminsanları, ona göre artık biraz fazla küstah ve başarılarına buyruk hale gelmişlerdi. Nixon, onların “hizaya gelmelerini” istiyordu.

Biliminsanlarını “hizaya getirmek”, Nixon için bilimin denetimini bu akademik “kaçıkların” elinden alıp, bilimsel bürokratlardan oluşan yeni bir çekirdek kadroya; bilimi disiplinli ve hesap sorulabilir hale getirecek bilim yöneticilerine devretmek demekti. “Eski ekol”den bir atom fizikçisi olarak Caltech’te başkanlık yapmış ve Nixon’un bilimsel danışmanı olan bilge kişilikli Lee DuBridge’in yerine, mühendislikten yöneticiliğe geçmiş ve Bell araştırma laboratuvarlarının yöneticisi konumundaki atılgan karakterli Ed David’in getirilmesi, bilim toplumuna hizaya gelme konusunda bir uyarı niteliğini taşıyordu. David, doğrudan bir sanayi laboratuvarından gelen ve herhangi bir üniversiteyle de doğrudan bağlantısı bulunmayan ilk başkanlık bilimsel danışmanıydı. Görevi ise, enerjisini tanımlanmış ulusal hedeflere yönlendirecek etkili bir bilimsel sistem oluşturmaktı. Biliminsanlarının gereksinim duyduğu (yani toplumun talep ettiği) şey, Vannevar Bush’un kullanmış olduğu ifadeyle “sınırsız bir ufuk” değil, pragmatik sınırlarla çevrelenmiş ve iyi tanımlanmış amaçlara sahip bir disiplindi.

Öyleyse, Lasker’ın işi, zaten dönüşmüş olanı bir kez daha dönüştürmek ola-

caktı. 1969'da, kendine özgü stratejik dehasını devreye sokarak yeni bir öneri getirdi. Buna göre uzmanlardan oluşan ve Kanserin Fethi Komisyonu (Commission on the Conquest of Cancer) adıyla toplanacak "tarafsız" bir komite kurulmalı ve bu komite, kansere karşı verilecek sistematik bir mücadelenin çerçevesini oluşturacak en uygun strateji konusunda başkana yol göstermeliydi. Komisyonda "maliyetleri ne olursa olsun, kanserin fethi için izlenecek olası yolları Birleşik Devletler Kongresi'ne sunmakla yükümlü ... uzaybilimciler, sanayiciler, yöneticiler, planlamacılar ve kanser araştırma uzmanları" yer almalıydı.

Lasker, beklenebileceği gibi sonradan Danışmanlar Paneli adı verilen komisyonda tarafsızlık adına tek bir şey bırakmayacak önlemleri de almıştı. Çok büyük titizlikle belirlenen üyelerin hepsi Lasker'in dostları, ortakları ve yandaşlarından (Kanserle Savaş'a zaten adanmış şahıslardan) oluşuyordu. Sidney Farber ve Texas Senatörü Ralph Yarborough (Yarborough da Lister Hill gibi, Lasker'ların Kongre'deki en eski destekçilerinden biriydi) eşbaşkan seçildi. Solomon Garb, kitabı nedeniyle katılmıştı gruba. Joseph Burchenal Memorial Hastanesi'nden, James Holland Roswell Park'tan, Henry Kaplan da Stanford'dan çağrıldı. Bir başka üye, Memorial Hastanesi'nin başlıca bağışçılarından ve New York'taki tanınmış bir yatırım şirketinin ortaklarından olan Benno Schmidt idi. (Enerjik bir örgütleyici olan Schmidt'in, daha sonra Farber ve Yarborough'nun yerini alarak panele başkanlık etmesi istendi. Hem bir Cumhuriyetçi hem de Başkan Nixon'un güvendiği isimlerden olmasının bu teklifte önemli bir payı vardı.) Siyaset, bilim, tıp ve iş dünyası, böylece kansere verilecek ulusal yanıtın biçimlendirilmesi için bir araya gelmişti. "Tarafsızlık" görüntüsünü korumak ve güçlendirmek amacıyla ise, Yarborough 1970 yazında Marky Lasker'a yazarak, ondan katılması "ricasında" bulundu (gerçi mektubun sonuna da şöyle yazmıştı: "Aslında ilk olarak size yazmamız gerekiyordu; çünkü bütün bu gelişmeler dehanız, enerjiniz ve yardımcı olma konusundaki istekliliğiniz sayesinde gerçekleşmiştir").

Panelin 1970 kışında yayımlanan "Kanserin Fethi için Ulusal Program" başlıklı nihai raporunun sonuç bölümü, bekleneceği gibiydi: "Geçmişte Federal Hükümet, önem bakımından kanserle savaş projesinin boyutlarına ulaşan bilimsel bir projeye en büyük önceliği verme kararı aldığı anda, projenin sorumluluğunu kimi zaman bağımsız bir kuruluşa vermiş ve bu uygulamadan başarılı sonuçlar alınmıştır." Aslında panelin, konuya bu şekilde yavaş yavaş yaklaşarak yapmakta olduğu şey, bağımsız bir kanser biriminin; kanser için de bir NASA'nın kurulmasını önermekti.

Dört yüz milyon dolarlık bir bütçeyle işe başlanacak, bu pay her yıl 100 ila 150 milyon dolar arasında artırılarak 1970'lerin ortalarında 1 milyar doları bulmuş olacaktı. Schmidt, ülkenin maddi gücünün böyle bir programın al-

tından kalkmaya yetip yetmediği sorusuna yanıt verirken bir anlık bir tereddüt bile yaşamamıştı: “Bunun altından kalkabilecek olmamız bir yana, asıl altından kalkamayacağımız şey, programı yürütmeme durumunda olacaklar.”



9 Mart 1971’de Ted Kennedy ve Jacob Javits, panelin önerileri doğrultusunda hazırlanmış “S 1828, Kanserin Fethi Yasası” başlıklı bir Senato tasarısı sundular. Yasa, kanser araştırmaları için bağımsız ve özerk bir Ulusal Kanser Kurumu’nun kurulmasını öngörüyordu. Kurumun direktörü Başkan tarafından belirlenip Senato tarafından onaylanacaktı; ki bu da benzeri pek görülmemiş bir özerklik düzeyinin varlığını vurgulayan bir uygulamaydı. (Belirli bir hastalığa odaklanmış Ulusal Kalp Enstitüsü benzeri enstitüler, genellikle NIH tarafından denetlenmekteydi.) On sekiz üyelik bir danışma kurulu, kanser konusunda kaydedilen gelişmeleri Kongre’ye rapor edecek, üyelerse biliminsanları, yöneticiler, siyasiler, doktorlar –ve tartışmalı biçimde– Lasker, Foote ve Bobst gibi “sıradan” şahıslardan oluşacaktı. Bu son grubun görevi, toplumun gözünü savaş konusunda sürekli açık tutmaktan ibaretti. Maddi destek, şeffaflık ve özerklik düzeyi ise, hem NIH hem de olasılıkla Amerika bilim tarihinde görülmemiş düzeyde olacaktı.

Mary Lasker bu arada perde arkasından yürüttüğü çeşitli manevralarla Kennedy/Javits tasarısı için destek toplamakla meşguldü. Ocak 1971’de, kurulacak kanser kurumu için yandaş bulmak amacıyla çeşitli arkadaşlarına mektuplar yağdırdı ve Şubat ayında taktik açısından büyük bir fırsat daha yakaladı: Yakın arkadaşı ve Chicago’da yaşayan, hayli popüler bir köşe yazarı olan Ann Landers’ı (gerçek adı Eppie Lederer), kanser ve Kennedy tasarısı hakkında bir yazı yazmaya ikna etti. Yazı, Senato’da oylama öncesi müzakere-lerin yoğunlaşmaya başladığı sıralarda çıkacaktı.

Nihayet 20 Nisan 1971’de Landers’ın köşe yazısı yayımlandı. Oldukça ciddi ve çarpıcı bir giriş bölümüyle başlıyordu yazı: “Sevgili Okuyucular: Bugün sizi güldürecek bir konu arıyorsanız, Ann Landers’ı atlamanızı öneririm. Ama eğer milyonlarca yaşamı –belki de kendinizinkini– kurtarabilecek bir çabanın parçası olmak istiyorsanız, lütfen benimle kalın. ... ‘Ay’a adam göndermeyi başaran bu büyük ülke, kansere neden çözüm bulamıyor?’ sorusunu kaçımız sordu acaba?”

Landers’ın bu soruya cevabı, Lasker Gönüllüleri’nin düşüncelerinin bir yansımasıydı: Kansere savaşın tek gereksinimi tıbbi bir çözüm değil, siyasi bir çözümdü de aynı zamanda. “Eğer yeterli sayıda vatandaş, senatörlerine S-34 Tasarısı’nın geçmesini istediğini duyurabilirse, tasarı geçecektir. ... S-34 için oy verin” diye yazıyordu Landers; “ve lütfen isim-imzalarınızı da ekleyin.”

İzleyen mektup “fırtınası”, Landers ve Lasker’ı bile hayrete düşürmüştü. “Senato binasına kamyonların yanaştığına tanık olmuştum” diye hatırlıyordu gazeteci Barbara Walters. Sayısı milyonu bulan mektuplar çuvalarla yağıyor, Senato posta odasının sınırlarını zorluyordu. Senatörlerden biri, 60 bin mektup aldığını yazmıştı. Mektupları gruplara ayırmaktan bezmiş ve çileden çıkmış bir sekreter, masasına “ANN LANDERS’İ DAVA EDİN!” yazan bir not iliştirmişti. Missouri senatörü Stuart Symington, Landers’a yazarak insanların artık mektup göndermesini engelleyecek ikinci bir yazı yazmasını istedi. “Lütfen Eppie” diye yalvarıyordu; “mesajı aldım.”

Bu arada, Senato da mesajı almış görünüyordu. 1971 Haziranında Kennedy/Javits tasarısının değiştirilmiş bir versiyonu hazırlandı. 7 Temmuz öğle sonrasında ise, bilimsanları ve doktorların verdiği düzinelerce ifadenin ardından, tasarı nihayet oya sunuldu ve aynı akşam saat 17:30’da oylar sayıldı: 79 kabul, 1 ret.



Senato ile elde edilen hızlı ve kesin başarı, tam da Lasker Gönüllüleri’nin planladığı biçimde gerçekleşmişti. Ancak kanser tasarısı şimdi Meclis’e doğru yola çıkmaya hazırlanıyordu; ki buradan sağ salım geçmesinin çok daha zorlu bir süreç gerektirdiği açıktı. Lasker Gönüllüleri’nin bu tabaka üzerindeki etkisi ve buradaki dostlarının sayısı daha azdı. Meclis, daha fazla sayıda görüş talep etmekteydi; üstelik yalnızca Gönüllüler’in titizlikle oluşturdukları paneli kapsamıyordu bu talep. Fizikçiler, bilimsanları, yöneticiler ve politika oluşturmakla yükümlü mercilerden aldıkları görüşlerin çoğu ise, Senato’ya sunulanlardan keskin sınırlarla ayrılmaktaydı. Eski sağlık bakan yardımcısı Philip Lee şöyle yakınmaktaydı sözelimi: “Kanser, bir anda ortaya çıkan bir programla yok edilmeyi bekleyen ıssız bir ada değildir. Ay’a yapılan fırlatmayla –bir Gemini ya da Apollo programıyla– karşılaştırılabilecek bir yanı da yoktur. Çünkü bu programların temel gereksinimi, zaten elimizde var olan bilimsel bilgiyi etkili tek bir pakette bir araya getirecek para, insan gücü ve tesislerin harekete geçirilmesidir.” Kanserle Savaş’a temel itkiyi sağlayan iki model, yani Apollo programı ve Manhattan Projesi’nin her ikisi de, derin ve uzun süreli bilimsel keşiflerin (atom fiziki, akışkanlar mekaniği ve termodinamik) omuzlarında duran *teknolojik* kazanımlardı. Buna karşın, hücrelere kötücüllük özelliği kazandıran süreçle ilgili yüzeysel bir anlayış bile henüz oluşmamış durumdaydı. Columbia Üniversitesi’nde bir kanserbilimci olan Sol Spiegelman, Gönüllüler’in bu en gözde benzetmesini hedef alarak şu sözlerle dile getirmişti görüşünü: “Şu sıralarda böyle bir mücadeleye tam güçle girişmek demek, Newton’un kütleçekim yasasını bilmeden Ay’a adam in-

dirmeye kalkışmak demektir.” Senato tasarısını ağır biçimde eleştirenlerden biri de, DNA’nın yapısını keşfedenlerden James Watson idi. “Konuyla ‘ilgili’ araştırma yapmak, ‘iyi’ bir araştırma yapıyor olmak anlamına gelmez” diye yazmıştı Watson sonraları. “Bir kere, şansımızın yaver gideceği fikrini aklımızdan tümüyle çıkarmak zorundayız. ... Çünkü aksine, iyi niyetli bir sıradanlığın geniş alanlara yayılmasına tanık olabiliriz.”

Kimilerine göre ise belirli bir hastalığa karşı açılacak hedefe güdümlü bir savaş, diğer araştırma alanlarıyla aradaki doğal ortaklığı kaçınılmaz olarak bozacak, kanser araştırmacılarını “kapalı bir kutu” içinde düşünmeye zorlayacaktı. Bir NIH yöneticisinin görüşleri ise şu yöneydi: “Özetlemek gerekirse [yasanın] söylemeye çalıştığı şey, bütün NIH enstitülerinin eşit olduğu, ama bir tanesinin [NCI] diğerlerinden daha eşit olduğudur.” Kimileri ise, kanser metaforunun zihinleri kaçınılmaz olarak bulandıracağını; yarattığı ani umut ve heyecan dalgasından sonra yaşanacak düşkürlüğünün felaket niteliği taşıyacağını savunuyordu. Saygın bir bilim dergisinin editörü Irvin Page şöyle yazmaktaydı: “Kanser araştırmalarının geleceğinde sıkıntı yaşanacağı benziyor. İnsanlar, herhangi bir gelişme kaydedilmediği biçiminde algıladıkları mevcut durum konusunda sabırsızlanmaya başladılar. Sistem analizi, güdümlü araştırma ve iyi düzenlenmiş eşgüdümlü çalışmalarla kazanılabilecek Ay yürüyüşü gibi büyük başarılarla tanık olan insanlar, aynı bakış açısını kanseri yenme çabalarına, üzerinde fazla düşünmeden uyarlayıveriyorlar.” Kanser projesi durma noktasına gelir ya da başarısız olursa, patlayacak olan balondan saçılacaklar, işte bunlardı.



Bu arada Nixon, sabrının sonuna gelmişti. 1972 seçimleri hızla yaklaşmaktaydı. Aynı yılın başlarında, Chicago Tribune’den *Bob Wiedrich* gibi yorumcular ise, kartları ortaya koymuşlardı: “Eğer Richard Milhous Nixon ... bu iki büyük hedefe ulaşır; yani Vietnam’daki savaşı sonlandırma ve kanserin yaptığı tahribata son vermeyi başarırsa, Ay’a adam göndermenin de ötesini temsil edecek bu gelişmeyle, ülkenin tarihinde kendisine Lincoln’unüne benzer boyutlarda bir yer açmış olacaktır.”

Vietnam’daki savaşın sonu gelecek gibi değildi; ama kansere karşı yürütülen yeni bir kampanya, çok daha ulaşılabilir bir hedef gibi görünüyordu. Üstelik, Nixon bir kanser yasa tasarısını –hatta *herhangi* bir kanser yasa tasarısını– Kongre içinde zorlamaya çoktan hazırı. Çareleri asla tükenmeyen Schmidt, 1971’in sonbaharında kendisini Oval Ofis’te ziyaret ettiğinde (kısmen de uzlaşma teklif etmek amacıyla), Nixon kendisine “ne yapıp edip” bir çözüm getireceği garantisini vermişti: “Siz hiç merak etmeyin ve o işi bana bırakın.”

Kasım 1971’de, Temsilciler Meclisi’nin Florida kökenli Demokrat üyelerinden Paul Rogers, bir uzlaşma tasarısı ortaya çıkardı. Gönüllüler’in vizyonuna uygun olarak, Rogers’ın tasarısı da kanser araştırma bütçesinde büyük bir artışı öngörmekle birlikte, Kennedy/Javits tasarısının aksine, Ulusal Kanser Enstitüsü’nün özerkliğinin ciddi biçimde sınırlandırılması önerisini de getirmekteydi. Buna göre “kanser için bir NASA” kurulması söz konusu olamazdı; ancak bütçedeki büyük artış, odaklı bir federal proje yönetimi, umut ve enerjideki çarpıcı yükselme göz önüne alındığında, kanserle “savaş” söylemi her anlamıyla doğrulanmış olacaktı yine de. Hem Gönüllüler hem tenkitçileri hem de Nixon, evlerine mutlu mesut dönebileceklerdi.

Meclis, üzerinde yaptığı birtakım değişikliklerle birlikte Rogers’ın tasarısını Aralık’ta nihayet oya sundu. Karar, oybirliğine yakın bir çoklukla çıkmıştı: 350 kabul, 5 ret. Bir hafta sonra Temsilciler Meclisi ile Senato’nun yaptığı ortak toplantıda, iki tarafın tasarılarındaki küçük farklılıklar da çözüme bağlanarak yasa son haline getirildi ve başkana sunuldu.

23 Aralık 1971’de, Washington’da soğuk ve rüzgârlı bir öğle sonrasının kendini gösterdiği sıralarda Nixon, Beyaz Saray’da gerçekleşen küçük bir törenle Ulusal Kanser Yasası’nı imzaladı. Büyük Ziyafet Salonu’nun kapıları açılmış ve başkan ahşap bir çalışma masasının başına geçmişti. Fotoğrafçılar masa çevresinde kendilerine uygun birer konum bulmaya çalışıyordu. Nixon masaya doğru eğildi ve yasayı hızlı bir hareketle imzaladıktan sonra kalemi Danışmanlar Paneli başkanı Benno Schmidt’e hediye olarak uzattı. Mary Lasker, oturduğu sandalyede zoraki gülümsedi. Farber ise katılmamayı yeğlemişti.

Bu tarih, Lasker Gönüllüleri için iki yönlü bir doğrulamanın simgesi oldu. Kanser araştırmaları ve denetimi için ayrılan büyük paralar (1972 için 400 milyon; 1973 için 500 milyon ve 1974 için 600 milyon dolar; yani izleyen üç yıl için toplamda 1,5 milyar dolar) anıtsal bir başarıyı simgeliyordu. Para, eğer Mary Lasker’in ifadesiyle “donmuş enerji” idiyse, bu miktar, fokur fokur kaynamaya hazır bir enerji kazanı olsa gerek.

Ama öte yandan, tasarının geçmesi de bir başka gerçeği yansıtıyordu. Danışmanlar Kurulu dışında kalan biliminsanları arasındaki baskın görüş, kansere karşı düzenlenecek böylesi bir saldırı için henüz erken olduğu yolundaydı. Mary Lasker ise alınan sonucu acımasızca eleştiriyordu. Bir muhabire söylediği üzere yeni tasarı “Senato tasarısına herhangi bir şans tanıyan en ufak bir husus bile barındırmıyordu.”

Lasker ve Sidney Farber, uğradıkları bozgunun etkisiyle Meclis oylamasından kısa süre sonra kanserin siyasi dünyasından çekildiler. Farber Boston’a dönerek yaralarını sessizce kendi kendine sarmaya çalıştı. Lasker ise, New York’taki Beekman Place sokağında yer alan müze benzeri evine (beyaz mobilyayla döşenmiş beyaz bir kutu) çekilerek, kendisine yeni bir ilgi oda-

ğı buldu: kentsel güzelleştirme projeleri. Washington'da sağlıkla ilgili yasalar üzerinde kampanya çalışmalarına etkin biçimde devam ederek, adına verilen Lasker Ödülü (tıp ve biyolojik bilimlerde çığır açıcı çalışmalar yapan araştırmacılara verilen yıllık bir ödül) kapsamında da çalışmalarda bulundu. Ancak, Kansere Savaş kampanyasının sürdüğü yirmi yıllık süre boyunca göstermiş olduğu güç, ısrarcı tezcanlılık ve bütün federal kurumlara akıp önüne çıkan her engeli yok etmeye muktedir ateşli enerjisi, yavaş yavaş sönmeye başladı. 1974 Eylülünde, New York'a lale dikimi konusunda getirdiği çok sayıda öneriden biri için söyleşiye gelen genç bir muhabir, ona kendi gücünü nasıl algıladığı sorusunu da yöneltmişti. Ülkenin en güçlü kadınlarından biri değil miydi kendisi? Lasker, muhabirin sözlerini kısa kestti: "Güçlü mü? Bilmiyorum. Hayır. Gerçekten güçlü olsaydım, çok daha fazlasını yapmış olurum."

Biliminsanları da savaştan yavaş yavaş çekilmeye başlamıştı; bunun bir nedeni de katacak fazla bir şeyleri olmamasıydı. Savaş çağrısı öyle yapılmıştı ki, silahların, ordunun, hedefin ve stratejinin bir araya gelmiş olduğu izlenimini vermişti. Bilim, yani bilinmeyenin keşfi, savaş alanının dışına doğru itilmişti. Ağırlıklı öncelik, hücre öldürücü ilaç kombinasyonlarının uygulandığı, büyük maddi desteğe sahip, dev çapta klinik deneylere verilecekti. Evrensel neden ve evrensel çözüm (kansere virüsleri de dahil) arayışına da epeyce fon sağlanacaktı. Farber 1970'te "Kısa denebilecek bir süre içinde kanser sorununa birçok açıdan saldırabileceğiz" duyurusunu yapmıştı Kongre'ye. Ordusu adım adım ilerliyordu; kendisi ve Mary Lasker, kendilerini bile isteye cephe gerisine çekmiş oldukları halde.

Öyleyse, yasada ciddi bir sorun vardı; çünkü bariz biçimde bütün tarafları memnun etmek üzere tasarlanmış, ancak kimseye yaranamamıştı. NIH, Lasker Gönüllüleri, biliminsanları, lobiciler, yöneticiler ve siyasiler, her biri kendi nedenlerine bağlı olarak, ortaya çıkan şeyin ya fazlasıyla yetersiz kaldığını ya da gereksinimleri fazlasıyla aştığı görüşünü taşıyorlardı. En ağır değerlendirme ise *Chicago Tribune*'un başmakale sayfalarında yer alıyordu: "Böylesine aceleci bir programın sonucu olsa olsa bir kaza olabilir."



30 Mart 1973 gününün öğle sonrasında, en üst düzeydeki acil durumlar için verilen bir sinyal, Jimmy Fonu Binası'nın koridorlarında çınlamaya başladı. Çocuk kliniğinin açık kapılarından fışkıran ses dalgası, duvarlarda asılı çizgi karakter portrelerinin, beyaz çarşafı koğuşturmuş yataklarının, damaryolu açılmış çocukların üzerinden dolaşıp, Farber'ın intern olarak eğitim görmüş olduğu Brigham and Women Hastanesi'ne kadar ulaştı. Sanki Farber'ın bütün yaşamını geriye doğru izler gibiydi.

Ameliyat kıyafetleri içindeki birkaç doktor ve hemşire bir anda ortalığa fırlayıp merdivenlere doğru koşmaya başladılar. Yetişmeye çalıştıkları yer hastanenin öteki ucunda ve sekizinci katta olduğu için, yolculukları normalden uzun sürmüştü. Büyük pencere, havadar odasında, Farber'ı başı çalışma masasına yaslanmış halde buldular. Ani kalp durmasından ölmüştü. Son saatlerini ise Jimmy Fonu'nun geleceği ve Kansere Savaş'a verilecek yön ile ilgili olarak yaptığı konuşmalarla geçirmişti. Çevresini saran raflara düzenle yerleştirilmiş yazılar ve kitapların arasında, ölüm sonrası muayeneyi konu edinen ilk kitabından, daha o hafta eline ulaşmış ve lösemi tedavisindeki son gelişmelerle ilgili son makalesine kadar her şey vardı.

Dünyanın her köşesinden Farber'la ilgili yazılar ve ilanlar yağıyordu. Belki de en veciz ve en yürekten yazılan ilan, Mary Lasker'a ait olanıydı; çünkü yalnızca dostunu değil, kendinden bir parçayı da kaybetmişti. "Biliyorum ki," diyordu; "dünya hiçbir zaman eskisi gibi olmayacak."



Dana-Farber Kansere Enstitüsü'ndeki uzmanlar odasından Carla Reed'i aradım. Farber'ın yaşamını kaybettiği odanın bulunduğu sokaktan karşıya geçtikten sonra yaklaşık yüz metrelik bir yürüme mesafesindeydi burası. 2005 yılının Ağustosuydu ve Boston'da sıcak, bunaltıcı bir sabah yaşanmaktaydı. Telefonu bir çocuk açtı ve beklemediğini söyledi. Arka planda tıkır tıkır işlemekte olan normal bir ev yaşamına ait sesler duyulmaktaydı: tabak çanak sesi, kapı zili, çalarsaat, sabah haberlerini yayınlamakta olan radyo... Carla telefona geldi; sesi, benim sesimi tanıır tanımaz gerginleşiverdi.

"Haberlerim var," dedim lafı uzatmadan, "hem de iyi haberlerim."

Kemik iliği sonuçlarını yeni almıştım. Kemik ve yağ hücrelerinin oluşturduğu kalcidirimtaş benzeri doku içinde, normal kan hücrelerinin oluşturduğu birkaç hücre grubu aralara serpişmiş ve yeniden çoğalmaya başlamışlardı. Yenilenmekte olan iliğin, kendi alanına sahip çıkmaya başladığının işaretiydi bu. Üstelik lösemisinin izine hiçbir yerde rastlanmıyordu. Mikroskoptan baktığınızda, bir zamanlar kansere teslim edilen yapıların, yerlerini yavaş yavaş yeniden aldığını görebiliyordunuz. Kutlanası bir sonuçtu bu ve birlikte aşacağımız birçok kilometre taşından yalnızca birincisiydi.

"Kutlarım, Carla" dedim. "Tam bir gerileme göstermiş durumdasın."

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

“ İYİLEŞEMEZSEM BENİ YİNE DE TABURCU EDECEK MİSİNİZ? ”

*Çoğu kez çıkmaz beklentiler,
Sık sık unutulur verilen sözler;
Ve çoğu kez de başarı en umulmadık,
en beklenmedik anda gelir.**

—William Shakespeare
Yeter ki Sonu İyi Bitsin
(*All's Well that Ends Well*)

*Gördüm büyüklük anımın titremeye başladığını
Ve gördüm paltomu tutup da bıyık altından gülerken
ebediyetin Uşağını,
Ne diyeyim, korkmuştum.*

—T. S. Eliot

*Herhangi bir ilerlemenin varlığını kanıtlamadan,
Başkan'a gidip de ondan para talep edemeyeceğimiz
konusunda bütünüyle haklısınız.*

—Ulusal Kanser Programı direktörü
Frank Rauscher'in Mary Lasker'a
yazdığı mektup, 1974

“Tanrı’dır tek güvendiğimiz. Geri kalanlar verilerini getirsin”

Bilim söz konusu olduğunda, ideoloji yozlaştırma eğilimindedir: mutlak ideoloji ise mutlak biçimde yozlaştırır.

—Robert Nisbet

Cerrahide ortodoks bir yaklaşımın, diğer zihinsel ortodoks yaklaşımlardan pek farkı yoktur, ... hatta din bağlamındaki ortodoksluğu geride bırakmanın kıyasına kadar gelebilir.

—Geoffrey Keynes

Yani boşu boşuna mı mastektomi ameliyatı geçirdim?

—Rose Kushner

Farber doğru zamanda yaşadığı için şanslıydı; ama doğru zamanda ölmüş olduğu için belki daha da şanslıydı. Öldüğü yıl olan 1973, kanser tarihinde derin görüş ayrılıkları ve tartışmaların yaşandığı bir dönemin başlangıcı olarak kayda geçti. Kuramlar yıkılıyordu, ilaç geliştirme çalışmaları ve klinik deneyler durma noktasına gelmişti, akademik toplantılar ise kavgaya gürültüye kurban gidiyordu. Radyoterapistler, kemoterapistler ve cerrahlar güç ve bilgi için kıyasıya dalaşır hale geldiler. Kanserle Savaş, zaman zaman kanserli bir savaşa dönüşmüş görünüyordu.

Çözülme onkolojinin tam kalbinde başladı. Halsted’in el üstünde tutulan mirası radikal cerrahi, 1950 ve 60’larda şaşırtıcı bir yükseliş göstermişti. Tıpçılarından Cushman Haagensen ve Jerome Urban gibi güçlü ve sözünü sakınmayan cerrahlar, tüm dünyada düzenlenen cerrahi konferanslarında, kendi radikal yaklaşımlarının ustalarınınkini geride bıraktığını ilan ediyorlardı. Haagensen 1956’da şöyle yazıyordu: “Meme kanserine yaptığım cerrahi saldırılarda bağlı kaldığım temel ilkeyi şöyle açıklayabilirim: Hastalık, erken aşamasında bile öylesine zorlu bir düşmandı ki, görevim, ameliyatlarımdaki radikallik ölçüğünü anatominin izin verdiği ölçüde yüksek tutmaktır.”

Radikal mastektomi, böylelikle önce “süperradikal”, ardından “ultraradi-

kal” düzeylere ulaşmıştı. Bu son düzey, cerrahların memeyi, göğüs (pektoral) kaslarını, koltukaltı lenf düğümlerini, göğüs duvarındaki kasları, kimi zaman da kaburgaları, göğüs kemiğinin (sternum) bazı bölümlerini, köprücük kemiğini ve göğüs içindeki lenf düğümlerini aldıkları, inanılmaz düzeyde dehşet verici ve şekil bozucu bir uygulamaya dönüşmüştü.

Bu arada Halsted kanser cerrahisinin azizi, yaratıcısı olduğu kapsayıcı “kanser kuramı”nın eline su dökülmez ilahî haline gelmişti. Kanserinin kötü niyetli bir topaç gibi vücuttaki tek bir merkezden çevreye yayılma eğiliminde olduğu düşüncesini, Shakespeare-vari ifade tarzına yakınlığıyla, “merkezkaç kuramı” olarak adlandırmıştı. Meme kanserinin memeden kol altındaki lenf düğümlerine (bu düğümleri, yine kendine özgü şiirsel tarzıyla “gözcüler” olarak betimliyordu), oradan da kana geçerek, engel tanımaz bir duyarsızlıkla karaciğer, akciğer ve kemiklere yayıldığını iddia ediyordu. Ona göre bir cerrahın görevi de bu merkezkaç yayılımının her bir parçasını vücuttan kesip atmaktır; tıpkı dönen bir çarkı bir anda durdurur gibi. Bunun anlamı, erken aşamadaki meme kanserine sert ve kesin bir biçimde müdahale etmektir. Cerrah ne kadar çok keserse tedavi de o kadar başarılı olurdu.

Bu aşırı temkin, hastalar için bile bir terapi biçimi haline geldi. Şükran ve saygı dolu ifadelerle cerrahlarına yazan kadın hastalar, ameliyat sanki kendilerini kanserden kurtarıp hemen sağlıklarına kavuşturacak gizemli bir ritüelmiş gibi, istedikleri kadar kesip atmaktan çekinmemeleri için onlara valvariıyorlardı. Haagensen bir cerrahı şamana dönüşmüştü: “Kendi hastalıklarının yükünü, bir ölçüye kadar benim üzerime attıklarında kuşku yok” diye yazıyordu hastaları hakkında. Başka bir cerrah ise, tüyler ürperten bir ifadeyle “meme kanseri ameliyatını ara sıra sırf moral etkisi için” yaptığını yazmış, ayrıca bir de özel not düşmüştü: “Kanserinin gelecekte bir gün tedavi edilebilir hale gelmesi olasılığı elbette beni üzmüyor; ama bu kutsal başarının, bir cerrahın neşteriyle kazanılmayacağından da emin gibiyim.”



Halsted, Amerika’da koca bir doktorlar kuşağını neşterin “kutsanmış başarısı”na inandırmış olabilirdi. Ancak Baltimore’dan uzaklaştıkça, merkezkaç kuramının etkisi de azalır gibiydi. Kuramı pek de ikna edici bulmayanlardan biri de, Londra’daki St. Bartholomew’s Hastanesi’nden Geoffrey Keynes adındaki genç bir doktordu.

Keynes, 1924 Ağustosunda bir deri bir kemik kalmış ve memesinde ülserleşmiş kötü huylu bir kitle bulunan 47 yaşındaki bir meme kanserli kadını muayene etti. Baltimore ya da New York’ta olsa, böyle bir hasta anında radikal cerrahiye tabi tutulurdu; ama kadının zayıf bünyesi Keynes’i endişe-

lendiriyordu. Ayrım gözetmeden radikal bir uygulamaya başvurmak yerine (ki bu, hastasının ameliyat masasında kalması demekti) çok daha korumacı bir stratejiyi yeğledi. X-ışınlarının meme kanseri tedavisindeki başarısını gösteren Emil Grubbe gibi ışınım terapistlerinin etkisiyle Keynes, hastanın memesine yerleştirdiği elli miligram radyumla tümörü ısınladı ve uygulamanın etkilerini görmek için hastayı gözetim altına aldı. Belirtilerini azaltabilmekten fazlasını ummasa da beklemediği bir sonuçla karşılaştı: Hasta belirgin bir düzelme göstermişti. “Ülser hızla iyileşti, kitle ise küçüldü, daha yumuşak ve daha oynak hale geldi” diye yazıyordu Keynes. Hatta kitle öyle bir hızla küçülmüştü ki, radikal olmayan küçük bir ameliyatla onu tümünden alabileceği sonucuna vardı.

Başarısından aldığı cesaretle Keynes, 1924 ile 1928 arasında aynı stratejinin çeşitlemelerini uyguladı. En başarılı bulduğu yöntemse, her ikisi de görece küçük dozlarla olmak üzere, ameliyat ve ışınımın dikkatli biçimde bir araya getirildiği uygulamaydı. Kötü huylu kitleleri radikal ya da ultraradikal cerrahiye başvurmadan, küçük bir ameliyatla alıyor, ardından memeye ışınım uyguluyordu. Lenf düğümlerini kesip alma, köprücük kemiklerini kırıp oyma gibi uygulamalar, altı-sekiz saat süren büyük çaplı kesme-kazıma işlemleri, bu yöntemde yoktu. Yöntem radikallik adına hiçbir şey içermese de, vaka sayısı arttıkça Keynes ve meslektaşları da fark etti ki, hastalığın nüksetme oranı da en azından Baltimore veya Newyork’taki oranlarla karşılaştırılabilir düzeydeydi. Üstelik bu sonucu, hastaları radikal cerrahinin ürkütücü yöntemleriyle kesip biçmeden elde etmişlerdi.

Keynes 1927’de bölümü için hazırladığı ve teknik sayılabilecek raporunda, bölgesel ameliyat ve ışınımı birlikte uygulama deneyimlerini değerlendirmekteydi. Fazla güçlü ifadeler kullanmamaya özellikle dikkat ederek “bazı meme kanseri vakalarında, bölgesel ameliyatın ötesine geçmek kimi zaman gereksiz olabilir” diye yazmıştı. Stratejik ve neredeyse de cerrahi bir hassaslıkla kurulan bu cümledeki her bir sözcük büyük dikkatle seçilmişti. İçerdiği mesaj ise sarsıcı boyutlardaydı: Eğer bölgesel ameliyatlar radikal ameliyatlara aynı kapıya çıkıyorsa, merkezkaç kuramı da bir kez daha gözden geçirilmeliydi. Keynes aslında bu cümleyle, üstü kapalı biçimde de olsa radikal cerrahiye savaş ilan etmiş oluyordu; iğne büyüklüğündeki bir neşterle, konuya yalnızca şöyle bir dokunmuş olsa bile.

Ancak, Halsted’in Amerika’daki takipçileri Keynes’in çabalarına gülüp geçmekteydiler. Hatta bununla da kalmayıp, savunduğu ameliyat yöntemine “lumpektomi” adını vererek, Keynes’e misilleme bile yaptılar. Çıkardığı her vücut parçasını “kitle” olarak betimleyen beyaz önlüklü bir doktorun

* Tıp terminolojisinde günümüzde de kullanılan bu ifade, “kitle” sözcüğünün İngilizce’deki karşılıklarından biri olan “lump” sözcüğünden türetilmiştir; Ç.N.

karikatürize edilmiş ameliyatını çağrıştıran bu benzetme, düşük düzeyli bir espri gibiydi. Sonuçta, Keynes'in kuramı da ameliyat yöntemi de Amerikalı cerrahlar tarafından çoğunlukla görmezden gelindi. Birinci Dünya Savaşı sırasında kan naklinin öncüsü olarak Avrupa'da kısa bir süre ün kazandıysa da, radikal cerrahiye karşı açmış olduğu savaş sessizce unutulup gitti.

Ancak, daha sonraları gerçekleşen belirleyici bir olaylar dizisi, Keynes'i Amerikan cerrahları tarafından unutulmuş bir isim olarak kalmaktan kurtardı. 1953'te, Keynes'in St. Bart's Hastanesi'nden bir meslektaşı, izinli olarak gittiği Ohio'daki Cleveland Kliniği'nde meme kanserinin tarihi hakkında bir ders verdi. Bu ders, Keynes'in meme için önerdiği küçük çaplı cerrahi yöntemlerine odaklanmıştı. O akşam dinleyiciler arasında George Barney Crile adında genç bir cerrah da vardı. Crile ve Keynes hiç karşılaşmamış olsalar da, ikisinin de kendilerini borçlu hissettikleri geçmiş ve ortak bir miras vardı. Crile'in aynı isimdeki babası George Crile, Amerika'da kan naklinin öncülüğünü yapmış, bu konu hakkında yaygın olarak okunan bir ders kitabı da yazmıştı. Keynes 1. Dünya Savaşı sırasında, tasarımı Dr. Crile'in babasının da payı olduğu sterilize, konik şekilli cam kaplarla kan nakletmeyi öğrenmişti.

Yazar Amitav Ghosh, siyasi devrimlerin sıklıkla saray avlularında, gücün en hissedilir olduğu ve ne içeride ne de dışarıda sayılabilecek alanlarda gerçekleştiğinden söz eder. Bilimsel devrimlerin gerçekleştiği yerler ise tam aksine, mevcut bilimsel görüşlerin ele geçirmiş olduğu köşelerden uzaktaki bodrum katları, yeraltı dehlizleridir. Ama cerrahide yaşanacak bir devrim, doğası gereği dışarıya tümüyle kapalı bir alan olması nedeniyle, yalnızca cerrahinin kendi kutsal alanında ortaya çıkabilir. Ameliyat salonuna girmek için bile su ve sabun dışında cerrahi geleneğine de bulaşmış olmanın gerektiği bir meslekte, değişim de bir cerrahın elinden olmalıdır.

Baba oğul Crile'lar, cerrahinin tam anlamıyla içinden kişilerdi. Radikal cerrahinin ilk savunucularından olan yaşlı Crile, Halsted'in çağdaşıydı. Genç Crile ise mastektomiye Halsted'in kendi öğrencilerinden öğrenmişti. Sonuçta, her ikisi de Halsted geleneğiyle yoğrulmuş, radikal cerrahinin nesillere uzanan bayraktarlığını yapmışlardı. Ama tıpkı Londra'daki Keynes gibi oğul Crile da, yavaş yavaş radikal mastektomiden kuşku duyar olmuştu. Alabamadan Skipper'in da dahil olduğu araştırmacıların fareler üzerinde yaptıkları çalışmalar, hayvanlara nakledilen tümörlerin Halsted'in beklediği sonuçları vermediğini göstermişti. Belirli bir bölgeye yerleştirilen tümörden, yayılım yapma özelliği taşıyan mikroskopik boyutlu parçacıklar çıkıyor ve bunlar da bölgesel lenf düğümlerinden atlaya zıplaya geçerek, karaciğer ve dalak gibi uzak bölgelerde beliriyorlardı. Kanser, merkezden çevreye doğru büyüyen sarmallar aracılığıyla yayılmıyor, çok daha düzensiz ve öngörülemez bir yol çiziyordu

kendine. Crile, Keynes’in verilerini derinlemesine inceledikçe eski örnekler de birden anlam kazanmaya başlamıştı. Halsted de hastaların radikal ameliyattan dört-beş yıl sonra “esrarengiz” bir metastaz sonucu öldüklerini gözlemlemiş miydi? Bu hastalardaki meme kanserleri de, radikal ameliyattan bile önce uzaktaki organlara yayılım yapmış olabilir miydi?

Yürütülen mantıktaki hata belirginleşmeye başlamıştı. Crile’a göre tümör, eğer başlangıçta belli bir bölgeyle sınırlıysa, bölgesel ameliyat ve ısınlımla alınması yeterliydi; çevre lenf düğümleri ve kasları da hırsla söküp atmanın ise getireceği fazladan hiçbir yarar yoktu. Diğer yandan, eğer kanser meme dışına yayılmışsa ameliyat zaten gereksiz bir işlemdi; daha ‘agresif’ bir ameliyat, hastayı yok yere daha büyük bir sıkıntıya sokmak demekti. Crile anlamıştı ki, meme kanseri doğası gereği ya bölgeseldi (ve daha küçük çaplı bir mastektomi ile tedavi edilebilirdi) ya da sistemikti (yani, en kapsamlı ameliyatla bile iyileştirilmesi olanaksızdı).

Crile kısa süre sonra radikal mastektomiden tümüyle vazgeçip Keynes’in yöntemine yakın bir yaklaşım benimseyerek, seçimini sınırlandırılmış ameliyattan yana yaptı (buna “basit mastektomi” adını veriyordu). Altı yıl kadar sonra, bu “basit” ameliyatın, etki bakımından Keynes’in lumpektomi + ısınlım uygulamasına ciddi biçimde benzediğini kavramıştı artık: Bölgesel ameliyatın her iki türünden biriyle tedavi edilen hastalarda hayatta kalma oranı, geçmişte radikal mastektomi ile tedavi görmüş hastalarinkinden farklı değildi. Aralarında koca bir okyanus ve kırk yıllık klinik deneyim farkı olmasına karşın hem Keynes hem de Crile aynı klinik gerçeği yakalamış görünüyorlardı.

Peki “gerçek”, gerçekten de bu muydu? Keynes, görüşlerini kanıtlayacak malzemeye sahip değildi. Klinik deneyler 1930’lu yıllara kadar *olumlu* (“pozitif”) sonuçları kanıtlamak üzere tasarlanmıştı: A tedavisi B tedavisinden iyiydi; ya da X ilacı Y ilacından üstündü. Ama *olumsuz* (“negatif”) bir sonucu; sözelimi radikal cerrahinin geleneksel cerrahiden daha iyi olmadığını kanıtlamak için, yepyeni bir istatistik ölçüt grubuna gereksinim vardı.

Bu yeni ölçütlerin bulunması, umuda özellikle açık, dolayısıyla temelsiz başarı iddialarını kabul etmeye de oldukça yatkın bir alan olan onkolojinin tarihini derinden etkileyecekti. 1928’de, yani Keynes’in Londra’da lumpektomi ameliyatlarına başlamasından dört yıl sonra, Jerzy Neyman ve Egon Pearson adlı istatistikçiler, “negatif” bir istatistiksel iddiayı değerlendirmede işe yarayacak sistematik bir yöntem geliştirdiler. Negatif iddianın güvenilirliğini ölçmek için “güç” olarak nitelendirilen bir istatistiksel kavramı devreye soktular. Bu kavram en basit biçimiyle, bir test ya da deneyin, varsayımı çürütme becerisini ifade ediyordu. Neyman ve Pearson sezgisel olarak, bir biliminsanın herhangi bir varsayımı reddetme kapasitesinin, büyük ölçüde varsayımı hangi sıklıkla sınıdığına; dolayısıyla bağımsız ola-

rak sınanan örneklerin *sayısına* bağlı olduğunu düşünüyorlardı. Eğer beş radikal mastektomiye beş geleneksel mastektomiyle karşılaştırır ve hastaların durumu arasında bir fark bulamazsanız, sonuç hakkında belirgin bir yargıya varmanız da güçtür. Ama her birinden biner vaka ele alıp birbirine tümüyle benzer sonuçlar verdiklerini görürseniz, radikal mastektominin fazladan bir yararı olmadığına dair güçlü bir iddia da ortaya atabilirsiniz.

Tıbbın en tuhaf tuzaklarından biri de işte tam bu noktada, bu bağımlılığın tam kalbinde gizlenmiş durumdadır. Herhangi bir deneye yeterince “güç” katılabilmesi için, deneyin yeterli sayıda hastayı kapsaması, bunun için de deneycilerin, katılmaları için öncelikle doktorları ikna etmesi gerekmektedir. Ne yazık ki, bir kuramın kabulü ya da reddiyle en az ilgilenen kesim de sıklıkla yine bu doktorlardır. Radikal cerrahi geleneğiyle yoğrulmuş ve başlıbaşına bir disiplin olan meme kanseri, bu tür çıkmazlardan en çok etkilenebilecek alanlardan biriydi. Sözgelimi, meme kanseriyle ilgili hiçbir deney, Haagensen ve Urban gibi ilahlaşmış cerrahların açık onay ve katılımı olmaksızın gerçekleşemezdi. Kaldı ki, hepsi de Halsted’in ateşli takipçileri olan bu cerrahlar, onyıllardır tutkuyla savundukları bu kuramla çelişebilecek bir deneyi destekleyecek son kişilerdi. Haagensen, yalnızca en iyi durumdaki vakaları hesaba katarak sonuca yön vermiş olup olmayabileceği yönündeki eleştirilere epeyce güçlü bir yanıt sunmuş, kaydettiği inanılmaz başarıyı, becerebiliyorlarsa kendi yöntemleriyle elde etmeleri için cerrahlara meydan okumuştı: “*Gidin ve aynı şeyi kendiniz yapın.*”

Sonuçta Crile bile, üstelik de Keynes’in keşfinin üstünden tam tamına kırk yıl geçmiş olmasına karşın, Halsted’in mastektomisiyle ters düşecek bir deney gerçekleştiremiyordu. Tıbbın hiyerarşik yapısı, iç kültürü, uygulamalarda devreye giren ‘ritüeller’ (Crile’in alaycı ifadesiyle, “Cerrahlığın Kutsal İlkeleri”) değişime direnç gösterecek, gelenekleri sürdürecektir biçimde düzenlenmişti. Kendi alanı içine hapsedilmiş, dostları ve meslektaşlarından yalıtılmış durumda bulmuştu kendisini. Görüşlerine şiddetle, hatta çoğu zaman da hırçınlıkla karşı çıkan doktorlar, böyle bir deneyde yardımlarını isteyeceği doktorların ta kendileriydi. Gündelik anlamıyla “güç”, istatistiksel anlamdaki “güç”le ciddi biçimde çarpışmaktaydı. Radikal cerrahi geleneğini bunca emek ve titizlikle kurmuş olan cerrahların, onu kökünden değiştirmeye kesinlikle niyetleri yoktu.



Cerrahi geleneğinin bu kördüğümünü kesmek, Bernard Fisher adındaki bir Pennsylvania’lı cerraha kalacaktı. Aksi, inatçı, hırslı ve mücadeleci yönleriyle Fisher, Halsted’in adeta bir sureti gibiydi. Eğitimini, Halsted’in gör-

kemli radikal cerrahi geleneğine en az New York ve Baltimore'daki hastaneler kadar adanmış olan Pittsburgh Üniversitesi'nde yapmış olsa da, daha genç bir cerrahlar kuşağının üyesiydi. Bunun anlamı, Halsted'le aralarında, öncülüğünü yaptığı disiplini güvenilirliğini baltalamaksızın sorgulayacak bir mesafe bulunmasıydı. Crile ve Keynes gibi, kendisi de kanseri konu edinen merkezkaç kuramına inancını yitirmişti. Keynes ve Crile'in verilerini inceledikçe, radikal mastektominin biyolojik gerçeklik dünyasında yeri olmadığı yönündeki inancı da perçinlenmekteydi. Gerçeğin, bunun tam tersi yönde olduğundan kuşkulanıyordu. “Kilimin arka yüzündeki iplik ağlarının, dikkatle incelendiğinde gerçekten de güzel bir desen oluşturduğu anlaşıyor” diye yazmıştı; “anamlı bir desen, bir varsayım ... ancak Halsted'inkiyle taban tabana zıt bir desen.”

Kilimi tersyüz etmenin tek yolu, radikal mastektomiye basit mastektomi ve lumpektomi + ısıtım yöntemi karşısında sınavacak bir kontrollü klinik deney yapmaktır. Ama Fisher, böyle bir deneye kalkışması durumunda karşılaşacağı direncin büyük olacağını farkındaydı. Ameliyathanelerine kapanmış, radikal cerrahinin köklerine sarılmış durumdaki bu akademik cerrahların çoğundan hiç umut yoktu.

Ancak ameliyathanede bir başkası da vardı: Verilen eterin etkisiyle uzun süredir uyumakta olan, bıçağın ucundaki sessiz sedasız beden; yani kanser hastası, artık uyanmaktaydı. 1960'ların sonlarına gelindiğinde, doktorlarla hastaları arasındaki ilişkide ciddi değişimler yaşanmaya başlamıştı. Bir zamanlar yargılarında yanılmaz olduğu düşünülen tıbbın ciddi yanlışlıklara düşebileceği, ayrıca bunların belirgin biçimde kadın sağlığı alanında yoğunlaştığı ortaya çıkmaya başlamıştı. Gebelikle bağlantılı “bulantı” ve “kaygı” durumlarını kontrol altına almak için doktorlarca sıklıkla önerilen talidomid, fetusta ciddi sakatlıklara neden olabileceği anlaşıncı 1961'de piyasadan apar topar çekildi. Texas'ta Jane Roe (gerçek adı saklıdır) adlı kadın ise, bir klinikte kürtaj yaptırmasını engellediği gerekçesiyle, eyalet yönetimini mahkemeye verdi. *Roe-Wade davası* olarak bilinen bu kürtaj davası, devlet, tıbbi otorite ve kadın vücudu arasındaki karmaşık bağlantıyı gün yüzüne çıkarmaktaydı. Kısacası, siyasi feminizmin, yolu tıbbi feminizme de açmakta olduğu bu dönemde, kadın vücuduna böylesine sıklıkla uygulanan böylesine biçim bozucu bir ameliyatın resmi bir klinik deneyde sınanmamış olması, yeni kadınlar kuşağını büsbütün rahatsız etmişti. Crile ise 1973'te hastalarına “radikal mastektomiye boyun eğmeyi reddedin” öğüdünü veriyordu.

Onlar da aynen bunu yaptılar. *Sessiz Bahar (Silent Spring)* kitabının yazarı ve Crile'in da yakın arkadaşı olan Rachel Carson radikal mastektomiye reddetti. (Aslına bakılırsa haksız da sayılmazdı. Kanser kemiklerine sıçramış,

radikal mastektomiye anlamsız kılmişti.) Betty Rollin ve Rose Kushner de uygulamayı reddederek, radikal cerrahları karşısına alan Carson'un cephesine geçtiler. Cerrahinin şişirilmiş gelenekselliğine meydan okumak, kışkırtıcı, gerçekçi, esprili ve kıvrak zekâ ürünü yazılarıyla her ikisi de harikulade birer yazar olan Rollin ve Kushner'in altından rahatlıkla kalkabilecekleri bir işti. Gazete ve dergileri başyazı ve mektuplara boğuyorlar, tıbbi ve cerrahi konferanslara –genellikle de davetsiz olarak– katılarak cerrahları, özellikle de verileri ve radikal mastektominin sınanmamış olması konusunda korkusuzca sıkıştırıyorlardı. “Neyse ki, özellikle de kadınların lehine ... cerrahi gelenekler artık değişiyor” diye yazmıştı Kushner. Sanki Halsted'in tanınmış betimlemesindeki genç kadın; Halsted'in “dış görünüşünü bozmaktan büyük üzüntü duyduğu” hasta, ameliyat masasında doğrulmuş ve ona “büyük üzüntü”süne rağmen kendisini bu ölçüde kesip biçmeye neden bu kadar hevesli olduğunu sormaktaydı.

Hastaların tepkileri ve meme kanseri çevresinde yoğunlaşan genel ilginin verdiği destekle Fisher, 1967'de Ulusal Cerrahi Destekleyici Meme ve Bağırsak Projesi'nin (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – NSABP) yeni başkanı oldu. Proje, Zubrod'un lösemi grubunu bilinçli olarak örnek alan bir yapılanma kapsamında, meme kanseri üzerine büyük ölçekli klinik deneyler yapacak akademik hastanelerden oluşan bir birliği içeriyordu. Dört yıl sonra NSABP, sistematik ve rastgele yöntemli deneyler yoluyla ameliyatı sınaama önerisinde bulundu. O yıl, tesadüf eseri, Halsted'in radikal mastektomiye ilk açıklamasının 80. yıldönümüydü. Kanser kuramına duyulan keskin, neredeyse adanmışlık düzeyine varan inanç, nihayet sınanabilecekti. “Klinisyenler, ne kadar değerli ve kapsamlı olursa olsun deneyimin, bilimsel geçerliliğin duyarlı bir göstergesi olarak kullanılamayacağı gerçeğini kabul etmek zorundadır” diye yazıyordu Fisher bir makalede. İlahi bilgelige inanmaya hazır olsa da Halsted'e o ölçüde bağlanmaya niyeti yoktu. “*Tanrı'dır tek güvendiğimiz*” diye söylemişti bir gazeteciye sert bir üslupla; “geri kalanlar verilerini ortaya dökmelidir.”



Bu verileri toplamak, Fisher'in tam on yılını aldı. Çalışmaya katılacak hasta bulmak hiç de kolay değildi. “Bir kadını, memesi belki alınacak, belki de alınmayacak bir klinik deneye katılmaya ikna etmek epeyce zor bir işti. A ilacıyla B ilacının kıyaslandığı deneylere benzemiyordu bu” diye anımsayacaktı sonradan.

Hastalar bu işte gönülsüz idiyse, cerrahlar hepten öyleydi. Radikal cerrahinin gelenekleriyle içli dışlı olmuş birçok Amerikalı cerrah, deneye hasta

alımına öyle aşılmaz engeller koydular ki, çalışmayı tamamlamak için Kanadalı cerrahlar ve hastalarını deneye eklemek zorunlu hale geldi. Sonuçta, ABD ve Kanada’da 34 merkezde tedavi görmekte olan 1.765 hasta katıldı deneye. Hastalar, rastgele yöntemle, birincisinde radikal mastektomi, ikincisinde basit mastektomi, üçüncüsünde de ameliyat, ardından ışıının birliktelikte uygulandığı üç gruba ayrılmıştı. Var güçle çalışıldığı halde uygun sayıda hasta toplamak yıllar almıştı. Buna, cerrahinin kendi içindeki güçlerin çelmeleri de eklenince, NSABP-04 deneyinin sonu güçlkle getirilebildi.

Deneyin sonuçları 1981’de açıklandı. Yinelenme, nüks, ölüm ve uzak bölgelere metastaz oranları, her üç grup için de istatistiksel olarak aynıydı. Üstelik, radikal mastektomi geçiren hastaların, çok daha ağır bir bedel ödemiş oldukları halde hayatta kalma, hastalığın nüksetmesi ya da ölüm oranları bakımından herhangi bir kazanımları da olmamıştı.

1891 ile 1981 arasında, yüz yıla yakın süre içinde yaklaşık beş yüz bin kadın, kanseri “söküp atma” umuduyla radikal mastektominin bıçağı altına yattı. Kiminin kendi seçimiymişti bu, kimiye radikal mastektomiye zorlandı; kimi, bir seçim hakkı *olduğunun* bile farkında değildi. Birçokları kalıcı biçim bozukluklarının kurbanı oldu; birçokları ameliyatı bir nimet olarak aldı, birçokları da, kanserlerinin en agresif ve mutlak biçimde tedavi edilmekte olduğu umuduyla, ameliyatın hırpalayıcı sonuçlarına cesaretle göğüs gerdi. Halsted’in “kansere deposu” böylece Hopkins’de ortaya çıktığı duvarların çok ötesine geçmiş oldu. Fikirleri onkoloji dünyasına girdi; sonra sırayla bu dünyanın terminolojisinin, psikolojisinin, ahlaki değerlerinin ve benlik imgesinin derinlerine sızdı. Radikal cerrahi yıkıldığında, bu nedenle koca bir cerrahi kültür alanını da peşinden sürüklemişti. Radikal mastektomi günümüzde, olası birkaç istisna dışında, tümüyle ortadan kalkmış durumdadır.

“Gülümseyen onkolog”

Bu ülkede, kanser tedavisinin yaşamı riske atmayan yan etkileriyle ilgilenen az sayıda doktor var gibi görünüyor. ... Birleşik Devletler’de saç dökülmesi, bulantı ve kusma, ishal, tıkalı toplardamarlar, mali sorunlar, sonlanan evlilikler, biten cinsel yaşam, sarsılmış çocuklar, özsaygı ve bedensel imgenin kaybı, hep hemşirelerin ya da başkalarının üzerine atılmış işler olarak görülüyor.

—Rose Kushner

İnsan, yalnızca yaşamını riske atarak kendisini özgür kılabilir.

—Hegel

Radikal cerrahinin ihtişamlı heykelinin bir anda yerlebir olması, kanser kemoterapi uzmanlarına da durup düşünecek zamanı tanımış olsa gerek. Ancak onların da gerçekleşmesini bekledikleri bir radikalizm hayali, kansere karşı kullanacakları kendi ‘radikal’ cephanelikleri vardı. Geleneksel silah olan cerrahi baltası, artık fazla ilkel, fazla ayrımsız, fazla yıpranmış kalmaya başlamıştı. Bir doktorun ifadesiyle, kanseri yok etmek için gereken şey “büyük ölçekli bir kemoterapi saldırısı”ydı.

Her savaşın, birlikte anılacağı bir savaş alanına ihtiyacı vardır. 1970’lerin kanser savaşlarını bünyesinde özetleyen bir fiziksel alan var idiyse, o da hastanelerdeki kemoterapi koşullarıydı. Kanser tarihine silinmez bir damga bırakmış bu mekân için “hem siperimiz hem sığınağımızdı burası” diyordu bir kemoterapi uzmanı. Koğuşa adım atmak demek –Susan Sontag’ın da olasılıkla onaylayacağı gibi– hastaların krallığına doğrudan vatandaşlık hakkı kazanmak demekti.

Gazeteci Stewart Alsop da, ender ve tanısı çok güç olan bir kan hastalığının tedavisi için 1973’te NIH’in böyle bir koğuşuna yatırılanlardandı. Eşikten geçtiği anda, kir-pastan arındırılmış bir cehennemle karşı karşıya gelmişti. “NIH’te asansöre bindiğinizde ya da koridorlarda sağa sola dolaştığınızda, ara sıra bir canavar-insanla; yaşayan bir kâbusla ya da biçimi feci biçimde bozulmuş bir

yüz ya da bedenle karşılaşmak olağan bir şeydir” diye yazmıştı bir keresinde. “Sivil” giysiler içindeki hastalar bile, kemoterapinin derilerinde bıraktığı ve kanser kaynaklı anemiye özgü solgunluğu barındıran turuncumsu renkten hemen tanınabiliyorlardı. Araf benzeri bir yerdü bütün alan; ne dışarıya uzanan bir yol ne de bir çıkış vardı. Alsop, hastaların istediklerinde volta atabilecekleri cam panolu sanatoryum bölümünde ise, olası intihar girişimlerini önlemek üzere pencerelerin telden sıkı bir ağla kaplandığını hatırlamaktaydı.

Ortak bir unutkanlık durumu koğuşu etkisi altına almıştı. Hatırlamak, yaşamak için ne kadar gerekli idiye, burada unutmak da öyleydi. “Burası bir kanser koğuşu olduğu halde,” diye yazıyordu bir antropolog, “hem hastaların hem de personelin kaçındığı bir sözcük olmuştu kanser.” Hastalar kurallara uygun biçimde yaşamak, “rollerini, önceden belirlenmiş bir rutini ve sabit uyaranları kabullenmek durumundalardı.” Sahte tezahürat (savaşta askerlerden beklendiği gibi) ve sahte gülüşler, koğuşun kederli ıssızlığını daha da vurgulamaktaydı: Meme kanserinden ölmekte olan bir kadının bulunduğu bölmede “koridorlar sarı ve turuncu duvarlarla süslenmiş; hasta odaları ise bej ve beyaz şeritler halinde boyanmıştı.” NIH’te koğuşlara iyimserlik aşılama amacıyla yapılan bir uygulama da, hemşire formalarında gösteriyordu kendini. Formaları süsleyen plastik sarı düğmelerin üzerleri “gülen surat” imgeleri taşıyordu.

Koğuşlar “psikolojik yalıtım” mekânları olmanın ötesinde, kanser kemoterapisinin altında yatan temel kuramın (kanserin, ölüme meydan okuyan bir ilaç bombardımanı ile yok edilebileceği) uygun biçimde sınanabileceği fiziksel birer mikroçevre; birer steril baloncuk işlevi de görüyordu. Bunun bir deney olduğuna en ufak bir kuşku yoktu. Alsop şöyle sürdürüyordu yazısını: “Buradaki temel misyon, hastayı birey bazında kurtarmak değil. Hastayı kurtarmak, en azından yaşamını mümkün olduğunca uzatabilmek için inanılmaz çaba sarf edildiği bir gerçekse de, asıl hedef, o hastanınkinden çok, başkalarının hayatını kurtarmanın yollarını bulmak.”



Bazı vakalarda deney işe yaramıyor da değildi. NSABP-04 deneyinin orta noktaya doğru güçlükle ilerlemekte olduğu 1976 yılında, kanser koğuşlarında sisplatin adlı yeni bir ilaç beliriverdi. Eski bir ilaçtan türetilmiş olan sisplatinin moleküler yapısı 1890’larda tanımlanmıştı: merkezi bir platin atomundan dışarıya uzanmış dört “kol”. Ancak, kimyacılar ‘güzel’ ve simetrik yapıdaki bu molekül için işe yarar bir uygulama bulamamışlar, laboratuvar raflarına kaldırılıp unutilan bu kimyasalın biyolojik etkilerini araştırmak ise kimsenin aklına gelmemişti.

Michigan Eyalet Üniversitesi’nde bir biyofizikçi olan Barnett Rosenberg 1965

yılında, elektrik akımlarının bakterilerde hücre çoğalmasını tetikleyip tetiklemediği konusunda araştırma yaptığı sıralarda, iki platin elektrot aracılığıyla içine akım verilebilen bir bakteriyel laboratuvar kabı tasarlamıştı. Kaba elektirik verdiğinde şaşırarak gördü ki, bakteriler çoğalmayı tümenden bırakıyorlardı. Ancak daha sonra, elektriğin kendisinin bu sonuçla doğrudan ilgisi olmadığı ortaya çıkacaktı. Platin elektrot, bakteri çözeltisindeki tuzla tepkimeye girerek, bütün sıvı içinde dağılan, büyüme engelleyici yeni bir molekül oluşturmuştu. Bu, sisplatin molekülüydü. Bütün hücreler gibi bakterilerin de, bölünmek için DNA'larını kopyalamaları gerekir. Sisplatin ise, reaktif kolları aracılığıyla DNA'ya kimyasal olarak saldırmıştı. Bağlandığı DNA molekülünde geri dönüşsüz hasara neden olmuş, hücrelerin bölünmesini böylece engellemişti.



John Cleland gibi hastalar için sisplatin, 1970'lerin güçlü etkiye sahip, yeni kemoterapi ilaçları kuşağının simgesi haline gelecekti. Cleland 1973'te Indiana'da 22 yaşındaki bir veterinerlik öğrencisiydi. O yılın Ağustosunda, evlendikten iki ay kadar sonra sağ testisinde hızla büyümekte olan bir yumrunun varlığını keşfetti. Bir ürologa görüldüğünde ise Kasım ayının bir salı öğle sonrasıydı. Perşembe günü hızla ameliyata alındı; döndüğünde ise, karnından göğüs kemiğine kadar uzanan bir yara izi taşıyordu artık. Tanı, metastaz yapmış testis kanseriydi; testiste ortaya çıkan kanser göç ederek lenf düğümleri ve akciğere ulaşmıştı.

1973'te metastatik testis kanserine yakalanıp da hayatta kalabilenlerin oranı yüzde 5'in altındaydı. Cleland Indiana Üniversitesi'ndeki kanser koğuşuna alınarak Larry Einhorn adındaki genç bir onkolog gözetiminde tedaviye başladı. İlaç programı, üç ilacın birleşimini içeren ve zehir düzeyi yüksek, ABO adlı bir ilaç kokteylinden oluşuyordu. Ancak, 1960'larda yürütülen NCI çalışmalarının bir ürünü olan ABO'nun etkisi oldukça sınırlıydı. Cleland sürekli olarak hastaneye gidip gelmek zorundaydı. Kilosu 72'den 48'e düştü. 1974'te hâlâ kemoterapi almakta olduğu sıralarda, eşi biraz hava alıp günün keyfini çıkarmak için dışarıda oturmalarını önerdiğinde, Cleland ayağa kalkamayacak kadar güçsüz olduğunu üzüntüyle fark etmiş ve utanç içinde ağlarken, bir bebek gibi yatağına taşınmak zorunda kalmıştı.

1974 sonbaharında ABO programına son verilerek aynı derecede etkisiz bir başka ilaca geçildi. Doktoru bunun üzerine son çare olarak yeni ilaç sisplatinini önerdi. Başka araştırmacılar, sisplatinin tek başına verildiği testis kanserli hastalarda, kalıcı olmasa da olumlu bazı tepkiler gözlemişlerdi. Einhorn ise sisplatinini iki ilaçla bir araya getirerek daha olumlu bir yanıt alıp alamayacağını merak ediyordu.

Terazinin bir kefesinde yeni kombinasyonla ilgili kuşkular, diğer tarafında ise kuşkusuz bir ölüm vardı. 7 Ekim 1974'te Cleland bu kumarı oynamayı kabul etti ve “sıfır numaralı hasta” olarak, bleomisin, vinblastin ve sisplatinden oluşan BVP (“P” harfi, sisplatindeki platini simgeliyordu) programına kaydoldu. On gün sonra rutin taramalar için hastaneye döndüğünde, akciğerlerindeki tümörlerin kaybolduğu ortaya çıktı. Hem mutluluk hem de şaşkınlık içinde hastaneden eşini aramıştı: “Ne söylediğimi tam anımsamasam da ona durumu anlatmıştım” diye anımsayacaktı sonradan.

Cleland'ın deneyimini başkaları da yaşayacaktı. 1975'e gelindiğinde Einhorn 20 hastayı daha aynı programla tedavi etmiş ve hastalığın tarihinde benzeri görülmemiş, çarpıcı ve kalıcı yanıtlar elde etmişti. Verilerini 1975 kışında Torontoda gerçekleştirilen yıllık bir onkoloji toplantısında duyurdu. “O sahneye doğru yürüdüğümde, Ay'da kendi yürüyüşümü gerçekleştiriyor gibi hissetmiştim” diye anlatmıştı sonradan. 1976 kışının sonlarına doğru, bazı hastalarda hastalığın nüksetmeyeceği de açık hale gelmeye başlamıştı. Einhorn, “katı” bir kanseri kemoterapiyle tedavi etmişti. “Unutulmaz bir deneyimdi. Hatta olanca saflığımla, bunun, bunca yıldır aradığımız formül olduğunu düşündüğümü bile anımsıyorum.”



Ama sisplatini unutulmaz kılan birden fazla neden vardı. Aralıksız ve eş benzeri görülmemiş güçte mide bulantılarına yol açan ilacı alan hastalar, günde ortalama 12 kez kusuyorlardı. (1970'lerde etkili bulantı giderici ilaçların sayısı azdı. Çoğu hastaya, bulantılar sırasında onlara yardımcı olacak damar içi sıvılar veriliyor, kimi de –hafif bulantı giderici etkiye sahip olması nedeniyle– kemoterapi koğuşuna gizlice esrar sokarak bulantıyla başetmeye çalışıyordu.) Margaret Edson'un, bir kadının yumurtalık kanseriyle mücadelelediğini anlattığı *Nükte (Wit)* adlı sarsıcı oyununda, kemoterapi almakta olan bir İngilizce profesörü yerde duran kusma kabına yapışır, ızdırapla kıvranıp öğürürken arada da şu unutulmaz repliğini mırıldanmaktadır: “Sanırsınız ki İngiliz şivesiyle konuşmaya başladım.” Sözü geçmese de bu sahnenin gizlenmiş farmakolojik oyuncusu sisplatindi. 1980'lerin başında (yani ilacın yan etkilerini hafifletecek yeni bulantı gidericilerin devreye girmesinden önce) hasta bakımını üstlenmiş onkoloji hemşireleri, hastaları bir anda öğürtü nöbetleriyle sarsmaya başlayan şiddetli bulantı dalgalarını bugün bile bütün canlılığıyla anımsamaktadırlar. Hemşire argosunda ilaç, “kusplatin” olarak tanınır hale gelmişti.

Ancak bu yan etkiler, ne kadar sancılı olursa olsun, başka yönleriyle muhasebe sayılabilecek bir ilaç için ödenen küçük bir bedel olarak görülüyordu.

Sisplatin, 1970'lerin destansı kemoterapi ürünü haline gelmenin ötesinde, kanser tedavisinin, hastaları neredeyse ölümün eşiğine kadar zorlayan bir süreç gerektirdiğinin de en iyi örneklerinden biriydi. 1978'e gelindiğinde sisplatine dayalı kemoterapi, kanser farmakolojisinin en gözde uygulaması olmuş ve olası bütün kombinasyonları Amerika'nın dört bir yanındaki binlerce hasta üzerinde denenir hale gelmişti. Damar yollarından damla damla akan limon sarısı kimyasalın görüntüsü ne kadar alışıldık hale geldiyse, hemen ardından kusma kabına yapışan hastaların görüntüsü de öyleydi.

Bu arada NCI da yavaş yavaş bir zehir fabrikasına dönüşmekteydi. Ulusal Kanser Yasası aracılığıyla akan para, enstitünün ilaç keşif programına büyük güç kazandırmış ve yeni hücresel zehirlerin keşfine yönelik olarak her yıl yüzbinlerce kimyasal denenir olmuştu. Keşif için izlenen strateji tümüyle deneysel olup, içinde kanser hücresi bulunan test tüplerine kimyasalları fırlatıp, kanser hücrelerini öldürenlerini saptamaktan ibaretti. Ancak, kanserin biyolojisiyle ilgili olarak hâlâ çok az şey bilindiğinden, cüretkârlığın sınırlarını biraz zorlar hale gelmiş bir uygulamaydı bu. Büyük ölçüde rastlantı eseri bulunan ve fazla ayırt edici sayılamayacak hücre öldürücü ilaçların bile kanseri tedavi edebileceği fikri, onkolojiyi pençesine almıştı. Daha önceki lösemi araştırmalarında Frei ve Freireich ile birlikte çalışmış olan Howard Skipper, "daha iyi bir yönlendirmeye ihtiyacımız olduğu ve bunu gerçekten de istediğimiz, bir gerçek" itirafını yapıyordu 1971'de; "ancak, eldeki araçlarla adım adım da olsa ilerleyebildiğimiz sürece, kollarımızı kavuşturup gelecek vaatlerinin gerçekleşmesini beklemeyi göze alamayız." Ehrlich'in kışkırtıcı "sihirli mermi" ifadesi, belli ki biraz budanmış durumdaydı artık. Kanser yok etmek için gereksinimi duyulan şey, yalnızca "mermi"ydi; ister sihirli olsun, ister olmasın.

Her biri benzersiz bir kişiliğe sahip kimyasallar, böylece NCI'nin kazanından taşar hale gelmişti. Bir gramı, yüz kadar Pasifik porsukağacından damıtılan Taksol'ün moleküler yapısı, kanatlı bir böceği andırıyordu. 1969'da keşfedilen Adriyamin ise kan kırmızısı renge sahipti (Alsop'un, NCI'nin kanser koğuşunda tanık olduğu turuncumsu ten renginden sorumlu kimyasal buydu) ve tedavi dozları bile kalbe geri dönüşsüz hasar verebiliyordu. Etoposid, zehirli mayıs elması meyvesinden elde ediliyor, bir küf mantarından türetilmiş bleomisin antibiyotiği de öncesinde en küçük bir uyarı vermeden akciğerlerde yaralar oluşturabiliyordu.

"Kanser bu kimyasallarla alt edeceğimize güveniyor muyduk? Kesinlikle." diye anımsıyordu George Canellos. "NCI'da heyecan hakimdi. Şefimiz [Zubrod], katı tümörleri ele almamızı istiyordu. Ben yumurtalık kanserini önerdim; kimileri de meme kanserini. Artık daha büyük klinik sorunlarla uğraşmaya başlamak istiyorduk. Kanser tedavisinden, sanki elimizin hemen altındaymış gibi söz eder hale gelmiştik."

1970'lerin ortalarında yüzsek dozlu kombinasyon terapisi, yeni bir başlangıç zaferine daha attı imzasını. Varlığı ilk kez Afrika'nın doğusunda saptanan (Amerika ve Avrupa'daki çocuk ve ergenlerde ise nadiren görülen) Burkitt lenfomu, NCI'da Ian Magrath ve John Ziegler tarafından keşfedilen ve hardal gazının bir moleküler kuzenini de içeren yedi ilaçlı bir karışımla tedavi edildi. Bir agresif tümörün daha kombinasyon kemoterapisiyle alt edilmiş olması, enstitünün kendine güvenini iyice perçinlemiş, kanserin geneline kapsayacak bir çözümün bulunmuş olması olasılığının altını bir kez daha çizmişti.

Tıp dünyası dışında gerçekleşen olaylar da onkolojide izlerini bırakıyor, enstitüye ise yeni kan ve yeni bir enerji sağlıyordu. 1970'lerin başlarında Vietnam Savaşı'na karşı olan genç doktorlar NCI'a akın etmiş (yasal bir belirsizliğe bağlı olarak, federal bir araştırma programına kaydolanlar, askerlikten muaf tutuluyordu), böylece başka bir savaşın askerleri olarak görev yapar olmuşlardı. "Yapılan çalışmaların sayısı hızla fırladı" diye anlatıyordu Canellos; "enstitüye yeni gelenler, pırıl pırıl birer akla ve büyük enerjiye sahipti. Yeni deneyler yapmak, yeni ilaç kombinasyonları denemek istiyorlardı. Heyecan doruktaydı." NCI ve dünyanın her tarafındaki ilgili akademik birimlerde, yeni ilaç programları artık kendi dillerini üretir hale gelmişti: ABVD, BEP, C-MOPP, ChlVIP, ACT.

Yumurtalık kanserleri üzerinde uzmanlaşmış bir kemoterapist, 1979'da gerçekleşen bir konferansta basın mensuplarına güvenle şu sözleri söylemişti: "İyileştirilme olasılığını barındırmayan tek bir kanser türü yoktur. Bazı vakalarda olasılık sonsuz küçüklükte olabilir, ama yine de vardır. Hastaların bilmesi gereken de bilmek istedikleri de bundan ibarettir."

NCI'in hızla genişleyen veri birikimi, devasa boyutlarda, pahalı ve çok-kuruluşlu deneyleri de teşvik ederek, akademik birimlerin hücresel zehirlerle giderek daha güçlü kombinasyonlar geliştirmelerine yolu açmıştı. NCI desteklerinden kendileri de pay alan kanser hastaneleri, verimli ve tıkr tıkr işleyen deney makinelerine dönüşmeye başlamıştı. 1979'a gelindiğinde NCI, Kapsamlı Kanser Merkezleri olarak anılan birimlerden yirmisini resmen tanımış durumdaydı. Yalnızca kanserli hastalara ayrılmış büyük koğuşlara sahip olan bu hastaneler, cerrahlar ve kemoterapistlerin oluşturduğu özel ekiplerce yönetiliyor ve psikiyatristler, patologlar, radyologlar, sosyal hizmet görevlileri ve yardımcı personelle de destekleniyordu. İnsanlı deneylerin düzenlenmesi ve onaylanmasından sorumlu hastane kurulları ise, araştırmacıların kurum kaynaklı gecikmeleri aşabilmelerini sağlayan yeni düzenlemeler getirmişti.

* Bu NCI destekli deneylerin çoğu, Burkitt lenfomunun çocuklarda sık görüldüğü Uganda'da gerçekleştirilmişti.

İnsan merkezinde yapılan dev ölçekli bir deneme-yanılma uygulamasıydı bu; ve görüldüğü kadarıyla zaman zaman belirgin hataların da yapılabildiği bir uygulama. Sözgelimi, NCI tarafından desteklenen deneylerden birinde, testis kanseri için verilen sisplatinin dozu iki katına çıkarılarak Einhorn'a adeta meydan okunmuş, ancak tedavi bakımından herhangi bir avantaj sağlanamamıştı. "Birde sekiz çalışması" olarak bilinen iddialı bir başka deneyde ise, beyin tümörü olan çocuklara tek bir günde sekiz ilaç birden verilmişti. Tahmin edilebileceği gibi korkunç sorunlar izlemişti ilaç alımını. Hastaların yüzde 15'inde kan nakli zorunluluğu ortaya çıktı; yüzde 6'sı yaşamı tehdit eder düzeydeki enfeksiyonlara yakalanarak hastaneye yatırıldı; yüzde 14'ünde böbrek hasarı, yüzde 3'ünde ise işitme kaybı gelişti; hastalardan biri de septik şoka girerek yaşamını yitirdi. Ancak ilaç sayısı ve dozların bu ölçüde yüksek tutulmasına rağmen programın olumlu herhangi bir etkisi de görülmemişti. Çocukların çoğu kemoterapiye neredeyse hiç yanıt vermeyip, deneyden kısa süre sonra da yaşamını yitirdi.

Aynı örüntü, hiç şaşmaksızın birçok kanser türü için yinelendi. Sözgelimi metastatik akciğer kanserinde kombinasyon kemoterapisinin ömrü en fazla 3-4 ay; kalın bağırsak kanserinde 6 aydan az; meme kanserinde ise yaklaşık 12 ay kadar uzattığı görüldü. (Fazladan 12-13 aylık bir ömrü küçümsüyor değilim kesinlikle. Kanserden ölüme mahkûm bir insan için çalınmış bir "bir yıl" koca bir ömre bedel olabilir. Ancak şu da bir gerçek ki, bunun "mutlak çözüm"ün çok uzağında bir sonuç olduğunu kabul etmeme ısrarı, fanatik düzeyde bir hevesin sonucu olabilirdi ancak.) Kemoterapinin bu en sert uygulamalarının gerçekleştirildiği dönemin ortalarına karşılık gelen 1984 ve 85 yıllarında, tıp dergilerinde konuyla ilgili yaklaşık altı bin makale yayımlandı ve bu makalelerin tek bir tanesi bile, ilerlemiş bir katı tümörün salt kombinasyon tedavisiyle kesin biçimde yok edilmesine yönelik bir strateji içermemekteydi.

Çıldırılmış birer harita çizeri gibi, kemoterapistler de kanseri yok edecek stratejilerini yılmadan yeni baştan çizip duruyorlardı. Hodgkin hastalığının da kendini kanıtlamış olan MOPP karışımı, meme, akciğer ve yumurtalık kanseri için akla gelebilecek her türlü kombinasyona katıldı; klinik deneylere dahil edilen ve her biri bir öncekinden daha hırpalayıcı, her biri kendi okunmaz şifresini taşıyan kombinasyonların sayısı da giderek arttı. Rose Kushner (o sıralarda Ulusal Kanser Danışma Kurulu'nun bir üyesi olarak) ise doktorlarla hastaları arasında büyüyen uçurum konusunda uyarılarda bulunmaktaydı. "Doktorlar yan etkilerin dayanılabilir ya da kabul edilebilir

* Sepsise (bakteri kaynaklı ya da başka türden enfeksiyonlar karşısında bütün vücut sistemlerinin gösterdiği ve çok ciddi sonuçları olabilen tepki) bağlı olarak kan basıncının yaşamı tehdit edecek ölçüde düşmesi; Ç.N.

düzeyde olduğunu söylediklerinde kastettikleri, aslında yaşamı tehdit eden etkenlerdir” diye yazmıştı. “Ama gözlerinizdeki kan damarlarının kopmasına yol açacak şiddetle kusmaktaysanız ... bunu söz konusu yapmaya bile değer bulmamaktadırlar. Kel olup olmamanız ise hiç umurlarında değildir.” Sonra da iğneleyici üslubuyla devam etmişti: “Gülümseyen onkolog, hastalarının kusup kusmadığını bile bilmez.”

Izdırabın dili, bir tarafında “gülümseyen onkolog”, diğer tarafında ise hastanın kendisi olmak üzere iki ayrı kutba ayrılmıştı. Edson’un, tıp mesleğine karşı hiç de hoşgörülü sayılamayacak *Nükte* oyununda, sahip olduğu güçle sarhoş genç bir onkolog, anlaşılmaz ilaçlarla kombinasyonlarını arka arkaya sayıp dökerken, hastası olan İngilizce profesörünün dehşet ve öfke-den dili tutulmuştur: “Güçlendirmek için Vinplatin’le birlikte Heksametofosfasil. Hex, metrekareye 300 miligram; vin metrekareye 100. Bugün ikinci döngü, üçüncü gün. Her iki döngü de *tam dozda*.”

Düşmanı Tanımak

Derler ki, hem düşmanını hem kendini tanıyorsan, yüz savaştan da galip çıkabilirsin; kendini tanıyor ama düşmanını tanımıyorsan birinde yener, birinde yenilirsin; ne kendini ne de düşmanını tanıyorsan da, girdiğin her savaşı kaybedersin.

—Sun Tzu

Sitotoksik kemoterapi filosu kanserle daha sert savaşımlara hazırlanadursun, sağda solda yavaş yavaş muhalif sesler de duyulmaya başlar olmuştu. Bunları birbirine bağlayan başlıca iki nokta vardı.

Birincisi; muhaliflere göre ayırım gözetmeksizin yapılan, zehirli ilaçları hastaların üzerine bocalamaktan ibaret bir kemoterapi uygulaması, kansere saldırmak için kurulan tek strateji olamazdı. Bu konudaki baskın inanışın aksine, kanser hücreleri, normal hücrelerde etkili olmayan belirli kimyasallara karşı kendilerine özgü ve benzersiz bir duyarlılık taşıyorlardı.

İkincisi; bu tür kimyasalları keşfetmenin tek yolu, ancak her türden kanser hücresinin biyolojisine derinlemesine inmek ve gizlerini ortaya çıkarmaktan geçiyordu. Belirli kanser türleri için özgül olan tedaviler mutlaka vardı; ama onları keşfetmenin yolu da, yukarıdan aşağıya ilerlemekten (yani sitotoksik kemoterapiyi sınırlarına kadar zorlamak ya da hücrel zehirleri rastlantıyla keşfetmekten) çok, aşağıdan yukarıya doğru ilerlemekten (yani her bir kanser türünün gizlediği temel biyolojik bilmeceyi çözmek). Bir kanser hücresine özgül bir saldırı düzenlenecekse, önce içerdiği temel biyolojik mekanizmalar, genetik yapısı ve kendine özgü zayıf noktaları belirlenmeliydi. Sihirli mermi arayışı, ancak kanserin taşıdığı sihirli hedeflerin anlaşılmasıyla başlayabilirdi.

Duyulan en yüksek seslerden biri ise, umulmadık bir kaynaktan çıkmaktaydı: ne bir hücre biyologu, ne de bir kanser biyologu olan üroloji (mesane, böbrek, genital organlar ve prostat bezi hastalıklarını konu edinen tıp alanı) cerrahı Charles Huggins. Huggins'in ilgisi, daha çok bez salgılarının

fizyolojisi üzerinde yoğunlaşıyordu. 1901'de Nova Scotia'da doğan Huggins, 1920'lerin başlarında Harvard Tıp Okulu'na devam etmiş (buradaki eğitimi kısa bir süreliğine Farber'inkiyle çakışmıştı) ve Michigan'da da genel cerrahi eğitimi almıştı. 1927'de, 26 yaşındayken Chicago Üniversitesi'nin akademik kadrosuna üroloji cerrahisi olarak katıldı.

Bu görevlendirme, cerrahinin kendine olan güven ve kibrinin iyi bir örneği idi: Huggins ne üroloji ne de cerrahi konusunda herhangi bir resmi eğitim almıştı. O dönemlerde cerrahi uzmanlığı henüz olgunlaşmamış bir kavramdı: Bir apendiks ya da lenf düğümünü alabilen bir adam, böbreği de almayı neden öğrenemesindi? Huggins böylece konuyla ilgili bir kitap üzerinde altı hafta çalışarak ürolojiyi anında 'kapsamış' oldu. Chicago'ya geldiğinde, kendisini canlı ve işlek bir alanın içinde bulacağı konusunda oldukça iyimserdi. Ancak, neo-Gotik bir kulenin içine gömülü olan yeni kliniğine bütün kış boyunca gelen giden olmadı (olasıdır ki, cerrahi uzmanlığı kavramının belirsizliği, hastaları cerrahlardan daha fazla rahatsız etmekteydi). Bomboş ve soğuk bir bekleme odasında kitap-dergi ezberlemekten sıkılan Huggins sonunda yön değiştirerek, hastaların gelmesini beklerken bir yandan da ürolojik hastalıklar üzerinde çalışmasına olanak sağlayacak bir laboratuvar kurdu.

Tıpta bir uzmanlık alanı seçmek, onunla ilgili temel vücut sıvısını da seçmek anlamına gelir. Hematologların kanı, hepatologların safrası varsa, Huggins'in de prostat sıvısı vardı: sperm hücrelerini besleme ve kayganlaştırma işlevi gören, saman renkli, akışkan bir tuz-şeker karışımı. Kaynağı olan prostat, erkeklerde genital bölgenin derinlerine gömülü ve idrar yollarının bir bölümünün içinden geçtiği küçük bir bezdir. (Prostat bezini ilk belirleyen ve insan anatomisi çizimlerine ekleyen kişi, Vesalius olmuştur.) İri bir ceviz büyüklüğündeki ve kendisi de ceviz benzeyen bu bez, kanserin vazgeçemediği bölgelerden biri olagelmıştır. Erkeklerde ortaya çıkan bütün kanserlerin üçte biri (lösemi ve lenfoma göre altı kat daha sık) prostat kanseridir. Altmış yaşın üzerindeki erkeklere yapılan otopsiler ise, her üç örnekten birinde prostatla ilgili kötü huylu bir gelişime ait izler ortaya çıkarmaktadır.

Ancak, bu inanılmaz sıklığına rağmen, prostat kanseri klinik seyir bakımından vakadan vakaya büyük farklılıklar gösterir. Bir kere, çoğu vakada çok yavaş bir seyir izler; öyle ki yaşlı erkeklerin önemli bir bölümü prostat kanserinden *dolayı* değil, prostat kanserli *olarak* yaşamını kaybetmektedir. Ancak başkalarında hastalık saldırgan ve istilacı karaktere bürünüp, ilerlemiş ve yayılım yapmış evrelerinde de kemik ve lenf düğümlerinde ağrı patlamalarına yol açan hasarlara neden olmaktadır.

Gerçi Huggins'in asıl ilgilendiği prostat kanseri değil, prostat sıvısının

fizyolojisiydi. Östrojen gibi dişilik hormonlarının meme dokusunun büyümesini kontrol ettiğı biliniyordu. O zaman, benzerlik kurmak gerekirse, erkeklik hormonları da normal prostatın büyümesini kontrol edip, temel salgısı olan prostat sıvısının salgılanmasını düzenliyor olabilir miydi? Huggins, 1920'lerin sonlarında köpeklerden prostat sıvısını damla damla toplayebileceğı bir aygıt geliştirmiş durumdaydı. (Mesaneye bir kateter yerleştirip prostat bezinin çıkışına da sıvıyı toplayacak olan tüpü bağlayarak idrarı sıvıdan ayırabiliyordu.) Bu, yaşamı boyunca imzasını atacağı tek cerrahi buluş olacaktı.

Huggins'in elinde artık prostatın işlevlerini ölçebileceğı bir araç olduğuna göre, bezin ürettiğı sıvının miktarını belirleyebilirdi. Köpeğin testislerini cerrahiyle aldığımda (dolayısıyla testosteron hormonu üretimini kestiğinde) bezin büzüşüp buruştuğunu, sıvı salgının da kuruyup gittiğini gözlemledi. Bu köpeklere enjekte edilen saflaştırılmış testosteron ise bezin buruşmasını engelliyordu. Anlaşıyordu ki, prostat hücreleri büyüme ve normal işlevleri için testosteron hormonuna bağımlıydılar. Dişilerdeki cinsiyet hormonları meme hücrelerini canlı tutarken, erkeklik hormonları da benzer etkiyi prostat hücrelerinde göstermekteydi.

Huggins testosteron ve prostat hücresi metabolizmasının daha derinlerine inmek istese de, deneyleri beklenmedik bir engele çarpmıştı. Prostat kanseri, bilindiğı kadarıyla yalnızca köpekler, insanlar ve aslanlarda ortaya çıkar. Huggins'in çalışmalarında yararlandığı köpeklerin önemli bir bölümünde ise haylice büyümüş prostat tümörleri bulunmaktaydı. "Metabolizmayla ilgili bir çalışma yaparken prostat tümörlü köpeklerle karşılaşmak can sıkıcı bir durumdu" diye yazıyordu. İlk aklına gelen, kanserli köpekleri çalışmadan çıkarıp, işe yalnızca biriktirmiş olduğu sıvıyla devam etmek olduysa da, sonradan kafasında bir soru belirdi: Testosteron yokluğu normal prostat hücrelerini küçültebiliyorsa, *kanser* hücrelerine etkisi olabilir miydi?

Kendine güvenen herhangi bir kanser biyologu, ona yanıtın kesin neredeyse kesin olduğunu söyleyebilirdi: çok az. Kanser hücreleri ne de olsa iç düzenleri bozulmuş, engel tanımaz ve değişime uğramış hücrelerdi ve yalnızca zehirli ilaçlara tepki veriyorlardı. Normal hücrelerin işlevlerini düzenleyen sinyal ve hormonlar çoktan bir kenara atılmıştı; hücreden geriye kalan, "normal" olana ilişkin bütün anılarını silip süpürecek ölçüde güçlü ve hastalıklı bir bölünme güdüsünden ibaretti.

Ancak Huggins, bazı kanser türlerinin bu ilkeye uymadığını biliyordu. Sözgelimi tiroid kanserinin bazı tiplerinde, sağlıklı tiroid bezince salgılanan ve büyümeyi uyarıcı bir hormon olan tiroid hormonunun üretimi devam edebilmekteydi; yani hücreler, kanserli oldukları halde hâlâ eski kimliklerinden bir şeyler taşıyabiliyorlardı. Huggins, prostat kanseri hü-

relerinin de “öz”leriyle ilgili fizyolojik bir “belleğe” sahip olduklarını fark etmişti. Prostat kanserli köpeklerin testislerini çıkarıp kanser hücrelerini böylece testosterondan ciddi biçimde mahrum bıraktığında tümörler yine birkaç gün içinde büzülmekteydi. Hatta, normal prostat hücreleri yaşamak için testosterona gerek duyuyor idiyse, kanserli hücreler testosterona ade-ta bağımlı hale gelmişti; öyle ki hormonu aniden kesmek, akla gelebilecek bütün ilaçların gösterebileceği etkiden fazlasını gösteriyordu. “Kanser, her durumda mutlaka kendi başına buyruk olmak zorunda değildir” diye ya-zıyordu Huggins. “Barındığı canlının vücudunda gerçekleşen hormon fa-liyetleri, kanser hücresinin çoğalma hızını koruyabilir ya da artırabilir.” Çoğalmanın sürdürülmesi temelinde, normal hücrelerle kanser hücreleri arasındaki ilişki, sanıldığından daha fazlaydı: Kanser beslenmesini ve geliş-mesini bizim vücutlarımız üzerinden sağlıyor olabilirdi.



Testislerin ameliyatla çıkarılması, neyse ki prostat kanseri hücrelerini aç bı-rakmanın tek yolu değildi. Huggins şöyle düşündü: Madem kanser hücrele-rinin büyümesi erkeklik hormonlarına bağılıydı, bu hormonları hepten yok etmek yerine etkilerini baskılayarak kanseri kandırmak, vücudun bir “ka-dınıninkine” ait olduğunu düşünmesini sağlamak mümkün olamaz mıydı?

1929’da Edward Doisy adındaki bir biyokimyacı, dişilerde adet döngü-sünde devreye giren hormonal etkileri belirlemeye çalıştığı sıralarda, gebe kadınlardan toplayıp bakır varillere boşalttığı yüzlerce galonluk idrardan birkaç miligramlık östrojen hormonu elde etmeyi başarmıştı. Aldığı bu sonuç, östrojen hormonu ya da özdeşini büyük miktarlarda toplamak için bir yarış başlatmıştı. 1940’ların ortalarında, “dişiliğin özü”nü oluşturan bu maddenin pazarını ele geçirmek için kıyasıya rekabet eden birkaç laboratu-var ve ilaç şirketi, östrojen benzeri hormonların sentezini gerçekleştirmek ya da hormonu verimli biçimde saflaştırmak için birbiriyle yarışır hale gel-mişti. Kimyasalın en çok kullanılan iki versiyonu, Londra biyokimyacıları tarafından sentezlenen dietilstilbestrol (DES) ve Montreal’de at idrarından saflaştırılan doğal östrojen Premarin idi. (Hormonun yapay özdeşi olan DES, daha kötü olan yüzünü ilerideki sayfalarımızda gösterecektir.)

Hem Premarin (adı, “gebe at idrarı” anlamına gelen İngilizce “*pregnant mare urine*” sözcüklerinden türetilmiştir) hem de DES, başlangıçta piya-saya menopoza tedavi edici iksirler olarak sürülmüştü. Ama Huggins için yapay östrojenin varlığı, bambaşka bir kullanım alanına işaret etmekteydi. Hormonu erkek vücudunu “dişileştirmek” üzere enjekte edebilir ve prostat kanserli hastalarda testosteron üretimini durdurabilirdi. “Kimyasal kast-

rasyon (kısırlaştırma)” adını verdiği bu yöntemle çarpıcı sonuçlar elde etti Huggins. Dişileştirici hormonlarla kimyasal olarak kısırlaştırılan agresif prostat kanserli hastalar, işleme cerrahi kastrasyonu aratmayacak bir hızla yanıt vermiş ve genelde çok az yan etki ortaya çıkmıştı. (Erkeklerde en çok ortaya çıkan şikâyet, menopozda görülen ateş basmalarıydı.) Bu steroid hormonlar prostat kanseri için tam tedavi sağlamıyor, hormon tedavisine dirençli hale gelen kanser, er veya geç yeniden ortaya çıkıyordu. Ancak, birkaç aya kadar uzayabilen gerileme dönemleri, hormona bağımlı bir kanserin yine hormonlara müdahale ederek durdurulabileceğini göstermekteydi. Kanser geriletmek için, sisplatin ya da azot hardalı gibi ayırım gözetmeyen hücresel zehirlere bu durumda gerek yoktu.



Prostat kanseri, testosteronu baskılamak yoluyla açlıktan ölmenin eşğine getirilebiliyorsa, hormona bağımlı bir başka kanser türü için de aynı şey uygulanabilir miydi? En azından bir bariz aday vardı bunun için: meme kanseri. George Beatson adındaki maceracı bir İskoçyalı cerrah, 1890’ların sonunda meme kanseri için yeni cerrahi yöntemler denediği sıralarda, İskoçya’nın yüksek bölgelerindeki çobanlardan önemli bir bilgi almıştı. Söylediklerine göre, yumurtalıkları alınan ineklerin memelerinde ve süt verme kapasitelerinde değişimler gözleniyordu. Beatson, bu durumun altında yatan temeli anlamasa da (yumurtalıktan salınan östrojen hormonu Doisy tarafından henüz keşfedilmemişti) yumurtalık ve meme arasındaki bu anlaşılmasız bağın niteliği merakını uyandırmış ve meme kanseri olan üç kadının yumurtalıklarını almıştı.

Yumurtalık ve meme arasındaki hormon devrelerinin tanımlanmaktan çok uzak olduğu bu dönemde Beatson’un uygulaması, alışlagelmiş olana son derece aykırıydı; beyin hasarını iyileştirmek için akciğeri almaktan hiçbir farkı yoktu. Ama Beatson’un bile hayretle fark ettiği üzere, üç vaka da yumurtalığın çıkarılmasına olumlu tepkiler vermiş, memedeki tümörler ciddi biçimde küçülmüştü. Ancak Londra’daki cerrahlar Beatson’un bulgularını daha büyük bir grup üzerinde elde etmeye çalıştığında, sonucun vurgusu azalmıştı: Meme kanserli kadınların yalnızca üçte ikisi tedaviye yanıt vermişti.

Sonucun gelişigüzel niteliği, 19. yüzyıl fizyologlarının ilgisini çekmişti. “Et-kilerin niteliği henüz bilinmediği için, ameliyattan herhangi bir yarar sağlanıp sağlanmayacağını önceden söylemek olanaksız” diye yazmıştı bir cerrah 1902’de. Uzaktaki bir organın ameliyatla alınması, kanserin gelişimini nasıl etkiliyor olabilirdi? Ayrıca vakaların neden yalnızca bir bölümü işleme yanıt

vermişti? Bulgular, vücutta dolaşan gizemli bir sıvının; Galen’in siyah safrasının anılarını uyandırır nitelikteydi. Peki ama bu ‘humoral (sıvısal) etken’, meme kanseri olan kadınların neden yalnızca birkaçında etki gösteriyordu?



Doisy’nin yaklaşık 30 yıl kadar sonra östrojeni keşfi, bu ilk soruya kısmi bir yanıt getirmişti. Östrojen, yumurtalıklardan salgılanan temel hormondur. Testosteronun normal prostatla ilişkisine benzer şekilde, östrojenin de normal meme dokusunun korunup büyümesi için canalcı önemde bir hormon olduğu kısa sürede ortaya çıktı. Öyleyse meme kanseri de yakıtını yumurtalık kaynaklı östrojenden sağlıyor olabilir miydi? Durum buysa, Beatson’un bilmecesini; yumurtalık alındığında neden bazı meme kanserlerinin küçülüp bazılarının tümüyle tepkisiz kaldığı sorusunu nasıl çözmeliydi?

1960’ların ortalarında, Huggins’le birlikte çalışan Chicago’lu genç kimyacı Elwood Jensen, sorunun yanıtına yaklaşanlardan biri oldu. Jensen, çalışmalarına kanser hücreleriyle değil, östrojenin normal fizyolojisiyle başlamıştı. Hormonlar, Jensen’in da bildiği üzere, hedef hücredeki bir reseptöre bağlanarak işlev görmektedir; ancak steroid hormonlardan östrojeni bağlayacak reseptör henüz belirlenememişti. Jensen, 1968’de hormonun radyoaktif olarak etiketlendiği bir versiyonunu kullanarak bu reseptörü; yani östrojeni bağlayıp mesajını da hücreye ileten molekülü buldu.

Jensen’in bundan sonraki sorusu, meme *kanser* hücrelerinin de bu reseptörü taşıyıp taşımadığı oldu. Reseptörün bazı hücrelerde bulunup bazılarında bulunmadığının gözlenmesi ise beklenmedik bir sonuçtu. Buna göre meme kanseri hücreleri iki türe ayrılabilirdi: reseptör sayısı fazla olanlar (ER-pozitif) ve az olanlar (ER-negatif).

Jensen’in gözlemleri, Beatson’un bilmecesi için olası bir çözüm sunmaktaydı. Memedeki kanser hücrelerinin, yumurtalıkların çıkarılmasına verdiği tepkiler arasındaki bariz farklılık, belki de kanser hücrelerinin östrojen reseptörünü içerip içermemesine bağlıydı. Reseptörü içeren ER-pozitif tümörler, östrojene duydukları “açlığı” korurken, ER-negatif tümörler hem reseptörün kendisinden hem de hormon bağımlılığından kurtulmuştu. Jensen’e göre, ER-pozitif grup Beatson’un ameliyatına yanıt verirken, ER-negatif tümörler tepkisiz kalmıştı.

Bu varsayımı kanıtlamanın en kolay yolu onu deneyle sınamak; yani Beatson’un yöntemini ER-pozitif ve ER-negatif tümörlere sahip kadınlara uygulamak ve yanıtın, kanser hücrelerinde reseptör varlığına bağlı olup olmadığını belirlemektir. Ancak, yumurtalıkların alınması, kemik erimesi gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkardığı için, bu cerrahi yöntemin modası geçmişti

bile. Bu durumda iş bir başka seçeneğe kalıyor, östrojen işlevini baskılayacak *farmakolojik* bir aracın devreye sokulmasını gündeme getiriyordu: “Huggins usulü” kimyasal kastrasyon işleminin kadınlara yönelik bir uyarlaması.

Ama, Jensen’in elinde böyle bir ilaç yoktu. Testosteron bu durumda işe yaramıyordu; geliştirilmekte olan herhangi bir yapay “antiöstrojen” de bulunmamaktaydı. Arayışlarını menopozun tedavisine yönelik ilaçlar ve yeni doğum kontrol ilaçlarına yoğunlaştıran ilaç şirketleri (ki, bunlarda yapay östrojenlerden yararlanılıyordu), antiöstrojen geliştirme çalışmalarını çoktan bırakmıştı; böyle bir ilacı kanser için geliştirme yönünde de herhangi bir ilgi yoktu. Jensen o zamanları şöyle açıklamıştı: “Sitotoksik kemoterapinin vaatlerine sıkı sıkıya tutunulduğu o dönemde, kanser için hormon temelli tedaviler geliştirme düşüncesi kimsenin pek ilgisini çekmiyordu. Yalnızca meme kanseri değil, diğer katı tümörlerin tedavisinde de kombinasyon kemoterapisine çok daha fazla şans tanınmaktaydı.” Kadınların gençlik iksiri kabul edilen östrojene karşıt etki gösterecek bir antiöstrojen geliştirmek, çoğunun gözünde boşa harcanmış emek, para ve zaman demekti.



Bu nedenle, Imperial Kimya Endüstrileri’nden (Imperial Chemical Industries – ICI) yetenekli kimyacıların ICI 46474, ya da tamoksifen adı verilen bir kimyasal için 13 Eylül 1962’de patent başvurusunda bulunmaları, kimsenin dikkatini çekmemişti. Başlangıçta doğum kontrol ilacı olarak düşünülen tamoksifen, her ikisi de ICI’da “doğurganlık kontrol programı” üyesi olan hormon biyologu Arthur Walpole ve yapay kimya uzmanı Dora Richardson liderliğindeki bir ekip tarafından geliştirilmişti. Ancak, yapısal bakımdan güçlü bir östrojen uyarıcısı olarak tasarlanmış olmasına karşın (kanatlı bir kuşunkini andıran iskeleti, östrojen reseptörünün açılmış kolları üzerine ‘tünemesine’ uygun biçimde inşa edilmişti) tam tersi etkide bulunduğu ortaya çıkmıştı: Doğum kontrol ilaçlarının bir gereği olarak östrojen sinyali açacağı yerde, birçok dokuda beklenmedik biçimde sinyali kapatmıştı. Bu kimyasal, bir östrojen karşıtı, yani “antagonist”iydi; özetle işe yaramazdı.

Yine de, doğurganlık ilaçlarıyla kanser arasındaki bağlantı Walpole’un aklını kurcalıyordu. Huggins’in prostat kanseri için uyguladığı cerrahi kastrasyon deneylerinden haberi vardı; Beatson’un –Jensen tarafından neredeyse çözülen– bilmecesinden de. Yeni ilacın östrojen karşıtı özellikleri, ilginç bir olasılığı gündeme getirmekteydi. ICI 46474, doğum kontrol ilacı olarak işe yaramıyordu belki, ama östrojene duyarlı meme kanserinde durum farklı olabilir miydi?

Bu düşünceyi sınamak için, Walpole ve Richardson’un öncelikle kendileriyle işbirliği yapacak bir klinisyene ihtiyaçları vardı. Böyle bir deneyi ger-

çekleştirmek için en uygun yer, Manchester’daki Christie Hastanesi’ydi. Burası ICI’nın Alderley Park’taki araştırma yerleşkesinden yola çıktıktan sonra Cheshire’in engebeli tepelikleri içinden geçen kısa bir yolculukla varılabilecek, dünyaca tanınmış bir kanser merkeziydi. Üstelik işbirliği için çok da uygun bir aday da vardı burada: meme kanserine özel ilgi duyan onkolog ve radyoterapist Mary Cole. Hasta ve meslektaşlarının ona sevecenlikle taktığı Moya lakabıyla tanınan Cole, hastalarına son derece adanmış, girişken, cesur ve titiz bir doktor olarak ün salmıştı. İlerlemiş ve yayılım yapmış meme kanserli, önemli bir bölümü de ölümlerine hızla koşmakta olan bir koğuş dolusu hastadan sorumluydu. Bu kadınların hayatını kurtarmak için de her şeyi yapmaya, her şeyi denemeye hazırdı; işe yaramaz denilip bir kenara atılan bir doğum kontrol ilacını bile.

Cole’un deneyi 1969’un yaz sonlarında Christie’de başladı ve meme kanserli 46 kadın, ICI 46474 haplarıyla tedavi edildi. Cole’un, kısmi bir iyileşme dışında ilaçtan fazla bir beklentisi yoktu. Ancak, on hasta ilaca hızlı ve bariz bir yanıt vermişti: Memedeki tümörler küçülmüş, akciğer metastazları gerilemiş, kemik ağrıları kaybolmuş ve lenf düğümleri yumuşamıştı.

Huggins’in prostat kanseri hastaları gibi, ilaca yanıt veren hastaların önemli bir bölümünde kanser bir süre sonra yeniden gösteriyordu kendini; ancak deneyin başarılı olduğu kesin, kanıtladığı ilke ise tarihseldi. Yayılım yapmış tümörleri başarıyla gerileten etken, bu sefer deneme-yanılma yöntemiyle keşfedilen bir hücresel zehir değil, kanser hücresindeki belirli bir işleyişi hedef alması gözetilerek tasarlanan bir ilaç olmuştur.

Tamoksifenin yolculuğu, Shrewsbury Massachusetts’te fazla tanınmamış bir ilaç laboratuvarında döngüsünü tamamlamış oldu. Worcester Vakfı’nın (yeni doğum kontrol ilaçlarının geliştirilmesi üzerine çalışan bir araştırma enstitüsü) laboratuvarında çalışan V. Craig Jordan adlı bir biyokimyacı 1973’te, tamoksifen tedavisine yanıt veren ve vermeyen kanserlerin ardındaki mekanizmalar üzerine çalışmaktaydı. Jordan, Elwood Jensen’in Chicago’da keşfettiği östrojen reseptörlerini belirlemek üzere, meme kanser hücrelerini boyayabileceği basit bir moleküler teknik kullandığında, Beatson’un bilmecesi de anında çözülmüş oldu. Östrojen reseptörünü barındıran kanser hücreleri tamoksifene son derece duyarlıyken, reseptörsüz hücreler herhangi bir yanıt vermemekteydi. İngiltere’de meme kanserli kadınlarda neredeyse bir yüzyıl önce gözlenen gelişigüzel yanıtların nedeni artık açıktı. Östrojen reseptörüne sahip hücreler tamoksifeni bağlayabiliyor ve aslında bir östrojen karşıtı olan ilaç, hücrede östrojen duyarlılığını ortadan kaldırarak hücrenin büyümesini durduruyordu. İlaça duyarlı reseptörlerden yoksun olan ER-negatif hücreler ise tepkisizdi. Hem basit, hem de doyurucu bir açıklamaydı bu. Kanser tarihinde ilk kez bir ilaç, ilacın hedefi ve kanser hücresi, temel bir moleküler mantık sayesinde bir araya gelebilmişti.

Halsted'in Külleri

Toz olmaktansa kül olmayı yeğlerim.

—Jack London

İyileşemezsem beni yine de taburcu edecek misiniz?

—Bir kanser hastasının doktoruna

söyledikleri, 1960'lar

Moya Cole'un tamoksifen deneyinin başlangıçtaki amacı, ilerlemiş ve yayılım yapmış meme kanserini tedavi etmektir. Ancak, deney ilerledikçe Cole da yeni bir seçenek üzerine düşünmeye başladı. Genelde, yeni kanser ilaçlarıyla yapılan klinik deneylerin, hastalığın giderek daha ilerlemiş durumda olduğu hastalara doğru acımasızca tırmadığı gözlenir (çünkü, yeni ilacın haberi yayıldıkça, deneylere son çare olarak başvuran umutsuz hastaların sayısı kadar, hastalığın şiddeti de artmaktadır). Ancak Cole, ters yönde ilerlemeyi düşünüyordu. Tamoksifen, tümörleri daha erken evrede olan kadınlara uygulanamaz mıydı? Büyük çaplı yayılım yapmış, agresif IV. evre tümörlerinin ilerlemesini durdurabilen bir ilaç, daha bölgesel olan ve yalnızca yakın çevredeki lenf düğümlerine atlamış II. evre meme kanserlerinde daha iyi sonuç vermez miydi?

Farkında olmasa da Cole, Halsted'in mantığına doğru tam bir dönüş yapmıştı. Halsted'in radikal mastektomisi altında yatan düşünce, erken dönem meme kanserlerine acımasız, tam ve kesin biçimde saldırmak; hastalığın akla gelebilecek her türlü kaynağını (göze görünür herhangi bir kanser saptanmadığı durumda bile) cerrahi olarak "arındırmak" gerektiği yönündeydi. Hastalığın nüksetmesini ya da uzak organlara yayılımını önlemek için küçük ve bölgesel tümörlü hastalara bile ayırım gözetmeksizin uygulanan bu ameliyat, hastayı korkunç bir görünümle ortada bırakıveriyordu. Cole ise şimdilerde bu geçmişi şöyle sorgulamaktaydı: Acaba Halsted, kanserin birikmiş kirini doğru bir bakış açısı, ama yanlış araçlarla mı temizlemeye çalışmıştı? Ameliyat, kanserin görünmez kaynak ve sığınaklarını yok etme-

nin yolu olamazdı. Belki de asıl gereken, Willy Meyer’in 1932’de önerdiği “ameliyat sonrası” sistemik tedavide kullanılacak güçlü bir kimyasaldı.

Bu düşüncenin bir başka paraleli, tamoksifen daha ufukta bile görünmeden NCI’da çalışan bir grup ‘kaçak’ araştırmacıyı etkisi altına almıştı. Moya Cole’un Manchester’daki deneylerini tamamlamasından on yıl kadar önce, NCI’da onkolog olan 33 yaşındaki Paul Carbone’un 1963’te başlattığı deney ise, erken evredeki birincil tümörün ameliyatla tümüyle alındığı (yani vücutta görünür herhangi bir tümörün kalmadığı) kadınlarda, kemoterapinin etkili olup olmayacağını anlamaya yönelikti. Carbone’un esin perisi, NCI’daki kaçakların piri Min Chiu Li idi. Li, plasenta tümörleri görünüşte çoktan kaybolmuş kadınları metotreksatla tedavi ettiği için enstitüden sürülen araştırmacıydı.

Li, enstitüden küçük düşürülmüş olarak ayrılmıştı belki; ama, onu yerinden eden strateji –tümör kalıntılarını ‘temizlemek’ için kemoterapiden yararlanmak– sonradan ona saygınlığını yeniden kazandırmıştı. Carbone’un küçük ölçekli deneyi de, ameliyattan sonra uygulanan kemoterapinin, meme kanserinin nüksetme oranını düşürdüğünü göstermişti. Carbone ve ekibi, bu tedavi biçimini tanımlamada, Latince’de “destekleyici” anlamına gelen sözcükten türeyen “adjuvan” ifadesini kullandılar. Carbone adjuvan, yani destekleyici kemoterapinin, cerraha gerçekten de yardımcı olabileceğini düşünüyordu. Bu yöntem, ameliyatla yerinden edilemeyen mikroskopik kanser kalıntılarını ortadan kaldırabilir, meme kanserinin erken evrelerinde vücutta kalmış olabilecek herhangi bir kötü huylu kaynağı söküp atabilirdi. İşlem, özünde Halsted’in kendisi için belirlediği büyük ölçekli “kanseri-temizleme” operasyonunun tamamlanması anlamına geliyordu.

Ancak, cerrahların kimseden yardım almak gibi bir niyetleri yok gibiydi; hele de kemoterapistlerden. 1960’ların ortalarında radikal cerrahinin köşeye giderek daha fazla sıkıştığı sıralarda çoğu meme cerrahı da kemoterapistleri, artık kendisine yabancılaşmış ve güvenilmez bir rakip olarak görmeye başlamıştı; özellikle de cerrahiyle alınan sonuçları iyileştirme konusunda. Meme kanseri alanının hakimleri de büyük ölçüde cerrahlar olduğu ve tanının ardından neredeyse bütün hastaları gördükleri için, hasta bulmakta çok zorlanan Carbone’un deneyi de bir türlü yol alamıyordu. “NCI’da mastektomi geçiren tek tük birkaç hasta dışında ... çalışmayı yerden kaldıracak kimse yoktu ortalıkta” diye anımsıyordu Carbone.

Ancak, bir başka seçenek buldu araştırmacı. Cerrahların dışladığı bir onkolog olarak, bu sefer başka bir cerraha döndü yüzünü: radikal meme ameliyatlarını sınama konusundaki tartışmalara kapılmış ve kendisi de bir cerrah olduğu halde diğer cerrahlara sırtını dönebilmüş olan Bernie Fisher. Fisher, Carbone’un düşüncesine hemen ilgi göstermişti. Aslında kendisi de,

kemoterapinin mastektomi ile birleştirildiği benzer bir deney yürütmeye çalışmıştı. Ama Fisher bile tek seferinde ancak bir kavgaya girişebilirdi. Kendi NSABP-04 deneyi (radikal ve radikal olmayan cerrahinin sonuçlarının karşılaştırıldığı deney) ancak topallayarak ilerleyebilmekteyken, meme kanseri için kemoterapi ve cerrahinin bir araya getirileceği bir başka deney için cerrahları ikna etmesi çok güçlü.

İmdada yetişen, bir İtalyan ekip oldu. 1972’de, cerrahiyi izleyen “destekleyici (adjuvan) kemoterapi” uygulamasını sınavabileceği bir merkez bulmak için NCI’nın ülkenin dört bir yanını taradığı sıralarda, onkolog Gianni Bonadonna enstitüyü ziyaret etmek için Bethesda’ya geldi. Milano tasarımı şık giysileri içindeki Bonadonna, nezaketi, içtenliği ve çok yönlü, bilge kişiliğiyle, NCI’ı kısa sürede etkilemişti. DeVita, Canellos ve Carbone’dan, ilerlemiş meme kanseri için çeşitli ilaç karışımları denediklerini ve nihayet bir tanesinin gerçekten umut verdiğini öğrendi. Sitoksan (azot hardalının bir akrabası), metotreksat (Farber’in aminopterininin bir çeşitlemesi) ve florourasilden (bir DNA sentezi baskılayıcısı) oluşan ve CMF adı verilen bu karışım, görece az yan etkili ve daha kolay tolere edilebilir olmasına karşın, mikroskobik tümörleri geriletecek kadar da güçlüydü. Özetle, meme kanserinde kullanılabilecek ideal bir destekleyici karışımdı.

Milano’da Istituto Tumori adı verilen büyük bir kanser merkezinde çalışmakta olan Bonadonna, meme cerrahisi şefi Umberto Veronesi ile de yakın arkadaştı. İtalya’da yürütülenlere benzer bir deneyi Amerika’da da başlatmak için savaş veren Carbone’un gerekçeleriyle ikna olan ikili (birlikte çalışan belki de tek cerrah-kemoterapist ikilisi), erken evre meme kanseri için cerrahi-kemoterapi uygulamasını sınavacak rastgele yöntemli ve büyük çaplı bir deney önerdi. NCI öneriyi hemen kabul etti ve sözleşme de hızla imzalandı.

Bu sözleşmenin içerdiği ironi, enstitüdeki araştırmacıların gözünden kaçmamış olsa gerek. Amerika’da kanser tıbbı iç uyumsuzluklar nedeniyle artık öylesine derinden yaralanmış durumdaydı ki, Kanserle Savaş’ın ilanından bu yana, sitotoksik kemoterapiyi konu edinen NCI destekli en önemli çalışma, yabancı bir ülkede gerçekleştirilmek zorunda kalmıştı.



Bonadonna, deneyine 1973 yazında başladı. Kışa gelindiğinde yaklaşık 400 kadın rastgele yöntemle deneye katılmıştı bile; yarısına CMF verilecek, yarısına verilmeyecekti. Veronesi önemli bir destekçi olsa da, diğer meme cerrahlarının ilgisi hâlâ yetersiz düzeydeydi. “Yalnızca kuşkucu olmakla kalmıyor,” diye anımsıyordu Bonadonna; “düşmanca bir tavır da sergili-

yorlardı. Ne olup bittiği umurlarında bile değildi. O zamanlarda sayıları oldukça az olan kemoterapistlerin pek de takdir gördükleri söylenemezdi. Cerrahların takındıkları tavır, ‘kemoterapistler hastalığın ilerlemiş olduğu durumlarda ilaçlar verir, bizler ise ta başından ameliyat eder ve yaşam boyu tam gerileme sağlarız’ biçimindeydi. ... Oysa cerrahlar hastalarını sonradan nadiren görüyor ve kanımca cerrahinin tek başına yetersiz kaldığını görmezden gelmeyi de yeğliyorlardı. Bu bir prestij meselesiydi.”

Bonadonna 1975’te kapalı bir kış günü, Avrupalı onkologların katılacağı bir konferansta bulgularını sunmak üzere Brüksel’e uçtu. Deney ikinci yılını henüz tamamlamış olduğu halde iki grubun yollarının şimdiden ayrıldığını söyledi konferansta. Ameliyat arkasından destekleyici tedavi almayan kadınların yarıya yakını, alanların da yalnızca üçte birinde kanser nüksetmişti. Destekleyici kemoterapi, sonuçta deneye katılan her altı kadından birinde kanserin geri dönüşünü engellemiştir.

Öylesine beklenmedik bir haberdi ki bu, salon adeta donup kalmıştı. Bonadonna’nın sunumu kanser kemoterapisinin zeminini temelinden sarsmıştı. Bazı araştırmacıların, ancak Milano’ya geri uçarken, yerden 3000 metre yüksekte gelebildi akılları başlarına ve Bonadonna’yı soru yağmuruna ancak o zaman tutmaya başlayabildiler.



Gianni Bonadonna’nın bu inanılmaz deneyi, ivedilikle yanıt bekleyen bir başka soruya da açmıştı yolu. Eğer destekleyici CMF kemoterapisi erken evre meme kanserli kadınlarda hastalığın nüksetme oranını düşürebiliyorsa, yine destekleyici olarak kullanılabilecek tamoksifen de (meme kanserine karşı etkili olduğu Cole’un ekibince saptanan diğer kanser ilacı) ER-pozitif bölgesel meme kanserli kadınlara ameliyattan sonra uygulandığında aynı etkiyi gösterebilir miydi? Moya Cole’un, erken evre meme kanserlerini östrojen karşıtı ilaçlarla tedavi etme konusundaki sezgileri, yoksa gerçekten doğru muydu?

Bu, bir yandan başka deneylerle uğraşmakta olduğu halde, Bernie Fisher’ın kendini düşünmekten alıkoyamadığı bir soruydu. 1977 yılının Ocak ayında, Cole’un tamoksifen ve metastatik kanser bulgularını yayımlamasından beş yıl sonra, ER-pozitif meme kanserli ve kanserin yayılımı koltukaltı lenf düğümleriyle sınırlı kalmış 1.891 kadınla işe başlayan araştırmacı, kadınların yarısına destekleyici tamoksifen yarısına da plasebo verdi. 1981’de iki grup arasındaki ayrım oldukça belirgin hale gelmişti. Ameliyatı izleyen tamoksifen tedavisi, kanserin nüksetme oranını yüzde 50 kadar düşürmüştü. Etkinin en çok görüldüğü grup ise, standart kemoterapi programlarına en

çok direnç gösteren ve hastalığın agresif metastatik meme kanseri biçiminde geri dönme olasılığı yüksek, 50 yaş üzeri kadınlardı.

Üç yıl kadar sonra, 1985'te nüksetme ve hayatta kalma eğrilerini yeniden inceleyen Fisher, tamoksifen tedavisinin etkilerinin daha da belirgin olduğunu gördü. Her bir gruba 50 yaşın üzerinde yaklaşık 500 kadının düştüğü deneyde, tamoksifen 55 nüks ve ölümün önüne geçmişti. Fisher, yan etkileri yok denecek kadar az olan hormonal ve hedefe yönelik bir ilaçla, meme kanserinin biyolojisini değiştirmiş oluyordu.



1980'li yılların, başlarına gelindiğinde, tedaviyle ilgili eski öğretilerin küllerinden böylece yeni ve dipdiri öğretiler canlanmış bulunuyordu. Halsted'in erken evredeki kanserlere saldırma düşü, bu sefer yardımcı tedavi olarak; Ehrlich'in "sihirli mermi"si ise meme ve prostat kanseri için antihormon tedavisi olarak dünyaya yeniden gelmişti.

İki yöntemin de nihai tedavi olmak gibi bir iddiası yoktu; destekleyici ve hormonal tedaviler kanseri yok etmiyordu. Hormon tedavisinin yaptığı, gerileme dönemlerini yıllara, hatta on yıllara kadar uzatmaktı; destekleyici tedavi ise vücudu kalmış olabilecek kanser hücrelerinden arındıran bir "temizleme" yöntemi idi. Yaşam süresini uzatabilse de çoğu kişide hastalık yine de geri dönebiliyordu. Sonuçta, genellikle onlarca yıl sürebilen gerilemenin ardından, kemoterapi ve hormon tedavisine dirençli yeni bir kanser ortaya çıkıyor, önceki girişimleri bir kenara atıp güçlükle elde edilen denge durumunu da bir anda altüst ediveriyordu.

Ancak, mutlak iyileşme sağlamasalar da, bu seçeneklerin içerdiği başka bir şey vardı: Yapılan güçlü deneyler, kanser biyolojisi ve tedavisiyle ilgili önemli ilkeler barındırmaktaydı. Bir kere, Kaplan'ın da Hodgkin hastalığı ile keşfettiği üzere, kanserin büyük ölçüde heterojen bir hastalık olduğunun altı bir kez daha çiziliyordu. Meme ve prostat kanserleri, her biri kendine özgü biyolojik kalıplar içeren birçok türde ortaya çıkabiliyordu. Bu, genetik temelli bir çeşitlilikti. Sözelimi bazı meme kanseri tipleri hormon tedavisine yanıt verirken bazıları vermiyordu. Ancak çeşitliliğin bir de anatomik boyutu vardı: Bazı meme kanserleri bölgesel olarak kalmayı yeğlerken bazıları uzak organlara yayılma eğilimindeydi.

İkincisi; bu heterojenliğin kavranışı derin bazı sonuçlar da getiriyordu beraberinde. "Düşmanını tanı" sözleri boşuna değildi; Fisher ve Bonadonna'nın deneyleri de kanseri tedaviye kalkışmadan onu elden geldiğince "tanımanın" zorunlu olduğunu gözler önüne sermişti. Sözelimi, meme kanserinin büyük dikkatle farklı evrelere ayrılması, Bonadonna'nın

başarısındaki en önemli ve zorunlu önkoşullardan biriydi: Erken evredeki meme kanseri, geç evredeki bir kanser gibi tedavi edilemezdi. ER-pozitif ve ER-negatif kanser ayrımı da, Fisher’ın çalışmasındaki kilit unsurlardan biriydi: Tamoksifen, ayrım gözetmeksizin ER-negatif meme kanseri üzerinde denenmiş olsaydı, işe yaramadığı gerekçesiyle bir kenara atılıp gidecekti.

Kansere ilişkin anlayışta bu deneyler yoluyla kaydedilen gelişmenin, kanser tıbbını sarsıcı bir etkisi oldu. NCI direktörü Frank Rauscher 1985’te bu etkiyi şöyle anlatmıştı: “On yıl kadar önce, hepimiz daha saftık. Tek bir ilaç uygulamasının çarpıcı bir yararla sonuçlanacağını umuyorduk o zamanlar. Artık biliyoruz ki, süreç bundan çok daha karmaşık. İyimserliğimizi kaybetmesek de, ani goller beklemiyoruz. Şimdilik, tek ya da ikili uygulamalardan oluşan birkaç seçenek bizi fazlasıyla memnun edecek.”

Yine de, kanserle ayrım gözetmeksizin (“tek neden, tek tedavi”) çarpışıp onu yerle bir etme düşüncesinin içerdiği mecazi güç duygusu, onkolojiyi hâlâ terk etmemişti. Destekleyici kemoterapi ve hormon tedavisinin devreye sokulması, ateşkesten farksızdı çoğunun gözünde; bunlar daha şiddetli bir saldırının gereğini vurgulayan birer işarettti yalnızca. Koca bir sitotoksik ilaç cephaneliğini harekete geçirme; vücudu hastalıklı organlarından kurtarmak için ölümün eşğine getirme düşüncesi, hâlâ karşı konması güç bir cazibe içeriyordu. İşte böylece kanser tıbbının ordusu ilerlemeye devam etti; kutsal olandan, akıl-mantıktan ve güvenlikten feragat etme pahasına. Kendine aşırı güven ve kibirle pompalanmış onkologlar, tıbbın taşıdığı güç ve potansiyelin de büyümesine kapılarak hem hastalarını hem de kendi alanlarını felaketin kıyısına kadar getirdiler. Biyolog James Watson, 1977’de kanserin geleceğiyle ilgili şu uyarıda bulunmuştu: “Birinci perdede atmosferi öylesine zehirlemiş olacağız ki, aklılıbaşında hiç kimse oyunu sonuna kadar izlemek istemeyecek.”

Ancak, birinci perdede hapsolüp kalmış birçok kanser hastası için, zehir dolu bu oyunu sonuna kadar izlemekten başka çare de pek yok gibiydi.



“Fazla, fazladır” demişti bir hastanın kızı beni terslercesine. (Ona, kanserli bazı hastalarda “daha az”ın daha fazlası anlamına gelebileceğini anlatmaya çalışmışım elimden geldiğince.) Annesi, karaciğer kanseri karın içine yaygın bir metastaz yapmış, yaşlıca bir İtalyan’dı. Massachusetts Genel Hastanesi’ne gelme nedeni kemoterapi, ameliyat ya da ışın tedavisine alınmaktı; mümkünse her üçüne de. İngilizcesi ağır, duraksamalı ve aksanlıydı ve nefesi yetmediğinden genellikle sözcükler arasında beklemek zorunda kalıyordu. Derisi gri-sarı arası bir renge bürünmüştü; tümörün safra kana-

lını tümüyle tıkayıp kanının da safra pigmentleriyle dolmasıyla bu rengin “sarılık sarısı”na dönmesinden endişe ediyordum. O kadar yorgundu ki onu muayene ederken bile bir dalıp bir uyanıyordu. Avuç içini, sanki trafiği durdurmuş gibi yukarıya ve karşıya bakacak şekilde tutmasını söylediğimde, aslında karaciğer yetmezliğinin hemen öncesinde görülen belli belirsiz kanat çırpma hareketinin var olup olmadığına bakıyordum. Neyse ki herhangi bir titreme yoktu; ama karın içinden gelen ses, büyük olasılıkla da kötü huylu hücrelerle dolu bir sıvının içeride birikmekte olduğunu söylüyordu bana.

Hastanın, kendisi de doktor olan kızı, muayene boyunca beni keskin bakışlarla incelemişti. Orta yaşta, anne-kız rollerinin tersine dönmeye başladığı dönüm noktasına özgü –ve çok daha şiddetli olan– bir annelik içgüdü-süyle bağlanmış gibiydi annesine. Onun için en iyi bakımı, en iyi doktorları, en iyi Beacon Hill manzarasına sahip en iyi odayı ve elbette para ve ayrıcalığı satın alabileceği en iyi, en güçlü ve en iddialı ilacı istiyordu.

Bu arada annesi en hafif ilaca bile güçlülükle dayanmaktaydı. Karaciğeri henüz yetmezliğe girmemiş olsa da kıyısında; gösterdiği bazı belirtiler ise böbreklerinin de sınırda çalıştığına işaret ediyordu. Bu durumda önerim, hafifletici bir ilaç denemek yönünde olmuştu: Tedavi edilemeyecek bir hastalık için hastaya zorlayıcı bir ilaç programı yüklemek yerine, belki de tek bir kemoterapi ilacı kullanarak belirtilerini hafifletmek daha iyi olmaz mıydı?

Kadın delirmişim gibi baktı bana; ağzından öfkeyle fışkıran sözler ise şöyleydi: “Buraya tedavi için geldik, ancak huzurevindeki yaşlılara verilecek türden öğütleri dinlemeye ya da teselli bulmaya değil!”

Daha deneyimli doktorların da görüşlerini alarak tekrar düşünceğime söz verdim. Belki de bu kadar tedbirli davranmakta acele etmişim. Ancak, birkaç hafta içinde anne-kızın yeni ve tahminen taleplerine daha kolay boyun eğecek bir doktor bulduklarını öğrendim. Yaşlı kadının kanserden mi yoksa tedaviden mi öldüğünü ise hâlâ bilmiyorum.



Onkolojide 1980’lerde duyulmaya başlayan üçüncü bir itiraz ise aslında kanserin çevresinde yüzyıllardır dolanmakta olan bir sese aitti. Kemoterapi ve cerrahiyle yapılan deney üstüne deney, ileri aşamadaki kanserlerden ölüm oranını azaltmaya yetmemişti. Dönemin cerrah ve kemoterapistlerini kapsayan yeni bir kuşak da, iyileştiremedikleri hastalara uygulayabilecekleri *bakımın* yollarını ve sanatını öğrenmeye (ya da yeniden öğrenmeye) başladı.

Rahatsız edici ve zor bir dersti bu. Belirtilerin azaltılması ve hastaların rahat ettirilmesine odaklanan “palyatif” (hafifletici) tıp alanı, kanser tedavisinin karşı-maddesi, artının eksisi ve başarı söylemlerinin karşısına dikilen bir başarısızlık itirafıydı. “Palyasyon”, örtmek, kapatmak anlamına gelen Latince “palliare” sözcüğünden türemiştir. Ağrı ya da ızdırabın hafifletilmesi ise hep hastalığın özünü kapatıp örtmek; hastalığa doğrudan saldırmaktansa belirtilerini yok etmek biçiminde algılanagelmıştır. Boston’lu bir cerrah, ağrının hafifletilmesi üzerine 1950’lerde şu görüşü ileri sürmüştü: “Eğer ortada, hasarın kendisine cerrahiyle doğrudan müdahale edildiği halde yok olmayan inatçı bir ağrı varsa ... ağrıyı yok etmenin tek yolu, yine cerrahi müdahaleyle sinir sistemindeki duyu yollarını kesintiye uğratmaktır.” Kısacası, cerrahinin tek seçeneği, daha fazla cerrahiydi; çiviyi, çivi sökebilirdi ancak. Morfin ya da fentanil gibi opiyatlardan* özellikle kaçınılmaktaydı. “Ameliyattan kaçınmak” diye devam ediyordu yazar, “hastayı opiyatlara bağımlı hale gelmeye, fiziksel yozlaşmaya, hatta belki de intihara mahkûm etmek demektir.” Radikal cerrahi kuramı üzerinde çalıştığı sıralarda Halsted’in kendisinin de bağımlı olduğu kokain ve morfin arasında gidip geldiğini düşünürsek, cümle içindeki ironi gözden kaçmayacaktır.

Kanser hastalarına yaşamlarının sonunda verilecek bakım ve yaşamlarının kutsallığına gösterilmesi gereken saygıyı gündeme getiren yeni hareket, tahmin edilebileceği gibi tedavi saplantısı içindeki Amerika’dan değil, Avrupa’dan çıkmıştı. Hareketi başlatan kişiye, İngiltere’de bir hemşireyken daha sonradan tıp eğitimi almış olan Cicely Saunders’dı. Saunders 1940’ların sonlarında, kanserden ölmekte olan Varşova kökenli bir Yahudi mültecinin bakımını üstlenmişti. Adam Saunders’a bütün birikimi olan 500 sterlini bırakırken “evindeki bir pencere” olma dileğini de iletmmişti. Saunders 1950’lerde Londra’nın Doğu Yakası’ndaki neredeyse terk edilmiş kanser koğuşlarını dolaşırken, bu şifreli dilek biraz daha somutlaşmaya başlamıştı gözünde: Saygınlıkları ellerinden alınmış, ağrıları umursanmayan, hatta çoğunlukla temel tıbbi bakımdan da yoksun, ölme noktasındaki hastalarla karşılaşılıyordu buralarda. Bu insanlar yaşamlarının sonunu, kapalı ve bazen gerçekten de penceresiz odalara mahkûm halde geçirmek zorunda kalmışlardı. “Umutsuz vaka” olarak anılan hastalar, Saunders’ın da keşfettiği gibi onkolojinin dışlanmışlarıydı; ne savaş ne de zafer söylemlerinde bir yer bulabilmişlerdi kendilerine. Yaralı ve artık işe yaramaz hale gelmiş askerler gibi, hem gözden hem akıldan ırak kalabilecekleri köşelere itilmişlerdi.

Saunders’ın bu gördüklerine tepkisi, bir karşı-disiplin geliştirmek (daha doğrusu diriltmek) oldu: palyatif tıp. (*Palyatif bakım* ifadesinden özellikle kaçınılmıştı, çünkü *bakım* sözcüğünün tıp dünyasında asla saygınlık kaza-

* Afyon ya da doğal ve sentetik türevlerini içeren uyuşturucu, ağrı giderici ilaç grubu, Ç.N.

namayacak, “hafif bir sözcük” olduğunu düşünmekteydi.) Eğer onkologlar, ölümün kıyısına gelmiş hastalarına gerekli bakımı uygulamayı kendilerine yediremiyorlarsa, bu insanların ağrıdan arınmış olarak ve huzur içinde ölmelerine yardımcı olacak başka uzmanları (psikiyatristler, anestezi uzmanları, geriyatristler, fizik tedavi uzmanları, nörologlar) ikna etmeye çalışacak, hastaları da onkoloji koşullarından çıkarıp daha rahat edebilecekleri bir yere nakledecekti. Ölümün eşiğindeki hastalar için 1967’de Londra’da bir bakımevi kuran Saunders’ın buraya verdiği St. Christopher’s adı, ölümün değil, gezginlerin azizini çağrıştırması düşüncesiyle seçilmişti. Saunders’ın başlattığı bu hareketin Amerika’ya ulaşip onkolojinin iyimserlikle güçlendirilmiş duvarlarını delmesi için koca bir on yıl geçmesi gerekecekti. Şöyle hatırlıyordu bir hemşire o dönemleri: “Hastalara palyatif bakım sağlama düşüncesine karşı öyle güçlü bir direnç vardı ki, doktorlara hastayı kurtarma çabalarını, hastanın rahatını ve saygınlığını geri kazandırmaya yöneltmelerini söylediğimizde, gözlerini bizden kaçırırlardı. ... Doktorların, ölüm kokusuna alerjileri vardı. Ölüm, başarısızlık ve yenilgi demektir. Bu aslında kendi ölümleri, tıbbın ölümü, onkolojinin ölümü demektir.”

Yaşam sonu bakımı, büyük bir düşgücü ve tasarım becerisinin sıfırdan hayata geçirilmesi demektir. Ağrı ve ağrının giderilmesiyle ilgili olarak yapılan deneyler (ki bunların, gerektirdikleri hassasiyet ve çaba bakımından yeni ilaç ve yeni cerrahi protokollerini sınamak için yapılan deneylerden geri kalır yanları yoktu) ağrının doğası üzerine kurulu birkaç yerleşik inancı yıkmış, yeni ve beklenmedik ilkeleri gündeme getirmişti. Acılarını dindirmek amacıyla kanser hastalarına serbestçe verilen opiyatlar bağımlılık, fiziksel hasar ve intihara yol açmıyor, tam tersine endişe, acı ve çaresizlikten oluşan “ceza” döngüsünü ortadan kaldırıyordu. Yeni bulantı giderici ilaçlar, kemoterapi hastalarının yaşamlarında büyük çaplı ve olumlu değişiklikler yapmıştı. Birleşik Devletler’in bu anlamdaki ilk bakımevi, 1974’te Yale-New Haven Hastanesi bünyesinde açıldı. 1980’lerin başında ise Saunders’ın modelini örnek alan bu tür bakımevleri dünyanın birçok köşesinde filizlenmiş durumdaydı (70’lerin sonuna gelindiğinde yaklaşık 200 merkezin kurulmuş olduğu İngiltere, bu konuda başı çekmekteydi).

Saunders, bu girişimi kanserin galibiyetinin bir sonucu olarak düşünmeyi şiddetle reddediyordu. “Son-dönem hastalarına ... bakım sağlama süreci, kanserle savaştan ayrı bir süreç olarak görülmemeli ve bir yenilgi göstergesi olarak alınmamalıdır” diye yazmıştı. “Bu türden bir bakımın ilkeleri, diğer bakım ve tedavi süreçlerinin ilkeleriyle birçok yönden benzeşmektedir; fark, alınan mükâfatın niteliğidir yalnızca.”

Öyleyse, bu da düşmanı tanımak anlamına geliyordu.

Kanseri Saymak

Hayatta olanları da, ölüleri saydığımız duyarlılık ve dikkatle saymayı öğrenmek zorundayız.

—Audre Lorde

Saymak, bu kuşağın dini haline dönüşmüştür. Çünkü hem umudu hem de kurtuluşu burada yatmaktadır.

—Gertrude Stein

Onkolojinin, günün ayıltıcı gerçekleriyle geçmişin heyecan verici vaatleri arasındaki yol ayrımında henüz durmakta olduğu 1985 Kasımında, Harvard Üniversitesi'nde biyolog olan John Cairns, Kanserle Savaş'ta alınan yolu ölçme uygulamasını yeniden diriltmeye kalkıştı.

Diriltme sözcüğü, burada aslında bir ölümü vurgulamaktadır. *Fortune* dergisindeki makalenin yayımlandığı 1937'den bu yana Kanserle Savaş konusunda yapılmış kapsamlı değerlendirmelerin neredeyse tümü gömülüp gitmişti; ve ilginçtir ki gömüldükleri yer de başedilemeyecek büyüklükteki bir bilgi havuzunun derinlikleri olmuştur. En önemsiz bir adım, en küçük bir gelişme basında öylesine abartılarak yer almıştı ki, alanın bir bütün olarak nereye gitmekte olduğunu belirlemenin olanağı kalmamıştı. Cairns de bir anlamda, önceki onyınlın bakış açısındaki bu aşırı ayrıntıcı eğilime tepki göstermekteydi. Ayrıntılardan geriye çekilip bir kuşbakışı görüntüsü sunmaktı istediği. Kanserli hastalar genel olarak daha uzun yaşıyorlar mıydı? Kanserle Savaş'a 1971'den o yana yapılan dev yatırımlar, dişe dokunur klinik başarılarla dönüşebilmiş miydi?

Aslında oldukça bulanık bir değişken olan “ilerleme” kavramını ölçebilmek için, Cairns işe 2. Dünya Savaşı'ndan beri tutulan eski ve ‘küf tutmuş’ bir kaydı ele alarak başladı. Elindeki bu araç, bütün eyaletlerdeki kansere bağlı ölümlerin kanser tipine göre listelendiği istatistiksel bir “kanser kaydı” idi. *Scientific American* dergisinde yayımlanan bir makalesinde, Cairns şöyle yazıyordu: “Bu kayıtlar, kanserin doğal tarihini gerçeğe oldukça yakın

biçimde yansıtan bir tablo sunmaktadır. Tedaviyle ilgili olarak yapılacak herhangi bir değerlendirmenin başlangıç noktası da bu olmalıdır.” Cairns bu kayıtları tarayarak kanserin zaman içinde değişen portresini ortaya çıkarmak istiyordu; günler ya da haftalar değil, onlarca yıl içinde değişen portresini.

Kayıtlardan yararlanarak ilk önce, onkoloji tedavisinde yaşanan gelişmeler sayesinde 1950’lerden o yana kurtarılan yaşam sayısını hesaplamaya çalıştı. (Cerrahi ve ışınım tedavisi daha önceden başlamış olduğu için bu iki etken hesaplamalara dahil edilmedi. Cairns’ın asıl merak ettiği, biyo-medikal araştırmalarda 50’lerden o güne kadar gerçekleşmiş olan gelişmelerle sağlanan ilerlemelerdi.) Tedavide kaydedilen ilerlemeleri birkaç gruba ayırdı, ardından bunların kansere bağlı ölümlerdeki görece etkileri üzerine sayısal çıkarımlarda bulundu.

Bu gruplardan ilki, NCI’da Frei ve Freireich, Indiana Üniversitesi’nde ise Einhorn ve meslektaşlarının önderliğini yaptığı “sağaltıcı” (“curative”) kemoterapiydi. Kemoterapiyle iyileştirilebilen kanser alt tipleri için, yüzde 80-90 gibi cömert sayılabilecek tahmini bir iyileşme oranıyla yola çıkan Cairns, her yıl ortalama 2.000 ila 3.000 yaşamın kurtarılabildiği hesabını yaptı: akut lenfoblastik lösemili 700 çocuk, Hodgkin’li 1.000 yetişkin, ilerlemiş testis kanserli 300 erkek ve koriyokarsinomlu 20-30 kadın. (1986’da çoklu kemoterapiyle tedavi edilebilir hale gelmiş Hodgkin-olmayan lenfom tipleri, hesaba fazladan 2.000 yaşamın daha katılmasını sağlasa da, Cairns bunları ilk hesaplamalarına dahil etmedi.)

“Destekleyici” (adjuvan) kemoterapi (yani Bonadonna ve Fisher’ın meme kanseri deneylerinde olduğu gibi ameliyattan sonra verilen kemoterapi) ise, yılda 10.000-20.000 yaşamın daha kurtulmasına katkıda bulunmuştu. Cairns, son olarak kanseri erken evresinde yakalayabilen Pap yayması ve mamografi gibi tarama yöntemlerinin katkısını hesaplayarak, bunların da kansere bağlı yıllık 10.000-15.000 kadar ölümü önlediğini ortaya çıkardı. Bütün bu hesaplamalar, yılda yaklaşık 35.000-40.000 yaşamın kurtarılmış olduğuna işaret ediyordu.

Bu sayı, 1985’te kanserin bir yıl içindeki ortaya çıkış sıklığı (her 100.000 Amerikalıdan 448’i; ya da yılda 1.000.000 kişi) ve kanserden ölümlerin sayısı (her 100.000 kişi arasında 211 ölüm; ya da yılda 500.000 ölüm) tezat oluştuyordu. Kısacası, kurtarılmış yaşamlarla ilgili olarak yapılan kaba hesaplar bile, Amerika’da kanser tanısı alan hastaların yirmide birden azının ve kanserden ölen hastaların onda birden azının tedavi ve tarama yöntemlerindeki ilerlemelerden yararlandığını gösteriyordu.

Bu sayının düşüklüğü Cairns’i pek şaşırtmışa benzemiyordu; dahası, kendine saygısı olan hiçbir epidemiyologun bu sonuçlara şaşıramayacağı-

nı iddia etmekteydi. Tıp tarihinde, yalnızca tedaviye temellendirilmiş bir programla yok edilebilmiş önemli tek bir hastalık bile yoktu. Sözelimi, tüberkülozdan ölümlerin düşüşü grafiğe işaretlendiğinde, eğrinin, antibiyotiklerin devreye girişinden onlarca yıl önce inişe geçtiği görülür. Tüberkülozu Avrupa ve Amerika’da azaltan ana etken ise, herhangi bir mucize ilaçtan çok daha güçlü etki gösterecek kamusal düzenlemelerdi: daha iyi beslenme, daha iyi barınma koşulları, geliştirilmiş kanalizasyon ve havalandırma sistemleri, vb. Aşılamalar sayesinde çiçek ve çocuk felci de büyük ölçüde gerilemişti. “Sıtma, kolera, tifüs, tüberküloz, iskorbüt, pellagra gibi geçmişte başa bela olmuş birçok hastalıktan ölüm oranlarının ABD’de düşmesinin nedeni, insanlığın, bunları nasıl önleyeceğini öğrenmiş olmasıdır. ... Çabanın büyük çoğunluğunu yalnızca tedaviye dökmek, geçmişti tümünden reddetmek demektir” diye yazıyordu Cairns.



Cairns’in makalesi, bilim politikalarıyla ilgili mercilerde büyük etki bıraktıysa da, istatistiksel olarak tam bir vurgudan yoksundu. Gerekseim duyduğu şey, kansere bağlı ölümlerde yıllar içinde ortaya çıkan eğilimlerin *karşılaştırılması*, sözelimi 1985’te kanserden ölenlerin sayısının, 1975’tekilere göre daha mı az, yoksa daha mı çok olduğuydu. Cairns’in makalesinin üzerinden henüz bir yıl geçmeden, 1986 Mayısında, Harvard’lı meslektaşları John Bailer ve Elaine Smith, *New England Journal of Medicine* dergisinde, tam da bu yönde yapılmış bir analizi sunmaktaydılar.

Bailer-Smith analizini anlayabilmek için, önce ne olmadığını anlamamız gerekir. Bir kere Bailer, hastaların en çok haşır neşir olduğu bir ölçütü ta baştan reddetmişti: sağkalım oranlarının zamana göre değişimi. Beş yıllık bir sağkalım oranı, belirli bir kanser türüne yakalanan hastalarda, tanı konduktan beş yıl sonra hayatta kalmış olanların oranıdır. Ancak, böyle bir analizin barındırdığı önemli bir tuzak da vardır: önyargı ve yanlılığa duyarlı olmaları.

Bu türden bir yanlılığı anlamak için öyle iki köy düşünün ki, nüfusları da kanserden ölüm oranları da aynı olsun. İki köyde de kanser tanısı ortalama 70 yaşında konuyor. Hastalar tanıdan sonra 10 yaşayıp 80 yaşında da ölüyorlar.

Şimdi de, bu köylerden birinde kanser için yeni ve yüksek derecede duyarlı bir testin devreye girdiğini varsayalım; sözelimi kanserin işaretçisi olarak, Preventin adlı bir proteinin kandaki düzeyinin ölçüldüğü bir test. Preventinin ideal bir tanı testi olduğunu da varsayarsak. Preventin-“pozitif” erkek ve kadınlar, bu durumda hemen kanserli hastalar grubuna alınacaktır.

Preventinin, kanseri en erken aşamasında bile belirleyebilecek kadar duyarlı bir test olduğunu varsayalım şimdi de. Uygulanmaya başlamasından kısa süre sonra, 1. köydeki *tanı* yaşı 70'ten 60'a inecektir; çünkü bu hari-kulade yeni test sayesinde giderek daha erken dönemdeki kanserlerin de tanısı konabilmektedir artık. Ancak Preventin testinin varlığına rağmen, elde uygulanabilecek herhangi bir tedavi olmaması nedeniyle, iki köydeki ortalama ölüm yaşı yine aynıdır.

Örnekleri zaman içinde karşılaştırabilmek için, iki popülasyonu istatistiksel olarak birbirine denk hale getirmek, yani aynı standarda *normalize* etmek için bir araca ihtiyacımız var. Bu da bizi Bailar'ın analizindeki püf noktasına götürüyor: Bailar bu ölçeklemeyi yapabilmek için, normalizasyonun "yaş ayarlaması" adı verilen etkili bir biçiminden yararlanmıştı.

Yaş ayarlamasını anlamak için de, bu sefer birbirinden çok farklı iki popülasyon düşünün; birinde genç kadın ve erkeklerin, diğerinde de yaşlı kadın ve erkeklerin oranı yüksek olsun. Eğer kanserden ölümlerin "ham" ölçümü yapılacak olursa, daha yaşlılara doğru eğilim gösteren popülasyonda kanserden ölenlerin sayısının da daha fazla olacağı ortadadır.

Şimdi de ikinci popülasyonu, yaş eğilim farkının ortadan kalkacağı biçimde normalize ettiğimizi düşelim. İlk popülasyonu referans olarak alıyor, ayarlamayı ikinci popülasyonda gerçekleştiriyoruz: Yaşta eğilim faktörü ortadan kalkıyor ve ölüm oranı da orantılı olarak azalıyor. Yaş ayarlamasından sonra, iki popülasyonda da şimdi aynı sayıda yaşlı ve genç var; buna bağlı olarak değişen kanser kaynaklı ölüm oranı da iki grupta aynı sayıyı veriyor. Bailar bu hesaplamaları onlarca yıl içinde defalarca yinelemişti: Her yıl için popülasyonu yaş gruplarına ayırdı (20-29 yaş, 30-39 yaş, 40-49 yaş, vs.) sonra da standart olarak seçilen 1980 yılı popülasyon dağılımını kullanarak, diğer bütün yılların dağılımlarını aynı dağılıma uyarladı. Kanser oranları buna göre yeniden ayarlandı. Dağılımlar böylece aynı standarda oturtulduktan sonra, popülasyonlar da zaman ölçeğinde incelenebilir ve birbirleriyle karşılaştırılabilirdi.



Bailar ve Smith'in 1986 Mayıs'ında yayımladıkları makale, onkoloji dünyasını kökünden sarstı. Kötümser sayılabilecek Cairns bile, zaman içinde kansere bağlı ölümlerde az da olsa bir düşüş görmeyi beklemişti. Oysa Bailar ve Smith'in bulguları, Cairns'i dahi iyimser çıkarmıştı: 1962 ile 1985 arasında kansere bağlı ölümler, azalmak bir yana, yüzde 8,7 oranında *artmıştı*. Bu artışta rolü olan birçok etken vardı; başta, 1950'lerde artan ve akciğer kanserinde de artışla sonuçlanan sigara kullanımı olmak üzere.

Ancak, en ürkütücü gerçek, Birleşik Devletler’de kanserden ölümlerin azalmıyor oluşuydu. “Kanser tedavisini geliştirip iyileştirmek için 35 yıldır harcanan yoğun çabaların; elde edilen klinik sonucun en temel ölçüsü, yani ölüm oranı üzerinde genel bir etkisi olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt yoktur” diye yazıyordu Bailar ve Smith karamsarlıkla. Ve şöyle devam ediyorlardı: “Kanserin daha seyrek ortaya çıkan çocukluk çağı lösemisi ve Hodgkin hastalığı gibi türlerinde kaydedilen gelişmeleri, ayrıca hafifletme yöntemleri ve yaşamın üretken yıllarının uzatılmasına yönelik ilerlemele-ri bir kenara bırakırsak, kanserle yaptığımız savaşı kaybetmek üzereyiz. ... Büyük ölçüde tedavi yöntemlerinin iyileştirilmesine yoğunlaşmış 35 yıllık yoğun çabaları tam bir başarısızlık olarak nitelendirmek zorundayız.”

“Tam bir başarısızlık” ifadesi, içerdiği acımasız akademik tınıyı da hesaba katarsak, özellikle seçilmişti. Bailar bu sözcüklerle bir anlamda kendi sava-şını ilan etmiş oluyordu; kanser kurumlarına, NCI’ya, milyar dolarlık kanser tedavi endüstrisine. Bir muhabir Bailar’dan söz ederken, “Ulusal Kanser Enstitüsü’nün başbelası” ifadesini kullanmıştı. Bailar’ın analizine sövüp sa-yan doktorların ona yakıştırdığı sıfatlarsa başını almış gidiyordu: huysuz, itirazcı, kabadayı, nihilist, teslimiyetçi, kaçık...

Tahmin edilebileceği gibi, tıp dergileri de görüş ve değerlendirme yazı-larının akınına uğramıştı. Muhalif gruplardan birine göre, Bailar-Smith analizinin sonuçlarının bunca karamsar görünmesinin nedeni, kanser te-davisinin etkili olmayışı değil, yeterince cüretkâr olmayışydı. Kemotera-pi, Bailar ve Smith’in sandığından çok daha karmaşık bir süreçti; öyle ki, tam-dozlu tedavi düşüncesi onkologların bile betini benzini attırırdı çoğu zaman. Bu grup, kanıt olarak 1985 tarihli bir incelemeyi ileri sürüyordu. Buna göre, meme kanseri için en etkili kombinasyon programını uygulayan doktorların oranı yalnızca üçte birdi. “Şu anda kurtarılmakta olan yaşam sayısı gözardı edilebilecek kadar az, belki de bir-iki bini geçmeyecek dü-zeydedir; ancak, meme kanserinin erken evrelerinde çoklu kemoterapinin yoğun kullanımıyla 10.000 yaşamın kurtarılabileceğini düşünüyorum” diye yazmıştı tanınmış bir uzman.

İlkece doğru olabilirdi bu sözler. 1985 incelemesi, birçok doktorun ger-çekten de kemoterapiyi normalin altında dozlarla uyguladığına işaret et-mektedir; en azından çoğu onkoloğun, hatta NCI’nın da savunduğu dozların altında. Ancak, kemoterapiyi yüksek dozlarda kullanmanın hayatta kalma oranını da yüksek kılacağı yönündeki tersi düşünce de sınanmamıştı. Kan-serin bazı türleri (sözelimi meme kanserinin bazı alt tipleri) için dozun gücünü artırmak eninde sonunda tedavinin de etkisini artıracaktı; ama kanserlerin büyük çoğunluğu için, standart kemoterapi ilaçlarının daha yoğun kullanımı, hayatta kalma oranının da mutlaka artacağı anlamına

gelmemekteydi. Sonuçta, NCI'nin çocukluk çağı lösemiyle ilgili deneyimlerinden türeyen "erken vurun, hızlı vurun" sloganı, bütün kanser türleri için genelgeçer bir çözüm olamazdı.

Bailar ve Smith çalışmasına yöneltlen daha vurgulu bir eleştirinin UCLA'da bir epidemiyolog olan Lester Breslow'dan gelmesi ise büyük sürpriz sayılmazdı. Breslow'a göre, yaş-ayarlamalı ölüm oranları Kanserle Savaş için bir başarı ölçütü olsa da, kesinlikle tek ölçüt değildi. Bunun da ötesinde, yalnızca tek bir ölçütü vurgulamakla Bailar ve Smith kendi açtıkları çukura kendileri düşmüştü: ilerlemenin ölçütünü fazlaca basite indirgemişlerdi. "İlerlemeyi tek bir ölçüte göre değerlendirmenin yarattığı sakınca" diye yazıyordu Breslow, "ölçüt değiştiğinde sonucun da ciddi biçimde değişebilmesidir."

Breslow, görüşüne destek olarak farklı bir ölçüt seçeneğini temel aldı: Kemoterapi eğer ALL'li beş yaşındaki bir çocuğu iyileştirebiliyor idiyse, 65 yıllık bir potansiyel yaşamı da hesaplara eklemiş demektir (ortalama ömür uzunluğunun 70 yaş olarak kabul edilmesi durumunda). Buna karşılık, 65 yaşındaki bir adamı kemoterapiyle tedavi etmek, yine 70 yıllık ömür uzunluğu temelinde, yalnızca 5 yıllık bir katkıda bulunmak anlamına geliyordu. Ancak, Bailar ve Smith'in seçtikleri ölçüt, yani yaş-ayarlamalı ölüm oranı, bu iki örnek arasındaki farkı algılayamazdı. Lenfomu tedavi edilen ve 55 yıllık bir ömür kazanan genç bir kadın, meme kanseri tedavi edilen ve bir sonraki yıl başka herhangi bir nedenden ölebilecek 65 yaşındaki bir kadın için kullanılan ölçütün aynısıyla değerlendirilmekteydi.

Breslow'un yaptığı, açık ki kalkülüsün bir biçimini diğerine tercih etmek değil, ölçüm olgusunun kendisinin öznel olabileceğini göstermekti. "Bu hesaplamaları yapmamızın amacı," diye yazıyordu, "sonuçların, seçilen ölçüte ne kadar duyarlı olduğunu göstermektir. 1980 yılında kanser, ABD'de 65 yaş için 1.824 milyon yıllık potansiyel yaşama mal olmuştu. Ancak 1950'deki kanserden ölüm oranları geçerli olsaydı, 2.093 milyon yıllık potansiyel yaşam kaybı söz konusu olacaktı."

Hastalık "ölçümü", Breslow'a göre doğası gereği öznel bir etkinlik olmaya mahkûmdu; çünkü er veya geç kendimizle ilgili bir ölçüme dönüşecekti. Nesnel kararlar, belirli standartlar ışığında alınabilirdi ancak. Cairns ya da Bailar bize kanser tedavileri sonucu kaç yaşamın kazanılıp kaybedildiğini söyleyebilirdi belki; ama kanser araştırmalarına yapılan yatırımlara değip değmediği sorusuna yanıt verebilmek için, önce "değerlik" kavramının kendisini sorgulamak şarttı: Beş yaşındaki bir çocuğun yaşamının uzaması, altmış yaşındaki bir yetişkininkinden daha mı "değerli" bir sonuçtu? Bailar ve Smith'in "elde edilen klinik sonucun en temel ölçüsü" olarak betimledikleri "ölüm" bile temel olmaktan çok uzaktı. Ölüm (en azından toplumsal

anlamıyla ölüm), birçok başka teraziyle de tartılıp sayılabilir ve her seferinde de birbirinden çok farklı sonuçlar çıkabilirdi. Breslow, bir hastalık için yapılacak değerlendirmenin, aslında kendimizle ilgili olarak yapacağımız öz-değerlendirmeye bağlı olduğu görüşündeydi. Toplum ve hastalık, birbirleriyle paralel aynalarda buluşuyor, her biri, diğerini Rorschach testine tabi tutuyordu.



Bailar, bu felsefi görüşlere hakkını teslim etmeye hazır olabilirdi belki, ama gündeminde daha pragmatik bir soru vardı. Bu sayıları, bir ilkeyi kanıtlamak için kullanmak istiyordu. Cairns’in önceden işaret ettiği gibi, bir hastalıktan –herhangi bir hastalıktan– kaynaklı ölümleri bir bütün olarak popülasyon düzeyinde azalttığı bilinen tek girişim, “önleme” çabalarıydı. Kanserle karşı yürütülen mücadelede gelinen noktayı ölçmek için başka ölçütler seçilse bile, Bailar’a göre, tedavi arayışlarına kendini ezelden beri cılgınca kaptırmış olan NCI, koruma stratejilerini bu arada ihmal etmişti.

Enstitünün verdiği desteklerin büyük çoğunluğu (yüzde 80’i) kanser tedavi stratejilerine yönlendirilirken koruma araştırmalarının aldığı pay yüzde 20 kadardı. (1992’de bu rakam yüzde 30’a ulaşmıştı; NCI’nın 2 milyar dolarlık araştırma bütçesinin 600 milyonu, önleme ve korumaya yönelik araştırmalara harcanıyordu.) 1974’te, Mary Lasker’a NCI’nın kapsamlı faaliyetleri hakkında yazan NCI direktörü Frank Rauscher, kanserle mücadelede benimsedikleri üç yönlü yaklaşımı ona heyecanla anlatmaktaydı: “Tedavi, Rehabilitasyon ve Sürekli Bakım.” Bu mektupta ne önleyici ne de erken tanıya yönelik stratejilerden söz edilmiş olması, önemli bir bakış açısını yansıtmaktaydı: Enstitü kanseri önleme çabasını, önemli bir vasıf olarak görmüyordu bile.

Aynı aksak bakış açısı, özel araştırma kuruluşları için de geçerliydi. Sözgelimi, 1970’lerde New York’taki Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi’ne bağlı yüze yakın laboratuvarдан yalnızca bir tanesi korumaya yönelik bir araştırma programı yürütmüştü. 1960’larda yaptığı incelemede büyük bir doktor grubunu ele alan bir araştırmacı ise, “kanseri önlemeye yönelik herhangi bir fikir, yol ya da kuram öne sürebilen tek bir doktor bile” olmadığını öğrendiğinde oldukça şaşırmıştı. Koruma ve önleme çalışmaları, ancak “yarı zamanlı” bir iş olarak yürütülmekteydi.*

Önceliklerdeki bu kayma, Bailar’a göre 1950’lerin biliminin bir ürünü-

* Gerçi, bu türden bir sorgulama, kendi içinde de hata ya da eksikler barındırıyor olabilir; çünkü tedaviye yönelik araştırmayla önleme-koruma amaçlı araştırmanın ne kadar iç içe geçmiş olduğunu hesaba katmamaktadır.

dü: Garb'ın gerçekleştirilmesi olanaksız yüksek hedefler koyduğu *Kansere Çözüm* kitabının; kanserin bulundukları onyl içinde çözüleceğine beyinleri yıkanmışçasına inanan Lasker Gönüllüleri'nin; Farber gibi araştırmacıların eğilip bükülmez, inatçı heveslerinin. Ehrlich'e kadar uzanan bu vizyon, onun en sevdiği ifadenin, "sihirli mermi" sözcüklerinin simgesel büyüü içinde gizlenmiş duruyordu. Sihirli mermiler ve mucize tedavilerin umuyla kaynayan bir hayaldi bu. İlerlemeciliği, iyimserliği ve akılcılığıyla da, kanseri saran kötümserliği bir kenara fırlatıp atarak, onkoloji tarihini kökünden değiştirmişti. Ama kanserin tek çözümünün "tedavi" olduğu düşüncesi, artık taşlaşmış bir dogmaya dönüşmüş gibiydi. Bailar ve Smith bu konudaki görüşlerini şöyle dile getirmişlerdi: "Kansere karşı mücadelede elle tutulur bir ilerlemeden söz ediyorsak, araştırma vurgusunun tedaviden korumaya doğru yer değiştirmesi de zorunlu görünüyor. ... Elimizin altından sanki sürekli olarak kaçırırverdiğimiz kesin tedavinin arayışına devam etmeden önce, geçmiş başarısızlıkları nesnel, dolaysız ve kapsayıcı biçimde ele almamız gerekiyor."

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ÇÖZÜM, ÖNLEMEKTEN GEÇİYOR

Ancak 1960'lar ve 1970'lerin, kansere yol açan çevresel koşullara odaklı önleyici yaklaşımların doğum sancularından çok, bu olası nedenler çevresinde kurulmuş eski geleneklerin yeniden biçimlendirilme sancularına tanık olduğunu hatırlamakta yarar var.

—David Cantor

Koruyucu tıp kavramının Amerikan tarzıyla uyuşmayan bir yanı var. Çünkü, düşmanın aslında kendimiz olduğunu anlamak gibi bir önkoşulu barındırıyor içinde.

—Chicago Tribune, 1975

Aynı ilişkiyi süt tüketimi için de kurmak mümkündür. ... Yapılacak hiçbir anket, hastalarla ilgili sağlıklı bir sonuca varmaya yetmeyecektir. ... Daha önce herhangi bir kanıt ileri sürülmemiş olduğu için, bu yönde yapılacak deneysel çalışmalar için de gerekçe yoktur.

—ABD Sağlık Dairesi Başkanı'nın,
kansere ve sigara arasındaki
bağlantıya ilişkin sözleri.

“Kapkara tabutlar”

*Annem öldüğünde ben çok küçüktüm,
Ve babam beni sattığında daha dilim
Dönüyordu bile bacacı sözüne. Şimdi işte
Bacanızı temizler ve uyurum is içinde.*

*Ve böylece sakinleşti, ve tam o gece,
Tom uyurken öyle bir hayal görmüş ki,
Dick, Joe, Ned ve Jack, binlerce temizleyici,
Kapkara tabutlara konmuş hepsi.**

—William Blake

Ehrlich'in kemoterapi fantezileri kurması ya da Virchow'un kanser hücreleriyle kuramını ortaya atmasından yüzyılı aşkın süre sonra, 1775'te St. Bartholomew's Hastanesi'nden Percivall Pott isimli bir cerrah, kliniğine gelen skrotum (testis torbası) kanserli hastaların sayısında belirgin bir artış olduğunu gözledi. Sistemli, azimli ve yalıtık bir yaşam tarzını seçmiş olan Pott'un ilk dürtüsü, doğal olarak, tümörleri kesip çıkarmak için incelikli bir cerrahi yöntem tasarlamaktı. Ancak Londra'daki kliniğine hastalar akın ettikçe, aralarında daha büyük bir ortaklık olduğunu fark etti. Hastaların neredeyse hepsi baca temizleyicisi ya da onlara sözleşmeyle çırak verilen “tırmanıcı çocuklar”dı. Yarı çıplak ve yağa bulanmış durumdaki bu çocukların işi, asıl temizleyicinin sığmakta zorlandığı bacalardan yukarı tırmanıp, içerideki kül ve kurumu temizlemektir. Bağlantı Pott'u şaşırtmıştı: “Belirli bir gruptaki insanlarda görülen bir hastalık bu” diye yazıyordu. “... yani baca temizleyicisi kanseri. İlk saldırısını her zaman skrotumun alt kısmına yapıyor ve burada yüzeysel, ağrılı, pütürlü ve kötü görünüşlü bir yara oluşturuyor. Yaranın kenarları sert ve yukarıya doğru kalkmış durumda. ... Tümörü şimdiye kadar ergenlik döneminden öncekilerde hiç görmemişim.

* Blake, William, Masumiyet ve Tecrübe Şarkıları, Çeviren: Selahattin Özpabıyıkl, Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, 2008

Hastalığın hem hasta hem doktor tarafından zührevi olarak nitelendirilmesinin nedeni sanırım bu. Cıvalı ilaçlarla tedavi edildiği için de kısa sürede hastalık kızıyor.”

Pott bu açıklamayla yetinebilirdi. Georgia dönemi İngilteresinde baca temizleyicileri ve çıraqları iki ayaklı birer hastalık yuvası olarak nitelendirilirdi; bu kirli, veremli, frengili insanlarda “pütürlü ve kötü görünüşlü bir yara”nın cinsel yolla bulaşan bir hastalığa atfedilmesi de bu nedenle çok kolaydı. Bu hastalar cıva bazlı zehirli bazı kimyasallarla tedavi edilir ve ardından unutulup giderlerdi. (“Frengi, Venüs’le bir, Merkür’le [yani cıvayla] ise bin gece geçirmektir” deyişinin kaynağı da bu olsa gerek.) Ancak, Pott daha derin, daha sistemli bir açıklamanın arayışındaydı. Eğer hastalık gerçekten zühreviyse, diye soruyordu kendine, neden yalnız tek bir meslektekileri etkiliyordu? Madem cinsel bir “yara”ydı bu, neden hafifletici standart tedaviler yarayı azdırıyordu?

Sonunda çileden çıkan Pott, niyeti başta bu olmasa da, bir epidemiyoloğa dönüşmeye başlamıştı; artık skrotum tümörlerinin ameliyatı için yeni yöntemler tasarlayacağına bu sıradışı hastalığın nedenlerini bulmaya çalışıyordu. Baca temizleyicilerinin kir ve külle yakın temas halinde saatler geçirdiklerini, göze görünemeyecek kadar küçük kurum parçacıklarının deri altında günlerce kalabildiğini, skrotum kanserinin genellikle işçilerin “kurum sigili” tabir ettikleri yüzeysel bir yaradan dışarı fışkırdığını bir kenara not etti. Gözlemlerinin üzerinden defalarca geçtikten sonra, skrotum kanserinin en olası kaynağının, deride uzun süreyle kalan baca isi ve kurum olduğu konusundaki kuşkularında haklı olduğuna karar verdi.

Pott’un gözlemleri Padovalı hekim Bernardino Ramazzini’nin çalışmalarını birkaç adım öteye taşımıştı. Ramazzini 1713’te, belirli mesleklerle ilgili görünen düzinelerce hastalığı belgelediği *De Morbis Artificum Diatriba* adlı anıtsal bir eser yayımlamıştı. Ramazzini’nin *morbis artificum*, yani “insan yapımı” olarak nitelendirdiği bu hastalıklardan bir tanesi de, Pott’a göre kurum kaynaklı kanserdi. Bunun diğerlerinden farkı, tetikleyici maddenin belirlenebilmiş olmasıydı. Pott, terim o zamanlar kullanılmıyor olsa da, aslında bir “kanserojen” keşfetmişti.^{*}

Pott’un çalışmalarının çıkarımları, oldukça geniş kapsamlıydı. Skrotum kanserinin etkeni Galen-vari gizemli bir sıvı değil de, bildiğimiz kurum idiyse, bunun işaret ettiği iki gerçek daha var olsa gerekti. Birincisi; kanserin ana kaynağı iç sıvılardaki dengesizlikler değil, dış etkenlerdi. (O sıralarda öylesine köktenci bir kuramdı ki bu, Pott’un kendisi bile inanmakta tereddüt etmişti.) “Tüm bunlar bu hastalığı, sıvıları zamanla bozulan yaşlı

* Kurum, daha sonraları birden fazla kanserojen içerdiği saptanan bir kimyasallar karışımıdır.

bir erkekte ortaya çıkacak kanserden çok farklı kılmaaktadır” diye yazıyordu (bu sözleriyle, bir yandan Galen’in kuramını değillerken, bir yandan da ona saygısını gösteriyordu kurnazlıkla).

İkincisi; eğer neden gerçekten de yabancı bir maddeyse, bunun anlamı, kanserin önlenabilir olduğuydu; vücudun sıvılarını boşaltmanın da hiçbir anlamı yoktu. Hastalık “insan yapımı” olduğuna göre, çözümü de öyle olabildi: Kanserojen ortadan kaldırılınca kanser de ortaya çıkmayacaktı.

Ama kanserojeni ortadan kaldırmak ya da uzaklaştırmak çok basit gibi görünse bile tam tersine çok güç olacaktı. On sekizinci yüzyıl İngilteresi kömürün, bacaların ve bunun bir uzantısı olarak da buralarda çalışan çocuk işçiler ve baca temizleyicilerinin ülkesiydi. O sıralarda baca temizleme işinde çalışan çocukların sayısı görece az olmakla birlikte (1851’de İngiltere’de baca temizleme işinde çalışan 15 yaşın altındaki çocukların sayısı yaklaşık 1100’ü bulmuştu), bu bile ekonominin çocuk işgücüne ne ölçüde dayandığının iyi bir göstergesiydi. Yaşları sıklıkla 4 ya da 5 kadar küçük olabilen kimsesiz çocuklar, küçük bir para karşılığında baca temizleyicisi ustalara “çırak” verilmekteydi. (Dickens’in *Oliver Twist* eserinde karanlık ve art niyetli baca temizleyicisi Bay Gamfield, “Bir çırak lazım bana, hem de hemen” diyordu Oliver için. Neyse ki, Oliver, daha önce iki çırağın baca içinde boğularak ölmesine neden olan Gamfield’a satılmaktan şans eseri kurtulmuştu.)

Ancak, siyasi rüzgârlar yön değiştirmeye başlamıştı. On sekizinci yüzyılın sonlarına doğru, Londra’nın tırmanıcı çocuklarının içinde bulunduğu utanç verici durum gözler önüne serilmiş ve İngiltere’deki toplumsal reformcular, bu mesleği düzenlemeye sokacak yasaları çıkarmak için kolları sıvamışlardı. 1788’de Parlamento’dan geçen Baca Temizleyicileri Yasası, ustaların 8 yaşın altındaki çocukları çalıştırmalarını yasaklıyordu (8 yaşın üzerindeki çocukların çalışmasına izin vardı). 1834’te yaş sınırı 14’e, 1849’da da 16’ya çıkarıldı. 1875’e gelindiğinde genç yaştaki tırmanıcı çocukların çalıştırılması tümüyle yasaklanmış ve olası ihlallere karşı sıkı bir denetim uygulanır olmuştu. Pott, bu değişimleri görece kadar uzun yaşamasa da (1788’de zatürreeeden öldü), baca temizleyicilerini avucuna alan insan yapımı skrotum kanseri “salgını” onyıllar içinde kaybolup gitti.



Kurum kansere neden oluyorsa, bu tür önlenabilir etkenler –ve onların kanser karşılıkları– dünyanın her tarafına dağılmış durumda mıydı yoksa?

Pott’un kurum-kanser ilişkisi hakkındaki yazısını yayımlanmasından on yıl kadar önce 1761’de, Londra’da amatör bir biliminsanı, aynı zamanda da eczacı olan John Hill, görünüşte zararsız olan bir madde içinde bu tür bir

kanserojen keşfettiğini iddia etmişti. *Çiğneme Tütününün Aşırı Kullanımı Konusunda Uyarılar* başlıklı bir broşürde ise, bu maddenin dudak, ağız ve boğaz kanserine neden olabileceğini ileri sürmekteydi.

Hill'in kanıtlarının gücü Pott'unkinden ne az ne de çoktu. O da Pott gibi, bir alışkanlık (tütün çiğneme), maruz kalınan bir madde (tütün) ve kanserin bir türü arasında varsayımsal bir çizgi çizmişti. Hill'in hem tütürülebilir hem çiğnenebilir bu sanık maddesi ile kurum arasında benzerlikler bile vardı. Ama, kendi deyimiyle "botanikçi, eczacı, şair, oyuncu ya da ne takdir buyurursanız o" olan Hill, İngiliz tıbbının saray soytarısı, kendi reklamını kendisi yapan amatör bir uydurukçu, yarı bilge yarı dalgacı bir şaklaban olarak görülüyordu. Pott'un heybetli yazısı İngiltere'nin tıp dergilerinde dolaşıp övgü ve hayranlık toplarken, Hill'in renkli bir halk diliyle yazılıp herhangi bir tıbbi yetkiliden destek almaksızın basılan daha erken tarihli broşürü, saçmalık olarak değerlendirilmişti.

Bu arada tütün, İngiltere'de ulusal bir bağımlılık yapıcı olarak hızla yükselmekteydi. Pub'lar, kahvehaneler ve sosyal kulüplerde ("kapalı, sıkışık, dumanlı, sıcak narkotik odalarda") fırırlı yakalar, peruklar ve şık çoraplar içindeki erkekler gece gündüz bir araya gelerek pipo ya da puro tütürüyor veya süslü kutulardan enfiye çekiyorlardı. Böylesi bir alışkanlıkta yatan ticari potansiyel ne krallığın ne de sömürgelerinin gözünden kaçmıştı bu arada. Tütünün ilk keşfedildiği ve yetiştirilme koşullarının da son derece uygun olduğu Atlantik'in diğer yakasında, üretim bir onyıldan diğerine katlanarak artmaktaydı. 1700'lerin ortalarında Virginia eyaleti, her yıl binlerce ton tütün üretir hale gelmişti. İngiltere'deyse tütün ithalatı 1700 ve 1770 yılları arasında çarpıcı biçimde artıp yılda 17 bin tondan 46 bin tona ulaşarak neredeyse üç katına fırlamıştı.

Tütün tüketimine daha da büyük hız veren etken, aslında küçük sayılabilecek bir yenilikti: bir parça tütüne eklenen yarı-saydam, yanabilir bir kâğıt parçası. Rivayete göre 1855'te Kırım Savaşı'na katılmış bir Türk askeri, kil-den yapılmış pipoları bitince tütünü, içmek üzere bir parça gazete kâğıdına sarmıştı. Hikâye gerçek olmayabileceği gibi, tütünü kâğıda sarma fikri de kesinlikle yeni değildi. (*Papirosi* ya da *papelito* olarak anılan bu kâğıtlar Türkiye'ye İtalya, İspanya ve Brezilya'dan gelmişti.) Ama tam anlamıyla gerçek olmasa da rivayetin içeriği canalcı önemdeydi: Savaş, üç kıtadan gelen askerleri dar ve harap durumdaki bir yarımadaya sıkıştırmıştı; alışkanlıklar ve davranışların siperden sipere geçip birer virüs gibi yayılması, bu durumda kaçınılmazdı. 1855'te İngiliz, Rus ve Fransız askerler paylarına düşen tütünü kâğıda sararak içmekteydi artık. Savaştan yurtlarına döndüklerinde ise, alışkanlıklarını da yine birer virüs gibi yanlarında getirmişlerdi.

Enfeksiyon benzetmesi burada gerçekten de yerinde olacaktır; çünkü

sigara içimi kısa sürede bütün bu ülkelerde etkili bir salgın gibi yayılmış, sonra da Atlantik'ten Amerika'ya sıçramıştı. 1870'te Amerika'da tüketilen sigara miktarı, kişi başına yılda biri geçmezken, yalnızca otuz yıl sonra Amerikalılar her yıl 3,5 milyar sigara ve 6 milyar puro tüketir olmuşlardı. 1953'e gelindiğinde kişi başına yıllık sigara tüketimi 3500'ü bulmuştu. Gün başına içilen ortalama sigara sayısı ise yetişkin bir Amerikalı için 10, İngiliz için 12 ve İskoçyalı için de 20 kadardı.

Sigara da virüs gibi mutasyon geçiriyor, birbirinden farklı ortam ve koşullara uyum sağlayabiliyordu. Sovyet çalışma kamplarında gayriresmi para birimi; İngiliz kadın hakları savunucuları arasında isyanın, Amerika banliyölerinde kabadayılığın, söz dinlemez gençler arasında da kuşaklar arasındaki derin uçurumun bir simgesiydi. 1850 ile 1950 arasında geçen çalkantılı yüzyıl içinde dünya insanlara çatışma ve kargaşa; sigara ise dostluk, samimiyet, aidiyet duygusu ve rahatlatıcı bir alışkanlık sunmuş, bu yönüyle güçlü ve tersi yönde işleyen bir merhem haline gelmişti. Eğer kanser modern yaşamın kaçınılmaz ürünü idiyse, onun en temel ve aslında önlemlenebilir kaynağı olan tütün de öyleydi.



Tütünün tıbbi açıdan yarattığı tehlikeleri görünmez kılan da, yaptığı çıkışın virüslerinkini aratmayacak ölçüde hızlı oluşuydu. İstatistiksel ilintilere yönelik sezgisel duyarlılığımızın en iyi çalıştığı yer, tıpkı insan gözünde olduğu gibi, sınırlardır. Ender görülen olgular birbiri üstüne bindiğinde, aralarındaki bağlantı hemen göze çarpabilir. Sözgelimi Pott'un skrotum kanseriyle baca temizleme işi arasında bağ kurmasının nedeni, baca temizleme işiyle (meslek) skrotum kanserinin (hastalık) her ikisinin de 'yeterince' ender oluşuydu; öyle ki ikisinin bir araya gelmesi, Ay tutulması kadar göze çarpar bir durum yaratmıştı; normal dışı iki olgunun tam bir örtüşmesiydi çünkü bu.

Ancak sigara tüketimi ulusal bir bağımlılığa dönüştükçe kanserle arasında bir ilişki kurmak da giderek zorlaşmaya başlamıştı. Yirminci yüzyılın başlarında beş erkekten dördü, bazı ülkelerde de on erkekten dokuzu sigara içer olmuştu (sıra daha sonra kadınlara da gelecekti). Herhangi bir hastalık için risk etkeni böylesine yaygın hale geldiğinde, akla ters gelse de, fon gürültüsü içinde kaynayıp gider. Oxford'lu epidemiyolog Richard Peto'nun sözleriyle de, "1940'ların başına gelindiğinde tütün ve kanser arasındaki ilişkiyi sorgulamak, oturmakla kanser arasındaki ilişkiyi sorgulamak gibiydi." Neredeyse bütün erkekler sigara içip yalnızca birkaçı kansere yakalanıyorduyorsa, biriyle diğeri arasındaki istatistiksel bağlantı nasıl ortaya çıkarılabilirdi ki?

Akciğer kanserine sıklıkla tanık olan cerrahlar bile artık herhangi bir bağlantı algılamaktan acizdiler. St. Louis'de yaşayan ve pnömektominin (tümörü çıkarmak için akciğerden parça alma işlemi) öncüsü olarak tanınan Evarts Graham adlı cerrah, tütün içiminin akciğer kanserindeki artışa neden olup olmadığı sorusuna ilgisizlikle şu yanıtı vermişti: "Naylon çorap ne kadar neden olduysa o kadar."

Kanser için naylon çoraptan öte anlam taşımayan tütün de, böylece koruyucu tıbbın görüş alanından geçip gidiverdi. Tıbbi zararları büyük ölçüde gözden ırak kalan sigaranın kullanımı daha da artarak, batı yarımkürede baş döndürücü hızla yükselişe geçti. Görüş alanına, dünyanın belki de en ölümcül kanserojen taşıyıcısı olarak yeniden döndüğünde ise, artık çok geç kalınmış, akciğer kanseri tam gaz ilerliyor olacaktı. Dünyanın içine ayrılmaz ve geri dönüşsüz biçimde batacağı bu yeni dönem, tarihçi Allan Brandt'ın bir zamanlarki ifadesiyle "sigara yüzyılı"ydı.

Kralın Naylon Çorapları

Kazandığı bu yeni anlamla da olsa epidemiyolojinin tek başına. mantık süreçlerini izleyerek nedenselliği kanıtlayıp kanıtlamayacağı sorgulanabilir elbette. Ama aynı şeyi hayvanlar üzerinde yürütülen laboratuvar deneyleri için de söylemek mümkündür.

—Richard Doll

1947 kışının başlarında İngiltere'deki hükümet istatistikçileri Sağlık Bakanlığı'ny uyararak, ülkede beklenmedik bir "salgının" kendisini yavaş yavaş göstermeye başladığını duyurmuşlardı: Akciğer kanseri görülme sıklığı, son 20 yılda 15 kat kadar artmıştı. "Bu, üstünde durulması gereken bir konudur" diye yazıyordu başkan vekili. Bu cümle, İngilizlerin tipik abartısız ifade biçimini yansıttığı halde, dikkat çekecek kadar da güçlüydü. Sert bir kışın hüküm sürmekte olduğu 1947 Şubatında, bakanlık Tıbbi Araştırma Kurumu'ndan bir konferans düzenlemesini istedi. Londra'nın çevre mahallelerinden birinde gerçekleşecek bu konferans, akciğer kanserinin açıklanamayan yükselişini irdeleyecek ve olası nedenleri araştırarak uzmanları bir araya getirecekti.

Ancak, konferans tam bir komediydi. Uzmanlardan biri, büyük yerleşim yerlerinde (yani aslında sigara tüketiminin en yüksek olduğu bölgelerde) kanser oranlarının, köylere (tüketimin en düşük olduğu bölgelere) göre çok daha fazla olduğunu parantez içinde belirttikten sonra, bu durum için "en uygun açıklamanın, atmosferdeki is, duman ve kirlilik" olabileceğini ileri sürmüştü. Kimileri ise grip, sis, güneş ışığının yokluğu, asfalt zifti, soğukalgınlığı, endüstriyel kirlilik, gaz fabrikaları ve araba egzozunu sorumlu tutuyordu; özetle solunabilir durumdaki her türlü zehri. Tabii sigara dumanı dışında.

Bunca görüş karşısında şaşkınlığa düşen kurum, 1940'larda rastgele deney yöntemini tasarlayan tanınmış biyoistatistikçi Austin Bradford Hill'i görevlendirerek, ondan akciğer kanserindeki risk etkenini belirleyecek daha sistematik bir çalışma planlamasını istedi. Ancak, bu çalışmaya ayrılan kaynaklar komik denecek ölçüde düşüktü. 1 Ocak 1948'de; bir öğrenci

için 600 sterlinlik bir yarı zamanlı maaşı, iki sosyal hizmet uzmanından her birine 350 sterlin ve küçük harcamalar ile malzemeler için de 300 sterlini öngören bütçe onaylandı. Hill ise, büyük ölçekli ya da önemli denebilecek herhangi bir çalışma yapmamış olan 36 yaşındaki bir tıp araştırmacısı olan Richard Doll'u görevlendirdi.



Sigara içimiyle kanser arasındaki bağlantı, Atlantik'in karşı kıyısında da yalnızca 'acemilere' (ikisi arasında sezgisel bir bağ kurar görünen, cerrahi eğitimi almamış genç intern ve asistanlara) görünür olmuştur sanki. 1948 yazında, cerrahi rotasyonunu New York'ta yapmakta olan Ernst Wynder adındaki tıp öğrencisi, "bronkojenik karsinom" (akciğere giden hava yollarının kanseri) sonucu 42 yaşında ölen bir adamın sunduğu unutulmaz bir örneğe tanık olmuştur. Adam düzenli olarak sigara içmiş ve vücudu da, çoğu sigara tiryakisinin otopsilerinde görülen izleri taşıyordu: katranla lekelenmiş bronşlar, isle kararmış akciğerler. Otopsiyi yapan cerrah bu bulguyu fazla önemsememişti; çoğu cerrah için olduğu gibi, bağlantı onun için de olasılıkla görünmezdi. Ama bu tür bir vakayla daha önce karşılaşmamış olan Wynder için, isle kararmış o akciğerden patlayan kanserin görüntüsü unutulacak gibi değildi; kanser-sigara bağlantısı apaçık duruyordu karşısında.

Wynder, tıp eğitimini almakta olduğu St. Louis'e geri dönerek sigara içimiyle akciğer kanseri arasındaki bağlantıyı araştırmak üzere para desteği talebinde bulundu; ama talebi, bu çabanın "boşuna" olacağı gerekçesiyle reddedildi. Bunun üzerine ABD Sağlık Dairesi Başkanlığı'na yazarak bu türden bir bağlantının var olabileceğini ileri süren önceki çalışmalardan da söz etti; ancak yanıt yine hiçbir şey kanıtlamayı başaramayacağı yolundaydı: "Aynı ilişki süt tüketimi için de kurulabilir. ... Hastalarla ne türden bir ilişki yapılırsa yapılsın, onlardan doyurucu yanıtlar almak mümkün değildir. ... Daha önceden elde edilmiş bir kanıt ya da ipucu ortada yokken, bu yönde yürütülecek deneysel bir çalışma için de herhangi bir gerekçe yoktur."

Sağlık Dairesi'ni ikna etmek için gösterdiği bütün çabalar boşa çıkınca, Wynder da St. Louis'deki beklenmedik ama güçlü bir başka akıl hocasına döndü: Nylon çorap benzetmesiyle tanıdığımız Evarts Graham. Graham da inanmıyordu sigara içimiyle kanser arasında bir bağlantı olduğuna. Üstelik sigara, her hafta düzinelerce akciğer kanseri hastasını ameliyat eden büyük cerrahın da elinden pek düşmezdi. Ancak, böyle bir bağlantının varlığından çok yokluğunu kanıtlayıp konuyu kapatmak için bile olsa, Wynder'a yardım etmeyi kabul etti. Bir amacı da, Wynder'ın bu tür çalışmaların karmaşıklığını ve farklı vurgularını öğrenmesini sağlayarak, ona

gelecekte akciğer kanserinin gerçek risk etkenini belirleyecek bir çalışma yapması için gerekli kapıları açmaktı.

Wynder ve Graham'ın çalışması, basit bir yöntemle dayandırılmıştı. Biri akciğer kanserli diğeri kansersiz (kontrol grubu) iki grup hastaya sigara içip içmedikleri soruldu ve içenlerin içmeyenlere oranı belirlenerek birinci grubun akciğer kanserli hastalarda daha fazla temsil edilip edilmediğine bakıldı. "Vaka-kontrol çalışması" olarak nitelendirilen bu araştırma yöntemi görece yeni olup takdir toplamışsa da, çalışmanın kendisine büyük ölçüde önemsiz gözüyle bakılıyordu. Wynder, akciğer biyolojisiyle ilgili olarak Memphis'te gerçekleştirilen bir konferansta görüşlerini sunduğunda, çoğu belli ki uyuyakalmış ya da konuyu ilgiye değer bulmamış dinleyicilerden tek bir soru ya da yorum gelmemişti. Ama aksine, koyunlarda görülen ve tam aydınlatılamamış "akciğer adenomatozu" konusunda yapılan bir sonraki sunum, yarım saat süren canlı bir tartışmaya neden olmuştu.



Londra'da bulunan Doll ve Hill'in yaptıkları çalışmanın kaderi de Wynder ve Graham'ın St. Louis'teki çalışmalarının kaderinden pek farklı sayılmazdı. Hill'in çalıştığı İstatistik Birimi, Londra'nın Bloomsbury bölgesindeki tuğladan bir bina içindeydi. Modern bilgisayarların öncülerinden sayılan cüsseli Brunsviga hesap makineri odalarda tıkırdayıp cınlıyor, uzun bölme işlemlerinde çalarsaat gibi ötüyordu. Burada gerçekleştirilen seminerlere Avrupa, Amerika ve Avustralya'dan epidemiyologlar akın etmekteydi. Yalnızca birkaç adım ötede ise, Londra Tropik Tıp Okulu'nun yaldızlı girişinin iç kısmında, 19. yüzyılın önemli epidemiyolojik keşifleri (ör. sıtma taşıyıcısının sivrisinek olduğu; tatarcık humması taşıyıcısının kum sineği olduğu) plaketter ve armalarla kutlanmaktaydı.

Ancak, birçok epidemiyologun görüşü, bu türden bir neden-sonuç ilişkisinin yalnızca enfeksiyon hastalıkları için kurulabileceği idi; çünkü bu tür hastalıklarda hastalık yapıcı da taşıyıcı ("vektör") da (ör. sıtma için sivrisinek, uyku hastalığı için çeçe sineği) biliniyordu. Kanser ya da şeker hastalığı gibi uzun süreli (kronik) olan ve enfeksiyon özelliği taşımayan hastalıklar, "önlenebilir nedenler" şöyle dursun, tek bir vektör ya da nedenle basitçe ilişkilendirilemeyecek kadar karmaşık ve değişken hastalıklardı. Akciğer kanseri gibi kronik bir hastalığın, epidemiyolojik bir ödül gibi yaldızlara bulanıp duvarlara asılabilecek kendine özgü bir "taşıyıcı"sı olması fikri, saçmalıktan başka bir şey değildi.

Hill ve Doll'un kolları sıvayıp çalışmaya giriştikleri ortam, işte böylesine yüklü ve yeni gelişmelere de böylesine hazır bir ortamdı. İlginç bir ikili

oluşturuyorlardı. Daha genç olan Doll resmi, soğukkanlı ve sakin yaradılışlı; daha yaşlı olan Hill de canlı, şaşırtıcı ve espri doluydu: tam bir İngiliz beyefendisi ile onun muzip karşılığı. Bu arada, savaş sonrası ekonomisi oldukça kırılan bir duruma, hazine de krizin eşiğine gelmişti. Vergi gelirini artırmak amacıyla sigara fiyatları bir şilin yükseltilmiş, ama “tiryaki” olduklarını belirtenlere de “tütün fişleri” dağıtılmaktaydı. Kendisi de tiryaki olan Doll, uzun çalışma saatleri arasında verdiği molalarda binadan dışarı çıkar ve iki ara bir derede sigarasını tütürmeyi ihmal etmezdi.

Doll ve Hill’in çalışması, başlangıçta bir yöntem egzersizi olarak tasarlanmıştı. Londra ve çevresindeki yirmi hastaneden seçtikleri iki grup hastaya, hastanedeki bir sosyal hizmet görevlisi tarafından birtakım sorular sorulacaktı. Bu gruplardan biri akciğer kanserli hastalar (“vakalar”), diğeri ise başka nedenlerden hastaneye yatırılan hastalardan (“kontrol grubu”) oluşuyordu. Tütünün gerçek suçlu olduğuna Doll’un bile fazla ihtimal vermemesi nedeniyle, sanık yelpazesi de geniş tutulmuştu üstelik. İncelemede gaz fabrikalarına ne kadar uzaklıkta oturulduğu, ne sıklıkla kızarmış balık yendiği, akşam yemeğinde yine ne sıklıkla kızarmış salam, sosis ya da jambon tüketildiği gibi sorular yer alıyordu. Doll, sigara kullanma alışkanlığıyla ilgili bir-iki soruyu da bu sorular yığınının içine bir yerlere sıkıştırıvermişti.

1 Mayıs 1948’de 156 anket tamamlanmıştı. Doll ve Hill bu ilk yığının arasında gezinirken, akciğer kanseriyle ilgili somut ve tartışmasız bir istatistiksel bağlantı diğerlerinin arasından sıyrılıp çıkmıştı bile: sigara kullanımı. İzleyen haftalar içinde diğer anketler de yağdıkça, bu bağlantı daha da güçlenir olmuştu. Akciğer kanserinin nedeni olarak asfalt ziftini yeğlemiş olan Doll bile, kendi elde ettiği verilere artık karşı çıkamıyordu. Bulgulardan yeterince korkmuş olsa gerek ki, araştırmanın ortasında sigarayı bırakıverdi.

Bu arada St. Louis’te Wynder-Graham ekibi de benzer sonuçlara ulaşmışlardı. (Birbirinden uzak iki kıtadaki iki ayrı popülasyon üzerinde yapılan iki çalışmanın neredeyse aynı ölçekteki bir risk etmeninde buluşması, ulaşılan bağlantının gücünün de bir kanıtıydı aynı zamanda.) Doll ve Hill, bulgularını yayımlamak için hemen işe koyuldular. Belirleyici önemdeki makaleleri, aynı yılın Eylül ayında “Sigara Kullanımı ve Akciğer Kanseri” başlığıyla *British Medical Journal*’da yayımlandı. Wynder ve Graham ise kendi çalışmalarını birkaç ay önce *Journal of the American Medical Association* adlı dergide yayımlamışlardı.



İnsanın içinden, Doll, Hill, Wynder ve Graham’ın akciğer kanseri-sigara ilişkisini biraz fazla zahmetsizce kanıtladıklarını ileri sürmek gelse bile, as-

linda kanıtladıkları şey bundan biraz farklıydı. Bu farkı anlamak için (ki, zorunluyuz da buna), vaka-kontrol çalışmasında izlenen yöntemle yeniden dönelim.

Vaka-kontrol çalışmalarında risk tahminleri geriye dönük olarak yapılır; Doll ve Wynder'ın, akciğer kanseri olmuş hastalara, daha önce sigara içip içmediklerini sormaları gibi. Bu yöntem, sık yapılan bir istatistiksel benzetmeye başvuracak olursak, trafik kazası geçirenlere, aracı kullanırken alkolü olup olmadıklarını sormak gibidir; ama elbette kazadan *sonra* yapılan bir sorgulamada. Böyle bir sorgulamada elde edilen rakamlar, bize kaza ve alkol arasındaki olası bir ilintiyi haber vermektedir; ama alkolü almış olan kişiyi, kaza geçirme olasılığının gerçek değeri hakkında bilgilendirmeyecektir. Riske, burada sanki bir dikiz aynasından bakılmaktadır; çünkü, geriye doğru yapılan bir risk değerlendirmesidir bu. Aynadaki herhangi bir eğrilik, belli belirsiz de olsa bazı önyargıların da hesaba katılmasına neden olur: Araç kullanıcıları, ya kaza öncesinde almış oldukları alkolün miktarını, olduğundan fazla ya da az hatırlarsa? Doll ve Hill'in çalışmasına dönersek de, soruları soranlar, sigara kullanımı konusunda akciğer kanserli hastaları fark etmeden daha fazla zorlamış, benzeri alışkanlıkları kontrol grubu için yok saymış olabilirler miydi?

Hill, bu türden eğilimlerin etkisini giderecek en basit yöntemi biliyordu; çünkü kendisi icat etmişti. Eğer bir grup insan, *rastgele yöntemle* iki alt gruba bölünür, bir grup sigara içmeye, diğeri içmemeye zorlanırsa, bu iki grubu zaman içinde izleyip, akciğer kanserinin sigara içen grupta daha büyük orana gelişip gelişmediğini belirlemek mümkün olabilirdi. Böyle bir çalışma, nedensellik ilişkisini kanıtlayabilirdi belki, ama bu ölçüde canavarca bir deney temel tıp etiği ilkelerini zedelemekten uygulanmak bir yana, düşünülemezdi bile.

Deneyi uygulamak olanaksız olduğuna göre, "ikinci en iyi" seçeneğe, yarı mükemmel bir deneye razı gelinemez miydi peki? Örneklerin rastlantısal seçimini bir yana bırakırsak, Doll ve Hill'in çalışmasındaki sorun, riski geriye dönük biçimde hesaplamasıydı. Peki ya zamanı geriye alıp, çalışmayı denekler kansere *yakalanmadan* önce başlatmaları mümkün olamaz mıydı? Bir epidemiyolog, tıpkı yumurtanın gelişimini izleyen bir embriyolog gibi, akciğer kanseri gibi bir hastalığı başlangıç anından itibaren izleyemez miydi?



1940'lı yılların başlarında, benzeri bir düşünce, Oxford'lu egzantrik genetikçi Edmund Ford'un da yakasına yapışmıştı. Darwin'in evrim kuramının sıkı taraftarlarından biri olan Ford, kuramın önemli bir açığının yine de

farkındaydı: Evrimsel ilerleme süreci, o zamana kadar ancak dolaylı yoldan, fosil kayıtlar aracılığıyla ortaya çıkarılabilmiş ama bir organizma grubu üzerinde doğrudan izlenememişti. Fosillerin ortaya çıkardığı sorun, “fossilleşmiş”, yani zamanla değişim göstermeyen, durağan bir yapı kazanmış olmalarıdır. Her biri, evrimsel gelişmenin üç ayrı aşamasını temsil eden A, B ve C fosilleri, A fosilinin B’yi, B fosilinin de C’yi oluşturduğunu akla getirebilir. Ancak bu, geriye dönük ve dolaylı bir kanıttır; üç ayrı evrimsel aşamanın varlığı, bir fosilin, bir sonrakinin kaynağı olduğu yönünde bir varsayımı gündeme getirebilir, ama onu kanıtlayamaz.

Popülasyonların zaman içinde, tanımlanabilir genetik değişimlerden geçtiği olgusunu kanıtlamanın tek geçerli yolu, değişimi yerinde ve anında, yani gerçek zamanlı olarak, ama öngörüğü de mümkün kılacak biçimde yakalamaktır. Darwin’in çarklarını hareket halinde izleyebilmek için, Ford da özellikle bu tür ileriye dönük (prospektif) deneyler tasarlamaya yoğunlaşmıştı. Bu amaçla, birkaç öğrenciyi Oxford’da yakın nemli bataklıklardan güve toplamaya ikna etti. Yakalanan her güve özel bir selülozik kalemle işaretleniyor ve yeniden doğaya salınıyordu. Öğrenciler yıllarca galoşları ve güve ağlarıyla gidip gelip, daha önceki yıllarda işaretledikleri güveleri ve onların işaretlenmemiş torunlarını incelediler. Yaptıkları, bir anlamda, doğadaki yabani güvelerin nüfus dökümünü ortaya çıkarmaktı. Güve gruplarında görülen en küçük değişiklikler bile (kanat desenlerindeki değişimler, boyut, biçim ve renk değişimleri gibi) her yıl büyük bir özenle kaydedildi. Bu değişimleri neredeyse on yıl boyunca kendisi de kaydeden Ford, artık evrimi hareket halinde gözleyebilmeye başlamıştı. Tüy rengindeki kademeli değişimler (ve böylece genlerdeki değişimler), popülasyon sayısındaki büyük çaplı dalgalanmalar, güve avcılarının tercihleri doğrultusunda belirlenen doğal seçilimin izleri ... bunların hepsi belgelenmişti artık. Bir bataklıkta yakaladıkları bu “makrokozmos”, ellerinin altında gibiydi.

Hem Doll hem de Hill bu çalışmaları ilgiyle izlemişlerdi. Aynı yöntemi bir insan grubuna uygulama fikri ise Hill’in aklına 1951 kışında düşmüştü (ve rivayete göre, birçok büyük bilimsel fikrin ortaya çıktığı yerde; banyo küvetinde!) Benzer biçimde, büyük bir insan grubu da fantastik bir selülozik kalemle Ford-usulü işaretlenip onyıllar boyunca izlenemez miydi? Grup, sigara içen ve içmeyenlerin doğal karışımından oluşacaktı. Eğer sigara içmek, bu insanları gerçekten de akciğer kanserine yatkın hale getiriyorsa (açık renkli kanatlara sahip güvelerin avlanmaya yatkın hale gelmesi gibi), sigara

* Koyu renkli güvelerin (kirlilik sonucu rengi koyulaşan ağaçlarda daha iyi kamufl olmaları nedeniyle) avcı kuşların gözünden kaçtığını ortaya çıkaran ve “doğal seçilimin” hareket halinde belgelenmesini sağlayan bu işaretleme tekniği, Ford’un öğrencisi Henry B. D. Kettlewell tarafından kullanılmıştı.

içenler de kansere daha hızlı biçimde yakalanacaklardı. Bu grubu zaman içinde izleyen –insan patolojisinin doğal bataklığını dikkatle gözleyen– bir epidemiyolog da, sigara içenler ve içmeyenler arasındaki görelî riski kesin biçimde hesaplayabilirdi.

Ancak yeterince büyük bir grup nasıl bulunacaktı? İmdada yetişen, yine bir tesadüf oldu. İngiltere’de sağlık hizmetlerini ulusallaştırma çabaları sonucunda, bütün doktorları içeren ve 60 binden fazla ismin dahil olduğu merkezi bir kayıt sistemi ortaya çıkmıştı. Kayıttaki doktorlardan biri öldüğünde kayıt sorumlusu, genellikle de ölüm nedeniyle ilgili ayrıntılı açıklamalar eşliğinde bilgilendiriliyordu. Doll’un araştırma ortağı ve öğrencisi Richard Peto’nun ifadesiyle sonuç, söz konusu grup çalışması için “beklenmedik bir laboratuvar”ın kurulması olmuştu. 31 Ekim 1951’de Doll ve Hill yaklaşık 59.600 doktora yazarak anket sorularını gönderdiler. Sorular, özellikle kısa tutulmuştu: sigara içip içmedikleri, yaklaşık ne kadar içtikleri ve küçük birkaç ayrıntı. Sorulara yanıt vermek doktorların en çok beş dakikalarını alacaktı.

Cevap yazarların sayısı (41.024) şaşırtıcıydı. Doll ve Hill, bunun üzerine bu doktor grubunu esas alarak, sigara içen ve içmeyenlerden birer liste oluşturdu. Gruptan ölen olduğunda, kayıt sorumlusunu arayıp kesin ölüm nedenini ondan öğreniyorlardı. Akciğer kanserinden kaynaklanan ölümler, bir tabloda sigara içen ve içmeyenler için ayrı ayrı belirtilmekteydi. Doll ve Hill şimdi arkalarına yaslanabilir ve kanserin kendini göstermesini gerçek zamanlı olarak izleyebilirlerdi.

1951 Ekimi ile 1954 Martı arasında geçen 29 ay içinde, ana grupta 789 ölüm rapor edilmişti. Bunlardan 36’sının nedeni, akciğer kanseriydi. Akciğer kanserinden ölenler, sigara içenler-içmeyenler sınıflandırmasına göre gruplandığında, aradaki ilişki yadsınamaz biçimde ortaya çıkmaktaydı: Ölen 36 kişiden 36’sı da sigara içen gruptaydı. Aradaki fark o kadar barizdi ki, Doll ve Hill’in daha ayrıntılı ve karmaşık istatistiksel yöntemlere başvurmalarına gerek bile kalmamıştı. Akciğer kanserinin nedenleriyle ilgili en güçlü istatistiksel analiz yöntemlerini devreye sokmak üzere tasarlanmış çalışma, olabilecek en basit matematikle sonucuna ulaşmış ve kanıtlarını sunmuştu.

“Gece gelen hırsız”

Bu arada, bendeki kanser de yassı hücreli grubuna giriyor; ki, sigara içen çoğu kişide görülen akciğer kanserleri bu türden. Hiçkimsenin, sigara kullanımıyla akciğer kanseri arasındaki neden-sonuç ilişkisine karşı çıkacak güçlü bir görüş ileri sürebileceğini sanmıyorum; çünkü ne de olsa, bırakmadan önce ben de yaklaşık 50 yıl süreyle sigara içmiştim.

—Evarts Graham'ın Ernst Wynder'a yazdıkları, 1957

Ortaya çıkardığımız ürünlerin sağlığa zarar vermediğini düşünüyoruz. Halk sağlığını güvenceye almakla görevli olanlarla her zaman yakın ilişki içinde olduk, olmaya da devam edeceğiz.

—“Sigara Tüketicilerine Samimi bir Açıklama”;
1954'te tütün endüstrisince verilen tam-sayfa gazete ilanı

Richard Doll ve Bradford Hill, akciğer kanseriyle ilgili ileriye yönelik çalışmalarını 1956'da; sigara kullanan yetişkin Amerikalı nüfusun yüzde 45 gibi bir oranla zirve yaptığı yıl yayımladılar. Son on yıl, kanser epidemiyolojisi açısından çığır açıcı bir dönem olmuştur olmasına, ama aynı şey tütün kullanımı için de geçerliydi. Genelde, savaşların hız verdiği iki endüstri vardır: silah ve sigara. Sigara satışları 1940'ların ortalarında inanılmaz bir orana çıkmış ve 50'lerde de tırmanmaya devam etmişti. 1864'te tütün bağımlısı askerlerin sivil hayata döndüğü dönemin çok daha büyük boyutlardaki bir tekrarına sahne olan bu dönemde, bağımlılık da çok daha fazla göze çarpar olmuştur.

Savaş sonrası dönemde yaşadığı patlarcasına büyümeyi devamlı kılmak adına, sigara endüstrisi önce onlarca, sonra yüzlerce, sonra da milyonlarca doları reklama akıttı. Geçmişte reklam sayesinde dönüşüm geçirmiş olan

tütün endüstrisi, şimdi de reklam sektörünün dönüşümündeki itici güç olmuştur. Bu dönemdeki en çarpıcı yenilik, sigara reklamlarının, hedefledikleri zümreye özel olarak tasarlanması, mümkün olan en yüksek düzeyde, tüketiciye özgü nitelik taşımasıydı. Geçmişte sigara reklamları bütün tüketicileri hedef alırken, 1950'lerin başlarına gelindiğinde, sigara reklamları da markaları da belirli gruplara hitap edecek biçimde tasarlanır olmuştu: işçiler, kadınlar, ev hanımları, göçmenler, Afrika kökenli Amerikalılar ve –sanki önlemlerini baştan alırcasına– doktorlar. “Çoğu doktor Camel içer” sloganıyla ortaya atılan reklam, tüketicilere, bu markayı kullanmakla sağlıklarını güvence altına aldıkları mesajını vermekteydi. Amerikan Tıp Derneği’nin 1950’lerin başlarında düzenlenen yıllık konferanslarında, sigara satış noktalarında sıraya giren doktorlara bedava sigara dağıtılıyordu. 1955’te Philip Morris, bugüne kadarki en başarılı sigara ikonu “Marlboro Adamı”nı takdim ettiğinde, markanın satışları sekiz ay içinde yüzde 5.000 gibi inanılmaz bir oranla artmıştı. Marlboro sigaraları, tütün ve “maço erkek” simgesini bir araya getirdiği baştan çıkarıcı paketle, yarı erotik bir keyif vaadinde bulunmaktaydı: “Gerçek tütünün erkeğe yakışır tadı damağınızda kalır. Yumuşak bir çekime izin veren filtre, ağzınıza tam oturur. İşini görür ama içimi bozmaz.” 1960’ların başlarında, Amerika’da yıllık sigara satışları brüt 5 milyar dolarla, tütünün tarihinde benzeri görülmemiş bir zirve yapmış, Amerikalılar yılda ortalama 4 bin sigara (ya da günde yaklaşık 11 sigara) tüketir hale gelmişlerdi. Bu rakam, uyanık oldukları her saat başına bir sigara içtikleri anlamına geliyordu.



1950’lerin ortalarında Amerika’daki kamu sağlık kuruluşları Doll ve Hill’in vurguladığı tütün-kanser ilişkisinden pek de rahatsız olmuşa benzemiyordu. Söz konusu çalışmanın, kansere karşı yürütülen kampanyanın ayrılmaz bir parçası olması gerektiğini savunan kuruluşların sayısı başlangıçta çok azdı (gerçi bu durum sonradan değişecekti). Ancak tütün endüstrisinde yaşananların kayıtsızlıkla uzaktan yakından ilgisi yoktu. Katran, tütün ve kanser arasında gittikçe sıkılaştıran bağı tüketicileri er veya geç korkutacağından endişelenen üreticiler önlemlerini önceden alarak, sigaralarının ucuna eklenen filtrelerin yararlarını ilan etmeye başladılar. (Son derece erkeksi bir donanımla; kementleri ve dövmeleleriyle adeta bir ikon konumundaki Marlboro Adamı da aslında, filtreli sigara içmenin hiç de kadınsı bir şey olmadığını kanıtlamaya yönelik bir tuzaktı.)

28 Aralık 1953’te, yani Doll’un çalışması halka duyurulmadan yaklaşık üç yıl önce, birkaç tütün şirketinin başkanı, New York’taki Plaza Otelinde bir

araya geldi. Ufuk pek parlak görünmüyordu. Geleceği kesin olan bilimsel saldırıya karşılık verebilmek için aynı güçte ama farklı yönde bir karşı saldırı düzenlemek şarttı.

Bu karşı saldırının merkezi unsuru, 1954'te aynı anda 400'den fazla gazete-de ve birkaç hafta süreyle aralıksız çıkarak haber medyasına ağırlığını koyan, "Samimi Bir Açıklama" başlıklı ilandı. Tütün üreticilerinden halka açık mektup olarak tasarlanan açıklamanın gerekçesi, akciğer kanseriyle tütün arasındaki olası bağlantıyla ilgili söylenti ve korkuları gidermekti. İçerdiği yaklaşık 600 sözcükle, tütün ve kanser araştırmalarını yeniden yazmıştı adeta.

"Samimi bir Açıklama"nın, dürüstlük ya da samimiyet adına içerdiği tek bir şey yoktu. Yanıltıcı üslubu, daha ilk satırlarda bile kendini belli ediyordu: "Farelerle yapılan deneylerle ilgili son raporlar, insanlarda sigara kullanımıyla akciğer kanseri arasında bir ilişki olduğu yolundaki kurama büyük dikkat çekmiştir." Yazılabilecek hiçbir şey gerçeğe bundan daha aykırı olamazdı. Tütün üreticilerine en büyük darbeyi vuracak (ve kuşkusuz kamuoyunda da en çok "dikkati çekmiş" olan "son deneyler", bir kere Doll/Hill ve Wynder/Graham çalışmalarıydı; ki her ikisi de fareler değil, insanlar üzerinde yapılmıştı. İşin içine giren bilimi bulanık ve gizli saklı hale getirmeye çalışan bu cümleler, bilimin sonuçlarını da aynı ölçüde bulanıklaştırma çabasıydı. Farelerle insanlar arasındaki evrimsel uzaklık, duygusal uzaklığın da devreye girmesine neden olacaktı: Farelerdeki akciğer kanseri, kimin umurunda olurdu ki? (Altta yatan sapkınca düşünce, giderek artan sayıda ve üstün nitelikli *insanlı* çalışmaları karşılarında bulan tütün lobicilerinin köşeye sıkışmasıyla, ancak on yıl kadar sonra belli edecekti kendini. Bu sefer kurguladıkları karşı-saldırı ise, sigaranın, özellikle de farelerde akciğer kanserine neden olduğunu gösterebilmiş ciddi herhangi bir çalışma bulunmadığı iddiası olacaktı.)

Gerçekleri çarpıtma, savunma taktiklerinden yalnızca birincisiydi. Daha zekice bir müdahale taktiği ise, bilimin, doğası gereği kendisine bile yönelttiği kuşkuyu kemirmek olacaktı: "Sigara kullanımının bu hastalıkla ilişkili olduğunu iddia eden istatistikler, modern yaşamın başka herhangi bir parçasına da aynı güçle uygulanabilir. Bunun da ötesinde, istatistiklerin geçerliği de birçok bilimsan tarafından sorgulanmaktadır." Bilimsanları arasında var olan anlaşmazlıkları yarı gösterip yarı gizleyen ilan, böylece gerçeğe gerçek olmayan arasındaki karmaşık dansını sürdürüyordu. "Birçok bilimsan tarafından sorgulanan" şeyin tam olarak ne olduğu (ya da akciğer kanseriyle "modern yaşamın başka herhangi bir parçası" arasında var olduğu iddia edilen bağlantının niteliği), tümüyle okuyucunun hayal gücüne bırakılmıştı.

Gerçeklerin çarpıtılıp yapay bir kuşku atmosferinin yansıtılması (illüz-

yonistlerin meşhur “duman ve aynalar” aldatmacasının somutlaşmış hali gibi), sıradan herhangi bir halkla ilişkiler kampanyası için yeterli olabilirdi. Ancak nihai manevra, kurnazlık bakımından diğerlerini rahatlıkla cebinden çıkarırdı. Tütün şirketleri, tütün ve kanser arasındaki ilişkiyi irdeleyen araştırmalar konusunda caydırıcı olmak şöyle dursun, daha fazlasını destekledikleri duyurusunda bulunuyorlardı: “Şirketlerin halihazırda bireysel olarak yaptıkları katkılara ek olarak ... tütün kullanımı ve sağlıkla ilgili araştırma çabalarının bütün aşamalarında yardım güvencesi veriyoruz.” Bu cümleler gizli bir mesaj taşımaktaydı: Madem daha fazla araştırma gerekiyordu, öyleyse konu henüz kuşkudan kurtulmamış, sonuçta da çözümlenmemiş demektir. Halk kendi bağımlılığını, araştırmacılar da kendilerininkini sürdürmeye devam edebilirdi öyleyse.

Bu üç oklu stratejiyi amacına ulaştırmak için tütün lobicileri kısa sürede Tütün Endüstrisi Araştırma Komitesi (Tobacco Industry Research Committee – TIRC) adını verdikleri bir “araştırma komitesi” oluşturmuşlardı bile. TIRC’ın sözde görevi, düşmanlığı giderek artan akademik çevreler, savaşa giderek daha hazır hale gelen tütün endüstrisi ve şaşkınlığı giderek artan halkın arabuluculuğunu yapmaktır. TIRC, uzun süren bir arama döneminden sonra Ocak 1954’te (kamuoyuna sık sık hatırlatacağı üzere) bilimin en derin köşelerinden çekip çıkardığı bir biliminsanını yöneticisi olarak seçtiğini duyurdu. İroniler zincirinin son halkası sayılabilecek bu isim, Lasker Gönüllüleri’nin Amerikan Kanser Kontrol Derneği (American Society for the Control of Cancer – ASCC) başkanlığından istifaya zorlandıkları hırslı karşıtları Clarence Cook Little idi.



Tütün lobicileri 1954’te Clarence Little’i keşfetmemiş olsalardı, onu belki de icat etmeleri gerekecekti; her yönüyle aradıkları kişiydi Little. Önyargılı ve inatçı, etkileyici, sesini duyurabilen bir yöneticiydi her şeyden önce. Bir genetik uzmanı olarak Bar Harbor, Maine’de, tıp deneylerinde kullanılacak ve belirli soylardan üretilen safkan laboratuvar fareleri için bir kaynak niteliğini taşıyan büyük bir hayvan laboratuvarı kurmuştu. Genetik saflık konusuna ağırlıklı ilgi duyan Little, kanser de dahil bütün hastalıkların, özünde genetik olduğunu savunan kuramın sıkı bir taraftarıydı. Kurama göre bu hastalıklar, bir tür tıbbi-ırksal “temizleme” süreciyle, kendilerine eğilimli olan grupları er veya geç yok ederek geriye hastalıklara dirençli ve genetik bakımdan “zenginleştirilmiş” bir nüfus bırakacaklardı. “Yarı-öjenikçi” ola-

* Öjenik (eugenics): seçici ve kontrollü üreme yoluyla insan ırkının genetik olarak ıslah edilebileceğini savunan hareket, Ç.N.

rak nitelendirilebilecek bu görüş, Little'ın temelde bir genetik hata sonucu ortaya çıktığını düşündüğü akciğer kanseri için de geçerliydi; sigara içmek, ona göre bu hatayı yalnızca açığa çıkarıyor, vücut içinde belirip etkinleşmesine neden oluyordu. Öyleyse akciğer kanseri için sigarayı suçlamak, yağmur için şemsiyeyi suçlamak gibi bir şeydi. Hem TIRC hem de tütün lobicileri yüksek sesle savunuyorlardı bu düşünceyi. Doll ve Hill, Wynder ve Graham'ın sigara kullanımıyla akciğer kanseri arasındaki bağlantıyı ortaya çıkardıkları, bir gerçektir gerçek olmasına; ama Little'a göre "bağlantı" bir şeydi, "neden" başka bir şey; ikisi aynı kefiye konulamazdı. *Cancer Research* dergisine 1956'da yazdığı bir başyazıda, tütün endüstrisi bilimsel yönden dürüst olmamakla suçlanıyorsa, tütün karşıtı eylemcilerin de bilimsel yetersizlikle suçlanması gerektiğini iddia ediyordu. Biliminsanları nasıl olup da birbirleriyle ilişkisi bir kesişmeden öteye gitmeyen iki olayı (sigara içmek ve akciğer kanseri) bir neden-sonuç ilişkisi içinde birleştiriveriyorlardı?

Little'ı ASCC'de çalıştığı dönemden tanıyan Graham, öfkeden köpürmüş durumdaydı. Dergi editörüne yazdığı sert üsluplu karşılıktaki, "Sık sigara kullanımıyla kanser arasındaki neden-sonuç ilişkisi, yalnızca istatistiksel olan aşı-çiçek hastalığı ilişkisinden bile güçlüdür" yanıtını vermişti.

"Neden" sözcüğünün bu abartılı irdeleniş biçimi, daha önce epidemiyologlarda gösterdiği etkiyi Graham'da da göstermeye, onu yavaş yavaş çileden çıkarmaya başlamıştı. Sözcük, ona göre asıl işlevini sürdüremez olmuş ve artık bir engele dönüşmeye başlamıştı. 1884'te mikrobiyolog Robert Koch herhangi bir etkenin, bir hastalık "nedeni" olarak tanımlanabilmesi için en az üç koşulu sağlaması gerektiğini öne sürmüştü: Hastalıklı hayvanın kendisinde bulunmalıydı; hastalıkla hayvandan yalıtılabilmeliydi; ikinci konağa geçtiğinde hastalığı ona da bulaştırabilmeliydi. Ancak Koch'un varsayımları, ister istemez enfeksiyon hastalıkları ve enfeksiyon etkenleri üzerine yaptığı çalışmalardan kaynaklanmıştı; bunların enfeksiyon karakteri taşımayan birçok hastalığa basitçe uyarlanması sözkonusu değildi. Sözgelimi akciğer kanserinde, kanserojenin, kendisine maruz kalındıktan aylar, belki de yıllar sonra kanserli ciğerden yalıtılması düşünülemezdi bile. Farelerle yapılacak bulaştırma çalışmalarının da zorlayıcılık bakımından bundan geri kalır yanı olamazdı. Bradford Hill, "Fare ya da başka laboratuvar hayvanlarını elbet sigara dumanına maruz bırakabiliriz; öyle ki, tıpkı masaldaki ihtiyar gibi ne uyuyabilir ne kestirebilir, ne üreyebilir ne de yiyebilirler. Böylece, akciğer kanseri de belli bir dereceye kadar gelişebilir ya da gelişmez. Peki sonra ne yapacağız?" biçiminde açıklamıştı durumu.

Ne yapılabilirdi gerçekten? Graham, Wynder'ın yanı sıra başka meslektaşlarıyla da fareleri zehirli bir "tütün dumanı atmosferine", en azından en yakın eşdeğerine maruz bırakmaya zaten çalışmış, fareleri zincirleme sigara

içmeye ikna etmenin olanaksızlığından yola çıkarak St. Louis'deki laboratuvarında bir "sigara içme makinesi" geliştirmişti. Bu acayip makine gün boyunca, yüzlerce sigaranın içimine eşdeğer dumanı içine çekecek (seçilen sigara Lucky Strike idi), duman bir dizi emme haznesinden geçtikten sonra, asetonlu bir laboratuvar arıtım kabına boşaltılan katranlı bir tortu bırakacaktı. Farelerin derilerine bu katranlı tortuyu düzenli biçimde süren Graham ve Wynder, hayvanların sırtlarında tümör oluşturabildiklerini gördüler. Ancak bu çalışmaların yaradığı bir şey var idiyse, o da, tartışmaları daha da hararetlendirmek olmuştu. *Forbes* dergisi Graham'a sorduğu, "Sizce kaç kişi içtiği tütünden katranı arıtıp sırtına sürüyor?" sorusuyla çalışmayı alaya alıyor; Little gibi muhaliflerse, olasılıkla deneyi, bir portakalı milyarlar ölçeğinde arıtıp sonra da meyvenin ilk halinin, aslında yenemeyecek kadar zehirli olduğu sonucuna varmakla eş tutuyordu.

Epidemiyoloji, Hill'in masalındaki ihtiyar gibi böylece Koch'un boğucu varsayımlarıyla sürtüşmeye başlamıştı. Bu klasik üçlünün (bağlantı, yalıtım, yeniden bulaşma) yeterli olmayacağı açıktı; koruyucu tıbbın gereksinim duyduğu şey, kendisi için "neden" ile ilgili olarak geliştireceği yeni bir anlayıştı.

Epidemiyolojinin görünmez kahramanı Bradford Hill, bir kez daha imdada yetişerek bu çıkmaz için de bir çözüm önerdi. Önerisi, kanser gibi kronik ve karmaşık hastalıklarla ilgili olarak yapılacak çalışmalarda geleneksel "nedensellik" anlayışının gözden geçirilip gerekirse de genişletilmeydi. Akciğer kanseri eğer Koch'un sıkı gömleğinin içine sığmıyorsa, yapılacak şey, gömleği biraz gevşetmekti. Hill, epidemiyolojinin nedensellikle yürüttüğü zorlu yöntemsel mücadeleyi doğrulasa da (çünkü bu, özünde deneysel bir disiplin değildi), onun ötesine geçmişti artık. En azından akciğer kanseri ve sigara kullanımı konusunda, bağlantının birkaç ek özellik daha taşıdığını savunuyordu:

Güçlüydü: Sigara içenlerde kanser riski beş ila on kat daha fazlaydı.

Özgüldü: Tütün, tam da tütün dumanının vücuda doğrudan girdiği yer olan akciğerde gelişen kanserle bağlantılıydı.

Tekrarlanabilirdi: Doll ve Hill'in çalışmaları, çok farklı bir kapsam ve çok farklı bir grup üzerinde yürütülen Wynder ve Graham'ın çalışmalarıyla aynı sonucu vermişti.

Zamana bağlıydı: Doll ve Hill, riskin, sigara kullanımının süresiyle doğru orantılı olduğunu bulmuşlardı.

"Biyolojik ölçeğe" sahipti: İçilen sigara sayısı arttıkça, akciğer kanseri riski de artıyordu.

Akla yakındı: İçen çekilen kanserojenle akciğerde ortaya çıkan kötücül değişim arasında mekanik bir bağlantı olması, hiç de mantıksız değildi.

Tutarlıydı ve deneysel kanıtlarla desteklenmekteydi: Epidemiyolojik bulgularla laboratuvar bulguları (Graham'ın farelere uyguladığı katranla boyama deneyi gibi) birbiriyle uyumluydu.

Benzer durumlarda benzer sonuçlar veriyordu: Sigara kullanımı akciğer kanseri kadar, dudak, boğaz, dil ve yemek borusu kanseriyle de ilişkilendirilmişti.

Hill bu ölçütler eşliğinde radikal bir öneri ileri sürüyordu. Buna göre epidemiyologlar, bu dokuz ölçütlük listeden yararlanarak genel bir nedensellik çıkarsamasında bulunabilirlerdi. Listedeki hiçbir madde tek başına nedensel bir ilişkiyi kanıtlayamazdı; Hill'in listesi, biliminsanlarının nedensel bir ilişki savını güçlendirip zayıflatmak üzere içinden seçip ayıklamakta serbest oldukları bir "à la carte" yemek menüsü gibiydi daha çok. Bilimde saflıktan yana olanlar için, rokoko tarzı bir yaklaşımdı bu ve rokoko olan her şey gibi, alaya alınması da son derece kolaydı: Bir nedensellik çıkarımında bulunmak için, önündeki dokuz ölçütlük menüden istediğini seçip alan bir matematikçi ya da fizikçi düşünmek yeterdi. Ancak, Hill'in listesi epidemiyoloji araştırmalarına pragmatik bir berraklık getirecekti. Hill, nedensellik ile ilgili metafizik görüşler üzerinde yersiz tartışmalara girmek yerine ("neden" olarak tanımlanan şeyin en saf biçimiyle neyi içerdiği gibi), kavramın vurgusunu işlevselliğe doğru kaydırmıştı. "Neden", Hill'e göre "neden" in "yaptığı" şeyin ta kendisiydi. Bir polisiye vakada kanıtlar nasıl ancak bir araya gelerek anlam kazanıyorsa, bu durumda da "neden" i güçlü biçimde tanımlayacak şey tek ve belirleyici bir deney değil, bir araya toplaşan bölük pörçük kanıt parçalarıydı.



Epidemiyolojinin tarihsel bir yeniden düzenlemeye tabi tutulduğu bu heyecanlı dönemin bir noktasında, 1956 kışında, Evarts Graham, birdenbire grip olduğunu düşündüğü bir hastalığa yakalandı. Kariyerinin zirvesindeki bir cerrahı o sıralarda. On dokuzuncu yüzyılın tüberküloz koğuşlarından öğrendiği çeşitli cerrahi teknikleri bir araya getirerek akciğer kanseri cerrahisinde devrim yaratmış, kanserojen olarak seçtiği tütünü kullanarak kanser hücrelerinin ortaya çıkış mekanizmalarını incelemiş ve nihayet Wynder ile birlikte sigara ve akciğer kanseri arasındaki epidemiyolojik ilintiyi ortaya koymuştu.

Ancak, Graham'ın da sonunu getiren, kendi kanıtladığı kurama başlarda kendisinin de inanmamış olmasıydı. Ocak 1957'de, yakalandığı "grip" gerilemeyi reddedince Graham da Barnes Hastanesi'nde bir dizi testten geçmek zorunda kaldı. Çekilen röntgen filmi ise, sorunların kaynağını anlamak için

yeterli veriyi içermekteydi: üst bronşiyolleri tıkayan büyük bir tümör ve iki akciğeri de neredeyse delik deşik etmiş yüzlerce metastaz bölgesi. Graham, hastanın kendisi olduğunu gizli tutarak filmleri bir cerrah meslektaşına gösterdi. Cerrah filmlere baktıktan sonra tümörün ameliyat edilemez ve vakanın da umutsuz olduğunu söyledi kendisine. Graham, alçak sesle hastanın kimliğini ancak onda sonra açıkladı: “Tümör bana ait.”

Durumu haftadan haftaya kötüleşen Graham, 14 Şubat’ta birlikte çalışmış olduğu arkadaşı Alton Ochsner’e şöyle yazıyordu: “Belki haberin vardır, bir süredir Barnes Hastanesi’nde hasta olarak yatmaktayım. Nedeni, gece gelen bir hırsız gibi üzerime sinsice çöken çift taraflı bronkojenik karsinom. ... Sigarayı bırakalı beş yılı geçtiğini biliyorsun, ama sorun, 50 yıl boyunca içmiş olmam.”

İki hafta sonra, tıraş olduğu bir sırada başı dönen, midesi bulan ve akıl karışıklığı yaşayan Graham, yeniden Barnes Hastanesi’ne, yürekten bağlı olduğu ameliyathanelerin birkaç kat üzerinde yer alan bir odaya yatırıldı. Damardan verilen kemoterapi ve azot hardalı işe yaramıyordu. “Hırsız” evi iyice işgal etmiş, kanser akciğerlerde, lenf düğümlerinde, böbreküstü bezlerinde, karaciğerde ve beyinde büyümeye devam etmekteydi. 26 Şubat’ta üzerine yeniden çöken bir akıl karışıklığı, aşırı yorgunluk ve tutarsızlık nöbetinin ardından komaya girerek hastane odasında yaşamını kaybetti. Yetmiş dört yaşındaydı. Bedeni, vasiyeti üzerine öğrenciler tarafından kadavra olarak kullanılmak üzere anatomi bölümüne bağışlandı.



Evarts Graham’ın, zamansız ölümünden üç yıl öncesine karşılık gelen 1954 kışında *Sigara Kullanımı ve Kanser* başlıklı bir kitapta yer almak üzere hazırladığı yazı, çarpıcı bir ileri görüşlülük örneğiydi. Yazının sonu, tütün kullanımının toplum içinde yaygınlaşmasını önleyecek yolların neler olabileceği ile ilgiliydi. Tıp, tütün kullanımını engelleyecek kadar güçlü değildi. Akademik araştırmacılar risklerle ilgili verileri sağlayıp kanıtlar ve nedensellik konusunda sürekli konuşabilirlerdi; ama nihai çözüm siyاسilerin eline bakıyordu. “Karar verici mercilerin inatçılığı,” diye yazıyordu, “bunun, kendi bağımlılıklarından kaynaklandığını ve bu bağımlılığın onları kör ettiğini akla getirmektedir. Görececek gözleri olsa da, sigarayı bırakma konusundaki isteksizlikleri ya da güçsüzlükleri, görmelerine engel olmaktadır. Tüm bunların bizi götürdüğü soru ... radyo ve televizyonun, sigara endüstrisinin reklamlarını yaymaya devam etmesine izin verilip verilmeyeceğidir. Halk sağlığının resmi koruyucusu olan Birleşik Devletler Kamu Sağlığı Birimi’nin en azından bir uyarı mesajı yayımlamasının zamanı gelmemiş midir?”

“Uyarı mesajı”

Cooper’ın, davalının çeşitli reklamlar aracılığıyla sunduğu içeriğe dayanarak sigara içmesinden sonra ... kendisinde ölümcül bir akciğer kanseri geliştiği iddiasına inanmak, itibarımızı fazlasıyla sarsacaktır.

—Cooper davasında Jüri kararı, 1956

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında Amerika’da yaşayıp da sigara içmenin iddia edilen tehlikelerini —ister gerçek ister farazi— yok saymak için sağır, dilsiz ve kör olmak gerekir. Ancak, sigara içme konusunda yapılan kişisel tercih, önce biraları, ardından telefon direğini deviren araba sürücüsünün yaptığı tercihle aynı türdendir.

—Tütün endüstrisinden açık mektup, 1988

1963 yazında, Graham’ın ölümünden yedi yıl sonra üç kişilik bir ekip, Oscar Auerbach’ın laboratuvarını ziyaret amacıyla East Orange, New Jersey’e gitti. Az ama öz konuşmasıyla ünlü olan Auerbach, sigara içen ve içmeyen 1.522 kişinin otopsisinden elde edilen akciğerleri karşılaştırdığı anıtsal bir çalışmayı yeni tamamlamış, saygın bir akciğer patologuydu.

Auerbach, bulduğu lezyonları tanımladığı makalesiyle, kanser oluşumunu (karsinogenez) anlama konusunda önemli bir dönüm noktasına imza atmış oluyordu. Tümüyle gelişmiş kanser örnekleriyle çalışmak yerine, kanserin doğumunu izleyip anlamayı; kanserin kendisiyle değil geçmişiyile, yani öncül lezyonla (kanser öncesiyle) işe başlamayı yeğlemişti. Keşfettiği üzere akciğer kanseri, bir sigara kullanıcısının akciğerinden kendini belli edercesine patlamadan ve belirtilerini vermeden çok önce, akciğerler tabakalar halinde yığılmış kanser öncesi lezyonlar içermekteydi. Çeşitli evrimsel aşamalarda olabilen bu lezyonlar, kanser gelişiminin aşama aşama izlenilebildiği tarihcisi tortul katmanlarını andırmaktaydı. Değişimler önce bronş dallanmalarında kendini gösteriyor, duman akciğerlerde dolaştıkça

dışa en yakın olan, dolayısıyla da en yüksek yoğunluklu katrana maruz kalan katmanlar kalınlaşıp şişmeye başlıyordu. Auerbach, kalınlaşmış bu katmanlar içinde kötücül evrimin ikinci aşamasını keşfetti: düzensiz yamalar oluşturmuş, pürüzlü ya da koyu renkli çekirdeklere sahip “atipik” hücreler. Bu atipik hücreler, hastaların küçük bir kısmında kansere özgü hücresel değişimleri sergilemeye başlamış ve anormal biçimli şişkin çekirdeklerin çılıncasına bölündüğü seçilir olmuştı. Son aşamada bu hücre kümeleri bazal zarların oluşturduğu ince astarı delerek tam anlamıyla istilacı (invazif) kansere dönüşüyordu. Kanser, Auerbach’a göre zaman içinde yavaş yavaş ortaya çıkan bir hastalıktı; doğum anına koşaradım değil, ağır ağır yürüyerek yaklaşmayı yeğliyordu.

O sabah Auerbach’ı ziyaret eden üç araştırmacının amacı, karsinogenez sürecinin ağır adımlarını mümkün olduğunca kapsamlı biçimde anlayabilmektir. Harvard’dan gelen William Cochran titiz bir istatistikçi, Kamu Sağlığı Birimi’nden Peter Hamill akciğer hastalıkları uzmanı, Emmanuel Farber’ ise bir patologdu. Üçlünün Auerbach’ın laboratuvarına yaptığı ziyaret, uzun bir bilimsel yolculuğun başlangıç noktası olacaktı. Cochran, Hamill ve Farber, ABD Sağlık Dairesi Başkanlığı’nca atanan on üyelik danışma komitesinin birer üyesiydi. (Hamill komitenin tıbbi koordinatörüydü aynı zamanda.) Komitenin görevi, sigara içimini akciğer kanserine bağlayan kanıtları değerlendirerek, daire başkanının sigara ve akciğer kanseriyle ilgili olarak yazacağı resmi rapora (yani Graham’ın oluşturulmasını teşvik ettiği ve uzun süredir beklenen “uyarı mesajı”na) veri sağlamaktır.



1961’de Amerikan Kanser Derneği, Amerikan Kalp Birliği ve Ulusal Tüberküloz Birliği, Başkan Kennedy’ye ortak bir mektup yazarak, ondan sigara kullanımıyla sağlık arasındaki ilintiyi araştırarak bir ulusal komisyon kurması talebinde bulundular. Mektuba göre komisyonun bu sağlık sorunu için arayacağı çözüm, “endüstrinin özgürlüğü ya da bireylerin mutluluğuna mümkün olduğunca az sınırlama getirecek türden” olmalıydı. Açıkça belli edilmese de bu “çözümün”, aynı zamanda hem yaptırımcı hem de uzlaştırıcı olması beklenmekteydi: Kanser, akciğer hastalıkları, kalp hastalıkları ile sigara arasındaki ilişki kamuoyuna açıkça duyurulacak, ama tütün endüstrisinin özgürlüğüne açık bir tehditte bulunulmayacaktı. Kendisini çözümlü olanaksız bir sorunla karşı karşıya hisseden ve tütün zengini güney bölgelerindeki siyasi tabanı da pek güçlü sayılmayan Kennedy, sorumlulu-

* Sidney Farber ile herhangi bir akrabalığı yoktu.

ğu hızla Sağlık Dairesi Başkanı Luther Terry'nin üzerine attı.

Tatlı dilli, uzlaştırıcı ve mücadeleci yönünü nadiren gösteren Luther Terry, çocukluğunda tütün toplamış bir Alabama'lıydı. Çocukluğunun erken dönemlerinde bile gözü tıp okumaktan başka şey görmemişti. 1935'te Tulane Üniversitesi'nden mezun olmuş ve stajını da St. Louis'de yaparak burada, cerrahi kariyerinin zirvesinde ve en ihtişamlı dönemindeki Evarts Graham'la karşılaşmıştı. Mezuniyetten sonra önce Kamu Sağlığı Birimi'nde görev yapmış, sonra da 1953'te NIH'e geçmişti. Buradaki Klinik Merkezi'nde bulunan laboratuvarı, Zubrod, Frei ve Freireich'in lösemiyle mücadele verdikleri binalarla komşuydu. Terry, böylece çocukluğunu tütünün, akademik hayatını da kanserin yarı gölgesinde geçirmişti.

Kennedy'nin verdiği görev, Terry'e üç seçenek bırakıyordu. Sesini soluğunu çıkarmadan meselenin kıyısından dolaşır ve ulusun üç büyük tıbbi kuruluşunun gazabını üzerine çekebilir; tütünün sağlığa zararlarıyla ilgili olarak sağlık dairesi adına tek taraflı bir mesaj yayımlar ve siyasi güçlerin bir araya gelerek raporu etkisiz kılmasını bekleyebilir (60'ların başlarında sağlık dairesi, güçsüz ve fazla tanınmamış bir kuruluşken, tütün üreten eyaletler ve tütün satan şirketler büyük güç, para ve etkiye sahipti); ya da tütün ve kanser arasındaki ilişkiyi kamuoyunun gözüne bir kez daha sokmak üzere, bir şekilde bilimin ağırlığını artırabilirdi.

Terry, başlangıçta tereddütle, ama sonradan giderek artan bir güvenle (NCI direktörü Kenneth Endicott, onun için "gönülsüz ejderha" benzetmesini yapmıştı) üçüncü yolda karar kıldı. İlk bakışta neredeyse tepkisel olduğu izlenimini veren bir strateji çizerek, sigara ve akciğer kanseri ilişkisi hakkındaki kanıtları bir araya getirecek bir danışma komitesi kuracağını ilan etti. Komite raporunun bilimsel açıdan gereksiz olduğu ortadaydı: Doll ve Wynder'ın çalışmalarının üzerinden neredeyse 15 yıl geçmiş ve yığınla başka çalışmada da sonuçlar tekrar tekrar değerlendirilip doğrulanmıştı. Tıp çevrelerinde tütün-kanser ilişkisi artık öylesine bayat bir haberd ki, çoğu araştırmacı artık kanser risk etkeni olarak *pasifiçiliğe* odaklanmaya başlamıştı. Ancak, Terry'nin komisyonu, kanıtları yeniden "ziyaret ederek" bağlantıyı bir kez daha canlandıracaktı. İster istemez gerçeklerden türeyen bir gösteri niteliğine bürünecek olan bu uygulama, tütün trajedisini yeniden kamuoyunun gözleri önüne serecekti.

Terry, komiteye on üye atadı. Texas Üniversitesi'nden Charles LeMaistre akciğer fizyolojisi konusunda yetkili olarak seçildi. Komitedeki en kıdemli üye olan Stanhope Bayne-Jones ise, önceleri NIH için de birkaç komiteye başkanlık etmiş olan sakallı, beyaz saçlı bir bakteriyologdu. Harvard'dan gelen organik kimyacı Louis Fieser'in uzmanlığı kimyasal karsinogenez; Columbia'dan gelen patolog Jacob Furth'unki ise kanser genetiği üzeriney-

di. John Hickam kalp ve akciğer fizyolojisine özel ilgi duyan bir klinisyen; Walter Burdette Utah'lı bir cerrah; Leonard Schuman saygın ve tanınmış bir epidemiyolog; Maurice Seevers bir farmakolog; William Cochran Harvard'lı bir istatistikçi; Emmanuel Farber da hücre çoğalması konusunda uzmanlaşmış bir patologdu.

On üç ay içinde gerçekleşen dokuz oturuma, NIH yerleşkesinde yer alan modern bir beton binada kurulu Ulusal Tıp Kütüphanesi evsahipliği yapmıştı. Ortalık sigara izmaritiyle dolmuş küllüklerden geçilmiyordu. (Komitede sigara içenlerle içmeyenlerin oranı, tam olarak beşe beşti. Sigara içenlerde bağımlılık o düzeye ulaşmıştı ki, sigara dumanının kanser yapıcı etkisi üzerinde tartışıp konuşmak bile kararlılıklarını bozamıyordu.) Komite düzinelerce laboratuvarı ziyaret etti; yaklaşık 6.000 makale, 1.200 tıp dergisi ve biyologlar, kimyacılar, doktorlar, matematikçiler ile epidemiyologlardan oluşan 155 kişiden veriler, söyleşiler, görüşler ve çeşitli tanıklıklar ayıklanıp çıkarıldı. Raporda yararlanılan klinik deneyler toplamda 1.123.000 yetişkini kapsıyor ve epidemiyolojik bir raporda analizi yapılan en büyük gruplardan birini oluştuyordu.

Komitenin her bir üyesi, bulmacanın belirli bir boyutuna kendi özel anlayış ve içgörüsünü yansıtmaktaydı. Cochran, benzersiz titizliği ve kesinliğiyle, deneyleri değerlendirmek için yeni bir matematiksel bakış ortaya koymuştu sözgelimi. Ona göre belirli herhangi bir çalışmayı temel almak yerine, görelî riski, kümedeki *bütün* deneylerden elde edilen bileşik bir sayı olarak hesaplayacak bir yöntem kullanılabilirdi. ("Meta-analiz" adı verilen bu yöntem, gelecekteki epidemiyoloji çalışmalarını derinden etkileyecekti.) Organik kimyacı Fieser de benzeri bir etki bırakmıştı: Duman içinde yer alan kimyasallarla ilgili değerlendirmesi, konuyla ilgili en yetkin yazılardan biri olarak yerini hâlâ korumaktadır. Topladığı kanıtlar, çok sayıda kaynaktan elde edilmişti: hayvan deneyleri, otopsi dizileri, 36 klinik çalışma ve en önemlisi, birbirinden bağımsız olarak yapılan yedi ileriye dönük (prospektif) deney.

Böylece, tartışma götürmez ve tutarlı bir tablo parça parça ortaya çıkmaktaydı. Sigara kullanımıyla akciğer kanseri arasındaki ilişki, komitenin de keşfettiği üzere, kanser epidemiyolojisinin tarihindeki en güçlü ilişkilerden birini oluştuyordu: son derece belirgin, farklı popülasyonlar arasında son derece benzerlik gösteren, zamana karşı son derece dayanıklı ve bir deneyden diğerine büyük tutarlılıkla yinelenen bir ilişki. Sigara ve akciğer kanseri arasındaki nedensel ilişkiyi sergileyen hayvan deneyleri, en iyi olasılıkla yetersizdi. Ama, deneye ihtiyaç da yoktu; en azından –gelecekte anlamaıyla– bir laboratuvar deneyine. Büyük ölçüde Hill'in önceki çalışmalarına dayanarak seçtiği ifadeyle " 'Neden' sözcüğü" diyordu rapor,

“belirli bir etken ile, konak canlıdaki ilgili hastalık arasında belirgin ve etkili bir ilişkinin varlığına işaret etme gücüne sahiptir. ... Bu tür karmaşıklıkla-
rın artık tanındığı varsayımından yola çıkarak, Komite’nin verdiği kararın,
‘neden’ ya da ‘temel neden’ ifadelerinin ... sigara tüketimi ve sağlıkla ilgili
olarak varılan belli sonuçlar için kullanılması yönünde olduğu, açık biçim-
de kaydedilmelidir.”

Böylece, rapor, tek bir dolaysız ve tartışmasız cümleyle, üç yüzyıllık kuş-
ku ve tartışmalara noktayı koymuş oluyordu.



Luther Terry’nin deri ciltli, 387 sayfalık raporu ya da kendi deyimiyle
“bomba”sı, Washington’da 11 Ocak 1964 günü gazetecilerle tıklım tıklım
dolmuş bir odada kamuoyuna sunuldu. Bu soğuk Cumartesi gününün seçil-
me nedeni, borsanın kapalı, dolayısıyla da raporu izlemesi beklenen mali
kargaşaya karşı kısmen korunabilecek olmasıydı. Toplantının gerçekleştiği
Dışişleri Bakanlığı salonunun kapıları, “bombayı” korumak amacıyla mu-
habirler içeri girer girmez kapatıldı ve Terry sahneye yürüdü. Komite üye-
leri, koyu renkli takım elbiseleri ve yaka kartlarıyla arkasında oturuyordu.
Terry, dikkatle kurduğu ölçülü cümlelerle konuşurken odada duyulan tek
ses, muhabirlerin hızla not almaya çalışırken çıkardıkları kalem hışırtısıydı.
Ertesi sabah, Terry’nin anlattığına göre rapor, “Gazetelere birinci sayfa ha-
beri olarak çıkmış, ABD’deki bütün radyo ve televizyon istasyonlarında (ve
yurtdışındakilerin çoğunda) ana haber olarak yayınlanmıştı.”

Önemli bir kanser türünde görülen baskınlığın tek ve önlenemez bir ne-
dene atfedilmesinin, kansere karşı bu ölçüde saplantılı hale gelmiş bir ulusta
normal olarak hızlı ve güçlü bir tepki yaratması beklenirdi. Ancak, birinci
sayfa yazılarını saymazsak, Washington’daki tepkiler şaşılacak derecede za-
yıftı. Bir halkla ilişkiler yöneticisi olan George Weissman, Philip Morris’in
başkanı Joseph Cullman’a şöyle yazıyordu: “Propaganda patlaması büyük
olmasına büyüktü ... ama kamuoyu *tepkisinin* güç ve duygusal yoğunluk
açısından beklediğim ölçüde olmadığı hissine kapıldım. Şurası kesin ki,
ortaya çıkan tepkinin, içki yasağı taraftarlarının ellerinde baltalarla içki sa-
lonlarına dalmasına neden olan tepkilerle uzaktan yakından ilgisi yoktu.”

Rapor, bilimsel yönden geçici bir keskinlik sağladıysa da, yasakçıların
“baltaları” çoktan körelmişti. Kongre, içki yasağı döneminde alkol üretim ve
tüketiminin denetlenmesi konusundaki hatalı girişimlerden sonra, herhangi
bir federal kuruluşun herhangi bir endüstriyi denetleme yetkisini belirgin
biçimde kısmıştı. (Gıda ve İlaç İdaresi FDA, bu kuralın en önemli istisna-
sıydı. İlaçların denetimi, FDA tarafından sıkı biçimde gerçekleştirilmekte

olsa da, sigara FDA'nın alanına girmekten kulpayı kurtarmıştı.) Bu nedenle, sağlık dairesi raporunun, tütün endüstrisinin denetlenmesi gereğinin gerekçesini kusursuz biçimde vermesine rağmen, bu hedefe ulaşmak için Washington'un yapacağı, daha da önemlisi, yapabileceği pek bir şey yoktu.

Sigaraya karşı verilecek mücadelenin parçalarını bir araya getirmek, Washington'un kıyıda köşede kalmış bir kuruluşuna düşecekti. Federal Ticaret Komisyonu'nun (Federal Trade Commission – FTC) başlangıçtaki kuruluş nedeni, reklamlara düzenleme getirmek ve çeşitli ürünlerce ileri sürülen iddiaları denetlemektir: Carter'ın Karaciğer Hapları gerçekten de karaciğer içeriyor muydu sözgelimi? Ya da kelliğe çözüm iddiasıyla piyasaya sürülen bir ürün gerçekten de yeni saç gelişiminde işe yarıyor muydu? FTC yaşlı, durgun ve can çekişen bir kuruluş olarak görülmekteydi. Örneklemek gerekirse, Doll/Hill ve Wynder/Graham'ın çalışmalarının akademik tıp çevrelerinde şok dalgaları yaydığı 1950'de, komisyonun en görkemli yasal çalışması, çeşitli losyonları tanımlayacak sözcüklerin ya da (belki de daha ivedi olarak) yer cıllarını betimleyen “kaymayı geciktirici” ifadesi yerine, “kaymaya karşı”, “kaymaya dirençli” ifadelerinin doğru kullanımını kapsıyordu.

Ancak, FTC'nin kaderi 1957 yazında değişti. 1950'lerin ortalarında sigarayla kanser arasındaki bağlantı sigara üreticilerini yeterince korkutmuş durumdaydı; öyle ki, birçoğu artık yeni sigara filtrelerinin reklamını yapmaya başlamış, filtrelerin kanserojenleri süzdüğü ve sigaraları “güvenli” kıldığı izlenimini yaratmaya çalışmaktaydı. 1957'de, Minnesota'da kimya öğretmenliği yapan eski Kongre üyesi John Blatnik, FTC'yi, bu iddiayı araştırmamakla suçlayarak mahkemeye verdi. Blatnik'e göre, federal kuruluşlar tütün üretim ve satışını doğrudan denetleyemezlerdi belki, ama, görevi tütün reklamlarını denetlemek olduğuna göre, FTC “filtreli” sigaraların ilan edildiği kadar güvenli olup olmadığını pekâlâ araştırabilirdi. Cesur ve yenilikçi bir adımdı bu; ancak izleyen duruşmalar, tütünle ilgili düzenlemelerde o güne kadar yaşananları aratmayacak gülünçlükteydi. Tanıklık etmesi istenen Clarence Little, kendine özgü pırıltılı özgüvenle filtrelerin yararlığını sınavının anlamsız olduğunu, çünkü zaten filtrelenmesi gereken zararlı bir içerik bulunmadığını söylemişti sözgelimi.

Bu anlayışla süren Blatnik duruşmaları, 1950'lerin sonlarında az sayıda kısa dönemli sonuç vermişti. Ancak, altı yıllık bir kuluçkadan sonra etkileri de güçlenmeye başladı. Sağlık dairesince 1964'te yayımlanan rapor, Blatnik'in savlarını da alevlendirmişti. Bu arada daha genç ve verimli bir kuruluşa dönüşen FTC ise, raporun ilanını izleyen birkaç gün içinde yasa yapıcılardan oluşan enerjik bir grubu görevlendirmiş, ekip, tütün reklamlarının düzenlemelerini yeniden ele almak üzere Washington'da bir araya gelmişti. Bir hafta sonra, Ocak 1964'te, FTC durumu sıkı bir biçimde izle-

yeceğini duyurdu. Sigara ve kanser arasında bir bağlantı olduğuna göre (ki, sağlık dairesi raporuna göre nedensel bir bağlantıydı bu) sigara üreticileri bundan sonra riski reklamlarında doğrudan belirtmek zorundaydılar. Tüketicileri bu konuda uyarmanın en etkili yolu ise, komisyona göre mesajı doğrudan ürünün üzerine basmaktı. Buna göre, sigara paketlerinde bundan sonra *Dikkat: Sigara içmek sağlığa zararlıdır. Kanser ve başka hastalıklardan ölüme neden olabilir* ifadesi yer alacaktı. Aynı uyarı, medyaya verilen bütün basılı reklamlarda da bulunacaktı.

FTC'nin önerisinin haberi Washington'da yayıldıkça, tütün endüstrisi de paniklemeye başlamıştı. Bu türden bir uyarı mesajını engellemek için yürüttükleri kulis ve lobi faaliyetleri sonunda inanılmaz bir düzeye ulaştı. FTC'nin bu ezici hamlesini durdurmak için çaresizce çırpınan üreticiler, Başkan Johnson'un dostu ve yasal danışmanı (kısa süre sonra da Yüksek Mahkeme yargıcı) Abe Fortas'a ve 1959'da TIRC'ta Little'in yerine gelen eski Kentucky Valisi Earle Clements'e yaslanarak, Clements ve Fortas'ın önderliğinde yeni bir strateji çizdiler. Bu strateji, FTC tarafından denetlenmektense, Kongre tarafından denetlenme taleplerini dile getirmekteydi.

Önceleri akla aykırı görünen bu hamle, aslında kurnazca kurgulanmış bir mantığa dayanmaktaydı. Kongrenin tütün üreticilerinin çıkarlarına ister istemez sempati duyacağı, açık bir gerçektir. Tütün, Güney eyaletlerinin ekonomik yaşam kaynağıydı ve tütün endüstrisi de siyasilere yıllar içinde öylesine dalkavukluk etmiş ve kampanyalara da öylesine büyük katkı sağlamıştı ki, aleyhlerine yapılacak bir siyasi hareket düşünülemezdi bile. Diğer yandan, FTC'nin tütüne karşı yürüttüğü tek taraflı eylem, siyasiler için de can sıkıcı bir utanç kaynağı haline gelmişti. Bu nedenle Kongre'nin en azından, göstermelik de olsa komisyonu kısıtlayarak tütüne indirdiği darbenin gücünü azaltması beklenmekteydi. Sonuç, ikili bir rahatlama olacaktı bu durumda. Gönüllü olarak kongre denetimini talep eden tütün endüstrisi, bu taleple başarılı bir siyasi manevra gerçekleştirmiş olacak; komisyonun düşmanca ateşinden Kongre'nin çok daha ılık olan tavasına zıplayacaktı.

Öyle de oldu. Kongre'ye taşınan FTC önerisi oturumdan oturuma, elden ele, komiteden alt komiteye geçtikçe iyice sulandırılarak, sonunda tasarının ilk halinin zayıflamış bir gölgesi haline geldi. 1965 Federal Sigara Etiketleme ve Reklam Yasası (Federal Cigarette Labeling and Advertising Act – FLCAA) olarak anılan yasa, FTC'nin uyarı mesajını *Dikkat: Sigara içmek sağlığa zararlı olabilir* biçiminde değiştirdi. Böylece ilk uyarının ürkütücü, güçlü üslubu, içinde yer alan *kanser, ölüm* ve *neden* sözcükleriyle birlikte ortadan kaldırılmış oldu. Uygulamanın her yerde geçerli olmasını garantilemek için eyalet yasalarının da FLCAA içine yedirilmesiyle, Amerika'nın hiçbir eyaletinde daha güçlü bir etiket uyarısının yer alamayacağı da kesin-

leşiyordu. Gazeteci Elizabeth Drew'un *Atlantic Monthly* dergisinde yazdığı üzere sonuç, "özel sektörü hükümet denetiminden korumak üzere utanmazca atılan bir adımdı." Siyasiler, tütüncülerin çıkarlarını halkın sağlığından üstün tutmuşlardı. Tütün üreticilerinin koruyucu filtre yapma zahmetine girmelerine de gerek yoktu Drew'a göre; Kongre'nin kendisi zaten "o güne kadarki en iyi filtre" olduğunu kanıtlamıştı.



FCLAA tasarısı belki hayal kırıklığıyla sonuçlanmıştı; ama tütün karşıtı güçleri harekete geçirdiği de bir gerçektir. Kıyıda köşede kalmış bir ticaret yasasının oradan buradan bükülerek tütün için bir darağacı ipine dönüşmesi, ne de olsa hem simgesel hem de stratejik değer taşıyordu: Denetlenemez bir endüstri, sonuçta dize getirilebilmişti; en azından kısmen. 1966'da, hukuk eğitimini yeni tamamlamış avukat John Banzhaf bu stratejinin sınırlarını biraz daha zorladı. Atılğan, kendine güvenli ve gelenek tanımaz bir kişi olan Banzhaf, 1966'nın Şükran Günü tatilinde evde oturmuş televizyon –ve bu arada da bitmek tükenmek bilmez sigara reklamlarını– izlerken, aklı birden bulanık kalmış bir yasa maddesine takıldı. Kongre 1949'da, kamuya ait yayın organlarının tartışmalı konularda "adil" davranarak, birbirine karşıt görüşlere eşit yayın süresi tanımasını öngören bir "adaletlilik doktrini" yayımlamıştı. (Kongre'ye göre, yayın organları kamuya ait yayın araçlarını kullandığına göre, karşılığını da kamu yararına işlev görerek vermeliydi; bunun yolu ise tartışmalı konularla ilgili bilgiyi dengeli biçimde vermektir.) Az tanınmış ve az yararlanılan bir doktrindi bu. Banzhaf'ın aklına gelen soru, bu doktrinin sigara reklamlarına uygulanıp uygulanamayacağıydı. FTC, tütün endüstrisinin reklam çabalarındaki ikiyüzlülüğe saldırabildiyse, tütün reklamlarının medyadaki ağırlığına karşı çıkmak için benzeri bir strateji çizilemez miydi?

Banzhaf 1967 yazının başlarında Federal İletişim Komisyonu'na (Federal Communications Commission – FCC, adaletlilik doktrininin yürürlüğe koyulmasından sorumlu kuruluş) yazdığı mektupta, New York'taki bir televizyon istasyonunun tütün reklamlarına fazlasıyla yer ayırıp tütün karşıtı reklamlara da hiç yer vermediğinden söz ediyordu. Öylesine alışılmadık bir şikâyet ki bu, o sıralarda dört haftalık bir gemi yolculuğuna çıkmış olan Banzhaf, üstünde durulacak bir yanıt almayı beklemiyordu bile. Ancak mektubu, şans eseri ona kulak verecek bir yetkilinin eline geçmişti. FCC'nin hukuk danışmanı ve kamu yararına yayın yapma konusunda uzun süre çaba harcamış, azimli bir reformcu olan Henry Geller'in kendisi de, tütün reklamlarına karşı girişilecek bir saldırının mümkün olup olmayacağı-

nı araştırmaktaydı. Banzhaf Bahamalar'dan döndüğünde Geller'in mektubu kendisini beklemekteydi:

“Söz konusu reklamların, belirli bir sigara markasını özellikle keyif verici ve çekici kılmak üzere tasarlandığı ve başka bir amaç gütmeyeceği açıktır. Ancak, bu tür reklamları sunmayı yeğleyen bir istasyonun, böylesine önem taşıyan tartışmalı bir konunun diğer yüzü konusunda da seyircilerini bilgilendirmek, sigaranın, ne kadar keyif verici olursa olsun sağlığa tehdit oluşturabileceğini duyurmak zorunda olduğuna inanmaktayız.”

Geller'in da onayıyla Banzhaf, televizyon istasyonuna dava açtı. Beklenebileceği üzere tütün şirketleri protestolarını yüksek sesle dile getirerek bu türden yasal girişimlerin konuşma özgürlüğüne darbe vuracağını, davalarını sonuna kadar savunacaklarını haykırıp durdular. Mahkeme savaşlarının uzun süreceğini hisseden Banzhaf, destek için Amerikan Kanser Derneği, Amerikan Akciğer Birliği ve başka birtakım kamu sağlık kuruluşlarına başvurduysa da, hepsi tarafından reddedildi.

Ancak, kararından dönmeyecekti. 1968'de başlayan duruşmalar boyunca “şık takım elbiseleri ve pırıltılı kol düğmeleriyle ülkenin en çok kazanan avukatlarından oluşan koca bir bölüğe” meydan okumuş, onları karşısına tek tek almıştı –ve tütün endüstrisini şok içinde bırakarak davasını kazanmıştı da. Mahkeme, tütün yandaşı ve karşıtı reklamlara “orantılı yayın süresi” verilmesini yönünde karar almıştı. Böylece FCC ve Geller, yeniden arena ya daldılar. 1969 Şubatında komisyon, “orantılı yayın süresi” maddesinin uygulanıp uygulanmadığının sıkı takipçisi olacağını, bunun da ötesinde, tütünün halk sağlığını tehlikeye atması gerçeğinden hareketle, televizyonlardaki sigara reklamlarını tümüyle yasaklama yolunda adımlar da atacağını duyurdu. Tütün üreticileri Banzhaf kararına karşı defalarca temyize gittilerse de Yüksek Mahkeme’ce reddedildiler ve karar yürürlükte kaldı.

Endüstrinin tepkisi, saldırgan bir karşı kampanya başlatma girişimi oldu. FCC reklam yasağının oluşturduğu tehdide karşılık vermek üzere 1969'da hazırlanan, ancak duyurusu yapılmayan bir rapor “Bizim ürünümüz de kuşkudur. Çünkü kuşku, ‘gerçekler bütünü’ ile rekabet etmek için kullanabileceğimiz en iyi araçtır” ifadesiyle sonlanıyordu. Ama onlar gibi, sigara karşıtları da işin püf noktasını öğrenmişlerdi: Eğer tütün üreticilerinin, halkın zihnine sokacağı “kuşku”ları varsa, onların da aynı derecede güçlü bir silahları vardı: “korku”; daha kesin biçimiyle ölümcül hastalığın korkusu. Kısa sürede televizyonlar sigara karşıtı duyurular yağdırır olmuşlardı. 1968'de, uzun yıllar sigara içmiş eski oyuncu William Talman, hayaletimsi, bitkin görüntüsüyle ana yayın saatinde sunulan bir “reklama” çıkıp, akciğer kanserinden ölmekte olduğunu duyurdu. Aldığı ağrı kesicilerden dolayı sersemlemiş ve ağzından çıkan sözcükler de belli belirsiz seçildiği halde, Talman'ın halka ilettiği mesaj

son derece açıktı: “Eğer içiyorsanız, bırakın. Kaybeden siz olmayın.”

1970’lerin sonlarında, sürekli bir kamuoyu tepkisinin baskısıyla karşı karşıya olan tütün üreticileri, nihayet yayın organlarından sigara reklamlarını gönüllü olarak çektiler (ve böylece sigara karşıtı duyuruların “orantılı” temsiline de gerek kalmamış oldu). Televizyondaki son sigara reklamı 1 Ocak 1971’de yayınlandı. Yeni yılın ilk gecesi, saat 23:59’da Virginia Slims sigaralarının sloganı olan “uzun yol katettin, bebeğim” sözcükleri ekranlarda kısa bir süre parladı, sonra sonsuza kadar yok oldu.

Talman, bu son reklamı görece kadar yaşamadı. Yaşamını 1968’de, karaciğerine, kemiklerine ve beynine yayılmış akciğer kanserinden yitirmişti.



Tütün endüstrisi için olağanüstü sayılabilecek bir dönem, böylece 1970’lerin ortalarında sonun başlangıcına adım atmış oluyordu. Sağlık dairesi raporu, FCLAA etiket uyarısı ve sigara reklamlarına yapılan engelleme, bir zamanlar yenilmez olduğu düşünülen bir endüstriye yapılan sıralı ve etkili bir saldırıyı temsil etmekteydi. Stratejilerden her birinin toplam etkideki payını belirlemek güç olsa da, bildiğimiz şey, bu saldırıların tütün tüketim eğrisindeki belirgin yön değişimiyle çakışmış olmasıydı. Amerika’da yaklaşık 60 yıldır yükseliş gösteren yıllık sigara tüketimi, bu dönemde kişi başına yaklaşık 4.000 sigarayla sabitlenmişti.

Bu zaferleri pekiştirip halka gereği gibi ulaştırmak için, tütün karşıtı kampanyanın gereksinim duyduğu son bir strateji daha vardı. Gazeteci Paul Brodeur “İstatistikler, gözyaşları silinmiş insanlar gibidir” diye yazmıştı bir keresinde. Tütün karşıtı kampanya ise o güne kadar epeyce bir istatistik sunmuştu; ancak tütün kurbanları listelerden bir şekilde silinmiş halde. Onca dava ve düzenleme sanki soyut bir alemde yürütülmüştü. FCLAA etiket uyarısı hareketi ve adaletlilik doktrini vakası, sigara kurbanları *adına* yürütülmüştü; ama sanki, kurbanların ne yüzleri ne de adları vardı. Öyleyse yasal hareketler zincirinin son dansında da Amerika halkı, tütünün gerçek kurbanlarıyla; Kongre, sigara paketine ilâştirilecek cümleyi müzakere ederken, akciğer kanserinin karanlığına sessizce gömülüp giden kadın ve erkeklerle tanıştıracaktı.



Rose DeFrancesco olarak New York’ta doğan Rose Cipollone, ilk sigarasını 1942’de daha onlu yaşlarındayken tütürmüştü. Hızla yükselen bir eğrinin orta noktasını temsil ediyordu bu yıl. 1940 ile 1944 arasında Amerika’da

sigara içen kadınların oranı yüzde 15'ten 36'ya, iki katından fazlasına çıkmıştı. Bu şaşırtıcı yükselme, Amerikan reklam tarihinde gerçekleşen belki de en başarılı kampanyanın, kadınları sigara içmeye teşvik kampanyasının bir sonucuydu. Tütün, bu kampanyada çok daha derin bir toplumsal değişimin sırtına binmişti: Kadınlar için giderek daha sarsıntılı ve istikrarsız hale gelen ve onların kimlik arayışı, çocuk bakımı, ev idaresi, iş hayatını bir arada sürdürmek için mücadele verdikleri bir dünyada tütün, normale dönüştürücü, denge sağlayıcı, hatta özgürleştirici bir güç olarak pazarlanmaktaydı. Camel sigaralarının kampanyasında, kocası açık denizde torpil ateşlemekte olan bir kadın, sinirlerini bir sigarayla yatıştırılmaktaydı. "Sadece sağlam sinirlerin kaldırabileceği bir oyun bu" diye yazıyordu kampanya metninde; "ama bugünlerde her şey öyle değil mi zaten? Hepimiz yıllardır olmadığı kadar hızlı bir tempoda mücadele ediyor, çabalıyor ve yaşamaya çalışıyoruz." Savaş zamanı kadınlarının tanınmış sembolü "Perçinci Rosie" bile "Tiryaki Rosie" karakterine geçiş yapmış, Chesterfield sigaralarının reklamlarında elinde sigarayla boy gösterir olmuştu. Sigara içmek, ulusa hizmet etmenin bir biçimiydi sanki; Rosie'nin, bunca baskı altındayken bile sükûnetini koruduğunu belli eden yüz ifadesi de ("heyecan yok, gerginlik yok, sinir yok" diye sürüyordu reklamın şarkısı), sigarasının sakinleştirici etkisine atfedilebilirdi ancak.

Tepesinde uzanan altı metrelik reklam panosundan çevresine bütün ihtişamıyla bakan Rosie gibi, Cipollone de kendisini Chesterfield sigaralarıyla sakinleştirmeyi seçenlerdendi. Sigara içmeye öğrencilik günlerinde başlamış, oradan buradan "otladığı" sigaraları derslerden sonra asi bir edayla tütürmeyi bir alışkanlık haline getirmişti. Ancak 1930'larda ekonomi çöküşe geçince okulu bırakarak önce bir eşarp fabrikasında paketlemeci, sonra da fatura memuru olarak iş bulmuş ve bu arada sigara alışkanlığı da güçlenmeye başlamıştı. Birkaç yıl geçmeden, bir günde içtiği sigaraların sayısı düzineleri bulmuş durumdaydı.

Cipollone'yi gergin ya da sinirli yapan bir şey varsa, o da o çok ender anlarda karşısına çıkan sigarayla ilgili sağlık uyarılarıydı. Evlendikten sonra kocası Anthony Cipollone, sigara içmesine karşı sessiz bir kampanya başlatmış ve sigaranın tehlikeleriyle ilgili olarak gazetelerden kestiği yazıları görmesi için sağa sola bırakır olmuştu. Rose sigarayı bırakmaya çalıştıysa da her seferinde başarısız oluyor, üstelik bağımlılığı daha da artıyordu. Sigarası bittiğinde çöpleri eşeleyip izmarit aradığı noktaya kadar gelmişti.

Ancak, Cipollone'yi rahatsız eden şey bağımlılığı değil, filtre seçimiydi. Liggett şirketi 1955'te L&M adlı yeni bir filtreli sigara çıkarınca, "daha az katran, daha az nikotin, daha yumuşak içim" sloganıyla tanıtılan bu sigaranın daha güvenli olabileceği umuduyla, içtiği markayı değiştirdi. "Güvenli

sigara” arayışı, Cipollone için saplantı haline gelmeye başlamıştı. Kendisini zararlı etkilerden koruyacak bir sigara bulmak için bir markadan diğerine zıplayıp duruyordu. 1960’ların ortalarında, yalnızca kadınlar için üretilen bir sigaranın daha az katran içerebileceği düşüncesiyle Virginia Slims sigaralarına geçti. 1972’de seçimini yenileyerek Parliament sigarasına yönelmesinin nedeni ise, ucunda küçük bir kovuk bulunan filtresinin diğerlerinden daha uzun olmasıydı; çünkü dudaklar, bu şekilde sigaranın asıl ucundan iyice uzakta ve “yalıtık” kalabilirdi. İki yıl sonra da True markasına geçti. Bu seferki gerekçesi, daha sonraları mahkemede affalamış bir jüriye anlatacağı üzere, doktor önerisiydi: “Bunları kullanmamı doktor önerdi. ... Bana dedi ki, ‘madem içiyorsun, bari bunları iç.’ Ve paltosunun cebinden paketi çıkardı.”

1981 kışında Cipollone öksürmeye başladı. Öksürüğün nedenini anlamak için çekilen röntgen filmi, sağ akciğer üst lobda bir kitlenin; uygulanan biyopsi ise akciğer kanserinin varlığına işaret ediyordu. Ağustos 1983’te kanser Cipollone’nin bütün vücudunu sarmış, karaciğer, akciğer ve kemiklerde birçok kötü huylu kitle belirmişti. Kemoterapiye başlanmış olsa da, yeterli yanıt alınamıyordu. Kanser kemik iliği, beyin ve omuriliğe yayıldığında, Cipollone artık yataktan kalkamaz, ağrıyı dindirmek için de sürekli morfin alır durumdaydı. 21 Ekim 1984 sabahı öldüğünde, 58 yaşındaydı.



New Jersey’de bir avukat olan Marc Edell, Cipollone’nin ölümünden on bir ay kadar önce ona konulan tanıdan haberdar olmuştu. Hırslı, becerikli ve enerjik yapıdaki Edell, tazminat davaları konusunda epeyce bilgi ve deneyime sahipti (1970’lerde asbest üreticilerini ürün sorumluluğu davalarında savunmuştu) ve tütüne başlatacağı yasal saldırı için simgesel bir sigara “kurbanı” aramaktaydı. 1983 yazında Rose Cipollone ve ailesini ziyaret etmek üzere, sakın bir kasaba olan Rose Ferry’ye gitti. Cipollone’nin ölmekte olduğunu anlayan Edell, Rose’un büyük sıklıkla kullandığı üç markanın üreticilerine (Liggett, Lorillard ve Philip Morris) dava açmaları konusunda aileye ısrar etti.

Edell’in 1983’te açtığı dava zekice tasarlanmıştı. Oysa, tütün şirketlerine karşı açılan önceki davalar genelde aynı kalıbı izlemişti: Davacılar sigara içmenin zararları hakkında bilgileri olmadığını ileri sürerken, üreticiler de bunun için “sağır, dilsiz ve kör” olmak gerektiğini savunur; jüri ise genellikle paketlerdeki uyarıların yeterince güçlü olduğu savıyla üreticilerin tarafını tutardı. Davacılar açısından bakıldığında, kayıtlar pek de parlak sayılmazdı. 1954 ile 1984 arasında geçen otuz yıl içinde, tütün şirketlerine

karşı 300'ün üzerinde ürün sorumluluğu davası açılmış, bunlardan teki bile şirket aleyhine sonuçlanmadığı gibi, mahkeme dışında çözümlenen tek bir dava da olmamıştı. Mutlak zafer, tütün endüstrisininindi. "Davacı avukatları, duvardaki yazıyı okuyabilir" diye yazıyordu raporlardan birinde küstahça; "ortada savunabilecekleri bir dava yoktur."

Ancak, Edell duvarda yazılanları okumamakta ısrarlıydı; Rose Cipollone'nin, sigara içmenin risklerinden haber olduğunu da açıkça doğrulamaktaydı. Evet, sigara paketleri üzerindeki uyarıları ve Tony Cipollone'nin büyük titizlikle kesip ayırdığı makaleleri okumuştı Rose. Ama, tiryakiliğine gem vurmadığı için, koyu bir bağımlı olmayı sürdürmüştü. Cipollone, bu konuda kesinlikle masum sayılamazdı. Ama, asıl mesele, sigaranın riskleri konusunda Rose Cipollone'nin değil, sigara üreticilerinin ne kadar bilgi sahibi olduğu ve Rose gibi tüketicilere bildiklerinin ne kadarını ifşa ettikleriydi.

Tartışmanın aldığı bu beklenmedik yön, tütün üreticilerini şaşkınlığa sürüklemişti. Edell'in, üreticilerin risk konusundaki bilgilerini sorgulamaktaki ısrarı, Philip Morris, Liggett ve Lorillard'ın şirket dosyalarına erişim hakkı talebine kadar uzandı. Bu özel dosyaları incelemek için oldukça güçlü sayılabilecek yasal kararlarla donanmış olan Edell, sonunda sapkınlık derecesinde yoldan çıkmış uygulamalarla dolu korkunç bir destanı günışığına çıkarabildi. Üreticilerin çoğu, tütünün potansiyel bir kanser yapıcı olarak taşıdığı riskleri bilmenin de ötesinde, bunu kanıtlayan araştırmaları da fiilen bastırmaya ve engellemeye çalışmıştı. Üzerinden geçtiği sayısız belge, riskleri gizlemek için harcanan, hatta endüstrinin kendi çalışanlarını bile ahlaki yönden huzursuz eden çılginca çabayı gözler önüne sermekteydi.

Tütün Araştırma Enstitüsü'nde halkla ilişkiler müdürü olarak çalışan Fred Panzer, enstitünün başkanı Horace Kornegay'e yazdığı bir mektupta, sektörün üç oklu pazarlama stratejisini açıklıyordu: "sağlıkla ilgili iddiaları yalanlamaksızın, üzerlerinde kuşku yaratmak; halkı sigara içmeye ikna etmek için açık çaba göstermeksizin, sigara içme hakkını savunmak; ve sağlığa tehdit sorununu çözmenin tek yolu olarak, nesnel bilimsel araştırmayı teşvik etmek." "Gizli" olarak damgalanmış bir başka iç raporda ileri sürülen savlar ise, etik bakımdan neredeyse mizahi denebilecek ölçüde çarpıktı: "Tütün endüstrisi bir bakıma, ilaç endüstrisinin hayli özelleşmiş, üsluplaşmış ve biçim kazanmış bir dalı olarak ele alınabilir. Tütün ürünleri, çeşitli fizyolojik etkilere sahip güçlü bir kimyasal olan nikotini içermeleri ve aktarabilmeleri bakımından benzersiz bir özellik taşımaktadırlar."

Nikotin üzerine yapılan farmakolojik araştırmalar, Rose Cipollone gibi kadınların sigarayı bırakmakta neden bu kadar zorlandıkları konusunda kuşku bırakmıyordu. Bırakamamalarının nedeni iradelerinin zayıflığı de-

ğil, nikotinin, iradenin kendisi üzerinde gösterdiği olumsuz etkiydi. “Sigara paketini, günlük nikotin deposu olarak düşünün” diye yazıyordu bir Philip Morris araştırmacısı; “... ve sigaradan çekilen bir nefesi de, bu nikotini taşıyan bir araç olarak.”

Edell’in, Liggett’in başkanını soru yağmuruna tuttuğu sahnelerden biri, özellikle anımsamaya değer bir konuşmayı içeriyordu: Şirket, tütünün farelerin sırtlarında tümör gelişimine neden olduğunu göstermek için neredeyse 5 milyon dolar harcadığı halde, bu bulgunun insanlarda karsinogenezle ilişkisini akla getirebilecek bütün çıkarımları yok saymayı neden seçmişti?

Edell: Deneyin amacı neydi?

Dey: Farelerin sırtında tümör oluşumunu azaltmaya çalışmak.

Edell: Sonuçta, deneyin insan sağlığıyla ilgisi yoktu. Doğru mu?

Dey: Evet, doğru.

Edell: Yani amaç sıçanları kurtarmaktı değil mi? Ya da fareleri? Sonuçta bütün bu parayı, farelerde tümör gelişimi sorununu çözmek için mi harcadınız?

Bu tür konuşmalar, tütün endüstrisinin düştüğü sıkıntıyı özetler nitelikteydi. Sektörün elebaşları Edell’in soruları arasında düşe kalka ilerlerken, çevrilen dolapların boyutları, kendi avukatlarının bile dehşete düşüp sinmelerine neden olmuştu. Zamanında gerçekleştirilen örtbas faaliyetleri şimdi de saçma sapan istatistiklerle örtbas edilmeye çalışılıyor, yalanlar yeni yalanlarla gizlenmeye çalışılıyordu. Edell’in tütün üreticilerine ait “iç” dosyaları mezarlarından çıkarmak için aldığı izin, yasal anlamda tarihi bir emsal oluşturmuştu. Bundan sonraki tazminat davalarında, ihtiyaç duydukları küf tutmuş kuşku malzemeyi ele geçirebilmek için, artık başkaları da bu dehşet dolabının kapağını zorlayıp açabilecekleri.

Yasal mücadelelerle geçen dört uzun yılın ardından Cipollone kanser davası nihayet 1987’de duruşma aşamasına geldi. Davayı izleyen çok sayıda kişinin umutları ve tahminlerinin aksine, karar, Edell ve Cipollone’nin ailesi için tam bir hayal kırıklığıydı; jüriye göre yakalandığı kanserin sorumluluğu, yüzde 80 oranında Rose Cipollone’nin kendisine aitti. 1966’dan önce (yani uyarı etiketleri zorunlu hale gelmeden önce) içtiği markanın üreticisi olan Liggett, sorumluluğun kalan yüzde 20’sini taşıyordu. Philip Morris ve Lorillard davayı sıyrıksız atlatmış, jürinin Anthony Cipollone’ye vermeyi uygun gördüğü 400 bin dolarlık tazminat ise dört yıllık yoğun dava sürecinin sekreteryaya masraflarını karşılamaya bile zar zor yetmişti. Tütün endüstrisinin de neşeyle vurguladığı üzere, bu bir zafer sayılacaksa bile, büyük yenilgiler ve kayıplar eşliğinde kazanılan bir zafer olduğu kesindi.

Ancak, Cipollone davasının gerçek sonuçlarının yasal zafer ya da yenilgilerle pek ilgisi yoktu. Mahkeme süresince zayıf iradeli, bilgisiz, sigaranın “malum” zararlarından habersiz, akıldan yoksun bir bağımlı olarak hafife alınan Rose Cipollone, tüm bunlara rağmen mezarında bile hastalığıyla boğuşan bir kanser kurbanı olarak, bir kahramanlık simgesi haline geldi.

Cipollone davasını çok sayıda benzeri izledi. Tütün sektörü bütün bu davalarda kendisini canla başla savunurken, sigara paketlerindeki uyarı etiketlerini, sorumluluklarının ihmal edilebilir olduğunun kanıtı olarak ileri sürüp duruyorlardı. Ancak bu şekilde ortaya çıkan emsaller, giderek daha fazla sayıda tazminat davasının açılmasını tetiklemekteydi. Halkın gözünde artık şeytanla özdeşleştirilir hale gelen sigara üreticileri, kazandıkları bu olumsuz imajın etkisiyle yılma ve tükenme noktasına gelmişlerdi.

1994’e geldiğinde Amerika’daki kişi başı sigara tüketimi 28 yıllık bir düşüşü de tamamlamış (1974’teki 4.141’den 1994’teki 2.500’e) ve bu konuda tarih içindeki en çarpıcı yön değişimini sergilemiş oluyordu. Uzun ve yavaş ilerleyen bir yıpratma mücadelesi olmuştu bu. Hiçbir girişimin tek başına yapamadığı şey, bilimsel kanıtlar, siyasi baskı ve yasal yaratıcılığın toplam etkisiyle gerçekleştirilmiş ve sektör on yıl içinde dize getirilmişti.

Ancak, eski günahların gölgeleri de uzun olur; hele de kanser söz konusuysa. Tütün kullanımıyla akciğer kanserinin ortaya çıkışı arasındaki süre neredeyse otuz yılı bulduğu için, sigara içme oranları iyice düştükten sonra bile Amerika’daki akciğer kanseri ‘salgını’nın sönmesi uzun zaman alacaktır. Sözgelimi, erkeklerde akciğer adenokarsinom vakalarının yaşa ayarlanmış ortaya çıkış sıklığı 1984’te 100 binde 102 ile zirve yapmış ve ancak 2002’de 77’ye düşmüştür. Ancak salgın, kadınlar arasında hâlâ tüm şiddetiyle sürmektedir; çünkü Rose Cipollone’nin kuşağında sigara içen kadınların sayısında görülen büyük artışın etkileri günümüze ulaşmayı başarmıştır.



Marc Edell’in New Jersey mahkeme salonlarında sürdürdüğü davadan bugüne kadar geçen neredeyse otuz yılın sonunda, tütün şirketlerine karşı açılan tazminat davalarının sayısı da epeyce kabarmış durumdadır. Önemli bir dönüm noktası oluşturmuş bir başka dava ise 1994’te açılmıştı. Mississippi eyaletinin birkaç tütün şirketini mahkemeye verdiği bu davada amaç, eyaletin sigaraya bağlı hastalıklardan (başta akciğer kanseri olmak üzere) dolayı yapmak zorunda kaldığı bir milyar doların üzerindeki sağlık harcamalarını telafi etmektir. (Başsavcı Michael Moore, iddiayı şöyle özetliyordu: “Bu sağlık krizine siz neden oldunuz, bedelini de siz ödeyin.”) İzleyen başka eyaletler de oldu: başta Florida, Texas ve Minnesota.

Benzer davaların bombardımanına maruz kalan tütün şirketleri, sonunda 1997 Haziranında küresel bir anlaşma önerisinde bulundu ve 1998'de 46 eyalet, en büyük sigara üreticilerinden dördüyle (Philip Morris, R. J. Reynolds, Brown & Williamson ve Lorillard) Temel Uzlaşma Anlaşması'nı (Master Settlement Agreement – MSA) imzaladı. Sigara reklamlarıyla ilgili güçlü kısıtlamalar getiren anlaşma, ilgili ticari birlikler ve endüstri lobi gruplarının feshini zorunlu kılıyor, şirketlerin iç araştırma dosyalarına serbest erişim izni veriyor ve toplumu tütünün sağlığa zararları konusunda eğitmek üzere ulusal bir forum kurulmasını öneriyordu. MSA, günümüze kadar gerçekleştirilen en büyük yükümlülük uzlaşmalarından birini ve belki de daha önemlisi, çevrilen dolaplar ve suçluluk duygusuyla ilgili olarak tütün sektörünün tarihinde görülen en açık itirafı temsil etmektedir.

Peki MSA'nın, Rose Cipollone'nin uzun süredir beklenen yasal zaferini de temsil ettiği söylenebilir mi? Bazı açılardan, kesinlikle hayır. FCLAA'nın 1970'lerde çıkan "etiket uyarısı yasası", bir tarafından bakıldığında aslında tütün endüstrisine açık bir kapı bırakmaktadır. Gelecekteki yasal girişimlerden göreceli koruma sağlayarak, sigara reklamlarını kısıtlayarak ve imza sahibi şirketlerin fiyat ayarlamaları yapmalarına izin vererek, anlaşma aslında MSA'yi imzalayan şirketlere fiilen tekel hakkı sağlamış görünmektedir. Küçük bağımsız üreticiler ne piyasaya girmeye ne de rekabet etmeye cesaret edebildiklerinden, büyük şirketler daha da büyür hale gelmiş, üreticilerden alınan yıllık uzlaşma ödemelerinin sağladığı para akışı ise, artan sağlık giderlerini karşılamada bu paraya bağımlı "müşteri-eyalet" yapılanmasını beraberinde getirmiştir. Anlaşmanın gerçek bedeli ise, şimdi daha da pahalıya aldıkları sigaraların bedelini, bir de yaşamlarıyla ödemek zorunda kalan tiryakiler tarafından yüklenilmiş durumdadır.

MSA'nın, bu endüstrinin ölümünün daha küresel anlamdaki bir işaretçisi olma işlevini gördüğü de söylenemez. Sözelimi, Amerika'da köşeye sıkışan Marlboro Adamı, kurtuluşu başka "Marlboro ülkeleri"nde bularak kendisini sağlama almıştır. Pazarları giderek küçülen, kârları giderek düşen, buna karşılık yasal harcamaları da giderek artan sigara üreticileri, kuracakları yeni pazarlarda gelişmekte olan ülkeleri hedef almaya başlamışlar, sonuçta bu ülkelerdeki sigara tüketicilerinin sayısı da orantılı olarak artar hale gelmiştir. Tütün kullanımı, günümüzde hem Hindistan hem de Çin'de, "önlenebilir" ölüm nedenleri listesinin başlarında yer almaktadır. Oxford'da bir epidemiyolog ve Richard Doll'un da yakın çalışma arkadaşı (Doll'un 2005'teki ölümüne kadar) olan Richard Peto'nun yaptığı hesaplamalara göre, Hindistan'da sigaraya bağlı ölümlerin sayısı 2010'larda yılda 1 milyona ulaşacak ve sonraki onyılda da artmaya devam edecektir. Akciğer kanseri, sigara içen erkeklerin sayısına bağlı olarak Çin'de zaten başta gelen ölüm nedeni konumundadır.

Sigaranın gelişmekte olan dünyaya yaptığı bu kararlı saldırılara, arka planda gerçekleşen cüretkâr siyasi manevralar da eşlik etmiştir. 2004'te tütün şirketlerinin Meksika Sağlık Bakanlığı'yla yaptıkları ve fazla duyurulmamasına da özen gösterilen bir anlaşma, halka ödeme yapmak için halkın cebinden aşırırcasına, sigara paketlerindeki uyarılar ve reklamlarla ilgili düşük yaptırım karşılığında, tütün üreticilerine bir kamu sağlık sigortası programına ciddi "katkı"larda bulunma koşulunu getirmişti. Bir incelemede vurgulandığı üzere ise, 1990'ların başlarında British American Tobacco şirketi, üretim tekeli elde etmek üzere benzeri bir anlaşmayı Özbekistan hükümetiyle imzalamış, sonra da tütün reklamlarını yasaklayan son yasaları kaldırmak üzere kıyasıya lobi çalışmalarına girişmişti. Kısa bir süre içinde, Özbekistan'da sigara kullanımı yıllık yüzde 8, sigara satışları da 1990 ile 1996 arasında yüzde 50 artmıştı.

Yakın geçmişte *British Medical Journal* dergisinde yayımlanan bir başmakalede, California Üniversitesi'nin San Francisco yerleşkesinde epidemiyolog olan Stanton Glantz, bu durumu, gerçekleşme aşamasındaki yeni bir felaket olarak tanımlamıştı: "Çokuluslu sigara şirketleri, hastalık ve ölümü bütün dünyaya yayan birer taşıyıcı işlevi görürler. Bunun en büyük nedenlerinden biri, tütün endüstrisinin, zenginliğini siyasileri etkilemek için kullanması ve sigara içimini teşvik edecek ortam yaratmalarını sağlamasıdır. Endüstri, böylece birkaç koldan çalışarak istediğini elde edebilmiştir: reklam ve promosyonlara getirilen kısıtlamaları asgariye indirmek; yüksek vergiler, sigara paketlerindeki etkili uyarı etiketleri, işyerleri ve kamuya açık alanlarda sigara içme yasağı, sigara satışına karşı yürütülen güçlü medya kampanyaları ve reklam yasağı gibi etkili kamu politikalarının işleyişini engellemek. Üstelik tütün şirketleri, küresel hastalıkların bir başka taşıyıcısı olan sivrisineklerden farklı olarak, dünyanın bir bölgesinde edindikleri bilgi ve öğrendikleri stratejiyi hızla diğer bölgelere de aktarırlar."



Kanser koşullarında tanık olduğum ve sigara kullanımına doğrudan atfedilebilecek tahribat ve çaresizliğin boyutlarını tarif etmem çok güç. Sigaraya sinirlerini yatıştırmak amacıyla başlamış genç, coşkulu ve pırıl pırıl bir reklam şirketi yöneticisinin dilindeki invazif tümörün alınması için çene kemiğinin kesilip çıkarılması gerekmişti. Torunlarına sigara içmeyi "öğreten" ve onlarla birlikte içmeyi adet edinmiş bir büyükanneye yemek borusu kanseri tanısı konmuştu. Akciğer kanseri son evreye gelmiş olan bir papaz ise sigara içmenin, üstesinden gelemediği tek zaaf olduğuna yemin ediyordu. Bu hastalar, alışkanlıklarının bedelini en ağır biçimde ödemekte

oldukları halde, kimindeki inkâr becerisi akıl almaz boyutlara varabiliyordu: Birçoğu, sıklıkla da gizlice olmak üzere, tedavi süresince sigara içmeye devam etmekteydi (kemoterapi için onay formlarını imzaladıkları sırada üzerlerinden yayılan acı tütün kokusunu alabiliyordum). 1970'lerde (yani akciğer kanseri sıklığının ölümcül zirvesine tırmanmakta olduğu sıralarda) İngiltere'de çalışmış olan bir cerrahın, koşullarda geçirdiği ilk gecelerden anımsadığı üzere, hastalar, geçirdikleri kanser ameliyatlarından neredeyse uyanır uyanmaz koridorlarda birer zombi gibi yürüyerek hemşirelerden sigara dileniyorlardı.

Ancak, bu bağımlılığın bariz ciddiyeti ve bütün uzun dönemli sonuçlarına karşın, tütün tüketimi bugün bile seyrinden fazla sapmış görünmemektedir. Onyıllardır sabitlenmiş görünen sigara kullanım oranları belirli bölgelerde yeniden artma eğilimine girmiş, cansız ve sönük durumdaki sigara karşıtı kampanyalar da halkın ilgisini ve düşgücünü tetikleme yetisini çoktan yitirmiştir. Tehlike ile tehlikeye verilen yanıt arasındaki ayrım giderek artmaktadır. Yeni her ilacın, kanserojen özellik taşıma olasılığına karşı sıkı bir denetimden geçtiği, kanserle uzaktan bile ilişkili olabilecek herhangi bir maddenin toplumsal isterinin yanı sıra medyada da büyük hareketiliğe yol açtığı bir ülke olan Amerika'da, bilinen en güçlü ve yaygın kanserojenin her köşede serbestçe alınıp satılabildiği gerçeği, hem rahatsızlık verici hem de hayret uyandırıcıdır.

“Tuhafılaştıkça tuhafılaşıyor”

Fazıaca stres altındaşınız yalnızca. Yoksa önemli bir sorununuz varmış gibi görünmüyor. Biz şimdi size bir antidepresan yazacağız.

—Barry Marshall’ın 1960’larda, kansere dönüşme olasılığı bulunan gastrit tanısı almış kadınların tedavisi üzerine söylediklerinden

Tütün dumanının güçlü bir kanserojen olarak sınıflandırılması (ve elbette 1980’lerde sigara üretimini denetlemek amacıyla serbest bırakılan güçlerin yavaş, ama kararlı adımları da), kanseri önlemede önemli birer zafer olarak haklı bir kabul görmektedir. Ancak, bu şekilde kanser epidemiyolojisinde önemli bir boşluğun varlığı da ortaya çıkmıştır. Kanser için risk etkenlerini belirlemeye yönelik istatistik yöntemleri, doğaları gereği mekanikten çok tanımlayıcı karakter taşır ve nedenlerin değil, ilişkilerin açıklamasını yaparlar. Bunun da dışında, dayandıkları belirli bir önbilgi de vardır. Ancak çelişkili biçimde, bilinmeyen bir risk etkenini belirlemek için yapacağı geleneksel “vaka-kontrol” deneyinde, bir epidemiyologun doğru soruları sorması gerekir. Tasarladıkları ileriye dönük vaka-kontrol çalışmalarında Doll ve Hill bile, tütünle kanser arasındaki olası ilişkiyi araştırırken onyıllar (John Hill’in broşürünü de sayarsak yüzyıllar) içinde birikerek gelmiş bir bilgi kaynağına dayanmak zorunda kalmışlardı.

Ancak bu durum, vaka-kontrol yönteminin inanılmaz gücünden bir şey kaybettirmez. Sözelimi, 1970’lerin başlarında yapılan bir dizi çalışma, akciğer kanserinin mezotelyoma adı verilen ender ve öldürücü bir türü için risk etkenini kesin biçimde belirleyebilmişti. Mezotelyoma “vaka”ları, “kontrol” grubuyla karşılaştırıldığında, bu kanser türünün belirli mesleklerde yoğunlaştığı ortaya çıkıyordu: yalıtım malzemesi tesisatçıları, itfaiyeciler, tersane işçileri, ısıtıcı sistem çalışanları ve krizolit maden işçileri. Pott’un da skrotum kanserinde tanık olduğu üzere ender bir meslekle ender bir tümörün yan yana seyretmesi, bu kanserde de “neden”in hızla belir-

lenebilmesine olanak tanımıştı: asbest. Bunun üzerine açılan yeni davalar ise çalışanlarda asbeste maruz kalma oranını ve ardından da mezotelyoma riskini ciddi biçimde düşürmüştü.

1971'de yapılan yine bu türden bir çalışmayla, daha da sıradışı bir kanserojen ortaya çıktı: dietilsilbestrol (DES) adı verilen yapay bir hormonal ilaç. DES 1950'lerde, erken doğumu önlemek amacıyla hamile kadınlara sıklıkla verilen bir ilaçtı (gerçi bu konudaki yararları da kuşkuya oldukça açıktı). Bir kuşak sonra, vajina ve rahim kanserli kadınlar östrojen alımları konusunda sorgulandıklarında ortaya ilginç bir sonuç çıkmıştı: Bu kadınlar kimyasala doğrudan maruz kalmamış olsalar bile, *anneleri* kalmış, yani söz konusu kanserojen bir kuşak atlamıştı. Kanser, DES ile tedavi edilen kadınları değil, ilaca rahim içindeyken maruz kalan kızlarını ele geçirmişti.

Peki, ya kanserden sorumlu etkenin tümüyle bilinmez olduğu durumlarda ne olacaktı? Ya mezotelyomanın doğal tarihi ya da östrojen ile vajina kanserinin ilişkisi hakkında bilinenler, hastalara mesleki geçmişleri ya da asbest veya östrojene ne kadar maruz kaldıklarını sormaya bile yetmeyecek düzeyde olsaydı? Kanseröjenler, kanserli nüfusun istatistiksel analiziyle değil, tüm kanserojenlere özgü içsel bir özellik odağında önceden belirlenebilir miydi?



1960'ların sonlarında Berkeley'de bambaşka bir konu üzerinde çalışan Bruce Ames adındaki bir bakteriyolog, kimyasal kanserojenleri belirlemede işe yarayacak bir testle karşı karşıya buldu kendini. Ames, *Salmonella* bakterisindeki mutasyonları incelemekteydi. *Salmonella*, bütün bakteriler gibi, belirli koşullarda büyümesini sağlayan genlere sahiptir (sözgelimi, bir bakterinin, tek şeker kaynağının galaktoz olduğu bir petri kabında yaşayabilmesi için galaktozu "sindirmesini" sağlayan bir gene sahip olması zorunludur).

Ames, temel önemdeki bu genlerde gerçekleşen mutasyonların, bakterinin petri kabındaki gelişimini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebileceğini gözledi. Sözgelimi, normal olarak gelişiminde galaktozdan yararlanmayan bir *Salmonella* soyu, bu ortamda büyümesini sağlayan bir mutasyon geçirebiliyor, bu özelliği bir kez kazanan tek bir bakteri ise, petri kabında küçük bir koloni oluşturabiliyordu. Gelişme özelliğini sonradan kazanan bakterilerden oluşan kolonileri sayan Ames, herhangi bir deneydeki mutasyon oranını böylelikle saptayabilirdi. Belirli bir maddeye maruz kalan bakteriler altı, bir diğerine maruz kalanlarıysa altmış koloni oluşturabilirdi sözgelimi. Bir başka deyişle ikinci maddenin genlerde değişim başlatma kapasitesi –ya da mutasyon oranı– diğerinin on katıydı.

Ames, artık binlerce kimyasalı test edip mutasyon oranını artıranlarının,

yani “mutajen”lerin bir katalogunu oluşturabilirdi. Katalogundaki kimyasalların artmasıyla, çok önemli bir gözlem yapma fırsatı da buldu bu arada: *Mutajen sınıfına giren kimyasallar, aynı zamanda kanserojen özellik gösterme eğilimindeydi.* İnsanlar için güçlü kanserojenlerden sayılan boya türevleri bu konuda birçoğunun önüne geçiyor, yüzlerce bakteri kolonisi oluşturabiliyordu; insan ve farelerde kansere yol açtığı bilinen X-ışınları, benzen bileşikleri ve nitrozoguanidin türevleri de öyle. Bütün “iyi” testlerin uyduğu geleneğe Ames’inki de uymuş, gözlenemeyen ve ölçülemeyeni gözlenebilen ve ölçülebilene dönüştürmüştü. 1920’lerde Radyum Kızları’nı öldüren görünmez X-ışınları, şimdi ters evrim geçiren koloniler olarak petri kabı üzerinde “görülebiliyorlardı.”

Ancak, Ames’in testi hiç de kusursuz değildi. Bir kere, bilinen kanserojenlerin hepsi testte puan toplayamamıştı: Gelişim özelliğinden edilmiş *Salmonella* üzerine sürülen DES de asbest de bakterilerde göze çarpar bir mutasyon oluşturamamıştı. (Aksine, tütün dumanında bulunan kimyasallar, testi gerçekleştiren bazı sigara üreticilerinin de gözlediği gibi, gerçekten de önemli düzeyde mutasyon ortaya çıkarmış; ancak sonuçlar durumdan rahatsızlık duyan üreticilerce hasıraltı edilmişti.) Ama, bütün eksiklikleri bir yana, Ames’in testi kanseri önlemede benimsenen tümüyle tanımlayıcı yaklaşımlarla mekanistik yaklaşımlar arasında önemli bir bağ kurmuştu. Kanserojenler, Ames’e göre ayırt edici ve ortak bir işlevsel özelliğe sahipti: Genlerde değişiklik yaratıyorlardı. Ama araştırmacı, bu gözlemin ardında yatan daha derin nedeni görememişti: Mutasyon gerçekleştirme yetisi kanser oluşturma yetisiyle neden başa baş gitmekteydi? Ames’in yaptığı, kanserojenlerin deneysel yolla bulunabileceğini göstermekti: İnsan deneklerde vaka ve kontrol gruplarını inceleyerek geriye dönük değil, basit ve iyi düşünülmüş bir biyolojik düzenek üzerinde mutasyon oluşturabilen kimyasalları belirleyerek, *ileriye dönük* biçimde.



Zaman içinde anlaşıldı ki, kimyasallar yegâne kanser etkeni, Ames’in testi de bu tür etkenleri bulmada yararlanılabilecek yegâne yöntem değildi. 1960’ların sonlarında Philadelphia’da çalışan bir biyolog olan Baruch Blumberg, bir insan sarılık virüsünün yol açtığı ağır seyirli, kronik bir yangının (enfamasyonun) da kansere neden olabileceğini gösterdi.

1950’lerde Oxford’da biyokimya öğrencisi olan Blumberg, insan popülasyonlarındaki genetik çeşitliliği (varyasyonları) inceleyen genetik antropoloji alanına merak sarmıştı. 1950’lerdeki geleneksel biyolojik antropoloji çalışmaları, temelde insana ait anatomik örnekleri toplama, ölçme ve sınıf-

landırmayı kapsıyordu. Blumberg'in toplamak, ölçmek ve sınıflandırmak istediği şeyler ise insan *genleriydi*. Bunun da ötesinde, insanlardaki genetik varyasyonları, hastalıklara gösterilen eğilimle ilişkilendirmek istiyordu.

Blumberg'in de kısa sürede keşfedeceği üzere sorun, ölçülüp sınıflandırılacak insan genlerinin bulunmayışydı. Bakteri genetiğinin henüz bebeklik dönemini yaşadığı 1950'lerde (DNA'nın yapısı ve genlerin doğası bile o sıralarda büyük ölçüde keşfedilmeyi beklemekteydi) insan genleri incelenmek şöyle dursun, henüz görülebilmış bile değildi. İnsan genlerindeki varyasyonlara ilişkin elle tutulur tek ipucu ise, rastlantısal bir gözlemden geliyordu. Kan antijenleri olarak adlandırılan kan içi proteinlerin kişiden kişiye farklılık gösterip ailelerde kuşaktan kuşağa geçebilmesi, bu varyasyon için genetik bir kaynağın varlığını akla getirmekteydi. Dahası, bu kan proteinleri görece basit testlerle popülasyonlar arasında karşılaştırılabilir ve ölçülebilirdi.

Blumberg işe girerek dünyanın oldukça uzak bölgelerinden kan toplamaya başladı. Bir ay Afrika'daki Fulani yerlilerinin serumlarını tüplere çekerken, bir sonrakinde seçtiği örnekler Bask çobanlarına ait oluyordu. 1964'te NIH'te kısa bir süre görev yaptıktan sonra, katalogladığı kan antijen varyantlarını sistematik biçimde düzenleyebilmek amacıyla Philadelphia'daki Kanseri Araştırma Enstitüsü'ne geçen Blumberg'in umudu, bunları insan hastalıklarıyla ilişkilendirebilmektir. İlginç biçimde tersyüz edilmiş bir yaklaşımdı bu; bir sözcük bulmak için sözlüğü tarayıp, sonra da o sözcüğün girebileceği bir kare bulmaca aramaktan pek de farkı yoktu.

İlgisini çeken antijenlerden biri, örneklemindeki Avustralya yerlilerinden bir kısmında, ayrıca Asya ve Afrika popülasyonlarında da sıklıkla göze çarpan, ancak Avrupalı ve Amerikalılarda genelde bulunmayan bir antijendi. Bu antijenin aileler içinde kalıtılan eski bir genetik faktörün işareti olabileceğinden kuşkulanan Blumberg, antijene kısaca *Au* ile gösterilen "Avustralya antijeni" adını verdi.

Blumberg'in laboratuvarı 1966'da antijeni daha ayrıntılı biçimde karakterize edebilmek üzere çalışmalara koyuldu. Kısa süre içinde tuhaf bir ilişki çıkmıştı ortaya: *Au* antijenini taşıyanlar sıklıkla, genel anlamda bir karaciğer yangısı (enfamasyonu) olan kronik sarılığa yakalanıyorlardı. Patolojik incelemeye alınan bu karaciğerler, devam eden hasar-onarım döngülerinin varlığına işaret eden izler taşıyorlardı. Bazı bölgelerde hücreler ölürken, diğerlerinin telafi edici hücre onarım faaliyetlerine evsahipliği yapması, yara dokuları barındıran küçülmüş, hasarlı bir karaciğer görüntüsü ortaya çıkarmaktaydı; yani siroz adı verilen hastalığı.

Eski antijenlerle siroz arasındaki bu bağlantı, karaciğer hastalıkları için genetik bir yatkınlığın var olabileceğini akla getiriyordu. Normalde Blumberg'i uzun ve sonuçsuz bir arayışa sürüklemesi gereken bu kuram

şans eseri alabora olunca, Blumberg'in çalışmalarının yönü de tümüyle değişti. Laboratuvarın izlediği hastalar arasında, New Jersey'deki bir zihinsel engelliler kliniğinde tedavi görmekte olan genç bir hasta da vardı. *Au* antijeni için yapılan testte başlangıçta negatif sonucunu veren gence 1966'da yapılan daha sonraki bir testler dizisi, serumunda "*Au* pozitif"e ani bir geçiş olduğunu ortaya çıkardı. Karaciğer işlev ölçümleri ise akut ve ani gelişmiş ("fulminan") sarılığın varlığını gösteriyordu.

Peki ama özünde "dahili" olan bir gen, serumda böylesine ani bir dönüşüm ve ardından sarılığa nasıl neden olabiliyordu? Genler, sonuçta canları istediği gibi açılıp kapanan düğmeler değildi. Blumberg'in genetik varyasyon konusundaki güzelim kuramı, çirkin bir gerçek sonucu bir anda kalbinden vurulmuştu. *Au*, kendisinin de fark ettiği gibi, insan geninin doğasında var olan bir varyasyonun işareti olamazdı. Hatta kısa süre sonra görüldü ki *Au*, ne bir insan proteini ne de bir kan antijeniydi; kanda yüzen bir virüs proteini parçası, bir enfeksiyon işaretiydi yalnızca. Mikrobu alan New Jersey'deki gencin kanı, basitçe *Au* negatiften *Au* pozitif dönüşmüştü.

Blumberg'in bundan sonraki işi, enfeksiyondan sorumlu organizmayı yalıtma olacaktı. Blumberg'in laboratuvarı 1970'lerin ilk aylarında, ortaklaşa çalıştığı bir ekiple birlikte hepatit (sarılık) B virüsü (ya da HBV) adını verdiği yeni bir virüsü izole etmeyi başarmıştı. Virüsün basit görünüşteki yapısı ("yuvarlağımsı ... yaklaşık 42 nanometre çapıyla, insanı enfekte etme özelliğindeki en küçük virüslerden biri"), aslında olağanüstü karmaşıklık-taki işleyiş tarzını örtbas eder gibiydi. HBV virüsünü almak, insanlarda belirtir vermeyen enfeksiyondan akut sarılığa ya da karaciğer sirozuna kadar, oldukça geniş bir hastalıklar yelpazesine neden olabiliyordu.

Yeni bir insan virüsünün belirlenmesi, epidemiyologlar için de yeni bir faaliyet fırtınası anlamına gelmekteydi. 1969'a gelindiğinde Japon araştırmacılar (ve akabinde Blumberg'in ekibi) virüsün bir bireyden diğerine kan nakliyle geçebildiğini öğrenmişlerdi. Öyleyse kanı nakilden önce tarayarak (artık iyi tanıdığımız *Au* antijenini, serumdaki bir erken dönem biyo-işaretleyici olarak kullanmak yoluyla) kanla taşınan enfeksiyonun önü kesilebilir ve hepatit B'ye yakalanma riski düşürülebilirdi.

Ancak, kısa süre sonra HBV ile ilgili görünen bir hastalık daha ortaya çıktı: özellikle de Asya ve Afrika'nın bazı bölgelerine özgü, sinsi ve öldürücü bir tür karaciğer kanseri. Üstelik hastalık virüsle enfeksiyondan on yıllar sonra, artık yara dokusuyla kaplı, kül rengine dönüşmüş karaciğerden fırlayıp çıkabilmekteydi. "Hepatoselüler kanser" olarak adlandırılan bu hastalığın görüldüğü vakalarla kontrol bireylerinin geleneksel istatistik yöntemleriyle karşılaştırılması, kronik HBV ve karaciğer hücrelerinde görülen ilgili hasar-onarım döngüsünün bir risk etkeni olduğunu (enfeksiyon

geçirmemiş kontrol bireylerinin maruz olduğu riskin 5-10 katı) açık biçimde gösteriyordu. HBV, öyleyse bir kanserojendi; bir konakçıdan diğerine geçebilen canlı bir kanserojen.



HBV'nin keşfi, NCI için bir utanç kaynağı olmuştu. Enstitünün yüksek decede odaklı ve hatırı sayılır bir fon desteğiyle yürütülen Özel Virüs Kanser Programı, binlerce maymuna insan kanser dokuları aşılamaş olmasına karşın kanserle ilişkili tek bir virüs bulmayı bile başaramamış, buna karşılık Avustralya yerlilerinin antijenleri üzerine çalışan bir genetik antropolog, yaygın bir kanser türüyle ilgili yaygın bir virüs keşfetmişti. Blumberg NCI'ın utancının da, kendi çalışmasında devreye giren rastlantının da farkındaydı. NIH'ten 1964'teki ayrılışı, arada küskünlük olmasa da tümüyle bu tür iç çelişkilerden kaynaklanmıştı: Merakının disiplinlerarası niteliği "ilgili enstitülerin disiplin odaklı bükülmez bakış açısı" ile sürtüşmüştü; başta da, hedefe odaklı kanser virüsü avını sürdürmekte olan NCI ile. Kanser virüsü kuramının en ateşli taraftarları için daha da kötüsü, Blumberg'in virüsünün, gelişen kanserin birincil nedeni gibi bile görünmüyor olmasıydı. Kanser sorumlusu, karaciğere yerleşen virüsün oluşturduğu yangı ve buna bağlı olarak işleyen ölüm-onarım döngüsüydü. Virüslerin doğrudan kansere neden olabileceği görüşüne vurulan büyük bir darbe sayılırdı bu sonuç.

Ancak, Blumberg'in bu tür sorunlarla kaybedecek zamanı olmadığı gibi, virüs-kanser ilişkisi konusunda ciddi bir iddiada bulunabileceği kuramsal temelden de yoksundu. Bir uygulama adamı olarak yapabileceği en iyi şey, ekibini bir HBV aşısı bulmak üzere harekete geçirmek olabilirdi. 1979'a gelindiğinde bir aşı bulunmuştu bile. Kan tarama yöntemi gibi bu aşı da, bir kez ortaya çıkmış bulunan kanserin gelişim çizgisini etkilemiyor; ancak enfeksiyonu geçirmemiş kişilerde HBV enfeksiyonuna yatkınlığı ciddi biçimde düşürebiliyordu. Blumberg böylece nedenden önlemeye doğru yol alan önemli bir bağlantı kurmuş oluyordu. Viral bir kanserojen tanımlamış, onu aktarımdan önce belirlemenin yöntemini, ardından da aktarımı engelleyecek bir araç bulmuştu.



Ancak yeni keşfedilen "önlenebilir" kanserojenler arasındaki en ilginç ne bir virüs ne de bir kimyasaldı; beklenmedik bir hücresel organizma oturu-

* HBV, sirozsuz karaciğerlerde kansere yol açabilir. Virüsün, dolaysız karsinojenik etkileri olduğu da düşünülmektedir.

yordu bu konuma: bakteri. Blumberg'in hepatit B aşısının klinik denemelerine başladığı yıl olan 1979'da, Avustralya'daki Royal Perth Hastanesi'nden iki doktor; tıptaki asistanlığının ilk dönemlerinde olan Barry Marshall ve gastroenterolog Robin Warren, hastaları mide ülseri ve mide kanserine yatkın hale getiren mide yangısı, yani gastritin nedenlerini araştırmak üzere yola çıktılar.

Gastrit, çok açık biçimde olmasa da, yüzyıllardır stres ve nevroza atfedilen bir hastalıktı. ("Dispeptik"* sözcüğü, popüler dilde hâlâ sinirli bir yapı ya da kırılğan bir psikolojik durumu betimlemede kullanılmaktadır.) Öyleyse biraz daha ileri gidilirse, mide kanseri de sinirsel anlamda stresin serbest bıraktığı bir kanser, özünde Galen'in önermiş olduğu "hapsolmuş melankoli" kuramının modern bir çeşitlemesiydi.

Warren yine de gastritin gerçek nedeninin, henüz bilinmeyen ve inanışa göre mide boşluğunun elverişsiz asit ortamında yaşaması bile mümkün olmayan bir bakteri türü olduğundan emin gibiydi. "Tıbbi bakteriyolojinin erken döneminden, yani yüz yıldan fazla bir süreden bu yana" diye yazıyordu Warren, "bakterilerin midede yaşayamayacağı öğretilenmiştir. Bu düşünce öğrenciliğimde öylesine bariz bir gerçek olarak görülüyordu ki, artık sözü bile edilmez olmuştu. Dünyanın bir tepsi gibi dümdüz olduğu görüşü, bir zamanlar ne kadar kabul gördüyse, bu da o kadar görmüştü."

Ama "düz Dünya" kuramının bu mide yangısı eşleniği, Warren için hiçbir şey ifade etmemekteydi. Gastrit ya da mide ülserli hastalardan alınan biyopsi örneklerini incelediğinde, mide yaralarının oluşturduğu çukurların üzerini örten soluk mavi bir tabaka olduğunu fark etti. Daha yakından baktığında gördüğü şey ise, gruplar halinde bir araya gelen küçük, spiral biçimli organizmalardı.

Yoksa düşgücünün eseri miydi bu gördükleri? Warren, bu organizmaların gastrit ve mide ülserine yol açan yeni bir bakteri olduğuna kuvvetle inansa da, bunları laboratuvar ortamında yalıtmayı başaramamıştı. Sonuçta onun gördüklerini başkaları görmüyor, Warren da gördüğünü söylediği şeyleri çoğaltamıyordu. Mide kraterlerinin üzerinde mavi bir sis bulutu gibi büyüyen 'yabancı' organizmalarıyla, kuramı, bir bilimkurgu romanından fırlamış izlenimini vermekteydi.

Buna karşılık Barry Marshall, doğruluğunu ya da yanlışlığını kanıtlayacağı bir kuramdan yoksundu. Avustralya'nın Kalgoorlie şehrinde kazın imalatçısı bir baba ve hemşire bir annenin oğlu olarak dünyaya gelen

* sindirim sistemi hastalıkları uzmanı, Ç.N.

** Mide enzimi "pepsin'den türeyen "peptik" sözcüğü, mide ya da sindirim sistemine ait bazı durum ya da hastalıkları betimlemede kullanılır. Sözcüğün önündeki "dis" ise, olumsuzluk takısıdır, Ç.N.

Marshall, Perth'te tıp eğitimi almış, proje arayışı içinde olan deneyimsiz bir araştırmacıydı. Bilinmeyen, hayali bir bakteriyle kurulan bağlantıya kuşkuyla yaklaşırsa da, Warren'ın verilerinden etkilenmiş ve bakteri kültürü elde etme umuduyla ülserli hastalardan örnekler toplamaya başlamıştı. Ancak Warren'ın da deneyimlediği gibi, herhangi bir bakteri kolonisi çıkmıyordu ortaya. Marshall'ın petri kapları da inkübatörde haftalar boyu birbiri üzerine yığıldıkça yığılıyor, birkaç gün süren incelemeden sonra da büyük gruplar halinde atılıyordu.

Derken bir rastlantı girdi araya: 1982'de Paskalya'yı izleyen ve hastaların hastaneye neredeyse akın ettiği hareketli bir haftasonunda Marshall, kültür kaplarını incelemeyi unutarak onları inkübatörde bıraktı. Kaplar aklına gelip de laboratuvara döndüğünde, üzerlerinde ufacık, yarı saydam bakteri kolonilerinin gelişmekte olduğunu fark etti. Kuluçka döneminin normalden uzun sürmesi sayesinde alınmıştı bu sonuç. Mikroskopla bakıldığında, kültür kabında çoğalan bakterinin çok küçük, yavaş büyüyen ve sarmal bir kuyruğa sahip kırılğan bir organizma olduğu anlaşılıyordu. Warren ve Marshall, mikrobiyologlarca daha önce hiç tanımlanmamış olan bu bakteriye *Helicobacter pylori* adını verdiler. ("*Helicobacter*" sözcüğü helikal, yani sarmal kuyruktan, "*pylori*" ise, midenin çıkış kapakçığına yakın konumuna bağlı olarak, Latince'de kapı görevlisi anlamına gelen *pylorus* sözcüğünden dolayı seçilmişti.)

Ancak bakterinin varlığı, hatta ülserlerle ilişkisi bile, gastritin nedeni olduğu yönünde yeterli bir kanıt sayılamazdı. Koch'un üçüncü varsayımına göre, bir organizmanın gerçek bir hastalık etkeni olarak sınıflandırılabilmesi için, bir başka konağa girdiğinde hastalık oluşturabilmesi gerekiyordu. Marshall ve Warren da bakteriyi domuzlara aşılayarak bir dizi endoskopi işlemi gerçekleştirdiler. Ancak haftalık endoskopilere pek de sıcak bakmadıkları kesin olan yaklaşık 30'ar kiloluk domuzlarda ülser gelişimi görülemedi. Kuramı insanlarda sınamak ise etik açıdan olanaksızdı: Gastrite neden olduğu ve kişiyi kansere yatkın hale getirdiği görüşünü kanıtlamak için, bir insana özellikleri henüz bilinmeyen yeni bir bakteri aşılama düşüncesini haklı kılmaya çalışmak akla mantığa sığar mıydı?

Deneyleri durma, aldığı proje desteği de tehlike noktasına gelmiş olan Marshall, 1984 Temmuzunda, nihai deneyi uygulamaya karar verdi: "Deneye başladığım sabah, kahvaltıyı atladım. ... İki saat sonra Neil Noakes, yoğun *Helicobacter* ekimi yapılmış dört günlük kültür kabını kazıyarak bakterilerin alkalin peptonlu su (bakterileri canlı tutmak için kullanılan bir tür et suyu) içinde dağılmalarını sağladı. Sabah saat 10'a kadar bir şey yemedim; sonra Neil dörtte bir kadarı bulanık kahverengi sıvıyla dolu 200 mililitrelik beheri bana uzattı. Hepsini bir seferde içip günün geri kalanında yine bir

şey yemedim. Karnımdan gurultular geliyordu gelmesine. Peki, bunlar bakteri kaynaklı mıydı, yoksa yalnızca açlıktan mıydı?”



Gurultular “yalnızca açlıktan” değildi. Çamurlu bakteri kültürünü yuttuktan sonraki birkaç gün içinde bulantı, kusma, gece terlemeleri ve ürpermeler eşliğinde, Marshall ciddi biçimde hastalandı. Patolojik değişimleri belgelemek amacıyla meslektaşlarından birini seri biyopsi örnekleri almaya ikna etti. Tıpkı Warren’ın hastalarında bulunduğu biçimde, midede yoğun bir bakteri tabakası ve altta ülserleşmekte olan çukurcuklar, Marshall’da da son derece etkin durumdaki bir gastritin varlığını gösteriyordu. Marshall, Temmuz sonunda Warren’ın da imzasıyla, *Medical Journal of Australia*’da yayımlanmak üzere kendi hastalığını anlattığı vakasını sundu (“bir gönüllü, organizmanın kendisinden oluşan saf bir kültürü yutmuştur” yazıyordu makalede). Muhalifler nihayet susturulmuştu. Mide yangısının nedeni, tartışma götürmeyecek biçimde *Helicobacter pylori* idi.

Helicobacter ile gastrit arasındaki ilişki, bakteri enfeksiyonuyla kronik yangının mide kanserine neden olabileceği düşüncesini gündeme getirmekteydi. 1980’lerin sonuna yaklaşıldığında, bazı epidemiyolojik çalışmalar gerçekten de *H. pylori* kaynaklı gastriti mide kanseriyle ilişkilendirmiş durumdaydı. Marshall ve Warren da bu arada *H. pylori* enfeksiyonunda yararlanılabilecek çok ilaçlı bir tedavi geliştirmek üzere birtakım antibiyotik programlarını (simya dünyasının eskilerde terk edilmiş elementi bizmut da dahil) sınamışlardı. Japonya’nın, *H. pylori* enfeksiyonunun yaygın olduğu batı kıyılarında gerçekleştirilen rastgele yöntemli deneyler ise antibiyotik tedavisinin mide ülserleri ve gastrit oranlarını düşürdüğünü gösteriyordu.

Ancak, antibiyotik tedavisinin kansere etkisi, daha karmaşık bir konuydu. *H. pylori* enfeksiyonunun genç kadın ve erkeklerde tedavi edilmesi, mide kanseri sıklığını düşürse de, kronik gastritin midayı onyıllar boyunca için için kemirdiği daha yaşlı hastalarda, etki çok daha küçük boyutluydu. Çünkü büyük olasılıkla kronik yangının ulaştığı düzey ve yol açtığı hasar, tedavi edilip edilmemesinin artık fazlaca önem taşımayacağı bir noktaya varmış oluyordu. Oysa kanser gerçekten önlenenecekse,

* *H. pylori* enfeksiyonu, mide adenokarsinomu ve mukoza ilintili lenfom da dahil olmak üzere, birkaç kanser türüyle ilişkilidir.

** Marshall, kendisini de bu programla tedavi etmiş ve enfeksiyonun kökünü kurutabilmişti.

Auerbach'ın üzerinde çalıştığı kanser öncesi dönem ve ön belirtiler de zamanında durdurulmalıydı.



Geleneğin sınırlarını hayli aşmış olsa da, Marshall'ın “deneyi” (kendi mi-desinde kanser öncesi koşulları yaratmak için kanserojeni doğrudan yut-mak), kanser epidemiyologları arasında giderek büyümekte olan sabırsızlık ve düşkünlüğünü de barındırıyordu içinde. Kanseri önlemede devreye so-kulacak güçlü stratejilerin, nedenler konusundaki derin anlayıştan köken aldığı bir gerçektir. Herhangi bir kanserojenin keşfi ise, bu anlayışa ulaşma-daki ilk adımdır yalnızca. Başarılı bir strateji geliştirmek için kanserojenin yalnızca ne olduğunu değil, ne yaptığını da bilmek gerekir.

Ancak, birbirinden bunca farklı gözlemlerin (Blumberg'den Ames'e, Ames'den Warren ve Marshall'a) oluşturduğu parçaları, bütüncül bir kar-sinogenez kuramı oluşturacak şekilde birbirine bağlamak kolay iş değildi. Farklı popülasyonlar ve farklı organlar üzerinde etkili olan DES, asbest, ısı-nım, sarılık virüsü ve mide bakterisi, aynı patolojik noktada nasıl buluşacak-tı? Kansere neden olan etkenlerin listesi –bilinmeyen iksirleri içmeyle ünlü bir başka maceracının da söylediği gibi– “tuhafıştıkça tuhaflaşıyor”du.*

Bunca geniş ve şaşırtıcı bir nedenler yelpazesine sahip bir başka hastalığın örneğini bulmak çok güçlü. Dışavurum biçimleri de kendisi kadar karma-şık olan şeker hastalığı, aslında temelde insülin sinyal mekanizmasındaki aksaklıktan kaynaklanan bir hastalıktı. Koroner kalp hastalığı ise damar içi plakların yırtılması ya da yangısı sonucu açığa çıkan ‘tıkacın’, kalp damar-larından birini tıkaması sonucu geliyordu. Ancak kanser için, mekanizma odaklı birleştirici bir açıklamanın bulunmayışı, büyük bir eksiklikti. Nor-mal dışı, düzensiz hücre bölünmesinin ötesinde, kanserlerin altında yatan ortak patofizyolojik mekanizma ne olabilirdi?

Bu soruyu cevaplamak için kanser biyologlarının dönmeleri gereken nokta kanserin doğumu, hücrenin malinliğe dönüşüm yolunda attığı ilk adımlardı; yani karsinogenez.

* Burada kastedilen maceracı, Alis Harikalar Diyarında romanının kahramanı Alice'tir, Ç.N.

“Örümcek ağı”

Kanser tedavisinde herhangi bir somut gelişme arayacaksak bakacağımız yer erken tanı olmalıdır.

—John Lockhart-Mummery, 1926

Günümüzde kanser sorunuyla ilgili olarak evrensel bir iyileştirme yöntemi dışındaki en büyük ihtiyacımız, kanseri, belirtilere ait herhangi bir klinik işaret ortaya çıkmadan önce yakalayabilecek bir yöntemdir.

—Sidney Farber’ın Etta Rosensohn’a mektubu,
Kasım 1962

Söyler misiniz hanımefendi, siz hiç “paptiz” edildiniz mi?

—New York Amsterdam News, PAP yaymaları
üzerine, 1957

Karsinogenezin uzun ve yavaş yolculuğu –erken dönem kanser lezyonlarının örgütlü biçimde ve adım adım ilerleyerek malin hücre yoğunlaşmalarına dönüşmesi– kanseri önlemek için devreye sokulabilecek yeni bir stratejiye daha esin kaynağı olmuştu. Kanserın doğum dönemi, gerçekten de Auerbach’ın düşündüğü ölçüde belirleyici idiye, öyleyse belki de bu ilerleme sürecine en erken döneminde müdahale etmek, kanserden çok, kanser öncesine saldırı düzenlemek söz konusu olabilirdi. Yürüyüşü, ilk adım henüz havadayken durdurmak mümkün müydü?

Kanser hücrelerinin bu ilk dönüşüm sürecini, New York’taki Cornell Üniversitesi’nde çalışan Yunanlı hücre biyologu George Papanicolaou kadar yoğun biçimde araştıran az sayıda biliminsanı olsa gerek. Güçlü kuvvetli yapısı, kısa boyu, resmi duruşu ve eskidünya tarzıyla Papanicolaou, Atina ve Münih’te tıp ve zooloji eğitimi almış, New York’a ise 1913’te ve beş parasız gelmişti. Bir tıp laboratuvarında iş bulmak için çabaladıysa da tek yapabildiği, hayatta kalabilmek için Otuz Üçüncü Sokak’taki Gimbels ma-

ğazasında halı satıcısı olarak işe girmek olmuştı. Birkaç ay süren 'gerçeküstü' bir çalışma döneminden sonra (halı satma işinde, nereden bakılsa berbattı) Cornell'de bulmayı başardığı araştırmacılık pozisyonu da neredeyse halı satışı kadar gerçeküstü bir çalışma yaşamı sunuyordu kendisine: Görevi, kobay farelerinin adet döngülerini incelemektir. İzlenmesinden sorumlu olduğu tür ise adet dönemi sırasında ne gözle görünür bir kanama geçiriyor ne de herhangi bir doku bırakıyordu; ama Papanicolaou, bir burun spekulumu* ve pamuklu çubuk yardımıyla farelerden rahim ağzı hücreleri elde edip bunları ince, sulu preparatlar halinde mikroskop lamalarına yaymayı öğrenmişti.

Gördüğü hücreler, küçücük saat kolları gibiydi. Hayvanların hormonları döngüye bağlı olarak çoğalıp azaldıkça, rahim ağzından bırakılan hücrelerin biçim ve boyutları da paralel biçimde değişiyordu. Bu biçimsel değişiklikleri kaynak alarak, Papanicolaou da döngünün evresini, çoğunlukla da gün temelinde söyleyebiliyordu.

Araştırmacı 1920'lerin sonlarına doğru, tekniğini artık insanlara da uyarlanabilir hale getirmişti. (Karısı Maria'nın, rivayete göre her gün rahim ağzından yayma örneği alınmasına izin vermesi, bir evlilikte maruz kalılabilecek en zorlayıcı sınavlardan biriydi belki de.) Ve görüyordu ki, insan rahim ağzından alınan hücreler de, tıpkı kobaylarda olduğu gibi adet döngüsünün evresini belirlemede işe yaramaktaydı.

Ancak, kendisine söylendiği üzere tüm bunlar, incelikli ama bir anlamda da gereksiz bir icadın ötesine geçmemekteydi. Bir kadın hastalıkları uzmanının alaycı bir ifadeyle belirttiği gibi, "kadınlar da dahil, birçok primatta" adet döngüsünün evresi ya da zamanlamasını hesaplamak için bu tür yaymalara hiç de gerek yoktu. Kadınlar, Papanicolaou'nun yardımı olmaksızın döngülerinin zamanlamasını yüzyıllardır kendileri hesaplamaktaydılar.

Bu tür eleştirilerle cesareti kırılan Papanicolaou, yeniden mikroskop lamalarına döndü. Neredeyse on yıldır saplantılı biçimde normal yaymalara bakıyordu; ama belki de geliştirdiği yöntemin gerçek değeri normal değil, patolojik yaymaları incelerken ortaya çıkacaktı. Öyleyse, bu yaymalarla *patolojik* bir durumun tanısını koyabilir miydi? Normal hücrelere gözünü dikip bakmakla geçirdiği onca yıl, yoksa hücresel anormallikleri belirlemesine yarayacak bir girişime hazırlık süreci miydi yoksa?

Papanicolaou böylece adımlarını patoloji dünyasının içine yönlendirerek, akla gelebilecek her türlü jinekolojik rahatsızlıktan muzdarip birçok kadından örnekler topladı. Fibroidler (lifli tümörler), kistler, yumrular, rahim ve rahim ağzı yangıları, streptokok, gonokok ve stafilokok enfeksiyon-

* vücuttaki belirli bir açıklığı (burada burun deliği) büyütüp iç kısımları incelemeyi mümkün kılan muayene gereci, Ç.N.

ları, dış gebelikler, anormal gebelikler, iyi ve kötü huylu tümörler, abse ve çıbanlar... Bütün bu hastalıklar, verdikleri hücre örneklerinde patolojik bir işaret taşıyor olmaları umuduyla tek tek tarandı.

Kanserli vakalarda toplanan hücreler, Papanicolaou'nun keşfettiği üzere genellikle anormalliklerle doluydu. Neredeyse bütün rahim ağzı kanseri vakalarında, alınan hücreler "alışılmıştan dışında, tuhaf biçim"lere sahipti. Şişmiş çekirdekleri, pütürlü zarları, çökmüş sitoplazmalarıyla bunların normal hücrelere uzak yakın herhangi bir benzerlikleri yoktu. Papanicolaou, kötü huylu hücreler için yeni bir testle karşı karşıya olduğunu hemen fark etmişti.

Aldığı sonuçların heyecanıyla, "Kanser Tanısı İçin Yeni Yöntem" başlığıyla yayımladığı çalışmasının ilk olarak, "ırk ıslahı" üzerine gerçekleştirilen sıradışı bir öjenik konferansında sunulması ise, yalnızca patoloğların kendisine daha da kuşkuyla bakmalarına yaradı. Papanicolaou'nun "Pap yayması" adını verdiği teknik ne tam doğru ne de yeterince duyarlıydı. Söz konusu olan madem rahim ağzı kanseri tanısı koymaktı, bölgeden biyopsi örneği almak daha iyi değil miydi? Daha hantal, üstelik de doku zedeleyici bir yöntem olmasına karşılık, biyopsi, cam üstüne sıvaşmış pis bir yaymadan çok daha doğru ve belirleyici olmaz mıydı? Papanicolaou bile bu görüşe bir yanıt bulmakta zorlanmıştı. "Bu çalışmanın biraz daha ileri bir noktaya taşınması gerekmektedir" diye yazıyordu alçakgönüllülükle 1928 tarihli makalenin sonunda. Ve sonra, yirmi yıl içinde hiçbir işe yaramayan iki buluş gerçekleştirmiş biri olarak, bilimin spotları altından tümüyle kayboldu.



1928 ile 1950 yılları arasında Papanicolaou, yine bütün tutkusuyla yaymalarına döndü. Dünyası artık tümüyle rutine bağlanmıştı: direksiyonda Maria olmak üzere, işe yarım saat süren bir yolculuk; haftasonları Long Island'daki ev (çalışma odası ve balkonda birer mikroskop); akşamları örnekler üzerine rapor yazımı (pikapta Schubert, masa üstünde buharlaşmakta olan bir bardak portakal suyu). Bu arada jinekolojik patoloji uzmanı Herbert Traut, yaymaları yorumlamada kendisine eşlik ediyor, Cornell'deki ilk yıllarından tanıdığı Japon balık ve kuş ressamı Hashimi Murayama ise, bir *camera lucida* aracılığıyla yaymaların suluboya resimlerini yapıyordu.

Bu düşünce dönemi Papanicolaou için de, eski deneysel temaları büyütüp yansıtarak farklı biçimde görmesini sağlayan kişisel bir *camera lucida* gibi işlemekteydi. Bu arada neredeyse on yıllık bir düşünce de kendisine geri dönerek uykularını kaçırmaya başlamıştı: Rahim ağzındaki normal hücreler, biçim bakımından zaman içinde yavaş ve kademeli olarak değişiyorsa, kanser

hücreleri de yine biçim bakımından normalden malinliğe doğru benzeri bir seyir izliyor olabilir miydi? Kendisi de Auerbach gibi (ki, Auerbach'ın çalışması henüz yayımlanmamıştı) kanseri ara evrelerinde belirleyebilir, lezyonları tam dönüşüm yolunda, ara noktada yakalayabilir miydi?

1950 kışında gerçekleştirilen bir Noel partisinde, içkiyi biraz fazla kaçırmış genç bir kadın doğum hastalıkları uzmanı Papanicolaou'nun karşısına dikilerek, emredercesine yaymaların tam olarak ne işe yaradığını söylemesini istedi. Papanicolaou'nun bu soruya cevap üzerine ağzından dökülen cümleler ise, aslında içinden neredeyse on yıldır geçirmekte olduğu düşünceleri birdenbire yansıtmıştı. Ağzından patlarcasına çıkan sözler, Pap yaymasının gerçek yararının kanseri değil, onun öncülünü ve işaretlerini bulmak olduğunu anlatıyordu.

“Tam bir aydınlanma anıydı bu” diye anlatıyordu sonradan bir öğrencisi. “Pap yayması, bir kadına koruyucu önlem alma şansı tanıyacak ve kansere yakalanma olasılığını büyük ölçüde düşürecekti.” Rahim ağzı kanseri, genelde rahim ağzının dış katmanında ortaya çıkarak, çevre dokuların derinlerine dalmadan önce kabarcıklı ya da pulsu, yüzeysel bir yara oluşturur. Henüz herhangi bir belirtinin görülmediği kadınlardan örnekler alan Papanicolaou, geliştirdiği testin, kusursuz olmasa da hastalığı ilk aşamalarında yakalayabileceğini düşünüyordu. Bu şekilde tanı saatini geriye doğru çalıştırmış, tedavi olanağı olmayan istilacı kanserlerden tedavi edilebilir erken dönem kanserlerine geçiş yapmış olacaktı.



Papanicolaou 1952'de, yayma tekniğini kullanarak gerçekleştireceği ve kanser tarihinin en büyük ikincil önleme deneyi sıfatını taşıyacak olan çalışmayı başlatmak üzere Ulusal Kanser Enstitüsü'nü ikna etmeyi başardı. Çalışma kapsamında Tennessee'nin Shelby Bölgesi'nde yaşayan neredeyse bütün yetişkin kadınlara (2100 kilometre karelik bir alana yayılmış yaklaşık 150.000 kadın) Pap yayma testi uygulandı ve kadınlar zaman içinde izlendi. Germantown'un at çiftlikleri arasında yer alan tek odalı muayenehanelerden, Memphis'in her köşesine serpiştirilmiş büyük kent kliniklerine kadar, her yerden yağıyordu yaymalar. Fabrikalar ve iş hanlarının içine geçici “Pap klinikleri” kurulmuştu. Toplanan örnekler Tennessee Üniversitesi'nin, duvarları normal ya da anormal yayma örneklerinin fotoğraflarıyla dolu devasa mikroskop merkezine gönderiliyor, teknisyenler gece gündüz demeden, örnek fotoğrafların da yardımıyla yaymaları ‘okuyordu’. Yoğunluğun fazla olduğu dönemlerde, günde bin kadar yayma bu şekilde elden geçebiliyordu.

Shelby ekibi, beklenebileceği gibi ilerlemiş kanser lezyonlarından da pa-

yını almış ve 150.000 kişilik ilk gruptaki 555 kadında invazif (istilacı) rahim ağzı kanseri çıkmıştı. Ama Papanicolaou'nun varsayımının asıl kanıtı, başka bir keşifte gizlenmişti: Kadınlardan 557'si, şaşırtıcı biçimde kanserin istilacı evresinden önce, hatta bir kısmı doğrudan kanser öncesi dönemde yakalanmışlardı. Bunlar erken evredeki bölgesel lezyonlar olup, görece basit cerrahi işlemlerle tedavi edilebilir durumdaydılar. Kadınların neredeyse tümü hiçbir belirti göstermemekteydi; yani testin uygulanmamış olması durumunda erken evre lezyonları barındırdıkları da ortaya çıkmayacaktı. Bunun da ötesinde, lezyonları invazif evre öncesine ait olan kadınlarda ortalama tanı yaşının, invazif lezyonlu hastalarinkinden yaklaşık 20 yıl daha düşük olması da, karsinogenezin uzun yürüyüşünü bir kez daha doğrulamaktaydı. Pap yayması, sonuçta kanser tanı dönemini yaklaşık yirmi yıl erkene almış ve rahim ağzı kanserlerinin niteliğini "çoğunlukla tedavi edilemez"den "çoğunlukla tedavi edilebilir"e dönüştürmüştü.



Papanicolaou'nun New York'taki laboratuvarından birkaç mil ötede ise, Pap yaymasının özündeki mantık, çok farklı bir kanser türüne uyarlanmaktaydı. Epidemiyologlar önleme/koruma kavramlarını iki farklı biçimde ele alır. Birincil önleme uygulamalarında hastalık, nedeni olan etkene doğrudan saldırıyla önlenir (akciğer kanseri için sigarayı bırakma ya da karaciğer kanseri için hepatit B aşısı olma gibi). İkincil önlemede (buna tarama adı da verilir) ise hastalığın erken, yani belirti öncesi döneminde yakalanması için tarama testleri uygulanır. Pap yayması, rahim ağzı kanseri için bir ikincil önleme aracı olarak tasarlanmıştı. Öyleyse, eğer bir mikroskop, rahim ağzı dokusundan kazınan örneği büyüterek belirti öncesi evresinin varlığını saptayabiliyorsa, kanseri "görmek" için tasarlanacak farklı bir düzenek de, bir başka organdaki erken lezyonları tanıyabilir miydi?

1913'te Albert Salomon adındaki Berlinli bir cerrah, işte bunu anlamak için epeyce uğraşmıştı. Mastektominin bu azimli ve inatçı şampiyonu, ameliyattan sonra kesilip çıkarılan yaklaşık üç bin memeyi kaplığı gibi bir röntgen odasına götürmüş ve kanserin bırakmış olabileceği gölgeli hatları belirleyebilmek için her birini tek tek fotoğraflamıştı. Röntgen filmlerinde kanserin izlerini gerçekten de görmüştü: kanser dokusu içine yerleşmiş mikroskopik kalsiyum tanecikleri (radyologların daha sonraki tabiriyle "tuz tanecikleri") ya da kötü huylu hücrelerin "kansere" sözcüğünün köklerini hatırlatırcasına beliren ince uzantıları.

Salomon'un çalışmaları ani ve kaba biçimde kesintiye uğratılmasaydı, bundan sonraki adım büyük olasılıkla, tarama amacıyla memeleri ameliyat-

tan önce görüntülemek olacaktı; ama böyle bir şey gerçekleşmedi. 1930'ların ortalarında Naziler tarafından üniversitedeki kadrosunu terk etmek zorunda bırakılan Salomon, sonunda kamplardan kurtulup Amsterdam'a kaçarak kayıplara karıştı; tabii gölgeli meme röntgenleri de onunla birlikte. Salomon'un mamografi adını verdiği bu teknik kısa süre içinde unutulup gitti. Yokluğunun farkına varılmaması da pek şaşılacak şey değildi: Radikal cerrahiye saplanıp kalmış ve memedeki kitlelerin küçük büyük demeden aynı ürkütücü ameliyatla alındığı bir dünyada, küçük lezyonlar için tarama yapmak, öyle pek de mantıklı bir uygulama sayılmazdı elbette.

Mamografi adı verilen teknik, böylece yaklaşık yirmi yıl boyunca tıbbın gözden uzak köşelerinde gizlenip kaldı; başta da, radikal cerrahinin pek rağbet görmediği Fransa, İngiltere ve Uruguay'da olmak üzere. Ancak, Halsted'in kuramının yavaş yavaş sallanmaya başladığı 1960'lı yılların ortalarına gelindiğinde, mamografi de Amerika'daki röntgen kliniklerine geri dönerek Houston'da çalışmakta olan Robert Egan gibi öncü radyologlar tarafından büyük destek aldı. Papanicolaou gibi Egan da kendisini bilimsanından çok titiz bir zanaatkâr; kanserin fotoğraflarını ışığın en delici biçimi olan X-ışınlarıyla çeken bir fotoğrafçı olarak görüyordu. Bir gözlemcinin tabiriyle meme içinde bulunan "örümcek ağı inceliğindeki trabeküller" bile seçilir olana kadar filmler, açılar, konumlar ve poz ayarlarıyla oynayıp duruyordu.

Peki kanser, gölgelerle çevrelenmiş bu "örümcek ağı"nın içinde yakalanabilir miydi? Hele de yayılımını önlemeye izin verecek kadar erken bir evrede? Egan'ın mamogramlarında bir arpa büyüklüğünü aşmayan birkaç milimetrelik tümörler bile seçilir olmuştu artık. Yine de, bu türden erken evre tümörlerini seçmek ve bunları cerrahi yolla almak için yapılan taramalar yaşam kurtarabilecek miydi?



Kanser için yapılan taramalı deneyler, bütün klinik deneyler içinde en kaygan ve güvenilmez olanlarıdır; çünkü hem uygulanması son derece zor hem de hataya son derece açıktırlar. Nedenini kavramak için, bir tarama testinin laboratuvarından kliniğe yaptığı yolculuğu düşünün. Farz edin ki, erken ve belirti öncesi evredeki bir kanser türünü saptamaya yarayacak yeni bir test geliştirildi; sözelimi, kanser hücrelerinin kan serumuna saldırdığı proteinin düzeyini ölçen bir test. Bu türden bir testin ilk geçeceği sınav, teknik nitelikte olacaktır: gerçek dünyadaki performansı. Epidemiyologlar, tarama testlerinin iki tipik performans hatası içerdiğini söylerler. Birincisi, kişinin testte pozitif değer verdiği halde aslında kanser olmadığı "aşırı tanı" (overdiag-

* içinde yer aldığı organı parçalara bölen ağısı bağ doku çatısı, Ç.N.

nosis) durumudur. “Yalancı pozitif” olarak sınıflandırılan bu kişiler, kanser olmadıkları halde kendilerini kansere özgü cezai döngü içinde hapsolmuş bulurlar: bildiğimiz endişe ve korku döngüsü (ve yanında “bir şey yapma” ihtiyacı). Bunun sonucu ise genelde ilave testler ve cerrahi yöntemler olur.

Aşırı tanının ayna görüntüsünü oluşturan “eksik tanı” ise, hastanın gerçekten de kanser olduğu halde testlerde negatif sonuç vermesi durumudur. Eksik tanının tehlikelerinden biri, kişilere (epidemioloji jargonuna göre “yalancı negatif”ler) hasta olmadıkları konusunda verdiği güvencedir. Sonuç, bu sefer de farklı bir cezai döngüdür: tarama testiyle günışığına çıkmayan hastalığın, belirtilerle birlikte görünür olduğu an yaşanan şok, çaresizlik ve aldatılmışlık duygusu.

Asıl sorun, aşırı ve eksik tanının genellikle özünde birbirine kenetlenmiş, bir tahterevallinin iki ucuna sabitlenmiş halde durmalarıdır. Aşırı tanıyı sınırlandırma çabasındaki (hastaların pozitif olarak sınıflandırılmasına temel olan ölçütleri daraltarak) tarama testleri, bunun bedelini eksik tanı olasılığını yükselterek öderler; çünkü pozitif ile negatif arasında yer alan gri bölge hastalarını gözardı etmişlerdir. Bu değiş tokuşu daha iyi anlamak için bir örnekten yararlanalım ve Egan’ın benzetmesinden yola çıkarak, bir örümceğin, havadaki sinekleri yakalamak için kusursuz bir ağ icat etmeye çalıştığını düşünelim. Örümcek, ağın sıklığını artırmakla sinek yakalama şansının da kesin biçimde arttığını fark ediyor (“gerçek pozitif”). Ama aynı durum havada asılı duran çerçöp ve parçacıkların da yakalanma olasılığını yükseltiyor (“yalancı pozitif”). Aksine, ağın sıklığını azaltması da gerçek avları yakalama şansını düşürecek, ama bir şey ağa takıldığında da, takılan şeyin bir sinek olma olasılığı yüksek olacak. Hem aşırı hem de eksik tanının bedelinin ağır biçimde ödendiği kanserde, bu olağanüstü incelikteki dengeyi bulmak çoğunlukla olanaksızdır. Bütün kanser testlerinin kusursuz bir özgüllük ve duyarlılıkla işlemesini isteriz, ama tarama teknolojileri kusursuz değildir. Sonuçta tarama testleri de düzenli biçimde başarısız olur, çünkü çoğunlukla daha ilk engelde takılır kalırlar. Hem aşırı hem de eksik tanı oranlarının, kabul edilemez ölçüde yüksek olduğunu görürüz.

Ama yine farz edelim ki, yeni testimiz bu önemli darboğazı atlattı, aşırı ve eksik tanı oranları kabul edilebilir düzeylerde, biz de testi hevesli bir gönüllüler grubuna uyguluyoruz. Bir adım daha ileri gidelim ve test uygulandıkça doktorların da birdenbire erken dönem ve iyi huylu izlenimini veren kanser öncesi lezyonlar görmeye başladıklarını düşünelim. Bu lezyonlar, testten önce gördükleri hızlı büyüyen, agresif tümörlerle tezat oluşturuyor. Bu durumda testin başarılı olduğunu söyleyebilir miyiz?

Hayır. Küçük bir tümörü yalnızca *fark etmek* yeterli değildir. Kanser, çeşitlilik gösteren bir ‘davranış’ yelpazesine sahiptir. Bazı tümörler doğaları

gereği iyi huylu (benin), yani genetik olarak kötü huylu (malin) konuma asla gelmeyecek biçimde programlanmış; bazıları da doğaları gereği saldırgandır. Bu ikinci gruba erken, belirti öncesi dönemde müdahale etmek bile hastalığın gelişimini etkilemeyecektir. Eğer kanserdeki bu doğal davranışsal çeşitlilikle başedecekse, tarama testinin de daha ileri gitmesi, hayatta kalma oranını artıracak biçimde düzenlenmesi gerekecektir.

Şimdi de, tarama testimizin hayatta kalma oranını artırıp artırmadığını belirleyecek bir deney tasarladığımızı düşünelim. Hope [umut] ve Prudence [sağduyu] adlarında ve birbirine bitişik evlerde oturan iki tek yumurta ikizimiz var. Testimiz bu ikizlere öneriliyor. Hope tarama testine girmeyi seçerken, aşırı ya da eksik tanı konusunda kuşku duyan Prudence, testi reddediyor.

Hope ve Prudence'in bilmediği, kanserin aynı türünün ikisinde de tam olarak aynı zamanda –1990'da– geliştiği. Hope'un tümörü 1995'te tarama testiyle ortaya çıkıyor, Hope ardından ameliyat oluyor ve kemoterapiye başlıyor. Beş yıl daha yaşadıktan sonra hastalığın nüksetmesiyle 2000 yılında, yani ilk tanıdan on yıl sonra yaşamını yitiriyor. Buna karşılık Prudence, tümörünün farkına ancak memesinde büyüyen bir kitle olduğunu keşfettiğinde, 1999'da varıyor. O da tedaviye başlıyor, bazı yararlarını da görüyor, ama sonra hastalığın kendisinde de nüksetmesiyle Hope'la aynı yılda ve aynı zamanda ölüyor.

Düzenlenen ortak cenaze töreninde, yakınları iki tabutun önünden geçerken Hope ve Prudence'in doktorları arasında bir tartışma başlıyor. Hope'un doktorları, kendisinin beş yıllık bir yaşam kazanmış olduğunda ısrar ediyorlar: Tümörü 1995'te fark edilmiş ve 2000 yılında da ölmüştü çünkü. Prudence'in doktorları ise, Prudence'in kazandığı yaşam süresinin bir yıl olduğunda ısrarcılar: Prudence'in tümörü 1999'da ortaya çıkmış, kendisi de 2000'de yaşamını kaybetmişti. Ancak iki grup birden haklı olamaz: İkizler aynı tümör türünden dolayı ve aynı anda öldüler. Bir çelişki gibi görünen bu durumun çözümü aslında son derece açıktır. Tedavi sonrası yaşam süresini bir tarama testi için esas almak yanlıştır, çünkü erken tanı, tanı saatini de ister istemez ters yönde çalıştıracaktır. Hope'un ve Prudence'in tümörleri, tümüyle aynı biyolojik davranış sergilemişlerdir; ama Hope'un tümörü daha önce fark edildiğinden, daha uzun yaşadığı ve tarama testinin işe yaradığı gibi bir yanlış da ortaya çıkmıştır.

Öyleyse testimiz şimdi bir engeli daha aşmak, yaşam süresini uzatmaktan çok, ölüm oranını düşürmek zorundadır. Hope'a uygulanan testin gerçekten işe yarar olup olmadığını anlamak için yapılacak tek şey, Hope'un, tanı zamanından bağımsız olarak daha uzun süre yaşayıp yaşamadığını sormaktır. Hope, Prudence'tan on yıl fazla yaşayıp 2010'a ulaşmış olsaydı, teste

haklı bir puan vermekte serbest olurduk. Ama iki kadın da tam tamına aynı anda öldükleri için, tarama testinin herhangi bir üstünlük sağlamadığını fark edebiliyoruz.

Bir tarama testini başarıya götürecek yolun şaşırtıcı ölçüde uzun ve dar olduğunu anlıyoruz böylece. Böyle bir test, aşırı ve eksik tanı tuzaklarını aşmak zorundadır; erken tanının kendisini amaç olarak görme yanılgısından kaçınmak zorundadır ve nihayet, yanlışlık ve seçim sürecinin aldatmacalarına kanmamak zorundadır. Basitçe, “sağkalım”, testin nihai hedefi olamaz; her adımda yapılacak uygun bir “rastgeleleştirme” işlemi ise kritik önem taşır. Test, ancak bütün bu ölçütleri karşılıyorsa (tam anlamıyla rastgeleleştirilmiş bir deney ortamında ölüm oranını düşürebildiğini kanıtlıyorsa, aşırı ve eksik tanı oranları kabul edilebilir düzeydeyse) başarılı sayılabilir. Aşılacak engellerin epeyce zorlu olduğu bu tür bir düzenleme içinde, böylesine yüksek düzeyli bir sınavı aşıp kansere karşı gerçek bir avantaj sağlayacak ölçüde güçlü, çok az sayıda test vardır.



1963 yılının kışında üç adam, kansere ilişkin belirti göstermeyen (asemptomatik) kadınlardan oluşan büyük bir gruba mamografi uygulanarak gerçekleştirilecek bir tarama testinin, meme kanserinden ölümü engelleyip engellemeyeceğini anlamak üzere kolları sıvadı. Her biri kendi alanında dışlanmış olan bu üç adamın amacı, meme kanseri üzerinde çalışabilecekleri yeni yollar bulmaktı. Klasik gelenekle yetişmiş bir cerrah olan Louis Venet’in hedefi, alanda artık kural haline gelmiş büyük çaplı ve yıpratıcı radikal cerrahiden kaçınmanın bir yolu olarak, kanserleri erken evrede yakalamaktı. İstatistikçi Sam Shapiro, istatistiksel deneylerde kullanılacak yeni yöntemler bulmak istiyordu. New York’lu dahiliye uzmanı Philip Strax’ın gerekçesi ise en dokunaklıydı: 1950’li yılların ortalarını, meme kanserinin işkence dolu son evresine girmiş olan karısına bakmakla geçirmişti. X-ışınlarından yararlanarak kanserleri istilacı evreden önce yakalama hedefi, aslında, karısını elinden alan biyolojik saati geriye döndürmek için yürüttüğü kişisel bir savaşı simgelemekteydi.

Venet, Strax ve Shapiro, akılcı ve bilgili klinik deneycilerdi; mamografiyi sınamak için, hedef noktası olarak ölüm oranından yararlanacak rastgele yöntemli ve ileriye dönük (prospektif) bir deneye gereksinimleri olduğunu, en başından fark etmişlerdi. Deneyleri, yöntem açısından Doll ve Hill’in 1950’lerde yürüttüğü ünlü sigara deneyinin farklı bir tekrarı gibi olacaktı. Sorun, bu tür bir deneyin, lojistik bakımdan nasıl yürütülebileceği idi. Doll ve Hill’in çalışması, şans eseri, İngiltere’deki sağlık sisteminin ulusal-

laştırılmış olmasının bir sonucuuydu; örneklem grubu büyük ölçüde Ulusal Sağlık Hizmetleri'nin "adres defteri"ne kayıtlı doktorlardan oluşmuştu. Mamografi için ise deneyi mümkün kılan, aksine, savaş sonrası Amerika'sını vuran özelleştirme dalgasıydı. 1944 yazında New York'taki yasa yapıcılar, yine New York'taki çalışan gruplarına kayıt-temelli sağlık sigortası sunmayı hedefleyen yeni bir program başlattılar. Sağlık Sigortası Planı (Health Insurance Plan – HIP) adı verilen bu program, günümüzdeki Sağlık Bakım Kuruluşu'nun (Health Maintenance Organization – HMO) da atasıdır aynı zamanda.

HIP programı, sigorta alanındaki büyük bir boşluğu doldurmaktaydı. 1950'lerin ortalarında üçlü bir kuvvet (göç, 2. Dünya Savaşı ve Büyük Bu-nalım) kadınları evlerinden çekip çıkarmış ve New York'taki toplam işgü-cünün üçte birini kapsar hale getirmişti. Sağlık sigortası arayışında olan bu kadınlar için HIP, özellikle de risk havuzları aracılığıyla masrafları düşürme olanağını tanıması nedeniyle, en doğal çözümdü. 1960'ların başına gelin-diğinde, New York'ta yer alan 31 medikal gruba dağılmış 300 binden fazla kişi, plana kaydolmuştu ve bunların 80 bine yakını da kadındı.

Strax, Shapiro ve Venet, bu kaynağın önemini anlamakta gecikmediler: New York'un her yerine dağılmış ve uzun süre boyunca taranıp izlenme-yi mümkün kılan "tanımlı" bir kadın grubuyla karşı karşıyaydılar. Deney özellikle basit tutuldu: HIP'e kayıtlı 40-64 yaş arası kadınlar iki gruba ayrıl-dı ve bir gruba mamografi yapılırken diğer grup taramadan muaf tutuldu. 1960'larda tarama deneyleri için belirlenmiş etik standartlar, grup ayrımını daha da kolay hale getiriyordu. Taramanın uygulanmadığı, yani mamogra-finin önerilmediği grubun onayını almak bile gerekmiyordu; deneye "pasif" olarak ister istemez girecekler ve zaman içinde de izleneceklerdi yalnızca.

Aralık 1963'te başlatılan deneyin lojistik bakımdan kâbusa dönüşmesi uzun sürmedi. Mamografi oldukça külfetli bir işlemdi: yetişkin boğa bo-yutlarındaki bir makine, küçük pencere çerçevelerini andıran fotoğraf pla-kaları ve karanlık odadaki zehirli kimyasalların çalkantısı... Tekniğin uy-gulanması için en uygun yerler, özel röntgen klinikleriydi; ancak kadınları, önemli bir bölümü şehir merkezinin dışındaki bu kliniklere gitmeye ikna edemeyen Strax ve Venet, sonunda başka bir çareye başvurmak zorunda kaldılar: İçine röntgen cihazı yerleştirdikleri bir karavanı Manhattan'ın gö-beğine, dondurma arabaları ve sandviç satıcılarının arasına park ederek, öğle tatiline çıkan kadınları çalışmaya dahil olmak üzere buraya çekmeye çalıştılar.

Strax azimle yürütüyordu bu kampanyayı. Çalışmaya katılmayı redde-

* Kadınlar mamografiye ek olarak, çoğunlukla bir cerrahın gerçekleştirdiği meme mu-ayenesine de tabi oluyorlardı.

denleri arıyor, yazıyor, sonra tekrar arayıp ikna etmeye çalışıyordu. Kliniklerse, günde binlerce kadının taranmasına olanak verecek şekilde, adeta mekanik duyarlılıkla işlemekteydi:

“Görüşme ... 5 nokta $\times$ saatte 12 kadın = 60 kadın ... Soyunma kabinleri: 16 kabin $\times$ saatte 6 kadın = saatte 96 kadın. Her kabin kare tabanlı, toplam 64 kişinin eşyalarını alacak 4 kilitli dolaba sahip. ‘Döngü’yü tamamlayan her kadın aynı kabine tekrar girip eşyalarını alıyor ve giyiniyor ... Tarama akışını yavaşlatabilecek sandalye ya da ayna gibi eşyalar yok.”

Perdeler kalkıp iniyor, dolaplar açılıp kapanıyor, sandalyesiz, aynasız odalara kadınlar bir giriyor, bir çıkıyordu. Atıklarınca bütün gün boyunca, ayrıca akşamın geç saatlerine kadar çalışmaktaydı. Altı yıl gibi şaşırtıcı ölçüde kısa bir süre içinde, üçlü, normalde yirmi yıl alacak bir tarama sürecini tamamlamıştı.

Mamografide bir tümörü olduğu belirlenen kadınlar, o sıralarda elde olan geleneksel yöntemle tedavi ediliyor, bu da genellikle kitlesel çıkarma amacıyla yapılan radikal mastektomi ya da cerrahi ve ardından ışın tedavisi oluyordu. Tarama ve müdahale döngüsü bir kez tamamlandıktan sonra Strax, Venet ve Shapiro artık arkalarına yaslanıp deneyin gidişatını izleyebilirlerdi. Bunun için yapmaları gereken, meme kanserinden ölümleri, taranan ve taranmayan gruplarda ayrı ayrı ölçüp karşılaştırmaktan ibaretti.



1971’de, yani çalışmanın başlatılmasından sekiz yıl sonra, araştırmacılar HIP deneyinin ilk bulgularını açıkladılar. Başlangıçta her şey tarama lehine sonuçlanmış görünüyordu. Deneye 62 bin kadın katılmış, yarısı da mamografi yöntemiyle taranmıştı. Bu gruptaki 31 ölüme karşılık, kontrol grubunda 52 ölüm gerçekleşmişti. Kurtarılan yaşamların kesin sayısı, mütevazı bir rakam sunsa da ölüm oranında taramadan kaynaklanan düşüş (neredeyse yüzde 40) harikulade bir sonuçtu. Strax kendinden geçmişti adeta: “Kadınların –ve memelerinin– potansiyel kurtarıcısı artık radyologlardır.”

HIP deneyiyle alınan olumlu sonuçlar, mamografi uygulamalarında patlama yaşanmasına neden olmuştu. Bir radyologun sözleriyle “beş yıl içinde mamografi, bir kenara atılmış bir işlem olmaktan çıkıp, yaygın bir uygulama olmanın eşiğine gelmişti.” İlgi Ulusal Kanser Enstitüsü’nde de hızla artmaktaydı. Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society) yetkililerinden Arthur Holleb, durumun Pap yaymasıyla olan paralelliğini fark etmekte gecikmeyenlerdendi. Şöyle duyuruyordu 1971’de: “Derneğin, tıpkı Pap testiyle yaptığı gibi mamografi için de büyük bir program başlatmasının zamanı gelmiştir. ... Her yıl meme kanserinden ölenlerin sayısının

Vietnam’da son on yılda ölenlerin sayısı ile eşit olduğu bu durumu sineye çekmelerini bekleyemeyiz bu ülkenin insanlarından. Daha büyük bir ulusal çabanın zamanı gelmiştir. Ve kuvvetle inanıyorum ki, o gün de bugündür.”

ACS’nin dev kampanyasına Meme Kanseri Tespit ve Gösterim Projesi (Breast Cancer Detection and Demonstration Project – BCDDP) adı verildi. İsminden de anlaşılacağı üzere bu bir deney değil, bir “gösterim”di. Tedavi ya da kontrol grubu bile yoktu. Projenin amacı bir yıl içinde yaklaşık 250 bin kadına mamografi taraması yapmaktı. Strax’ın üç yılda taradığı kadınların sayısının neredeyse sekiz katı olan bu büyük sayıyla güdülen amaçlardan önemli bir tanesi de, aslında mamografik taramanın ulusal bir düzeyde gerçekleştirilebileceğini göstermekti. Proje, Mary Lasker’ın olduğu kadar, Amerika’daki neredeyse bütün kanser kuruluşlarının da tam desteğini almıştı. Bir zamanların köşeye atılmış işlemi olan mamografi, artık kutsanmaya hazırды.



Ancak BCDDP henüz yol almaktayken, HIP çalışması yavaş yavaş kuşku çekmeye başlamıştı bile. Hatırlarsak, Shapiro kadınları “test” ve “kontrol” grupları olmak üzere iki gruba ayırıp ölüm oranlarını karşılaştırarak, deneyi rastgele yöntemli hale getirmeyi seçmişti. Ancak, altmışlarda gelenek olduğu üzere, kontrol grubu deneye katıldığı konusunda haberdar edilmemişti; HIP kayıtlarından çekilip alınan “sanal” bir gruptu bu. Kadınlardan biri meme kanserinden öldüğünde Strax ve Shapiro görev duygusuyla kayıtlarını güncelliyordu; ama ölen kadınlar, sonuçta istatistik ormanında devrilen birer ağaçtı yalnızca. Grup, soyut bir varlık muamelesi görüyordu; üstelik kendi varlığından bile haberdar değildi.

Sanal bir grubu gerçek bir grupla karşılaştırmanın ilkece hiçbir sakıncası yoktu belki; ama 1960’ların ortalarında deneye kayıtlar henüz sürmekteyken Strax ve Shapiro’nun aklına da bir kurt düşmüştü: Meme kanseri tanısı *zaten* konmuş bazı kadınlar da deneye dahil edilmiş olabilir miydi? Bu tür kadınlar için tarama testinin elbette hiçbir yararı olmayacaktı, çünkü hastalığı zaten taşımaktaydılar. Olası hataları düzeltmek amacıyla Shapiro, bu durumdaki kadınları seçerek, onları deneyin iki kolundan birden ayırdı.

Örneklerin mamografi test grubundan ayıklanması zor değildi; yapılacak şey, radyologun mamografiden önce hastaya tıbbi geçmişini sormasından ibaretti. Ama ‘sanal’ bir grup olan kontrol grubuna ‘sanal’ sorgulama mümkün olmayacağına göre, grubu ‘sanal’ olarak ayıklamaktan başka çare yoktu. Shapiro, deneyin iki kolundan da eşit sayıda kadını çekip çıkarırken dikkatli ve yansız olmaya çalıştıysa da sonuçta seçici davranmaktan kaçınamamış,

belki de olası hataya karşı fazlaca temkinli davranıp “düzeltme” sürecinde aşırıya kaçmıştı. Çünkü daha önce meme kanseri geçirdiği bilinen kadınlar, daha çok taranan gruptan ayıklanmıştı. Farkın küçüklüğü ise (30 bin kişilik bir deneyden yalnızca 434 kişi) sonucun istatistik açısından tam bir felaket olmasını engellemiyordu. Eleştiriler, şimdi de taranmamış gruptaki fazladan ölümlerin, bu ayıklamanın bir sonucu olduğu yönündeydi. Bu grup, önceden meme kanseri tanısı konmuş hastalarla yanlışlık sonucu fazlaca yüklenmiş; gruptaki ölüm sayısının daha fazla oluşu ise, istatistiklere karışan insan elinin bir sonucu olmuştu.

Mamografi yandaşları adeta yıkılmıştı. Yapılması gereken şey, onlara göre adil ve yeni bir değerlendirme, hatta ikinci bir deneydi. Ama böyle bir deney nerede gerçekleştirilebilirdi ki? BCDDP’ye zaten kaydolmuş, dolaşısıyla da ikinci bir deneye katılamayacak 200 bin kadının varlığı, üstüne bir de olan-olmayan gölgeler üzerine didişip duran akademik camia hesaba katıldığında, kesinlikle ABD’de değil. Çekişmeler arasında güçlülük ve körlümesine yol alabilen mamografi camiasının durumu da pek parlak değildi. Yapılmış deneylerin üzerine sistemli biçimde yeni deneyler koymak yerine, birbiri üzerinden takılıp düşen ve biri diğerinden pek farklı olmayan bir deneyler silsilesi gerçekleştirmeyi yeğlemişlerdi. 1976 ile 1992 arasında Avrupa’da da (İskoçya’da Edinburgh ile İsveç’te Malmö, Kopparberg, Östergötland, Stockholm ve Göteborg) dev boyutlu paralel mamografi deneyleri başlatıldı. Bu arada Kanadalı araştırmacılar ise mamografi konusunda, Ulusal Meme Tarama Çalışması (Canada National Breast Screening Study – CNBSS) adı verilen kendi rastgele yöntemli deneylerine girişmişlerdi. Meme kanserinin tarihinde atılan neredeyse her adımda olduğu gibi, grupların birbirlerini geçmeye geçmeye çalıştıkları mamografi deneyleri de tam bir silahlanma yarışına dönüşmüş gibiydi.



Edinburgh deneyi tam bir felaketti. Bir kere, yalıtık ve birbirinden kopuk yüzlerce tıbbi uygulama alanına bölünmüş bir bölge olarak, zaten deney için seçilebilecek en kötü yerd. Doktorlar, kadınları tarama ve kontrol gruplarına bölerken oldukça keyfi ölçütler izliyor, daha da kötüsü, çoğu durumda hangi grupta yer alacağına kadının kendisi karar veriyordu. Rastlantısalılık protokolleri altüst olmuştu; deney ilerledikçe kadınlar sıklıkla bir gruptan diğerine geçiyor, çalışmanın bütününe yöneltilebilecek anlamlı bir-iki yorum da böylece felce uğramış oluyordu.

Bu arada, Kanada deneyi kesinlik ve ayrıntıya dikkat açısından örnek nitelikteydi. 1980 yazında mektuplar, ilanlar ve kişisel telefonlar aracılığıyla

duyurusu son derece iyi biçimde yapılan ulusal kampanya kapsamında 39 bin kadın, mamografi taraması için akredite edilmiş 15 merkeze yönlendirilecekti. Bu tür bir merkeze gelen herhangi bir kadın önce bir sekreter tarafından karşılanarak kendisine bazı temel sorular soruluyor, sonra bir anket doldurması isteniyor ve ardından da bir hemşire ya da doktor tarafından muayene ediliyordu. Muayene sonrasında adı, serbestçe dolaşan (ve çoğu klinikte de mavi çizgili) açık bir kayıt defterine işleniyordu. Deneyde rastlantısallığı sağlayan, bu çizgilerdi: Kadınlardan biri tarama grubuna yazılıyor, bir sonraki çizgide yer alan kontrol grubuna, ardındaki yine tarama grubuna, vs.

Ancak, olayların akış sırasına dikkatinizi çekmek isterim: Kadınlar rastgele yöntemli dağılıma, ancak tıbbi geçmişleri kaydedilip muayene edildikten *sonra* alınıyorlardı. Bu sıralama ilk protokolde ne yer almış ne de öngörülmüştü (bütün merkezlere ayrıntılı bir yönerge kılavuzu gönderilmişti). Bu küçücük değişiklikse, deneyi tümüyle geçersiz kılıyordu. Görüşme ve muayenelerden sonra yapılan dağıtım, artık rastgele yöntemli sayılamazdı; çünkü muayenede normal meme ya da lenf düğümü bulguları göstermeyenler, oranı bozacak biçimde mamografi grubuna alınmaktaydı (sözgeli mi, merkezlerden birinde mamografi grubuna 17, kontrol grubuna 5 kişi düşecek şekilde). Tıbbi geçmişlerinde meme kanseri olan kadınlar için de, yine geçmişleri ya da sigorta tazminat talepleri temelinde “yüksek risk” sınıfına giren kadınlar için de göre aynı şey geçerliydi (sekizi mamografi, biri kontrol grubuna olmak üzere).

Bu sapmanın nedenleri hâlâ bilinmemektedir. Hemşirelerin yüksek risk grubundaki kadınları mamografi grubuna almalarının nedeni, soru işaretli bir klinik muayeneyi doğrulamak, mamografi aracılığıyla ikinci bir görüş almak için miydi? Hatta, belki de yapılan tahribatın bilincinde bile değillerdi. Yoksa, kasıtsızca ve yalnızca merhamet duygusuyla, yüksek risk altındaki kadınları mamografiye zorlamak için yapılmış bir seçim miydi bu? Ya da yüksek risk grubundaki kadınlar, ‘doğru’ satıra denk düşmek için bekleme odasında sıralarını kasıtlı olarak ayarlamış veya böyle bir şey yapmaya yönlendirilmiş olabilirler miydi? Muayene eden doktorlar, röntgen teknisyenleri ya da sekreterler tarafından?

Epidemiyologlar, istatistikçiler, radyologlardan oluşan yığınla ekip ve en az bir adli uzman ekibi, artık yıpranmış durumdaki defterleri tarayıp bu sorulara yanıt bulmaya ve deneyde yanlış giden şeyin ne olduğunu anlamaya çalıştılar. “Zevkler ve renkler gibi, kuşku da görelidir” yorumunu yapmıştı deneyin baş soruşturmacısı. Ama, kuşku doğuracak çok şey vardı gerçekten de. Defterler hatalar ve çiziklerle kaynıyordu: İsimler değiştirilmiş, kimlik bilgileri yer değiştirmiş, satırlar silinmiş, isimler çizilip üzerlerine yenileri

yazılmıştı. Klinik çalışanlarının ifadeleri de güçlendirmekteydi bu gözlemleri. Sözgelimi, kliniklerden bir tanesinde deney koordinatörü kendi arkadaşlarına karşı seçici davranıp onları mamografi grubuna almıştı (büyük olasılıkla onlara bir iyilikte bulunup hayatlarını kurtarmak amacıyla). Bir diğerinde çalışan bir teknisyen ise, kadınların şu veya bu gruba yönlendirilmesiyle rastlantısallık koşulunun ciddi biçimde yara aldığını söylüyordu. Suçlamalar ve verilen yanıtlar, akademik dergilerin sayfalarına yağıp duruyordu. Kanseri araştırmacısı Norman Boyd ise, makale özetinde şöyle diyordu: “Aldığımız bir ders varsa, o da klinik deneylerde uygulanan rastlantısallık yönteminin, herhangi bir çarpıtmayı olanaksız hale getirecek biçimde yönetilmesi gerektiğidir.”

Ancak alınan dersler dışındaki her şey bulanık kalmıştı. Bu ayrıntılar sisi içinden beliren şey, HIP çalışmasından da dengesiz görünen bir başka çalışmaydı. Strax ve Shapiro, mamografi grubundaki yüksek risk grubu hastalarının sayısını azaltarak, CNBSS ise kuşkuculara göre tam tersi bir günah işleyerek; mamografi grubuna bu tür hastaları özellikle katarak tökezlemişti. CNBSS sonuçlarının belirgin biçimde negatif olması ise şaşırtıcı değildi: Her şey bir yana, mamografi grubunda meme kanserinden ölenlerin sayısı, kontrol grubundakilerden daha fazla çıkmıştı.



Tökezlemekten biri türlü kurtulamayan bu geleneğin nihayet düze çıktığı yer, İsveç oldu. 2007 yılının kışında, İsveç'te 1970'lerde başlatılan mamografi deneylerinin yürütüldüğü yerlerden biri olan Malmö'ye gitmiştim. İskandinav yarımadasının güney ucuna çok yakın bir konumda yer alan Malmö, özelliksiz, gri-mavi bir manzaranın ortasına kurulmuş gri-mavi bir endüstri şehridir. Skåne bölgesinin geniş düzlükleri kuzeyinde yer alırken, Öresund boğazının suları da güneyine doğru akar. 1970'lerin ortalarında kendini gösteren ekonomik gerilemeyle yıpranan bölge, yaklaşık 20 yıl boyunca ekonomik ve demografik bakımdan donup kalmış, hem iç hem de dış göçler bu süre boyunca yüzde 2 gibi şaşırtıcı ölçüde düşük bir orana inmişti. Malmö böylece kendi belirsizliği içinde sıkışıp kalmış, nüfusu da sınırları içine hapsolmüştü. Sonuçta, zor bir deneyi gerçekleştirmek için olabilecek en iyi koşulları sunuyordu.

1976'da, Malmö Mamografi Çalışması'na 42 bin kadın kaydoldu. Grubun yarısı (yaklaşık 21 bin kişi) Malmö Genel Hastanesi'nin hemen dışındaki küçük bir klinikte yıllık taramadan geçerken diğer yarısına tarama uygulanmıyordu. Her iki grup da deneyin başlangıcından itibaren yakından izlendi. Deney tek kelimeyle saat gibi işliyordu. “Koca Malmöde yalnızca tek

bir meme kliniği vardı. Bu büyüklükteki bir şehir için sıradışı bir durum. Bütün kadınların yıldan yıla aynı klinikte taranması ise son derece tutarlı ve kontrollü bir deney çıkarmıştı ortaya. Koşulları mümkün olabilecek en kesin biçimde çizilmiş bir deney” diye anlatıyordu baş araştırmacı Ingvar Andersson.

Deneyin 12. yılının sonuna karşılık gelen 1988’de sonuçlar duyuruldu. Taramanın yapıldığı grupta 588, kontrol grubunda da 447 kişiye meme kanseri tanısı koyulmuştu. Sonuçlar, mamografinin erken kanserleri belirleme kapasitesinin altını bir kez daha çizmiş olsa da, en azından ilk bakışta görülüyordu ki erken tanı, kurtarılan yaşam sayısının da çok olması anlamına gelmemektedir. 129 kadın meme kanserinden ölmüştü; 63’ü mamografi grubunda, 66’sı da kontrol grubunda olmak üzere. İstatistik açısından, arada seçilebilir bir fark yoktu.

Ancak, ölümlerin ardında yatan belirli bir örüntü vardı. Gruplar yaşa göre incelendiğinde, 55 yaş üstü kadınlar taramanın yararını görmüş ve meme kanserinden ölümlerin oranı yüzde 20 kadar düşmüştü. Diğer yandan, mamografinin daha genç kadınlarda algılanabilir bir avantaj yarattığı söylenemezdi.

Bu kalıp (görece yaşlı kadınlar için belirgin avantaj, daha gençleri için belli-belirsiz avantaj) Malmö çalışmasını izleyen sayısız çalışmada da gösterecekti kendini. 2002’de, yani Malmö deneyinden 26 yıl sonra tıp dergisi *Lancet*’te İsveç’teki bütün çalışmaları birlikte ele alan çok kapsamlı bir inceleme yayımlandı. Deneylere katılan toplam 247 bin kadınla ilgili verilerin birleşik analizi, Malmö çalışmasını doğrular nitelikteydi. Mamografi, 15 yıllık bir süre içinde 55-70 yaş arası kadınlarda meme kanserinden ölümleri yüzde 20 ile 30 oranında düşürmüştü, ancak 55 yaş altı kadınlarda herhangi bir avantaj gözlenememişti.

Kısacası mamografi, meme kanserli bütün kadınların tartışmasız kurtarıcısı konumuna oturamayacaktı. Etkilerinin, istatistikçi Donald Berry’nin de açıkladığı gibi “belirli bir grup için tartışma götürmediği doğrudur, ama yine aynı grup için, tartışma götürmez biçimde mütevazı olduğu da doğrudur.” Berry şöyle devam ediyordu: “Tarama uygulaması piyango gibidir. Herhangi bir kazanç, kadınlar arasındaki bir azınlıkça paylaşılır. ... Kadınların çok büyük bir çoğunluğu herhangi bir yarar görmediği gibi, bedelini de kaybettikleri zaman ve taramanın getirdiği risklerle öderler. ... 50 yaş sonrasına kadar mamografi yaptırmamanın riski, 15 saat kasksız bisiklet sürmenin riskiyle üç aşağı beş yukarı aynıdır.” Ülkedeki bütün kadınlar 15 saat boyunca kasksız bisiklet sürmeye kalkışsaydı, ortaya çıkacak ölüm sayısının, kasklı sürmeyle çıkacak olandan biraz daha fazla olacağı kesindir. Ama haftada bir gün köşedeki markete kasksız olarak bisikletle giden tek

bir kadın için bu risk öylesine düşüktür ki, gözden rahatlıkla kaçabilir.

Bu incelikli mesajın en azından Malmö'de yerine tam olarak ulaşması zaman alacak gibi görünüyor. İlk çalışmadaki kadınların çoğu –çeşitli nedenlerle– yaşamlarını kaybetmiş durumda; ama mamografi, Malmö sakinlerinden birinin açıkladığı gibi “burada artık bir din gibi.” Kliniğin hemen dışında durduğum o rüzgârlı kış sabahı, kimi 50 yaş üstü kimi de daha genç olan sayısız kadın, sanki dini görevlerini yerine getirir gibi yıllık mamografilerini çekirmek üzere içeri doğru akmaktaydı. Klinik, başka şehirlerde felaketle sonuçlanan girişimlerden sonra, kanser önleme çabasının tarihindeki en önemli ve zor deneylerden birini sarsılmadan tamamlamasını sağlayan aynı verimlilik ve beceriyle çalışır gibiydi. Hastalar, sanki basit bir günlük işi yerine getiriyorlarmış duygusunu veren bir rahatlıkla içeri dışarı girip çıkıyorlardı. Önemli bir bölümü, bisikletlerine atladığı gibi ayrılıyordu oradan. Berry'nin uyarılarından bihaber ve kasksız olarak.



Yinelenebilir, ucuz, kolay öğrenilen böylesine basit bir teknikten; memede ki küçük bir tümörün gölgesini algılamak üzere üretilen bir X-ışını görüntüsünden herhangi bir yarar sağlayacak duruma gelmeden önce, neden elli yıl ve dokuz deneylik bir çabalamadan geçmek zorunda kalınmıştı?

Doğası gereği kaygan, tartışmalı ve hataya açık olan erken tanı deney sürecinin karmaşıklığı, yanıtın bir bölümünü oluşturur. Edinburgh deneyi hatalı rastlantısallaştırma süreci, BCDDP ise rastlantısal olmayışı sonucu yerle bir olmuştu. Shapiro yansızlık iddiası, Kanada deneyi ise yanlışlık ve acıma duygusuyla yanlış yönlere sapmıştı.

Yanıt, kısmen de iyi bilinen aşırı ve eksik tanı açmazında yatar; ancak önemli bir farklılıkla. Mamografinin erken meme kanseri tanısında vazgeçilmez bir araç olmadığı, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranlarının, bu tekniği ideal olmaktan çok uzak kıldığı artık anlaşılmış durumdadır. Ama, mamografideki asıl eksiklik, bu oranların da mutlak olmamasından, yaşa göre değişmesinden kaynaklıdır. Elli beş yaşın üzerindeki kadınlar için meme kanseri sıklığı, görece zayıf kalan bir tanı aracının bile tümörü erken dönemde algılayıp hayatta kalma açısından bir avantaj sunabileceği düzeydedir. Ancak, 40-50 yaş arasındaki kadınlarda meme kanserinin görülme sıklığı bakımından düştüğü nokta, mamogramda beliren “kitle”nin sıklıkla hatalı pozitif olmasına yol açmaktadır. Görsel bir benzetme yapacak olursak: Küçük yazıları okunur kılmak amacıyla tasarlanmış bir büyüteç, font büyüklüğünün on, hatta altı punto olduğu durumlarda gayet iyi iş görür; ama sonra bir sınıra çarpar. Belli bir font büyüklüğüne gelindiğinde, bir

harfi doğru okuma olasılığıyla yanlış okuma olasılığı hemen hemen aynıdır. Meme kanseri “font büyüklüğü”nün yeterli düzeyde olduğu 55 yaş civarındaki kadınlarda, mamogram da işlevini uygun biçimde yerine getirebilir; ancak 40-50 yaşa uygulandığında, belirli bir eşikte ‘şaşılmaya’, ayırt edicilik kapasitesi de düşmeye başlar. Bu gruptaki kadınlar için mamografi, ne kadar yoğun biçimde uygularsak uygulayalım, zayıf bir tarama aracı olarak kalacaktır.

Yanıtın son parçası ise, kanser ve tarama uygulamasını nasıl algıladığımızda yatmaktadır elbette. İnsanlar olarak, görsel becerilerimizden epeyce yararlanan bir türüz. Bizler için görmek, inanmaktır; kanseri başlangıç evresinde görmek ise, inandığımız üzere, onu önlemenin de en iyi yoludur. Yazar Malcolm Gladwell’in bir zamanlar söylediği gibi, “Kanserle savaşın nasıl yürütülmesi gerektiğinin en iyi örneğidir bu. Güçlü bir kamera kullanacaksınız, ayrıntılı bir görüntü alacaksınız, tümörü bir an önce, mümkün olduğunca erken görmeye çalışacaksınız, sonra da zaman kaybetmeden agresif bir tedaviye başlayacaksınız. ... Bir tümörün içerdiği tehlike, görsel olarak sunulmaktadır size. Büyük kötü, küçük ise iyidir.”

Ancak, kamera ne kadar güçlü olursa olsun, kanser bu basit kuralı hiçe saymaktadır aslında. Tümörleri yayılım öncesi evrede yakalayıp ortadan kaldırmanın yaşam kurtarabildiği, elbette doğrudur. Ama şu da doğrudur ki, bir tümörün küçük olması, onun yayılım öncesi evrede olduğunu göstermez. Mamografiyle ancak belirlenebilen görece küçük tümörler bile, erken yayılım yapmalarını mümkün kılacak genetik programlar taşıyor olabilir; buna karşılık büyük tümörler de doğaları gereği istila ya da yayılım yapma olasılığı düşük, iyi huylu tümörler olabilir. Evet, büyüklük önem taşır, ama yalnızca bir noktaya kadar. Tümör mekanizmasının işleyişindeki farklılıklar yalnızca nicel değil, nitel büyüme özelliklerinin de bir sonucudur.

Hareketsiz bir görüntü, bu nitel büyümeyi yakalayamaz. “Küçük” bir tümörü görüp vücuttan çıkarmak, kanserden kurtuluşumuzun garantisi değildir; bu her ne kadar inanmakta güçlük çektiğimiz bir gerçekse de. Bütün portreler gibi kanserin portresi de, özneyle ilgili önemli bir özellik –ruhu, içsel varlığı, geleceği, *davranış* özellikleri– yakalama umuduyla çizilir. “Bütün fotoğraflar hatasızdır” demişti fotoğraf sanatçısı Richard Avedon; “ama hiçbirini gerçeği yansıtmaz.”



Peki, her kanserin “gerçeği” davranışında saklıysa, nasıl yakalanacak bu gizemli özellik? Kanser yalnızca “görmek” ile kötücül kapasitesini, kırılgan noktalarını, yayılma biçimini, hatta geleceğini “bilmek” arasındaki geçişi

nasıl sağlayacak biliminsanları?

1980'lerin sonunda, kanserin önlenmesi konusunda çalışan koca bir disiplin, işte bu kritik dönemeçte donup kalmış gibiydi. Bulmacanın eksik halkası ise, karsinogeneze ilişkin daha derin bir anlayıştı; normal hücrelerin kanser hücrelerine nasıl dönüştüğünü açıklayan

mekanistik bir anlayış. Hepatit B virüsü ve *H. pylori*'nin neden olduğu kronik enflamasyon, karsinogenezin yürüyüşünü başlatıyordu belki, ama izlenen yol hangisiydi? Ames testi mutasyon oluşturma kapasitesinin kanser oluşturma kapasitesiyle bağlantılı olduğunu kanıtlıyordu. Ama hangi genlerdeki mutasyonlar ve hangi mekanizmaydı söz konusu olan?

Dahası, bu mutasyonlar bilinirse bunları kanseri önleme amaçlı daha akılcı çabalar yararına kullanmak; mamografi deneylerini daha büyük kapsamlı yapmaya çalışmak yerine daha akılcı hale getirmek mümkün müydü? Sözgelimi, yüksek risk altındaki kadınların daha yakından izleneceği biçimde, kadınları risk gruplarına göre ayırabilir miydik? Böyle bir strateji, daha iyi bir teknolojiyle bir araya geldiğinde, kanserin kimliğini hareketsiz bir portreden daha doğru biçimde yakalayabilir miydi?

Tedavi de aynı darboğaza takılmış görünüyordu. Huggins ve Walpole, kanser hücrelerinin iç mekanizmasını anlamamanın, hücreye özgü zayıflıkları görmemiz için de bir kapı aralayabildiğini kanıtlamıştı. Keşif aşağıdan yukarı ilerlemek zorundaydı; kanser hücresinden tedaviye. NCI'daki Kanser Tedavi Birimi'nin eski direktörü Bruce Chabner'in da anımsadığı üzere "on yılın sonuna geldiğimizde, sanki onkoloji disiplini bir bütün olarak, yani hem önleme hem de tedavi bakımından, temel bilgi eksikliği duvarına çarpmıştı. Kanser, kanser hücresini anlamadan yenmeye çalışıyorduk; tıpkı içten yanmalı motorların mekanizmasını anlamadan roket fırlatmaya çalışmak gibi."

Yine de, herkes aynı fikirde değildi. Tarama testleri hâlâ yanlış paylarıyla doluyken, kanserojenler bu kadar çok ve saldırıya hazırken, kansere ilişkin "mekanistik" anlayış da henüz bebeklik dönemindeyken, kansere karşı büyük çaplı bir tedavi saldırısı başlatma konusunda yaşanan sabırsızlık da kaynama noktasına gelmişti. Zehir, zehirdi; ve kemoterapik bir zehir de öyle. Kanser hücresini zehirlemek için ise onu önceden tanımaya da hiç gerek yoktu. Böylece, bir zamanların radikal cerrahi yanlıları perdelerini dış dünyaya kapatıp disiplini korkunç sınırlarına nasıl zorladılarsa, şimdi de aynı şeyi radikal kemoterapi yanlıları yapıyordu. Kanserden kurtulmak için vücutta bölünen bütün hücrelerin yok edilmesi gerekiyorsa, varsın öyle olsun. Bu, onkolojiyi en karanlık günlerine sürükleyecek olan bir karardı.

STAMP

Yerin tozu gibi unufak olana kadar ezdim onları, ayağımın altında çamur gibi çiğnedim ve onları uzaklara gönderdim.

—Samuel 22:43

Kanser tedavisi, köpeği pirelerinden kurtarmak için onu sopayla dövmeye benzer.

—Anna Deavere Smith, *Let Me Down Easy*

Şubat, benim için en zalim aylardan biri olmuştu. 2004'ün ikinci ayı, her biri alınan ani bir kurşun yarası kadar şaşırtıcı ve bariz izler taşıyan ölümler ve tekrarlayan kanserlerin eşliğinde varmıştı. Otuz altı yaşındaki Steve Harmon'un hastalığı, mide girişinde büyümekte olan yemek borusu kanseriydi. Sanki Eski Yunan'larca verilmiş mitolojik bir cezaya çarptırılmış gibi, altı aydır kemoterapi işkencesi çekmekteydi. O zamana kadar bir hastada gördüğüm en şiddetli mide bulantısıyla bitap düşmüş olmasına rağmen, kilo kaybetmemek için yemeyi sürdürmek zorundaydı. Tümörü onu bir haftadan diğerine eritirken, o da kafasını anlamsızca, üstelik de gramlar ölçeğinde kilosuna takmıştı. Sıfır noktasına ulaşmaktan, öylece kaybolup gitmekten korkuyordu sanki.

Bu arada klinik ziyaretlerine, giderek büyüyen bir aile 'heyeti' eşliğinde gelir olmuştu: ellerinde kitaplar ve oyunlarla gelen ve bir sabah olduğu gibi, babaları ürpertiyle sarsılırken onu seyretmek zorunda kalan üç çocuk; Steve'in kusmasını önlemek için içeri girip çıkıp ona sürekli yeni ilaçlar verdikçe bizi önce kuşkuyla, sonra suçlarcasına izleyen bir ağabey; sanki her şeyin ters gittiği bir aile seyahati yaşanıyormuş gibi, bütün süreç boyunca diğer aile üyelerine ne yapacakları ya da yapmayacakları konusunda kılavuzluk eden cesur bir eş.

Steve'i kemoterapi odasındaki yatarkoltukta bulduğum bir sabah, ona kemoterapiyi özel bir odada tek başına almak isteyip istemediğini sordum. Bütün bunlar ailesi, özellikle de çocuklarına fazla geliyor olmasındı?

Rahatsızlıkla başını çevirerek, “İstatistikleri gayet iyi biliyorum” dedi. Sesi, sanki boğazı sıkılmış gibi zorlukla çıkıyordu. “İş bana kalmış olsaydı, denemezdim bile. Bunu zaten çocuklar için yapıyorum.”



“Bir adam ölürse,” diyordu şair William Carlos Williams, “ölümün, önce düşgücünü ele geçirmesindendir.” Ölüm, o ay benim hastalarımın düşgücünü ele geçirmişti; görevimse onu geri almaktı. Bu, anlatılması son derece güç, bir ilacı vermek ya da ameliyat etmekten çok daha incelikli ve karmaşık bir görevdi. Düşgücünü hastaya sahte vaatlerle geri kazandırmak kolay, gerçeklere incelikli vurgular katarak kazandırmaksa çok daha zordu; kutsuz bir ölçüm-yeniden ölçüm eylemini, psikolojik bir solunum cihazını oksijenle sürekli olarak doldurup boşaltmayı gerektiriyordu. Fazlası büyük düşkırıklığıyla sonuçlanabilir, azı umudu tümenden boğup yok edebilirdi.

Susan Sontag’ın oğlu David Rieff, annesinin hastalığını anlattığı dokunaklı anılarında, onun tanınmış bir doktorla görüşmesini anlatır. Hem rahim hem de meme kanserini atlatmış olan Sontag’a şimdi de, diğer kanserler için aldığı yüksek dozlu kemoterapinin bir sonucu olarak, “miyelodisplazi” (sıklıkla lösemiye dönüşen kanser öncesi bir hastalık) tanısı konmuştur. Rieff’in Dr. A. olarak sözünü ettiği doktor, tümüyle karamsardır ve ona açıkça hiç umut olmadığını söyler. Bununla da kalmayıp, kanserin kemik iliğinden fışkırıp çıkmasını beklemekten başka yapacak bir şey olmadığını da ekler. Bütün olasılıklar kapalıdır. Yargı nihai ve değişmezdir. “Bütün doktorlar gibi, o da bizimle çocukmuşuz gibi konuşmuştu” diye anlatır Rieff; “ama makul bir yetişkinin, bir çocukla konuşurken sözcüklere gösterdiği özenle değil kesinlikle.”

Yaklaşımın katılığı ve final bölümünde sergilenen küstahlık, Sontag için neredeyse öldürücü bir darbe olmuştu. Umutsuzluk soluksuzluğa dönüşmüştü; özellikle de herkesten iki kat daha büyük bir enerjiyle yaşamak isteyen, dünyayı herkesten iki kat güçle içine çeken, durağanlığı ölümle eşdeğer sayan bir kadın için. Tavrı çok daha ölçülü ve kendisiyle konuşup tartışmaya hazır bir doktor bulması, Sontag’ın aylarını almıştı. Öte yandan Dr. A.’nın gerçekçi ve istatistiksel öngörülleri, elbette doğrudu; huysuz ve su-ratsız bir lösemi, Sontag’ın kemik iliğinden fışkırıcısına çıktı sonunda, ve evet, tıbbi olasılıklar da son derece sınırlıydı. Ama Sontag’ın yeni doktoru da tıpatıp aynı bilgiyi vermişti; mucizevi bir gerileme olasılığını da tümüyle yok saymamak farkıyla yalnızca. Standart ilaçlardan deneysel ilaçlara, oradan da palyatif ilaçlara adım adım geçmesini sağlamıştı. Ustaca yapmıştı bu işi; hastasını ölümle uzlaştırma yolunda attığı bu kademeli adımlar, ne de

olsa birer adım, bir tür hareketti. İstatistikler burada da vardı; olmayan şey, durağanlıktı.

İleri uzmanlık eğitimim sırasında tanıdığım bütün klinisyenler arasında bu yaklaşımın piri, klinikte kendisine sıklıkla eşlik ettiğim akciğer kanseri uzmanı Thomas Lynch idi. Gri saçlarına rağmen oldukça genç görünümlü bir adam olan Lynch ile klinik uygulaması yapmak, tıbbın bu tür inceliklerini de öğrenmek demekti. Akciğerinden büyük bir kitle alınmış olan 66 yaşındaki Kate Fitz, ameliyat sonrasında yeni iyileşmiş ve bir sabah kliniğe gelmişti. Kitlenin kanser olduğu ortaya çıkmışsa da, kendisinin bundan henüz haberi yoktu. Bir sonraki adımların neler olacağını öğrenmek üzere odada tek başına öylece bekliyordu. Korkudan donmuş gibiydi.

Tam odaya dalacakken Lynch beni omzumdan tutarak yan odaya çekti. Tomografisine bakmış, ilgili raporları okumuştı. Gördüğü ve okuduğu her şey, kanserin nüksetme riskinin büyük olduğuna işaret ediyordu. Ama, daha da önemlisi, Fitz'in bekleme odasında korkudan iki büklüm olduğunu da görmüştü. Fitz'in o anda bilgidен çok, başka bir şeye ihtiyacı olduğunu söyledi bana. "Resüsitasyon" [diriltme] dedi şifreli bir şekilde ve bekleme odasına doğru yürüdü.

Onu yakından izliyordum. Sonuçtan çok sürece ağırlık veriyor ve öylesine çok bilgiyi öylesine hafif bir dokunuşla aktarıyordu ki, ağırlığını hissedemiyordunuz bile. Fitz'e tümörden bahsetti, ameliyatla ilgili olumlu gelişmeleri aktardı, ona ailesi hakkında sorular sordu, sonra da kendi ailesinden bahsetti. Kızı, bir türlü bitmek bilmeyen okul günlerinden şikâyet etmekteydi sözgelimi. Peki, Fitz'in torunu var mıydı? Yakınlarda oturan bir kızı ya da oğlu var mıydı? Ve ben izlerken, o da konuşmanın şurasına burasına birtakım rakamlar serpiştiriyordu. Bunu öylesine hafiflikle yapıyordu ki, olağanüstü bir beceriye tanıklık etmekte olduğunuzu hissedebiliyordunuz.

"Sizdeki kanser için metastaz ya da nüksetme riskinin yüksek olduğunu bir yerlerde okuyabilirsiniz" dedi. "Hatta yüzde 50 ya da 60 oranında."

Fitz, gerginleşerek başını salladı.

"Böyle bir şey olduğunda, bununla uğraşmanın birkaç yolu vardır."

Fark ettim ki, "olduğunda" demişti; "olursa" değil. Sayılar istatistiksel bir gerçekten söz etse de, cümlede ince bir işçilik vardı. "Bununla uğraşmanın birkaç yolu vardır" sözcükleri çıkmıştı ağızından; "bunu yok etmenin birkaç yolu vardır" dememişti. Bakımdan söz etmişti; iyileştirmekten değil. Konuşma neredeyse bir saat sürdü. Bilgi, onun elinde canlı ve ergimiş durumdaydı; her an donup katı bir yapı kazanmaya hazır olarak. Hem çok berrak hem tartışmaya açıktı. Elindeki bilgiye, bir cam işçisinin ustalığıyla biçim veriyordu Lynch.

III. evre meme kanserine yakalanmış endişe içindeki bir kadının, haya-

tını olasılıkla uzatacak olan kemoterapiyi kabul etmesi için düşgücünü geri kazanması gerekir. Ölümcül ve ilaca dirençli lösemisi bulunan 76 yaşındaki bir adamın yıpratıcı bir deneysel kemoterapi turuna daha girişmesi için de, düşgücünün, hastalığının tedavi edilemeyeceği gerçeğiyle uzlaşması önemlidir. *Ars longa, vita brevis* sözleriyle Hipokrat, sanatın uzun, yaşamın kısa olduğunu dile getirir. Tıp sanatı gerçekten de uzun sürelidir ve “yaşam kısa, fırsatlar geçici, deney tehlikeli ve yargı da güçtür.”



Kanser tedavisi açısından 1980’lerin ikinci yarısı inanılmaz ölçüde acımasızdı; vaatler düş kırıklığıyla, dayanma gücü çaresizlikle harmanlanmıştı bu yıllarda. Doktor-yazar Abraham Verghese’nin yazdığı gibi, “Batı’nın tıp dünyasında bunun küstahlık sınırına dayanan, gerçekdışı ve benzeri görülmemiş bir aşırı güven dönemi olduğunu söylemek, durumu hafife almak anlamına gelir ... Tedavinin sonucu istendiği gibi olmadığında ya hasta fazla yaşlıydı ya hücre yapıları zayıftı ya da hastaneye fazla geç başvurmıştı. Neden, asla tıp biliminin yetersizliği olamazdı.

“Tıbbın yapamadığı çok az şey vardı görünüşte ... Tom Starzl gibi cerrahlar ... pankreas, onikiparmak bağırsağı ve ince bağırsağın vericiden bir blok halinde çıkarılıp hastaya nakledildiği 12-14 saatlik ‘seri ameliyatlara’ giriyorlardı. Hastanın kanser yüzünden darmadağın olmuş karın içi, şimdi organlardan temizlenmiş, alacağı bu organ buketine hazır hale getirilmek üzere pırıl pırıl edilmişti.

“Starzl o dönemin ikonu haline gelmişti. Bu AIDS öncesi dönem, işlerin çığrından çıkmaya başlamasından hemen önceki sınırdaki yer almaktaydı.”

Ancak, organları boşaltılıp yeni “organ buketleriyle” donatılan hastalar bile paçayı kurtaramamıştı. Ameliyattan sağ çıkmış olsalar da hastalıktan çıkamamışlardı.

Sözü edilen bu cerrahi saldırının (organları grup halinde alıp, yerlerine nakil organlar doldurmak) kemoterapideki karşılığı, “otolog kemik iliği nakli” ya da ABMT olarak bilinen ve 1980’lerin ortalarında aniden ulusal ve uluslararası tıp gündemine oturan yöntemdi. ABMT özünde cüretkâr bir varsayıma dayanmaktaydı. Yüksek dozlu ve çok ilaçlı programların akut lösemi ve Hodgkin hastalığını iyileştirdiği 1960’lardan beri, kemoterapistlerin kafasını kurcalayan bir soru kalmıştı: Meme ve akciğer kanseri gibi katı (solid) tümörlü kanserlerin kemoterapiye dirençleri, ilaçlarla yapılan vuruşun yeterince güçlü olmayışından kaynaklanıyor olabilir miydi? Sitotoksik ilaçlarla insan vücudu ölüme daha da yaklaştırılrsa ne olurdu? Sonra ölümün kıyısından çekilip alınsa ve kanser geride bırakılsa? İlaç dozları iki,

hatta dört katına çıkarılamaz mıydı?

Bir ilacın doz sınırlarını belirleyen, normal hücrelere yaptığı zehir etkisidir. Kemoterapi ilaçlarının çoğu için bu doz sınırı temelde tek bir organa, kemik iliğine bağlıydı. Kemik iliğinin vızır vızır işleyen hücresel çarkları çoğu ilaca öylesine duyarlıydı ki, kanserlerini yok etmek amacıyla alınan ilaçlar, hastaları normal kan yapıcı hücrelerinden de ediyordu. Sonuçta, kemoterapi dozlarının üst sınırlarını bir süredir belirlemiş olan etken, kemik iliğinin sitotoksik ilaçlara olan duyarlılığıydı. Kemik iliği (kimi onkologlara göre “kızıl tavan”), zehirliliğin sınırlarını, yıkıcı kemoterapi alımına sınır koyan aşılmaz bir engeli temsil etmekteydi.

Ancak 1960’ların sonlarına gelindiğinde, bu tavan bile yükselmiş gibiydi artık. Seattle’da, Farber’ın belirli bir dönem boyunca çalışmalarına yardım ettiği E. Donnall Thomas, böbrek ya da karaciğere benzer biçimde kemik iliğinin de bir hastadan alınıp ya tekrar aynı hastaya (“otolog kemik iliği nakli”) ya da başka bir hastaya (“allojen kemik iliği nakli”) nakledilebileceğini göstermişti.

Allojenik nakil kaprisli bir işlemdi; aldatıcı, değişken, sıklıkla da öldürücü olabiliyordu. Ancak bazı kanserlerde, özellikle de lösemide iyileştirici bir potansiyeli de vardı. Sözgelimi, lösemili bir kemik iliği yüksek dozlu kemoterapiyle yıkıma uğrattılıp, daha sonra da başka bir hastadan alınan ‘temiz’ ilikle yer değiştirebilirdi. Ama yeni ilik bir kez nakledildikten sonra alıcı hasta, bu sefer de iliğin, bırakılmış olabilecek lösemi kalıntılarıyla birlikte kendi vücuduna da saldırması, yani “graftın alıcıyı reddi” (graft-versus-host disease – GVHD) tabir edilen hastalık riskiyle karşı karşıya kalıyordu. Yine de bazı hastalarda, farklı kollardan yapılan saldırılarla (yıkıcı kemoterapi, ilik nakli ve yabancı hücrelerin tümörle savaşı) oynanan bu üçlü bahis, kansere karşı son derece güçlü bir silaha dönüştürülebilse de, sürecin bazı riskleri vardı. Thomas’ın Seattle’da gerçekleştirdiği ilk deneyde 100 hastadan yalnızca 12’si hayatta kalmayı başarmıştı sözgelimi. 1980’lerin başlarına gelindiğinde ise doktorlar bu yöntemi, kemoterapiye doğaları gereği dirençli olan bazı hastalıklar (inatçı lösemiler, çoklu miyelom ve miyelodisplastik sendrom gibi) için kullanır olmuştu. Başarı sınırlı olsa da, bu şekilde en azından bazı hastaları iyileştirmek mümkündü.

Otolog kemik iliği nakli, kabaca, allojenik naklin daha hafif olan kardeşi idi. Burada hastanın *kendi* iliği alınıyor, donduruluyor ve vücuduna geri veriliyordu. Vericiye ihtiyaç yoktu. Uygulamadaki temel amaç, hastalıklı iliğin yerine farklı bir kişiden alınan yenisini koymak değil, kemoterapi dozu- nu olabilecek en üst sınıra çıkarmaktı. Kan yapıcı hücreler içeren ilik hastadan alınıp dondurulduktan sonra kanseri yok etmek için çok yüksek dozda kemoterapi uygulanıyor, donmuş durumdaki ilik tekrar normal sıcaklığa

düşürüldükten sonra da hastaya veriliyordu. Donmuş ilik kemoterapinin ağır yükünden böylece kurtarılmış olduğu için, doktorlar da kemoterapi dozlarını istedikleri kadar zorlayabiliyorlardı.

ABMT uygulamalarının, megadozlu kemoterapi yandaşları için ihlal edeceği kritik ve son bir kural daha vardı. Artık normal dozların beş, hatta on katını, bir zamanlar sağkalım ölçütlerini fazlasıyla aştığı düşünülen zehirli kokteyller ve bileşimler halinde vermek de mümkündü. Bu stratejinin ilk ve en ateşli taraftarlarından biri Tom Frei idi; Farber'ın enstitüsünün direktörü olarak Houston'dan Boston'a taşınan temkinli ve sağduyulu Frei. 1980'lerin başlarında Frei, ilik nakliyle desteklenen megadozlu kombinasyon programının, kanser tedavisi için akla uygun tek çözüm olduğuna kendisini ikna etmiş durumdaydı.

Kuramını test etmek için Frei umutlarını, kemoterapi tarihindeki en iddialı deneylerden birini başlatmaya bağlamıştı. Akılda kalıcı kısaltmalar konusundaki tanınmış becerisiyle, protokole STAMP (Solid Tumor Autologous Marrow Program), yani Katı Tümör Otolog İlik Programı adını verdi.* Bu kısaltma, içinde kanser tıbbının süregelmış öfkesini de barındırıyordu. Kaba kuvvete mi ihtiyaç vardı? O zaman kaba kuvvet kullanılacaktı. Yakıcı dozlarda kullanılacak sitotoksik ilaçlarla STAMP, kanserin üzerinde ezici adımlarla yol alacaktı. 1982'nin yazında "meme kanseri için artık bir çözümümüz var" diye anlatıyordu Frei bir meslektaşına. İyimserliğinin, kendinden beklenmeyecek şekilde şimdiden başını alıp gitmesine izin vermişti araştırmacı. Oysa, deneye henüz tek bir hasta bile kaydolmamıştı.



Frei'a göre VAMP'ın başarılı olmasının nedeni, yalnızca ilaçlar arasında kemoterapi yönünden var olan eşsiz sinerji değil, NCI'da insanlar arasında kurulmuş eşsiz sinerjiydi aynı zamanda: 1955 ile 1960 arasında Bethesda'da bir araya gelen pırıl pırıl genç beyinler ve riskten kaçmayan insanlar. Yirmi yıl sonra Boston'da da aynı güçlü atmosferi yeniden yaratmak için kolları sıvayan Frei, 'içi geçmiş' akademisyenleri bir kenara atarak yerlerine taze kan getirme işine koyuldu. Onkolog Robert Mayer "son derece rekabetli bir ortam oluşmuştu" diye anımsıyordu o günleri; "hem yeni hem de eski akademisyenler için kaynayan bir düdüklü tencere." Akademik ilerlemenin ölçü birimi, yürütülen deney sayısıydı. Enstitüde deney üstüne deney başlatılıyor, hepsi de katı ve sporculara özgü tükenmez bir kararlılıkla sürdürülüyordu. Duvarlara bile savaş metaforları sinmişti. Kanser nihai düşman, burası da onun eriyeceği pota, destansı bir savaş alanıydı. Laboratuvar ve

* "Stamp" sözcüğü, ayaklarıyla çiğnemek anlamına da gelir, Ç.N.

klirik için ayrılmış olması gereken alanlar kasıtlı olarak birleştirilmiş ve parçaları tek bir amaca hizmet etmek üzere birbirine bağlanmış, son derece gelişkin ve karmaşık bir makine izlenimi veriyordu. Laboratuvar duvarlarına asılı karatahtalarda, kanser hücresinin yaşam sürecini gösteren, içleri zikzaklı oklarla dolu karmaşık şekiller yer almaktaydı. Enstitünün dar koridorları boyunca yürümek, teknolojik yetkinliğin üst düzeyde olduğu ve solunan havada bile savaş kokusunun alındığı devasa bir yeraltı savaş tesisinde yürümek gibiydi.

Frei 1982'de enstitüye New York'ta çalışan William Peters adındaki genç bir doktoru aldı. Peters sözcüğün tam anlamıyla akademik bir yıldızdı. Pennsylvania State Üniversitesi'nden üç diplomayla (biyokimya, biyofizik ve felsefe) mezun olduktan sonra Columbiadaki Doktorlar ve Cerrahlar Koleji'ne geçerek oradan hem tıp doktorluğu hem de doktora almıştı. Cana yakın, kararlı, hevesli ve hırslı kişiliğiyle Farber'daki daha genç ve kıdemsiz 'birlikler' içindeki en yetkin 'asker' olarak görülüyordu. Frei ile Peters arasında hızla sıcak, hatta baba-oğul ilişkisine benzer bir ilişki kurulmuştu. Peters ister istemez Frei'in ünü, yaratıcılığı ve alışılmışın dışındaki yöntemlerinin; Frei da Peters'in enerji ve hevesinin cazibesine kapılmıştı. Biri geçmişini, diğeri de geleceğini görüyordu karşısındakinde.



Perşembe öğle sonraları, Farber'daki akademik personel 16. kattaki konferans salonunda toplanırdı. Boston'un yeşilliklerine bakan büyük pencereleeri, açık renkli ve yansıtıcı lambriili duvarlarıyla sanki havada asılı duran ışık dolu bir kutu gibi görünen salon için, binanın en üst katı özellikle seçilmişti. Yemek içeriye getiriliyor ve kapılar kapatılıyordu. Bu, tümüyle akademik düşünceye adanmış bir zaman aralığıydı; alt katlardaki klinik ve laboratuvarların günlük kargaşasından uzak olmalıydı.

Frei, otolog kemik iliği destekli megadozlu kombinasyon terapisi düşüncesini, meslektaşlarına bu öğlesonrası toplantılarında aktarmaya başlamıştı. 1983'ün sonbaharında toplantıya davet edilen kişilerden biri, Frei'in ilk çalışmalarını derinden etkilemiş olan tatlı dilli "fare doktoru" Howard Skipper'di. O sıralarda, kurduğu fare modellerinde sitotoksik ilaçların dozunu yavaş yavaş artırmakta olan Skipper, megadozlu ilaç programlarıyla iyileşme olasılığı üzerine büyük hevesle konuştu. Skipper'ı hemen ardından izleyen biliminsanı, ilaçları ilik için öldürücü olan dozlarda bir araya getirmenin, fare tümörlerinde sinerjik etkiye yol açtığını göstermiş olan Frank Schabel'di. Schabel'in konuşması özellikle ilgi çekici, Peters'in deyiimiyle "çıgır açıcı" nitelikteydi. Frei'in hatırladığına göre, konuşmadan sonra odaya

heyecanlı bir hareketlilik gelmiş, Schabel, fikirleriyle büyülenmiş genç ve hevesli araştırmacılarca kuşatılmıştı. Bunların en gençlerinden biri ve kesinlikle en heveslisi ise, Bill Peters'di.

Ama Frei'in megadoz kemoterapiye güveni geldikçe, çevresindeki bazı kişilerin de güveni yavaş yavaş sarsılmaktaydı. Bunlardan George Canellos, işe en başından beri temkinli yaklaşan biliminsanlarından biriydi. Sağlam yapısı ve uzun boyu, hafifçe kambur yürüyüşü ve hükmedici derin bas sesiyle Canellos, 1960'lardaki ilk günlerinden o yana NCI'nin üyesi olmuş ve kıdem bakımından Frei'a en yakın kişiydi. Ancak, ondan farklı olarak megadozlu kemoterapi programlarının yandaşlığından vazgeçip karıştırlar arasında yer alır olmuştu. Bunun nedenlerinden biri, yıkıcı ve uzun süreli yan etkilerinden birini ilk fark edenlerden oluşuydu: Dozlar artırıldıkça bazı kemoterapi ilaçları iliği öylesine büyük hasara uğratiyordu ki, zaman içinde "miyelodisplazi" adı verilen ve lösemiye dönüşebilen bir kanser öncesi sendrom ortaya çıkabiliyordu. Daha da kötüsü, kemoterapi uygulanmış kemik iliğinin küllerinden doğmuş lösemilerde görülen mutasyonlar da bütün ilaçlara direnç gösteriyordu. Sanki ateşten bir kez geçmiş olmakla ölümsüzlüğü de kazanmış gibiydiler.

Canellos bir tarafta, Frei da diğerinde yer alınca, enstitü de kıyasıya mücadele eden iki kampa bölünmüştü, ama Peters ve Frei'i durdurmak mümkün değildi. 1982'nin sonlarına doğru, Frei'in da yardımıyla Peters, STAMP programı için hazırladığı protokolü tamamlamıştı. Farber'daki Kurumsal Değerlendirme Kurulu birkaç hafta sonra STAMP'ı onaylayarak Peters ve Frei'a deneylerine başlamak için yeşil ışığı yaktı. "Ringe çıkacak ve bu işi başaracaktık" diye anımsıyordu Peters. "Bu bize güç veriyordu. Böyle bir işe girişmek için, tarihin akışını değiştirecek bir şey yaptığınıza inanmanız gerekir."



STAMP aracılığıyla "tarihin akışını değiştiren" ilk hasta, meme kanseri olan 30 yaşındaki bir ticari araç sürücüsüydü. Bu asık yüzlü, kararlı, uzun yollar ve kamyon sürücülerine özgü dayanıklılıkla sertleşmiş iriyarı kadın, hem standart hem de dozu giderek artan birçok kemoterapiden geçmişti zaten. Kırılgan ve yangılı bir doku diskinden oluşan tümörü neredeyse altı santimetre genişliğine ulaşmış, göze görünür biçimde göğüs duvarından sarkmaktaydı. Ancak, kadın bütün geleneksel tedavilerde "başarısız olarak", enstitü için neredeyse görünmez hale gelmişti. Durumuna artık öyle çaresiz gözüyle bakılıyordu ki, adı bütün deney protokollerinden silinmişti. Peters'in protokolüne kaydolduğunda ise kimse karşı çıkmadı.

Kemik iliği nakli, elbette önce kemik iliğinin “alınmasıyla” başlar. İşlemin ilk uygulanacağı sabah Peters lösemi kliniğine giderek, yanına taşıyabildiği kadar kemik iliği iğnesi aldı. Ardından hastasını tekerlekli sandalyeyle hemen yandaki Beth Israel hastanesine götürdü (enstitünün ameliyathanesi yoktu). Hastasının kalçasına art arda sapladığı çelik trokar, bölgeyi küçük kırmızı şişkinliklerle kaplı hale getirmişti. İğneyi her çektiğinde, şırınganın içinde birkaç damla kızılımsı sıvı da birikiyordu.

Ve derken kıyamet koptu. Peters örnek çektiği sırada iğne kırılarak kalçanın derinlerinde gömülü kaldı. Ameliyathane ayağa kalkmıştı. Hemşireler panik içinde telefonlara sarılıyor, yardımcı olacak cerrahlar arıyorlardı. Peters, bir saat uğraşarak, kalçanın içine ulaşabileceği ortopedik bir gereç yardımıyla iğneyi çıkarabildi.

Akşamın geç saatlerinde, o anın bütün ağırlığı Peters’in içine çökmüştü. Durumu kılpayı kurtarmışlardı. “Kemoterapiyi güçlendirme uygulaması üzerine kurduğumuz büyük, nihai deney, az kalsın sıradan bir iğneye kurban gidiyordu” diye anlatıyordu. Bütün bu olup bitenler Peters ve Frei açısından, genel durumun köhnemişiği için kurulabilecek bariz bir benzeşimdi. Kanserle Savaş, kemoterapiyi güçlendirmekten yana olmayan ürkek doktorlar ve işe yaramaz, modası geçmiş silahların eline kalmıştı.

O ilk çalkantıyı izleyen bir haftanın sonunda, Peters’in yaşamı da kararlı denebilecek bir rutine girdi. Sabahın erken saatlerinde, Canellos ve söylenip duran diğer kuşkuculardan kaçınmaya çalışarak, 12. katın bir ucunda yer alan ve deney için ayrılmış birkaç odaya yöneliyor ve hastalarını ziyaret ediyordu. Akşamlarını evde, fiziksel anlamda iğnelerini, zihinsel anlamda da deneyi ‘sivriltilmeye’ çalışarak, genellikle de televizyonda yayınlanan *Masterpiece Theater* programı eşliğinde geçiriyordu. Deney hız kazandıkça, görünürlük de kazanır olmuştu. Peters’in ilk birkaç hastası, tümörleri bütün ilaçlara direnmiş ve küçücük bir gerileme umuduyla da olsa deneylere katılmaya çoktan razı kadınlardan ibaretti. Ancak, deneyle ilgili söylentiler hastalar ve dostları arasında dolaştıkça hastalar Peters ve Frei’a başvurup megadoz stratejisini *doğrudan* denemek istediklerini dile getirmeye başladılar. Geleneksel tedavi programları başarısız olduktan sonra değil, henüz herhangi bir şey denemeden önce, ilk elden katılmak istiyorlardı çalışmaya. 1983 yazının sonlarına doğru, metastaz yapmış meme kanseri olan ve daha önce tedavi görmemiş bir kadın STAMP deneyine kaydolduktan sonra, enstitü de nihayet dikkat kesilmişti. “... ve birdenbire yer yerinden oynadı” diye anımsıyordu Peters o günleri.

Otuz altı yaşındaki bu alımlı, kültürlü ve etkileyici kadın, hastalıkla sürdürdüğü bir yıllık mücadele sonucunda içine kapanmış ve yay gibi gerginleşmişti. Annesinin, geleneksel tedaviye hırsla direnen agresif bir meme

kanserinden ölümüne tanıklık etmiş ve ister istemez kendi kanserinin de aynı derecede kötücül, aynı derecede dirençli çıkacağını düşünüyordu. Yaşamak ve nasılsa işe yaramayacağından emin olduğu deneylerle uğraşmak yerine mümkün olan en güçlü ve agresif tedaviyi ilk elden almak istiyordu. Peters ona STAMP'i önerdiğinde, bir anlık bir tereddüt bile yaşamadan kabul etti öneriyi.

Kadının gösterdiği klinik seyir, enstitünün tarihinde belki de en yakından izleneni olmuştu. Peters'in şansına, kemoterapi ve nakil süreçleri sorunsuz geçti. Megadoz kemoterapiyi izleyen yedinci günde, tedavi sonrasında ilk röntgen filmini görmek için zemin kata heyecanla koşturan Frei ve Peters, oraya gelen ilk kişiler olmadıklarını fark ettiler. Meraklı doktorlardan oluşan koca bir topluluk jüri üyeleri gibi odaya, filmlerin çevresine toplaşmıştı. Keskin floresan ışığı önündeki göğüs röntgeni, belirgin bir yanıtın varlığına işaret etmekteydi. Akciğerin bütününde seçilen küçük metastaz noktaları görünür biçimde azalmış, çevresindeki lenf düğümleri de yine görünür biçimde küçülmüştü. Peters'in ifade ettiğine göre bu, "düşlenebilecek en güzel gerilemeydi."

Peters'in yıl içinde tedaviye alıp nakil gerçekleştirdiği başka vakalar da bu "güzel" gerilemeleri göstermeyi sürdürdüler. 1984 yazına gelindiğinde üzerlerinde nakil gerçekleştirilen hastalarla ilgili olarak ortaya çıkan veritabanı, belirmiş olabilecek farklı örüntüler üzerinde çalışmayı mümkün kılacak düzeye gelmişti. STAMP programının yan etkileri, beklendiği gibi korkunçtu: ölümün kıyasına getiren enfeksiyonlar, şiddetli kansızlık, zattürree ve kalpte kanamalar. Ancak yığınla röntgen filmi, kan testi ve tomografi görüntüsü arasında Peters ve Frei'in gördüğü gümüşsü bir işaret de vardı. STAMP sonucunda gerçekleşen gerilemelerin hepsinin, geleneksel kemoterapi yöntemleriyle elde edilenlerden daha kalıcı ve sağlam olduğu konusunda ikisi de hemfikir. Ama, bu bir izlenimdi yalnızca; en fazlası, bir tahmin. Bu düşüncüyü kanıtlamak için Peters, rastgele yöntemli bir deney gerçekleştirmek zorundaydı. 1985'te, Frei'in da teşvikiyle, Kuzey Carolina'daki Duke Üniversitesi'nde bir STAMP programı başlatmak üzere Boston'dan ayrıldı. Farber'in enstitüsündeki "duduklu tencere"yi geride bırakıp, deneyini sükûnet içinde yürüteceği, daha durağan ve kararlı bir akademik ortama ihtiyacı vardı.



William Peters, megadoz kemoterapiyi sınavacağı sessiz ve dengeli bir ortamı hayal ededursun, tıp dünyası da beklenmedik ve görünüşte ilgisiz bir olayla ciddi biçimde çalkalanmaya başlamıştı. 1981 Martında, doktorlardan

oluşan bir ekip *Lancet* dergisinde kanserin Kaposi sarkomu adı verilen çok ender bir türüne yakalanmış, New York'ta yaşayan sekiz yetişkin erkekle ilgili bir makale yayımlamışlardı. Adını 19. yüzyılda yaşamış bir Macar dermatologdan alan hastalık yeni değildi; uzun süre boyunca, yaşlıca İtalyan erkeklerin derileri boyunca emekleyen mor renkli, yavaş seyirli ve 'uyuşuk' bir tümör olarak tanınmıştı. Zaman zaman ciddi boyutlara ulaşabilse de, çoğunlukla bir ben ya da çıbanın abartılı hali olarak düşünülmüştü. Ancak *Lancet*'te yer alan vakaların hiçbirinin bu tariflerle ilgisi yoktu; onun yerine, hastalığın şiddetli ve 'agresif' bir biçiminden söz edilmekteydi: Bu genç erkeklerin bütün vücutları, kanamalı ve metastaz özellikli mavi-siyah lekelele kaplanmıştı. Erkeklerin sekizi de eşcinseldi. İçlerinde en dikkat çekici olanıysa sekizinci vakaydı: Başı ve sırtında lezyonlar taşıyan bu adama, PCP adı verilen ve *Pneumocystis carinii* adlı organizmanın neden olduğu ender bir zatürree tanısı da konmuştu. Bir grup genç erkekte, böylesine bulanık bir hastalığın ortaya çıkması başlıbaşına şaşırtıcıyken, iki hastalığın birlikte seyri ise daha derin ve daha karanlık bir bozukluğun varlığını akla getirmekteydi; yalnızca bir hastalığın değil, belki de bir sendromun.

Pneumocystis carinii'nin aniden ortaya çıkışı, New York'un uzaklarında, Atlanta, Georgia'daki Hastalık Kontrol Merkezleri'nde (Centers for Disease Control – CDC) de şaşkınlık yaratmıştı. CDC, Amerika'nın tıbbi radar ekranı olarak işlev gören ve ortaya çıkan hastalıkları gözleyip izledikleri kalıpları belirlemek yoluyla yayılımlarını önlemeye odaklanmış bir kuruluştur. *Pneumocystis* kaynaklı zatürree, insanlarda yalnızca bağışıklık sisteminin ciddi biçimde aksadığı durumlarda ortaya çıkar. O ana kadarki kurbanlarının çoğunu da, kemoterapi sonucunda akyuvarları ölmüş olan kanser hastaları oluşturmaktaydı. (DeVita, dört ilaçlı kemoterapi programına alınmış Hodgkin hastalarında aynı duruma tanık olmuştu.) Bu durumda, yeni PCP vakaları kurala uymuyor gibiydi: Hepsi de genç ve sağlıklı yetişkinlerken, bağışıklık sistemleri birden çöküşün eşiğine gelmiş ve PCP'ye yakalanmışlardı.

Aynı yılın yaz sonlarında, kıyı kentleri sıcak dalgasıyla kavrulurken CDC'de, epidemiyolojik bir felaketin eşiğinde bulunduğu yönünde kaygılar ortaya çıkmaya başlamıştı. 1981 Temmuz ve Ağustosunda ibreler ısrarla alışılmadık hastalıkları işaret etmeye başlamıştı: Genç erkeklerde görülen yeni PCP vakaları, yeni Kaposi sarkomu vakaları, kriptokok kaynaklı yeni menenjit vakaları ve ender lenfomlar Amerika'nın birçok farklı kentinden bildirilir olmuştu artık. Bu hastalıkların hepsinin ardındaki ortak özellik (eşcinsel erkekleri yeğlemeleri dışında), bağışıklık sistemini neredeyse tümüyle çökertmiş olmalarıydı. *Lancet*'teki bir mektupta, hastalıktan "gay yetmezlik sendromu" olarak söz edilmişti. Kimileri GRID (gay-bağlantılı bağışıklık yetmezliği), daha acımasız olan kimileri de "gay kanseri" ifade-

lerini yeğlemişti. Nihayet 1982 Temmuzunda, nedeni hâlâ tam olarak anlaşılamamış olsa da hastalık modern adına kavuştu: edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (acquired immunodeficiency syndrome), bildiğimiz haliyle AIDS.

AIDS daha doğum aşamasında bariz biçimde kanserin ikizi olarak görüldüğüne göre, iki hastalığın seçtiği yolların da birbirleriyle birçok farklı düzeyde kesişmesi kaçınılmazdı. İki hastalık arasındaki simgesel benzerlikleri anında fark eden kişi, gözlemlerini New York'taki dairesinden vuru- cu biçimde yazan Sontag'dı yine. Sontag, teras katındaki pencerelerinden AIDS'in Chelsea sokaklarında firdönmesini rahatlıkla gözleyebiliyordu. Daha önce yazdığı *Metafor Olarak Hastalık (Illness as Metaphor)* kitabının devamı olarak keskin bir dille kaleme aldığı yazıda, AIDS'in de kanser gibi yalnızca biyolojik bir hastalığa değil, çok daha büyük bir şeye, kendi cezai metaforlarını içeren toplumsal ve siyasi bir olguya dönüşmekte olduğunu savunmuştu. Kanser hastaları gibi AIDS hastaları da bu metaforların içine hapsoluyor; Soljenitsin'in *Kanser Koşuşu* eserindeki kanser hastası gibi çı- rılçıplak soyuluyor ve hastalığın ürkütücü üniformasını taşımak zorunda bırakılıyorlardı. Kanser taşıdığı damgalar (suçluluk duygusu, gizlenme gereksinimi ve utanç) katbekat güç kazanmış olarak AIDS'e yeniden uyar- lanmıştı. Şimdi söz konusu olan, *cinsel* suçluluk duygusu, *cinsel* yönden gizlenme gereksinimi ve *cinsel* utançtı. Eğer kanser, Sontag'ın bir zaman- lar savunduğu gibi bozulmuş bir hücrenin, çığırından çıkmış bir biyolojik değişim sürecinin eseri olarak algılanıyor idiyse, AIDS de 'kirlenmiş' bir hücrenin, çığırından çıkmış bir toplumsal değişim sürecinin eseriydi: top- lumun geleneklerinden kendini koparmış, beraberlerinde taşıdığı hastalık ve yıkımın eşliğinde uçaklarla kıyıdan kıyıya metastaz yapan erkeklerin. AIDS'e yakalanmış bir kişinin bireysel varlığı böylece buharlaşıp uçuyor ve anında hayali bir toplumsal kalıba dönüşüyordu: hamamlarda, plajlar- da dolaştıktan sonra ahlâksızlığın bedelini bozulma ve yıkımla ödeyen ve şimdi de New York ya da San Francisco'nun hastane koşuşlarında kimliği bilinmeksizin yatan genç adam...

Sontag'ın ilgisi mecazi paralellikler üzerinde yoğunlaşmıştı belki, ama o koşuşların içinde yaşanan tıbbi savaşlar da, kansere karşı yapılan savaşlar- la büyük paralellikler gösteriyordu. Hastalığın ortaya çıktığı ilk günlerde, AIDS hastalarını muayene ve tedavi eden ilk doktorlar da genellikle onko- loglardı. Bağışıklık yetmezliğinin "öncü"lerinden biri, Kaposi sarkomu, yani aslında ağır seyirli bir kanserin, genç erkeklerin vücutlarında uyarı verme- den ortaya çıkan 'patlayıcı' bir türüydü. Salgının üssü olan San Francisco'da AIDS hastaları için yeni bir düzenlemeye giden ilk tıbbi kuruluş, bir kanser kliniği-ydi. Klinik 1981 Eylülünden başlayarak dermatolog Marcus Conand

ve onkolog Paul Volberding önderliğinde haftalık toplantılar düzenliyordu. İki hastalığın kesişen kaderi, Volberding'in kariyerinde özetlenmekteydi sanki. San Francisco'daki California Üniversitesi'nde onkoloji eğitimi almış biri olarak, laboratuvarı fare retrovirüsleri üzerine çalışmaktan bunalmış ve laboratuvar çalışmalarını bırakarak San Francisco Genel Hastanesi'nde klinik onkolog olarak görev yapmaya başlamıştı.

Hem Volberding hem de ilk dönem hastalarının çoğu için AIDS, zaten *kanserdi*. Sarkomlu hastalarının tedavisinde NCI'nin protokollerinden ödünç aldığı çeşitli kemoterapi programlarından da yararlanan Volberding'in' aslında NCI'dan aldığı ve sözcüklere sığmayan bir şey daha vardı: bir değerler sistemi. San Francisco Genel Hastanesi'nde döşemelik muşambayla kaplı, boyası dökülen ve tellerin ucundan çıplak ampullerin sarktığı uzun bir koridorun sonunda, Volberding ve ekibi dünyanın ilk AIDS koğuşunu yaratıldılar. 5A Koğuşu adını alan bu koğuş, Volberding'in uzmanlık eğitimi aldığı yıllarda gördüğü kanser koğuşlarından esinlenilerek tasarlanmıştı. "Burası tıpkı bir onkoloji birimi gibiydi; farklı olan tek şey, kanser değil, AIDS'e odaklanmış olmasıydı" diye anlatıyordu Volberding. "... üzerlerinde psiko-sosyal boyutta büyük bir ağırlığı da taşıyan karmaşık hastalıkların olduğu, hem deneyimli bir bakım ekibi hem de psikolojik destek ekibi gerektiren çok sayıda karmaşık etkili ilacın kullanıldığı onkoloji birimleri, bu koğuşlar için de kalıp görevi görmüştü."

Önemli bir bölümü eşcinsel erkeklerden oluşan hastabakıcılar, arkadaşlarının bakımını üstlenmek üzere 5A koğuşuna göç ediyor ya da hastalığın yaygınlaşmasıyla, kendileri de acı biçimde hasta olarak dönüyorlardı koğuşa. Tam kavrayamadıkları bir hasta grubunu etkisi altına alan tam kavrayamadıkları bir hastalık karşısında çaresizce çırpınan doktorlar ise tıbbi yeniden keşfetmekteydiler. Hastalar nedeni anlaşılamayan tuhaf bir ateşle kaynayıp dururken kurallar yıkılıp yeniden yazılıyor, koğuşun kendisi de, tıpkı içine dolmuş bu adamların yaşamı gibi, gelenekten uzaklaşıp gidiyordu. Ziyaret saati kısıtlamaları kaldırılmıştı artık. Dostlar, sevgililer ve aile bireylerinin girip çıkmalarına, geceyi refakatçi yataklarında geçirip hastalara bu korkunç, ateşli, sanrılı geceler boyunca yardım etmelerine izin veriliyor, hatta buna teşvik bile ediliyorlardı. Pazar öğle sonralarında, San Francisco'dan elinde rengârenk kuştüyü şallar ve esrarla süslenmiş keklerle gelen bir dansçı, step dansı yaparak hastaları eğlendirirdi. Farber'ın bu tür 'icatları' öngörmemiş olduğuna kuşku yoktu elbette; ama bu, "tam bakım" kavramının, acıya boğulmuş bir grubun kendine özgü ve taklit edilemez bir yorumuydu.

* HIV için ilaçlardan oluşan bir "kokteyl" kullanma fikri, onkolojiden alınmıştı. Özellikle HIV'e karşı işleyecek ilaçlar, ancak birkaç yıl sonra ortaya çıkabilmişti.

AIDS eylemcileri, kanser lobicilerinden kullanılacak siyasi dil ve taktikleri de ödünç alıyor; bunların içini kendi dava hedefleri doğrultusunda dolduruyorlardı. AIDS vakalarının iyice artmakta olduğu sıralara karşılık gelen 1982 Ocağında erkeklerden oluşan altı kişilik bir grup New York'ta, AIDS ile aktif destek ve lobi etkinlikleri, kampanyalar ve protestolar aracılığıyla mücadele etmeye adanmış gönüllü bir kuruluş oluşturdu: Eşcinsel Erkekler Sağlık Kriz Merkezi (Gay Men's Health Crisis – GMHC). İlk dönemin gönüllüleri diskolar, barlar ya da hamamların dışında mevzileniyor, bağış toplayıp poster ve broşürler dağıtıyorlardı. Chelsea'de, dökülmekte olan kahverengi kumtaşı bir binada yer alan merkez bürosunda, kitlelere AIDS farkındalığı kazandırmak için ulusal düzeyde olağanüstü bir çaba harcanmaktaydı. Lasker Gönüllüleri'nin AIDS versiyonunu oluşturan bu insanların Laskercilerden belki de tek farkı, üstlerinde gri takım elbise ve inciler olmamasıydı.

Bu arada AIDS salgınıyla ilgili devrim niteliğindeki bir gelişme de Paris'teki Pasteur Enstitüsü içinde yavaş yavaş belirmektedir. Ocak 1983'te Luc Montagnier'nin ekibi Kaposi sarkomlu genç bir eşcinsel erkek ile bağışıklık yetmezliği olan Zaireli bir kadının lenf düğümü biyopsilerinde bir virüsün izlerini yakalamıştı. Montagnier kısa süre içinde bunun, genlerini DNA genlerine dönüştürüp insan genomuna yerleşen bir RNA virüsü, yani bir "retrovirüs" olduğu sonucuna vardı. Virüse, "bağışıklık yetmezliği bağlantılı virüs" ifadesinin kısaltması olan IDAV ("immuno-deficiency associated viruses") adını veren araştırmacı, bunun AIDS'in olası nedeni olduğu görüşündeydi.

Ulusal Kanseri Enstitüsü'nde ise Robert Gallo liderliğindeki bir başka ekip de, farklı isimle de olsa aynı virüsün çevresinde dolanıp durmaktaydı. 1984 yılının baharında, bu iki ekibin çabaları aniden kesişti: Gallo da, AIDS hastalarında aynı retrovirüsü, yani Montagnier'nin IDAV'ını keşfetmişti. Birkaç ay sonra ise San Francisco'dan bir teyit daha geldi. Bu gelişmelerin ardından 23 Nisan 1984'te, Sağlık ve İnsani Hizmetler Bakanı Margaret Heckler basın önüne çıkarak salgının geleceği hakkında kesin bir ifadeyle konuştu. Neden belli olduğuna göre, çözüm de en fazla birkaç adım ötedeydi nasılsa: "Fonlar, tıbbi personel ve araştırmanın oluşturduğu üçlü ok ... hedefini vurmuş durumdadır ... Aşının, iki yıl içinde denemeye hazır hale geleceğini umuyoruz. ... Bu keşif, bilimin, en çok korkulan hastalıklar üzerine kazandığı bir zaferi temsil etmektedir."

Ancak, savunuculuğunu yaptıkları grubu katletmeye devam eden ölümcül salgınla burun buruna yaşayan AIDS eylemcilerinin bekleyecek zamanları yoktu. 1987 baharında GMHC'den ayrılan bir gönüllü grubu, ACT UP kısaltmasıyla bilinen AIDS Güç Koalisyonu'nu kurdu. Keskin dilli ve hita-

bet becerisi de son derece güçlü bir yazar olan Larry Kramer'ın önderlik ettiği ACT UP, tıp tarihinde eşi görülmemiş eylemcilik anlayışıyla, AIDS tedavisinde hakim olan manzarayı tümüyle değiştirmeyi vaat ediyordu. Kramer'ın, salgını kışkırtmaktan sorumlu tuttuğu birçok güç vardı ("ihmal yoluyla soykırım" adını veriyordu bu duruma); ama FDA (Gıda ve İlaç İdaresi), ona göre bu ihmalcilerin başında gelen kuruluştur. Kramer, şöyle yazmıştı *Times*'de: "AIDS salgınının gündelik dehşetiyle yaşamak zorunda olan önemli bir bölümümüz, Gıda ve İlaç İdaresi'nin, böylesine korkunç bir ölüm dalgasının karşısında neden bu ölçüde inatçı bir tavır takındığını anlayamamaktadır."

Bu inatçılık ve uzlaşmazlığın tipik örneği, FDA'nın AIDS için geliştirilen 'yaşam kurtarıcı' ilaçları değerlendirme ve onaylama sürecinde kendisini göstermekteydi. Kramer'a göre inanılmaz düzeyde gevşek işleyen, inanılmaz düzeyde yavaş bir süreçti bu. Ve inanılmaz düzeyde de hantal: İlaç sınaama sürecinde devreye giren ağır seyirli "akademik" mekanizma, artık Kramer'a göre yaşam kurtarıcı olmaktan çok, yaşamı tehdit eder hale gelmişti. Rastgele yöntemli, plasebo kontrollü deneyler, tıbbın serin, fildişi kulelerinde iyiydi, hoştu da; ölümcül hastalıkla boğuşan hastaların ilaçlara *şimdi* ihtiyaçları vardı. "İlaçlar vücut içine!" sloganları atıyordu ACT UP. Klinik deneyleri hızlandıracak yeni bir modele gereksinim vardı. "FDA'nın işi bitmiş. NIH'in de öyle. ... Bu gösteriyi sürdüren çocuklar, üzerinde uğraştıkları sistem her ne ise, onu çalıştırmayı bir türlü beceremediler" diye anlatıyordu Kramer New York'taki dinleyicilerine. Yazdığı bir başmakaleyi ise "çift kör deneyler", ölümcül hastalıklar hesaba katılarak ortaya çıkarılmadı. ... Kaybedecek hiçbir şeyleri olmayan AIDS hastaları, kobay olmaya çoktan gönüllü durumdadırlar" ifadeleriyle sonlandırıyor.

Kramer bile sözlerinin aşırılığının farkındaydı; ne de olsa Halsted'in hayaleti ancak huzura kavuşmuştu. Ama, ACT UP üyeleri New York ve Washington sokaklarında öfkeyle yürüyüp FDA yöneticilerinin resimlerini yakarken, mesajları da hızla medyaya, oradan da halkın imgelemine sırıyordu. Üstelik bu mesaj, aynı derecede politize olmuş başka hastalıklara da bulaşmaktaydı. AIDS hastaları ilaç ve tedaviye doğrudan erişim talep ediyorsa, ölümcül hastalıklara yakalanmış diğer hastalar da aynı talepte bulunamaz mıydı? AIDS hastaları "ilaçları vücut içine" istiyorlardı artık. Öyleyse kanserli vücutlar neden ilaçsız bırakılsındı?

AIDS salgınının 1987'de çok daha insafli davranmış olduğu Durham, North Carolinada, bu tür gösterilerin gürültü ve öfkesi, ancak uzaklarda çakan bir şimşekle kıyaslanabilir bir etki bırakmış olsa gerek. Duke

* Kimin kontrol, kimin deney grubuna dahil olduğunu ne araştırmacıların ne de deneye katılan bireylerin bildiği deney, Ç.N.

Üniversitesi'nde, gözü megadoz kemoterapi üzerine kurduğu deneyden başka bir şey görmeyen William Peters ise, fırtınanın güneye yönelip sonunda kapısını çalacağını tahmin etmiş olamazdı.



Meme kanseri için uygulanan megadoz kemoterapi, yani STAMP programı, günden güne hız kazanmaktaydı. 1984 yılının kış aylarına gelindiğinde, STAMP'ın güvenle uygulanıp uygulanamayacağını sınamak üzere tasarlanmış Faz I "güvenlik" çalışmasını tamamlayan kadınların sayısı 32'yi bulmuştu. Veriler umut vaat eder görünüyordu: Program, açık biçimde zehir etkisi yapacak ilaçların alımını öngördüğü halde, programa seçilerek alınmış hastalar uygulamadan sağ çıkabiliyordu. (İlaçların etki düzeylerinin belirlenmesi, Faz I çalışmalarının kapsamına girmemektedir.) Aynı yılın Aralık ayında San Antonio, Texas'ta düzenlenen yıllık Meme Kanseri Sempozyumu'nun beşincisinde, ilaçların etki kapasiteleri üzerinde de yeterince iyimserlik birikmiş görünmekteydi. "Kanser camiası içinde öyle büyük bir heyecan yaşanmaktaydı ki, kimilerinde bu konuda en ufak bir kuşku bile kalmamıştı" diye anımsıyordu istatistikçi Donald Berry. Peters ise her zamanki hoş kişiliğini; çocuksu, coşkulu, temkinli yönlerini yansıtmıştı yine konferansta; ama sarsılmaz bir iyimserliğin de eşliğinde. Sempozyumu "küçük bir zafer" olarak nitelendiriyordu.

San Antonio'daki sempozyumdan sonra Faz I deneyleri hız kazanmaya başladı. Aldığı olumlu tepkilerle cesareti artan Peters, yalnızca metastatik meme kanseri için değil, bölgesel olarak ilerlemiş kanserleri bulunan yüksek risk grubu hastaları (kanseri lenf düğümü sayısı 10'u geçen hastalar) için de STAMP programını bir destekleyici (adjuvan) tedavi olarak zorlamaya başlamıştı. Peters'in ilk gözlemlerinin ardından, kemik iliği nakli eşliğinde megadoz kemoterapi uygulamasına heyecanla girişen başka gruplar da çıktı. Faz I deneylerinin başarısının kanıtlandığı iki yılın sonunda, artık ihtiyaç duyulan şey rastgele ve "kör" yöntemli bir Faz III deneyiydi. Peters da klinik deneyler için bir "takas merkezi" olarak işlev gören Kanseri ve Lösemi B Grubu'na (Cancer and Leukemia Group B - CALGB) yönelerek çokmerkezli ve rastgele yöntemli bir klinik deneyi desteklemeleri için talepte bulundu.

Bir kış öğle sonrası Peters, CALGB'den onay bekleyen bir STAMP deneyinin ayrıntılarını sunmak üzere Duke'tan Boston'a uçtu. Toplantı odası, bekleneceği üzere şiddetli tartışmalara sahne oldu. Bazı klinisyenler, STAMP'ın aslında sitotoksik kemoterapinin sınırına kadar taşındığı bir uygulama olduğunda hâlâ ısrar etmekteydiler. Ekşimiş şarabı yeni şişede

satmaktan farkı yoktu bunun. Kimileriye kanserle sürdürülen kemoterapi savaşının zaten sınıra kadar zorlanması gerektiği görüşündeydi. Her grubun kendi savlarını kıyasıya savunduğu toplantıda, böylece saatler saatleri kovalıyordu. Sonunda CALGB deneyi desteklemeye karar verdi. Peters, Massachusetts Genel Hastanesi'nin toplantı odasını terk ettiğinde, yorgun ama rahatlamış durumdaydı. Sanki, kavgagürültünün patlak verdiği bir meyhaneden çıkmış gibiydi.

Harita ve Paraşüt

Oidipus: Nedir bu arınmanın yolu yordamı? Nasıl

yapılacak bu iş?

*Kreon: Bir adamı sürgün ederek ya da kanla karşılık
vererek kana.*

—Sofokles, *Kral Oidipus*

William Peters, sınırları kesin biçimde belirlenmiş rastgele yöntemli bir deney aracılığıyla, megadoz kemoterapinin işe yaradığı konusunda kendisini ikna etme çabasıındaydı. Ama kimileri çoktan ikna olmuştu bile. Uygulamanın etki gücünün, deney gerektirmeyecek kadar bariz olduğunu savunan onkologların sayısı az değildi. Kemik iliğinin en derin, en gözden uzak bölgeleri bile yakıcı dozlarla ortadan kaldırılabilir idiyse, kanser nasıl direnebilirdi ki zaten?

1980'lerin sonlarında meme kanseri için ilik nakli hizmeti sunan hastaneler ve giderek artan oranda da özel klinikler, Amerika, İngiltere ve Fransa'nın birçok bölgesinde yeşermeye başlamış, yüzlerce kişilik bekleme kuyukları oluşmuştu bile. "Megadoz nakilcilerinin" en tanınmış ve başarılı simalarından biri ise, Güney Afrika'nın Johannesburg kentindeki Witwatersrand Üniversitesi'nde onkolog olan ve her ay deneyine düzinelerce kadını dahil eden Werner Bezwoda idi. Nakil büyük işti: büyük tıp, büyük para, büyük altyapı, büyük risk. Boston'daki Beth Israel hastanesi gibi büyük akademik merkezlerde kimi katlar bir bütün olarak nakil birimlerine dönüştürülüyor ve haftada birkaç düzine hasta kabul edebilecek yapıya kavuşturulabiliyordu. İşlemin risklerini yaratıcı ifadelerle 'asgariye indirmek' artık sıradan bir iş haline gelmişti. Kadınlarda nakil gerçekleştirmek üzere sıraya girmiş özel klinikler, işlemi "mini-nakil", "light nakil", hatta "ayakta nakil" olarak betimlemeye kadar vardırmışlardı işi. Nakil uzmanları, bir onkologun anlattığı gibi, "hastanelerde artık birer tanrıydı."

Bu çılgınca manzara, hastaların, hasta başına 50 bin dolar ile 400 bin dolar arasında değişen işlem masrafları için sigorta şirketlerine ödeme ta-

lebinde bulunmaya başlamalarıyla iyice karışmaya başladı. 1991 yazında California'nın Temecula kentinde yaşayan Nelene Fox ismindeki bir öğretmene ilerlemiş meme kanseri tanısı kondu. Otuz sekiz yaşındaki Fox, üç çocuk annesiydi aynı zamanda. Mümkün olan bütün geleneksel tedavileri denemesine karşın meme kanseri nüksedince, doktorları son çare olarak otolog kemik iliği naklini önermişlerdi. Fox öneriyi tereddütsüz kabul etse de, müşterisi olduğu sigorta şirketi Health Net'e nakil ödemesi için başvurduğunda red cevabı aldı. Gerekçe ise, işlemin halen "araştırma aşamasında" olduğu, dolayısıyla da HMO'nun klinik olarak kanıtlanmış protokoller listesinin dışında kalmasıydı.

Başka bir onyıl ve başka bir hastalık söz konusu olsaydı Fox'un düştüğü durum belki de kimsenin dikkatini çekmezdi bile. Ancak, AIDS galeyanı sırasında hastalarla tıp dünyası arasında kurulmuş ilişkide değişen temel bir şeyler vardı. Deneme aşamasındaki bir ilaç ya da işlem, 1980'lerin sonlarına kadar, adı üstünde, yalnızca bir deneme malzemesiydi ve bu nedenle de genel kullanıma kapalıydı. Ama, AIDS eylemleri bu düşünceyi tümüyle dönüştürme uğratmıştı. Araştırılmakta olan bir madde, eylemcilere göre artık yalnızca akademik tıbbın güzide seralarında yetiştirilip geliştirilecek bir sera çiçeği değil, bilimin bekleme odasında doktorların klinik deneylerini bitirmesini bekleyen bir kamusal kaynaktı. Deneyler bittiğinde ise söz konusu ilaç ya da işlemin etkililiği her durumda kanıtlanmış olacaktı nasılsa.

Özetle, hastaların sabrı tükenmişti artık; deney değil, ilaç ve çözüm bekliyorlardı. New York ve Washington sokaklarında yürüyüşler, gösteriler yapan ACT UP, FDA'yı ak sakallı bir bürokratik dedeye çevirmişti: kılı kırk yaran, ama sabırları zorlayacak ölçüde yavaş ve ağırkanlı, tek derdi kritik önemdeki ilaçlara erişimi sürekli ileriye atmak olan bir dede. İşte bu nedenle de, Health Net'in, Nelene Fox'un nakil ödemelerini yapmayı reddetmesi beklenmedik bir genel tepkiye yol açmıştı. Öfke ve çaresizlik içindeki Fox, parayı kendisi bulmaya karar vererek binlerce mektup yazdı. 1992 Nisanı ortalarında, Fox'un nakil masraflarını karşılamak için başlatılan büyük çaplı para toplama girişimi hız kazanmıştı bile. Golf alanları ve antika dükkânlarıyla sessiz sedasız yaşayıp giden Temecula kentinin artık bir misyonu vardı. Beyzbol maçlarından kek satışlarına, limonata tezgâhlarından araba yıkama noktalarına, Sizzler restoranından kârının belli oranını bağışlayan yoğurt dükkânına kadar her yerden para akıyordu. 19 Haziran'da Fox'un destekçilerinden oluşan bir grup Health Net'in ana binasının önünde "Nakil, nakil!" sloganları eşliğinde gösteri yaptılar. Birkaç gün sonra Fox'un erkek kardeşi olan avukat Mark Hiepler, Health Net'e dava açarak Fox'un nakil masraflarını karşılamak üzere HMO'yu zorlaması talebinde bulundu. "Sağlığı yerindeyken, parası karşılığında ona bu teminatı siz verdiniz" diye yazıyordu; "şimdi hasta oldu-

ğuna göre, lütfen karşılığını ödeyin.”

1992 yazının sonlarında Health Net, yine klinik kanıt yokluğunu ileri sürerek ikinci bir ödeme talebini de geri çevirdikten sonra, Fox işe tek başına devam etme kararı aldı. O zamana kadar dostlar, komşular, akrabalar, iş arkadaşları ve hiç tanımadığı insanlardan topladığı miktar neredeyse 220 bin doları bulduğuna göre, nakil masraflarını artık kendisi üstlenebilirdi.

Böylece, Ağustos 1992’de yayımlı meme kanseri için yüksek dozlu kemoterapi ve kemik iliği nakli sürecinden geçen Nelene Fox’un umudu, yaşamı için yeni bir kira sözleşmesi imzalayabilmektir.



Fox’un nakil için yattığı Los Angeles’taki Norris Merkezi’nin pırlıl pırlıl yeni koşullarında, Werner Bezwoda’nın megadoz kemoterapi ile kaydettiği inanılmaz başarı, çoktan büyük haber olmuştu. İlaç programı Bezwoda’nın ellerinde sanki sihir gibi, mükemmel biçimde işliyordu. Tıknaz, etkileyici, yalnızlığı seven ve tıpkı Oz Büyücüsü gibi hem hayranlık hem soru işaretleri uyandırma becerisiyle donanmış Bezwoda, Avrupa, Asya ve Afrika’nın her bölgesinden kendisine yağın hastalarla, Johannesburg’daki Witwatersrand’da sürekli büyüyen bir tıp imparatorluğunun “otolog nakil büyücüsü” idi gerçekten de. Tedaviye aldığı hastaların sayısı arttıkça ünü de artıyordu. 1990’ların ortalarında ise, megadoz kemoterapi ile ilgili deneyimlerini toplantı ve konferanslarda tartışmak üzere, artık düzenli olarak Güney Afrika’dan dünyanın her bölgesine uçar hale gelmişti. 1992’de cüretkârca yaptığı “dozları sınırlayan engeller artık aşılmıştır” açıklaması ise hem kendisini hem de kliniğini benzeri ender görülen bir üne taşımıştı.

Seminerlerine akın eden onkologlar, biliminsanları ve hastalar, aktardığı sonuçlar karşısında büyülenip kalıyorlardı. Bezwoda’nın yavaş, soğukkanlı, kuru ve cansız bir sesle konuşup kendisine özgü yan bakışlarla arada ekrana bir göz atarak sunduğu seminerler, Sovyet akşam haberlerini sunuyormuş izlenimini verse de, aslında klinik onkolojinin en heyecan verici gelişmelerini içermektedir. Kimi zaman bu ağır ve duygusuz tarz kasıtlıymış gibi görünüyordu, çünkü Bezwoda’nın kendisi de sonuçlarının ne ölçüde çarpıcı olduğunun farkındaydı. 1992 Mayıs’ında, San Diego’da gerçekleştirilen yıllık onkoloji konferansındaki baş sunum için ışıklar açıldığında, Bezwoda’nın çevresini bir anda saran doktorlar, onu bir yandan sorulara, bir yandan tebriklere boğmaktaydı. Johannesburg’da megadoz kemoterapi alan kadınların yüzde 90’dan fazlasının tedaviye tam yanıt vermiş olması, ABD’deki en iddialı akademik merkezlerin bile yaklaşmadığı bir oranın yakalandığı anlamına geliyordu. Bezwoda, hiç kuşkusuz onkolojiyi kanser çıkmazından çekip çıkaracak olan kişiydi.

Ancak, Nelene Fox, belli ki bu kadınlar kadar şanslı değildi. O da diğerleri gibi yüksek dozlu kemoterapi ve izleyen acılı yan etkilerin altından büyük gayretle kalkmaya çabalamış; ancak, nakilden bir yıl sonra meme kanseri yeniden ve bu sefer bütün vücudunda patlarcasına ortaya çıkmıştı: akciğerlerinde, karaciğerinde, lenf düğümlerinde ve en önemlisi beyinde. 22 Nisan'da, Bezwoda'nın konferans posterinin San Diego'da asılmasının üstünden geçen on bir ayın sonunda Fox, Temecula'da gölgelik bir çıkmaz sokağın ucunda yer alan evinde yaşama veda etti. Henüz 40 yaşındaydı öldüğünde. Geriye bir eş, yaşları 4, 9 ve 11 olan üç de çocuk bırakmıştı... ve bir de California'nın adli sisteminde yol almakta olan Health Net davası.



Fox'un acı dolu mücadelesi ve zamansız ölümü, Bezwoda'nın olağanüstü bulgularının yarattığı heyecan dalgasıyla yan yana seyrettiği düşünüldüğünde daha da korkunç bir sonuçtu. Ablasının ölümünün sorumlusunun kanser değil de *gecikmeli* nakil olduğu konusunda kendini iyice ikna etmiş olan Hiepler, Health Net ile ilgili iddialarının kapsamını genişleterek mahkeme duruşması için bütün kapıları zorluyordu. Davanın özü, "araştırma aşamasında" sözcüklerine yaslanmaktaydı. Ülkedeki neredeyse bütün tanınmış klinik merkezlerinde uygulanmakta olan bir işlem (ister klinik deney amacıyla olsun ister olmasın) "araştırma aşamasındaki" bir uygulama olarak ele alınamazdı Hiepler'a göre. Konuyla ilgili olarak tıp dergilerinde yayımlanan makale sayısı, daha 1993'te 1177 idi. Bazı hastanelerde tümüyle bu uygulamaya adanmış koğuşlar vardı. "Deneyssel" sözcüğü, işlemi sigorta kapsamı dışında tutarak masraftan kısmak amacıyla olan HMO'lar tarafından yapılandırılmış bir etiketten ibaretti. "Tek sıkıntınız soğukalgınlığı ya da gripse, size elbette iyi bakıyorlar. Ama ya meme kanseri olduğunuzda ne oluyor? İşte o zaman da 'araştırma aşamasında' ya da 'deneyssel' yakıştırmalarıyla yetinmek zorunda kalıyorsunuz."

28 Aralık 1993 sabahı Mark Hiepler mahkeme salonunda yaklaşık iki saat boyunca ablasının acı içinde geçen son yılını anlattı. Salondaki balkon ve sıralar Fox'un dostları, destekçileri ile kimi öfke ve empati duygusuyla ağlayan hastalarla hıncahınc doluydu. Jürinin karar vermesi ise iki saatten kısa sürmüştü. Fox'un ailesine tazminat olarak ödenmesine karar verilen 89 milyon dolar, California'nın hukuk tarihinde verilen ikinci en büyük tazminat cezası ve ABD'de o ana kadar tıp davaları için verilen tazminat cezalarının da en büyüklerinden biriydi.

Bu 89 milyon dolar büyük ölçüde simgesel değer taşısa da (dava daha sonra, açıklanmayan daha küçük bir tutar karşılığında mahkeme dışında karara

bağlandı), herhangi bir HMO kuruluşunun rahatlıkla anlayabileceği türden bir simgeselliği bu. 1993'te hasta destek grupları, kadınları benzer davalar açmak üzere kışkırtmaya ve beklenebileceği gibi birçok sigorta şirketi de koşullarını yumuşatmaya başlamıştı. Sözgelimi, Massachusetts'ta metastaz yapmış meme kanseri tanısı almış 47 yaşındaki bir hemşire olan Charlotte Turner, elinde yığınla tıbbi makale, tekerlekli sandalyesiyle yasama yetkililerinin odaları arasında mekik dokuyarak nakil hakkı için kıyasıya mücadele etmekteydi. 1993'te Turner'ın çabaları nihayet meyve vermeye başladı ve daha çok "Charlotte Yasası" adıyla bilinen yasa Massachusetts eyaleti kapsamında yürürlüğe sokuldu. Yasa, eyalet içinde belirli ölçütleri sağlayan hastaların nakil masraflarının karşılanmasını da zorunlu hale getiriyordu. 1990'ların ortalarında yedi eyalet daha bu hakkı elde etmişti; yedisi de bekleme sürecindeydi. 1988 ile 2002 arasında, nakil masraflarını ödemeyi reddeden HMO kuruluşlarına açılan davaların sayısı 86'yı buldu. Bunlardan 47'sinde ise davayı kazanan taraf, hastalar olmuştu.

Ancak, olayların bu şekilde yön değiştirmesinin (ağır kemoterapi ve ilik naklinin yasalarca zorlanmasının) taşıdığı olağandışı nitelik, birçok gözlemcinin dikkatinden kaçmamıştı. Bu gelişme, görünüşte hastalar ve hasta savunucuları açısından bir kurtuluş anını temsil etse de, tıp dergileri yakıcı eleştirilerle dolup taşmaktaydı. Makalelerden birinde, yöntemin "karmaşık, masraflı ve potansiyel olarak da tehlikeli" olduğundan yakınılıyordu sözgelimi. Neredeyse bütün hastalarda kendini gösteren yan etkiler de daha sevimli bir tablo sunmamaktaydı: enfeksiyonlar, kanama, atardamarlar ve karaciğerde kan pıhtıları, kalp yetmezliği, akciğer, deri, böbrekler ve kas kirşlerinde skarlar... Gelişen kısırlık, genelde kalıcıydı. Hastalar haftalarca hastanede hapis kalıyordu ve belki de en kötüsü, kadınların yüzde 5 ila 10'u yöntemin kendisinin bir sonucu olarak, ikinci bir kansere yakalanma ya kanser öncesi lezyon gelişimi riski altındaydı. Üstelik bu kanserler de uygulanan bütün tedavilere inatla karşı gelen türdendi.

Ancak, otolog nakil yöntemi önemli bir iş alanı olma yönünde patlarcasına geliştikçe, protokolle ilgili yapılan bilimsel değerlendirmeler de giderek geri planda kalıyordu. Klinik deneyler eski bir batağa bir kez daha saplanmıştı. Herkes (hastalar, doktorlar, HMO'lar, destek grupları) deneyleri ilke olarak istiyor; ama, kimse bu deneylere uygulamada dahil olmak istemiyordu. Kemik iliği nakli için kapılarını açan sağlık sigorta planlarının sayısı arttıkça, klinik deneylerden kaçan kadınların sayısı da artmaktaydı. Korktukları, basit bir yazı-tura cilvesiyle, deneyin tedavi görmeyen kontrol grubuna dahil edilmektir.

1991 ile 1999 yılları arasında, dünya ölçeğinde kabaca 40 bin kadına, tahmini 2 milyar ila 4 milyar dolarlık bir maliyetle (kimi hesaplamalara göre de NCI'nın yıllık bütçesinin iki katı maliyetle) meme kanseri için kemik iliği nak-

li uygulaması yapıldı. Bu arada klinik deneylere yeni eklenen hasta sayısı da (Peters'ın Duke'taki deneyi dahil) neredeyse sıfırlanmıştı. Ayrılma noktası çok barizdi artık. Klinikler yüksek dozlu kemoterapiyle tedavi gören kadınlarla, koğuşlar da nakil hastalarıyla dolup taşıdığı halde, uygulanan yöntemin etki gücünü sınamaya yarayacak anahtar ölçek bir kenara atılmıştı; sanki ancak sonradan ele almaya değer bir şeymiş gibi. "Her yer nakil kaynıyor" demişti Robert Mayer; "ancak nakli sınayabileceğimiz tek bir hasta bile yok."



Bezwoda 1999 Mayıs'ında yıllık kanser konferansına katılmak üzere Atlanta'ya geldiğinde, muzaffer edası her bakımdan belli ediyordu kendini. Sahneye güvenle yürüdü ve açılış konuşmasında isminin yanlış telaffuz edilmesinden duyduğu rahatsızlığı belli etmekten de kaçınmayarak, giriş görüntülerini ekrana yansıttı. Monoton sesi, karşısındaki kalabalık izleyici kitlesinin üzerinden akıp giderken, sunduğu veriler izleyicilerinin üzerinde bir büyü etkisi yapmış gibiydi. Witwatersrand büyücüsü, yine mucizelere atmıştı imzasını çünkü. Witwatersrand Hastanesi'nde, kemik iliği nakliyle tedavi edilen yüksek risk grubundaki meme kanserli kadınlar, inanılmaz bir gelişme göstermişlerdi. Aradan geçen sekiz buçuk yıl içinde, megadoz/nakil grubundaki hastaların yüzde 60'ına karşılık, kontrol hastalarının ancak yüzde 20'si sağ kalabilmişti. Bezwoda yöntemiyle tedavi edilen hastalar için, sağkalım çizgisinin yedi yılda sabitlenmiş ve yeni ölümlerin de eklenmemiş olması, kalan hastaların çoğunun yalnızca yaşamakta olduğunu değil, tümüyle iyileşmiş olabileceğini düşündürmekteydi. Ve elbette alkış koptu.

Ancak, Bezwoda'nın zaferinin tuhaf bir yönü de vardı; çünkü Witwatersrand çalışmalarından olağanüstü sonuçlar alınmış olmakla birlikte, o gün konferansta sunumu yapılan üç başka deney için (Peters'ınki de dahil olmak üzere) aynı şeyi söylemek mümkün değildi. Üstüne üstlük Duke'daki deney, yetersiz katılım nedeniyle tamamlanamamıştı bile. Bunun yanı sıra, naklin sağkalım bakımından sunduğu avantajları değerlendirmek için henüz erken olsa da, uygulamanın daha karanlık olan yüzü, şimdiden kendini göstermeye başlamıştı bile: Rastgele yöntemle nakil grubuna düşmüş yaklaşık 300 kadından 31'i enfeksiyon, pıhtı, organ yetmezliği ve lösemi gibi komplikasyonlardan yaşamını kaybetmişti. Philadelphia'dan gelen haberler daha da kötüydü. Megadoz kemoterapi programı avantaj sayılabilecek hiçbir katkıda bulunmamış, araştırmacıların bariz bir hoşnutsuzlukla açıkladığı üzere hastalar "en ufak bir iyileşme belirtisi" göstermemişlerdi. İsveç'te gerçekleştirilen ve hastaların çeşitli gruplar ve alt gruplara bölündüğü karmaşık ve dolambaçlı çalışmanın ise kötü son bakımından bunlardan geri kalır yanı yoktu. Çalışma, yine en küçük bir

avantaj belirtisi göstermeksizin başarısızlığa doğru doludizgin ilerlemekteydi.

Öyleyse, birbirinden ciddi biçimde ayrılan bu sonuçlar nasıl bir araya getirilecekti? Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology – ASCO) başkanı, bir uzmanlar grubundan bütün çelişkili verileri tek bir tutarlı bütüne dönüştürecek bir çalışma yapmalarını istemiş; ama uzmanlar bile durum karşısında havlu atmak zorunda kalmışlardı. “Bu noktadaki hedefim,” diyordu kafasının iyice karıştığını gizlemeyen uzmanlardan biri, “yeni sunulmuş verileri elimden geldiğince değerlendirmek, alandaki güvenirliliğimi korumaya çalışmak ve hem sunum yapanlar, hem de tartışmacılarla dostluğumu devam ettirebilmektir.”

Ancak görünen oydu ki, durum karşısında bu sözler bile fazla iyimser kaçmaktaydı. İster sahnede ister sahne dışında, sunum yapanlar ve izleyiciler ayrıntılar üzerinde çatışıp duruyor, birbirlerinin deneylerine ağır eleştiriler yağıdırıyorlardı. Hiçbir şey çözüme kavuşturulmadığı gibi, yeni dostlukların kurulmadığı da ortadaydı. Tanınmış meme onkoloğu ve Ulusal Meme Kanseri Kuruluşları Birliği’nin (National Alliance of Breast Cancer Organizations – NABCO) de başkanı olan Larry Norton, “nakil taraftarları nakil uygulamaya devam edecektir; karşıtları da uygulamamaya” demişti bir *New York Times* muhabirine. Konferans tam bir felaketle sonuçlanmıştı. Bitkin düşmüş izleyiciler Atlanta’daki büyük salondan tek tek ayrılırken hava çoktan kararmıştı. Sıcak ve bunaltıcı hava ise işleri hiç de kolaylaştırmamaktaydı.



Bezwoda Atlanta konferansından alelacele ayrıldığında, geriye şaşkınlık ve kargaşaya boğulmuş bir alan bırakmıştı. Verilerinin etki gücünü azımsamış olduğu ortadaydı; çünkü bu veriler şimdi kanser terapisiyle ilgili koca bir kuramın –ve elbette yanında bir de 4 milyar dolarlık bir endüstrinin– tek dayanak noktası konumundaydı. Onkologlar Atlanta’ya her şeyi açıklığa kavuşturmak için gelmişken, şaşkın ve çileden çıkmış halde geri dönüyorlardı.

1999’un Aralık ayında, programın yararları hâlâ belirsizliğini korur ve binlerce kadın da tedavi için haykırır durumdayken, Amerikalı araştırmacılardan oluşan bir inceleme ekibi Witwatersrand’deki Bezwoda’ya yazarak, deney verilerini daha yakından incelemek üzere Johannesburg’a gelip gelemeyeceklerini sordu. Bezwoda’nın gerçekleştirdiği ilik nakilleri, başarıya ulaşan tek örneklerdi. Bu nedenle çalışmasından önemli dersler alabilir ve bu bilgiyi Amerika’ya taşıyabilirlerdi.

Bezwoda öneriyi hemen kabul etti. Ancak, ziyaretin ilk gününde, araştırmacılar kendisinden 154 hastanın kayıtlarını istediğinde, Bezwoda onlara yalnızca 58 dosya gönderdi; üstelik de tuhaf biçimde, yalnızca tedavi grubuna aitti

bu dosyalar. Ekip kontrol grubunun kayıtları için ısrar ettiğinde ise Bezwoda, bunların “kayıp” olduğunu söyledi.

Aldığı yanıt karşısında şaşırان ekip, biraz daha derine inmeye karar verince ortaya çıkan tablo da rahatsız edici olmaya başlamıştı. Sunulan kayıtlar tek kelimeyle dökülmekteydi: Altı-sekiz haftalık sözde bakım ve tedavi; oraya buraya gelişigüzel serpiştirilmiş karalamalar, her tarafı çizilmiş birer sayfa-lık notlar halinde özetlenmişti. Deneye katılım kriterleri neredeyse hiç yoktu kayıtlarda. Bezwoda ilik naklini eşit sayıda beyaz ve siyahi kadın üzerinde gerçekleştirdiğini iddia etmiş olmasına rağmen kayıtların neredeyse tümü, Johannesburg’daki Hillbrow Hastanesi’nde tedavi görmüş yoksul ve çoğu da okuma yazma bilmeyen siyahi kadınlara aitti. Ölümcül sonuçları olabileceği bilinen böyle bir işlem için imzalanmış olması gereken onay formlarından da eser yoktu ortalıkta. Temel görevi bu tür protokollerin uygulanışını güvence-ye almak olan hastane değerlendirme kurulunda ise formların kopyaları bile bulunmamaktaydı. Görünüşe göre kimse işlemi onaylamadığı gibi, büyük olasılıkla deneyin varlığından bile haberdar değildi. Hayatta kalan gruptan sayılan birçok hasta, ilerlemiş meme kanseri lezyonlarıyla ve büyük olasılıkla ölümlerini beklemek üzere çoktan yoğun bakım birimlerine aktarılmış ve iz-leri de çoktan kaybedilmişti. Tedavi grubuna dahil edilmiş olan bir kadın, aslında herhangi bir tedavi görmemiş, başlangıcına kadar izlenen bir başka hasta kaydının da aslında meme kanseri bulunmayan bir erkeğe ait olduğu çıkmıştı.

Her şey bir aldatmacadan, bir icattan ibaretti. 2000 yılı Şubatının sonunda, düğümler çözülüp boynundaki ilmek de günden güne sıkılaşmaya başlayınca, Werner Bezwoda da Witwatersrand’daki meslektaşlarına kısa bir mektup yazarak, çalışmanın bir bölümünde tahrifat yaptığını itiraf etti. (Daha sonraları, kayıtlarında değişiklik yapma nedenini, deneyi Amerikalı araştırmacılara daha “erişilebilir” kılmak olarak açıklayacaktı.) “Bilimsel bütünlük ve dürüstlüğün kurallarını ciddi biçimde çiğnemiş bulunmaktayım” diye yazmıştı bu mektup-ta. Kısa süre içinde üniversiteden istifa etti ve kendisiyle yapılmak istenen her türlü röportajı da reddederek soruları avukatına havale etti. Telefon numarası Johannesburg kayıtlarından silindi. Kendisine bir görüşme için ulaşmaya ça-lıştığım 2008 yılında ise Werner Bezwoda çoktan kayıplara karışmıştı.



Werner Bezwoda’nın bu epik düşüşü, megadoz kemoterapi çabasına vu-rulan son darbeydi. 1999 yazında, meme kanseri birden fazla sayıda lenf düğümüne yayılmış kadınlarda, STAMP’ın hayatta kalma oranını artırıp artırmadığını sınamak üzere son bir deney daha tasarlandı. Dört yıl son-ra, yanıt ortadaydı: Algılanabilir herhangi bir yarar sağlanamamıştı yön-

temden. Yüksek-doz grubuna alınan 500 kadından 9'u nakille ilgili komplikasyonlardan yaşamını kaybetmiş, 9'u da tedavinin bir sonucu olarak yüksek derecede agresif ve kemoterapiye dirençli akut miyeloid lösemiye, yani atlatmaya çalıştıkları kanserlerden çok daha acımasız kanserlere yakalanmıştı. (Meme kanserleri ve birçok katı tümörde tümüyle başarısız olan ABMT'nin daha sonraları bazı lenfomları iyileştirebilmiş olması, kanserler arası farklılıkları vurgulayan bir başka örnektir.)

"1990'ların sonunda, bu aşk hikâyesi de çoktan bitmişti" diyordu Robert Mayer. "Son yapılan deneylerin tek yaradığı da, çiviye tabuta iyice çakmak olmuştu. Bu sonucu, aslında neredeyse on yıldır bekliyorduk."

Maggie Keswick Jencks ise nakil çağının sonuna 1995'te tanık olanlardandı. İskoçya'da bir peyzaj sanatçısı olan Jencks, fantastik ve ıssız bahçeler yaratıyor, ağaç parçalarını, sopaları, gölleri, taşları ve toprağı, onlara doğanın düzensiz güçleri karşısında verdiği fütüristik konumlarla sergiliyordu. 1988'de kendisine meme kanseri tanısı konmasının ardından önce lumpektomi, sonra da mastektomi ameliyatına girdi. Artık iyileşmiş olduğunu düşündüğü beş yılın sonunda, 52. doğumgününe çok az bir zaman kala, metastaz yapmış meme kanseri olarak yeniden hortlayan kanser, karaciğeri, kemikleri ve omurgasına da sıçradı. Edinburgh'daki Western Genel Hastanesi'nde önce yüksek dozlu kemoterapi, ardından otolog kemik iliği nakli geçiren Jencks, STAMP deneyinin başarısız olacağından habersizdi elbette. "Dr. Bill Peters ... zaten birkaç yüz hastayı ilk nakliyle tedavi etmişti" diye yazmıştı umutla. "Hastalarında tedaviden sonraki ortalama gerileme süresi 18 aydı. Bir ömür kadar uzun bir süre..." Ancak Jencks'in gerileme dönemi, ona tam bir ömür yaşatacak kadar uzun sürmedi. 1994'te nakilden sonra geçen 18. ayın dolmasına çok kısa bir süre kala kanseri nükseden Jencks, 1995 Temmuzunda yaşamını kaybetti.

Jencks, *Cephe Hattından Bakış* başlıklı yazısında kanserle yaşadığı deneyimi, bir jumbo jetle uçarken, uçuşun ortasında uyandırılıp bilinmeyen bir toprak parçasına paraşütle, üstelik de haritasız olarak atılmaya benzetmişti.

"İşte oradasınız. Geleceğin hastası. Diğer yolcularla birlikte uzak bir hedefe doğru sessizce ilerlerken, birdenbire ve şaşırtıcı biçimde ('neden ben?') biraz ötenizde koca bir delik açılıyor yerde. Beyaz önlüklü insanlar beliriyor ardından, size bir paraşüt takıyorlar ve -düşünecek zaman yok- *atıyorsunuz kendinizi aşağı*."

"Düşüyorsunuz ve sonunda yere çarpıyorsunuz. ... Peki ama düşman nerede? Düşman ne? Neler planlıyor size karşı? ... Yol yok. Pusula yok. Harita yok. Eğitim de almamışsınız. Bilmeniz gereken, ama bilmediğiniz bir şey mi var acaba?"

"Beyaz gömlekliler çok çok uzakta, şimdi başkalarına geçiriyorlar paraşüt-

leri. Arada sırada el sallıyorlar, ama onlara soru sorsanız bile *yanıtlarını bilmiyorlar*. Onların işi uçakta durup paraşütlerle ilgilenmek; harita çizmek değil.”

Bu betimleme, dönemin yalnızlığını ve çaresizliğini yansıtıyordu. Radikal ve agresif tedavilere saplanıp kalmış olan onkologlar birbirinden farklı paraşütler tasarlamayı sürdürseler de, hasta ve doktorlara içinden çıkmalarında kılavuzluk edecek bir bataklık haritası yoktu ellerinde. Kansere Savaş “kaybedilmişti”; üstelik sözcüğün iki anlamıyla da.



Yaz, “devam” makaleleri mevsimidir; ama hiç kimsenin John Bailar’ın yeni makalesini beklemediği kesindi. Chicago Üniversitesi’nde köşesine çekilmiş olan Bailar, “Kansere Karşı İlerleme Kaydedildi mi?” başlıklı ilk makalesinin 1986 Mayıs’ında NCI’nın alnında derin bir yara açmasından bu yana, çalışmalarını sessizce sürdürmekteydi. Ancak makalenin yayımlanmasının üzerinden 11 yıl geçmiş ve ülkenin kanser konusundaki baş uyarıcısı olan Bailar’ın her an yeni bir güncelleme patlatması beklenmekteydi. 1997 Mayıs’ında, yani ilk makalenin yayımlanmasından tam 11 yıl sonra Bailar, tıp dergisi *New England Journal of Medicine*’in sayfalarına yeni bir değerlendirmeye dönüş yaptı gerçekten de.

Bailar’ın, epidemiyolog Heather Gornik’le birlikte yazmış olduğu makaledeki canalcı nokta, daha başlığından belli ediyordu kendini: “Kanser Yenilemedi.” Yazının başlangıcında yer alan ifadeler şöyleydi: “1986’da, ABD’de 1950 ile 1982 yılları arasında kanserin ortaya çıkış sıklığı bakımından gösterdiği eğilimleri her yayımladığımızda, özellikle de tedavi odaklı 40 yıllık kanser araştırmalarının, ölüm oranlarındaki uzun ve yavaş artışı geriye döndüremediği bir kez daha anlaşılmış olurdu. Bu makalede ise, analizlerimizi 1994 yılına kadar güncellemekteyiz. Değerlendirmemizin 1970 yılından başlamasının bir nedeni, bir önceki makaleyle de bir ölçüde kesişim sağlayabilmek, bir nedeni de devreye giren Ulusal Kanser Yasası’nın, kanser araştırmalarına harcanan çabanın büyüklüğü ve gücünde gerçekleşen kritik bir artışın dönüm noktası olmasıdır.”

Yöntem bakımından, Bailar’ın bir önceki analizinden pek de farklı değildi bu seferki. Bailar ve Gornik, yine ABD nüfusunda “yaş ayarlaması” yaparak işe başlamışlardı; öyle ki, 1970 ile 1994 arasındaki her yıl, tümüyle aynı yaş dağılımına sahipti (bu yöntem daha önceki sayfalarda daha ayrıntılı anlatılmıştır). Her yaş aralığı için kanser ölüm oranları da paralel olarak ayarlanmış ve böylece ölüm oranlarının bir yıldan diğerine karşılaştırılabildiği, donuk ve durağan bir popülasyon oluşturulmuştu.

Bu analizle ortaya çıkan kalıp pek de iç açıcı değildi. 1970 ile 1994 arasında-

ki ölüm oranları, azalmak şöyle dursun, yüzde 6 kadar artmış, 100 binde 189 ölümden 201'e çıkmıştı. Son on yılda oranların biraz sabitlenmiş olduğu bir gerçektir; ama, bunun bir zafer olduğunu söylemek pek mümkün değildi elbette. Kanseri, Bailar'a göre sonuçta hâlâ "yenilmezlik" konumunu korumaktaydı. Grafiğe aktarıldığında, ulusun kansere karşı gösterdiği ilerleme, düz bir çizgiden ibaretti; Kanseri Savaş çabasında varılmış olan nokta, bir çıkmazdı yalnızca.

Peki ama, kanser ölümlerinin oluşturduğu o düz çizgi gerçekten de ölü bir çizgi miydi? Fizik, bize statik dengeyle dinamik denge arasında ayrım yapmayı öğretir: Birbirine ters yöndeki iki eşit kuvvetin etki ettiği bir nesne, karşı kuvvetler birbirinden ayrılana kadar hareketsiz görünür. Kanseri ölümlerinin oluşturduğu düz çizgi de, buna göre, birbirini çekip iten karşıt kuvvetlerin ürettiği dinamik bir denge durumunu temsil ediyor olamaz mıydı?

Bailar ve Gornik kendi verilerinin derinlerine indikçe, neredeyse kusursuz bir hassaslıkla karşı karşıya gelmiş ters etkideki kuvvetlerin varlığını da sezmeye başlamışlardı. 1970 ile 1994 arasındaki ölüm oranları iki yaş grubuna dağıldığında, bu kuvvetlerin karşıtlığı hemen çıkıvermişti ortaya: 55 yaşın üzerindeki kadın ve erkeklerde kanseri ölümlerinin oranı yükselirken, 55 yaşın altındakilerde ölümler, aynı oranla azalmıştı. (Bunun bazı nedenleri, aşağıda açıklanacaktır.)

Benzeri bir dinamik denge, kanseri *türüne* göre yeniden değerlendirilen kanser ölümleriyle de ortaya çıkmaktaydı. Oranlar, kimi kanserlerde düşmüş, kimilerinde sabit kalmış ve kimilerinde de artarak, neredeyse bütün kazançları eşit ve ters yöndeki kayıplarla dengelemişti. Sözgelimi, kalın bağırsak kanserinden ölümler yaklaşık yüzde 30, rahim ağzı ve rahim kanserinden ölümler ise yüzde 20 oranında düşmüştü. İki kanser türü de tarama testleriyle belirlenebildiği için (bağırsak kanseri için kolonoskopi, rahim ağzı kanseri için Pap yayması) düşüş, en azından kısmen, erken tanının bir sonucu olabileirdi.

Çocukluk kanserlerinden kaynaklı ölümler de 1970'lerden sonra düşmüş, düşüş 80'li yıllarda da devam etmişti. Aynı sonuçlar Hodgkin hastalığı ve testis kanseri için de geçerliydi. Bu türden kanserlerin net sayısı, toplam kanser ölümlerinin ancak küçük bir oranını temsil etse de, tedavi yöntemlerinin, bu hastalıkların çehresini değiştirmiş olduğu da bir gerçektir.

Bu olumlu gelişmelerin karşısına dikilen en belirgin dengeleyici kuvvet, akciğer kanseriydi. Kanseri ölümlerinin dörtte birinden sorumlu olan akciğer kanseri, bütün kanserler içinde en acımasız katil olma şöhretini sürdürmekteydi. 1970 ile 1994 arasında akciğer kanseri kaynaklı ölümler de genel olarak artmıştı; ancak, ölümlerin gruplara göre dağılımı simetriden uzaktı. Erkeklerde ölüm oranları 1980'lerin ortalarına kadar zirvesini yapmış ve ardın-

dan düşme eğilimine girmişken, oranlar kadınlarda, özellikle de görece yaşlı olanlarında ciddi biçimde yükselmışti ve yükselmeye de devam etmekteydi. 1970 ile 1994 arasında 55 yaş üzeri kadınlarda akciğer kanserinden ölümler yüzde 400 artarak, meme ve kalın bağırsak kanserlerinin *toplam* artışını bile geride bırakmıştı. Ölüm oranlarındaki bu ciddi üstel artış ise, sadece akciğer kanseri değil, bütün diğer kanser türleri için geçerli sağkalım kazanımlarını neredeyse sıfırlamıştı.

Akciğer kanseri kaynaklı ölümlerin dağılımındaki bu farklılıklar, yaşa bağlı dağılımlardaki sapmaları da kısmen açıklıyordu. Bu kanserin en çok 55 yaş üzerindeki kişilerde ortaya çıkıp, erkekler ve 55 yaş altı kadınlarda daha az görülmesi, 1950'lerden başlayarak değişen sigara kullanım alışkanlıklarının bir sonucuydu. Ve yine, görece genç kadın ve erkeklerde düşen ölüm oranları, daha yaşlı gruptaki ölümlerle telafi edilmekteydi.

Dengeler göz önüne alındığında “Kanser Yenilemedi” başlığı, içerdiği mesajla çelişen bir başlıktı bir bakıma. Kanser konusunda ulusça girildiği söylenen çıkmaz yol, aslında bir çıkmaz değil, zıvanadan çıkmış bir ölüm oyununun ürünüydü. Bailar'ın başlangıçtaki amacı Kanserle Savaş'ın nihai bir durgunluğa ulaştığını kanıtlamak olsa da, aslında dinamik bir hedefe karşı açılan dinamik bir savaşı, tam orta noktasında gözler önüne sermişti.

Öyleyse, Bailar bile (hatta savaşla ilgili en acımasız ve yaratıcı eleştirilerin kaynağı olarak, *özellikle de* Bailar) bu savaşın yaratıcı değişkenliğini inkâr edememekteydi. Televizyonda kendisine yöneltilen ısrarlı sorulara fazla direnemeyerek, isteksizce itirafta bulunduğu konuşmayı örnek verebiliriz:

Muhabir: Sizce oranlar neden az da olsa düşüyor? Ya da neden sabitleniyor?

Bailar: Yüzde 1 kadar düştüğünü tahmin ediyoruz. Bunun gerçek bir düşüş olduğundan emin olmak için biraz daha beklemeyi yeğlerim; ama şimdi olmasa da ileride nasılsa olacak...

Muhabir: Dr. Bailar?

Bailar: Bardağın yarısının dolu olduğunda hemfikir olduğumuzu söyleyebiliriz sanırım...



Önleme ya da tedavi amaçlı hiçbir strateji, kansere karşı tek başına zafer kazanmamıştı. Ama bu “yarısı dolu bardağın” kansere karşı serbest bırakılan dahiyane bir güç odakları dizisinin ürünü olduğu gerçeği de inkâr

edilemez. 1960 ve 70'lerin büyük vaatleri, 1980'lerin büyük mücadeleleri, ayakları 1990'larda yere daha iyi basan bir gerçekçiliğin temelini oluşturmuştu; ancak bu gerçekliğin de kendi vaatleri vardı.

Bailar ve Gornik'in değerlendirmesindeki yenilgi tonlamasını şiddetle eleştiren NCI direktörü Richard Klausner, kendi görüşlerini şöyle dile getirmişti:

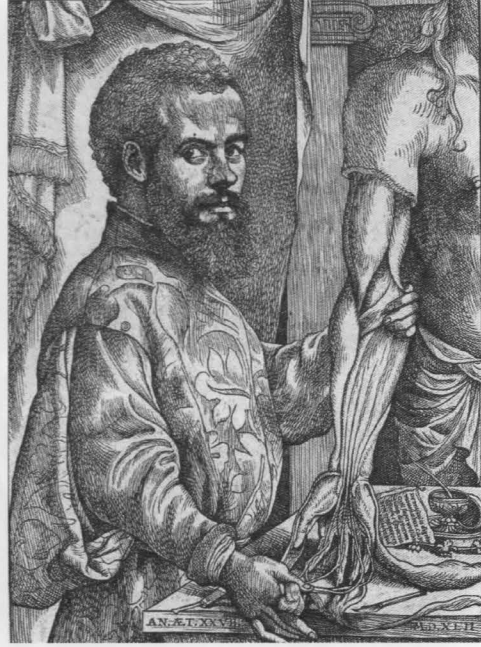
“‘Kanser’ sözcüğü, gerçekte birçok farklı hastalığı birlikte barındırır. Onu tek bir yaklaşıma boyun eğecek tek bir hastalık olarak düşünmek, nöropsikiyatrik hastalıkları yalnızca bir stratejiye yanıt veren bir bütün olarak ele almaktan daha mantıklı değildir. Kanser tedavisi için kısa süre içinde bir ‘sihirli mermi’ bulmamız olasılığı ne kadar düşükse, bütün kanser türlerini bir anda devirecek, önleme ya da erken tanı amaçlı bir sihirli mermi bulmamız olasılığı da o kadar düşüktür. ... İlerlemekte olduğumuz bir gerçektir. Önümüzde henüz uzun bir yol olsa da, ölüm oranlarında istediğimiz düzeye gelmemiş olmamızı yalnızca kötü çizilmiş politikalar ya da yanlış seçilmiş önceliklere bağlamak, kolaycılığa kaçmaktır.”

Onkolojide bir dönem, böylece kapanmaktaydı. Alan ateşli geçen bir ergenlik dönemine, sonrasında da evrensel çözüm ve radikal tedavi düşlerine sırtını çoktan dönmüş, artık kanserle ilgili temel sorulara eğilmeye başlamıştı. Belirli bir kanser türünün kökündeki ‘davranış biçimi’ni yönlendiren temel ilkeler nelerdi? Bütün kanserlerin ortak yönleri, sonra meme kanserini akciğer ya da prostat kanserinden farklı kılan neydi? Bu ortak yollar ya da –aynı nedenle– farklılıklar, kanserin önlenme ve tedavisinde yeni yol haritaları sunabilir miydi?

Böylece kanserle savaş içe dönmüş, temel biyoloji ve temel mekanizmalara yönelmişti. Bu soruları yanıtlamak için bizim de içeriye doğru bir dönüş gerçekleştirmemiz ve nihayet, kanser hücrelerine yeniden bakmamız gerekmektedir.



Kanserle ilgili ilk tıbbi betimlemeye M.Ö. 2500 tarihli bir Mısır elyazmasında rastlanır: “Memede yer alan kabarık tümörler ... Bunlara dokunmak bir sargı yumağına dokunmak gibidir.” Tedavinin tartışıldığı bölümde ise şöyle demektedir geçmiş zaman yazarı: “Tedavisi yok.”



Anatomist Andreas Vesalius (1514-1564), kanserin sorumlusu olduğu düşünülen siyah safranın kaynağını bulmaya çalışmış, başarısız olunca da hastalığın gerçek nedenleri ve tedavisini bulmak üzere yeni bir arayışa girmişti.

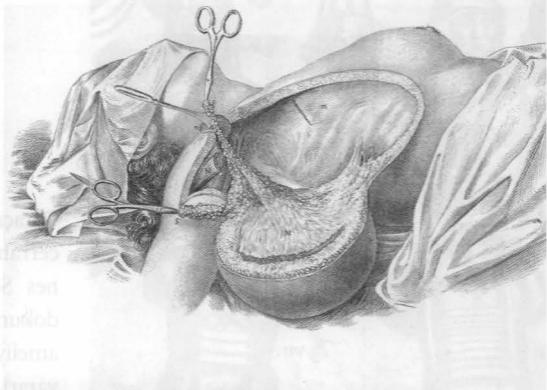


Ortaçağ cerrahları kanserle başetmek için ilkel cerrahi yöntemlerden yararlanıyorlardı. Johannes Scultetus (1595-1645), memedeki kanserli dokunun cerrahi yolla alındığı bir mastektomi ameliyatını anlatırken ateş, asit ve deri kayışlardan yararlandığından söz etmişti.

Radikal cerrahinin yükselişi



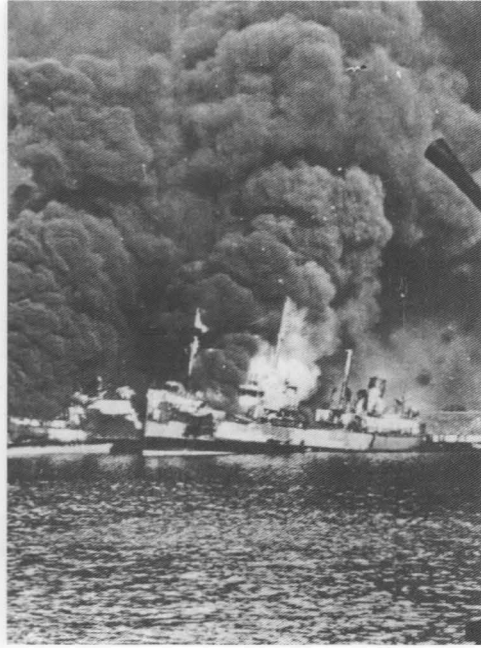
1800 ve 1900 yılları arasında cerrahlar kanserin vücutta saldığı köklerden kurtulmak için giderek sertleşen ve daha yıpratıcı hale gelen ameliyat teknikleri tasarlar olmuşlardı. 1890'lı yıllarda Johns Hopkins Üniversitesi'nden William Stewart Halsted, meme, meme altındaki kaslar ve bağlantılı lenf düğümlerinin alındığı radikal mastektomi yöntemini geliştirmişti.



“Dış görünüşünü bozmaktan büyük üzüntü duyduğum hasta, genç bir bayandı” diye yazmıştı Halsted. Halsted'in bu gravürle sunduğu, idealize edilmiş bir kanser hastasıydı. Gerçek hastalar ise genelde daha yaşlı, daha büyük tümörlü ve bu cerrahi saldırıyla başetmekte gençlere kıyasla çok daha fazla zorlanan kadınlardı.

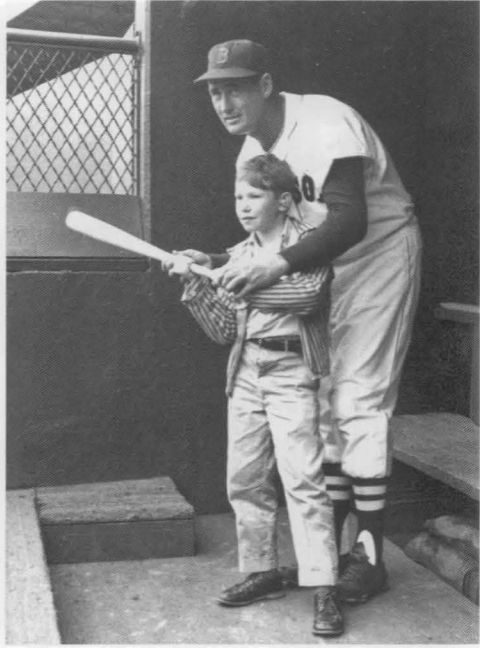


Marie ve Pierre Curie'nin radyumu keşfinden sonra onkolog ve cerrahlar tümörlere yüksek dozlu ışınım uygulamaya başladılar. Ancak ışınının kendisi kanserojen etki göstermekteydi. Marie Curie'nin ölüm nedeni de on yıllar boyunca maruz kaldığı X-ışınlarıyla gelişen lösemi idi.



2. Dünya Savaşı sırasında gerçekleşen bir hava saldırısında İtalya'nın Bari limanı üzerine tonlarca hardal gazı püskürtülmüştü. Gazın vücuttaki beyaz kan hücrelerini öldürdüğüünün anlaşılması üzerine farmakologlar, kanserleşmiş beyaz kan hücrelerinin yok edilmesi için benzeri bir kimyasal kullanılıp kullanılamayacağı üzerinde düşünmeye başladılar. Sonuçta kemoterapi, yani kanser hücrelerine açılan kimyasal savaş, savaşın ta kendisinden esinlenilerek ortaya çıkan bir tedavi biçimiydi.

1947'de Sidney Farber, aminopterin adı verilen folik asit analogunun ilikte hızla bölünen hücreleri öldürdüğünü keşfetti. Farber aminopterininden yararlanarak akut lenfoblastik lösemi hastalarında kısa süreli ama umut vaat eden gerileme dönemleri elde etmeyi başardı. Farber'ın bu yöntemi uyguladığı ilk hastalarından biri, iki yaşındaki Robert Sandler'di.



Efsanevi girişimci, sosyete siması ve kanserle savaş gönüllüsü Mary Lasker, New York'taki beyazlara görünmüş dairesinden, kansere karşı ulusal bir mücadelenin başlatılmasında önemli rol oynamıştı. Lasker, kanser araştırmalarının "iyilik perisi" haline gelecek ve Kanserle Savaş'ın başlatılması için Amerikan hükümetini ikna etmeyi başaracaktı.

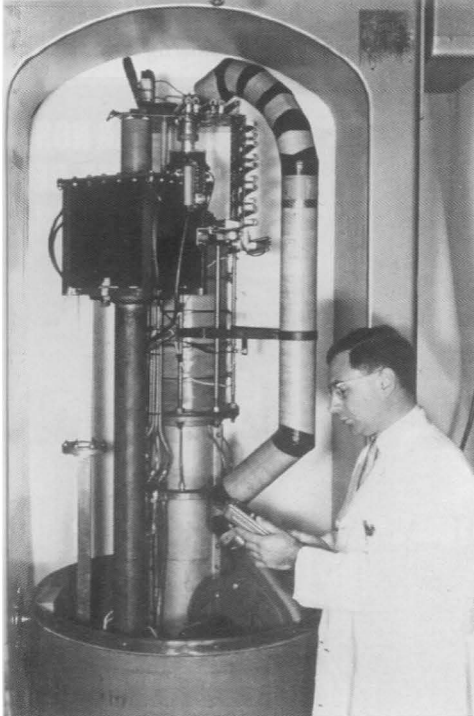
Farber'in "Jimmy" adıyla bilinen beyzbol meraklısı hastası Einar Gustafson çocuk kanserleriyle mücadelede adeta bir maskot haline gelmişti. 1948'de kurulan ve beyzbolcu Ted Williams'ın sözcülüğünü yaptığı Jimmy Fonu, en güçlü kanserle savaş kuruluşlarından biriydi.



Mary Lasker'ın sırdaşı, akıl hocası ve 'işbirlikçisi' Sidney Farber Kanserle Savaş'a tıbbi meşruiyet kazandırmış ve Boston'da yeni bir kanser kliniğinin inşa edilmesine önyak olmuştur.



Ulusal Kanser Enstitüsü'nde (NCI) çalışmakta olan Emil Frei (solda) ve Emile Freireich (sağda) adlı tıp doktorları, 1960'lı yıllarda akut lenfoblastik lösemiye zehir etkisi yüksek ilaçlarla tedavi etmeye yönelik bir stratejiyi uygulamaya koydular.

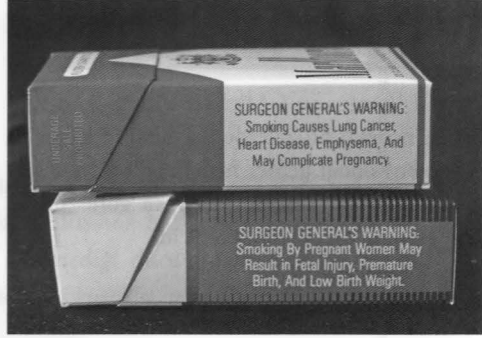


Araştırmacı-doktor Henry Kaplan, Hodgkin lenfomunu tedavi için ışın tedavisinden yararlanmıştı. Lenfoblastik lösemi ve Hodgkin lenfomuna yakalanmış hastaların iyileştirilebilmesi Kanserle Savaş'a canlılık kazandırmış ve Farber'ın "evrensel tedavi" idealinin gerçekleşmesi olasılığını doğurmuştu.

Çözüm, önlemekten geçiyor



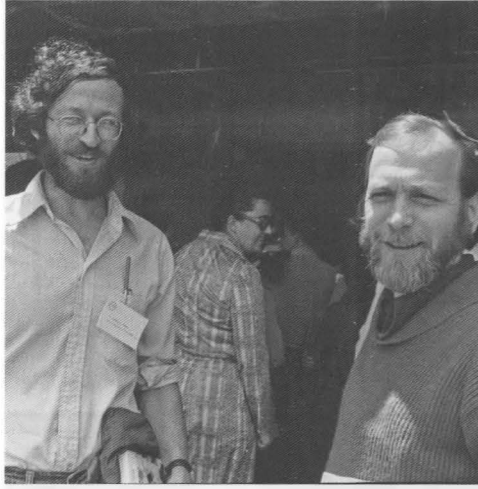
Londralı cerrah Percival Pott 1775'te skrotum (testis torbası) kanserinin ergen yaştaki baca temizleyicilerinde ortaya çıkma eğilimini fark ederek bu kanser türüyle kurum arasında bir ilişki olabileceği varsayımında bulunmuş, çevrede var olabilecek "önlenebilir" kanserojenlerin avlanması girişimi bu şekilde başlamıştı.



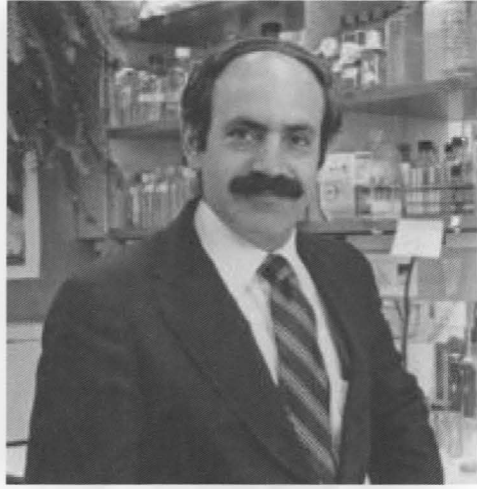
1950'lerde gerçekleştirilen yenilikçi çalışmalar sigara kullanımıyla akciğer kanseri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuş, ancak 1960'larda paketlere eklenen uyarı etiketlerinde "kanseri" sözcüğünden titizlikle kaçınılmıştı. Paketlerde açık ifadeli uyarıların yer alması için on yıllar geçmesi gerekecekti.

Sigara kullanım oranı gelişmiş ülkelerin çoğunda düşmüş olduğu halde, etkin pazarlama yöntemleri ve cüretkârca yapılan siyasi kulis faaliyetleri, tütün endüstrisinin diğer ülkelerde gelişmesine olanak sağlamakta ve yeni bir sigara kullanıcıları kuşağının (dolayısıyla da yeni bir kanser hastası kuşağının) ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

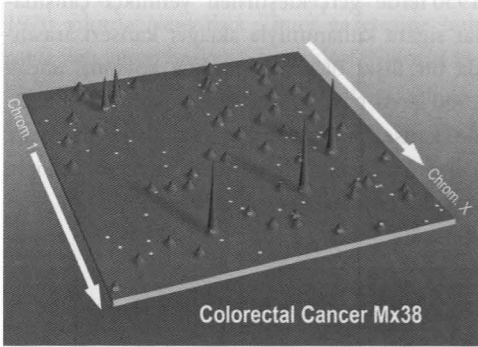
Uzun sürmüş çabaların meyveleri



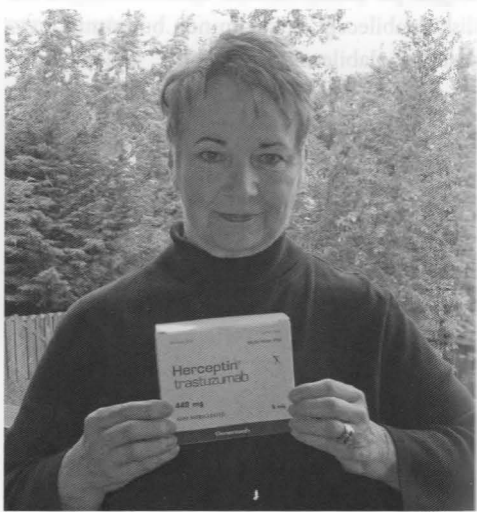
Harold Varmus ve J. Michael Bishop, kanserin bütün normal hücrelerde var olan iç kaynaklı (endojen) öncül genler nedeniyle ortaya çıktığını keşfettiler. Kanser, Varmus'a göre "bildik varlığımızın çarpık bir sureti" idi.



Farklı ülkelerden araştırmacılarla işbirliği içinde çalışan MIT araştırmacısı Robert Weinberg, fare ve insan kanser hücrelerinde "bozuk" genlerin varlığını keşfetmişti.



Biliminsanları kanserli dokulardan aldıkları birçok örneğin genom dizilimini bütünüyle (23.000 genin tümünü) çıkarmış durumdadır. Şekildeki noktalar kalın bağırsak kanserinde rastlanan gen mutasyonlarını göstermektedir. Sıklıkla mutasyona uğrayan genlerin "tepelere", daha sonra da "dağlara" dönüştüğü şekilde görülebilir.



1990'larda, meme kanser hücrelerine özgül biçimde saldıran Herceptin adlı ilaçla tedavi gören ilk kadınlardan biri de Barbara Bradfield idi. Bradfield, tedavi sonucunda en uzun süreyle sağ kalan kanser hastası konumundadır: vücudunda kalan herhangi bir kanser emaresi de yoktur.

BEŞİNCİ BÖLÜM

“BİLDİK VARLIĞIMIZIN ÇARPIK SURETİ”

Nedenler üzerinde düşünmeden, tedaviden söz etmek ya da çareler bulmaya çalışmak boşunadır. ... Önceliğin nedenlere verilmediği durumlarda ortaya çıkan tedavi yöntemleri kusurlu, aksak ve işe yaramaz olmaya mahkûmdur.

—Robert Burton,

Melankolinin Anatomisi, 1893

Kanserin nedenlerini bulmak için deney yapmazsınız. Bu, o tür bir yaklaşımla ele alınabilecek bir problem olmadığı gibi, biliminsanlarının göze alabileceği türden bir şey de değildir.

—I. Hermann

(kanser araştırmacısı), 1978

Bu olan bitenlerin “nedeni” nerede aranmalı?

—Peyton Rous. 1996

kanserin kökenindeki gizem
üzerine

“Ortak neden”

2005 yılının ilkbaharı. Tıbbi onkoloji alanında yaptığımız ileri uzmanlık çalışmalarında bir dönüm noktası. Yollarımız ayrılmak üzere. Üçümüz klinikte kalıp klinik araştırmalara ve hastaların günlük bakımına odaklanacağız, dört kişi de kanseri laboratuvar araştırmalarıyla inceleyip klinikte yalnızca arada sırada görünecek ve haftada ancak birkaç hastaya bakacak.

Bu iki yol arasında yapılacak seçim, içgüdülere dayanır. Kimimiz doğamız gereği kendimizi klinisyen, kimimiz de bilimsan olarak algılar. Şahsen, internlik döneminin ilk günlerinden bu yana eğilimlerin pek de değiştiğini söyleyemem. Klinik tıp beni her zaman duygusal olarak kavramışsa da, ben aslında bir “laboratuvar faresi”, kanserin temel biyolojisinin cazibesine kapılmış gececil bir gezginim. Üzerinde laboratuvar çalışması yapabileceğim kanser türleri üzerine kafa patlatıyor ve kendimi hep lösemiye doğru çekilir buluyorum. Ama, seçimimi laboratuvar yönünde yapsam da, araştırmamın nesnesini belirleyen, bir hasta. Carla’nın hastalığı yaşamıma damgasını vurmuş durumda.

Yine de, hastanede geçirdiğim yoğunluk dolu günlerin alacakaranlığında, klinik tıbbın beni ne ölçüde etkileyip şaşırtabildiğini hatırlatan huzursuz anlar yaşamıyor değilim. Uzmanlar odasında gecenin geç saatleri. Yemekle birlikte getirilen çatal bıçağın metalik sesini saymazsak, çevremizi saran hastane ortamını sessizlik bürümüş. Dışarıdaki havada bir ağırlık var; yağmurun eli kulağında. Yedimiz bir arada oturuyoruz; artık hepimiz yakın dostuz. Bizden sonra gelecek gruba vereceğimiz hasta listelerini hazırlarken Lauren kendi listesini yüksek sesle okumaya, bu iki yıllık dönemde ölen hastalarının adlarını tek tek sıralamaya başlıyor. Birden duruyor ve sonra her ismin ardına, mezar yazısını andıran bir cümle ekliyor.

Hazırlıksız giriştiğimiz, doğaçlama bir anma törenine dönüşüyor bu süreç. Hepimizin içinde bir şeyler kıpırdanmaya başlıyor. Törene ben de katılıyor ve ölen hastalarımın isimlerini, anılarına bir iki cümle de ekleyerek sıralamaya başlıyorum.

Kenneth Armor, 62, mide kanseri olan bir iç hastalıkları uzmanı. Son günlerinde bütün istediği, karısıyla bir tatil ve kedileriyle oynayabileceği biraz zamandı.

Oscar Fisher, 38, küçük-hücreli akciğer kanseri. Bilişsel becerileri doğuştan sınırlı ve annesinin en gözde çocuğuydu. Öldüğünde, annesi parmaklarının

arasına bir tespih dolamıştı.

Önümde listem tek başıma oturmuş, isim ve yüzleri geç saatlere kadar anımsamakla geçiriyorum zamanımı. Nasıl anılabiliirdi ki bir hasta? Bu erkek ve kadınlar benim dostlarım, danışmanlarım, hocalarım olmuştu; benim ikinci ailem. Masamın arkasında ayağa kalkıyorum, sanki bir cenazede gibi. İçimdeki duygu seliyle yüzüm ve kulaklarım yanmaya, gözlerim dolmaya başlıyor. Çevremdeki boş masalara bakıyor ve son iki yılın yedimizi birden nasıl yeniden biçimlendirdiğini düşünüyorum. Kendinden son derece emin, hırslı ve akıllı bir doktor olan Eric, şimdi daha alçakgönüllü ve daha içe dönük. İlk ayında biraz fazla neşeli ve iyimser görünen Edwin, istifa etmekten ve acıdan açık açık söz eder olmuş. İşe organik kimya ile başlamış olan Rick, artık klinik tıbbı öylesine bağlanmış durumda ki, bir daha laboratuvara dönme konusunda ciddi kuşkuları var. Temkinli oluşu ve olgunluğuyla tanıdığımız Lauren ise artık keskin değerlendirmelerini onkoloji fıkraları ve esprileriyle donatır olmuş. Kansere olan haşır neşirliğimiz sivri köşelerimizi törpülemiş, bizi nehir taşları gibi zımparalayıp cilalamış durumda.



Birkaç gün sonra, Carla'yla kemoterapi odasında buluşuyorum. Sanki eski dostlarıyla konuşur gibi hemşirelerle çene çalmakta. Onu belirli bir uzaklıktan tanımak benim için oldukça güç oluyor. Hastaneye ilk gelişinden hatırladığım kireç beyazı teni kızılın birkaç tonuyla ısınmış artık. Tekrarlayan iğnelerin bıraktığı bere izleri de yok. Çocukları günlük rutinlerine, kocası işine, annesi de Florida'daki evine dönmüş. Yaşamı artık neredeyse normal. Bana kızının arada sırada kâbus görüp ağlayarak uyandığını anlatıyor. Bunun, Carla'nın hastalıkla bir yıldır sürdürmekte olduğu savaştan kalan bir travma sonucu olup olmayabileceğini sorduğumda, başını kendinden emin bir biçimde sallıyor: "Hayır. Yalnızca karanlıktaki canavarlar onu korkutan."

İlk tanıdan o güne bir yıldan biraz daha fazla zaman geçmiş. Kalmış olabilecek kanser hücrelerinin büyümesini durdurmak amacıyla kendisine verilmiş 6-merkaptopürin ve metotreksat haplarını hâlâ alıyor; yani sırasıyla Burchenal ve Farber'ın ilaçlarını. Hastalığın en kötü zamanlarını düşündükçe, yüzünde bir iğrenme ifadesiyle birlikte ürperiyor. Ancak bir şeyler artık normale dönmeye, içindeki bir şeyler de iyileşmeye başlamış. Carla'nın kendi canavarları da yok olmak üzere; tıpkı eski bereleri gibi.

Laboratuvardan dönen kan sayımı sonuçları, her şeyin normal olduğunu gösteriyor. Gerileme sürmekte. Haber beni hem şaşırtıp hem de inanılmaz mutlu etse de, ona sonucu aktarırken temkinli olmaya, normal

bir ses tonuyla konuşmaya çalışıyorum. Bütün hastalar gibi Carla da aşırı heyecandan kuşkulanabilir. Çünkü, küçük zaferler karşısında aşırı sevinç gösterilerinde bulunan bir doktor, hastasını kaçınılmaz yenilgiye hazırlıyor olabilir çünkü. Ancak, bu sefer kuşkuya kapılmak için hiç neden yok. Ona, sayımların mükemmel görüldüğünü ve o gün başka test yapmaya gerek olmadığını söylüyorum. O da biliyor ki, lösemi söz konusu olduğunda hiçbir haber, alınabilecek en iyi haber değildir.



Akşamın geç saatlerinde, gerekli notlarımı da almış olarak yeniden laboratuvara dönüyorum. Tam bir arıkovanı. Lisansüstü ve doktora sonrası öğrencileri mikroskoplarla santrifüj makineleri arasında mekik dokuyor. Burada da tıp terimleri ve ifadelerini arada sırada duyabilirsiniz, ama laboratuvar dilinin tıp diliyle benzerlikleri azdır. Bir doktor için laboratuvara gitmek, komşu bir ülkeye gitmek gibidir: Alışkanlıklar ve davranışlar benzer ama dil farklıdır:

“Bu lösemi hücre PCR’ında [polimeraz zincir reaksiyonu – PZR] bant elde edemedik.”

“Jeli hangi koşullarda kullandınız?”

“Agaroz, yüzde dört.”

“RNA, santrifüj aşamasında bozundu mu peki?”

İnkübatörden, içinde hücreler olan bir kültür kabı çıkarıyorum. Kapta, her biri ancak iki pirinç tanesi alabilecek büyüklükte 384 küçük çukur var. Bunlardan her birine, daha önceden 200 insan lösemi hücresi koymuş ve henüz denenmemiş bir kimyasallar havuzundan belirli bir maddeyi seçip üzerlerine eklemiş durumdayım. Bunun yanı sıra, içindeki çukurcukları normal kan yapıcı kök hücrelerle doldurup aynı kimyasalı eklediğim bir de “ikiz” kabım var.

Otomatik bir mikroskopik kamera, günde birkaç kez her iki kapta da yer alan çukurcukları tek tek görüntüleyecek, bir bilgisayar programı da lösemi hücreleriyle normal kök hücrelerin sayısını hesaplayacak. Deneyin amacı, normal kök hücrelere zarar vermeden lösemi hücrelerini öldürecek bir kimyasal, yani lösemiye seçici olarak hedefleyecek bir tedavi bulmak.

Kaptaki çukurcuklardan birinden birkaç mikrolitrelik sıvı çekiyor ve içindeki lösemi hücrelerini mikroskopla gözlemeye çalışıyorum. Şişmiş durumdaki hücreler kaba saba bir görüntü sunuyor bana. Genişlemiş çekirdek ve onu çevreleyen incecik sitoplazma kuşağı, bütün ruhu hastalıklı ve saplantılı biçimde bölünmeye adanmış bir hücreye işaret. Bu hücreler, onları yaklaşık 30 yıldır geliştirip üzerlerinde çalışan Ulusal Kanseri Ensti-

tüsü tarafından gönderildi bana. Hücrelerin bunca zamandır küstah denebilecek bir verimlilikle bölünüp çoğalabiliyor olmaları, hastalığın korkunç gücünün çarpıcı bir göstergesi.

Bu hücreler, teknik anlamda ölümsüz. Oysa bir zamanlar onlara ev sahipliği yapmış olan kadın öleli 30 yıl oluyor.



Virchow, bu çoğalma gücünü daha 1858'de fark etmiş, mikroskop altındaki kanserli örnekler bakarken, kanserin hücresel hiperplaziden, yani yanlış ve patolojik biçimde çoğalmasından kaynaklı bir durum olduğunu anlamıştı. Ancak, sorunun özünü tanımlamış olsa da, nedenini çözememişti. Yangının [enflemasyonun] (vücudun bir hasara karşı verdiği ve genelde kızarıklık, şişlik ve bağışıklık sistemi etkinleşmesiyle kendini gösteren tepki) hücrelerin çoğalmasına neden olduğunu, bunun da kötücül hücre oluşumuna yol açtığı görüşündeydi. Neredeyse haklıydı Virchow: Onyıllar boyunca içten içe kaynayan yangı gerçekten de kansere neden olur (ör. karaciğerde gelişen bir kronik sarılık virüsü enfeksiyonu, karaciğer kanserine yolu hazırlayabilir). Ancak nedenin özü gözünden kaçmıyordu. Yangı, hücrelerin hasar karşısında bölünmesine neden olur, ama bu bölünmeyi tetikleyen etken, bakteri ya da yara gibi dış kaynaklı bir araçtır. Kanserde ise, hücre "otonom" bir çoğalma gücü kazanmıştır; bölünmenin tetikleyicisi de iç kaynaklı bir sinyaldir. Virchow, kanseri hücre çevresindeki bozulmuş fizyolojik ortama atfederken, gerçek sorunun kanser hücresinin kendisinde yattığı gerçeğini gözünden kaçırmış oluyordu.

Virchow'un Berlin'deki laboratuvarının 300 kilometre kadar güneyinde, Prag'da çalışmakta olan biyolog Walther Flemming de anormal hücre bölünmesinin nedenlerini bulmaya çalışmıştı; ancak, insan hücreleriyle değil, semender yumurtalarıyla. Flemming, hücre bölünmesini kavrayabilmek için hücrenin iç anatomisini görmeye gereksinim duyuyordu. 1879'da, bölünmekte olan semender hücrelerini, Paul Ehrlich'in de kullandığı çok amaçlı kimyasal boya olan anilinle boyadı. Boya, hücre çekirdeğinin derinlerinde yer alan ve bölünmeden hemen önce yoğunlaşarak gök mavisi parlaklığını alan ipliğimsi, mavi bir yapıyı ortaya çıkarmıştı. Flemming, "kromozom" ("renkli cisimler") adını verdiği bu mavi boyalı yapıların her türde farklı olduğunu (insanlarda 46, semenderlerde 14) keşfetti daha sonra. Kromozomlar hücre bölünmesi sırasında sayıca iki katına çıkıyor ve iki yavru hücreye eşit miktarda dağılıyorlardı. Böylece kuşaklarca süren hücre bölünmeleri süresince kromozom sayısı da sabit kalabiliyordu. Ancak Flemming'in bu esrarengiz mavi "renkli cisimlere" atfedeceği işlevler de bu noktada tükenmişti.

Flemming, merceğini semender yumurtalarından Virchow’un insan hücrelerine çevirmiş olsaydı, kanser hücrelerinin kökünde yatan bozukluğun anlaşılması yolunda atılacak bir sonraki kritik kavramsal adım, belki de kendisine ait olacaktı. Ancak, Flemming ve Virchow arasındaki mantıksal sıçrayışı gerçekleştirme şerefi, ikisinin de yolunu izleyen ve Virchow’un bir zamanlar asistanlığını yapmış olan David Paul von Hansemann’ın oldu. Anilin boyalarıyla renklendirilmiş kanser hücrelerini mikroskop altında inceleyen von Hansemann, Flemming’in kromozomlarının kanser hücrelerinde normalden belirgin biçimde sapmış olduğunu fark etti. Kromozomlar bölünmüş, saçaklanmış, oradan buradan kopmuş, kopup yeniden birleşmiş, kimileri üçlü hatta dörtlü gruplar oluşturmuştu.

Von Hansemann’ın gözlemleri derin bir sonuca işaret etmekteydi. Biliminsanlarının çoğu kanser hücreleri içinde parazit avına çıkmışken (Bennett’in “kendiliğinden irinlenme” kuramı kimi patologlar için büyü-sünü hâlâ kaybetmemişti) Hansemann, asıl sorunun kanser hücresinin içindeki bu cisimlerin –kromozomların– yapısında, yani kanser hücresinin doğrudan kendisinde gizli olduğunu düşünüyordu.

Peki ama, bu neden miydi, sonuç mu? Kanser mi kromozom yapısını değiştirmiş, yoksa kromozomlardaki değişiklikler mi kansere yol açmıştı? Von Hansemann, kromozom değişiklikleri ile kanser arasında bir ilişki olduğunu saptamıştı, ama şimdi asıl ihtiyacı olan, ikisini nedensel olarak birbirine bağlayabilecek bir deneydi.

Zincirin bu eksik halkası, bu sefer de Virchow’un geçmişteki bir başka asistanı Theodor Boveri’nin laboratuvarından çıktı. Semender hücreleriyle çalışan Flemming gibi, Boveri de basit yapılı canlıların basit yapılı hücreleriyle çalışmayı yeğlemiş ve Napoli’nin rüzgârla süpürülmüş kıyılarından topladığı denizkestanelerinin yumurtalarında karar kılmıştı. Denizkestanesi yumurtaları, hayvanlar âlemindeki pek çok benzerleri gibi, tam anlamıyla tek eşlidir; öyle ki yumurta, içine tek bir sperm aldıktan hemen sonra, diğerlerinin girmesine olanak tanımayan bir bariyer oluşturur. Döllenenmeden sonra yumurta bölünerek önce iki, sonra dört hücre üretir ve her seferinde de kromozomlarını kopyalayarak iki yavru hücreye eşit biçimde dağıtır. Kromozomlardaki bu doğal ayrılma sürecini anlayabilmek için Boveri son derece sıradışı bir deney tasarladı. Denizkestanesi yumurtasının yalnızca tek bir spermle döllenmesine izin vermek yerine, yumurtanın dış zarını kimyasallarla ‘soyarak’ onu iki ayrı spermle döllenmeye zorladı.

Çoklu döllenme, Boveri’nin de keşfettiği üzere kromozomal bir kaosa neden olmuştu: Tek bir yumurtanın iki ayrı spermle döllenmesi, her birinin kromozomlarından birer takım, yani üç kromozom takımıyla sonuçlanmıştı; ki, kromozomların eşit biçimde dağılımını olanaksız kılan bir sayıydı

bu. Bu dağılımı sağlayamayan yumurtada ise işler kısa sürede çığrından çıkıyordu. Otuz altı kromozomun otuz altısını da doğru kombinasyonda alan hücre normal biçimde gelişirken, diğerleri ya hiç gelişmiyor ya da gelişmeyi durduruyor ve kısa sürede ölüp gidiyorlardı. Boveri'ye göre kromozomlar, bu durumda hücrelerin doğru biçimde gelişip büyümesi için zorunlu olan bir bilgiyi taşıyor olsalar gerektili.

Vardığı bu sonuç, Boveri'ye kanser hücrelerindeki temel anormallik konusunda abartılı da olsa cesur bir varsayım üretme olanağını tanıııştı: Kanser hücrelerindeki kromozomlar çarpıcı anormallikler taşıdığına göre, kansere özgü patolojik büyümenin nedeni de bu anormallikler olabilirli.

Boveri, böylece kendisini tekrar Galen'le ve bütün kanserleri birbirine bağlayan ortak bir anormallik yattığı yolundaki çok eski görüşle karşı karşıya buldu; kendi deyimiyle "bütün kanserlerin altında yatan ortak neden" ile. Kanser, Boveri'nin yazdığına göre, "birbirinden farklı bir normal dışı hastalıklar grubu" değildi; hepsinin ardında ortak ve birleştirici bir anormallik vardı. Bu da, kromozomlardaki anormallikten kaynaklanıyor, dolayısıyla her şey kanser hücresinin kendi iç yapısına gelip dayanıyordu sonunda. Boveri, bu daha derin iç anormalliğin doğasına parmak basamasa da, biliyordu ki, kanserin "ortak nedeni" işte bu düzensizliğin içinde bir yerlerde yatmaktaydı: siyah safranın kaosu içinde değil, mavi kromozomların kaosu içinde bir yerlerde.

Boveri, kanserin kromozom kuramını "Malin Tümörlerin Kökeni Üzerine" başlığıyla, küçük bir kitapçık halinde 1914'te yayımladı. Bu yazıda denizkestaneleriyle kanserli oluşumlar, gerçek, fantezi ve tahminin sıradışı karışımı sonucu aynı kumaşta bir araya getirilmiş oluyordu. Ancak kuram beklenmedik bir engele, bir türlü açıklamayı başaramadığı çözülmesi güç bir çelişkiye takılıp kaldı. 1910'da, yani Boveri'nin kuramını yayımlamasından dört yıl önce, Rockefeller Enstitüsü'nde çalışmakta olan Peyton Rous, tavuklarda kanserin -daha sonraları Rous sarkom virüsü, ya da RSV adı verilecek- bir virüs nedeniyle ortaya çıkabileceğini göstermişti.

Sorun şuydu ki, birer kanser etkeni olarak Rous'un virüsüyle Boveri'nin kromozomları birbiriyle uyuşmamaktaydı. Virüs bir hastalık yapıcı, bir dış etken ve hücrenin dışından köken alan bir hücre istilacıyken kromozom bir hücre içi oluşum, hücrenin derinlerinde gömülü duran bir iç yapıydı. Birbirine zıt yerleşimli bu iki yapıdan her ikisinin de, aynı hastalığın "ortak nedeni" olduğunu iddia etmek mümkün değildi elbette. Bir iç yapı, yani bir kromozom ile bir dış enfeksiyon etkeni, yani bir virüsün ikisi birden nasıl kanser oluşturabilirdi ki?

İki kuram için de somut kanıtların yokluğunda, bütün kanserlerin altında yatan ortak etkenin bir virüs olduğu fikri, çok daha cazip ve inanılabilir gö-

rünüyordu. İlk kez 1898'de yalıtılan ve bitki hastalıklarına neden olan çok küçük enfeksiyon yapıcı mikroplar olarak betimlenen virüsler, o sıralarda birçok hayvan ve insan hastalığının nedeni olarak belirmeye başlamıştı. Rous'un kanser yapıcı virüsü yalıtılmasından bir yıl önce, 1909'da, Karl Landsteiner de çocuk felcinin bir virüsten kaynaklandığını ileri sürmüştü. 1920'lerin başına gelindiğinde sığır çiçeği ve insanda da herpes enfeksiyonlarına neden olan virüslerin yalıtılıp laboratuvar ortamında üretilmiş olması, virüslerle insan ve hayvan hastalıkları arasındaki bağlantıyı güçlendirmekteydi.

"Neden" ile ilgili inançların, tedavi umuduyla karışık olduğu gerçeği de yadsınamaz elbette. Etkenin dış kökenli ve enfeksiyon yapıcı nitelikte olması, zihinlerde kanserin iyileştirilebilmesi şansını da artırmaktaydı. Sığır çiçeği aşısıyla aşılanmak, Jenner'in de gösterdiği gibi çok daha öldürücü olan çiçek enfeksiyonunu önleyebildiğine göre, Rous'un kanser etkeni virüsü bulmasıyla (tavuklarda da olsa) akıllara ilk gelen şey de, tedaviye yönelik bir kanser aşısının geliştirilebileceği olacaktı haliyle. Boveri'nin, kanserin ipliğimsi kromozomlarda gizlenip duran esrarengiz bir sorundan kaynaklandığı yolundaki kuramı ise aksine zayıf deneysel kanıtlara dayanıyor, üstelik tedavi için de herhangi bir umut ışığı yakmıyordu.



Yirminci yüzyılın başlarında, kanser hücresinin mekanizmasıyla ilgili anlayış virüslerle kromozomlar arasında askıda kalmış beklerken, normal hücrelerle ilgili anlayışta da biyolojiyi kasıp kavuran devrimler yaşanmaktaydı. Devrimin tohumlarının atıldığı yer Avusturya'nın diğer yerleşim yerlerinden uzak Brno köyündeki bir manastır, faili ise emekliye ayrılmak üzere olan ve hobi olarak bezelye yetiştiren miyop bir rahipti. 1860'ların başında Gregor Mendel yetiştirdiği saf bitkilerde bir kuşaktan diğerine geçen bazı özellikler olduğunu fark etti: bezelye çiçeğinin rengi, tohumunun dokusu, bitkinin boyu gibi. Uzun ve kısa, ya da mavi ve yeşil bitkileri minyatür bir maşa aracılığıyla çaprazladığında şaşırtıcı bir durumla karşılaştı. Uzun bitkilerle çaprazlaştırılan kısa bitkilerden orta boyda değil, uzun bitkiler yetişiyordu. Pütürlü tohumlar düzgün tohumlarla çaprazlandığında ise yalnızca pütürlü bezelyeler çıkıyordu ortaya.

Mendel'in deneylerinin işaret ettiği şeyler oldukça geniş kapsamlıydı: Mendel'e göre kalıtılan özellikler, özel, küçük ve bölünemez paketler halinde iletiliyor, biyolojik organizmalar bu küçük bilgi paketlerini kullanarak bir hücreden diğerine "talimat" aktarımını gerçekleştirebiliyorlardı.

Mendel bu özellikleri ancak betimsel olarak; bir kuşaktan diğerine hareket eden renkler, doku ya da uzunluk biçiminde algılayabiliyor, bu aktarımı gerçekleştiren şeyin ne olduğunu ne görebiliyor ne de düşleyebiliyordu. Ancak

dış kaynaklı bir ışıkla aydınlatılabilen ilkel mikroskobunun ona hücrelerin içini bile güçlükle gösterebildiği düşünülürse, kalıtımın mekanizmasını böyle bir araçla gün yüzüne çıkarması da olanaksızdı. Dahası, Mendel'in bu kalıtım birimine atfedeceği bir ad da yoktu henüz görünürlerde; ancak onyıllar sonra, 1909'da ilk kez botanikçiler tarafından kullanılacaktı "gen" adı. Ama, bu da yalnızca bir addı; genin ne yapısı ne de işlevi konusunda herhangi bir bilgi verilebilirdi. Mendel'in çalışmaları, böylece biyolojinin üzerinde yarım yüzyıl boyunca sallanıp duran kışkırtıcı bir soru bırakmış oluyordu ardında: Bir "gen", yani kalıtımın "parçacığı", hücre içinde nasıl bir fiziksel kimliğe bürünmüştü? 1910'da sorunun yanıtını bulan kişi, New York'taki Columbia Üniversitesi'nde embriyolog olan Thomas Hunt Morgan oldu. Mendel gibi Morgan da saplantılı bir yetiştiriciydi; ancak onun nesnesi bezelye değil, Columbia yerleşkesinin ileri ucunda yer alan Sinek Odası'nda, çürümekte olan muzlarla beslediği binlerce meyve sineği idi. Yine Mendel gibi, o da kalıtılabilir özelliklerin (göz rengi ve kanat desenleri gibi) meyve sineklerinde birer bütün olarak, yani bölünmeksiz ve birbirine karışmadan kuşaktan kuşağa aktarıldığını keşfetmişti.

Morgan'ın gözlemleri bununla kalmadı. Beyaz göz rengi gibi arada sırada beliren ender bir özellik de, doğası gereği sineğin cinsiyetine bağlıydı; sözgelimi beyaz göz, yalnızca erkek sineklerde ortaya çıkıyordu. Ama "erkeklik", yani cinsiyetin kalıtımı, Morgan da biliyordu ki kromozomlar temelinde işleyen bir süreçti. Öyleyse genler de, Flemming tarafından otuz yıl kadar önce tanımlanan ipliksi yapılar, yani kromozomlar üzerinde taşıyıyor olmalıydı. Flemming'in, kromozomların özellikleri konusunda yaptığı ilk gözlemler, Morgana oldukça anlamlı gelmeye başlamıştı. Kromozomlar bölünme sırasında kopyalanırken genler de onlarla birlikte kopyalanıyor ve böylece hücreden hücreye, canlıdan canlıya aktarılabilirlerdi. Kromozomlarda gelişen anormallikler, denizkestanelerinin büyüme ve gelişmelerinde sorunlara yol açtığına göre, işlevsel bozuklukların sorumlusu da anormal genler olmalıydı. Morgan 1915'te Mendel'in kalıtım kuramına önemli bir katkıda bulundu: Genler kromozomlarda taşınyordu; genlerin hücreden yavru hücreye geçmesini mümkün kılan şey ise kromozomların bölünme sırasında hücrelere eşit biçimde dağılmasıydı.



"Gen" kavramıyla ilgili üçüncü bir görüş de, New York'taki Rockefeller Üniversitesi'nde bakteriyolog olan Oswald Avery'nin çalışmaları aracılığıyla belirdi. Mendel, genlerin bir kuşaktan diğerine geçebildiğini, Morgan da bu geçişi kromozomlarca taşınmaya borçlu olduklarını göstermişti. Avery ise 1926'da, bazı bakteri türlerinde genlerin iki canlı arasında (yani bir bakteriden komşu bakteriye) *yatay geçiş* de yapabildiğini keşfetti. Bakteri, ölmüş olduğu,

yani bir kimyasallar yığınının öteye geçmeyen atıl bir nesneye dönüştüğü durumda bile, canlı bakterilere genetik bilgi aktarabiliyordu. Öyleyse genlerin taşınması, eylemsiz bir kimyasal sayesinde gerçekleşiyor olmalıydı. Yüksek ısıya maruz bırakarak öldürdükleri bakterileri kimyasal bileşenlerine ayırıp, sonra da her bir bileşeni gen aktarım kapasitesi bakımından teste tabi tutan Avery ve ekibi, 1944'te yayımladıkları makalede genlerin deoksiribonükleik asit ya da DNA adı verilen bir kimyasal aracılığıyla taşındığını yazıyorlardı. Biliminsanlarının bir zamanlar herhangi bir işlev üstlenmeyen hücrenel bir dolgu malzemesi olarak dışladıkları –hatta biyolog Max Delbruck'un bir keresinde “aptal bir molekül işte” diye hor gördüğü– bir molekülün, hücreler arasındaki temel genetik bilgi taşıyıcısı ve kimya dünyasındaki bütün moleküller içinde belki de en akıllısı olduğu böylece ortaya çıkmış oluyordu.

1940'lı yılların ortalarında, yani biyologların gene adını vermeleri üzerinden geçen otuz yılın sonunda, artık dikkatler genlerin moleküler yapıları üzerine odaklanmaya başlamıştı. Gen, işlevsel olarak biyolojik bir özelliği bir hücreden ya da bir kuşaktan diğerine aktaran bir kalıtım birimiydi; fiziksel olarak, hücre içinde kromozomlar üzerinde taşınıyor, kimyasal olarak ise DNA, yani deoksiribonükleik asitten oluşuyordu.



Ama, genin bilgi taşıdığını anlamak tek başına yeterli olamazdı. Genlerin işlevsel, fiziksel ve kimyasal yönleri bakımından kazanılan anlayış, daha ayrıntılı ve mekanik bir anlayışı da gerekli kılıyordu: Genetik bilgi, hücre içinde nasıl ifade ediliyor, gen “ne yapıyordu” – ve nasıl?

Thomas Morgan'ın öğrencisi George Beadle, bu soruların yanıtını bulmak için Morgan'ın meyve sineklerinden daha da ilkel bir canlıya, cıvık mantarlara döndü. California'daki Stanford Üniversitesi'nden biyokimyacı Edward Tatum ile birlikte çalışan Beadle, hücrenin neredeyse bütün işgücünü oluşturan karmaşık ve çok boyutlu makromoleküller olan proteinlerin, genlerce taşınan talimatlarla üretildiğini keşfetti.

1940'lı yıllarda anlaşıldığı üzere, hücrenel işlevlerin büyük çoğunluğu proteinlerce yürütülür: Birer katalizör konumundaki enzimleri oluşturarak hücrenin yaşamı için büyük önem taşıyan biyokimyasal tepkimelerin hızlanmasını sağlarlar; diğer proteinler ya da moleküller için reseptör olarak işlev görüp bir hücreden diğerine sinyal iletimi için aracılık yaparlar; hücrenin, kendine özgü düzenleniş biçimini korumasını sağlayan moleküler yapı iskelesi gibi yapısal bileşenleri oluştururlar; başka proteinlerin işleyişini düzenler ve böylece hücrenin yaşam döngüsü için gerekli eşgüdümü sağlayan küçük devreler olarak çalışırlar.

Beadle ve Tatum genlerin, protein yapımı için gerekli şablonu sağlayarak işlev gördüğünü keşfetmişlerdi. Protein, bir başka ifadeyle genin ifade bulmuş biçimi, genin talimatlarına göre inşa edilen bir makinedir; ancak, doğrudan genden türeyerek ortaya çıkmaz. 1950'lerin sonunda, araştırmalarını Paris'te sürdüren Jacques Monod ve François Jacob; Caltech'te çalışan Sydney Brenner ve Matthew Meselson; Cambridge'den de Francis Crick, genlerden proteinlerin üretilmesinde bir ara basamağa gerek duyulduğunu keşfettiler. Bu basamak ribonükleik asit, kısaltılmış adıyla RNA idi.

RNA, genetik şablonun etkin olan birimidir; bir başka ifadeyle genin proteine "çevrimi" RNA aracılığıyla olur. Genin bu ara basamak niteliğindeki RNA kopyası, onun "mesajı"dır da aynı zamanda. Genetik bilginin bir hücreden yavru hücreye aktarımı her biri ayrı önem taşıyan adımlardan oluşan, yüksek derecede eşgüdümlü bir süreçtir. İlk adımda, hücrenin bölünmesiyle kromozomlar üzerinde yer alan genler de kopyalanarak yavru hücrelere aktarılır. Daha sonra genler, yani DNA'dan bir RNA kopyası ortaya çıkar; son olarak da bu RNA mesajı proteine "dönüştürülür". Genetik bilginin nihai ürünü olan bu protein, artık genin kodlamış olduğu işlevi yerine getirmekten sorumludur.

Mendel ve Morgan'dan ödünc alacağımız bir örnek, hücrelerdeki bu bilgi naklini göstermeye yardımcı olacaktır. Kırmızı gözlü sineklerdeki göz rengi, kırmızı pigment proteininin yapımı için gerekli bilgiyi taşıyan bir genin varlığına bağlıdır. Hücre her bölündüğünde genin yeni oluşan bir kopyası yumurta hücrelerine, daha sonra da yavru sineğe geçecektir. Genin şifresi, bu yavrunun gözünde "çözülecek", yani bir ara basamak RNA mesajına dönüştürülecektir. RNA mesajı göz hücrelerine kırmızı pigment proteini yapımı için gerekli talimatı verecek ve böylece bir sonraki sinek kuşağında da kırmızı gözlü bireyler ortaya çıkacaktır. Bu bilgi akışındaki herhangi bir kesinti, kırmızı göz özelliğinin aktarımında da kesintiye yol açacak ve renksiz gözlü sineklerin üremesine neden olacaktır.

Daha sonraları, genetik bilginin bu tek yönlü akışının (DNA → RNA → protein) bakteriden civık mantara, meyve sineğinden insana bütün canlılar için evrensel olduğu anlaşıldı. 1950'lerin ortalarında da bu olgu, moleküler biyolojinin "merkezi dogma"sı olarak adlandırıldı.



Biyolojinin bu göz kamaştırıcı keşifler çağı (Mendel'in genleri keşfettiği 1860'tan, Monod'nun genlerdeki RNA kopyasını belirlediği 1950 sonlarına kadar), normal bir hücrenin iç işleyişine ilişkin önemli bilgiler sağlamış olsa da kanser hücresinin işleyişi ya da kanserin nedeni gibi konular, bu aydınlanmadan pek nasibini alamamıştı. İki önemli durum dışında...

Birincisi, insanlarla yapılan çalışmalara dayanıyordu. On dokuzuncu yüzyıl doktorları, meme ve yumurtalık kanseri gibi bazı kanser türlerinin aile içinde ortaya çıkma eğilimi gösterdiğini kaydetmişlerdi. Bu durum, kalıtsal bir gerekçe için tek başına yeterli kanıt sayılamazdı; çünkü, ailelerde yalnızca genler değil, alışkanlıklar, virüsler, yenen yemekler, maruz kalınan kimyasallar ve bazı sinirsel mekanizmalar da ortaktı genellikle; ki, bu etkenlerin hepsine de şu veya bu zamanda kanser nedeni olarak işaret edilmişti. Ama aile tarihinin bu açıdan öyle çarpıcı olduğu durumlar vardı ki kalıtsal, dolayısıyla da *genetik* bir gerekçenin işe karışmış olması ihtimalini gözardı etmek de mümkün değildi. 1872’de, Rio’da çalışmakta olan Brezilyalı göz hastalıkları uzmanı Hilário de Gouvêa, ender bir göz kanseri olan retinoblastoma yakalanmış bir erkek çocuğunu tedavi amacıyla, gözü ameliyatla almıştı. Çocuk hayatta kalmış, büyümüş ve ailesinde kanser hikâyesi bulunmayan bir kadınla evlenmişti. Doğan birkaç çocuktan iki kız çocuğunda da babalarındaki retinoblastom ortaya çıkmış ve kızlar yaşamlarını kaybetmişlerdi. Vakayı şaşırtıcı bir gizem olarak sunan De Gouvêa raporunda genetik dilinden yararlanmamış olsa da, daha sonraki gözlemcilere göre bu vaka, genlerde “yaşayan” ve kansere neden olan kalıtılmış bir etkenin varlığını, bariz biçimde olmasa da içermekteydi. Ancak, bu tür vakalar o kadar enderdi ki, varsayımı deneysel olarak kanıtlamak çok güçtü. Sonuçta de Gouvêa’nın raporu da unutulup gitti.

Biliminsanlarının kanserin nedeni çevresinde dolandıkları –ve karsinogenezin canalıcı noktalarından birini de kılpayı kaçırdıkları– ikinci örnek ise, bu tuhaf Brezilya vakasından birkaç on yıl sonra ortaya çıkmıştı. Columbia’daki meyve sineği genetikçisi Thomas Hunt Morgan, 1910’lu yıllarda sinek sürüleri içinde arada sırada beliren mutant sinekleri fark etmişti. Biyolojide mutant, normal olandan farklılık gösteren canlı anlamına gelir. Morgan, normal kanatlara sahip çok büyük sinek sürüleri içinde, zaman zaman pürüzlü ya da kenarları tırtıklı kanatlara sahip “canavarlar” ortaya çıktığını gözlemiş ve bu mutasyonların değişime uğramış genlerin bir sonucu olduğu, dahası bir kuşaktan diğerine aktarıldığı sonucuna varmıştı.

Peki ama mutasyonları ortaya çıkaran şey neydi? 1928’de Morgan’ın öğrencilerinden Hermann Joseph Muller, X-ışınlarının meyve sineklerindeki mutasyon oranını büyük ölçüde yükseltebileceğini keşfetti. Morgan’ın Columbia’da elde ettiği mutant sinekler, kendiliklerinden ortaya çıkmıştı. (DNA hücre bölünmesi sırasında kopyalanırken, zaman zaman gerçekleşebilen bir kopyalama hatası, genlerde de bazı değişimlere, sonuçta da mutasyonlara neden olur.) Muller ise bu “kazaların” belirli bir süre içindeki oranını artırabileceğini gördü. X-ışınlarına maruz bırakılan sinekler arasında, yalnızca birkaç ay içinde yüzlerce mutant sinek üremişti. Bu, Morgan

ve ekibinin neredeyse 20 yıl boyunca sürdürdükleri geniş kapsamlı üretim programında elde ettiklerinden daha fazlası anlamına geliyordu.

X-ışınlarıyla mutasyonlar arasındaki bağlantıyı keşfetmek Morgan ve Müller'i, kanserle ilgili çok önemli bir keşfin kuyusına kadar getirdi. Işınımın kansere neden olduğu zaten biliniyordu (Marie Curie'nin lösemisini, radyum saati işçilerinde ortaya çıkan dil kanserlerini hatırlayalım). X-ışınları meyve sineği genlerinde de mutasyona neden olduğuna göre, kanser bir *mutasyon* hastalığı olabilir miydi? Madem mutasyonlar, özünde genlerde gelişen değişimlerdi, genetik değişiklikler bütün kanserlerin altında yatan "ortak neden" olamaz mıydı?

Muller ve Morgan, yani öğrenci ve hocası, oldukça iddialı sayılabilecek bilimsel becerilerini bir araya getirip var güçleriyle çalıştırsalardı, bu soruyu da büyük olasılıkla yanıtlayıp mutasyonlarla kanser arasındaki güçlü bağlantıyı gün ışığına çıkarmış olabilirlerdi. Ancak, bir zamanlarki yakın birliktelikleri daha sonraları acı bir rekabete dönüşmüştü. Morgan, yaşlılığın da getirdiği aksilik ve inatçılıkla Muller'in "mutagenез" kuramına hakkını vermemekte direnerek, çalışmalarına da ikinci dereceden gözlem sıfatını yakıştırmıştı. Muller de kendi hesabına aşırı duyarlı ve paranoyak bir tavır geliştirmişti ve Morgan'ın, fikirlerini kendisinden çalıp haksız bir itibar kazandığını hissetmekteydi. Laboratuvarını Texas'a taşıdıktan sonra, 1932'de yakınlardaki bir ormana yürüyerek bir avuç uyku hapıyla intihara kalkıştı. Girişimi başarılı olmayıp hayatta kaldıysa da, sürekli kaygı ve depresyonun gölgesinde güçlkle sürdürdüğü sonraki yaşamı, bilimsel üretkenliğini de yok etmişti.

Buna karşılık Morgan, meyve sineği çalışmalarıyla insan hastalıkları arasındaki ilişki konusundaki kötümserliğini inatla sürdürdü. 1933'te meyve sineği genetiğiyle ilgili olarak yaptığı kapsamlı çalışmaları için Nobel Fizyoloji ya da Tıp Ödülü'nü aldığı halde (Muller de 1946'da ondan bağımsız olarak ayrı bir Nobel Ödülü alacaktı), yaptığı çalışmanın tıpla ilişkisini azımsayan yazılar yazmayı da ihmal etmemişti: "Genetiğin tıba yaptığı en büyük katkı, kanımca entelektüel düzeydedir." Ama tıp ile genetiğin, uzak bir gelecekte de olsa bir araya gelebileceğini yine de düşleyebiliyordu: "Belki de," diyordu "o zaman geldiğinde, doktorlar görüş almak için genetikçi dostlarına ihtiyaç duyacaklardır!"

Ancak, 1940'ların onkologları için, genetikçilerden gelecek böyle bir "danışmanlık" hizmeti, pek de gerçekçi bir düş sayılmazdı. Kanser için içsel ve genetik bir neden arayışı, Boveri'den o yana neredeyse durmuş gibiydi. Kanserli dokudaki hastalıklı mitoz bölünme gözle görülebilir olsa da, hem genetikçiler hem de embriyologlar, temel soruyu yanıtlamada başarısız olmuştu: Mitoz bölünmeyi son derece hassas biçimde yönetilen bir süreç ol-

maktan çıkarıp kaosa sürükleyen şey neydi?

Konuya biraz daha derinden yaklaşırsak, aslında başarısızlık büyük oranda biyolojik düşlemeleme yetersizliğinden kaynaklanmıştı. Boveri'nin zihni akrobatik sıçrayışlarla denizkestanelerinden kanserlere, Morgan'ınki de bezelyeden meyve sineklerine ulaşmayı başarmıştı, çünkü biyolojinin kendisi de bir canlıdan diğerine sıçramakta, canlılar dünyasının her köşesinde geçerli olan hücresel şablonlar ortaya çıkarmaktaydı. Ama, aynı şablonları insan *hastalıklarına* kadar genişletmek çok daha zorlu bir sıçrayış gerektiriyordu. Morgan, Columbia'da meyve sineği canavarlarından azımsanmayacak bir koleksiyon elde etmişse de, bunlardan hiçbiri, gerçek bir insan hastalığını uzaktan bile çağırıştırabilecek özellikte değildi. Kanser doktorunun, kanserin patofizyolojisini anlamasına yardımcı olabilecek bir “genetikçi dost”tan yardım istemesi, böyle bir ortamda ister istemez gülünç kaçacaktı.

Kanser araştırmacıları genler ve mutasyonların diline 1970'li yıllarda yeniden döneceklerdi. Ancak, bu dile –ve beraberinde kanserin gerçek “ortak” nedenine– bir kez daha ulaşmak için yapılacak olan bu yolculuk, yeni biyolojinin topraklarında geçirilecek heyecan dolu bir macerayı ve bir elli yılı daha gerekli kılmaktaydı.

Işık Altındaki Virüsler

UFO'lar, Tibet karadamı, Loch Ness canavarı ve kanser virüsleri...

—*Medical World News*, 1974

Varlığı sıklıkla rapor edilen ve duyurulan, ancak şu ana kadar hiç görülmemiş dört büyük "gizem" üzerine

Biyokimyacı Arthur Kornberg bir keresinde şakacı biçimde, ilk günlerindeki modern biyolojiyi ünlü bir öyküde geçtiği üzere, anahtarlarını sokak lambası altında arayan bir sarhoşa benzetmişti. Öyküde, yoldan geçen biri adama anahtarlarını tam o noktada mı düşürdüğünü sorunca aldığı cevap, aslında anahtarları evde kaybettiği ama "bulunduğu yerdeki ışık en parlak" olduğu için, aramayı orada yapmayı yeğlediği yolundadır.

Modern biyolojinin doğduğu ilk günlerde biyolojik organizmalar üzerinde deney yürütmek öylesine zor, yapılan işlemlerin sonuçları da öylesine belirsizdi ki, biliminsanları deney seçimleri bakımından son derece sınırlandırılmış durumdaydılar. Deneyler mümkün olan en basit canlılar model alınarak yapılıyordu: meyve sinekleri, denizkestaneleri, bakteriler, cıvık mantarlar... Çünkü "en parlak ışık" buradaydı.

Kanser biyolojisinde ise bu parlak alanın yegâne temsilcisi, Rous'un sar-kom virüsüydü. Bunun, bir tavuk türünde ender görülen bir kanser oluşturan ender bir virüs olduğu bir gerçektir belki, ama canlı bir organizmada 'gerçek' bir kanser oluşturma için en güvenilir yolu da buydu. Kanser araştırmacıları X-ışınları, kurum, sigara dumanı ve asbestin insan kanserleri açısından çok daha sık görülen birer risk etkeni olduklarını biliyorlardı; retinoblastom adı verilen kanseri genlerinde taşıdıkları düşünülen Brezilyalı aileden de haberdardılar. Ama, kanseri deneysel ortamda *yönlendirmek*, yalnızca Rous virüsü için mümkün olabilmiş bir durumdu; bu nedenle de, virüsün bütün ışıkları kendisine çekmiş olarak sahnenin ortasında durma-

* SV40 ve insan papilloma virüsü HPV gibi başka kanser virüsleri sırasıyla 1960 ve 1983'te keşfedilecekti.

sı, pek de şaşılası bir sonuç değildi.

Rous virüsü üzerinde çalışmanın cazibesini daha da güçlendiren bir etki ise Peyton Rous’un karşı konulmaz, güçlü kişiliği idi. Cesur, inandırıcı, eğilmez kişiliğiyle Rous, virüsüne neredeyse babaca bir bağlılık duymaktaydı ve başka herhangi bir “neden”e dayandırılacak bir kurama da teslim olmak niyetinde değildi. Epidemiyologların, dış kaynaklı kanserojenlerle kanser arasında kurdukları ilintiyi doğruluyor (Doll ve Hill’in 1950’de yayımlanan çalışmaları, sigara içmeyle akciğer kanseri oranlarındaki artış arasında bir ilişki olduğunu açık biçimde göstermekteydi); ancak, bu sonucun bile nedensellik açısından herhangi bir mekanizmaya ışık tutmadığını ileri sürüyordu Rous. Ona göre tek yanıt, virüslerde barınmaktaydı.

1950’lerin başlarına gelindiğinde, kanser araştırmacıları da üç kampa ayrılmış durumdaydı. Rous’un liderliğindeki virologlar, kansere virüslerin neden olduğuna inanmaktaydı; yapılan insanlı çalışmalarda bu türden herhangi bir virüs bulunmamış olmasına karşın. Doll ve Hill gibi epidemiyologlara göre, kanserin sorumlusu dış kaynaklı kimyasallardı; ancak, onlar da ne kuramları ne de sonuçları için mekanizma odaklı bir açıklama sunabilmekteydiler. Theodor Boveri’nin takipçilerinden oluşan üçüncü kamp ise, merkezin en uzağında duran grup olarak, hücre içindeki genlerin kansere neden olabileceği ile ilgili zayıf ve dolaylı ipuçları elde etmişlerdi; ancak, ne epidemiyologların güçlü, insan odaklı verileri, ne de tavuk virologlarının incelikli deneysel içgörülerine sahiptiler. Büyük bilim, büyük çelişkilerden doğar. İşte burada da da koca bir çatlak, kanser biyolojisinin tam orta yerinde büyüdükçe büyümekteydi. Kanserini nedeni bir enfeksiyon ajanı mı, dış kaynaklı bir kimyasal mı, yoksa iç yerleşimli bir gen miydi? Nasıl oluyor da üç ayrı biliminsanı grubu aynı koca fili inceleyip, anatomisiyle ilgili olarak birbirinden bu kadar farklı görüşlerle ortaya çıkabiliyorlardı?



1951’de, o sıralarda doktora-sonrası araştırmacısı olan Howard Temin adında genç bir virolog, meyve sineklerinin genetiği üzerinde çalışmak amacıyla Pasadena, California’da yer alan California Teknoloji Enstitüsü’ne geldi. Kuvvetli hayal gücü, heyecanlı yapısıyla kısa sürede meyve sineklerinden sıkılan Temin, alan değiştirerek Renato Dulbecco’nun laboratuvarında Rous sarkom virüsü üzerinde çalışmayı seçti. Kendinden emin tavırlı, hoş görünlü ve tam bir beyefendi olan bu Kalabriyalı aristokrat, Caltech’teki laboratuvarını da “mesafeli” denebilecek bir tarzda yönetiyordu. Burası, bu nedenle Temin için biçilmiş kaftandı: Dulbecco mesafe istiyorsa, Temin de bağımsızlık istiyordu. Birkaç genç biliminsanıyla birlikte Pasadena’da bir ev

tutarak oradaki zamanını herkese yetecek değişik yemekler yapıp, gecenin ilerleyen saatlerine kadar biyolojinin bilinmezleri üzerine heyecanla konuşarak geçirir oldu.

Temin, evde uyguladığı sıradışı yemek yapma sanatını, farklı boyutta da olsa laboratuvara da taşımış ve başarısızlığa uğramaya mahkûm görünen sıradışı bir deneye girişmişti. Ellilerin sonuna kadar Rous sarkom virüsünün yalnızca tavuklarda tümör oluşturduğuna tanık olunmuştu. Harry Rubin'le birlikte çalışan Temin, virüsün normal hücreleri kanser hücrelerine nasıl dönüştürdüğünü anlamak istiyordu. Bunun için son derece basitleştirilmiş bir sisteme ihtiyaçları vardı; tavuk ve tümörden arınmış, bakterilerin kültür kabında üretildiği düzeneği andırır bir sistem. Öyleyse, *kanseri* de kültür kabında oluşturmaya çalışacaklardı. Dulbecco'nun laboratuvarında geçirdiği yedinci yılın içinde, yani 1958'de, Temin amacına ulaştı. Rous sarkom virüsünü kültür kabındaki normal hücrelere ekledikten sonra, hücrelerde gelişen enfeksiyonun, onları kontrolsüz biçimde büyümeye ve yüzlerce hücreden oluşan dağınık kümeler oluşturmaya ittiğini gören araştırmacı, bu kümeleri "fokus" ("odak") olarak adlandırdı. Bu odaklar, Temin'e göre kanserin en basit ve temel biçimine indirgenmiş durumunu; kontrol edilemez ve durdurulamaz bir hücre çoğalması, yani patolojik mitozu temsil etmekteydi. Temin'in küçük bir hücre yığınına bakıp onu insanları öldüren yaygın sistemik hastalığın özü olarak görmesini sağlayan şey, bütünüyle düşgücünün etkisiydi. Ama Temin, hem hücrenin kendisi hem de virüsle kurduğu etkileşimin, bu kötücül süreci yürütmeye yetecek bütün biyolojik bileşenleri içerdiğine inanıyordu. Hayalet, canlılığın dışındaydı sonuçta.

Temin, canlı hayvan kullanarak gerçekleştirmenin hemen hemen imkansız olduğu deneylerde, artık kaptı ürettiği bu kanserden yararlanabilirdi. 1959'da bu sistemi kullanarak yürüttüğü ilk deneylerden biri, beklenmedik bir sonuç verdi. Virüsler, normalde hücreleri enfekte eder, çoğalır ve böylece daha fazla hücreyi enfekte etme kapasitesini kazanırlar; ancak bu arada hücrenin genetik yapısını yani DNA'yı doğrudan etkilemezler. Sözgelimi influenza (grip) virüsü akciğer hücrelerini enfekte edip çoğalır, ama genlerimizde parmak izlerini bırakmazlar; sonuçta virüs ortadan kaybolduğunda DNA'mız eskiden nasılsa öyle kalmış durumdadır. Ama Rous'un sarkom virüsü böyle değildi; hücreleri enfekte ettikten sonra hücrenin DNA'sına *fiziksel* anlamda yapıyor ve hücrenin genetik bileşimini, yani genomunu değişikliğe uğrattıyordu. "Virüs, yapısal ve işlevsel olarak, hücre genomunun bir parçası haline gelmektedir" diye yazmıştı Temin.

* Temin'in ifadesi tartışmaya açık olsa da, şaşmaz bir biyolojik sezgi içermekteydi. RSV genlerinin hücre genomunun parçası haline gelebildiğine ilişkin resmi kanıtlar, yıllar sonra ileri sürülebilmisti.

Bu gözlem (virüs DNA'sının bir kopyasının, hücre genlerine yapısal anlamda bağlanabildiği) tek başına Temin ve Dulbecco'nun ilgisini çekmeye yeterli olsa da, ortaya çıkardığı kavramsal problem, aslında daha da ilginçti. Genler, virüsler içinde kimi zaman bir ara yapı olan RNA içinde taşınır. Hatta bazı virüsler başlangıçtaki DNA'larını tümüyle devre dışı bırakıp genomlarını doğrudan RNA içinde saklarlar. Böylece, virüs hücreyi bir kez enfekte ettikten sonra virüs proteinlerinin doğrudan yapımı sağlanmış olur.

Temin, başka araştırmacıların yaptığı çalışmalardan Rous sarkom virüsünün bu türden bir RNA virüsü olduğunu biliyordu. Ama virüs genleri işe RNA ile *başlıyorsa*, genlerinin kopyasını DNA'ya nasıl dönüştürebilirdi ki? Moleküler biyolojinin merkezi dogması böyle bir dönüşüme izin vermemekteydi; biyolojik bilgi, dogmaya göre yalnızca tek yönde hareket edebilirdi: DNA'dan RNA'ya, RNA'dan proteinlere. Bu durumda RNA akrobatik bir dönüş gerçekleştirip biyolojik bilginin tek yönlü yolunda ters yönde nasıl gidecek ve kendisinden bir DNA kopyası nasıl üretecekti?

Temin, çözümü bir inanç sıçraması yapmakta buldu: Eğer veriler dogmaya uymuyor idiyse, o zaman değiştirilmesi gereken veriler değil, dogmanın kendisiydi. Rous sarkom virüsünün hiçbir canlıda daha önce görülmemiş bir özellik taşıdığını varsaymakla işe başladı. Bu özellik, RNA'yı yeniden DNA'ya dönüştürebilmesiydi. Normal hücrelerde DNA'dan RNA elde edilmesi süreci “transkripsiyon” (yazılım) olarak bilinir. Bu virüs (ya da enfekte olmuş hücre), öyleyse tersini gerçekleştirme, yani “ters (revers) transkripsiyon” becerisine sahip olmalıydı. Virolog Michael Bishop yirmi beş yıl sonra şöyle anımsamıştı o dönemi: “Temin’de güçlü bir sezgi vardı bu konuda; ama, kanıtları öyle dolaylı ve öyle zayıftı ki, neredeyse kimseyi ikna edememişti. Varsayım onu alay konusu yapmış, üzüntüden başka şey de getirmemişti.”



Aslında başlangıçta Temin, kendini bile güçlkle ikna edebilmişti. Önerisini cüretkârca yapmıştı, ama kanıtlara gereksinim duyuyordu. Sonunda, bu deneysel kanıtları bulmaya kararlı biçimde, 1960'ta laboratuvarını Wisconsin'deki McArdle laboratuvarına taşıdı. Madison'un, Caltech'ten farklı olarak donuk, uzak ve hem fiziksel hem de entelektüel bakımdan yalıtık bir yer olması, Temin'in işine geliyordu. Moleküler bir devrimin eşliğinde bulunduğu habersiz olan araştırmacının o anda tek istediği şey, sessizlikti. Genellikle yoğun karla kaplı Lakeshore yolunda yaptığı günlük yürüyüşler, bu ters yönlü bilgi akışına kanıt sağlayacak deneylerini tasarlaması için biçilmiş kaftandı.

RNA'dan DNA... Düşüncesi bile ürperticiydi Temin için: tarihi geriye doğru yeniden yazacak, biyolojik bilginin inatla ileriye doğru yaptığı akışı tersine çevirecek bir molekül. Böyle bir sürecin varlığını kanıtlamak için yapacağı şey, transkripsiyon sürecini tersine çevirebilen bir virüs enzimini test tüpünde yalıtmak ve enzimin RNA'dan DNA oluşturabileceğini göstermekti. 1960'ların başlarında enzimin arayışında kendisine yardım etmek üzere, Satoshi Mizutani adındaki bir doktora sonrası öğrencisini işe aldı. Mizutani'nin görevi, virüsle enfekte olmuş hücrelerden bu "ters transkripsiyon" enzimini yalıtılmaktı.

Ancak, Mizutani'nin kendisi tam bir felaketti. Bir meslektaşının anımsadığı üzere içinde biyologluğun zerresi barınmadığı anlaşılan araştırmacı, hücre örneklerini kirletiyor, kültürlerle enfeksiyon bulaştırıyor ve petri kaplarında mantar toplarının belirmesine neden oluyordu. Temin sonunda çileden çıkarak Mizutani'yi, hücrelerle boğuşmak zorunda kalmayacağı bir projeye yönlendirdi. Madem hücrelerle uğraşmayı beceremiyordu, virüsle enfekte olmuş hücreler içeren kimyasal özütlerden enzimi arıtmayı deneyebilirdi. Anlaşıldı ki, bu tam da onun doğal becerilerini ateşleyecek olan hamleydi: Akıl almaz ölçüde yetenekli bir kimyacıydı Mizutani. Bir gün geçmişti ki, Rous virüslü hücre özütlerinde, RNA'yı DNA'ya dönüştürecek olan enzimin varlığına işaret eden zayıf ve titrek bir etkinlik saptadı. Özüte RNA eklediğinde, DNA kopyası oluşturduğunu, transkripsiyon işlemini gerçekten de tersine çevirdiğini "görebiliyordu". Temin'in aradığı kanıt bulunmuştu artık. Rous sarkom virüsü sıradan bir virüs değildi kesinlikle; genetik bilgiyi tersten yazabilen bir "retrovirüs"tü.*

Farklı bir retrovirüs ile de olsa, Bu RNA → DNA dönüşüm etkinliğine ilişkin ipuçları elde eden bir başka kişi de, Boston'daki Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde (MIT) yine genç bir virolog olan David Baltimore'du. Son derece parlak, atılgan ve kararlı bir kişi olan Baltimore, Howard Temin'le 1940'larda Maine'deki bir yaz bilim kampında tanışmış ve onunla iyi bir dostluk kurmuştu. Temin'in asistan, Baltimore'un da öğrenci olduğu bu dönemden sonra yaklaşık on yıl boyunca birbirlerini görmemiş olsalar da, girdikleri zihinsel yollar, aslında birbiriyle sürekli kesişip durmuştu. Temin, Madison'da Rous sarkom virüsündeki ters transkripsiyon sürecini incelerken, Baltimore da kendi retrovirüsünün RNA'yı DNA'ya dönüştürecek bir enzim içerdiği yolunda kanıtlar biriktirmeye başlamıştı.

Aradığı enzime ilişkin ilk kanıtları bulmasından birkaç hafta sonra, 27 Mayıs 1970 gününün öğle sonrasında Temin, bulgularını Onuncu Uluslararası Kanser Kongresi'nde sunmak üzere Houston'a uçtu. Ertesi sabah Houston Kent Merkezi'nin büyük toplantı salonunda yaptığı on beş dakiki-

* "Retrovirüs" adı, daha sonra virologlar tarafından konmuştu.

kalık sunum için özellikle yalın bir başlık seçmişti: “RNA virüslerinin çoğalmasında DNA’nın Rolü”. Salon, önemli bir bölümü çoktan uyuklamaya başlamış tümör virüsü uzmanlarıyla doluydu.

Ancak, Temin bulgularını ortaya döktükçe, izleyiciler de sunumun önemini yavaş yavaş kavramaya başladılar. Araştırmacılardan birinin anımsadığı üzere, yüzeyden bakıldığında konuşma “son derece kuru bir biyokimya sunumundan farksızdı. ... Temin’in her zamanki yüksek tonlu, genizden gelen, monoton sesi de herhangi bir heyecan emaresi göstermiyordu.” Ama, bulguların taşıdığı önem, bu kuru ve monoton biyokimyasal ayrıntıların arasından sıyrılıp çıkmıştı. Temin yalnızca virüslerden söz etmiyor, biyolojinin temel ilkelerinden birini gözlerinin önünde paramparça ediyordu. Dinleyicileri yavaş yavaş huzursuzluk belirtileri göstermeye başlamıştı. Konuşmanın ortasına geldiğinde salon artık nefesini tutmuş bir kitlenin sessizliğiyle dolmuş durumdaydı. İzleyiciler hararetle notlar alıyor, sayfa üstüne sayfa Temin’in ağzından dökülen sözcüklerle doluyordu. Sunum bittiğinde, Temin’in ifadesiyle “insanlar telefonlara sarılmıştı. ... Herkes laboratuvarındaki meslektaşlarını arıyordu.” Temin’in, virüsle enfekte olmuş hücrelerde uzun süredir aranan enzim etkinliğini belirlediği yönündeki duyurusu, artık kuram hakkında kuşkuya pek yer bırakmamaktaydı. RNA gerçekten de DNA oluşturabiliyor, kansere neden olan bir virüsün genomu, hücre genlerinin fiziksel bir parçası haline gelebiliyordu.

Temin ertesi sabah Madison’a döndüğünde laboratuvarında kendisini bekleyen yığınla telefon mesajı vardı. Bunlardan en acil görüneni, toplantının haberlerini kısmen alan David Baltimore’a aitti. Temin onu hemen geri aradı.

“Virüs parçacıklarında bir enzim olduğunu biliyorsunuz” dedi Baltimore.

“Evet, biliyorum” diye yanıtladı Temin.

Kendi çalışmalarını gizli tutmaya büyük özen göstermiş olan Baltimore donup kalmıştı.

“Nereden biliyorsunuz?”

“Biliyorum, çünkü onu bulduk.”

Baltimore da bulmuştu enzimi. Baltimore virüs parçacıklarında RNA → DNA enzim etkinliğini belirlemiş, sonuçta birbirinden ayrı çalışan iki laboratuvar da aynı sonuca varmıştı. İki araştırmacı da çalışmalarını yayımlamak üzere hızla işe koyuldu ve 1970 yazında *Nature* dergisinde iki yazı arka arkaya çıktı.

Hem Temin hem de Baltimore, makalelerinde retrovirüslerin yaşam döngüsüyle ilgili yepyeni bir kuram ortaya koymuşlardı. Buna göre retrovirüslerin genleri, hücre dışındayken RNA biçimindeydi. Bu RNA virüsleri hücreyi enfekte ettiklerinde, genlerinden bir DNA kopyası ortaya çıkarıyor ve bunu da hücrenin genlerine yamıyorlardı. “Provirüs” adını alan bu DNA kopyasının

yeni RNA kopyaları üretmesiyle, virüs de tıpkı efsanevi anka kuşu gibi sürekli yeniden doğarak yeni virüsler oluşturunuyordu. Sonuçta virüs, böylece sürekli olarak bir durumdan diğerine gidip geliyor, her seferinde hücre genomundan yeniden doğarak sonunda da yine oraya düşüyordu: RNA'dan DNA'ya, DNA'dan RNA'ya; RNA'dan DNA'ya, DNA'dan RNA'ya – “sonsuz” kadar...



Temin'in çalışmasının, kanserbilimciler tarafından olası bir mekanistik açıklama olarak anında benimsendiği halde klinik onkologlar tarafından da büyük ölçüde görmezden gelinmesi, o dönemde hakim olan kargaşanın bir işareti olsa gerek. Temin'in sunumu, kanserle ilgili olarak düzenlenen büyük bir toplantının parçasıydı. Hem Farber hem de Frei katılmak üzere Boston'dan uçmuşlardı Houston'a. Ancak toplantı, her şeye rağmen kanser tedavisiyle kanser bilimi arasındaki bir türlü aşılabilir uçurumun özeti niteliğindeydi. Bir salonda kemoterapi ve cerrahi, diğerinde viral karsinogenez tartışmaları almış başını gidiyordu. Sanki kanser dünyasının ortasına aşılabilir bir duvar yerleştirilmiş, duvarın bir tarafı “neden”ler, diğer tarafı da “tedavi”ye ayrılmış gibiydi. Bu iki yalıtık dünya arasında gidip gelen çok az biliminsanı ya da klinik onkolog vardı. Sonuçta hem Frei hem de Farber, kanser tedavisiyle ilgili düşünce çizgilerinde herhangi bir yön değişimi olmaksızın dönmüşlerdi Boston'a.

Ancak konferansa katılan bazı biliminsanları için Temin'in çalışması, uç noktaya taşındığında kanser mekanizmasına ilişkin güçlü bir açıklama, dolayısıyla da tedavi için iyi tanımlanmış bir rota sunmaktaydı. Sözgelimi, Columbia Üniversitesi'nde çalışmakta olan ve bitmek tükenmek bilmez ilgi ve enerjisiyle tanınan virolog Sol Spiegelman, Temin'in konuşmasını dinlemiş ve ondan anıtsal bir kuram ortaya çıkarmıştı. Bu akla öylesine uygun bir kuramdı ki, Spiegelman'ın somutlaştırmasına ramak kalmış izlenimini veriyordu. Temin, RNA virüsünün hücreye girip genlerinden bir DNA kopyası oluşturarak kendisini hücrenin genomuna yapıştırabildiğini göstermişti. Spiegelman ise bu sürecin, henüz bilinmeyen bir mekanizmayla bir virüs genini etkinleştirebildiğine inanıyordu. Bu etkinleştirilmiş gen, enfekte olmuş hücreyi çoğaltmaya itiyor, bu da hücredeki patolojik bölünme gücünü açığa çıkararak kansere yol açıyordu.

Rous'un kanserin kökeniyle ilgili olarak geliştirdiği virüs kuramını Boveri'nin iç genetik kuramıyla kaynaştıran, son derece baştan çıkarıcı bir açıklamaydı bu. Virüs, Temin'in de gösterdiği üzere, hücrenin genlerine bağlanmış içsel bir elemana dönüşebilir ve böylece kanserin sorumluluğunu hem iç kaynaklı bir bozukluk hem de dış kaynaklı bir enfeksiyon birlikte üstlene-

bilirdi. MIT’de bir kanser biyologu olan Robert Weinberg, “Spiegelman’ın bu yeni dine [kanser virüslerine] geçiş süreci birkaç dakikayı geçmedi” diye anlatıyordu. “[Temin’in konferansını izleyen] ertesi gün laboratuvarına dönmüş ve çalışmanın bir tekrarını kurgulamaya girişmişti bile.”

Retrovirüslerin insan kanserlerini neden olduğunu kanıtlamak, “artık Spiegelman’ın tek amacı haline gelmişti” Weinberg’e göre. Ancak bu saplantı, meyvesini de hızla verdi. Amacına ulaşmak için Spiegelman’ın, insandaki kanserli hücrelerin retrovirüs barındırdığını kanıtlaması gerekiyordu. Çok büyük bir hız ve gayretle işe koyulan araştırmacı, incelediği neredeyse bütün insan kanserlerinde (lösemi, meme kanseri, lenfomlar, sarkomlar, beyin tümörleri, melanomlar) retrovirüslerin izlerine rastladı. İnsan kanser virüslerini avlamak amacıyla 1950’lerde başlatılıp yaklaşık yirmi yıldır da can çekişmekte olan Virüs Kanser Programı (SVCP) ise hızla yeniden canlandırıldı: Bunca süredir keşfetmeyi beklediği kanser virüslerinden artık binlercesi vardı. SVCP’nin kasalarından Spiegelman’ın laboratuvarına akan paranın haddi hesabı yoktu şimdi. Kusursuz bir düzenlemeydi bu: Sınırsız bir ilgiyi ateşleyen sınırsız fonlar ve bunun tersi. Spiegelman kanser hücrelerinde retrovirüsleri ne kadar ararsa, buldukları da o oranda artıyordu; tabii üzerine yağın maddi destek de.

Ancak Spiegelman’ın çalışmalarında sistematik hatalar olduğu daha sonradan ortaya çıktı. İnsan kanser retrovirüsleri için çıktığı bu coşkulu avda virüs tanıma testlerini öylesine zorlamıştı ki, gördüğünü sandığı virüs ya da virüs izlerinin önemli bir bölümü, aslında bambaşka şeylerdi. Ülkedeki başka laboratuvarlar 1970’lerde Spiegelman’ın çalışmalarını yinelenemeye kalkıştığında, bulduğunu söylediği virüslerden eser yoktu. Bir insan retrovirüsü tarafından tetiklendiği anlaşılan yalnızca tek bir insan kanseri ortaya çıktı: Karayıpler’in bazı bölgelerine özgü ender bir lösemi türü. “Beklenen insan virüsü, sessizce gecenin karanlığında kayboldu” diye yazıyordu Weinberg. “SVCP’nin bu iş için harcadığı yüz milyonlarca dolar ... bu işi başarmaya yetmedi. Roket, fırlatma rampasında takılıp kaldı.”

Spiegelman’ın insan retrovirüsleri konusundaki tahminleri, özünde yarı doğru, yarı yanlış: Aradığı virüs tipi doğru, ancak virüsü aradığı hücre tipi yanlış. Retrovirüslerin kanser değil, başka bir hastalığın nedeni olduğu daha sonra ortaya çıkacaktı. Spiegelman 1983’te pankreas kanserine yenik düşmeden önce, New York ve San Francisco’da eşcinsel erkekler ve kan nakli işleminden geçen bazı kişiler arasında tuhaf bir hastalığın boy göstermeye başladığını duymuştu. New York’taki ölümünden bir yıl sonra, hastalığın nedeni nihayet bulunabildi: HIV olarak adlandırılan bir insan retrovirüsü.

“Sark Avı”

*Snark, bir Boojum'du aslında...**

—Lewis Carroll

Sol Spiegelman, insanlarda kansere neden olan retrovirüslerin arayışında umutsuz bir kayboluşa sürüklenmişti. Girdiği bu açmazda yalnız da değildi: Kanser biyolojisi dünyası, Ulusal Kanser Enstitüsü ve özellikle de konuya doğrudan yönelmiş Özel Virüs Kanser Programı, 1970'lerin başında insan kanser retrovirüslerine öylesine büyük bir inançla yatırım yapmışlardı ki, virüslerin bir türlü somutluk kazanamamış olması, sanki kimliklerinin ya da düşlerinin temel bir parçasını da yok etmiş gibiydi. İnsan kanser retrovirüsleri eğer yoksa, insan kanserlerinin nedeni de bir başka gizemli mekanizma olsa gerekti. Kanserinin nedeni olarak enfeksiyon yapıcı virüslere doğru hızla salınmış olan sarkaç, şimdi de aynı hızla onlardan uzaklaşmaktaydı.

1970'lerin ortalarında, insan kanserlerinin nedeni olarak retrovirüsleri Temin de dışlamış durumdaydı artık. “Ters transkripsiyon” olgusunu keşfetmiş olması hücre biyolojisinin dogmasını tersyüz etmiş olsa da, insanlardaki karsinogenez süreciyle ilgili anlayışa fazla hizmet etmemişti. Temin virüs genlerinin, kendilerini hücre genlerine ulayabildiklerini biliyordu; ama bu gerçek virüslerin nasıl kanser oluşturdıklarıyla ilgili bir açıklama sunmamaktaydı.

Kendisini kuram ve veriler arasındaki yeni bir uyumsuzlıkla karşı karşıya bulan Temin, yine oldukça zayıf bir kanıtlar temeli üzerine kurduğu cüretkâr bir varsayımda daha bulundu. Ona göre Spiegelman ve retrovirüs avcıları benzerliği gerçeğe birleştirmiş, mesajı elçisiyle karıştırmıştı. Rous sarkom virüsünün genlerini hücreye aktararak kansere neden olabilmesi, genetik değişimlerin kansere yol açtığına bir kanıtıydı. Ama Temin'e göre

* Lewis Carroll'un, “The Hunting of the Snark” eserinden yapılan bu alıntı, eseri “Köpan Avı” başlığıyla dilimize kazandıran Barış Pirhasan tarafından “Çünkü Köpan, gerçekten de Böghörk'tü” biçiminde çevrilmiştir. Ancak burada, metnin devamında yapılacak açıklamalarla tutarlılığı korumak amacıyla eserin orijinalindeki isimler kullanılmıştır, Ç.N.

genetik bir değişimin virüsten köken alması da gerekmiyordu. Virüs hücreye mesajı ileten bir elçiydi yalnızca. Kanserin gelişimini anlamak içinse, belirlenmesi gereken şey elçinin kimliği değil, mesajın içeriği idi. Öyleyse kanser virüsü avcıları da yine lamba altındaki virüslerine dönmek zorundaydılar; ancak bu sefer farklı sorularla: Hücrelerdeki hastalıklı bölünmeyi tetikleyen virüs geni hangisiydi? Ve bu genin hücredeki bir iç mutasyonla ilişkisi neydi?

1970’lerde birkaç laboratuvar bu gene odaklanmaya başladı. RSV, şans eseri genomunda yalnızca dört adet gen taşır. O sıralarda kanser araştırmalarının kaynayan kazanı durumundaki California’da Steve Martin, Peter Vogt ve Peter Duesberg adlı virologlar normal biçimde kopyalama yapan Rous virüsünden mutantlar üreterek, virüsün artık tümör oluşturmadağını gördüler. Bu sonuç, tümör oluşturunca genin hasara uğradığını akla getirmekteydi. Mutant virüslerdeki genleri inceleyen araştırmacılar, sonunda RSV’deki kanser yaratma yetisini, virüsteki tek bir gene atfedebildiler. Gene, sarkom sözcüğünün kısaltması olan *src* (“sark” olarak okunur) adı verildi.

Src, öyleyse Temin’in bulmacasının yanıtı, Rous sarkom virüsünce taşınarak kansere neden olan “mesaj”ın ta kendisiydi. *Src* genini, virüsten çıkarma ya da etkisiz hale getirme yoluyla dışlayan Vogt ve Duesberg, genin bulunmadığı durumlarda virüsün ne hücre çoğalmasını uyurabildiği ne de hücrede değişim gerçekleştirebildiğini gördüler. Öyleyse *src*, tahminlerine göre RSV’nin evrim süreci sırasında sonradan edinip normal hücrelere sunduğu kusurlu bir gen olmalıydı. *Src*, böylece kanser oluşturma yetisine sahip genleri betimleyen “onkogenler” sınıfına dahil edildi.*

Ray Erikson’un Colorado Üniversitesi’ndeki laboratuvarında şans eseri gerçekleşen bir keşif sayesinde *src*’nin işlevleri biraz daha aydınlatılabildi. Temin’in retrovirüsleri bulduğu 1960’lı yılların başlarında Madison’da lisansüstü eğitimi gören Erikson, *src* geninin California’daki keşfini yakından izlemiş ve işlevi konusunda duyduğu büyük ilgiyi o zamandan beri sürdürmüştü. Mark Collett ve Joan Brugge ile birlikte *src*’nin işlevini çözümlemek üzere 1977’de giriştiği arayış, kısa süre sonra genin sıradışı olduğunda kuşku bırakmamıştı. Gen, en belirgin işlevi diğer proteinleri değişime uğratmak olan bir proteini kodlamaktaydı. Bu protein moleküler bir ebencilik oyunu oynarcasına, diğerlerine bir fosfat grubu bağlayarak yapıyordu bu işi.” Benzeri proteinler (diğer proteinlere fosfat grubu bağlayan enzimler)

* “Onkogen” terimi ilk kez, yetersiz veriler sonucunda olsa da, NCI’da çalışmakta olan Robert Huebner ve George Todaro tarafından 1969’da kullanılmıştı.

** Mike Bishop’un San Francisco’daki California Üniversitesi’nde (UCSF) bulunan laboratuvarında çalışan Art Levinson da bu fosforilasyon etkinliğini keşfedenlerden biriydi. Levinson’un keşfine ileriki sayfalarda yer verilecektir.

normal hücrelerde de bulunmuştu. “Kinaz” adını alan bu enzimlerin hücre içinde ana şalter işlevi gördüğü kısa sürede ortaya çıktı. Proteine fosfat grubunun bağlanması şalteri “açarak” proteini etkinleştiriyordu. Kimi zaman kinaz enzimi ikinci bir kinazı “açıyordu”; ikincisi üçüncüsünü, üçüncüsü de dördüncüsünü, vs. Bu zincirleme tepkimenin her adımında sinyal de güçlenmekteydi; ta ki bu moleküler şalterlerden önemli bir bölümü “açık” konuma gelene kadar. Etkinleşmiş bunca sayıda şalterin bir arada çalışması ise hücreye, iç “durumunu” değiştirmesi, sözgelimi bölünmez durumdan bölünür duruma geçmesi için güçlü bir sinyal üretilmesini sağlıyordu.

Src prototip niteliğinde bir kinaz olsa da, tam gaz giden bir araba gibiydi. Virüs *src*’sinin kodladığı protein öylesine güçlü ve etkindi ki, hücrenin birçok önemli proteini de dahil, önüne gelen ne var ne yok her şeye fosfat bağlıyor, bir anda düzinelerce moleküler şalteri “açık” konuma getiriyordu. *Src*’nin devreye girdiği durumlarda etkinleşmiş proteinler genellikle hücre bölünmesini kontrol eden diğer proteinleri hedef almaktaydı. *Src*, böylece bölünmeyen bir hücreyi zorla bölünmeye ve sonuçta da kanserin tanımlayıcı niteliklerinden biri olan hızlandırılmış mitozla yönlendiriyordu.

1970’li yılların sonuna gelindiğinde biyokimyacılar ve tümör virologlarının çalışmaları, *src*’nin hücreleri değişime uğratma becerisiyle ilgili görece basit bir tablo ortaya çıkarmıştı. Rous sarkom virüsü tavuklarda, hücrelere “hiperaktif” bir kinaz enzimi kodlayan *src* genini aşılıyarak kanser oluştuyordu. Bu enzim hücresel sinyalleri birbiri peşiıra “açık” konuma getirerek, hücreyi engel tanımaksızın bölünmeye itiyordu. Tüm bunlar dikkat ve titizlikle gerçekleştirilen harikulade bir işleyişi temsil etmekteydi. Ancak insan kanser retrovirüslerini içermemeleri, bu çalışmaları görünüşte insan kanserleriyle de ancak dolaylı yoldan ilintili kılmaktaydı.



Yine de yılmak bilmeyen Temin, virüs *src* geninin insan kanserlerinin gizmini çözeceği inancında ısrarlıydı. Ona göre, çözülmesi gereken bir bilmece daha vardı: genin evrimsel kökeni. Bir virüs, böylesine güçlü ve ortalığı karıştırıcı özelliklere sahip bir geni nasıl “kazanabiliyordu?” *Src*, sonradan yoldan çıkmış bir virüs kinaz enzimi miydi, yoksa virüsün diğer genlerin parçalarından bir araya getirdiği bir “toplama” bomba mı? Temin de biliyordu ki evrim, eski genlerden yenilerini yapabiliirdi. Peki ama, Rous sarkom virüsü, tavuk hücresini kanserli hale getirmek için gerekli gen bileşenlerini nereden bulmuştu?

San Francisco’daki California Üniversitesi’nin (UCSF), şehrin tepelerinden biri üzerinde yükselen bir binasında çalışan virolog J. Michael Bishop,

virüs *src* geninin evrimsel kökeni üzerinde kafa yoran araştırmacılardan biriydi. Babasının bir Luteryen papaz olarak görev yaptığı Pennsylvania’da doğan Bishop, Gettysburg College’de tarih okuduktan sonra keskin bir dönüşle Harvard Tıp Okulu’na girmişti. Massachusetts Genel Hastanesi’nde asistanlık yapmış ve viroloji konusunda uzmanlaşmıştı. 1960’larda ise kendi laboratuvarını kurmak üzere UCSF’e geçti.

UCSF o sıralarda az tanınan ve ihmal edilmiş bir tıp okuluydu. Bishop’un bir meslektaşıyla paylaştığı odası, binanın ucunda kalmış daracık bir alandı; hatta öyle sıkışık ve dardı ki masasına ulaşmak için oda arkadaşının ayağa kalkıp ona yol vermesi gerekiyordu. Bu nedenle, 1969 yazında, o sıralarda California’da doğa yürüyüşü yapmakta olan uzun boylu ve kendinden emin NIH araştırmacısı Harold Varmus, retrovirüsleri incelemek üzere laboratuvarında çalışıp çalışamayacağını sormak için Bishop’un kapısına vurduğunda, onu ayakta ağırlayacak yerden bile yoksundular.

Varmus’un California’ya geliş nedeni, maceraydı. Daha önce edebiyat alanında lisansüstü eğitim yapmış olan araştırmacı, tıbbın büyüüne kapılarak New York’taki Columbia Üniversitesi’nden tıp diplomasını almış ve NIH’te de viroloji konusunda eğitim görmüştü. Bishop gibi kendisi de akademik bir gezgindi; ortaçağ edebiyatıyla yola çıkmış ve kendisini önce tıp, sonra da viroloji alanında çalışır buluvermişti. Lewis Carroll’un *Köpan Avı* (*Hunting of the Snark*) şiiri, Köpan (orijinalinde Snark) adıyla bilinen dengesiz ve görünmez bir yaratığı tuzağa düşürmek üzere zorlu ve acılı bir yolculuğa çıkan ve birbirinden tuhaf karakterlerden oluşmuş bir avcı grubunun öyküsünü anlatır. Avda her şey ters gider. Varmus ve Bishop’un *src* geninin kökenlerini anlamak üzere 1970’lerin başında çıktıkları ümitsiz yolculuk da, projenin diğer biliminsanlarınca, yine sarkom sözcüğüne yapılan göndermeyle “sark avı” olarak anılmasına yol açmıştı.



Varmus ve Bishop, avlarına basit bir teknikle, 1960’larda Sol Spiegelman’ın da katkısıyla geliştirilen bir yöntemle başladılar. Hedefleri, virüs *src* genine az çok benzeyen hücresel genler, böylece de *src*’nin evrimsel öncüllerini bulmaktı. DNA molekülüleri normalde ikili ve birbirini tamamlayıcı iplikçikler halinde düzenlenmiştir; güçlü moleküler kuvvetlerle birbirine *yapışmış* bir tür yin ve yang gibi. Her bir iplikçik, diğerinden ayrılması durumunda, yapısal bakımdan “tamamlayıcı” nitelikte olan bir başka iplikçiğe yapışabilir. Bir DNA molekülünün ısınlımla etiketlenmesi durumunda ise, bulunduğu karışımın içinde yer alan bir tamamlayıcı moleküle yapışan DNA, ısınlım özelliğini ikinci moleküle de verecektir. Yapışma becerisinin ölçüsü, bu du-

rumda ışınlım olacaktır.

Bishop ve Varmus 1970'li yılların ortalarında bu "yapışma" tepkimesinden yararlanarak, virüs *src* genini, eş ("homolog") genlerini avlamada kullandılar. *Src* bir virüs geni olduğu için, normal hücrelerde ancak onun bölük pörçük parçalarını (yani kanser oluşturuvcu *src* geninin atalarını ve uzak akrabalarını) bulmayı umuyorlardı. Ancak av, kısa sürede ilginç bir yola sapmıştı. Normal hücreleri inceleyen Varmus ve Bishop *src*'nin üçüncü ya da beşinci kuşaktan bir genetik kuzenini değil, virüs *src*'sinin normal hücre genomuna yerleşmiş neredeyse tıpatıp aynısını buldular.

Aldıkları bu sonuç üzerine, daha sonra Deborah Spector ve Dominique Stehelin ile birlikte inceledikleri başka hücrelerde de (ördek, bıldırcın ve kazlardan aldıkları hücreler) *src* geniyle karşılaşıyorlardı. *Src* geniyle yakından ilişkili eşleri (homologları) kuşlar âleminin her köşesine dağılmış gibiydi: Varmus'un ekibi, belirli bir evrimsel dallanma noktasının üst ya da altına her baktığında, *src*'nin bir varyantını da kendisine bakar buluyordu. USCF grubu, kısa süre sonra *src* homologlarını bulmak üzere birçok türü taramaya başladı. *Src* sülün, hindi, fare, tavşan ve balıkların; Sacramento hayvanat bahçesinde yeni doğmuş bir devekuşunun; koyun ve sığırların hücrelerinde de ortaya çıkmaktaydı. Ve en önemlisi, insan hücrelerinde. Varmus, 1976'da yazdığı bir mektupta "*src* her yerde" ifadesini kullanmıştı.

Ancak normal hücrelerdeki *src*, virüs *src*'sinin tıpatıp aynısı değildi. New York'taki Rockefeller Üniversitesi'nden Japon virolog Hidesabura Hanafusa, virüs *src*'si ile normal hücre *src*'sini karşılaştırdığında, iki *src* türünün genetik kodları arasında önemli bir farklılık keşfetti: Virüs *src*'si, işlevini ciddi biçimde etkileyen mutasyonlar taşıyordu. Virüs *src* proteini, Erikson'un da Colorado'da gördüğü üzere, proteinlere dur durak bilmeden fosfat grupları bağlayan ve böylece hücre bölünmesi için yeşil ışığı sürekli yanık durumda tutan çarpık ve hiperaktif bir kinaz enzimidir. Aynı kinaz etkinliği hücresel *src* proteini için de geçerli olsa bile, burada daha sakin ve sıkı biçimde denetlenen bir süreç işlemekteydi: Hücre bölünmesi sırasında etkinlik, gereğine göre bazen "açık", bazen de "kapalı" konumdaydı. Virüs *src* proteini ise aksine, Erikson'un betimlemesiyle hücreyi bir bölünme makinesine dönüştürmüş ve sürekli açık durumdaki bir "otomat" gibiydi. Özetle virüs *src*'si, yani kansere neden olan gen, hücresel *src*'nin son viteste çalışır haliydi. On yıllardır birikmekte olan birbirinden apayrı gözlemleri tek bir hamleyle bir araya getirip açıklamaya yetecek kadar muhteşem ve güçlü bir kuramdı bu: *Kanser yapıcı genin öncülü olan src, belki de iç kaynaklı (endojen) bir gendi. Belki de virüs src'si, hücresel src'den evrilerek ortaya çıkmıştı. Retrovirüsler üzerinde çalışan uzmanlar uzun süredir virüsün, normal hücrelere src aktararak onlara hücrelere kötücül nitelik kazandırdığına inanmışlardı. Oysa*

src geni, virüsün kendisinden değil, bir hücrede, daha doğrusu *bütün hücrelerde* var olan bir öncül genden türemiştir. Kanser biyolojisinin onyıllık avı da böylece tavukta başlamış ve –mecazi olarak– yumurtada; bütün insan hücrelerinde var olan bir ata gende son bulmuş oluyordu.

Öyleyse, Rous’un sarkom virüsü de olağanüstü bir evrimsel kazanın ürünüydü. Retrovirüsler, Temin’in de gösterdiği gibi hücrenin genomuyla dışarısı arasında sürekli mekik dokurlar: RNA’dan DNA’ya, DNA’dan RNA’ya. Bu döngü sırasında hücrenin genlerinden parçalar da koparıp tıpkı birer eklem bacaklı gibi bunları bir hücreden diğerine taşıyabilirler. Rous sarkom virüsü de olasılıkla bir kanser hücresinden etkinleşmiş bir *src* geni almış ve onu virüs genomu içinde saklayarak kanserin yaygınlaşmasına neden olmuştu. Virüs, aslında kanser hücresinden türemiş bir gene kazara kuryelik yapan bir araçtan; bir kanser taşıyıcısı parazitten öte bir şey değildi. Rous yanılmış olsa da, nefes kesici bir yanılgıydı bu. Virüslerin kansere neden olduğu bir gerçektir; ama bu özelliği de, hücrelerden köken alan genlerle oynayarak kazanmışlardı.



Bilim, sıklıkla birikimsel ve yinelemeli bir süreç; parça parça çözülen bir bilmece olarak betimlenir. Yerine konan her parça, aslında çok daha büyük olan bir resme yapılan küçücük bir katkıdır yalnızca. Ancak, bilim dünyasına düşen yepyeni ve güçlü bir kuramı bu çerçeveye oturtmak zordur. Böyle bir durumda, bir gözlem ya da olgunun tek bir küçük adımla açıklanmasından çok, koca bir gözlemler alanının bir anda kusursuz bir bütüne kristalleşmesidir söz konusu olan. Toplam etki ise, bir bilmecenin kendi kendini çözmesini seyretmeyle kıyaslanabilir ancak.

Varmus ve Bishop’un deneylerinin kanser genetiği üzerine yaptığı etki de işte tam bu türden, berraklaştırıcı ve nihai bir özelliğe sahipti. Varmus-Bishop deneyinin en önemli çıkarımlarından biri, kansere yol açan bir genin öncülünün (Bishop ve Varmus’un ifadesiyle “protoonkogenin”), aslında normal bir hücresel gen oluşuydu. Kimyasallar ya da X-ışınlarının etkisiyle gelişen mutasyonlar, hücrelere yabancı genler “yerleştirerek” değil, bu tür *iç kaynaklı* (endojen) protoonkogenleri etkinleştirerek kansere neden oluyordu.

“Doğa,” diye yazıyordu Rous 1966’da, “kimi zaman keskin ve alaycı bir espri anlayışıyla kuşanmış gibidir.” Rous sarkom virüsünün verdiği son ders ise o ana kadarkilerin en keskinisi olsa gerekti. Virüs, biyologları (aralarında acı biçimde Spiegelman’ın da olduğu) neredeyse altmış yıldır yanlış yola doğru çekmiş, ancak bu yol da sonunda doğru yolla birleşmişti: Virüs *src*’sinden hücresel *src*’ye, oradan da normal hücrelerin genomlarında her

daim var olan iç protoonkogenler kavramına giden yol.

Lewis Carroll'un şiirinde, avcılar kurnaz Köpan'ı [yani orijinalindeki "Snark"] nihayet kapana kısırdıklarında anlaşılır ki, Köpan yabancı bir canavar değil, onu tuzağa düşürmek üzere gönderilen avcılardan biridir. Aynı şey kanserle de yaşanmış, kanser genlerinin insan genomunun *içinden* geldiği anlaşılmıştı. Yunanlıların *onkos* sözcüğünü kullanmakla ne kadar yerinde ve öngörülü bir seçimde bulunmuş oldukları, böylece bir kez daha ortaya çıkıyordu. Kanser, genomumuza içeriden "yüklenmişti" ve yalnızca etkinleştirilmeyi beklemekteydi. Bu ölümcül yükü, kendi genetik "onkos"umuzu taşımak, kaçınılmaz kaderimizdi.

Varmus ve Bishop, retroviral onkogenlerin hücrel kökenini keşiflerinden dolayı 1989'da Nobel Ödülü'ne layık görüldüler. Stokholm'de düzenlenen yemekte edebiyat öğrenciliği günlerine yeniden dönen Varmus, *Beowulf* epik şiirinden mısralar okuyarak, öyküdeki canavarın öldürülüşüne gönderme yaptı: "Düşmanımız kanser hücrelerini öldürmüş olmadığımız gibi, kol ve bacaklarını da vücudundan söküp ayırmış değiliz. Atıldığımız bu macerada yapabildiğimiz tek şey canavarı daha yakından görmek, pullarını ve sivri dişlerini farklı bir açıdan tanımlamak olmuştur. Bu yeni açı ise bize kanser hücrelerinin, bildik varlığımızın çarpık bir sureti olduğunu göstermektedir. Tıpkı Grendel gibi."

* İngilizlerin en eski destanı olarak bilinen Anglosakson destanı. Beowulf, destandaki Grendel adlı canavarı öldüren İskandinav savaşçısının adıdır, Ç.N.

Ağaçlar ve Rüzgâr

*İnce uçlu bir kama, bir keskiymişçesine
Dünyanın karmaşasında yol açan kendisine
O güzelim rüzgârın esintisiyle...*

—D. H. Lawrence

1976 yılında yaşanan gelişmeler kanser biyolojisinin evrenini de yepyeni bir düzenlemeye sürükleyerek, genleri yeniden merkeze oturttu. Harold Varmus ve Michael Bishop'un protoonkogen kuramı, karsinogenezle ilgili ilk güçlü ve kapsamlı kuramdı. Işınım, kurum, sigara dumanı gibi çeşitli ve birbiriyle ilintisiz görünen bunca etken için ortak olan kanser tetikleme mekanizması bu kuramla açıklığa kavuşmuş oluyordu: Etkenlerin hepsi de hücre içindeki öncül onkogenleri mutasyona uğratıp etkin hale getirmekteydi. Kuram, Bruce Ames'in kanserojenlerle mutajenler arasında kurduğu sıradışı ilintiye de anlam kazandırmıştı: DNA'da mutasyona neden olan kimyasallar, hücresel protoonkogenleri değişime uğrattıkları için kansere yol açıyorlardı. Aynı kanser türünün, farklı oranlarda da olsa hem sigara içenler hem de içmeyenlerde görülebilmesi, kuramın aydınlatığı bir başka noktaydı: Her iki grubun hücrelerinde de aynı protoonkogenler bulunduğu halde kanserin sigara içenlerde daha büyük sıklıkla görülmesinin nedeni, tütündeki kanserojenlerin, bu genlerdeki mutasyonların oranını artırmasıydı.

Öyleyse insan kanser genleri neye benziyordu? Tümör virologları *src* genini önce virüslerde, sonra da hücrelerde bulmuşlardı; ama insan hücresinin genomunda başka iç kaynaklı (endojen) protoonkogenler de oraya buraya dağılmış olsa gerekti.

Genetik biliminin, genleri “görmek” için yararlanageldiği iki farklı yoldan birincisi yapıya odaklıdır: Genler, ilk kez Morgan ve Flemming'in yaptığı gibi, fiziksel yapılar olarak (kromozomlar üzerine dizilmiş DNA parçaları) ele alınabilir. İkinci yol ise işleve dayanır: Mendelvari bir bakışla genler, bir kuşaktan diğerine geçen özelliklerin taşıyıcıları olarak düşünülebilir. 1970 ile 1980 arasında geçen on yıl içinde kanser genetikçileri de, kansere neden

olan genleri bu iki ışık altında 'görmeye' başladılar. Her iki durumda elde edilen görüntüler, birlikte kanserin doğum mekanizmasıyla ilgili anlayışı güçlendirecek, alanı, insan kanserlerinin özünü oluşturan moleküler bozukluklara giderek daha da yaklaştıracaktı.

Önce yapıyla (anatomiyile) işe başlandı. 1973'te, Varmus ve Bishop'un src ile ilgili ilk çalışmalarına başladıkları sıralarda, Chicago'da bir hematolog olan Janet Rowley de insan kanser genini fiziksel olarak görmeyi başarmıştı. Rowley'nin uzmanlık alanı, kanser hücresi kromozomlarındaki anormalliklerin yerlerini belirlemeye yardımcı olacak kromozom boyama teknikleriydi. Neredeyse kusursuz düzeye getirdiği bu teknik, bilim olduğu kadar sanattır da. Bunun da ötesinde, dijital baskı tekniğinin olduğu bir dönemde tutkallı boyayla resim yapma örneğine benzer şekilde, zamansal bir tezat da oluşturur. Kanser genetiğinin RNA dünyasını araştırmak üzere hızla koştuğu bir dönemde, Rowley de alanı köklerine doğru, Boveri ve Flemming'in mavi boyalı kromozomlarına çekmekle meşguldü. Geriye git-tikçe giden araştırmacı, sonunda "kronik miyelojenik lösemi" (CML); yani Bennett'in kötü şöhretli "irinlenmiş kan"ı üzerinde çalışmayı seçmişti.

Rowley'nin çalışması, kendisi gibi CML üzerinde araştırmalar yapmış, Philadelphia'dan iki patologun çalışmalarına dayanmaktaydı. Peter Nowell ve David Hungerford, 1950'lerin sonlarında bu lösemi türünde sıradışı bir kromozom düzenlenişine rastlamışlardı: Kanser hücrelerinde, kromozomlardan bir tanesi karşılırlarına kararlı biçimde kısalmış olarak çıkıyordu. İnsan hücrelerinde 46 kromozom (biri anne, diğeri babadan gelen kromozomların eşleşerek oluşturdukları 23 çift kromozom) bulunur. CML hücrelerinde 22. kromozomun bir kopyasının baş kısmından budanmış olduğunu fark eden Nowell, keşif yerine atfen kromozoma "Philadelphia kromozomu" adını verdi. Ancak bu "başsız" kromozomun kaynağını ya da kopan "başın" nereye kaybolduğunu ne Nowell ne de Hungerford anlayabilmişti.

Bu noktadan yola çıkan Rowley, kendi CML hücrelerindeki başsız kromozomu mercek altına aldı. Büyük titizlikle boyanmış CML kromozomlarını binlerce kez büyüterek ortaya döktükten sonra (bunları genellikle yemek masasına yayıyor ve üzerlerine tek tek eğilerek adı çıkmış Philadelphia kromozomunun eksik parçalarını bulmaya çalışıyordu), düzenli olarak kendini gösteren bir kalıbın varlığını fark etti. 22. kromozomun eksik olan baş kısmı, 9. kromozomun ucuna; 9. kromozomun bir parçası da karşılığında 22. kromozoma yapışmıştı. İki kromozom parçasının birbiriyle yer değiştirdiği bu genetik olay, "translokasyon" olarak adlandırıldı.

Rowley'nin birbiri peşi sıra incelediği CML hastalarının tümü, hücrelerinde bu translokasyonun izlerini taşımaktaydı. Kanser hücrelerindeki kromozom anormallikleri, von Hanse-mann ve Boveri'nin zamanından beri

bilinmekteydi; ancak Rowley’nin bulguları, çok daha derin bir noktaya parmak basıyordu. Kanser, kromozomların çığrından çıktığı düzensiz bir kaosu değil, *örgütlü* bir kaosu temsil etmekteydi: Her kanser türü kendine özgü ve bireyden bireye değişmeyen mutasyonlar taşımaktaydı.

Kromozom translokasyonları, daha önce iki farklı kromozomda yer alan genleri (sözgelimi 9. kromozomun “baş” kısmındaki bir gen ile 13. kromozomun “kuyruk” kısmındaki bir geni) birleştirerek “kimera” adı verilen yeni genler oluşturabilir. Rowley’ye göre CML’deki translokasyon, işte böyle bir kimera ortaya çıkarmıştı. Bu yeni kimerik canavarın kimlik ya da işlevini bilmesede Rowley, yeni ve tek olan (ve daha sonra bir onkogen olduğu ortaya çıkacak) bir genetik değişimin insan kanser hücresinde var olabildiğini ve ancak yapısı bozulmuş bir kromozom sayesinde kendisini ‘görünür’ kıldığını bulmuştu.



Caltech’te eğitim görmüş bir genetikçi olan Alfred Knudson, 1970’lerde Houston’da insan kanserine yol açan bir geni “gören” bir başka kişiydi; ama tümüyle başka türden bir “görüş”tü bu.

Rowley’nin bu tür genleri görselleştirmede seçtiği yol, kanser hücresi kromozomlarının fiziksel yapısını incelemektir. Knudson ise tümüyle gen işlevlerine kaptırmıştı kendisini. Gen, çeşitli özelliklerin bir kuşaktan diğere geçmesini sağlayan bir kalıtım birimi olduğuna göre, kanserin kalıtımı için geçerli bir genetik kalıp yakalamak da mümkün olamaz mıydı? Mendel de, bezelyelerde çiçek rengi ya da boy uzunluğunun kalıtımı üzerine çalışarak “gen” kavramını aynı şekilde yakalamamış mıydı?

Knudson 1969’da, Freireich’in çocukluk çağı kanserleri için kurduğu gelişkin klinik merkezini de barındıran, Texas’taki MD Anderson Kanser Merkezi’ne geçti. Gereksinim duyduğu şey, bir kanser “modeli”; izlediği kalıtım örüntüsüyle kanser oluşturunca genlerin nasıl çalıştığını da gözler önüne serecek bir kalıtsal kanser türüydü. De Gouvêa’nın Brezilya’da keşfettiği ve aynı ailede kuşaklar boyunca kendini göstermek gibi çarpıcı bir özellik taşıyan ender göz kanseri türü retinoblastom, bu konudaki en iyi adaydı.

Retinoblastomun trajik bir kanser türü olması, yalnızca çocukları değil, çocukluğun ta kendisi demek olan bir organı hedef almasından kaynaklanır. Tümör, gözde büyür bu hastalıkta. Tanı, genellikle çevrenin bulanıklaşmaya ya da solmaya başlaması sonucu konya da, zaman zaman bir fotoğrafta bile gösterebilir kendini: Kameranın flaşıyla aydınlanmış göz, ışığa bakan kedi gözü gibi tüyler ürpertici bir parlılık yansıtmakta, merceğin ardında gömülü kalmış tümörü böylece açığa çıkarmaktadır. Tedavi edilmeyen tümör,

göz çukurundan geriye doğru ilerleyerek görme sinirine, oradan da beyne ulaşır. Temel tedavi yöntemleri ise tümörü yüksek dozlu gama ışınlarıyla yakmak ya da gözü ameliyatla alarak hastayı boş bir göz çukuruyla başbaşa bırakmaktır.

Retinoblastom, kendisini iki farklı biçimde gösterir: kalıtsal olan “ailesel” tip ve kalıtsal olmayan “sporadik” tip. De Gouvêa’nın tanımladığı retinoblastom, ailesel tipteydi. Ailesel retinoblastoma yakalanan çocuklarda genellikle anne, baba, kuzenler, kardeşler ya da daha uzak akrabalar da hastalıktan etkilenmiş olup, izlere aile geçmişinde de rastlanmaktadır. Tümör, de Gouvêa’nın Rio’daki vakasında olduğu gibi genellikle iki gözde de gelişir; ancak ailesinde ya da aile geçmişinde hastalığın bulunmadığı çocuklarda da ortaya çıkabilir. Bu durumdaki çocuklarda tümör, her zaman yalnızca tek bir gözde gelişmiştir ve hastalığın aile içinde etkilediği başka tek bir kişi bile yoktur.

Bu kalıtsal kalıp Knudson’un ilgisini çekmişti. Kanserin sporadik ve ailesel tiplerde gösterdiği gelişim bakımından herhangi bir fark taşıyıp taşımadığını, matematiksel analiz yoluyla anlamak üzere, son derece basit bir deney gerçekleştirdi. Düzenek ailesel tipe yakalanmış çocukları bir grupta, sporadik tipe yakalanmış olanlarını da ikinci bir grupta toplamaktan ibaretti. Eski hastane kayıtlarını da inceleyen Knudson, iki grup çocukta da hastalığın hangi yaşlarda ortaya çıktığını önce tabloya, sonra da grafik eğrilerine döktü ve gördü ki kanser, ilginç biçimde, iki grupta farklı “hızlarla” gelişmekteydi. Kalıtsal retinoblastomda kanser de oldukça hızlı ilerliyor, tanı genellikle doğumdan sonraki ikinci ila altınca ayda konulabiliyordu. Sporadik retinoblastom ise çoğunlukla doğumu izleyen ikinci ila dördüncü yılda ortaya çıkmaktaydı.

Peki ama aynı hastalık nasıl oluyor da farklı çocuklarda farklı hızlarla seyrediyordu? Knudson, kanserin iki gruptaki gelişimini içeren bir model oluşturabilmek için fizik ve olasılık kuramından çekip çıkardığı bazı rakamlar ve basit denklemlerden yardım aldı. Verileri basit bir modele uymaktaydı. Kalıtsal retinoblastomlu çocuklarda kanserin gelişimi için yalnızca tek bir genetik değişim yeterliyken, diğer grupta iki değişim söz konusuydu.

Bu sonuç, yeni bir soruyu daha getiriyordu gündeme: Kalıtsal tipte kanser gelişimi için neden bir, diğerinde neden iki genetik değişim gerekiyordu? Knudson bunun basit ama harikulade bir açıklaması olduğunu hissetmişti: “İki rakamı, genetikçinin en sevdiği rakamdır” diye anımsayacaktı sonradan. Normal insan hücrelerinde her kromozomdan, dolayısıyla da her genden iki kopya bulunur. Bu nedenle bütün normal hücrelerde, normal retinoblastom geninden (*Rb*) de iki tane olması gerekir. Öyleyse sporadik retinoblastomun gelişmesi için, Knudson’a göre *Rb* geninin her iki kopyası-

nın da mutasyona uğraması ve böylece yine her iki kopyanın da etkisiz hale gelmesi gerekiyordu. Sporadik retinoblastomun daha geç yaşlarda ortaya çıkmasının nedeni de, aynı hücrede birbirinden bağımsız iki mutasyonun gerçekleşmesi için gerekli olan süreydi.

Kalıtıl retinoblastoma yakalanmış çocuklar ise aksine, *Rb* geninin tek kopyasında gelişmiş bir kusurla doğarlar. Hücrelerindeki bu tek kopya zaten kusurlu olduğu için de, hücrenin değişimi fark edip bölünmeye başlaması için fazladan tek bir mutasyon yeterli olur. Bu çocuklar, sonuçta kansere yatkın halde doğar ve hastalığa daha çabuk yakalanarak Knudson’un istatistikel grafiklerinde ortaya çıkan “hızlı” tümörleri geliştirirler. Knudson bu bulguları bir araya getirerek “ikili vuruş varsayımı” adı altında topladı. Bazı kanser yapıcı genler, hücreyi bölünmeye kışkırtıp kanseri başlatmak için, mutasyonlar aracılığıyla yapılacak iki vuruşa gerek duymaktaydılar.

Knudson’un ikili vuruş varsayımı, retinoblastomun izlediği kalıtsal kalıp için güçlü bir açıklama sayılsa da, ilk bakışta, geçerli moleküler anlayışla çelişir görünmekteydi. Hatırlarsak, kontrolsüz hücre bölünmesinin tetiklenmesi için *src* geninin tek bir kopyasının etkinleşmesi yeterliydi; oysa Knudson’un geninde iki kopyanın da etkinleşmesi gerekiyordu. *Src*’de tek bir mutasyon hücre bölünmesini başlatabiliyorken *Rb*’nin iki mutasyon gerektirmesinin nedeni neydi?

Yanıt, bu iki genin işlevlerinde yatmaktadır. *Src*’nin mahareti, hücre bölünmesinde devreye giren belirli bir işlevi *etkinleştirmesinde* yatar. Bu gendeki mutasyon, Ray Erikson ve Hidesaburo Hanafusa’nın keşfettiği gibi, etkinliği bastırılmayan bir hücresel proteinin üretimiyle sonuçlanır: aralıksız hücre bölünmesini kışkırtan doymak bilmez, hiperaktif bir kinaz proteini. Knudson’un *Rb* geni ise tam tersini yaparak hücre bölünmesini *bas-kılar*; aralıksız hücre bölünmesini devreye sokan etken ise, genin –iki vuruşla– etkisiz hale getirilmesidir. Öyleyse *Rb*, kanser *baskılayıcı* bir gendir; yani *src*’nin bir işlevsel karşıtı, Knudson’un deyiimiyle de bir “antionkogen”.

“Çocuk kanserlerinin başlangıcında iki gen sınıfının önem taşıdığı anlaşılmaktadır” diye yazıyordu araştırmacı. “Onkogenlerin bulunduğu ilk sınıf, anormal ya da aşırı etkinlik gösterirken ... diğer sınıf, yani antionkogenler [tümör baskılayıcıları] kanserin gelişiminde çekinik rol üstlenirler; kanser, ancak normal kopyaların her ikisi de mutasyona uğradığında ya da kromozomdan ayrıldığında gelişir. Bu türden bir mutasyon taşıyan bazı kişiler, kanser açısından yüksek risk grubu altındadırlar; çünkü fazladan tek bir mutasyon, tümör gelişimi için yeterli olacaktır. Bazı çocuklar ise, böyle bir mutasyonla doğmadıkları halde, sonradan gelişen iki mutasyonla tümör geliştirebilirler.”

Yalnızca istatistiksel akıl yürütmeyele ortaya çıkmış, son derece zekice

ve incelikli bir varsayımı bu. Knudson bu “hayali” antionkogenlerin moleküler kimliklerini bilmiyordu; onları “görmek” için herhangi bir kanser hücresine bakmamış, *Rb*’ye açıkça işaret edecek bir biyolojik deney de yapmamıştı. Mendel gibi Knudson da, genlerini yalnızca istatistiksel olarak tanılamış, onları çıkarım yoluyla günyüzüne çıkarmıştı; kendi ifadesiyle “ağaçların hareketinden rüzgârın varlığını çıkarsar gibi.”



1970’lerin sonunda Varmus, Bishop ve Knudson, onkogenler ve antionkogenlerin eşgüdömlü işleyişlerini bir araya getirerek, kanser hücresindeki temel moleküler çarpıklığı açıklamaya hazırdılar artık. Knudson’a göre kanser genleri iki biçimde ortaya çıkmaktaydı. *Src* gibi “pozitif” genler, normal hücre genlerinin *etkinleşmiş* mutant versiyonlarıydı. Normal hücrelerde bu genler, ancak hücre çoğalmasına işaret eden uygun sinyali aldıklarında hücre bölünmesini hızlandırırlar; mutasyona uğradıklarında ise sürekli bir aşırı etkinlik durumuna geçer ve kontrolsüz hücre bölünmesine yol açarlar. Etkin hale geçmiş bir protoonkogen, Bishop’un benzetmesiyle arabadaki “sıkışmış bir gaz pedalı” gibidir. Böyle bir hücrenin yapabileceği tek şey de, bölünme yolunda tam gaz gitmek, mitozu durdurma yetisini kaybetmiş olarak, bıkıp usanmadan bölünmektir.

Rb gibi “negatif” genler ise hücre bölünmesini baskılar. Normal hücrelerde bu antionkogenler (ya da tümör baskılayıcı genler) bölünmenin “frenleri” olarak iş görüp, uygun sinyalleri aldıklarında bölünme faaliyetlerini durdururlar. Kanser hücrelerinde ise, frenler mutasyon sonucunda etkisiz hale gelmiş durumdadır. Fren sisteminden yoksun kalmış hücreler, yine Bishop’un benzetmesinden yola çıkarsak, önlerine çıkan “dur” sinyallerini görmezden gelerek bölünmeyi sürdürürler.

Protoonkogenlerin etkinleşip tümör baskılayıcılarının da etkisiz hale gelmesi (“sıkışmış gaz pedalı” ve “frensiz araba”), kanser hücresindeki temel moleküler bozuklukları temsil eder. Bishop, Knudson ve Varmus, insan kanserlerinin gelişiminde bu kusurlardan sonuçta kaç tanesinin var olması gerektiğini bilmeseler de, varsayımlarına göre kanser, bunların bir araya gelmesinin sonucuydu.

Riskli Bir Öngörü

*Gördükleri ya kendi gölgeleridir, ya da birbirlerinininki.
Ateşin, mağaranın karşı duvarına düşürdüğü gölgelerdir
bunlar.*

—Eflatun

Bilim felsefecisi Karl Popper “riskli öngörü” ifadesini, bilimsanlarının sınanmamış kuramları doğrulamak için geçtikleri süreci betimlemede kullanmıştı. Popper’e göre “iyi” kuramlar, riskli öngörüler üretirdi; çünkü, belki de hiç gerçekleşmeme ya da yanlış olma riski taşıyan beklenmedik olgu ve olayların birer alametiydi bunlar. Beklenmedik olgunun “doğru” olduğunun kanıtlanması ya da öngörülen olayın gerçekleşmesi durumunda kuram artık geçerlik kazanacak ve sağlamlaşacaktı. Newton’un yerçekimi kuramı, ancak Halley kuyruklu yıldızının 1758’deki dönüşünü doğru biçimde öngörmüş olduğu ortaya çıkınca tam kabul görebilmişti. Einstein’ın görelilik kuramı üzerindeki kuşku ise, uzak yıldızlardan gelen ışığın, tam da denklemlerinin öngördüğü üzere, Güneş’in kütlesiyle “büküldüğünün” 1919’da gösterilmesiyle dağılabiliyordu ancak.

1970’lerin sonuna gelindiğinde, Varmus ve Bishop’ça önerilen karsinogenez kuramı da bu türden en az bir riskli öngörü üretmişti. Araştırmacılar, onkogen öncülleri yani protoonkogenlerin bütün normal hücrelerde var olduğunu göstermiş, *src* protoonkogeninin etkinleşmiş biçimlerini Rous sarkom virüsünde bulmuş ve bu tür iç kaynaklı genlerdeki mutasyonların kansere neden olduğunu ileri sürmüşlerdi. Yine de eksik olan önemli bir kanıt vardı. Eğer Varmus ve Bishop tahminlerinde haklılarsa, mutasyona uğramış protoonkogenler de *kanser hücrelerinin içinde* olmalıydı. Ancak, çeşitli onkogenler başka bilimsanlarınca retrovirüslerden yalıtılmış olsa da, etkinleşmiş ve mutasyona uğramış bir onkogen, o güne kadar herhangi bir kanser hücresinden elde edilebilmiş değildi.

Kanser biyologu Robert Weinberg’in ifadesiyle, “böyle bir geni yalıtmak ... bir gölgeler mağarasından aydınlığa çıkmak demek olurdu. ... Bilimsanla-

rının daha önce yalnızca dolaylı olarak ‘gördüğü’ onkogenler, böylece kanser hücrelerinin içinde yaşar halde, kanlı canlı biçimde seçilir hale gelebilirdi.”

Gölgelerin arasından çıkmak, Robert Weinberg için özel bir önem taşı-maktaydı. Ortalığın büyük virologlarla kaynadığı bir dönemde yetişen bir ‘çömez’ olarak, 1960’larda Dulbecco’nun Salk Enstitüsü’ndeki laboratuva-rında çalışmış ve zamanının önemli bir bölümünü, genlerini incelemek üze-re maymun virüslerinden DNA yalıtarak geçirmişti. Temin ve Baltimore’un “ters transkripsiyon” enzimi “ters transkriptaz”ı keşfettikleri 1970’te, Wein-berg hâlâ laboratuvar tezgâhının başında, maymun virüslerinden gen ayık-lamakla meşguldü. Altı yıl sonra, Varmus ve Bishop hücresel *src*’nin keşfini duyurduklarında da durum değişmemişti. Kendisini gölgeler arasında hap-solmuş hissetmeye başlamıştı artık; çevresi ışık ve şöhretle sarılı olsa da bu aydınlığa bir türlü adım atamıyordu. Retrovirüs devrimi, bütün gizemleri ve ödülleriyle birlikte yanından yürümüş geçmişti.

Weinberg 1972’de MIT’deki küçük bir laboratuvara geçti. Baltimore’un laboratuvarından birkaç adım ötede yer alan bu laboratuvar da kansere ne-den olan virüsleri inceleyecekti. “Bölüm başkanının gözünde tam bir ah-maktım” diye anlatıyordu. “İyi bir ahmak. Çalışkan bir ahmak. Ama yine de ahmak.” Weinberg’in laboratuvarı MIT’de brütalist tarzda inşa edilmiş ve tek bir gıcırtılı asansörün hizmet verdiği bir binanın içindeki yavan ve ruh-suz bir alanda yer alıyordu. Charles Nehri pencerelerden görünür olmak-tan kılpayı kurtulacak kadar uzak, ama kışları avluya dondurucu esintiler gönderecek kadar da yakındı. Binanın bodrum katı, içinde havasız odalar bulunduran sayısız tünele bağlanıyor, bu odalarda diğer laboratuvarlar için anahtarlar yapıyor, makineler onarılıyordu.

Laboratuvarlar da makinelere pekâlâ dönüşebilir; ancak bu tanım, bilim dünyasında olumludan çok, olumsuz bir tını taşımaktadır: Verimli, işlek, teknik bakımdan da gelişkin bir laboratuvar, kusursuz sesler ürettiği hal-de müzik üretemeyen bir robotlar orkestrası gibidir. 1970’lerin ortalarında Weinberg de artık meslektaşları arasında dikkatli ve teknik yönden yetkin, ancak amaçtan yoksun bir biliminsanı olarak tanınır hale gelmişti. Yaptığı işin durma noktasına geldiğini hissediyordu. İhtiyacı olan şey ise, basit ve berrak bir soruydu.

Aradığı bu berraklığı bulduğu yer, Boston’un kör edici kar fırtınalarından birinin tam göbeği oldu. 1978 yılının bir Şubat sabahında işe giderken, kor-kunç bir tiptiye yakalandı. Toplu ulaşım felce uğramış, Weinberg de başında kauçuk bir şapka, ayağında da kauçuk çizmeleri, rüzgârla sarsılan Longfel-low Köprüsü’nden zorlukla da olsa yürüyerek gitmeyi seçmişti laboratu-varına. Ayakları çamurlu kara saplanıp duruyordu. Kar bütün manzarayı silip yok etmiş, bütün sesleri soğurarak ortalığı hipnotik bir sessizliğe bürü-

müştü. Donmuş nehrin üzerinden karşıya geçen Weinberg’in zihni ise, bu sessizlikte retrovirüslere, kansere ve insan kanser genlerine gömülmüştü.



Kendisi de biliyordu ki, *src*’yi yalıtıp kanser yapıcı bir gen olarak belirlemenin kolaylığı, topu topu dört gen içermesinden kaynaklanmaktaydı. Bu durumda retrovirüs genomu içinde dolanıp da bir onkogenle çarpışmamak neredeyse olanaksızdı. Buna karşılık, kabaca 20 bin gen içeren kanser hücrelerinde, böylesi bir gen fırtınası içinde yol alarak kanser yapıcı bir gene rastlamayı ummak boşunaydı.

Ancak onkogenler, tanımları gereği normal hücrede dizginlenemeyen bir hücre bölünmesi başlatmak gibi önemli bir özellik de içerirler. Temin, “laboratuvar kabında kanser” deneyinde, hücreleri “odaklar” oluşturmaya yönlendirmek için bu özellikten yararlanmıştı sözgelimi. Weinberg de onkogenler üzerinde düşündükçe, dönüp dolaşıp bu temel özelliğe geliyordu her seferinde.

Weinberg, kanser hücresindeki yaklaşık 20 bin genden büyük çoğunluğunun normal olduğunu ve yalnızca küçük bir azınlığın mutasyona uğramış protoonkogenlerden oluştuğunu düşünmekteydi. Bu noktada biraz durup, kanser hücresindeki bu 20 bin genden tümünü, iyi-kötü-çirkin ayrımı yapmadan alabildiğimizi ve bunları 20 bin normal hücreye aktarabildiğimizi düşünelim; öyle ki, her normal hücre, genlerden bir tanesini almış olsun. Bu durumda mutasyona uğramamış normal genlerin hücreye fazla bir etkisi olmayacak, ancak onkogeni alan hücreler, algıladıkları sinyalin büyümesine kapılarak, durmamacasına bölünüp üreyeceklerdir. Hücreler yaklaşık on kuşak verdikten sonra ise petri kabında küçücük bir kümelenme, on iki bölünmeden sonra ise görünür bir “odak” oluşturacaklardır. Bu odak, artık kanserin ilkel ve temel biçimine indirgenmiş halini temsil etmektedir.

Kar fırtınası da Weinberg’in arınmasını temsil ediyordu; retrovirüslerden tümüyle kurtulmuştu artık araştırmacı. Etkinleşmiş onkogenler kanser hücrelerinin içinde yer alıyorsa, bunları normal hücrelere aktarmak, onları da bölünüp çoğalmaya zorlayacaktı. Kanser biyologları, etkinleşmiş durumdaki *src*’nin hücre içine verilip bölünmeyi başlatmasında onyıllardır Rous sarkom virüsüne güvenmişlerdi. Weinberg ise Rous’un virüsünü bir kenara bırakıp, kanser yapıcı genlerin kanser hücrelerinden normal hücrelere *doğrudan* aktarılıp aktarılamayacağını belirleyecekti. Karlar çevresinde hâlâ uçuşur halde köprüünün diğer ucuna vardığında, kendisini ışıkların yapıp sönmeye devam ettiği boş bir kavşakta buldu. Kavşağı geçip adımlarını kanser merkezine doğru sıklaştırdı.



Weinberg'in başa çıkması gereken ilk sorun, teknik nitelikteydi: Kanser hücrelerinden DNA'ları alıp bunları normal bir hücre grubuna nasıl aşılayacaktı? Neyse ki bu, on yıl süren durgunluk döneminde laboratuvarında büyük çabayla kusursuz hale getirdiği bir teknik beceriydi. DNA nakli için seçtiği yöntem DNA'nın kanser hücrelerinden yalıtılmasıyla başlıyor ve bu aşamada DNA, hücre özütlerinden gramlar ölçeğinde çökeltilerek, kesilmiş süt benzeri yoğun ve topaklı bir süspansiyon haline getiriliyordu. Molekül daha sonra, her biri bir ya da iki gen taşıyan binlerce parçaya bölünüyordu. Ancak, bu DNA'yı hücrelere nakletmek için, onu hücre içine verecek bir taşıyıcı molekül de gerekmekteydi. Weinberg bu noktada küçük bir hileye başvurdu. DNA, kalsiyum fosfat molekülüne bağlanarak çok küçük beyaz parçacıklar oluşturuyor, hücrelerce yutulabilen bu parçacıklar beraberlerinde kalsiyum fosfata bağlı DNA parçalarını da içeriye sürüklüyorlardı. Bir laboratuvar kabında çoğalmaktaki normal hücrelerin üzerine ekildiklerinde tıpkı içinde kar taneciklerinin uçtuğu bir kar küresine benzeyen DNA ve kalsiyum fosfat parçacıkları, bu bakımdan Weinberg'in Boston'daki yürüyüşü sırasında hayal ettiği "gen fırtınası"ndan pek de farklı sayılmazdı.

DNA parçacıklarını hücrelerin üzerine yağdıran Weinberg, şimdi de basit bir deney tasarlayabilirdi. Onkogenleri alan hücreler, dizginlenemez bir bölünme sürecine girecek ve çoğalan hücre odakları oluşturacaklardı. Weinberg de bu odakları yalıtıp, çoğalmayı uyaran DNA parçasını ayıracak, böylece 'gerçek' bir insan onkogenini yakalamış olacaktı.

1979 yazında, Weinberg'in laboratuvarında çalışan bir lisansüstü öğrencisi olan Chiaho Shih, normal hücrelerden bu tür odaklar üretecek DNA parçaları bulma ümidiyle, farelerden alınan on beş farklı kanser hücresini tarama işine başladı. Fazla konuşmayan, ketum tabiatlı Shih bir yandan da çabuk yön değiştiren, sinirli mizacına bağlı olarak, deneyleri söz konusu olduğunda dizginlenemez bir paranoyaya kapılırdı. İnatçılığının ise bu özelliklerinden geri kalır yanı yoktu: Meslektaşlarının anlattığına göre Weinberg ile her anlaşmazlığa düştüğünde, yabancı aksanını iyice vurgulayarak İngilizce anlamıyor gibi yapar; oysa normal koşullarda son derece rahat ve akıcı biçimde konuşabilirdi. Ancak, bütün tuhaflıkları bir yana, Shih, doğuştan mükemmeliyetçiydi. Yukarıda sözü edilen "DNA transfeksiyon tekniği"ni laboratuvarındaki seleflerinden öğrenmiş, ama daha da önemlisi, hücreleri konusunda sezgisel bir duyarlık da geliştirmişti; tıpkı normal büyümeyi normal dışı büyümeden ayırt etmekte sezgilerinden yararlanan bir bahçıvan gibi.

Shih, petri kaplarında çok büyük miktarlarda normal hücre çoğaltıyor ve

kanser hücresi koleksiyonundan türettiği genlerden bir kısmını haftada bir kez üzerlerine serpiyordu. Bu şekilde “transfekte” edilmiş hücreleri barındıran kaplar, laboratuvarda artık yığılmaya başlamıştı. Ve tıpkı Weinberg’in köprüde yürürken başına gelenlere benzer biçimde, Shih de kısa süre sonra, kendisini erken gösteren, ama önemli bir bulguyla karşı karşıya kaldı: Fare kanser hücrelerinden alınmış DNA’ların normal hücrelere nakli, onlarda şaşmaz biçimde odaklar oluşturunuyordu. Onkogenlerin böyle bir yöntemle türetilebileceğinin kanıtıydı bu.*

Weinberg ve Shih, aldıkları bu sonucun heyecanıyla, deneyin daha da cüretkâr bir tekrarını yapmaya karar verdiler. DNA elde etmek için o ana kadar fare kanser hücresinin soylarını kullanmışlardı. Şimdiyse, hem taktik hem de tür değişikliğine giderek insan hücrelerine geçeceklerdi. “Hazır bunca emekle gerçek bir onkogen yakalayacakken, bunu doğrudan insan hücresinde yakalamanın daha uygun olacağını düşündük” diye hatırlıyordu Weinberg. Shih, bu karar üzerine Dana-Farber Kanser Enstitüsü’ne gitti ve elinde bir kanser hücre soyuyla da geri döndü. Hücreler, uzun yıllar sigara içmiş ve mesane kanserinden yaşamını yitirmiş Earl Jensen adındaki hastaya aitti. Hücrelerden alınan DNA parçalanarak normal insan hücrelerine aktarıldı. Shih, şimdi mikroskobunun başına geçmiş, önündeki petri kaplarını bir odak bulma umuduyla tek tek elden geçiriyordu.

Deney, yine istenen sonucu verdi. Fare kanser hücresi soylarında olduğu gibi, kaplarda şimdi de belirgin odaklar ortaya çıkıyordu. Weinberg, normal bir hücreyi kanser hücresine dönüştüren genin hangisi olduğunu bulması için Shih’i daha da zorladı. Laboratuvarı, artık ilk insan onkogenini bulup yalıtmak için var gücünü ortaya koymuştu.

Kısa süre içinde, bu yarışta yalnız olmadıkları da çıkacaktı ortaya. Kanser hücrelerinden elde edilen DNA’nın normal hücrelerde dönüşüm başlattığına tanık olan bir başka kişi de, yakınlardaki Farber enstitüsünde çalışan, Temin’in eski öğrencisi Geoff Cooper idi. Yine bir başkası ise New York’taki Cold Spring Harbor laboratuvarından Michael Wigler. Rakipler bununla kalmamış, NCI’da adı pek duyulmamış bir İspanyol araştırmacı olan Mariano Barbacid de kervana katılmıştı. Özetle, 1981 kışının sonlarına doğru, bitiş çizgisine ulaşmak için koşmakta olan dört laboratuvar vardı böylece. Baharın başlarında ise her biri kendi aradığı geni bulmuş durumdaydı.

1982’de Weinberg, Barbacid ve Wigler bulgularını birbirinden bağımsız olarak yayımlayıp sonuçlarını karşılaştırdılar. Bulgular, güçlü ve beklenme-

* Aslında, Weinberg’in kullandığı “normal” hücreler tam anlamıyla normal değildi. Bunlar, tek bir etkinleştirilmiş onkogenle normal dışı büyümeye yönlenebilen, yani “büyümeye uyumlu” hale getirilmiş hücrelerdi. Tam anlamıyla “normal” olan hücreler, Weinberg’in de sonradan keşfedeceği üzere, bu dönüşümü gerçekleştirmek için birden fazla gene gereksinim duymaktaydı.

dik bir biçimde örtüşüyordu: Her üç laboratuvar da kendi kanser hücrelerinden, “*ras* adlı geni taşıyan aynı DNA parçasını yalıtmışlardı.” *Src* gibi *ras* da bütün hücrelerde var olan bir gendi; ama yine *src* gibi, normal hücrelerdeki *ras* da kanser hücrelerindeki *ras*’tan işlevsel farklılık göstermekteydi. *Ras*, normal hücrelerde sıkı denetim altındaki ve iyi ayarlanmış bir elektrik anahtarı gibi “açılıp kapanan” bir proteini kodluyordu. Kanser hücrelerinde ise gen, tam da Varmus ve Bishop’un öngörmüş olduğu biçimde mutasyona uğramış durumdaydı. Mutant durumdaki *ras* da, “açık” modda kilitlenip kalmış, hiperaktif ve yoldan çıkmış bir protein üretmekteydi. Mutant protein, hücreye bölünmesi –ve bölünmeye de devam etmesi– için sürekli sinyal göndermekteydi. Bu, uzun süredir aranan “yerli” insan onkogeniydi ve üstelik bir kanser hücresinden “kanlı canlı” yakalanmıştı. “Kanser genini bir kez klonladığımızda,” diye yazıyordu Weinberg, “dünya ayağımıza gelecekti.” Karsinogeneze ilişkin yeni bakış açıları ve yeni tedavi yöntemleri de elbette izleyecekti bu gelişmeleri. Yine Weinberg’in ifadesiyle “muhteşem bir boş hayaldi bu.”



1983’te, Weinberg’in kanser hücrelerinden mutant *ras* genini arıtmasından birkaç ay sonra Ray Erikson, *src* etkinlik ve işlevleri üzerine yaptığı araştırmalardan dolayı kendisine verilen prestijli General Motors ödülünü almak üzere Washington’a gitti. Ödül alan diğer kişi ise, lösemi tedavisine getirdiği katkılardan dolayı Tom Frei idi.

Muhteşem bir geceydi. Washington’daki bir ziyafet salonunda verilen mum ışığı ile aydınlatılmış, zarif akşam yemeğinin ardından kutlama konuşmaları yapıldı, kadehler kaldırıldı. Törende biliminsanları, doktorlar ve eski Lasker Gönüllüleri’nden epeycesinin de dahil olduğu” politika belirleyici şahsiyetler vardı. Konuşmalar ister istemez dönüp dolaşıp onkogenlerin keşfine ve sağaltıcı kemoterapinin icadına geliyordu. Ancak bu iki alanda yapılan sohbetler, Temin’in Houston’daki konferansı sonrasında yapılanları aratmamacasına, birbirinden duvarlarla ayrılmış iki ayrı evrende gerçekleşiyor gibiydi. Lösemi tedavisi için Frei’a verilen ödül ile önemli bir onkogenin işlevini aydınlatmış için Erikson’a verilen ödül, sanki birbiriyle ilgisi

* Aslında *ras* geni de *src* gibi, kanser yapıcı bir virüste daha önce bulunmuştu. Bu durum, iç kaynaklı (endojen) onkogenlerin mekanizmasının aydınlatılması bakımından, söz konusu virüslerin taşıdığı kapasitenin altını bir kez daha çizmektedir.

** 1971 tarihli Ulusal Kanser Yasası’nın yürürlüğe konmasından sonra Lasker Gönüllüleri de büyük oranda dağılmıştı. Mary Lasker ise, 60’larda topladığı güç ve enerjiyle kıyas kabul etmeyecek bir donanımla da olsa, bilim politikalarıyla hâlâ ilgilenmekteydi.

olmayan, apayrı iki alana aitti. Erikson, hakim olan atmosferi şöyle anlatıyordu: Kanserle ilgili olarak iki kutupta toplaşmış bu bilgi birikiminden bir sentez oluşturmak üzere, klinisyenlerde, kanser biyologlarıyla diyalog kurma yönünde herhangi bir heves sezmemiştim.” Kanseri oluşturan bu iki yarım, neden ve tedavi, birlikte bayram yapıp ziyafet sofralarına oturmuş, ama gecenin sonunda ayrı taksilere binip yollarını ayırmışlardı.



Kanser genetikçileri, *ras* geninin keşfiyle, önemli bir güçlüğü aşmış oluyorlardı: Mutasyona uğramış bir onkogen, kanser hücresinden arıtılmıştı artık. Ancak bu gelişme de ortaya aşılması gereken bir başka sorun çıkarmaktaydı; çünkü Knudson’un ikili vuruş varsayımı da bir riskli öngörü üretmişti: Retinoblastomdaki kanser hücreleri, *Rb* geninin etkin olmayan iki kopyasını taşımaktaydı. Weinberg, Wigler ve Barbacid; Varmus ve Bishop’u nasıl haklı kıldıysa, şimdi de birileri ortaya çıkıp, Knudson’un rivayet edilen tümör baskılayıcı genini yalıtma ve retinoblastomda iki kopyasının da etkin olmadığını göstererek Knudson’u haklı çıkarmak durumundaydı.

Ancak, bu güçlüğü aşmak için kavramsal bir düğümü de çözmek gerekiyordu. Tümör baskılayıcı genlerin varlığı, doğaları gereği ancak *yokluklarında* kendini belli edebilirdi. Mutasyona uğrayan bir onkogen, hücrelere çoğalmaları için bir “açma” sinyali gönderirken mutasyona uğrayan bir tümör baskılayıcı gen, aksine, çoğalma için gönderilen “kapama” sinyalini ortadan kaldırır. Weinberg ve Chiaho Shih’in transfeksiyon düzeneğinin işleminin nedeni, onkogenlerin normal hücreleri kontrolsüz bölünmeye itip araştırmacıların aradığı odakları oluşturabilmeleriydi. Ama hücreye verilen bir anti-onkogenin bir “karşı odak” oluşturması beklenemezdi elbette. “Birer hayalet gibi davranan ve hücreleri karanlık bir perdenin ardından yöneten genler nasıl yakalanabilirdi ki?” diye açıklamaktaydı durumu Weinberg.

1980’li yılların ortalarında, kanser genetikçileri retinoblastomun bu karanlık perdesi ardında gölgeli hatlar görür olmuşlardı. Janet Rowley’nin öncülüğünü yaptığı teknikle retinoblastom kanser hücresi kromozomlarını inceleyen araştırmacılar, *Rb* geninin 13. kromozom üzerinde ‘yaşadığını’ gösterdiler. Ancak, bir kromozom binlerce gen taşıdığına göre, bu koca gen ordusundan yalnızca tek bir tanesini (özellikle de, işlevsel varlığı ancak etkin olmadığında anlaşılan bir tanesini) ayıklayıp çıkarmak olanaksız gibiydi. Kanser genlerini avlamak için özel donanımlı büyük laboratuvarlar bile (Cincinnati’de Webster Cavanaugh’ın, Toronto’da Brenda Gallie’nin ve Boston’da da Weinberg’in laboratuvarları) *Rb*’yi yalıtma çalışmalarına yarayacak bir strateji bulmak için var güçleriyle çalışıyordu. Ancak, bütün bu çabalar, bir

noktaya geldikten sonra tikanıp kalmıştı. “*Rb*’nin nerede yaşadığını biliyorduk” diye anlatıyordu Weinberg; “ama *Rb*’nin ne olduğu hakkında en ufak bir fikrimiz bile yoktu.”

Charles Nehri’nin, Weinberg’in laboratuvarının karşısında kalan diğer yakasında oftalmolojiden genetiğe geçmiş bir araştırmacı olan Thad Dryja da *Rb* avına katılanlardandı. Dryja’nın laboratuvarı Massachusetts Göz ve Kulak Kliniği’nin (asistanların tabiriyle Gözyuvarı’nın) altıncı katına konumlanmıştı. Kliniğin oftalmoloji birimi, göz hastalıkları konusunda yaptığı klinik araştırmalarla tanınsa da, aynı şey laboratuvar araştırmaları için geçerli değildi. Weinberg’in Whitehead Enstitüsü son teknolojilerin kullanımı, binlerce DNA örneğinin gen sıralamasını çıkarabilen yığıla makinesi ve hücreleri ‘kalbine’ kadar görmeyi sağlayan güçlü floresan mikroskoplarıyla caka satarken, Gözyuvarı da cilalanmış ahşap çerçeveli vitrinlerinde gururla sergilediği 19. yüzyıl gözlük ve lensleriyle, işi neredeyse umursamazlığa vardırان bir tezat oluşturuyordu.

Dryja da aslında başlangıçta kanser genetikçisi olmaya yakın bir aday sayılmazdı. Boston’daki klinikte oftalmoloji uzmanlığını tamamladıktan sonra, 1980’lerin ortalarında göz hastalıklarının genetiği üzerinde çalışmak amacıyla şehrin öbür tarafındaki Çocuk Hastanesi’nin bilimsel laboratuvarlarına yönelmişti. Kanserle ilgilenen bir oftalmolog olarak Dryja’nın seçeceği hedefi tahmin etmek güç değildi: retinoblastom. Ama şaşmaz iyimserliğiyle tanınan Dryja’nın bile, *Rb* arayışına girmek konusunda çekinceleri vardı: “Brenda [Gallie] ve Web [Cavene] bile [*Rb*’yi klonlama] çabalarında büyük hız kaybetmişlerdi. Bu, yavaş ilerleyen, insanı çileden çıkaran bir süreçti.”

Dryja, *Rb* avına birkaç temel varsayımla başladı. Biliyordu ki normal insan hücrelerinde bütün kromozomlardan iki kopya bulunmaktaydı (cinsiyet kromozomları hariç). Biri anne biri de babadan gelen bu kopyalar, 23 çift, yani toplamda 46 kromozom oluşturuyordu. Sonuçta bütün normal hücrelerde *Rb* geninden de –her biri 13. kromozomun kopyalarından biri üzerine yerleşmiş– iki kopya vardı.

Knudson’un ikili vuruş varsayımında haklı olduğunu kabul ederek yola çıkan Dryja, bütün göz tümörlerinin, *Rb* genlerinde etkisizleştirici iki bağımsız mutasyon taşımaları (her biri bir kromozomda olmak üzere) gerektiği sonucuna vardı. Mutasyonlar ise, birçok farklı biçimde gerçekleşebilir: DNA’da küçük çaplı değişimler yaratarak bir geni etkinleştirebilir ya da kromozomun büyükçe bir bölümündeki genlerin yapısal olarak çıkarılma-larını (“delesyon”) sağlayabilirlerdi. Retinoblastom sürecini başlatmak için *Rb*’nin etkisiz hale getirilmesi gerektiğine göre, devreye giren mutasyon da bu durumda olasılıkla genin çıkarılmasıyla gösterecekti kendini. Çünkü

bir geni felce uğratıp etkisiz hale getirmenin en hızlı ve ilkel yolu, ne de olsa önemli bir bölümünü kesip atmaktan (delesyon) geçiyordu.

Dryja, retinoblastom tümörlerinin çoğunda, *Rb* geninin iki kopyasında gerçekleşecek olan iki delesyonun, genin farklı bölgelerinde yer almaları gerektiğini düşünüyordu. Mutasyonlar gelişigüzel seyir izlediklerinden, iki mutasyonun da genin tam olarak aynı bölgesinde gerçekleşmesi olasılığı, her biri yüz adet yüzeye sahip bir çift zarla düşüş atma olasılığıyla kıyaslanabilirdi ancak. Sıklıkla görüldüğü üzere, delesyonlardan birinin genin bir ucunu, ikincisinin de diğer ucunu etkilemesi beklenirdi. (İki durumda da işlevsel sonuç aynı olacaktı: *Rb*'nin etkisizleşmesi). Sonuçta, bu iki “vuruş”, çoğu tümörde asimetrik bir nitelik gösterecek ve iki kromozomda genin farklı bölümlerini etkileyecekti.

Ama yüz yüzeyle zarla bile, yeterince atış yaptığınızda düşüşü tutturabilirsiniz. Bu nedenle Dryja da biliyordu ki, iki vuruşun da kardeş kromozomlarda genin aynı bölgesine isabet etmesi mümkündü. Böyle bir durumda kromozomun o parçası hücrede tümüyle eksik kalacaktı. Böylece Dryja da, eğer bir retinoblastom hücresinde 13. kromozomun eksik parçasını bulacak bir yöntem geliştirebilirse, *Rb* genini de tam isabetle yakalayabilirdi. Düşünülebilecek en basit stratejiydi bu: İşlev yönünden “eksik” olan bir geni bulmak için yapılacak şey, yapıdaki “eksikliğe” parmak basmaktır.

Böyle bir eksik parçayı bulmak için, Dryja'nın 13. kromozomu yapısal işaretleyicilerle işaretlemesi gerekiyordu. “DNA probu” olarak adlandırılan küçük DNA parçaları, bu amaçla kromozomun uzunluğu boyunca belirli aralıklarla yerleştirilebilirdi. Bu problemler, Varmus ve Bishop'un 1970'lerde yararlandığı “yapışma” tepkimesinin farklı bir biçimine uyarlanabilirdi: Aranılan DNA parçası tümör hücresinde varsa proba yapışacak, eğer yoksa prob serbest kalarak hücredeki eksik parçayı belirlemiş olacaktı. Dryja bu tür problemlerden bir dizi oluşturmuştu bile. Ama probdan daha çok ihtiyaç duyduğu şey, donmuş durumdaki tümörlerdi; ki, şans eseri kimsede olmayan koca bir tümör bankasına da zaten sahipti. *Rb* geninin kopyalarında ortak bir delesyon bölgesine rastlama şansı epeyce düşük olduğundan, ancak bu büyüklükteki bir örnek koleksiyonu durumu kurtarabilirdi.

Sonuçta, sahip olduğu bu banka, onun Toronto ve Houston'daki dev profesyonel laboratuvarlara karşı büyük bir avantaj elde etmesini sağlamıştı. Laboratuvar biliminsanlarının insan kaynaklı örnekler toplamak üzere laboratuvar dışına çıkmaları, ender görülen bir durumdur. Ama bir klinisyen olarak Dryja, aradığı örneklerle dolu koca bir derin dondurucuya sahipti. Koleksiyonculara özgü çocuksu sevinçle “tümörleri saplantılı biçimde topluyordum” diye anlatıyordu. “Hem doktor hem de hastalara, retinoblastom vakası arayışında olduğum haberini vermiştim. Biri ne zaman

böyle bir vakayla karşılaşsa ya da haberini alsa bana gelir ve 'Koş Dryja, o adamı yakala!' buyruğunu verirdi. Ben de örnek toplamak için arabama atlar, bazen uçakla, hatta yürüyerek gider ve örneği aldığım gibi buraya getirirdim. Hastaları, isimleriyle de öğrenmişim üstelik. Hastalık ailede görüldüğü için bazen onları evden arar ve retinoblastoma yakalanmış bir erkek ya da kızkardeş, veya bir kuzen olup olmadığını sorardım. Tümörlerin varlığını, kendi doktorlarından önce öğrendiğim zamanlar bile oldu."

Dryja haftalar boyunca tümörlerden kromozom çıkarma ve prob dizilerini kromozomlara yerleştirme işiyle uğraştı. Bağlanan problemler, genellikle jel üzerinde bir işaret bırakıyor, prob ortadan kaybolduysa, işaret de seçilmiyor, orada bir boşluk kalıyordu. Bir düzine tümörü daha elden geçirmiş olarak laboratuvara geldiği bir sabah, örnekleri pencereye tutup gözlerini tıpkı nota okuyan bir piyanist gibi soldan sağa, yukarıdan aşağıya gezdirmeye başladı. Tümörlerden biri, bir boşluk bırakmıştı. H3-8 olarak tanımladığı probu, tümörde iki kromozom kopyasında birden delesyona uğramıştı. Bir anda bastırılan heyecan dalgasıyla kısa bir süre alev alev yandığını hisseden Dryja, kendine geldiği anı şöyle anlatıyordu: "Aradığımız genin elimizde olduğunu o anda hissetmişim. Retinoblastomu ellerimle yakalamıştım."



Dryja, böylece tümör hücrelerinde bulunmayan bir DNA parçasını belirlemişti. Bundan sonra yapılacak iş, normal hücrelerde aynı parçanın bir karşılığını bulmak, yani *Rb* genini yalıtımdı. Sona artık tehlikeli denebilecek bir ölçüde yaklaşmış olan araştırmacı, ipinin kalan son parçasına tutunmuş bir akrobat gibiydi artık. Tek odalı laboratuvarında sinirler gerilmiş ve sınıra dayanmış durumdaydı. Dryja'nın gen yalıtım becerileri sınırlı, bu konudaki kaynakları da azdı. Geni yalıtım için yardıma ihtiyacı olduğundan, bir hamle daha yapması gerekmekteydi. Weinberg'in laboratuvarındaki araştırmacıların da retinoblastom genlerini aradıklarını duymuştu. Fazla seçeneği yoktu: Ya Weinberg'le bir ekip oluşturacak ya da geni tek başına yalıtmaya çalışıp yarışı tümünden kaybedecekti.

Weinberg'in laboratuvarında *Rb*'yi yalıtmaya çalışan araştırmacı Steve Friend idi. Candan ve neşeli kişiliği, keskin zekâsı ve rahat tavırlarıyla tanınan Friend, tıp kökenli bir moleküler genetikçiydi. Katıldıkları bir toplantıda Dryja'ya *Rb* konusundaki ilgisinden söz etmişti. Giderek büyümekte olduğu tümör zulasıyla çalışan Dryja'dan farklı olarak, kendisi de *-Rb* geninin tümüyle sağlam olduğu- bir normal hücre koleksiyonu oluşturmaktaydı. Friend, önce normal retina hücrelerinde yer alan genleri

bulmak, sonra da retinoblastom tümörlerinde anormal olanlarını belirlemek biçiminde özetlenebilecek stratejisiyle, aslında Dryja’ya doğru ters yönde yaklaşmaktaydı.

Bu iki yaklaşımın birbirini tamamlayıcı niteliği Dryja için barizdi. Kendisi, tümörlerde DNA’nın eksik olan bir parçasını belirlemişti. Öyleyse, Friend ve Weinberg de şimdi geni bir bütün olarak normal hücrelerden çekip çıkarabilirler miydi? İki laboratuvar arasında kurulması öngörülen işbirliğinin ana hatları zaman kaybetmeden çıkarıldı. 1985 yılında bir sabah, Dryja H3-8 probunu eline alıp, artık onkogenезin merkezi caddesi haline gelmiş olan Longfellow köprüsü üzerinden adeta koşarak geçti ve Friend’in Whitehead laboratuvarındaki tezgâhının üzerine bıraktı.

Dryja’nın probunu sınamak için Friend’in hızlı bir deney yapması yeterli olacaktı. Yine DNA “yapışma” tepkimesinden yararlanarak H3-8 probuna yapışan normal hücre genini yakalayıp yalıtı. Yalıtılan bu gen, tahmin edildiği gibi 13. kromozomda ‘yaşamaktaydı’. Dryja, gen adayını tümör örnekleri aracılığıyla bir teste daha tabi tuttuğunda ise, Knudson’un on yıldan uzun süre önce varsaymış olguyla karşı karşıya buldu kendini: Bütün retinoblastom hücreleri, genin iki kopyasında da etkinlik yoxsunluğu sergiliyor (“ikili vuruş”), normal hücrelerse aynı genin iki normal kopyasını barındırıyordu. Friend’in yalıtmış olduğu aday gen, tartışmasız biçimde *Rb* idi.

1986 Ekiminde Friend, Weinberg ve Dryja, bulgularını *Nature* dergisinde yayımladılar. Makale, Weinber’in *ras* ile ilgili makalesinin kusursuz bir tamamlayıcısı niteliğindedi. Tam bir yin-yang durumuydu söz konusu olan: etkinleşmiş bir protoonkogenin (*ras*) yalıtımı ve ilgili karşı onkogenin (*Rb*) belirlenmesi. “Bundan on beş yıl önce” diye yazıyordu Weinberg, “Knudson, retinoblastomda tümör gelişimini başlatmak için iki genetik olayın gerektiğini ileri sürerek, hastalığa ilişkin önemli bir kuramsal temel sağlamış oluyordu. ... Biz de, bu sınıfa ait genleri [tümör baskılayıcı] temsil ettiği açık olan bir insan genini yalıtmış durumdayız.”

Rb’nin normal hücrelerde nasıl bir işlev gördüğü, şu anda bile üzerinde çalışılmakta olan bir konudur. Genin adının, aslında epeyce yanıltıcı olduğu da anlaşılıyor artık. *Rb* yani retinoblastomun mutasyona uğradığı durumlar, yalnızca çocuklarda ortaya çıkan ender göz tümörleri değildir. Biliminsanları Dryja, Friend ve Weinberg’in yalıttığı geni 1990’ların başında başka kanserler üzerinde yeniden sınadıklarında, yetişkinlerde ortaya çıkan akciğer, kemik, yemek borusu, meme ve mesane kanserlerinde de hatırı sayılır mutasyonlar geçirdiğini anladılar. *Ras* gibi *Rb* de bölünen neredeyse bütün hücrelerde etkin, birçok malin büyüme olgusunda da etkinliği bastırılmış durumdadır. Sonuçta “retinoblastom” adı, genin etkisi,

derinliği ve maharetlerini oldukça azımsayan bir seçime işaret eder.

Retinoblastom geni, yine Rb olarak adlandırılan ve derin bir moleküler “cep”e sahip bir proteini kodlar. Proteinin temel işlevi, başka proteinlere bağlanıp onları bu cepte hapsederek, hücre bölünmesini başlatmalarına engel olmaktır. Hücre bölünmeye karar verdiğinde Rb proteinine, onu etkisiz kılıp tutsak proteinlerini salmaya zorlayan bir moleküler “işaret”, yani bir fosfat grubu bağlar. Hücre bölünmesi süreci her etkinleştiğinde, anahar moleküllerden oluşan baraj kapaklarını açıp, bölünme durduğunda kapayı yeniden sıkıca kapayan Rb, bu işleviyle hücre bölünmesinin bekçisi konumundadır. Rb genindeki mutasyonlar, proteinin bu işlevini baskılar; baraj kapaklarını sürekli açık olarak algılayan kanser hücresi ise kendini bölünmekten alıkoymaz.



Ras ve retinoblastom genlerinin (onkogen ve karşı onkogen) klonlanması, kanser genetiğindeki büyük bir dönüşümü simgelemektedir. 1983 ile 1993 arasında geçen onyılda, insan kanserlerinde devreye giren sürüsüyle başka onkogen ve karşı onkogen (tümör baskılayıcı genler) de hızla belirlendi: *myc*, *neu*, *fos*, *ret*, *akt* (onkogenler) ve *p53*, *VHL*, *APC* (tümör baskılayıcılar). Rastlantı eseri onkogenlerin taşıyıcısı konumuna gelmiş retrovirüsler ise artık gözden oldukça ıraktı. Onkogenlerin, etkinleşmiş hücresel genler olduğu yolundaki Varmus-Bishop kuramının ve tümör baskılayıcıların, iki kromozomda birden baskılanması gerektiğini ileri süren ikili vuruş kuramının birçok kanser türü için geçerli olduğu açıklık kazanmıştı. Karsinogenez için, kabaca da olsa bir kavramsal çerçeve belirmeye başlamıştı artık. Kanser hücresi avarı bozulmuş, yarı-kırılmış bir makineydi. Onkogenler bu makinenin sıkışmış gaz pedalları, tümör baskılayıcıları ise eksik olan frenleriydi.*

1980’lerin sonlarında, geçmişten yeniden dirilen bir başka araştırmalar dizgesi, kanserle ilintili yeni bir gen paketini de kervana katmış oldu. De Gouvêa’nın, göz tümörlerinden muzdarip Brezilyalı aileyle ilgili olarak yazdığı 1872 tarihli rapordan sonra, genetikçiler, genlerinde kanser taşıdıkları düşünülen başka aileler de ortaya çıkarmışlardı. Bu ailelerin öyküleri o bildik, trajik çizgiyi izliyordu yine: Kanser bu aileleri kuşaklar boyunca etkisi altına almış, anne babalar, çocuklar ve torunlar arasında sürekli gidip

* Virüslerin kansere yol açması evrensel bir olgu olmamakla birlikte, belirli türden kanserlere neden olan belirli virüsler yine de vardır; rahim ağzı kanserine neden olan insan papilloma virüsü HPV gibi. Bu kanseri yönlendiren mekanizma 1990’ların sonlarında açıklığa kavuştuğunda, HPV’nin Rb ve p53 genlerinin sinyallerini baskıladığı da anlaşılmıştı. Alınan bu sonuç ise iç kaynaklı (endojen) genlerin, virüslerce tetiklenen kanserlerde bile ne kadar önemli olabileceğinin altını bir kez daha çizmiş oldu.

gelmeyi başarmıştı. Ailelerin kanser tarihlerinde iki özellik ön plana çıkmaktaydı. Birincisi, ortaya çıkan kanser türlerinin bütün aileler için sınırlı olması ve kanserlerin bu ailelerde hep aynı kalıbı izlemesiydi. Sözgelimi, kalın bağırsak ve yumurtalık kanseri bir aileyi; meme ve yumurtalık kanseri bir diğerini; sarkomlar, lösemiler ve gliyomlar’ da bir üçüncü aileyi kısıpaları altına almıştı. İkinci özellik, benzer kalıpların sıklıkla farklı ailelerde ortaya çıkmasıydı. Bunun anlamı ise, ortada ortak bir genetik sendromun varlığıydı. Sözgelimi, ilk kez onkolog Henry Lynch tarafından Nebraska’lı bir ailede tanımlanan Lynch sendromunda kalın bağırsak, yumurtalık mide ve safra yolları kanseri, kendisini bütün kuşaklarda tekrar tekrar göstermekteydi. Li-Fraumeni sendromunda ise tekrarlayan kanserler kemik kanseri, organ sarkomları, lösemiler ve beyin tümörleriydi.

1980 ve 1990’lı yılların kanser genetikçileri, güçlü moleküler genetik tekniklerinden yararlanarak bu kanserle ilintili genlerin bir kısmını klonlayıp tanımlamayı başardılar. Bu kanser genlerinin *Rb* gibi ailesel olanlarının çoğu, tümör baskılayıcı türdendi (arada sırada onkogenler de bulunmakla birlikte). Bu tür sendromların çoğu çok ender olarak ortaya çıksa da, genetikçilerin popülasyon içinde sıklıkla beliren ve yakaladığı kişiyi kansere yatkın hale getiren gen değişimlerini buldukları da oluyordu. Bunlardan en çarpıcı olanı, varlığı genetikçi Mary Claire-King tarafından öne sürülen ve Mark Skolnick’in ilaç firması Myriad Genetics tarafından da klonlanarak kesinlik kazanan BRCA-1 idi. İnsanları meme ve yumurtalık kanserine ciddi biçimde yatkın hale getirebilen BRCA-1’in (bu gene daha sonraki sayfalarımızda yine yer vereceğiz) bazı popülasyonlarda kadınların yüzde 1’i gibi büyük sayılabilecek bir oranda taşınması, onu insanlarda en sık görülen kanserle ilintili genlerden biri konumuna getirmiştir.

Kanser biyolojisinde yapılan keşifler, 1990’ların başına gelindiğinde Peyton Rous’un tavuk tümörleriyle gerçek insan kanserleri arasındaki uçurumu aşmış durumdaydı. Ancak kuralcılar şikâyeti henüz kesmemişler, Robert Koch’un artık kabuk tutmuş önermeleri de kanser genetiğini henüz rahat bırakmamıştı. Koch, herhangi bir etkenin bir hastalığın “nedeni” sayılması için (1) hastalığa yakalanmış organizmada var olması, (2) hastalığa yakalanmış organizmadan yalıtılabilir olması ve (3) hastalıklı organizmadan ikincil bir konağa geçtiğinde, hastalığı yeniden başlatması gerektiğini ileri sürmüştü. Onkogenler ise ilk iki ölçütü karşılamış; kanser hücrelerinde var oldukları gösterilip kanser hücrelerinden yalıtılmışlardı da. Ancak o ana kadar hiç kimse bir kanser geninin tümüyle kendiliğinden bir hayvanda tümör yarattığını göstermemişti.

* beyindeki gliya hücrelerinden köken alan ve başta beyin olmak üzere, merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinde de ortaya çıkabilen tümör, Ç.N.

1980'li yılların ortalarında, kanser genetikçilerinin Koch'un son ölçütünü de sağlamalarını mümkün kılan bir dizi olağanüstü deney yapıldı. 1984'te kök hücrelerle çalışan biyologlar, dış kaynaklı genleri erken dönemlerindeki fare embriyolarına verip, sonra da bu değişikliğe uğratılmış embriyolardan normal ve canlı bir fare üretmelerini sağlayan yeni bir teknoloji icat etmişlerdi. Genlerinden bir ya da birkaçı yapay yolla ve kalıcı olarak değiştirilen "transgenik" fareler, böylece ortaya çıkmış oldu. Kanser genetikçilerinin ise böyle bir fırsatı kaçırmaya hiç niyeti yoktu. Bu şekilde bir fareye verilen ilk gen, lenfom hücrelerinde keşfedilen bir onkogen olan *c-myc* idi.

Harvard'daki Philip Leder ve ekibi, transgenik fare teknolojisiyle faredeki *c-myc* genini değişime uğrattırken süreçte akıllıca bir oynamaya gidip, genin aşırı etkinlik göstereceği bölgeyi meme dokusuyla sınırladılar. (*Myc*'yi bütün hücrelerde etkinleştirmek söz konusu olamazdı; çünkü gen embriyoda kalıcı biçimde etkinleştğinde, embriyonun kendisi de aşırı çoğalan bir hücre topuna dönüşüyor, ardından büzüşüp ölüyordu. Canlı bir fareden *myc*'yi etkinleştirmenin tek yolu, bu ayrıcalığı yalnızca belirli bir hücre grubuna tanıtmaktı. Leder'in laboratuvarı meme kanseri üzerine çalıştığı için seçimleri de ister istemez meme hücreleri yönünde oldu.) Leder "OncoMouse" adını verdiği faresi için 1988'de patent başvurusunda bulunarak, onu tarihin ilk patentli hayvanı statüsüne de taşımış oldu.

Leder, transgenik farelerinde bir kanser patlaması görmeyi bekliyorduydu da, şaşkınlıkla gördü ki tam tersine, ürkekçe denebilecek bir kanser performansı ile karşı karşıya kalmıştı. Kromozomlarına saldırgan nitelikli bir onkogen verildiği halde, farelerde küçük ve tek taraflı meme kanserleri ortaya çıkıyordu. Daha da şaşırtıcı olanı, Leder'in farelerinin, ancak gebelikten sonra kanser geliştirmeleriydi; ki, buna göre de meme hücrelerinde tam bir dönüşüm gerçekleşmesi için, hormon gibi "çevresel" etkilerin de mutlaka devreye girmesi gerekmekteydi. "Etkinleşmiş *myc* geninin, bu tümörlerin gelişimi için yeterli olmadığı anlaşılmaktadır" diye yazıyordu Leder. "Durum böyle olsaydı, tümör kitlelerinin tümör taşıyan her beş hayvanda da iki memeyi birden sararak, düzenli bir dağılım göstermesini beklerdik. Ancak bulgularımız, bunun için fazladan en az iki etkene daha ihtiyacımız olduğunu göstermektedir. Bunlardan birincisini, dönüştürme gücüne sahip bir başka süreçte, ... ikincisini de, yalnızca bu ilk çalışmaların ışığı altında olsa da, gebelikle ilişkili hormonal koşullarda aramamız gerekecektir olasılıkla."

Diğer onkogenler ve çevresel uyaranların etkisini sınamak üzere Leder, iki etkinleşmiş protoonkogenin (*ras* ve *myc*) ilgili kromozoma verilip meme hücrelerinde "eksprese edilmelerinin" sağlandığı ikinci bir OncoMouse üretti. Birkaç ay içinde farelerin iki meme bezinde birden çoklu tümörlerin filizlenmesi, uygun hormonal ortam gereğini kısmen hafifletse de, tümörler

yine de sayıca az sayılırdı. Her farede milyonlarca meme hücresi son derece güçlü onkogenlerle aşılınmış, ancak bunlardan yalnızca birkaç düzinesi gerçek, canlı tümörlere dönüşebilmişti.

Ancak deney, her şeye rağmen bir dönüm noktasına damgasını vurmaktaydı: Kanser, bir hayvanda yapay yollarla geliştirilebilmişti. Genetikçi Cliff Tabin’in anımsadığı üzere “kanser genetiği yeni bir sınırı daha aşmış oluyordu böylece. Artık yalnızca laboratuvar sınırları içinde genler, mekanizmalar ve yapay kitlelerle değil, canlı bir hayvanda büyümekte olan gerçek bir tümörle de uğraşır hale gelmişti.” Peyton Rous’un bu disiplinle yaşadığı uzun çekişme (kanserin, belirlenmiş bir hücrel genler grubunun değişime uğratılması yoluyla herhangi bir canlıda geliştirilmemiş olması), gecikmeli de olsa nihayet sona ermişti.

Kanserin Ayırıcı Özellikleri

Ben eserlerim ve yaptıklarım aracılığıyla ölümsüzlük kazanmak istemiyorum. Ben ölümsüzlüğü, ölmeyerek kazanmak istiyorum.

—Woody Allen

Harvard Tıp Okulu'nun hayvan laboratuvarındaki kafesinde sağa sola koşuşturup duran küçük fare OncoMouse, bu ufacık hacimde çok önemli çıkarımlar saklamaktaydı. Her şey bir yana, kanser genetiğinin geldiği son nokta bu minik vücutta barınıyordu: Biliminsanları iki geni *–ras* ve *myc* genlerini– yapay yollarla bir hayvana verip, onda gerçek ve canlı tümörler üretmişlerdi. Bu tümörler, artık petri kaplarında üretmiş oldukları soyut ve bulanık kanser odaklarının çok ötesinde bir anlam taşımaktaydı artık. Ancak Leder'in deneyi, kanserin oluşum süreciyle ilgili yeni soruları da beraberinde getirmekteydi. Kanser, yalnızca vücuttaki bir topak değil, göç eden, evrimleşen, organları istila eden, dokuları tahrip eden ve ilaçlara direnen bir hastalıktı da aynı zamanda. İki güçlü protoonkogeni etkinleştirmek bile, kanseri bütünsel bir sendrom olarak farenin bütün hücrelerinde oluşturmaya yetmemişti. Kanser genetiği kanserin doğumuyla ilgili birçok karanlık noktayı aydınlığa kavuşturmuş olsa bile, daha anlaşılacak çok şey kaldığı konusunda hiç kuşku yoktu.

Kanser oluşturmak için iki onkogen yeterli değildi madem, öyleyse kaç etkinleşmiş protoonkogene ve kaç tümör baskılayıcısına daha ihtiyaç vardı? Normal bir hücreyi kanser hücresine dönüştürmek için gerekli genetik adımlar hangileriydi? İnsan kanserleri söz konusu olduğunda bu soruları deneysel yolla yanıtlamak; insanda yapay yollarla kanser geliştirip genlerin etkinleşme ve baskılanma süreçlerini izlemek mümkün değildi elbette. Ama sorular, geriye dönük biçimde pekâlâ yanıtlanabilirdi. 1988 yılında Baltimore'daki Johns Hopkins Tıp Okulu'ndan doktor-araştırmacı Bert Vogelstein, kanseri başlatmak için gerekli genetik değişimlerin sayısını bulmak üzere kolları sıvadı. Çeşitli biçimleri alacak olan bu sorgulama,

Vogelstein'in da neredeyse yirmi yılına mal olacaktı.

Vogelstein'in esin kaynağı, George Papanicolaou ve Oscar Auerbach'ın 1950'lerde yapmış oldukları gözlemlerdi. Her biri farklı kanserler üzerinde çalışan iki araştırmacı da kanserin doğrudan normal hücreden ortaya çıkmadığını, onun yerine doğuma doğru ağır ağır ilerleyerek tümüyle normal ve tümüyle malin hücre arasındaki aşamalardan tek tek geçtiğini saptamışlardı. Rahim ağzı kanseri en şiddetli ve istilacı (invazif) aşamaya evrilmeden onyıllar öncesinden, dokuda kanser yürüyüşlerinin ilk adımlarını atmakta olan ve henüz invazif hale gelmemiş kanser öncesi hücrelerin varlığı seçilebiliyordu. (Kanserin yayılmasına fırsat bırakmadan bu kanser öncesi aşamayı tanılayıp kökünü kurutmak, Pap yaymasının temelindeki hedeftir.) Auerbach, benzer biçimde sigara tiryakilerinin akciğerlerinde de, kanser öncesi hücrelerin kanserin ortaya çıkmasından çok önce var olduğunu biliyordu. Aynı şey, adenom adı verilen kanser öncesi lezyonla başlayıp “invazif karsinom” olarak bilinen şiddetli bir son evre kanserine dönüşebilen kalın bağırsak (kolon) kanseri için de geçerliydi.

Vogelstein'in bu ilerleme sürecini araştırmak için seçtiği kanser de kalın bağırsak kanseri oldu. Kanser her bir aşamasını temsil eden farklı hastalardan örnek toplayarak işe başlayan araştırmacı, daha sonra da insan kanser genlerinden (onkogenler ve tümör baskılayıcılar) dört tanesini bir araya getirerek, örneklerindeki kanser aşamalarını bu genlerin etkinliği ya da baskılanmışlığı açısından tek tek değerlendirdi.*

Her kanserin kendine özgü yönleri olduğu gerçeğinden yola çıkarak, her bir hastadaki kanserlerin de kendilerine özgü bir gen mutasyonu dizisi ve yine yalnızca kendilerine özgü bir mutant gen grubu taşıdığını varsaymak, normalde mümkün olabilirdi. Ama, Vogelstein, kolon kanseri örneklerinde, değişmez bir kalıbın varlığını fark etmişti: Birçok örnek ve birçok hastada, kanserin farklı evrelerindeki dönüşüm noktaları, o evredeki genetik dönüşümlerle paralellik göstermekteydi. Kanser hücreleri genleri gelişigüzel “açıp kapamıyor”, kanser öncesi evreden invazif kansere dönüşüm anı, genlerin son derece kesin bir düzenleme uyarınca etkinleşip baskılanmalarıyla bire bir örtüşüyordu.

Vogelstein, 1988'de *New England Journal of Medicine* dergisinde yayımlanan makalesinde “Bu dört moleküler değişim, tümörlerin klinik seyrine paralel bir kalıp doğrultusunda ortaya çıkmıştır” diye yazıyordu. Makalenin sonuç bölümü ise şöyleydi: “Neoplazma oluşum sürecinin erken döneminde, kalın bağırsak hücrelerinden biri, diğerlerinden daha fazla bü-

* 1988'de kimliği tümüyle ortaya çıkmış tek gen *ras* idi. Kimlikleri daha sonraları aydınlatılacak olan diğer üç genin insan karşı onkogenleri olduğu, o sıralarda ancak tahmin edilebiliyordu.

yüerek küçük ve iyi huylu bir neoplazma oluşturmaktadır. Bu hücrelerin çoğalması sırasında sıklıkla ... *ras* geninde bir mutasyon ortaya çıkar. Son olarak, tümör baskılayıcı genlerde yaşanan kayıp ... bu iyi huylu adenomun gerçek bir karsinoma dönüşümüyle ilişkilendirilebilir.”

Vogelstein dört genden oluşan listesini önceden belirlemiş olduğu için, kanserin ilerleme sürecinde gerekli olan toplam gen sayısını bulamamıştı. (1988’in böyle bir analize olanak tanımayan teknolojisi, bu açıdan istenen düzeye ancak yirmi yıl kadar sonra gelebilecekti.) Ama kanıtladığı nokta önemliydi: kanserin adımlarına uygun belirli bir genetik dizgenin varlığı. Papanicolaou ve Auerbach, kanserdeki patolojik dönüşüm sürecini, kanser öncesi evreden istilacı kansere doğru ilerleyen çok-adımlı bir süreç olarak tanımlamış, Vogelstein ise kanserde devreye giren *genetik* sürecin de çok sayıda adımdan oluştuğunu göstermişti.

Rahatlatıcı bir keşifti bu. 1980 ile 1990 arasında geçen on yıl içinde insan genomunda öyle çok sayıda protoonkogen ve tümör baskılayıcı gen bulunmuştu ki (yaklaşık yüz kadar), bu bollukla birlikte kaçınılmaz olarak rahatsız edici bir soru da belirivermişti: Genomumuz madem hücreleri anında kansere doğru itecek görünen bunca sayıda huysuz genle doluydu, insan vücudu neden sürekli bir kanser patlaması yaşamıyordu?

Bu sorunun iki cevabı, kanser genetikçilerinde hazırda vardı zaten. Birincisi; protoonkogenlerin mutasyonlarla harekete geçirilmesi gerekiyordu ve mutasyonlar da ender genetik olaylardı. İkincisi; kanserin gelişimi için tümör baskılayıcı gen etkinliğinin de bastırılmış olması gerektiği halde bu genlerden iki kopya vardı, dolayısıyla genin etkisiz hale getirilmesi iki bağımsız mutasyonun gerçekleşmesine, yani daha da ender olarak ortaya çıkan bir duruma bağlıydı. Üçüncü yanıtta Vogelstein’dan geliyordu. Tek bir genin etkinleştirilmesi ya da bastırılması, ona göre karsinogenezin yalnızca ilk birkaç adımını üretmekteydi; oysa, kanserin uzun süren ağır adımlı yürüyüşü birçok gende yinelemeli olarak devreye giren birçok mutasyona bağlıydı. Hücrelerimiz, genetik anlamda kanser uçurumunun kıyısında beklemiyor, uçurumun içine kademeli olarak, adım adım çekiliyorlardı.



Bert Vogelstein kanserin bir mutasyondan diğerine zıplayarak gerçekleştirdiği ağır yürüyüşü açıklayadursun, kanser biyologları da bu mutasyonların işlevlerini açıklamak için kolları sıvamışlardı. Kanser genlerindeki mutasyonlar, kabaca iki sınıfa ayrılmaktaydı: protoonkogenleri etkinleştiren mutasyonlar ve tümör baskılayıcıları etkisiz hale getiren mutasyonlar. Ancak, kanserin patolojik damgası kontrolden çıkmış hücre bölünmesi olsa da,

hücreler bölünmekle kalmaz, vücut içinde göç eder, başka dokuları tahribata uğratar, organları istila eder ve uzak bölgelerde yeni odaklar oluştururlar. Bu nedenle kanseri bütüncül bir sendrom olarak tanıyabilmek için de, biyologların kanser hücresindeki gen mutasyonlarını, bu hücrelerde ortaya çıkan karmaşık ve çok yüzölçü anormal davranış örüntüsüne bağlayabilmeleri gerekiyordu.

Genlerce kodlanan proteinler ufak moleküler anahtarlar gibi iş görerek, hücre içindeki diğer proteinleri “açıp kapatmak” yoluyla onları etkinleştirir ya da baskırlar. Herhangi bir protein için, kavramsal bir şema oluşturmak mümkündür: A proteini B proteinini açar, B ise C’yi açıp D’yi kapatır, C’nin açılıp D’nin kapanması da E proteinini açık konuma getirir, vs. Proteinin “sinyal iletim yolları” olarak adlandırılan bu moleküler olaylar dizisi, hücrelerde sürekli bir etkinlik göstererek kimi sinyalleri dışarı verip kimilerinin hücre içine alınmasını sağlar ve bu şekilde hücrenin bulunduğu ortama ayak uydurmasında önemli bir rol üstlenir.

Protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genler, kanser biyologlarının keşfettiği üzere bu sinyal trafiğinin merkezinde yer alır. Sözgelimi Ras proteini, Mek adı verilen bir başka proteini, o da Erk proteinini etkinleştirir. Erk, birkaç ara adımın sonucunda hücre bölünmesini hızlandırır. Bütün bu adımlardan oluşan Ras-Mek-Erk iletim yolu, dolayısıyla da hücre bölünmesi, böylece normal hücrelerde sıkı bir denetim altında tutulabilmektedir. Kanser hücrelerinde ise etkinleşen “Ras”, Mek proteinini, o da Erk proteinini sürekli ve kalıcı biçimde etkin kılarak kontrolden çıkmış hücre bölünmesine, yani patolojik mitozu neden olur.

Ancak etkinleşmiş *ras* iletim yolu ($Ras \rightarrow Mek \rightarrow Erk$) hücre bölünmesini hızlandırmakla kalmaz, başka yollarla da çakışmayı başarıp kanser hücrelerine başka türden “davranışlar” da kazandırır. Boston’daki Çocuk Hastanesi’nde çalışmakta olan cerrah ve biliminsanı Judah Folkman, 1990’larda, kanser hücrelerindeki bazı etkinleşmiş sinyal iletim yollarının (*ras* da dahil), çevrelerindeki damarları büyümeye ittiğini göstermişti. Bir tümör böylece çevresindeki kan damarları ağını sinsice uyarak kendi kan dolaşımına sahip olabilir ve bu damarların çevresinde üzüm salkımı gibi gelişebilirdi. Folkman bu olaya “tümör anjiyogenezi [damar oluşumu]” adını vermişti.

Folkman’ın Harvard’dan meslektaşı Stan Korsmeyer ise, kanser hücrelerinde başka etkinleşmiş yollar da keşfetmişti. Bunlar da hücre ölümünü baskılayan mutant genlerde başlıyor ve kanser hücrelerini ölüm sinyallerine direnme yetisiyle donatıyordu. Kimi yollar kanser hücrelerine hareketlilik sağlayıp, bir dokudan diğerine yer değiştirerek metastaz başlatmalarına olanak tanıyordu. Hücrenin uygun olmayan koşullarda yaşamasını sağla-

yan iletim yolları da bulunmaktaydı; öyle ki, kanda dolaşan kanser hücreleri başka organları istila edebiliyor ve onlar tarafından reddedilmekten ya da yaşamları için uygun olmayan bu yeni ortamlarda yok olmaktan rahatlıkla sıyrılabiliyorlardı.

Kanser, özetle yalnızca başlangıcı ve kökeni açısından değil, bir bütün olarak “genetik” bir hastalıktı; değişime uğramış genler, kanserin ‘davranışlarını’ bütün boyutlarıyla yönetebilmekteydi. Mutant genlerden köken alan yoldan çıkarıcı sinyaller bütün hücre boyunca yayılıyor; hücrenin hayatta kalmasını, hızla çoğalmasını, hareket edebilmesini, kan damarlarını ele geçirmesini, iyi beslenmesini ve kendisine gereken oksijeni çekmesini sağlayarak kanseri ayakta sapasağam tutabiliyordu.

Genlerce belirlenen bu basamaklar, aslında vücudun normal koşullarda kullandığı iletim yollarının çarpıtılmış biçimidir. Sözelimi, kanser hücrelerince etkinleştirilen “hareketlilik genleri”, özünde normal hücrelerin vücut içinde ilerlemeye gereksinim duyduklarında (bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon alanına hareket etmesinde olduğu gibi) yararlandıkları genlerin ta kendisidir. Tümör anjiyogenez süreci ise, yara iyileştirmede devreye giren damar gelişimi için izlenen yolların aynısından yararlanmaktadır. Ne yeni bir icat, ne de yabancı bir unsur vardır bütün bu aşamalarda. Kanser yaşamı, vücudun yaşamının farklı bir tekrarı, varlığı ise, kendi varlığımızın çarpık bir ayna görüntüsüdür. Susan Sontag, bir zamanlar bir hastalığı metaforlara boğmamak gerektiği konusunda bir uyarıda bulunmuştu. Ancak, bu bir metafor değildir. Kanser hücreleri, en derinlerindeki içsel moleküler öze varana değin, bizim hiperaktif, yaşama gücüyle donanmış, bölük pörçük, doğurgan ve yaratıcı birer kopyamızdır.



1990’lı yılların başlarına gelindiğinde kanser biyologları, artık kanserin doğumunu genlerdeki moleküler değişimler temelinde modellemeye hazır duruma gelmişlerdi. Bu modeli anlamak için önce normal bir hücreyi; sözelimi, 46 yaşındaki bir yangın güvenlik ekipmanı çalışanının sol akciğerindeki bir akciğer hücresini ele alalım. 1968 yılının bir sabahında, üzerinde çalıştığı ekipmandan ayrılan küçücük bir asbest parçası havada uçuşarak akciğerde bu hücrenin yakınlarına bir yere konuyor. Vücut, bu parçacığa tepki göstererek bölgede bir yangı (enflamasyon) oluşturuyor. Parçacık çevresindeki hücreler, iyileşmeye çalışan küçücük bir yarada olduğu gibi çılgınca çoğalmaya başlıyor ve bölgede ilk hücreden türemiş küçük bir hücre yığını beliriyor.

Derken, bu hücrelerden birindeki *ras* geninde gerçekleşen rastlantısal bir

mutasyon, *ras*'ın etkinleşmiş versiyonunu üretiyor. Mutant geni içeren hücre, komşularından daha hızlı çoğalmaya itilerek, ilk yığının içinde ikinci bir yığın daha ortaya çıkmasına neden oluyor. Bu henüz bir kanser hücresi değil, ancak kontrolsüz hücre bölünmesinin kısmen de olsa serbest bırakıldığı bir hücre; yani kanserin öncül atası.

Aradan bir on yıl geçiyor. Mutant *ras*'lı hücrelerden oluşan küçük hücre grubu, akciğerin bu çevre bölgesinde gizliden gizliye bölünmeye devam ediyor. Sigara da içen adamın yaktığı sigaralardan birinin içindeki kanserojen katran kimyasalı, akciğerin bu bölgesine ulaşarak mutant *ras*'lı hücre yığınıyla çarpışıyor. Yığındaki hücrelerden biri, ikinci bir gen mutasyonu geçirerek ikinci bir onkogeni etkinleştiriyor.

Bir on yıl daha geçiyor. İkincil hücre kümesindeki bir başka hücre de yolunu şaşırmış bir X-ışınına maruz kalıyor ve gerçekleşen üçüncü bir mutasyon sonucu tümör baskılayıcı gen etkinliğini kaybediyor; ancak, hücre genden ikinci bir kopya daha içerdiği için pek de etkili bir mutasyon değil bu. Ama bir sonraki yıl, tümör baskılayıcı genin diğer kopyası da bir başka mutasyonla etkisiz hale gelince, ortaya çıkan hücrede, artık iki etkinleşmiş onkogen ve bir de etkisizleştirilmiş tümör baskılayıcı gen var.

Ölümcül yürüyüş böylece başlamış oluyor; gerisi de çorap söküğü gibi geliyor. Dört mutasyon geçirmiş durumdaki hücreler, artık akrabalarını geride bırakmaya hazırlar. Çoğaldıkça daha da fazla mutasyona maruz kalıyor ve daha fazla iletim yolunun da böylece etkinleşmesiyle, ortaya çoğalmaya ve hayatta kalmaya daha iyi uyum sağlamış bir hücreler topluluğu çıkıyor. Tümördeki mutasyonlardan biri, kan damarlarının gelişmesini uyarırken, bir ikincisi de bu besili tümörün, az oksijenli vücut ortamlarında da yaşayabilmesini mümkün kılıyor.

Bu mutasyon-çoğalma döngüleri yenilerini doğururken, hücrelerden birinde, hücre hareketliliğini artıran genlerden biri etkinleşiyor. Bu hücre, artık akciğer dokusu boyunca yol alarak kan dolaşımına katılabilecek durumda. Ondan türemiş bir başka hücre ise kemikte yaşama becerisini kazanıyor ve kanda dolaşarak kalça bölgesinin dış kısımlarına ulaşıyor; burada yeni bir hayatta kalma, seçim ve çoğalma döngüsü başlatıyor. Bu son aşama, akciğerden köken almış bir tümörün ilk metastazını temsil etmekte.

Adam arada sırada nefes almakta zorlanıyor, akciğerinin dış çeperinde hafif bir sızlama var. Yürürken kimi zaman göğüs kafesinin altında bir şeylerin kıpırdandığını hissediyor. Bir yıl daha geçince bu duyumlar da şiddetleniyor. Sonunda doktora görünmeye karar veriyor. Çekilen tomografi akciğer içindeki bronşlardan birini sarmış kabuksu bir kitlenin, biyopsi ise akciğer kanserinin varlığını gösteriyor. Adamı muayene edip tomografi sonuçlarını inceleyen cerrah, kanserin ameliyat edilemez türden olduğuna

karar veriyor. Bundan üç hafta sonra adam göğüs kafesi ve kalça bölgesinde ağrı şikâyetiyle kliniğe geri dönüyor. Kemik taraması, buralarda da metastaz olduğunu açığa çıkarıyor.

Damar içi kemoterapi uygulaması başladıktan sonra akciğer tümöründeki hücrelerin tedaviye yanıt verdiği görülüyor. Adam, birçok hücre öldürücü ilaçtan oluşan bir kemoterapi programına yılmadan devam ettiği halde, tümör, içindeki hücrelerden birinin bir gen mutasyonu daha geçirmesi sonucu kemoterapi ilaçlarına direnç kazanıyor. İlk tanıdan yedi ay sonra kanser bütün vücutta (akciğerler, kemikler ve karaciğer) nüksediyor. 17 Ekim 2004 sabahı, başucunda karısı ve çocuklarının beklediği Boston'daki bir hastane yatağında, aldığı opiyatların etkisiyle daldığı derin uyku sırasında yaşamını kaybediyor. Yaşı yetmiş altı. Ölüm nedeni metastaz yapmış akciğer kanseri. Akciğerinin dış kısmına yakın bir bölgeye konup kalmış asbest parçacığı ise hâlâ yerinde duruyor.

Kurgusal bir kanser öyküsü olarak başladığım bu öyküdeki genler, kanserojenler ve mutasyon sıralamaları vb.nin hepsi elbette hayal ürünü. Ama merkezdeki vücut, tam anlamıyla gerçektir. Bu adam, Massachusetts Genel Hastanesi'ndeki ileri uzmanlık eğitimim sırasında kaybettiğim ilk hastam olmuştu.

Tıp, bana göre öykü anlatımıyla başlar. Hastalar hastalıklarını anlatmak, doktorlar bu hastalıkları anlamak için öykü anlatırlar. Bilim ise, hastalığı açıklamada kendi öyküsünden yararlanır. Benim az önce anlattığım kanser gelişim öyküsü ise (kanserojenlerin iç genlerde mutasyonlara neden olması, mutasyonların hücre içindeki sinyal iletim yollarını harekete geçirmesi, hücrelerin mutasyon-seçilim-sağkalım döngüsüne girmeleri vs.) kanserin doğumuyla ilgili olarak elimizde bulunan en güçlü ve ikna edici varsayımın ana hatlarını temsil etmektedir.



1999 sonbaharında Robert Weinberg, Hawaii'de kanser biyolojisiyle ilgili olarak gerçekleştirilen bir konferansa katıldı. Bir başka kanser biyologu olan Douglas Hanahan ile birlikte yaptığı geç bir öğle sonrası yürüyüşünde, alçak siyah dağların üzerinde yol açmış lav yatakları boyunca gezinirken kendilerini bir yanardağ ağzına bakar halde bulmuşlardı. Konuşmalarında bir düşkünlüğünün izlerini seçmek mümkündü o sırada. Kanser fazlaca uzun süredir, kaynayan bir kaos kazanı olarak söz ettirmişti kendisinden; tümörlerin biyolojik özellikleri ise, akla uygun her türlü düzenlemeyi ezip geçecek kadar çok yönlü ve çeşitli olarak ele alınmış ve açıklanmıştı. Bu karmaşıklığı bir düzene sokacak herhangi bir kural yokmuş ve olamazmış izlenimi vardı ortalıkta.

Ama hem Weinberg hem de Hanahan, son yirmi yılda yapılan keşiflerin derin kurallar ve ilkelere işaret ettiğinin farkındaydı. Gözlerini kanserin kraterinden içeriye çeviren biyologlar, kanserin bu kaynayan kazanının derinlerinde belirli bir ‘davranışlar’, genler, yollar dizgesinin var olduğunu keşfetmişlerdi artık. 2000 yılının Ocak ayında, yanardağ ağzına yaptıkları yürüyüşten birkaç ay sonra Weinberg ve Hanahan, bu kural ve ilkeleri özetledikleri “Kanserin Ayırıcı Özellikleri” başlıklı bir makale yayımladılar. Bu iddialı ve iz bırakıcı makale, neredeyse bir yüzyıldır sürmekte olan dolambaçlı yürüyüşün sonunda, Boveri’nin ortaya attığı “kanserin ortak nedeni” kavramına yapılan geri dönüşü simgelemektedir:

“Yazımızda, normal insan hücrelerinin malin kanserlere dönüşüm sürecini belirleyen kuralları ... tartışmaktayız. Geçmiş onyıllarda yapılan araştırmaların, çoğu kanser türü, belki de bütün kanserler için ortak olan birtakım moleküler, biyokimyasal ve hücrel özellikleri –kazanılmış becerileri– açığa çıkarmış olduğunu düşünüyoruz.”

Peki, Weinberg ve Hanahan, böylese yüzün üzerindeki kanser türü ve alt türünün temel davranış kalıplarını açıklamak için kaç “kural” ortaya koyabilecekti? Bu soru, kapsamı bakımından ne kadar cüretkâr sayılabilirse, yanıtı da ekonomikliği bakımından aynı ölçüde cüretkârdı: altı. “Kanser genotiplerinin toplandığı kapsamlı katalogun, aslında hücre fizyolojisinde malin büyümeyi yöneten altı temel değişimin farklı dışavurumlarından oluştuğu görüşündeyiz.”

1. *Büyüme ve çoğalma sinyallerinin üretimi bakımından kendine yeter olma*: Kanser hücreleri, *ras* ya *myc* gibi onkogenlerin etkinleşmesiyle kendi kendilerini çoğalmaya itmek gibi bir özellik kazanmışlardır.
2. *Büyüme-engelleyici sinyallere duyarsızlık*: Kanser hücreleri, normal koşullarda çoğalmayı engelleyen retinoblastom (*Rb*) gibi tümör baskılayıcı genleri etkisiz hale getirirler.
3. *Programlı hücre ölümünden (apoptozis) kaçınma*: Kanser hücreleri, normal koşullarda hücrenin ölümünü mümkün kılan gen ve iletim yollarını baskırlar.
4. *Sınırsız çoğalma potansiyeli*: Kanser hücreleri, kuşaklar boyu çoğaldıktan sonra bile ölümsüz kalmalarını sağlayan belirli genetik süreçleri etkinleştirirler.
5. *Sürekli anjiyogenez*: Kanser hücreleri, beslenmek için ihtiyaç duyduk-

ları kan damarları sistemini geliştirme kapasitesine sahip hale gelirler (tümör anjiyogenezi).

6. *Doku istilası ve metastaz*: Kanser hücreleri, başka organlara göç etme, başka dokuları istila etme ve buralarda çoğalma yetisini kazanır ve böylece vücut boyunca yayılabilirler.

Weinberg ve Hanahan bu kuralların, kanser davranışlarıyla ilgili soyut açıklamalar olmadığını özellikle vurgulamaktaydılar. Bu altı davranışı mümkün kılan gen ve iletim yollarının önemli bir bölümü (*ras*, *myc*, *Rb* gibi) somut biçimde ortaya konmuştu. Bundan sonra yapılması gereken şey, kanserin derinlerinde işleyen bu biyolojiyle ilgili olarak belirmiş olan anlayışı, tedavi arayışıyla *birleştirmek*ti:

“Bu hastalığın kökeni ve tedavisiyle ilgili arayışın, geçmiştekine benzer biçimde önümüzdeki çeyrek yüzyılda da süreceğini söyleyenler çıkacaktır. Bunu yaparken, zaten içinden çıkılmaz duruma gelmiş bir bilimsel literatür kesitine birkaç karmaşık kat daha eklemeyi de ihmal etmeyeceklerdir elbette. Ancak, biz durumun böyle olmadığını düşünüyoruz: Bize göre kanser problemini çözmeye çalışanlar, son 25 yılda geçirdiğimiz bilimsel deneyimlerden çarpıcı biçimde farklı bir uygulama içinde bulacaklardır kendilerini.”

Kanser biliminin mekanizma düzeyinde ulaştığı olgunluk, Weinberg ve Hanahan’a göre kanser tıbbında yepyeni bir döneme kapıları açmış durumdaydı: “Mekanizmayla ilgili olarak bütünsel bir berraklığa kavuştuğumuz zaman, kanserin seyri ve tedavisi de günümüz hekimlerinin tanımakta zorlanacağı akılcı bir bilim haline gelecektir.” Onyıllardır karanlıkta dolaşıp duran bilimsenleri, kansere ilişkin anlayışlarında nihayet ışığı yakalamışlardı. Tıbbın bundan sonraki görevi, yolculuğun yönünü tedavi amaçlı yeni bir saldırıya doğru çevirmek olacaktı.

ALTINCI BÖLÜM

UZUN SÜRMÜŞ ÇABALARIN MEYVELERİ

Şimdi, aslında uzun sürmüş çabalarımızın meyvelerini toplamaktayız.

—Michael Gorman'ın Mary Lasker'a mektubundan, 1985

Amerika'nın kanser üzerine yaptığı araştırmaları ve kansere açtığı savaşları 1971'den beri izlemekte olan Ulusal Kanser Enstitüsü, şimdi de önümüzdeki on yıl için iddialı bir hedef ortaya koymalıdır: bütün kanserler için olmasa da birçok kanser için ömür boyu süren tam tedaviyi sağlayacak ilaçların geliştirilmesi. Kanserın gerçek genetik ve kimyasal özelliklerini uzun bir bekleyiştten sonra nihayet öğrendiğimize göre, bu hastalığı yenmenin de artık gerçekçi bir hedef olduğunu söyleyebiliriz.

—James Watson, 2009

Güç kusursuzlaştıkça, onu susturmak da o ölçüde zorlaşır.

—Aquino'lu Aziz Thomas (atfen)

“Kimse boşuna çabalamadı”

Jimmy ile tanışmış mıydınız? ... Jimmy, ülkemizde ya da dünyanın herhangi bir bölgesinde lösemi veya başka bir kansere yakalanmış binlerce çocuktan biri.

—Jimmy Fonu için hazırlanan broşür, 1963

1997'nin yazında Billerica, Massachusetts'ten Phyllis Clauson adındaki bir kadın, Dana-Farber Kanseri Enstitüsü'ne bir mektup gönderdi. Farber'ın maskotu “Jimmy” adına yazıyordu mektubu. Jimmy, bağırsak lenfomu tanısıyla Maine'den yola çıkıp Farber'ın Boston'daki kliniğine geleli neredeyse elli yıl olmuştu. 1950'lerde onunla aynı koşu alan diğer hastalar gibi, Jimmy'nin de çoktan ölmüş olduğu düşünülüyordu.

Ama Clauson'un mektubuna göre durum hiç de böyle değildi; Jimmy hayatta, üstelik de gayet sağlıklıydı. Gerçek adı Einar Gustafson olan Jimmy, onun erkek kardeşiydi ve o sıralarda da Maine'de kamyon şoförlüğü yapan bir üç çocuk babasıydı. Ailesi, yaklaşık elli yıl boyunca Jimmy'nin kimlik bilgilerini korumuş, hayatta olduğu bilgisini ise gizli tutmayı başarmıştı. Durumu bilen tek kişi Sidney Farber'dı; hatta Farber'ın yaşamını kaybettiği 1973'e kadar, ondan her kış Noel kartı bile alıyorlardı. Clauson ve kardeşleri, bunca süredir Jimmy Fonu'na mütevazı miktarlarda da olsa her yıl bağış yapmış ve bağış kartındaki silüetin kendi kardeşlerine ait olduğunu kimseye açık etmemişlerdi. Ama aradan geçen elli yılın ardından, Clauson bu sırrı daha fazla tutmaktan rahatsızlık duyacağını hissederek harekete geçmişti. “Jimmy'nin öyküsü,” diye anlatıyordu “artık daha fazla saklayamayacağım bir öykü haline gelmişti. Einar henüz hayattayken bu mektubu yazmam gerektiğini biliyordum.”

Mektup, az kalsın çöpe gidiyordu. Jimmy'nin “görüldüğü”ne ilişkin rivayetler, Elvis'inkini aratmayacak sıklıkla dolaşmış ve hepsinin de sahte ifadelerden kaynaklandığı anlaşıncaya, artık nadiren ciddiye alınır olmuştu. Doktorlar, Jimmy Fonu'nun halkla ilişkiler birimine Jimmy'nin yaşıyor olmasının pek mümkün olmadığını bildirerek iddialar konusunda çok dikkatli davranmaları gerektiği öğütünde bulunmuşlardı. Ancak, Clauson'un

mektubundaki iddialar, bir kalemde silinip atılamayacak türdendi. 1948 yılında Maine'deki New Sweden kasabasında Ralph Edwards'ın radyo programını nasıl dinlediğini anlatıyordu sözgelimi. Kardeşinin Boston'a yaptığı ve genellikle iki gün süren kış ortası seyahatleri sırasında, üzerinde beyzbol kıyafetleri, kamyonun arkasında sabırla yatışını da anımsamaktaydı.

Clauson, mektuptan söz edince kardeşinin öfkelenmesini beklerken, tam tersine rahatladığını görmüştü. "Onun da sırtından bir yük kalkmıştı" diye anlatmıştı sonradan. "Einar alçakgönüllü bir adamdı. Bu sırrı saklamasının nedeni, böbürlenmekten hoşlanmamasıydı." ("Beni bir yerlerde bulduklarını gazetelerden okur ve kendi kendime gülümserdim" diye anlatmıştı bir keresinde.)

Clauson'un mektubu, Jimmy Fonu geliştirme bürosundaki yöneticilerden Karen Cummings'in dikkatini çekmişti. Mektup içeriğinin önemini kavramakta bir an bile gecikmeyen Cummings, derhal Clauson'u aradı ve ardından Gustafson'a ulaştı.



Bundan birkaç hafta sonra, 1998 Ocagında Cummings, Jimmy ile bir buluşma ayarladı. Buluşma, Boston'un banliyölerinden birindeki bir alışveriş merkezinin hemen dışındaki bir kamyon parkında gerçekleşecekti. Gustafson ve karısı, o buz gibi Ocak sabahında Cummings'in sıcacık arabasına girdiklerinde, saat altı civarındaydı. Cummings, Jimmy'nin 1948'de en sevdiği şarkısını söylediği bir kaset de getirmişti yanında. Teyp çalmaya başladı:

*Götür beni beyzbol maçına
Götür beni kalabalıkla
Bana biraz fıstık al ve biraz şekerleme
Umurumda değil hiç geri dönmesem de...*

Gustafson, kendi söylediği bu şarkıyı gözlerinde yaşlarla dinledi. Arabada oturan karısı ve Cumming'in gözleri de sessiz yaşlarla dolmuştu.

Yine Ocak ayının daha sonraki günlerinde Cummings, arabasıyla gösterişsiz, dörtköşe evleri ve baktığı daha da gösterişsiz bir araziye karşın ağırbaşlı bir güzelliğe sahip New Sweden kasabasına gitti. Kasabanın eskileri de Gustafson'un kemoterapi için yaptığı Boston seyahatlerini hatırlamaktaydı; çünkü kasabadan biri ne zaman kıydan yukarıya ya da aşağıya doğru yola çıksa Jimmy de araba, kamyon, ticari minibüs demeden ne bulursa içine atmış, Boston'a böylece otostopla gidip gelir olmuştu. Sonuçta çocuğun kurtulması için koca bir kasaba seferber olmuştu neredeyse. Cummings Gustafson'un mutfağında beklerken, o da yukarı çıkıp elinde bir karton

kutuyla geri döndü. Kutunun içinde, Edwards'ın radyo programı yaptığı o gece Boston Braves takımının Jimmy'ye hediye ettiği beyzbol forması yıpranmış halde duruyordu. Bu kanıt, Cummings'e yeterdi de artardı bile.

Böylece 1998'in Mayıs'ında, Çocuk Hastanesi'ndeki o tuhaf takım elbiseli doktora görünmek üzere Maine'deki küçük kasabadan yola çıkışının üzerinden neredeyse elli yıl geçtikten sonra Jimmy, yeniden dönüyordu Jimmy Fonu binasına. Hastane arkadaşları (dalağını tüketen lösemisiyle Sandler ikizi, televizyonun başındaki örgülü saçlı sarışın kız, lösemili küçük Jenny) Boston içi ve çevresindeki küçük mezarlara çoktan gömülmüştü. Gustafson Jimmy Fonu binasından içeri yürüdü, alçak basamaklı uzun merdivenleri çıkarak bir zamanlar dağın içinden geçen oyuncak trenin bulunduğu odaya girdi. Hastalar, iyileşmiş eski hastalar, hemşireler, doktorlar bir anda çevresini sardı. Tıpkı uykusundan uyanan Rip van Winkle' gibi, o da kavrayamadığı ve tanıyamadığı bir şimdiki zaman içine dalmış gibiydi.

"Her şey değişmiş" demişti Clauson'a; "odalar, hastalar, ilaçlar..." Ama en çok değişen şey, sağkalım oranıydı görünüme bakılırsa. "Einar, kanser koğuşunu her tarafı perdelerle çevrili bir yer olarak hatırlıyordu" diye anlatıyordu ablası. "Söylediğine göre, çocukların durumu iyiymken perdeler açılıyor, ama kısa süre sonra yeniden kapanıyordu. Bir sonraki açılışlarında ise bölmeler de boşalmış oluyordu."

Ve işte Gustafson yine buradaydı; tam elli yıl sonra duvarları yine solmuş çizgi kahramanlarla süslenmiş o uzun koridorlarda ve perdeler açık olarak. Jimmy'nin ameliyat sonucu mu, kemoterapi sonucu mu, yoksa sadece tümörünün özünde iyi huylu olmasından mı hayatta kaldığını bilmemize olanak yok. Ancak böyle bir noktada bizi ilgilendiren de tıbbi özgeçmiş değildi. Önemli olan, Jimmy'nin dönüşünün taşıdığı simgesel değerdir. Jimmy, farkında bile olmadan "kanserli çocuk" ikonu haline gelmiş; 63 yaşındaki Einar Gustafson ise, şimdi de "kanserin ötesine geçmiş bir adam" olarak geri dönmüştü.



Toplama kampından sağ çıkmayı başarıp harap olmuş bir Almanya'nın içinde yolunu zorlukla bularak doğduğu yer Torino'ya varmayı başarmış İtalyan yazar Primo Levi, kampın en korkunç ve ölümcül yönünün, kendi dışında bir yaşam olduğu düşüncesini beyinlerden silebilmesi olduğunu söylerdi sıklıkla. Şimdiki zaman ve geçmiş, bu kamplarda kaçınılmaz olarak yok oluyordu; burada bulunmak demek, kendi tarihini, kimliğini ve kişili-

* Hayaletlerce içirilen bir iksirin etkisiyle yirmi yıl uyuyan ve uyandığında yaşadığı yerin artık tümüyle değişmiş, tanıdığı herkesin uçup gitmiş olduğunu gören masal kahramanı, Ç.N.

ğini yadsımak demektir. Ancak en korkuncu, geleceğin de geçmişle birlikte silinmiş olmasıydı; ve onunla birlikte gelen tinsel ölüm. Bu ölüm, tutsaklığın statükosunu devamlı kılan en büyük etkendi çünkü. Kampın dışında bir yaşam yoksa, kampa işlerlik kazandıran çarpık zihniyet de kaçınılmaz olarak yaşamın ta kendisi yerine geçecekti.

Kanser bir toplama kampı olmasa da, kampı paylaştığı bir yok oluş özelliği vardır: kendi dışında ve ötesinde yaşam olasılığını değil, yaşayan her şeyi yutar, kendi içine alır. Hastanın günlük yaşamı hastalığıyla öylesine dolmuştur ki, dış dünya yavaş yavaş silinmeye başlar, var olan en ufak bir enerji zerresi ise hastalığın kendisine harcanır hale gelir. Gazeteci Max Lerner, dalağında türeyen lenfomla ilgili olarak “Bununla nasıl başedebileceğim konusu, bende bir saplantı haline gelmişti” diye yazıyordu. “Eğer bir savaşa gireceksek, ben de varımla yoğunlaştırmalıydım o savaşa; bilgimle, kurduğum tuzaklarla, hem açık hem de gizli yollarla.”

Kemoterapinin en zorlu evresinin ortasındaki Carla içinse, hayatta kalabilmek amacıyla içinde dönmekte olduğu gündelik çark, uzun dönemli hayatta kalma düşüncesini gölgede bırakıvermişti. Ender görülen bir sarkom türüne yakalanmış bir kadına, hastane dışındaki yaşamını sorduğumda, hastalıkla ilgili yeni herhangi bir haber bulabilmek umuduyla gecesini gündüzünü İnternet başında geçirdiğini söylemişti bana; ve şöyle eklemişti: “Hastane dışındayken bile aslında hastane içindeyim.” “Kanser, ölümlülüğün karşınıza diktiği cam tabakasına yüzünüzü yapıştırmak için harikulade bir fırsat sunuyor size” sözleri ise şair Jason Shinder’e aitti. Ancak, hastaların bu camın ardında gördüğü şey kanserin dışında bir dünya değil, kanserin ele geçirmiş olduğu bir dünyadır; bir aynalar dizgesinden sonsuzca yansıyan bir kanser dünyası.

Doğrusunu söylemek gerekirse, bu türden saplantılı etkinliklere kendim de tümüyle bağışık sayılamazdım. 2005 yazında onkoloji ileri uzmanlık eğitimim sonlarına yaklaşırken, hayatımın belki de tam anlamıyla tek dönüştürücü olayını yaşadım: kızımın doğumunu. Pırıl pırıl, melek yüzlü, güzeller güzeli Leela, ılık bir gece Massachusetts Genel Hastanesi’nde dünyaya geldi ve battaniyelere sarılarak on dördüncü kattaki yenidoğan birimine getirildi. Bu birim, kanser koğuşunun hemen karşısında yer alır. (İki birimin bu konumu pek tesadüf sayılamaz. Tıbbi bir işlem olarak ele alındığında doğum, sonrasında enfeksiyon riski en düşük olan süreçlerden biridir; bu nedenle de en küçük bir enfeksiyonun ölümcül bir soruna dönüşebileceği kemoterapi koğuşları için olabilecek en güvenli komşu da doğum birimidir. Tıpta karşılaşılan birçok durumda olduğu gibi, bu komşuluk da bütünüyle işlevsel olmakla birlikte, son derece derin bir anlam da taşır.)

Ben de kendimi birçok baba gibi karımın yanında, kızımın mucizevi do-

ğumunu bekler halde görmek isterdim. Ama onun yerine önümde steril bir mavi çarşaf, elimde şırınga, cerrah kıyafeti ve eldivenleriyle donanmış olarak, göbek bağından fışkıracak koyu kırmızı kanı toplamaya hazır halde beklemekteydim. Bağı kestiğim anda bir yarım kendisini bir baba gibi hissetse de, diğer yarım da bir onkologdu. Göbek bağı kanı, kan yapıcı kök hücrelerin bilinen en zengin kaynaklarından biridir. Hastanelerde doğumdan sonra sıklıkla lavabodan aşağı boşaltılan bu kan, aslında ileride lösemi tedavisi için kemik iliği naklinde kullanılmak üzere dondurulup saklanabilen inanılmaz değerdeki bir hücre hazinesidir.

Hemşireler gözlerini devirirken eski bir arkadaşım olan doğum uzmanı da şakayla karışık, işi düşünmekten ne zaman vazgeçeceğini sormuştu. Ancak, kanla ilgili çalışmalara, sezgilerimi görmezden gelemeyecek kadar gömülmüş durumdaydım. O koridorun karşısındaki kemik iliği nakil odalarında, hayatlarını kurtarabileceği ümidiyle bu kök hücrelerin yarım ya da bir litresi için ülkedeki bütün doku bankalarını taradığım hastalar yatmaktaydı. Yaşamın bu en büyük doğrulanma anında bile, kötücül oluşumlar –ve ölümün– gölgeleri ruhumu terk etmiyordu.



Ama bu her şeyin ölümüne doğru kıvrılıp gittiği anlamına da gelmemektedir. 2005 yazında kliniklerde de dönüştürücü bir gücün varlığı hissedilmektedir. Yüzleri ölümün o soğuk camına yapışıp kalmış hastalarımın çoğu, kanserin ötesindeki bir yaşamı göz ucuyla da olsa görebilmeye başlamışlardır. Şubat ayı, daha önce de söz etmiş olduğum üzere, kanserin en ölümcül oyunlarını oynadığı korkunç bir çöküş sürecinin orta noktasını temsil ediyordu. Neredeyse her hafta eklenen ölümlerle yükselişe geçen ölüm eğrisi, acil servise geldikten hemen sonra ölümüne doğru hızla koşmaya başlayan Steve Harmon ile zirve noktasına ulaşmıştı. Öyle günler vardı ki, odamın hemen dışında duran ve imzama bekleyen ölüm belgeleriyle yığılı olacağını bildiğim faks makinelerinin yanından geçmeye bile korkardım.

Fakat sonra birdenbire, zehirle dolu bir dalganın geri çekilmesi gibi kötü haberler de azalmaya baladı. Boston'daki hastane acil servislerinden ya da bakım birimlerinden her gece almaya alışık olduğumuz ölüm haberleri ("Hastanızın bu akşam baş dönmesi ve solunum güçlüğü şikâyetleriyle buraya geldiğini bildirmek için arıyoruz") aniden kesildi. Sanki ölümün perdesi kalkmış, hayatta kalanlar da arkasından bir anda belirivermişti.

Ben Orman, Hodgkin lenfomundan kesin biçimde kurtulmuş olsa da, yolculuğunun sancısız olduğu söylenemezdi. Kemoterapi turunun ortasında kan sayımları aniden düşük değerler göstermeye başlamış ve doktorlar

arasında, birkaç hafta boyunca tedaviye verilen yanıtın durduğu izlenimi hakim olmuştu. Tedavinin seyrinde ortaya çıkabilen böyle bir gelişme, hastalığın tedaviye dirençli, ölümcül bir türünün varlığının işareti olabilirdi. Ama sonunda, boynundaki kitleyle birlikte göğsündeki kitleler grubu da eriyip gitmiş, geriye yalnızca birkaç yara izi kalmıştı. Genelde baskın olan resmi üslubu da belirgin biçimde yumuşamış görünüyordu. Onu son gördüğüm 2005 yazında Boston'dan Los Angeles'a taşınıp bir hukuk bürosunda çalışma niyetinden söz etmiş ve kontroller için yine de mutlaka geleceğini söylemişti. Bense ikna olmamıştım. Orman, kanser sonrası yaşam düşünüyordu temsil etmekteydi benim için. Hem kliniğin hem de kasvetli ritüellerinin, tıpkı yabancı bir ülkeye yapılan tatsız bir yolculuk gibi unutulmaya çalışıldığı bir "yeni yaşam" düşü.

Kendine kanserin ötesinde bir yaşam çizebilen kişilerden biri de Katherine Fitz idi. Bronşlarından birini tehditkâr biçimde sarmış bir akciğer tümörüne sahip olan Fitz için en büyük güçlük, kanserin bölgesel kontrolünde çıkmıştı. Kitle son derece titizlik gerektiren zorlu bir ameliyatla alınmış, daha sonra da destekleyici (adjuvan) kemoterapi ve ışın tedavisi uygulanmıştı. Ameliyattan sonra yaklaşık on iki ay geçmesine karşın herhangi bir bölgesel nüks işareti ortaya çıkmadığı gibi, kliniğe ilk geldiğinde korkudan iki büklüm olmuş kadından da eser yoktu artık. Tümör artık çıkmış, kemoterapi bitmiş, ışınım da artık gerilerde kalmış olarak, Fitz'in ruhunun bütün gözeneklerinden canlılık ve coşku fışkırmaktaydı sanki. Zaman zaman, onun bu fışkırırcasına çıkan gerçek kimliğine tanık olurken, hastalıkların Yunan kültüründe neden "temel sınırların" ve yanında ruhun tıkaçları olarak görüldüğü konusu da benim için iyice açıklığa kavuşuyordu.

Carla 2005 Temmuzunda beni yeniden ziyaret ettiğinde, yanında büyütmekte olan üç çocuğunun fotoğraflarını da getirmişti. Kemik iliği biyopsisinin başka bir doktor tarafından yapılmasını reddettiği için, ben de ılık bir sabah laboratuvarından çıkıp yürüyerek gittim kliniğe. Yüzünde her zamanki endişeli yarı gülümseme, beni görünce yine de rahatlamış gibiydi. İlişkimizin törensel bir yanı vardı artık; hem ben kimdim ki böylesine kutsal bir töreni yok sayacaktım? Özetle biyopside, kemik iliği herhangi bir lösemi bulgusu vermemişti, gerileme şimdilik hâlâ geçerli gibiydi.

Bu vakaları seçmemin nedeni "mucizevi" olmaları değil, tam tersine, hayatta kalmayı başaran "genel" bir kitlenin birer temsilcisi olmalarıdır: çokilaçlı kemoterapiyle tedavi edilmiş Hodgkin hastalığı; cerrahi, kemoterapi ve ışınımla kontrol altına alınan ilerlemiş, bölgesel akciğer kanseri; ağır bir kemoterapi uygulamasının ardından gerileme döneminde kalabilmiş lenfoblastik lösemi. Gerçi, bu vakaların hepsi de benim "mucize" tanımına giriyordu. Tıp mesleğinin insanı ölüm düşüncesine alıştırdığı görüşü, ol-

dukça eskidir. Sizi yaşama ve hayatta kalma olgusuna alıştırdığında ise, tümüyle başarısız olmuştur. Yazar Thomas Wolfe, hastalıkla mücadele içinde geçirdiği yılları hatırlayarak, son mektubunda “Uzun bir yolculuk yaptım ve tuhaf bir ülkeye gittim. Ve karanlık adamı çok yakından gördüm” diye yazmıştı. Bense bu yolculuğu yapmamış ve hep başkalarının gözünden yansıyan karanlığa tanıklık etmişim. Ancak şu kadarını söyleyebilirim ki, bu yolculuğun ters yönde ilerlediğini gördüğüm, insanları bu tuhaf ülkeden geri dönerken bunca yakından izlediğim zamanlar, klinik yaşamımın en büyük, en olağanüstü anlarını oluşturur.



Yavaş yavaş biriken ilerlemeler, dönüştürücü nitelikteki değişimlerle sonuçlanabilir. 2005’te bilimsel literatüre çığ gibi düşen bir grup makale, son derece tutarlı bir mesajda birleşmekteydi: kanserin ulusal düzeyde çizdiği tablo, kendini fazla hissettirmese de, temelinden değişmişti. Kanser sık ortaya çıkan türlerinin neredeyse hepsi (akciğer, meme, kalın bağırsak ve prostat) için ölüm oranları on beş yıl boyunca sürekli bir düşüş göstermişti. Etki derecesi yüksek bir ya da birkaç olayın değil, ölüm oranlarının her yıl yüzde 1 kadar azaldığı, kararlı ve güçlü bir yıpratma sürecinin sonucuydu bu düşüş. İlk bakışta fazla yüksek görünmeyen bu oranın toplamdaki etkisi ise küçümsenecek gibi değildi: 1990 ile 2005 yılları arasında kansere bağlı ölümlerde kaydedilen yüzde 15’lik düşüş, hastalığın tarihinde görülmemiş bir orandı. ABD’de 2005’te kanserden ölenlerin sayısının yarım milyonu geçtiği de hesaba katılırsa, kanser imparatorluğu hâlâ büyük bir imparatorluktu belki; ama güç kaybetmekteydi ve sınırları da aşınmaktaydı.

Bu kararlı düşüşü neye borçluyduk? Tek değil, birden çok yanıt vardı bu sorunun. Akciğer kanserinde düşüşü yönlendiren, temelde önleme çabalarıydı: sigara tüketiminde Doll-Hill ve Wynder-Graham çalışmalarıyla tetiklenen, sağlık dairesinin raporuyla güçlenen, siyasi eylemcilik (FTC’nin uyarı etiketleriyle ilgili olarak harekete geçmesi), yaratıcı davalar (Banzhaf ve Cipollone vakaları), sağlık destek grupları ve karşı pazarlamayla (tütün karşıtı ilan ve duyurular) da kaynama noktasına gelen bir yıpranma süreci.

Kalın bağırsak ve rahim ağzı kanserlerindeki düşüşler, kuşkusuz büyük oranda ikincil önleme çabalarından; kanser tarama testlerinden kaynaklanmıştı. Kalın bağırsak kanserleri, evrimlerinin giderek daha erken aşamalarında, sıklıkla da kanser öncesi evrede belirlenir ve görece basit ameliyatlara tedavi edilebilir hale gelmişti. Papanicolaou’nun yayma teknikleriyle yapılan rahim ağzı kanser taramaları ise ülkenin her köşesindeki temel bakım birimlerinde uygulanır olmuştı; bunlar da yine bağırsak kanserinde olduğu gibi

kanser öncesi evrede yakalanıp küçük ameliyatlara alınabilmekteydi.*

Lösemi, lenfom ve testis kanserlerinde gerçekleşen düşüş ise, ancak kemoterapinin başarısına atfedilebilirdi. Çocukluk çağı ALL'sinde yüzde 80'lik bir iyileşme oranından söz edilebiliyordu artık. Hodgkin hastalığı ve bazı büyük hücreli agresif lenfomlar da benzer biçimde iyileştirilebilir olmuştu. Gerçi Hodgkin hastalığı, testis kanseri ve çocukluk çağı lösemileri için sorulması gereken asıl soru, kemoterapinin ne ölçüde iyileştirebildiği değil, ne kadar *azının* iyileştirmeye yeterli olduğuydu. Bu nedenle, ilk protokolde yapılan ölçeklendirmede geriye gidilerek, daha düşük ya da daha az zehirli dozların aynı iyileştirme oranlarını sağlayıp sağlamayacağını anlamaya yönelik deneyler de yapılmaktaydı.

Meme kanserine bağlı ölümlerdeki düşüş ise simgesel önem taşıyor, bu zaferlerin işbirliği ve birikime dayalı doğasını, ayrıca kansere karşı birbirinden bağımsız, çok sayıda silahla savaşmanın önemini temsil ediyordu. 1990 ve 2005 arasında meme kanserinden ölüm oranları, yüzde 24 ile benzeri görülmemiş bir düşüş göstermişti. Bu düşüşü gerçekleştirense temelde üç farklı girişim yöntemi: mamografi (meme kanserini, invazif, yani istilacı evreye ulaşmasına fırsat bırakmadan erken evresinde yakalamayı sağlayan tarama uygulaması), cerrahi ve destekleyici (adjuvan) tedavi. Houston, Texas'ta bir istatistikçi olan Donald Berry, tartışmalı bir soruya yanıt bulmak için kolları sıvadı: Mamografi ve kemoterapinin, hayatta kalma oranına birbirinden *bağımsız* katkıları ne olmuştu? Kimin zaferiydi bu? Önleme ve koruma çabalarının mı, tedaviye yönelik girişimlerin mi?"

Berry'nin yanıtı, önleme taraftarlarıyla kemoterapi taraftarları arasındaki çekişmelere uzun süredir sahne olmuş bir alanda, çoktandır gereksinim duyulan yumuşatıcı etkiyi sağlamış oldu. İki yaklaşımı da birbirinden bağımsız olarak ve istatistiksel modeller yardımıyla değerlendiren Berry, iki tarafı da hoşnut bırakacak bir beraberlikte karar kılmıştı: Her iki yaklaşım da kanser ölüm oranlarını eşit miktarlarda düşürmüştü (mamografi: yüzde 12; kemoterapi: yüzde 12) ve toplamdaki yüzde 24'lük orana eşit katkıda bulunmuştu. Berry'nin İncil'den yaptığı alıntıyla, sonuçta "hiç kimse, boşuna çabalamamıştı."



Bunların tümü de derin ve anlamlı çabaların sırtında gerçekleşen derin, anlamlı ve cesaretle kazanılmış zaferlerdi. Ama gerçekte başka bir kuşağın

* İnsan papilloma virüsüne (HPV) karşı yapılan aşılama, oranı daha da düşürmüştür.

** Cerrahinin katkıları böyle bir çalışmada ele alınamazdı, çünkü ameliyatlara 1990'dan önce de yapılmış ve neredeyse bütün kadınlar ameliyat olmuştu.

zaferleri, elliler ve altmışlarda yapılan keşiflerin birer sonucuydu hepsi de. Bütün bu tedavi stratejilerini türeten temel kavramsal gelişmeler, kanserin hücre biyolojisiyle ilgili önemli çalışmaların öncesine tarihlenmekteydi. Yalnızca yirmi yıl içinde gerçekleştirilen büyük bir atakla, yepyeni ve büyüleyici bir dünyanın kapıları aralanmıştı: kansere yolu açmak üzere bir hızlanıp bir yavaşlayan ‘hatalı’ onkogenler ve tümör baskılayıcı genler; yepyeni genetik kimeralar oluşturmak üzere ‘başları’ kesilip başka kromozomlara aktarılan kromozomlar; kanseri ölümden kurtarmak için akışı bozulan sin-yal iletim yolları... Ancak ölüm oranlarındaki ağır düşüşe katkıda bulunan *tedavi amaçlı* ilerlemeler, bu yepyeni kanser biyolojisinden yararlanma yoluna gitmemişti. Bir tarafta yeni bilim, bir tarafta eski tıp vardı şimdi. Mary Lasker, bir zamanlar kanser tıbbında yepyeni bir döneme damgasını basacak bir atılımın düşlerini kurmuştu. Ama sonunda gerçekleşen bu atılım, şimdi de başka bir döneme ait gibiydi.

Mary Lasker 1994’te Connecticut’taki evinde kalp yetmezliğinden öldüğünde, Washington, New York ve Boston’un hem kanser araştırmaları hem de ilgili politikalarla kaynayan merkezlerinden elini eteğini çekmiş durumdaydı. Gözlerini 93 yaşında kapayan bu kadının hayatı, biyomedikal araştırmaların en büyük dönüşümlerini yaşadığı, bu açıdan belki de en çalkantılı yüzyılda geçmiş sayılırdı. Coşkusu ve gücü son on yılında artık azalmış, Kanserle Savaş konusundaki başarılar ya da düş kırıklıkları üzerine nadiren konuşur olmuştu. Ancak, kanser tıbbının, en azından kendi yaşadığı dönem içinde çok daha fazlasını gerçekleştirmiş, Farber’in “evrensel tedavi” ölçeğine çok daha fazla yaklaşmış ve daha mutlak bir zafere imza atmış olacağını ummuştu. Kanserinin sahip olduğu karmaşıklık ve direnme gücü –yani o mutlak, hükmedici kuvvet– en adanmış ve kararlı karşıtlarını bile temkinli kılmış ve aşağılamıştı.

1994’te Lasker’in ölümünden birkaç hafta sonra, kanser genetikçisi Ed Harlow, yaptığı bir konuşmada, dönemin hem coşku hem de acısını birlikte sermişti ortaya. Harlow, New York’taki Cold Spring Harbor Laboratuvarı’nda kanser biyolojisinin büyük başarılarının duyurulacağı beklentisinin hakim olduğu haftalık bir konferansta, ayıltıcı etkisi epeyce büyük olan bir değerlendirmede bulunmuştu: “Kanserde ortaya çıkan moleküler bozukluklar ... hakkındaki bilgimizi, moleküler biyoloji alanında tam bir adanmışlıkla yirmi yıl boyunca gerçekleştirilen harikulade çalışmalara borçluyuz. Ancak bu bilgi, herhangi bir etkili tedaviye dönüştürülemediği gibi, halihazırdaki tedavilerin büyük bölümünün neden başarılı olup diğerlerinin de neden olmadığı konusuna açıklık getirecek herhangi bir anlayışı da tetiklememiştir. Bu açıdan son derece güç bir dönemin içinden geçmekteyiz.”

Bundan yaklaşık on yıl sonra, Massachusetts Genel Hastanesi kliniğin-

de benzeri bir çaresizliğin varlığını ben de hissetmiştim. Bir öğleden¹ sonra, kliniğin akciğer kanseri uzmanı Tom Lynch'in "bronkoalveoler hücre kanseri"ne yakalanmış ortayaşlı bir kadın için, karsinogenez, kanser genetiği ve kemoterapiyi büyük ustalıkla bir araya getirişine tanık oldum. Yeni hasta, vakur bir duruşa, hızlı ve keskin bir zekâya sahip bir tarihçiydi. Lynch kadının karşısına oturmuş, bir yandan önündeki kâğıda bir şeyler çizerken bir yandan da anlatıyordu: Bronştaki hücreler, kendi 'iradeleriyle' ve kontrolsüz biçimde çoğalmalarına neden olan gen mutasyonları geçirmiş ve bölgesel bir tümör oluşturmuşlardı. Bu hücreler, göç etmelerine, dokuları istila etmelerine ve metastaz yapmalarına olanak tanıyacak daha da fazla mutasyon geçirme eğilimindeydiler. Carboplatin ve Taxol ile (iki standart kemoterapi ilacı) yapılacak kemoterapi ise hücreleri öldürecek, hatta belki metastaz yapmak üzere başka organlara göçlerini de engelleyebilecekti. En iyi durumda, mutasyonlu genleri taşıyan hücreler ölecek ve kadının kanseri de tedavi edilmiş olacaktı.

Kadın, Lynch'in kalemini masaya bırakışını hızlı, keskin bakışlarıyla izledi. Açıklama düzgün ve akla uygun görünüyordu; ama bu mantık zincirinde açık kalan küçük bir parça gözünden kaçmamıştı. Bu açıklamayla önerilen tedavi arasındaki bağlantı neredeydi? Carboplatin, mutasyona uğramış genlerini nasıl "tamir" edecekti? Taxol, hangi hücrelerin mutasyonlu olduğunu, yani hangilerini öldüreceğini nasıl bilecekti? Hastalığın mekanizmasıyla ilgili bu açıklama, önerilen tıbbi girişimle nasıl ilişkilendirilebilirdi?

Aslında kadının yakaladığı, onkologlar için fazlaca tanıdık olan bir ayrım noktasıydı. Kanser tıbbi alanında çalışmak, son on yıldır basınçlı bir kutuda yaşamaktan farksız hale gelmişti. Bir yandan kanser biyolojisinin gide-rek artan berraklığı sizi iterken, bu berraklıktan işe yarar bir çare üretmeyi başaramamış bir tıbbi durağanlık duvarı da diğer yandan size var gücüyle karşı koymaktaydı. 1945 yılının kışında Vannevar Bush Başkan Roosevelt'e şöyle yazmıştı: "Savaş sırasında tıpta gerçekleştirilen büyük ilerlemeleri, savaştan önce birçok alanda yapılmış temel araştırmaların sağladığı bilimsel veri birikimine borçluyuz."

Bu "bilimsel veri birikimi" kanser için kritik bir noktaya ulaşmış durumdaydı. Bush'un benzetmesiyle "kaynayan bilim", yalnızca teknolojiyle serbest kalabilen basınçlı ve coşkulu bir buhar da üretmekteydi ister istemez. Kanser bilimi, içinde serbest kalacağı yeni bir kanser tıbbi için yalvarır hale gelmişti.

Eski Kanserlere Yeni İlaçlar

*Patroklos'un öyküsünde
Kimse sağ çıkmaz,
hatta bir yarı -tanrı olan Aşil bile.
Patroklos benzerdi ona;
ve aynı zırhı kuşandıkları...*

—Louise Glück

Kusursuz tedavi yöntemi henüz geliştirilmedi. Çoğumuz, bunun zehirli özellikteki sitotoksik terapiyi içermeyeceği inancındayız; ki, tümör biyolojisinin anlaşılmasına yönelik temel araştırmaları desteklememizin nedeni de budur. Ancak ... şu anda yapılabilecek en iyi şey, elde olanlardan azami yarar sağlamaya çalışmaktır.

—Bruce Chabner'dan Rose Kushner'e mektup

Efsaneye göre Aşil, doğumundan sonra Styx Nehri'ne hızlıca daldırılıp çıkarıldığında topuk kirişinden tutulmuştu yalnızca. Böylece, vücudunun karanlık sulara dokunan her bir parçası, en ölümcül silaha bile karşı koyabilecek bir güç kazanmış oluyordu – suya değmeyen topuk kirişi dışında. Truva Savaşı sırasında korunmasız olan topuğunu hedefleyen bir ok ise, Aşil'in yaşamını yitirmesine neden olacaktı.

1980'li yıllardan önce kanser tedavisi de kanser hücrelerinin iki temel zaafı gözetilerek biçimlendirilmekteydi. Bunlardan birincisi, çoğu kanserin sistematik biçimde yayılmadan önce, bölgesel birer hastalık biçiminde ortaya çıkmasıdır. Cerrahi ve ışın tedavisinin yararlandığı da kanserin bu zaafıdır. Kanseri vücuttan bir bütün olarak silmeye yönelik bu iki yöntem, yerel tümörleri kanser hücrelerinin yayılmalarına fırsat bırakmadan çıkarmak ve kanser hücrelerini, X-ışınlarıyla sağlanan güçlü enerji patlamalarıyla 'kavurmak' temeline dayanır.

İkinci zaaf ise, bazı kanser hücrelerindeki yüksek çoğalma hızıdır.* 1980'lerden önce keşfedilmiş kemoterapi ilaçlarının çoğu, bu zaafı hedef alır. Farber'in aminopterin maddesi gibi antifolatlar, folik asit metabolizmasını kesintiye uğratarak, hücreleri bölünme için zorunlu olan bir besinden yoksun bırakırlar. Azot hardalı ve sisplatin DNA ile kimyasal tepkimeye girer, DNA hasarına uğrayan hücreler ise genlerini kopyalayamaz, dolayısıyla bölünemezler de. Cezayir menekşesinin içerdiği zehir olan vinkristin ise, hücrenin bölünme için gerekli moleküler yapı iskelesini kurmasını engeller.

Ama kanserin bu iki geleneksel "Aşıl topuğu", yani bölgesel büyüme ve hızlı bölünme, ancak belirli bir noktaya kadar hedef alınabilir. Cerrahi ve ışınım tedavisi, doğaları gereği ancak yerel kanserlerde işe yarar, hücreler belirli sınırların dışına taştağında da başarısız olurlar. Bu nedenle, 1950'lerdeki radikal cerrahi taraftarlarının da acı biçimde keşfettiğı üzere, daha fazla ya da daha kapsamlı cerrahi, daha fazla iyileşme anlamına gelmemektedir.

Hücresel büyümeyi hedef alma yaklaşımı, biyolojik bir engele de çarp-maya mahkûmdur; çünkü normal hücrelerin de büyümeye ihtiyacı vardır. Büyüme ve çoğalma, kanserin ayırıcı özelliklerinden biri olduğı gibi, yaşamın da ayırıcı bir özelliğidir. Vinkristin ya da sisplatin gibi hücresel büyümeyi hedef alacak bir zehir, er veya geç normal hücrelerdeki büyümeyi de etkileyecek, kemoterapinin bu ağır bedelini vücutta en büyük hızla çoğalan hücreler ödemek zorunda kalacaklardır. Saçlar dökülecek, kan hücreleri azalacak, dış deri tabakaları ve bağırsak astar dokusu sürekli bir aşınma-yenilenme döngüsüne girecektir. Daha fazla ilacın, daha fazla iyileşme değil, daha fazla zehir anlamına geldiğı de, "radikal" kemoterapi yandaşlarının 1980'lerde acı biçimde öğrendiğı bir gerçek olmuştur.

Kansere yeni tedavi yöntemleriyle saldırabilmek için bilimsanları ve doktorların gereksinim duydukları şey, yalnızca kansere özgü olan yeni zayıf noktalardı. Kanser biyologlarının 1980'li yıllardaki keşifleri bu zaafarla ilgili daha ayrıntılı bir görüntü sunmuştu. Böylece kanserin üç yeni "Aşıl topuğu"nu temsil eden üç yeni ilke çıktı ortaya.

Birincisine göre, kanser hücrelerinin sürekli çoğalmaya itilmelerinin nedeni, DNA'larında biriken mutasyonlardı. Bu mutasyonlar iç protoonkogenleri etkinleştirip tümör baskılayıcı genleri de etkisiz kılıyor, normal hücre bölünmesi sırasında düzgün biçimde işleyen "gaz ve fren" sistemini bozuyordu. Bu hiperaktif genleri, normal olan öncüllerine zarar vermeden hedef almak, kanser hücrelerine daha seçici biçimde saldırmanın bir yolu olabilirdi.

İkincisi; protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genler genelde hücresel

* Bütün kanserlerde hızlı çoğalma görülmeyebilir. Daha yavaş büyüyen kanserlerin, büyümeyi hedef alan ilaçlarla etkisizleştirilmesi genellikle daha zordur.

iletim yollarının merkezi bölümlerinde yer alıyordu. Kanser hücrelerinin bölünüp büyümelerini yönlendiren etken, bu kritik yollardaki aşırı uyarımlı ya da etkinliği bastırılmış sinyallerdi. Bu iletim yolları normal hücrelerde de bulunmakla birlikte, burada sıkı bir denetim altında tutuluyorlardı. Bir kanser hücresinin, kalıcı biçimde etkinleştirilmiş bu türden bir iletim yoluna bağımlılığı ise, onun ikinci bir kırılğan noktasını oluşturmaktaydı.

Üçüncü olarak; engel tanımaz mutasyon-seçilim-sağkalım döngüsü, kanser hücresine kontrolsüz büyüme dışında başka özellikler de kazandırıyordu: ölüm sinyallerine direnme, vücut boyunca metastaz yapma ve kan damarlarının gelişimini başlatma. Kanser bu “ayırıcı özellikleri” kanser hücresince icat edilmemiş, vücudun normal fizyolojik işleyişi sırasında devreye giren benzer süreçlerin bozulmasıyla ortaya çıkmışlardı. Kanser hücresinin bu süreçlere bağımlılık kazanmış olması ise, kanserin üçüncü zayıf noktasıydı.

Bu durumda yeni kanser tıbbının yapması gereken şey de, normal hücreyle kanser hücresi arasındaki onca benzerlik arasından, genler, iletim yolları ve kazanılmış becerilerde yatabilecek küçük farklılıkları bulup, zehirli kılıcı bu yeni “topuğa” saplamak olacaktı.



Aşıl'ın topuğunu bulmak bir şey, ona saplayacak silahı keşfetmek ise başka şeydi. 1980'lerin sonuna kadar, bir onkogenin etkinleşme ya da tümör baskılayıcının etkisiz hale gelme sürecini tersine çevirecek bir ilaç çıkmamıştı ortaya. O güne kadar keşfedilmiş kansere hedefli en özgül ilaç olan tamoksifen bile, onkogen ya da ilgili iletim yolunu doğrudan baskılamak yoluyla değil, bazı meme kanseri hücrelerinin östrojene bağımlılığını hedef alarak işlev görüyordu. 1986'da bulunacak ilk “onkogene hedefli” ilaç ise, bu nedenle kanser tıbbını bir anda harekete geçirecekti. Büyük olasılıkla rastlantıyla keşfedilecek böyle bir molekülün varlığı bile, sonraki onyılda geniş çaplı arama çabaları için sahneyi hazırlamaya yeterdi.

Onkolojinin önemli kavşaklarından birinde duran hastalık, lösemnin “akut promiyelositik lösemi” (APL) adı verilen bir başka ender türüydü. İlk olarak 1950'lerde yetişkin lösemisinin ayrı bir türü olarak belirlenen bu hastalığın önemli bir özelliği, hücrelerin hızlı bölünmekle kalmayıp, henüz olgunluğa ulaşmamış oldukları bir gelişim aşamasında “donabilmeleridir.” Normalde, kemik iliğinde gelişmekte olan akyuvarlar, tümüyle işlevsel yetişkin hücrelere dönüşmeden önce belirli olgunlaşma aşamalarından geçerler. Bu ara hücrelerden bir tanesi de, işlevsel anlamda yetişkinliğin kıyısında bulunan ‘ergen’ hücre “promiyelosit”tir. APL, özünde bu olgunlaşmamış

promiyelositlerde gerçekleşen malin büyümenin bir sonucudur. Normal promiyelositler, genelde virüs, bakteri ve parazitleri öldürmek için yetişkin akyuvarlarca salınan zehirli enzimlerden yüklü miktarlarda içerir. Promiyelositik lösemide ise kan, bu zehir yüklü promiyelositlerle dolar. Sağı solu belli olmayan, dengesiz ve huysuz yapıdaki APL hücreleri, zehirli içeriklerini her an boşaltmaya hazır halde bekler, boşalttıklarındaysa büyük çaplı bir kanama ya da vücutta septik bir reaksiyon başlatabilirler. Sonuçta APL, patolojik hücre çoğalmasını yıkıcı bir numara eşliğinde çıkarır karşımıza. Kanserlerin çoğu, çoğalmaktan vazgeçmeyi reddeden hücreler içerirken, APL'deki hücreler, ek olarak büyümeyi de reddetmektedir.

APL hücrelerindeki bu gelişimi dondurma davranışı, biliminsanlarını 1970'lerin başından beri onları olgunlaştırmaya zorlayacak kimyasalların arayışına itmişti. Test tüplerinde APL üzerinde denenen yığınla ilaç arasından bir tanesi, sonunda diğerlerinden ayrılmayı başardı: A vitamininin okside edilmiş bir formu olan retinoik asit. Ancak retinoik asit de, son derece güvenilir bir tepkime aracı olduğunu kısa zamanda kanıtladı. Kimyasal, bir uygulamada APL hücrelerinin olgunlaşmasını sağlarken, tümüyle aynı biçimde kullanıldığı bir ikincisinde başarısız olabilmekteydi. Bu ne yapacağı kestirilemeyen oynak kimyasalla çileden çıkan biyolog ve kimyacılar, duymuş oldukları ilk hevesin etkisi de geçince, ona sırtlarını dönmeyi yeğlediler.

1985 yazında Çin'den bir lösemi araştırmacıları ekibi, Paris'teki Saint Louis Hastanesi'nde hematolog olan ve uzun süredir APL ile ilgilenmiş Laurent Degos ile buluşmak üzere Fransa'ya geldi. Zhen Yi Wang'ın önderliğindeki Çin ekibi de, Şanghay'da işlek bir klinik merkezi olan Ruijin Hastanesi'nde APL hastalarını tedavi etmekteydi. Hem Degos hem de Wang, hastalarda APL'nin gerilemesini sağlamak üzere standart kemoterapi maddelerini (yani hızlı büyüyen hücreleri hedef alan ilaçları) denemiş, ancak sonuç alamamışlardı. Araştırmacılar bu tuhaf, öldürücü hastalık için yeni bir stratejinin gerekliliği üzerine konuşurken, kendilerini hep APL hücrelerindeki ilginç gelişmemişlik özelliğinden ve uygun kimyasal için artık bırakılmış olan arayıştan söz ederlerken buluyorlardı.

Wang ve Degos'un da bildiği üzere retinoik asit, birbirine oldukça yakın iki moleküler biçimde ortaya çıkar: cis-retinoik asit ve trans-retinoik asit. Bu iki biçim de bileşim bakımından aynı olmakla birlikte moleküler yapı bakımından küçük bir farkla ayrılıyor, dolayısıyla girdikleri moleküler tepkimelerde de birbirlerinden farklı biçimde davranıyorlardı. (Cis-retinoik asit ve trans-retinoik asitte aynı atomlar bulunmakla birlikte atomlar, ikisinde farklı biçimde düzenlenmiş durumdadır.) İki retinoik asit tipinden en çok cis-retinoik asit üzerinde çalışılmış ve kestirilemez, gelip geçici sonuçları veren de yine bu molekül olmuştu. Wang ve Degos'un şimdi merak

ettiği nokta ise, gerçek “olgunlaştırıcı” maddenin aslında trans-retinoik asit olup olmadığıydı. Eski deneylerde alınan güvenilir sonuçlar, kullanılan bütün retinoik asit örneklerinde az ve değişken miktarlarda trans-retinoik asit de bulunmasına bağlı olamaz mıydı?

Şanghay’daki bir Fransız Cizvit okulunda eğitim almış olan Wang biraz hızlı ve epeyce de aksanlı bir Fransızca konuşa da, dilbilimsel ve coğrafi bariyerleri aşmayı başaran iki hematolog kafa kafaya verip, bir uluslararası işbirliği projesinin ana hatlarını oluşturdular. Wang, Şanghay’ın hemen dışında yer alan ve içine cis-retinoik asit karıştırmadan saf trans-retinoik asit üretebilecek bir ilaç fabrikası biliyordu. İlacın etkisini Ruijin Hastanesi’ndeki APL hastalarının üzerinde deneyecek, Degos’nun Paris’teki ekibi ise, Çin’deki ilk test turundan sonra devreye girip, aynı stratejiyi Fransız APL hastalarına uygulayarak ilk sonuçları doğrulamış olacaktı.

Deneyine 1986’da ve 24 hastayla başlayan Wang, 23 hastada göz kamaştırıcı bir tepkiye tanık oldu. Kandaki lösemik promiyelositler hızla akyuvarlara olgunlaşmıştı. “Çekirdek büyümüştü” diye yazıyordu Wang; “ve sitoplazmada daha az sayıda birincil granül olduğu göze çarpıyordu. Kültürün dördüncü gününde bu hücrelerden özgül –ya da ikincil– granüller içeren miyelositler ortaya çıkmıştı ... Bu sonuç, tümüyle olgunlaşmış granüositlerin gelişmiş olduğuna işaret etmekteydi.”

Derken, daha da beklenmedik bir gelişme oldu: Olgunluk evresine ulaşan kanser hücreleri ölmeye başlamıştı. Bu farklılaşma ve ölüm döngüsü bazı hastalarda öyle ani bir patlamayla gerçekleşmekteydi ki, kemik iliği önce farklılaşmış promiyelositlerle şişiyor, sonra da (hücrelerin girmiş olduğu hızlandırılmış olgunlaşma-ölüm döngüsü sonucu) yavaş bir seyirle, haftalar içinde boşalıyordu. Kanser hücrelerinin bir anda olgunlaşivermeleri, ilaçlarla kontrol edilebilen kısa süreli metabolik sorunlara yol açsa da, trans-retinoik asidin bunun dışındaki yan etkileri, dudak-ağız kuruluğu ve ara sıra ortaya çıkabilen deri döküntüleriydi. Trans-retinoik asidin sağladığı gerileme dönemleri ise haftalar, sıklıkla da aylarca sürebilmekteydi.

Ancak APL, çoğunlukla da trans-retinoik asitle tedaviden sonraki üçüncü ya da dördüncü ayda olmak üzere, bir şekilde nüksetmeyi başarıyordu. Paris ve Şanghay ekiplerinin bundan sonraki adımı da, bu nedenle standart kemoterapi ilaçlarına trans-retinoik asit eklemek, yani eski ve yeni ilaçların bir kokteyli hazırlamak oldu. Gerileme dönemleri, bu karışımın etkisiyle birkaç ay daha uzamış, hastaların dörtte üçünde önce bir yıla, daha sonra beş yıla ulaşabilmişti. 1993 yılına gelindiğinde Wang ve Degos, trans-retinoik asit ve standart kemoterapi karışımıyla tedavi edilen hastaların yüzde 75’inde hastalığın hiçbir zaman nüksetmeyeceği sonucuna varmışlardı. Bu, APL tarihinde duyulmamış bir orandı.

Bu şaşırtıcı sonuçları moleküler düzeyde açıklayabilmek için, kanser biyologlarının yaklaşık bir on yıla daha ihtiyaçları vardı. Açıklamanın anah-tarı ise, Chicago'lu hücre biyologu Janet Rowley'nin özenli çalışmalarında gizlenmiş durumdaydı. Rowley, 1984'te APL hücrelerindeki kromozomlara özgü bir yer değişimi ("translokasyon") belirlemişti. Buna göre, 15. kromo-zomdaki bir genin parçası, 17. kromozomdaki bir genin parçasıyla birleş-mekte ve sonuçta beliren etkinleşmiş onkogen "kimerası" da promiyelosit-leri çoğalmaya yönlendirip olgunlaşmalarını engelleyerek, APL'nin bildik belirtilerini ortaya çıkarmaktaydı.

1990'da, yani Wang'ın Şanghay'da gerçekleştirdiği deneyden tam dört yıl sonra, Fransa, İtalya ve ABD'den ekipler, birbirinden bağımsız olarak zanlı onkogeni yalıtmayı başardılar. Böylece APL onkogeninin, trans-retinoik aside sıkı biçimde bağlanan bir protein kodladığı da ortaya çık-mış oldu. Onkogenin APL hücreleri içindeki sinyalinin bu bağlanmayla birlikte anında sönümlenmesi ise, Şanghay'da gözlenen hızlı ve güçlü ge-rilemeleri açıklamaktaydı.



Ruijin keşfi hatırı sayılır bir önem taşıyordu: Trans-retinoik asit, bir kere moleküler onkolojinin uzun süreli fantezisini (onkogeni hedef alan bir kan-ser ilacı) temsil etmekteydi; ancak keşif, geriye doğru yaşanan bir fantezi-ydi. Wang ve Dego, yürüttükleri bazı tahminler sonucu trans-retinoik asitle karşı karşıya gelmiş, molekülün bir onkogeni doğrudan hedef alabildiğini ise ancak sonradan anlamışlardı.

Peki, tersi yönde bir yolculuk yapmak da mümkün müydü? Onkogenden baş-layıp ilaçta sonlanan bir yolculuk? Robert Weinberg'in Boston'daki laboratuvarı bu yolculuğa başlamıştı bile; Weinberg'in kendisi pek farkında olmasa da.

1980'lerin başlarına gelindiğinde Weinberg'in laboratuvarı, kansere neden olan genleri kanser hücrelerinden doğrudan yalıtacak bir tekniği daha gelişkin hale getirmiş, Weinberg'in bu tekniğinden yararlanan araş-tırmacılar kanser hücrelerinden düzinelerce yeni onkogen yalıtmışlardı. Weinberg'in laboratuvarında çalışan Mumbai'li bir doktora sonrası araştı-rmacısı olan Lakshmi Charon Padhy ise, 1982'de faredeki bir nöroblastom-dan* bu tür bir gen yalıttığını duyurarak geni, evsahibi tümörün ("neurob-lastoma") adına ithafen "*neu*" olarak adlandırdı.

Neu geni, böylece büyümekte olan onkogenler listesine katılsa da, onlar-dan farklı bir özellik taşımaktaydı. Hücreler, normalde lipid ve proteinlerden oluşan ve birçok ilaca karşı bariyer işlevi gören 'yağlı' bir zarla çevrilidir. O

* sinir dokusu kaynaklı bir malin tümör tipi, Ç.N.

güne kadar keşfedilen *ras* ve *myc* gibi çoğu onkogen de, hücrenin içinde hapis tutularak (*ras* da hücre zarına bağlı olmakla birlikte, hücrenin iç tarafında yer alır), hücre zarını delip geçemeyen ilaçlara karşı erişilmez kılınmış durumdaydı. Ancak *neu* geninin ürünü olan protein, diğerlerinden farklılık göstererek hücrenin derinlerinde gizlenmiyor, zara bağlandığı yerden hücre dışına çıkan büyük bir parça, geni bütün ilaçlara açık hale getiriyordu.

Lakshmi Charon Padhy'nin deneyecek bir "ilacı" bile vardı hazırda. 1981'de geni yalıtmağa uğraşırken, bu yeni *neu* proteinine karşı koyacak bir antikor da ortaya çıkarmayı başarmıştı. Antikorlar, diğer molekülleri bağlayacak biçimde yapılandırılmıştır; bağlanan proteinler ise genellikle baskılanır ve etkinlikleri kaybolur. Ancak antikorlar hücre zarını geçemediklerinden, bağlanmak için hücrenin dışında yer alan proteinlere gereksinim duyarlar. Bu durumda *neu*, hücre zarının dışına kışkırtıcı biçimde uzattığı koca moleküler "ayağıyla" kusursuz bir hedefti. *Neu* antikorunu nöroblastom hücrelerine verip bağlanmanın etkisini belirlemek, Padhy için en fazla öğle sonrasına sığacak bir deney demektir. Weinberg ise "en fazla bir gecemizi alacaktı" diye anımsamıştı sonradan. "Kendimi kamçılayabilirim! O sıralarda kafamı kurcalayan düşüncelere bu kadar saplantılı biçimde dalmayıp biraz daha dikkatli ve biraz daha odaklanmış olsaydım, bunu ben de görebilirdim."

Önlerinde bunca kışkırtıcı ipucunun varlığına rağmen, Padhy ve Weinberg deneye bir türlü kalkışamadılar. Günler birbirini böylece kovaladı. İçe dönük ve kapalı yapıdaki Padhy, laboratuvarında üzerindeki eprimiş laboratuvar ön-lüğüyle geziniyor, deneylerini kendi kendine yapıyor ve üzerinde de fazla konuşmuyordu. Padhy'nin keşfi önemli bir bilimsel dergide yayımlandığı halde, onun potansiyel bir kanser karşıtı ilaç bulmuş olabileceğini olsa olsa birkaç bilim insanı fark etmişti (*neu*-bağlayıcı antikor, makalede yer alan çapraşık bir şeklin içinde bir yerlere gömülü durumdaydı). Yeni onkogenlerin baş dön-dürücü girdabına kapılmış ve gözü kanser hücresinin temel biyolojisinden başka bir şey görmeyen Weinberg bile, *neu* deneyini unutup gitmişti.*

Weinberg'in elinde hem bir onkogen hem de olasılıkla bir onkogen karşıtı kimyasal olsa da, bu ikisi bir türlü bir araya gelememişti (insan vücudu ve insan hücrelerinde). *Neu*, bu arada Weinberg'in laboratuvarındaki inkü-batörlerde çoğalan nöroblastom hücreleri üzerinde saplantılı ve görünüşte yenilmez biçimde tepinirken, aslında moleküler ayağı da plazma zarının yüzeyinden fırlamış, Aşil'in topuğundan farksız bir kırılğanlıkla sallanıp durmaktaydı.

* 1986'da Jeffrey Drebin ve Mark Greene, *neu* genine karşı etki gösteren bir antikorla tedavinin, kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurduğunu gösterdiler. Ancak bu antikordan, insanda kansere karşı koyacak bir ilaç geliştirilebileceği düşüncesi, ilgili tüm grupların gözünden kaçmıştı.

İpler Kenti

Ersilia'da oturanlar kentin yaşamını ayakta tutan bağları belirlemek için evlerin köşeleri arasına, renkleri akrabalık, takas, otorite, temsil ilişkilerine göre değişen, beyaz veya siyah veya gri veya siyah-beyaz ipler gererler. İpler artık aralarından geçilemeyecek kadar çoğaldığında çekip giderler. Evler parça parça sökülür.*

—Italo Calvino

Neu geninin tedavi açısından sunduğu çıkarımlar Weinberg'in gözünden bir süreliğine kaçmış olsa da onkogenler, doğaları gereği kendilerini kolay kolay unutturacak yapılar değildi. Italo Calvino *Görünmez Kentler* kitabında, bir evin ahalisiyle diğeri arasındaki ilişkilerin, iki ev arasında gerilmiş renkli bir iple belirtildiği düşsel bir metropolden söz eder. Metropol büyüdükçe bu ipler ağı kalınlaşır ve evlerin kendileri neredeyse görünmez olur. Calvino'nun kenti, sonunda birbirine örülü renkli bir ip ağından ibaret duruma gelmiştir.

Birileri ortaya çıkıp da, normal bir hücredeki genlerin birbiriyle ilişkisini gösteren benzeri bir harita çizmiş olsaydı, *ras*, *myc*, *neu* ve *Rb* gibi proto-onkogen ve tümör baskılayıcılar, bütün yönlere gönderdikleri renkli iplerle birlikte bu hücresel kentin göbeğinde oturuyor olurlardı. Hücrenin moleküler eksenini oluşturan bu iki gen grubu, hücre bölünmesinin bekçileri konumundadır; hücre bölünmesi ise fizyolojimizin öyle merkezi bir işlevidir ki, süreci düzenleyen gen ve iletim yolları, biyolojimizin kalan bütün unsurlarıyla bir şekilde kesişmek zorundadırlar. Laboratuvarında biz bu olgudan “kanserden altı derecelik ayrılık kuralı” olarak söz ederiz.”: Biyo-

* Italo Calvino, *Görünmez Kentler*, Çeviren: Işıl Saatçioğlu, Yapı Kredi Yayınları, 2002

** “Altı derecelik ayrılık” (six degrees of separation) varsayımı, dünya yüzündeki her kişinin, başka herhangi bir kişiye en fazla beş kişilik bir tanıdıklar grubu aracılığıyla, yani altı adımda bağlanabileceğini ileri sürer, Ç.N.

lojiyle ilgili istediğiniz soruyu sorun; bu sorular birbirinden ne kadar uzak görünürse görünsün (“Kalp neden yetmezliğe girer?” “Solucanlar neden yaşlanır?” “Kuşlar şarkı söylemeyi nasıl öğrenir?”), olasılıkla altı genetik adım atmaya bile kalmadan bir protoonkogen ya da tümör baskılayıcıya bağlanmış olacaksınız.

Bu nedenle *neu* geninin Weinberg’in laboratuvarında unutulup bir başka laboratuvarda da yeniden dirilmiş olması, fazla şaşırtıcı sayılmamalıdır. 1984 yazında, Weinberg ile bilimsel işbirliği yapan bir araştırma ekibi *neu* geninin insandaki homologunu keşfetti. Daha önce bulunmuş bir başka büyüme düzenleyici gene (İnsan EGF Reseptörü – Human EGF Receptor – HER) benzerliğinden yola çıkılarak, gene *Her-2* adı verildi.

Gen, farklı isimler taşısa da sonuçta aynı gendir; ama *neu* geninin öyküsünde önemli bir ayrım noktası vardı. Weinberg’in geni akademik bir laboratuvarda keşfedilmiş, araştırmacının dikkati de büyük ölçüde *neu* onkogeninin moleküler mekanizmasını anlamaya odaklanmıştı. Buna karşılık *Her-2*, ilaç şirketi Genentech’in tesislerinde bulunmuştu. Keşif yerlerinin niteliği, dolayısıyla da hedefler arasındaki farklar, genin kaderini de ciddi biçimde belirleyecekti sonradan. *Neu*, Weinberg için nöroblastomu anlamada yararlanılabilecek bir araçken, *Her-2* de Genentech için yeni bir ilacın geliştirilmesinde yararlanılabilecek bir araçtı.



San Francisco’nun güney ucunda, Stanford, UCSF ve Berkeley’nin büyük laboratuvarları ile Silikon Vadisi’nin yeni filizlenen şirketleri arasında sıkışıp kalmış Genentech (Genetik Mühendisliği Teknolojisi, yani *Genetic Engineering Technology*’nin kısaltması), baştan aşağı simyasal simgeciliğe bulanmış bir fikrin ürünüydü. 1970’li yılların sonlarında Stanford ve UCSF’ten araştırmacılar, “rekombinant DNA” adı verilen bir teknoloji geliştirmişlerdi. Bu teknoloji sayesinde genlerle o güne kadar hayal bile edilemeyecek ölçüde ‘oynanabiliyor’, yani genler bir tür mühendislik sürecine tabi tutulabiliyordu. Organizmalar arasında taşınabiliyorlardı sözgelimi: Bir inek genini bakteriye aktarabiliyor, köpek hücrelerinde bir insan proteini üretebiliyordunuz. Genleri, birbirine ekleyerek yeni genler de oluşturabiliyor, doğada bulunmayan yeni proteinler sentezleyebiliyordunuz. Genentech de, işte bu gen teknolojisini geliştirerek yeni ilaçlardan oluşan yepyeni bir koleksiyonun düşünüyordu. 1976’da kurulan şirket, UCSF’ten rekombinant DNA teknolojisini lisans hakkını satın alarak girişim sermayesi olarak ayrılan 200 bin dolar gibi küçük bir rakamla yeni ilaç arayışına başladı.

“İlaç” en yalın kavramsal tanımıyla, bir hayvanın fizyolojisi üzerinde et-

kili olabilen herhangi bir maddedir. İlaçlar basit moleküller (ör. su ve tuz, belirli koşullarda güçlü farmakolojik maddeler olarak işlev görebilir) ya da karmaşık, çok yönlü kimyasallar biçiminde (penisilin gibi doğadan alınan moleküller ya da aminopterin gibi yapay olarak üretilen kimyasallar) olabilir. Tıpta kullanılan en karmaşık ilaçlardan bir bölümü proteinlerden (yani hücre tarafından üretilip insan fizyolojisi üzerinde de çok çeşitli etkiler gösterebilen moleküllerden) yapılmıştır. Sözgelimi, pankreas hücrelerince üretilen insülin, kan şeker düzeylerini düzenleyebilme özelliğiyle, şeker hastalığı için kullanılır; hipofiz bezince üretilen büyüme hormonu da, kas ve kemik hücrelerinin metabolizma hızını artırarak büyümeyi sağlar.

Genentech kurulmadan önce, etkili ve güçlü olsalar da protein içerikli ilaçların üretimi son derece zordu. Sözgelimi insülini üretmenin yolu, inek ve domuz iç organlarının bir karışım içine öğütülmesi ve sonra da proteinin karışımdan çekilmesi idi (yarım kiloluk insülin için yaklaşık 3600 kilo pankreas dokusu). Cüceliğin bir türünü tedavide kullanılan büyüme hormonu, binlerce insan kadavrasından çıkarılmış hipofiz bezlerinden elde edilebiliyordu. Kanama bozukluklarının tedavisinde kullanılan pıhtılaştırıcı ilaçlar ise litrelerce insan kanı gerektirmekteydi.

Rekombinant DNA teknolojisi, Genentech'in insan proteinlerini sıfırdan üretmesine olanak tanımıştı: Proteinleri hayvan ve insan organlarından çıkarmak yerine, bir insan genini, örneğin bir bakterinin içine "mühendislik" yöntemleriyle verebiliyor ve bakteri hücresini, o proteinin büyük miktarlarda üretiminde kullanabiliyorlardı. Çığır açıcı bir teknolojiydi bu. 1982'de Genentech ilk "rekombinant" insan insülinini; 1984'te hemofili hastalarının kanamalarını kontrol altında tutmada kullanılacak bir pıhtılaşma faktörünü; 1985'te ise insan büyüme hormonunun yine ilk rekombinant versiyonunu üretti. Bunların hepsi de, insan proteinlerinin sentezlenme işlemlerini bakteri ya da hayvan hücrelerinde yürütmeyi mümkün kılan gen mühendisliği süreçlerinin çıktılarıydı.

Ancak kısa sürede büyük bir patlama yaşamış olan Genentech, 1980'lerin sonuna gelindiğinde, rekombinant DNA teknolojisiyle seri üretimini yapabileceği ilaçları tüketmiş durumdaydı. İlk kazanmış olduğu başarılar, sonuçta bir ürünün değil, bir *sürecin* başarılarıydı; çünkü şirketin yapmış olduğu şey, eski ilaçları üretecek yepyeni bir yöntem bulmak olmuştu. Eğer şimdi de sıfırdan yeni ilaç üretimine geçmeye niyetli idiyse, daha önce kullandığı stratejiyi değiştirmek, ilaçlar için hedefler bulmak zorundaydı: rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmiş başka proteinlerce açılıp kapatılabilecek ve belirli bir hastalığın fizyolojisinde önemli bir rol oynama olasılığı bulunan proteinler.

Genentech'te çalışan Alman biliminsanı Axel Ullrich'in, Weinberg'in

Her-2/neu genini (hücre zarına bağlanmış olan onkogen) yeniden keşfi de, işte bu “hedef keşif” programı kapsamında gerçekleşmişti.* Ancak Genentech, keşfedilmiş bu yeni genle ne yapacağını bilmiyordu. O güne kadar başarıyla üretmiş olduğu diğer ilaçlar, bir proteinin düzeyinin ya da bir sinyalin iletim gücünün düşük olduğu insan hastalıklarını tedavi amacıyla tasarlanmıştı (şeker hastalığı için insülin, cücelik için büyüme hormonu gibi). Onkogenler ise tam tersi konumda oturmaktaydı; bunlarda söz konusu olan sinyalin yokluğu değil, fazlalığıydı. Genentech, eksik olan proteini bir bakteri hücresinde üretebilirdi ama bir insan hücresinde aşırı etkin olan bir proteini baskılayanın yolunu henüz bilmiyordu.



Genentech’in onkogenleri etkisiz hale getirecek bir yol arayışında olduğu 1986 yazında, Ullrich, Los Angeles’taki California Üniversitesi yerleşkesinde bir seminer verdi. Canlılığı, coşkusu ve koyu renkli takım elbisesiyle kendisini dinleyenleri etkilemekte hiç zorlanmamıştı. *Her-2*’nin yalıtılması ve keşfin Weinberg’in daha önceki keşfiyle rastlantısal çakışmasının öyküsüyle dinleyicilerini büyülemiş, ancak onlarda uyanan soru işaretini engellemeyi yine de başaramamıştı. Genentech, bir ilaç şirketi idi. Öyleyse neredeydi ilaç?

O öğle sonrasında Ullrich’in seminerini dinlemeye gelenlerden biri de UCLA onkoloğu Dennis Slamon idi. Apalaşlar’da bir maden işçisinin oğlu olan Slamon, Chicago Üniversitesi’nde tıp eğitimini, UCLA’da da onkoloji uzmanlığını tamamlamıştı. Yumuşaklık, azim ve inadın tuhaf bir karışımı, bir muhabirin deyimiyle de “kadifeden bir matkap”tı. Akademik yaşamının başlarında, kanseri yenmek için kendi ifadesiyle “ölümüne bir kararlılık” geliştirmiş, ama o zamana kadar, sonuç vermeyen bir kararlılık olarak kalmıştı bu tutkusu. Slamon, Chicago’dayken HTLV-1 adı verilen bir insan lösemi virüsüyle (insanda kansere neden olduğu gösterilmiş bir retrovirüs) ilgili bir dizi incelikli çalışma gerçekleştirmişse de, virüsün kansere yol açması çok ender görülen bir durumdu. Slamon da biliyordu ki virüsleri katletmek kansere bir çözüm sunmayacaktı. Onun ihtiyaç duyduğu şey, onkogeni öldürecek bir yöntemdi.

Ullrich’in *Her-2* ile ilgili öyküsü, Slamon’un hızlı bir sezgisel bağlantı kurmasına neden olmuştu. Ullrich’in elinde bir onkogen vardı, Genentech’in de ilaç gereksinimi; ama ara basamak yoktu ortalıkta. İlaç, hastalığın yokluğunda gereksiz bir araçtan öte bir şey değildi. İşe yarar bir kanser ilacı üretmek

* Ullrich aslında fare *neu* geninin insandaki homologunu bulmuştu. Aynı geni, birbirinden bağımsız olarak çalışan iki başka ekip de keşfetmişti.

için, her iki taraf da *Her-2* geninin aşırı etkin olduğu bir kanser türü bulmak zorundaydı. Boston'daki saplantılı 'istifçi' Thad Dryja'yı hiç de aratmayacak özellikteki Slamon, daha önceden, UCLA'da ameliyat olmuş hastalardan kanserli doku örnekleri toplamış ve koca bir dondurucuda saklamıştı. Zaman geçirmeden basit bir işbirliği önerisinde bulundu: Ullrich, *Her-2* için gereken DNA problemlerini Genentech'ten gönderirse, kendisi de kanser hücreleri koleksiyonunu, aşırı etkin *Her-2* örnekleri bulmak üzere tarayabilir ve böylece de onkogenle insan kanseri arasındaki köprüyü de kurabilirdi.

Ullrich öneriyi kabul ederek 1986'da Slamon'a, kanser örneklerini taramasını mümkün kılacak *Her-2* probunu gönderdi. Slamon birkaç ay sonra Ullrich'i arayarak belirli bir örüntü bulduğunu, ancak önüne çıkan şeyi tam olarak anlayamadığını bildirdi. Çoğalmak için belirli bir genin etkinliğine bağımlı hale gelmiş olan kanser hücreleri, kromozomlarında o genin birçok kopyasını oluşturarak etkisini güçlendirebilirler. "Onkogen amplifikasyonu" (onkogen güçlendirme) olarak adlandırılan bu durum, bir bağımlının, bağımlı olduğu maddenin alımını artırarak, bağımlılığını daha da güçlendirmesine benzetilebilir. *Her-2*, Slamon'un keşfettiği üzere meme kanseri örneklerinde yüksek derecede güçlendirilmişti; ancak hepsinde de değil. Meme kanserleri, örneklerin sergilediği renklenme kalıplarına göre *Her-2* pozitif (güçlendirilmiş) ve *Her-2* negatif (güçlendirilmemiş) biçiminde iki sınıfa ayrılabilmekteydi.

Hücrelerin sergilediği bu farklı özelliklerle aklı karışan Slamon, *Her-2* pozitif tümörlerin *Her-2* negatiflerden farklı davranıp davranmadığını belirlemek üzere bir asistanı görevlendirdi. Bu arayış ise, alışılmışın dışında bir başka kalıp daha ortaya çıkardı: Ullrich'in genini güçlendiren meme tümörleri daha agresif, yayılıma daha eğilimli ve olasılıkla da daha öldürücüydü. *Her-2* amplifikasyonu, seyri en karanlık görünen tümörleri işaretlemekteydi.

Slamon'un verileri, Ullrich'in Genentech'teki laboratuvarında bir dizi işlem başlatmaya yetmişti. *Her-2*'nin bir kanser alt tipiyle (agresif meme kanseri) ilişkilendirilebiliyor olması, önemli bir deneyin de çıkış noktası oldu. Ullrich, *Her-2* etkinliğinin bir biçimde baskılanmasıyla ne olacağını merak etmekteydi. Kanser, güçlendirilmiş *Her-2*'ye gerçekten de tam anlamıyla "bağımlı" mıydı? Eğer öyleyse, bağımlılık sinyalinin *Her-2*'ye karşı-etkide bulunan bir ilaçla baskılanması, kanser hücrelerinin çoğalmalarını engelleyecek miydi? Ullrich, böylece Weinberg ve Padhy'nin yapmayı "unuttuğu" o öğle sonrası deneyinin çevresinde gezinmeye başlamış oldu.

Ullrich, *Her-2*'nin işlevini "kapatacak" bir ilacı nerede arayabileceğini biliyordu. 1980'lerin ortalarına gelindiğinde Genentech'in, örgütlenme biçimi bakımından bir üniversiteden farkı kalmamıştı. Güney San Francisco yerleşkesi artık bölümler halinde düzenlenmiş, araştırma alt grupları oluşturul-

muş, konferans ve dersler de düzenli biçimde verilir olmuştı; açık alanlarda blucinden bozma şortlarıyla frizbi oynayan araştırmacılara rastlamak bile mümkündü. Ullrich bir öğleden sonra, Genentech'in, bağışıklık moleküllerinin üretiminde uzmanlaşmış Bağışıklık Bilimleri (İmmünoloji) Bölümü'ne yürüdü. Umudu, burada *Her-2*'ye bağlanıp sinyallerini de silebilen ilacı tasarlayabilecek bir araştırmacı bulmaktı.

Kafasında belirli bir protein türü dönüp durmaktaydı bile: bir antikör. Antikörler, hedeflerine son derece özgül biçimde bağlanabilen bağışıklık proteinleridir. Bağışıklık sistemi doğanın bu sihirli mermilerini, bakteri ve virüslerdeki belirli hedef noktalarına bağlanmaları ve öldürmeleri için üretir. Cambridge Üniversitesi'nde iki immünolog (bağışıklık bilimci) olan Cesar Milstein ve George Kohler 1970'lerin ortalarında, kanser hücresiyle birleşmiş bir melez bağışıklık hücresi yardımıyla, tek bir antikordan büyük miktarlarda üretmelerini sağlayacak bir yöntem bulmuşlardı. (Bağışıklık hücresi antikoru salgılamak, kontrolsüz çoğalma uzmanı kanser hücresi de onu bir fabrikaya dönüştürmekteydi.) Yöntem, kanser tedavisinde izlenebilecek olası bir yol olarak hemen kabul görmüştü. Ancak antikörler tedavi amacıyla kullanılacaktıysa, yalnızca kanser hücrelerine özgü olan hedeflerin de belirlenmesi gerekiyordu; ki bunun çok güç olduğu da zaten ortaya çıkmıştı. Ullrich de işte böyle bir hedef bulduğuna inanmaktaydı. Bazı meme tümörlerinde "güçlendirilmiş", ama normal hücrelerde güçlükle belirlenebilen *Her-2*, belki de Kohler'in aranan hedefinin ta kendisiydi.

Bu arada Slamon da UCLA'da, *Her-2*'nin etkin olduğu kanserlerle ilgili önemli bir deney daha gerçekleştirmişti. Farelere naklettiği bu kanserli hücreler yayımlı tümörlere dönüşmüş ve insandaki agresif kanserin bir benzerini oluşturmuştu. 1988'de, Genentech'te çalışan immünologlar *Her-2*'ye bağlanıp etkinliğini baskılayan bir fare antikoru üretmeyi başardılar. Slamon, Ullrich'in kendisine gönderdiği ilk birkaç şişe antikörle önemli bir deney dizisine girdi. Aşırı *Her-2* etkinlikli meme kanseri hücrelerini kültür kabında antikörlerle işleme tuttuğunda hücreler çoğalmayı durduruyor, sonra da büzüşerek ölüyorlardı. Daha da önemlisi, tümörlü canlı farelere *Her-2* antikoru verildiğinde, tümörlerin de ortadan kaybolmasıydı. Bundan daha iyisini ne kendisi ne de Ullrich bekleyebilirdi: *Her-2* baskılanması, bir hayvan modelinde işe yarıyordu.

Böylece, hedefli bir tedavide yararlanabilecekleri üç ana unsur, artık Slamon ve Ullrich'in eline eksiksiz geçmiş bulunuyordu: onkogen; özellikle o onkogeni etkinleştiren bir kanser türü ve özellikle de o kanser türünü hedef alan bir ilaç. Her iki araştırmacı da bu sonucun ardından Genentech'in fırsatın üzerine atılıp, onkogenin aşırılaşmış sinyalini bastıracak yeni bir protein üretmek için kolları sıvayacağını ummuştu. Ama, laboratuvarına kapanmış

ve gözü *Her-2*'den başka bir şey görmez durumdaki Ullrich, şirketin laboratuvar dışındaki faaliyetlerinden büyük ölçüde habersizdi. Şimdi fark ettiği üzereyse Genentech, kansere duyduğu ilgiyi kaybetmekteydi. Ullrich ve Slamon'un kanser hücreleri için özgül bir hedef arayışında oldukları 1980'ler boyunca, başka birtakım ilaç şirketleri de, kanser hücrelerini çoğalmaya iten mekanizma hakkında yeterince bilgi sahibi olmaksızın kanser karşıtı ilaçlar geliştirmeye çalışmışlardı. Ortaya çıkan ilaçlar, tahmin edilebileceği üzere çoğunlukla ayırım gözetmeyen, yani hem kanser hücreleri hem de normal hücreler için zehir etkisi gösteren türdendi ve yine beklenebileceği gibi, hepsi de klinik deneylerde acı birer başarısızlık yaşamışlardı. Ullrich ve Slamon'un yaklaşımı (onkogen ve onkogene hedefli antikor) çok daha ayrıntılı ve kesin olsa da, Genentech, başarısız olabilecek bir ilaca daha para akıtmanın şirketin maddi durumunu derinden etkileyebileceği endişesini taşımaktaydı. Başkalarının deneyimleriyle iyice ürken –ve bir Genentech araştırmacısının ifadesiyle “kansere karşı alerjik” hale gelmiş olan– şirket, kanser projelerinin büyük bölümü için ayırmış olduğu fonları gerisingeri çekti.

Karar, şirket içinde derin bir çatlak ortaya çıkarmıştı. Küçük bir biliminsanları grubu kanser programını hararetle savunurken Genentech yöneticileri de daha basit ve daha kârlı ilaçlara yönelmek istiyorlardı. *Her-2* iki ateş arasında kalmıştı. Ullrich, sonunda yorgunluk ve karamsarlık içinde Genentech'ten ayrıldı. Daha sonraları Almanya'ya taşınarak, bilimsel uğraşlarını kısıtlayacak şirket baskılarından uzak, kanser genetiği üzerinde rahat rahat çalışabileceği bir akademik laboratuvarın kadrosuna katıldı.

UCLA'da artık tek başına çalışan Slamon ise, şirket elemanı olmadığı halde *Her-2* çabasını Genentech'te canlı tutabilmek için varını yoğunu ortaya koyuyordu. Genentech'in tıp direktörü John Curd, “konu, onun dışında kimsenin umurunda değildi” diye anımsamıştı sonraları. Slamon artık Genentech'te bir parya; canı isteyince Los Angeles'tan uçağa atladığı gibi Genentech'e gelip fare antikoruna ilgi duyacak birilerini bulmaya çalışan yapışkan, saplantılı bir sineğe dönüşmüştü çoklarının gözünde. Biliminsanlarının çoğu, ilgilerini artık kaybetmiş olsalar da, Slamon yine de küçük bir azınlığın inancını paylaşmaya devam etmekteydi. Genentech'in, bir zamanlar problemleri kolay değil, aksine *sırf zorlu oldukları için* gündemine aldığı örnek niteliğindeki erken günlerine hasret duyan bir gruptu bu. Şimdi her ikisi de Genentech'te çalışan genetikçi David Botstein (eğitimi MIT'de yapmıştı) ve moleküler biyolog Art Levinson, *Her-2* projesinin güçlü taraftarlarındandı. (Levinson, Genentech'e Michael Bishop'un UCSF'teki laboratuvarından gelmişti. Bu laboratuvardaki temel uğraşı alanı, *src*'nin fosforilasyon işlevi olduğu için de onkogenler artık ruhuna işlemiş durumdaydı.) Akıllarına gelen her yolu deneyen, bütün bağlantı ve kaynakları kurcalayan Slamon ve Levinson, sonunda küçük bir

girişimci grubunu *Her-2* projesini sürdürmeye ikna edebildiler.

Kendisine güçlükle yetecek bir bütçeye sahip olan proje, Genentech yöneticilerine neredeyse görünmez halde yavaş yavaş ilerleyebildi. Genentech'te immünolog olan Mike Shepard, 1989'de *Her-2* antikorunun üretim ve saflaştırma sürecini geliştirse de, Slamon, bu saflaştırılmış fare antikorunun insana yönelik bir ilaç olmanın henüz çok uzağında durduğunun farkındaydı. Fare antikorları, birer "yabancı" protein olarak insanlarda güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturdıklarından, insan ilaçları için hiç de aranan adaylardan değildirler. Oluşabilecek bu türden bir tepkiden kaçınmak için, Genentech'in antikorunun, insan antikoruna daha fazla benzeyen bir proteine dönüştürülmesi gerekiyordu. Çağrışımsal biçimde, antikoron "insanlaştırılması" ("humanizing") adı verilen bu süreç, roman çevirisi yapmaya benzeyen, incelikli bir zanaattir; çünkü önemli olan yalnızca içerik değil, antikoron betimlenemez "özü"dür aynı zamanda. Genentech'in "insanlaştırıcı" elemanı ise, sessiz sakin, 29 yaşında bir İngiliz olan Paul Carter idi. Yöntemi Cambridge'de, birleşmiş durumdaki bağışıklık ve kanser hücrelerinden yararlanarak bu antikorları ilk üretmiş olan Cesar Milstein'dan öğrenen Carter, Slamon ve Shepard'ın kılavuzluğunda işe koyularak hünerini fare antikorlarında göstermeye başladı. 1990 yazında ise klinik deneylerde kullanılmaya hazır durumdaki, bütünüyle "insanlaştırılmış" bir *Her-2* antikorunun varlığını gururla duyuruyordu. Artık potansiyel bir ilaç konumundaki bu antikor kısa süre sonra (*Her-2*, *intercept* (durdurma) ve *inhibitör* (engelleyici) sözcüklerinin birleşmesiyle oluşturulan) Herceptin adını aldı.*

Bu yeni ilaç öylesine aksak ve öylesine travmatik bir doğum yaşamıştı ki, başarının büyüklüğünü gözden kaçırmak çok kolaydı. Slamon 1987'de memenin kanserli dokusunda *Her-2* amplifikasyonunun varlığını belirlemiş, Carter ve Shepard da 1990'da buna karşı işleyecek bir insanlaştırılmış antikor üretmişlerdi. Araştırmacılar yalnızca üç yıl gibi kısa bir sürede kanserden yola çıkıp hedefe varmış olmakla, kanserin tarihinde görülmemiş bir rekora da imza atmış oluyorlardı.



1990 yazında, Burbank, California'dan 48 yaşındaki Barbara Bradfield, memesinde bir kitle, koltukaltında da küçük bir yumrunun varlığını keşfetti. Yapılan biyopsi, kuşkularını doğru çıkarıyordu: lenf düğümlerine de yayılmış meme kanseri. İki memesi de alındıktan sonra yedi ay boyunca kemoterapiye tabi tutuldu. "Hepsi bittiğinde, kendimi bir trajedi nehrinden

* İlaç, Trastuzumab ticari ismiyle de bilinir. Sondaki "ab" eki, ilacın bir antikor (İng. antibody) olduğunu belirtmektedir.

karşıya geçmiş gibi hissetmiştim” diye anlatmıştı sonradan.

Ama acı yolculuk henüz bitmemişti: O ana kadarki hiçbir şeyle kıyaslanamaz bir trajedi daha yaşamak zorunda kaldı Bradfield. 1991 kışında, evlerine yakın bir anayolda araba kullanan 23 yaşındaki hamile kızı, korkunç bir kazada yaşamını kaybetti. Bundan birkaç ay sonra bir sabah, katıldığı İncil yorumlama dersinde uyuşmuş halde otururken, farkında olmadan parmaklarını boynunda gezdirdiği bir sırada, köprücük kemiğinin hemen üzerinde yer alan üzüm büyüklüğünde bir kitle daha fark etti. Meme kanseri nüksetmiş ve yayılmıştı; ölüm, neredeyse tam bir kesinlikle görünüyordu ufukta.

Bradfield’in Burbank’teki onkoloğu yeniden kemoterapi önerdiyse de, Bradfield bunu istemedi. Onun yerine bir alternatif bitkisel terapi programına kaydoldu, bir meyve-sebze presi satın aldı ve Meksika’ya da bir yolculuk planladı. Onkoloğu daha sonra kanserli dokudan örnekler alıp, bunları ikinci bir görüş için Slamon’un UCLA’daki laboratuvarına göndermek için kendisinden izin istediğindeyse, umursamaz bir tavırla kabul etti. Uzaklardaki bir doktorun tümör örnekleri üzerinde alışılmamış testler yapması, onu nasılsa herhangi bir biçimde etkileyemezdi.

1991 yazının bir ögle sonrasında Bradfield’a Slamon’dan bir telefon geldi. Slamon, kendisini Bradfield’in doku örneklerini inceleyen araştırmacı olarak tanıttıktan sonra *Her-2* ile elde ettiği bulgulardan söz etmeye başladı. “Ses tonu birdenbire değişmişti” diye anlatmıştı Bradfield. Slamon, kendisine, tümörünün görmüş olduğu en yüksek güçlendirilmiş *Her-2* düzeylerine sahip olduğunu söylemişti. *Her-2*’ye bağlanan bir antikorun etkinliğini sınyacak bir klinik deneye başlamak üzereydi; Bradfield ise yeni ilaç için ideal adaydı. Ama Bradfield teklifi reddetti. “Yolun sonuna gelmiştim,” diye anlatıyordu; “kaçınılmaz olanı da kabul etmiştim artık.” Slamon, fikrini değiştirmek için bir süre uğraştıysa da Bradfield’in kararlılığı ona söyleyecek fazla şey bırakmamıştı. Anlayışı için teşekkür ederek telefonu kapattı.

Ancak ertesi sabahın erken saatlerinde, yine telefona yapışmıştı bile. Rahatsız ettiği için özür diledi ve Bradfield’a, almış olduğu karar üzerinde bütün gece düşündüğünü söyledi. O güne kadar karşılaştığı güçlendirilmiş *Her-2* tipleri arasında, Bradfield’inki en sıradışı özellikleri gösteren örnek olmuştu: tümörü *Her-2* ile tıkabasa dolu, onkogen bolluğundan neredeyse ‘sarhoş’ olmuş durumdaydı. Deneye katılması için bir kez daha yalvardı Bradfield’a.

“Hayatta kalanlar arkalarına baktıklarında kaçırmış oldukları işaret ve ipuçlarını görmekte gecikmezler” diye yazmıştı Joan Didion. Bradfield içinse, Slamon’un ikinci araması kaçırılmamış bir işareti temsil edecekti; o konuşmada her ne olursa, bir şeyler, içine sığınmış olduğu zırhı delip geçmeyi başarmıştı. 1992’de sıcak bir Ağustos sabahı Bradfield Slamon’u UCLA’daki kliniğinde ziyaret etti. Slamon onu koridorda karşılayarak arkaldaki bir odaya

götürdü ve vücudundan çıkarılmış olan dokuyu, *Her-2* ile işaretlenmiş küçük koyu halkalar halindeki hücreleriyle birlikte mikroskopta gösterdi. Önündeki beyaz panoya ise bu destansı bilimsel yolculuğu adım adım çizerek gösterdi Bradfield'a. Yolculuk *neu* geninin keşfiyle başlıyor, Ullrich'in laboratuvarında yeniden keşfi, ardından ilacı üretmek için verilen mücadeleye devam ediyor ve Shepard ile Carter tarafından titizlikle ortaya çıkarılan antikorla son buluyordu. Bradfield onkogenden başlayıp ilaca kadar uzanan bu çizgiyi bir an düşündükten sonra, Slamon'un deneyine katılmaya karar verdi.

Bunun son derece isabetli bir karar olduğu kısa sürede ortaya çıkacaktı. Çünkü Slamon'un telefonuyla ilk Herceptin alımı arasında geçen dört ay içinde Bradfield'ın tümörü 'patlamış' ve akciğerine on altı yeni kitle daha püskürtmüştü.



1992'de, Slamon'un UCLA'da başlattığı bu deneye Bradfield da dahil 15 kadın kaydoldu. (Sayı daha sonra 37'ye çıkacaktı.) İlaç, meme kanseri hücrelerini öldürmede kullanılan standart kemoterapi ilacı *sisplatin* ile birlikte, ikisi de damar içine olmak üzere dokuz hafta boyunca uygulandı. Slamon, uygulamayı bütün kadınlara aynı gün ve aynı odada yapmayı uygun görmüştü. Sonuç, bir tiyatro sahnesinden farksızdı; ancak bu sahneyi dolduranlar her bakımdan kuşatılmış durumdaki oyuncular. Kadınların kimi deneye katılmak için dost ve akrabaların da aracılığıyla her yolu denemiş, Bradfield gibi kimileriye katılmaya ancak yalvar yakar ikna edilebilmişti. "Hepimiz, bize verilmiş fazladan zamanı kullanmakta olduğumuzun farkındaydık" diye anlatıyordu Bradfield, "bu nedenle kendimizi iki kat canlı hissediyor, iki kat yoğun yaşıyorduk her şeyi." Ellilerindeki bir Çinli kadın elindeki geleneksel otlardan, merhemlerden yanına paketlerce getirmişti ve yalnızca bunlar sayesinde yaşayabilmiş olduğuna yemin ediyordu. Onkolojinin en yeni ilacı Herceptin'i almasının tek koşulu, ilacın en eski atalarını da almasına izin verilmesiydi. Meme kanseri ilik naklinden sonra nüksetmiş olan otuzlarındaki narin yapılı, ince kadın köşesinde sessizce oturmuş, yoğun ve keskin bakışlarla çevresini seyretmekteydi. Kimi hastalığına saygı duyulması gereken bir olguymuş gibi yaklaşıyordu, kimi şaşkın kimi de umursayamayacak kadar küskündü her şeye. Boston'dan gelen, ellili yaşlarındaki bir anne ise kanseriyle ilgili müstehcen fıkralar anlatıp durmaktaydı. Gün boyu süren kemoterapi ve kan testleri son derece yorucuydu. Akşamın geç saatlerinde, bütün testler bittikten sonra herkes kendi yoluna gitti. Bradfield evine gidip dua etmeyi, bir başka kadınsa kendini martiniyle sarhoş etmeyi seçmişti.

Bradfield'in boynundaki kitle, fiziksel olarak dokunulabilecek, ölçülebilecek ve izlenebilecek tek tümör olmasından hareketle, deneyin pusulası haline gelmişti. *Her-2* antikorunun damar içinden vücuda verileceği ilk sabah, bütün kadınlar toplaşıp kitleyi hissetmek için sırayla parmaklarını Bradfield'in köprücük kemiği boyunca dolaştırdılar. Her hafta yinelenecek olan samimiyet dolu bir törendi bu. İlk antikor dozunu izleyen ikinci haftanın sonunda grup yine Bradfield'in önünde sıraya girip lenf düğümünü tek tek ellerken, tartışmasız bir değişimin varlığı da apaçık ortadaydı: Tümör yumuşamış ve gözle görülür ölçüde küçülmüştü. "Buralarda gerçekten de bir şeyler olup bittiğine inanmaya başladık" diye anımsıyordu Bradfield. "Talih kuşunun üzerimizde dolaştığı, bir anda hepimizin kafasına dank etti."

Ancak herkes Bradfield kadar şanslı değildi. Nüksetmiş metastatik kanserli genç kadın, bulantılı ve bitap durumunda olduğu bir akşam, vücudu için gerekli sıvıları içeride tutmayı bir türlü başaramıyor ve sürekli kusuyordu. Bütün gece boyunca kustuktan sonra içmeye devam edemeyecek kadar yorgun düşmüştü ve bunun sonuçlarını anlayamayacak kadar da hastaydı. Tekrar uykuya daldı, bir hafta sonra da böbrek yetmezliğinden yaşamını kaybetti.

Bradfield'in verdiği olağanüstü yanıtı devam etmekteydi. Deney başladıktan iki ay sonra yeniden çekilen tomografiler, boynundaki tümörün kaybolduğunu, akciğer metastazlarının da hem sayıca hem boyut bakımından küçüldüğünü gösteriyordu. Kalan on üç kadındaki tepkiler daha belli belirsizdi. Deneyin ortasına karşılık gelen üçüncü ayda Slamon'un Genentech ve dış denetçilerle yaptığı veri değerlendirmeleri, ortada alınması zor kararlar olduğunu gösteriyordu: Tümör boyutlarının bazı kadınlarda genişmeden kalmış olması olumlu bir sonuç olarak mı değerlendirilecekti? Kemik metastazı olan bazı kadınlar ise kemik ağrısında azalma olduğunu söylemişti; ancak ağrıyı nesnel biçimde değerlendirmek mümkün değildi. Uzun süren, sancılı tartışmalardan sonra deney koordinatörleri, verdikleri tepkilerin nicel yönden ölçülemediği gerekçesiyle yedi kadının deneyden çıkarılmasında karar kıldılar. Kadınlardan biri ilacı kendi arzusuyla kesti; altıncı ayda biten deneyin sonunu getirebilenler, Bradfield da dahil yalnızca beş kişide kaldı. Öfke ve düşkünlüğü içindeki diğer kadınlar, mucize ilaç konusundaki umutları bir kez daha kırılmış olarak, yüzlerini yeniden kendi onkologlarına döndüler.

On sekiz haftalık terapisi 1993'te tamamlanan Barbara Bradfield, grileşmiş saçları, berrak gri-mavi gözleriyle bugün de yaşamaya devam ediyor. Seattle'ın yakınlarında yer alan Puyallup kasabasındaki evinden çıkıp, çevredeki ormanlıklarda yürüyüşler yapıyor ve kilise bünyesinde gerçekleştirilen tartışma gruplarına liderlik ediyor. Los Angeles'taki klinikte geçirdiği günler; hemşirelerin doz ayarlamalarını yaptığı yarı aydınlık arka oda,

boynundaki yumruya dokunan diğer kadınlarla arasında kurulan o tuhaf yakınlık, belleğinde canlılığını korumakta. Ve tabii bir de Slamon. “Dennis benim kahramanım” diyor bana. “İlk telefon konuşmasında onu reddetmiş olsam da, daha sonra hiçbir konuda ona karşı çıkmadım.” Sesindeki canlılık ve enerji, telefonda bir elektrik akımı gibi kulağıma çatırdayarak ulaşıyor. Bana araştırmalarım hakkında sorular soruyor. Ben, bana zaman ayırdığı için ona teşekkür ederken o da beni işimden alıkoyduğu için özür diliyor. “Haydi bakalım, işinin başına!” diyor gülerek; “yeni keşifler bekleyen bir sürü insan var.”

İlaçlar, Vücutlar ve Kanıtlar

*Ölmekte olan insanların ne zamanları ne de enerjileri var.
Bir kadın-bir ilaç-bir şirket uygulamasını herkes için ayrı
ayrı yapmamıza olanak yok.*

—Gracia Buffleben

*Sanki kesin hedefli, daha az zehirli ve daha etkili olan cesur
ve yeni bir birleşik terapi dünyasına adım atmış gibiydik.*

—Meme Kanseri Eylem Grubu

(Breast Cancer Action) bülteni, 2004

1993 yazına gelindiğinde, Slamon’un bu “birinci faz” klinik deneyi ile ilgili haberler, meme kanserli hastalar topluluğu içinden bir yangın gibi geçerek hem resmi hem de resmi olmayan kanallar aracılığıyla her tarafa yayılmıştı. Bekleme odaları, kemoterapi merkezleri ve onkologların muayenehaneleri, bazı hastalarda kendini gösteren bu beklenmedik ve eşi görülmemiş gerilemeler üzerine konuşan hastalarla doluydu. Meme kanseri destek gruplarınınca bastırılan bültenler ise Herceptin’le ilgili umut ve hevesi körüklemekteydi. Beklentiler bombasının yakında patlaması kaçınılmazdı.

Bu dönemde gündeme oturan ana konu “erken erişim” idi. Her-2 pozitif meme kanserinin, hastalığın en ölümcül ve hızlı ilerleyen türlerinden biri olması nedeniyle, hastalar da klinik seyir açısından umut vaat edebilecek herhangi bir tedaviyi denemeye dünden razıydılar. Meme kanseri eylemcileri Genentech’in kapılarını zorlayarak, ilacın, diğer terapilerin sonuçsuz kaldığı kadınlara erişilir kılınması için baskı yapıyorlardı. Eylemcilere göre bu kadınların, bitmek bilmez testleri bekleyecek zamanları yoktu; yaşamla-rını kurtarabilecek bir ilaca o anda gereksinim duymaktaydılar. Bir yazarın 1995’te yazdığı gibi “gerçek başarı, ancak bu ilacın vücuda girmesiyle elde edilebilir”di.

Ancak Genentech için “gerçek başarı”, bundan çok daha farklı zorunlu-

luklarla tanımlanmaktaydı. Herceptin, henüz Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmamış, bebeklik dönemindeki bir moleküldü. Bu nedenle de istediği, yeni ilaçların vücuda gelişigüzel biçimde verilmesi değil, bu erken aşama deneylerinin dikkatle yürütülmesiydi. 1993'te Herceptin için başlatılan bir sonraki deney fazında çapı küçük tutmak ve böylece deneye gerektiği biçimde odaklanmak niyetindeydi. Deneye katılan kadınların sayısı, buna bağlı olarak asgaride tutulmuştu: Sloan-Kettering'de 27, UCSF'te 16 ve UCLA'da 39. Sayıyı bu şekilde düşük tutarak hastaları zaman içinde daha dikkatli izlemek de mümkün olacaktı. Kendisine soru soran bir muhabiri, "biz erken erişim programı ... sunmuyoruz" diye yanıtlamıştı Curd yarı ters bir ifadeyle. Erken faz deneylerinde görevli birçok doktor da kendisiyle hemfikir. UCSF deneyinin liderlerinden Debu Tripathy ise şu açıklamada bulunmuştu: "İstisnalar yapmaya ve elinizdeki protokolden sapmaya başlarsanız, bir ilacın işe yarayıp yaramadığını anlayamayacak kadar çok sayıda hasta ve sonuçla karşı karşıyasınız demektir. Bu durumda yaptığınız tek şey de, ilacı halka sunma ... aşamasını geciktirmek olacaktır."

Genentech'in dünyaya kapalı laboratuvarlarının dışında ise, tartışma fırsatları koparmaktaydı. San Francisco, beklenene üzere bu erken erişim odaklı araştırma çekişmesine yabancı bir yer değildi. AIDS salgını 1980'lerin sonunda şehirde patlamaya, Paul Volberding'in 'lanetli' 5B Koğuşu'nu hastalarla tıkabasa doldurmaya başladıkça, eşcinsel erkekler de kurdukları ACT UP gibi gruplar aracılığıyla ilaçlara daha hızlı erişim taleplerini dile getirir olmuşlardı. Taleplerini gerçekleştirecek olansa, büyük ölçüde bu erken erişim programlarıydı. Meme kanseri eylemcileri de, bu ilk mücadelelerde kendi çabalarının yansımalarını bütün karamsarlığıyla görmekteydiler. Bültenlerden birinde şöyle bir değerlendirme yer almaktaydı: "Meme kanserinden ölmekte olan kadınlar, yaşamlarını uzatabilecek deneysel ilaçları temin etmede neden bu kadar zora koşuluyorlar? AIDS eylemcileri, tedaviler henüz klinik deney aşamasındayken yeni HIV ilaçlarına erişebilmek için ilaç şirketleri ve FDA ile yıllardır pazarlık etmekte. Standart tedavilerin işe yaramamış olduğu metastatik meme kanserli kadınların da, deneysel ilaçları kapsayan erken erişim programları hakkında bilgi sahibi olmaya ve bunlara ulaşmaya hakkı vardır."

Bir başka yazarın ifadesiyle ise, "bilimsel belirsizlik, atalet için bahane olamaz"dı. "Kanıtlar için bekleyecek zaman da yok"tu çünkü.



Kanıt beklemekle zaman kaybedemeyecek kişilerden biri de Marti Nelson'du. California'da çalışan koyu renk saçlı, dışadönük bir kadın hastalıkları uzmanı

olan Nelson 1987'de, henüz 33 yaşındayken memesinde kötü huylu bir kitlenin varlığını keşfetmişti. Mastektomi ameliyatının yanı sıra birkaç kemoterapi turunu da tamamladıktan sonra, San Francisco'da çalışmakta olduğu kliniğe geri dönmüştü. Tümörü ortadan kaybolmuş, yaraları da iyileşmişti. Nelson, tümüyle iyileşmiş olabileceğini düşünmekteydi.

Geçirdiği ilk ameliyattan altı yıl sonra 1993'te, memesindeki yara dokusunun sertleşmeye başladığını fark ettiyse de üzerinde durmadı. Ancak memesini çevreleyen bu sert doku, nükseden kanserin habercisiydi; kanser yara hattı boyunca sinsice ilerlemekte ve göğüs içinde küçük pürüzlü kitleler halinde yoğunlaşmaktaydı. Meme kanseriyle ilgili klinik literatürü zaten azimle izlemiş olan Nelson, *Her-2*'nin varlığından haberdardı. Kendi tümörünün de *Her-2* pozitif olabileceği düşüncesiyle, tümör örneklerinin test edilmesi için uğraşmaya başladı.

Kısa süre sonra Kafkavari bir kâbus içinde bulacaktı kendisini. Bağlı olduğu Sağlık Bakım Kuruluşu, Herceptin'in henüz deney aşamasında olduğu bu dönemde, tümörün *Her-2* varlığı açısından test edilmesinin yararsız olduğunda; Genentech ise *Her-2*'nin varlığı doğrulanmadan Herceptin'i erişilir kılmanın kabul edilemez olduğunda ısrar etmekteydi.

Nelson'un kanserinin gün be gün ilerlediği, akciğerleri ve kemik iliğine de yayılmaya başladığı 1993 yazında, bu mücadele de daha ivedi ve siyasi bir biçim kazandı. Nelson, ACT UP ile bağlantılı bir yerel San Francisco kuruluşu olan Meme Kanseri Eylem Grubu (Breast Cancer Action – BCA) ile temas kurarak tümörünü teste tabi tutacak bir kuruluş bulma ve Herceptin'e erken erişim sağlamasında yardımcı olmaları talebinde bulundu. Kendi ağlarından yararlanan BCA, San Francisco içi ve çevresindeki bazı laboratuvarları arayarak Nelson'un tümörünü test etmelerini istedi ve böylece işlem nihayet 1994 Ekiminde UCSF'te gerçekleşebildi. Tümör, çarpıcı bir *Her-2* etkinliği içermekte, Nelson da ilaç denemesi için ideal bir aday konumundaydı. Ancak haber fazla gecikmeli gelmişti. Dokuz gün sonra, Genentech'ten Herceptin onayını hâlâ beklemekte olan Marti Nelson komaya girerek yaşamını kaybetti. Öldüğünde 41 yaşındaydı.



Nelson'un ölümü, BCA eylemcileri için bir dönüm noktası olacaktı. Kuruştan çaresizlik ve öfkeyle dolu bir grup kadın 5 Aralık 1994'te on beş arabalık bir "cenaze konvoyuyla" Genentech yerleşkesine akın ederek, üzerinde Nelson'un ölmeden önce çekilmiş eşarplı fotoğrafı bulunan pankartlarla gösteri yaptılar. Arabalarını bakımlı çimlik alanların arasından sürerken bir yandan bağırıyor bir yandan da korna çalıyorlardı. Meme kanserli bir

hemşire, BCA'nın de en lafını esirgemez liderlerinden olan Gracia Buffleban, arabasını ana binalardan birinin hemen dışına park ederek, kendisini direksiyona kelepçeledi. Laboratuvar binalarından birinden hışımla çıkan bir araştırmacı ise şöyle bağıırıyordu ona: "Ben, AIDS tedavisi üzerine çalışan bir biliminsanıym. Sen neden buradasın? Fazla gürültü yaptığının farkında mısın?" Bu cümleler, biliminsanlarıyla hastalar arasında giderek büyümekte olan geniş uçurumun en simgesel örneklerinden biriydi.

Marti Nelson'un "cenazesi" Genentech'in gözlerini yeni bir gerçeğe açmasına neden olmuştu. Giderek artmakta olan öfke, Genentech'i bir "halkla ilişkiler" felaketine doğru sürüklemekteydi. Şirketin fazla seçeneği yoktu: Eylemcileri susturamadığına göre, onlarla anlaşmanın bir yolunu bulacaktı. Biraz gönülsüzce de olsa, Curd bile BCA'nın "zorlu bir grup" olduğu ve "eylemlerinin de "sağlam temellere oturduğu"nu itiraf etmek zorunda kalmıştı.

1995'te Genentech'ten küçük bir biliminsanları ve yöneticiler heyeti, kanser eylemcilerini ulusal düzeyde bünyesinde toplayan güçlü kuruluş Ulusal Meme Kanseri Koalisyonu'nun (National Breast Cancer Coalition - NBCC) başkanı Frances Visco ile buluşmak üzere Washington'a uçtu. Ziyaretin amacı, NBCC'yi şirket ile San Francisco'daki yerel meme kanseri eylemcileri arasında tarafsız bir arabulucu olmaya ikna etmektir. Pragmatik, karizmatik ve kavrayışlı bir kişiliğe sahip olan Visco eskiden avukatlık yapmış ve on yıla yakın süredir de meme kanserinin çalkantılı siyaseti içinde yoğun biçimde yer almıştı. Genentech'e sunduğu öneride ise taviz vermeye niyeti yoktu. Buna göre Genentech, Herceptin için sınırları genişletilmiş bir erişim programı uygulayacak, onkologlar bu program uyarınca hastalarına klinik deney kapsamı dışında da tedavi uygulayabileceklerdi. Ulusal Meme Kanseri Koalisyonu ise karşılığında Genentech ile öfkeli ve kırgın kanser hastaları topluluğu arasında arabuluculuk yapacaktı. Visco'nun önerileri arasında, Herceptin'in Faz III denemeleri için kurulacak planlama komitesi içinde yer almak ve NBCC'nin kapsamlı ağı aracılığıyla deneye hasta alımında yardımcı olmak da vardı. Genentech için epeyce gecikmeli bir ders olmuştu bu: Meme kanserli hastalar üzerinde deney yapmak yerine, onlarla birlikte deney yapmayı öğreniyorlardı böylece. (Gerçi şirket, daha sonra erken erişim programını, bağımsız bir kuruluşça yürütülen bir piyango sistemine devredecekti. Buna göre kadınlar tedavi hakkını, başvurdukları piyango aracılığıyla "kazanıyor", şirket de bu şekilde karar vermede devreye giren etik yükümlülüğünden kurtulmuş oluyordu.)

Ortaya, tümüyle uyumlu olduğu iddia edilemeyecek bir güçler üçgeni çıkmıştı: ölümcül bir hastalığın birleştirdiği akademik araştırmacılar, ilaç endüstrisi ve hasta destek grupları. Genentech'in bundan sonraki deney aşaması, metastatik *Her-2* pozitif meme kanserli binlerce kadını kapsayan

ve Herceptin alanların kontrol grubuyla karşılaştırıldığı büyük ölçekli, rastgele yöntemli çalışmaları içeriyordu. Visco, NBCC'nin dev boyutlu hasta ağı yardımıyla hastalara bültenler gönderdi. Koalisyonun üyelerinden epidemiyolog Kay Dickersin, deney için oluşturulan Veri Güvenliği ve İzleme Kurulu'na katılarak Genentech ile NBCC, yani akademik tıpla destek grupları arasında kurulan ortaklığın altını çizmiş oluyordu. Deneyi yürütecek olanlar ise meme kanseri onkologlarından oluşan bir yıldızlar takımıydı: Sloan-Kettering'den Larry Norton, Columbia'dan Karen Antman, Harvard'dan Daniel Hayes ve elbette, UCLA'dan Slamon.

Bunca süredir direndiği güçlerle şimdi daha da kuvvetlenmiş olan Genentech, böylece 1995'te Herceptin'i test etmek üzere birbirinden bağımsız üç ayrı Faz III deney başlattı. Bunlardan en belirleyici olan "deney 648'de metastatik meme kanseri tanısı yeni konmuş kadınlar rastgele yöntemle iki gruba ayrılacak, birincisi standart kemoterapiyi tek başına, diğeri de Herceptin eklenmiş olarak alacaktı. Genentech'e 15 milyon dolara mal olacak deney, dünyanın çeşitli köşelerinde yer alan 150 meme kanseri kliniğinin ve toplam 469 kadının katılımıyla sonunda başlatıldı.



1998 Mayıs'ında, 18 bin kanser uzmanı Amerika Klinik Onkoloji Derneği'nin 34. yıllık toplantısına katılmak üzere Los Angeles'ta toplandı. Genentech, toplantıda deney 648'in de dahil olduğu deney verilerini açıklayacaktı. Toplantının üçüncü günü olan 17 Mayıs'ta binlerce kişiden oluşan meraklı bir izleyici grubu, meme kanserinde *Her2/neu* etkinliğine adanmış özel seansa katılmak üzere kongre merkezindeki ana salonda bir araya geldi. Son konuşma Slamon'a ayrılmıştı. Gergin bir enerji topundan farksız durumdaki Slamon, kendine özgü küçük bıyık hareketlerinin de eşliğinde sonunda sahnedeki yerini aldı.

ASCO'daki klinik sunumlar genellikle ağır ve cilalı bir atmosferde; ana mesaj, sağkalım eğrileri ve istatistiksel analizlerin yer aldığı mavi-beyaz PowerPoint sunumlar eşliğinde yapılır. Ama Slamon, bu tarihi anı sayı ve istatistiklerle değil, lisansüstü öğrencilerinden birinin 1987'de jelatin üzerine ortaya çıkarmış olduğu 49 adet bantla kutsamayı yeğlemişti. Salondaki onkologlar not almayı yavaş yavaş bıraktılar, muhabirler ise jelatin üzerindeki bantları görebilmek için gözlerini kıstılar.

Bu jelatin tabakası, Slamon'un dinleyicilerine hatırlattığı üzere, ne bir tarihi, ne bir işlevi ne bir mekanizması olan, soyu sopu belirsiz bir geni ortaya çıkarmıştı; bir grup meme kanseri vakasında beliren yalıtık, güçlenmiş bir sinyalden ötesini temsil etmeyen bir görüntüden ibaretti. Slamon, bilimsel

yaşamının en önemli yıllarını bu bantlar üzerinde kumar oynayarak riske atmıştı. Kumara katılan başkaları da vardı: Ullrich, Shepard, Carter, Bots-tein ve Levinson, Visco ve eylemciler, ilaç şirketi yöneticileri, klinisyenler ve Genentech. O öğle sonrasında sunulacak olan bulgular, işte bu kumarın sonucuydu. Slamon, salondaki herkese ilacın sancılı tarihini hatırlatmadan yolculuğun sonuna atlamamıştı; istese de yapamazdı bunu.

Deneyin sonuçlarını açıklamadan önce bir an şöyle bir durdu. Kilit önemdeki deney 648'de standart sitotoksik kemoterapi uygulanan (ya Adriyamisin ve Sitoksan karışımı ya da Taksol) 469 kadın, ek olarak Herceptin alıp almayacaklarına (plasebo) göre rastgele yöntemle iki gruba ayrılmış; gözlenebilen bütün yanıtlar ise, Herceptin ilavesi alan kadınların açık ve ölçülebilir biçimde avantajlı olduğunu ortaya koymuştu. Standart kemoterapiye yanıt oranları yüzde 150 artmış, kadınların yarısında tümörler küçülmüş (kontrol grubundaki üçte birlik orana karşılık), meme kanserinin ilerlemesi 4 ila 7,5 aya kadar geciktirilmişti. Bu avantaj, Adriyamisin ve Sitoksan programına güçlü bir direnç göstermiş olan tümörlerde kendisini iyice belli ediyordu: Birlikte alınan Herceptin ve Taksol, verilen yanıtı da yaklaşık yüzde 50'ye (son zamanlarda yapılan deneylerde görülmemiş bir oran) çıkarmış durumdaydı. Sağkalım oranları da aynı eğilimi izlemiş, Herceptin'le tedavi gören kadınlar, kontrol grubundakilere oranla dört ya da beş ay daha fazla yaşamışlardı.

Bu kazanımlardan bazıları ilk bakışta önemsizmiş gibi görünse de (yaşam süresinin yalnızca dört ay uzamış olması gibi), deneye katılan kadınların geç evreli metastatik kanserlere yakalanmış oldukları düşünüldüğünde durum değişecektir. Bunlar daha önce yüklü miktarda standart kemoterapi uygulanmış ve bütün ilaçlara direnç göstermiş, en ağır ve agresif meme kanseri türlerini temsil etmekteydi. (Bu aslında tipik sayılabilecek bir durumdur. Kanser tıbbında klinik deneyler genellikle, bir ilaçla sağlanan küçük yararların bile risklerden ağır basabileceği en ileri ve dirençli vakalarla başlar.) Herceptin'in etkisinin gerçek ölçüsü, erken evre meme kanseri teşhisi alıp daha önce de hiç tedavi görmemiş kadınlara uygulandığında anlaşılacaktır.

Herceptin'in bu tür hastalardaki etkisini değerlendirebilmek amacıyla 2003'te çok geniş çaplı iki uluslararası çalışma başlatıldı. Bulgular, ilk çalışmada Herceptin'le sağkalım süresinin dört yıl uzadığını (kontrol grubuna göre yüzde 18 daha fazla) ve bu avantajın, daha erken kesildiği halde ikinci çalışma için de geçerli olduğunu gösteriyordu. İstatistiksel olarak bir araya getirilen veriler ışığında, Herceptin'le tedavi gören kadınlarda sağlanan toplam yüzde 33'lük sağkalım artışı, *Her-2* pozitif kansere uygulanan kemoterapi için o ana kadar elde edilmiş olan en yüksek değerdı. Bir onkoloğun sözleriyle, "sonuçlar tek kelimeyle inanılmazdı ... evrimsel değil

devrimsel bir gelişmeydi bu. Moleküllere hedefli tedavilerin akılcı biçimde geliştirilmesi, meme kanseri tedavisinin de bir bütün olarak sürekli iyileştirilmesini sağlayacak, başka hedefler ve başka ilaçlar da kısa süre içinde devreye girecektir.”



17 Mayıs 1998 akşamı, Slamon'un ASCO toplantısında donup kalmış bir izleyici kitlesine “648” çalışmasını sunmasını takiben, Genentech Los Angeles tepelerinin arasına yerleşmiş bir açık hava restoranı olan Hollywood Terrace'ta dev bir kokteyl partisi verdi. Şaraplar kadehlere akıyor, herkes keyifle sohbet ediyordu. Bundan yalnızca birkaç gün önce FDA da, Slamon'un çalışmasını da içeren Herceptin deney sonuçlarını incelemiş ve Herceptin onay sürecini hızlandırmaya karar vermişti. Bu sonuç, Marti Nelson için de hüznü bir ölüm sonrası zaferi temsil etmekteydi: Yaşamını kurtarmış olabilecek ilaç, şimdi yalnızca klinik deneyler ya da hızlı erişim programlarına değil, bütün meme kanseri hastaları için erişilir hale gelmek üzereydi.

Gazeteci Robert Bazell geceyi şöyle anlatmıştı: “Şirket, Genentech'in *Her-2* ekibi de dahil, araştırmacıların çoğunu davet etmişti. Yemeğe katılanlar arasında bazı eylemciler de vardı: San Francisco'dan Marilyn McGregor ve Bob Erwin [Marti Nelson'un kocası] ve Ulusal Meme Kanseri Koalisyonu'ndan Fran Visco.”

Yumuşak, berrak ve olağanüstü bir akşamdı. “San Fernando Vadisi üzerinde batan alev rengi güneş, kutlama atmosferine şimdiden imzasını atmış gibiydi. Herkes bu büyük başarıyı kutlayacaktı. Birçok kadının yaşamı kurtulduğu gibi büyük bir servet de kazanılacaktı elbette.”

Partide eksikliği hissedilen yalnızca bir kişi vardı: Dennis Slamon. Öğle sonrasını ASCO'daki bir meme onkoloğuyla birlikte Herceptin deneyinin bir sonraki fazını planlayarak geçirmiş ve bakımsızlıktan dökülen Nissan'ına atladığı gibi evine gitmişti.

Dört Dakikada Bir Mil

Zehirli olmayan sagaltıcı bileşik henüz bulunmamış olsa da, düşlerdeki yerini korumaktadır.

—James F. Holland

Biyoloji sürekli bir ilerlemeyle adım adım güçlenirken, yeni mucize ilaçların neden bu kadar geriden geldiği sürekli sorulur. ... Çünkü moleküler biyolojiyle, sözelimi akciğer kanseri arasındaki belirgin asimetri varlığını hâlâ korumaktadır.

—Lewis Thomas

Bir Hücrenin Yaşamları

(The Lives of a Cell), 1978

Herceptin'in ilk klinik denemelerinin başladığı sıralara karşılık gelen 1990 yazında, kliniğe doğru uzun yolculuğuna (kanserden onkogene, onkogen-den hedefli tedaviye, oradan da insanlı klinik deneylere) başlayan onkogen hedefli bir ilaç daha vardı. Bu ilaç, geliştirilmesi durumunda kanser tıbbında açılacak yeni dönemin en güçlü işaretçisi olacak ve etkisi, kanserin tarihindeki hiçbir ilacın, hatta Herceptin'in bile ulaşamadığı bir düzeye varacaktı. Ancak bu yeni döneme ulaşabilmek için kanser biyolojisinin, yüzünü yine eski dönemlere çevirmesi; John Bennett'in "kan irinlenmesi", Virchow'un 1847'de "weisses Blut" [beyaz kan], daha sonraki araştırmacıların ise "kronik miyeloid lösemi" ya da CML olarak tanımladığı tuhaf hastalığa dönmesi gerekmektedir.

Virchow'un *weisses Blut* kavramı, bir yüzyıldan uzun süre boyunca onkolojinin dış çeperlerinde yaşamış, 1973'te CML adı altında, birdenbire kendisini sahne ortasında buluvermişti. CML hücrelerini inceleyen Janet Rowley, hepsinde var olan ve yalnızca o hastalıkta ortaya çıkan bir kromozom bozukluğu belirlemişti. "Philadelphia kromozomu" olarak anılagelmiş bu kromozom, 22. kromozomun "baş" bölgesiyle 9. kromozomun "kuyruk"

bölgesinin birleşerek oluşturduğu yeni bir gen taşımaktaydı. Rowley'nin bulguları, CML hücrelerinin diğerlerinden farklı ve benzersiz bir genetik bozukluk –belki de bilinen ilk insan onkogenini– taşıdığını akla getiriyordu.



Rowley'nin gözlemleri, bu “9:22” birleşmesiyle oluşan gizemli gen kimerası için uzun sürecek bir avı da başlatmış oluyordu. Genin kimliği yaklaşık on yıl içinde parça parça ortaya çıkarılabildi. Amsterdam'daki bir Hollandalı ekip tarafından nihayet 1982'de 9. kromozom üzerinde yalıtılabilen gene *abl* adı verildi.* Aynı ekip Maryland'de bulunan araştırma ortaklarıyla birlikte 1984'te *abl*'nin eşini de (*Bcr* geni) yalıtmayı başardı. Bu iki genin CML hücrelerindeki birleşmesiyle ortaya çıkan onkogen ise *Bcr-abl* olarak adlandırıldı. 1987'de David Baltimore'un Boston'daki laboratuvarında gen mühendisliği yöntemleriyle, *Bcr-abl* onkogenini kan hücrelerinde taşıyan bir fare elde edildi. Bundan bir yüzyıldan da uzun süre önce Bennett'in İskoçyalı çatı ustası, Virchow'un da Alman aşçıda gözlemiş olduğu ve dalağı “boğulma” aşamasına getiren lösemnin faredede ortaya çıkması, *Bcr-abl*'nin CML hücrelerindeki patolojik çoğalmayı yönlendiren etken olduğunu kanıtlamaktaydı.

Bütün onkogenlerle yapılan çalışmalarda olduğu gibi, yapıdan çıkıp işleve yönelmek gerekiyordu şimdi: *Bcr-abl* lösemiye nasıl oluşturunuyordu? Hem Baltimore'un hem de Owen Witt'in ekipleri değişime uğramış *Bcr-abl* onkogeninin işlevini araştırdıklarında, tıpkı *src*'de olduğu gibi her şeyin yine bir kinaz enziminde (diğer proteinlere fosfat grubu ekleyerek hücrede bir sinyaller dizisini başlatan proteinde) düğümlendiğini buldular. Normal hücrelerde birbirlerinden ayrı konumlarda bulunan *Bcr* ve *abl* genleri sıkı bir düzenlemeye tabiydi. CML hücrelerinde ise, gerçekleşen translokasyon, hücreleri durmaksızın bölünmeye zorlayan iletim yolunu tetikleyici bir kimeray; *Bcr-abl* kinazını ortaya çıkarmaktaydı.



İsviçre'nin Basel kentindeki ilaç şirketi Ciba-Geigy'de çalışan ve CML'nin belirmekte olan moleküler genetiği hakkında da pek bilgisi olmayan bir kimyacı ekibi, 1980'lerin ortalarında, kinazları engelleyebilecek (inhibe edebilecek) ilaçlar geliştirmeye çalışmaktaydılar. İnsan genomunda yaklaşık 500 kinaz bulunmakta ve bunların 90 kadarı da *src* ve *Bcr-abl*'yi içeren sınıfta yer

* *Abl* de, *ras* ve *src* genlerinde olduğu gibi önce virüs içinde keşfedilmiş ve insan hücrelerinde de bulunduğu daha sonradan ortaya çıkmıştı. Böylece bir retrovirüs, yine bir insan kanser genini ele geçiriyor ve kendisi de yine bir kanser etkeni virüse dönüşmüş oluyordu.

almaktadır. Her bir kinaz, hücrede ancak belirli bir protein grubunu fosfatla işaretler; böylelikle bazı iletim yollarını “açıp” bazılarını da “kapayarak” moleküler bir şalter olarak işlev görür. İletim yollarındaki bu düzenleme ise hücreye büyümek, küçülmek, yer değiştirmek, durmak ya da ölmek için gerekli sinyallerin eşgüdümünü sağlar. Kinazların hücre fizyolojisinde oynadığı bu temel rolün farkında olan Ciba-Geigy ekibinin umudu, kinazları seçici biçimde etkinleştirecek ya da engelleyecek, yani hücrenin şalterlerine müdahale edebilecek ilaçlar bulmaktı. Ekibin başında Alex Matter adında uzun boylu, ağırbaşlı ve sivri dilli bir İsviçreli doktor-biyokimyacı bulunuyordu. İngiltere’nin Leeds kentinden biyokimyacı Nick Lydon ise Matter’in seçici kinaz inhibitörleri avına 1986’da katıldı.

İlaç geliştirme işinde çalışan kimyacılar, molekülleri genellikle yüzler ve yüzeyler temelinde ele alırlar. Topolojik bir dünyadır onlarınki; molekülleri, körlerdeki aşırı gelişkin dokunma duygusuyla dokunurmuşçasına düşleyebilirler. Yüzeyi yalın ve özelliksiz olan bir protein, genellikle ilaç yapımında kullanılmaya uygun değildir; çünkü “ifadesiz” yüze sahip bir topolojik yapı, ilacın yapışmasına olanak tanımaz. Ancak protein yüzeyinin girinti-çıkıntı ve cepler içermesi, onu diğer moleküllerin bağlanabileceği çekici bir hedef, dolayısıyla da uygun bir ilaç bileşeni haline getirir.

Kinazlar şans eseri bu türden en az bir adet derin cep içerirler. 1976’da, deniz bakterilerinde bulunabilecek zehirleri araştıran Japon araştırmacılar, şans eseri staurosporin adı verilen bir molekülün varlığını keşfettiler. Orantısız bir Malta haçına benzeyen bu molekül, çoğu kinazda bulunan bir cebe yapışabiliyor ve düzinelercesini engelleyebiliyordu. Eşsiz bir zehir, ama berbat bir ilaç adayıydı: Çoğu hücrede, kinazlar arasında en ufak bir ayırım gözetmiyor, etkin veya engellenmiş, “iyi” veya “kötü”, aldırış etmeden hepsine bağlanıyordu.

Ancak staurosporinin varlığı Matter’e esin kaynağı olmuştur. Deniz bakterileri, kinazları ayırım gözetmeksizin engelleyebilecek bir kimyasal üretebiliyorsa, bir kimyacılar ekibi de hücrelerde yalnızca belirli kinazları engelleyebilecek bir kimyasal üretebilirdi elbette. Matton ve Lydon, 1986’da kendilerini sonuca götürebilecek önemli bir yol buldular. Milyonlarca olası molekülü test ettikten sonra, kinaz proteininin cebine tıpkı staurosporin gibi yerleşip işlevini engelleyebilecek, ancak ondan çok daha basit bir iskelet yapı keşfettiler. Bu kimyasalın düzinelerce farklı biçimini üretip belirli kinazlara daha iyi bağlananlarını belirleyebilirlerdi. Çalışmaları bu durumda, 1890’larda anilin boyaların özgüllük özelliğinden yararlanarak yepyeni bir ilaçlar evrenine kapı aralayan Paul Ehrlich’in çabalarının bir benzeri olacaktı. Tarih tekerrürden ibaretti ne de olsa; ama Matter ve Lydon, kimyanın, kendisini daha da ısrarcı biçimde yinelediğinin farkındaydı.

Ama deneme-yanılmalı kimya, yine de oldukça zahmet gerektiren bir

yineleme oyunuydu. Matter'ın ekibindeki yetenekli kimyacı Jürg Zimmermann, ana molekülün binlerce varyantını üreterek, bunları hücre biyoloğu Elisabeth Buchdunger'in eline teslim etti. Buchdunger, molekülleri hücreler üzerinde deneyerek, çözünemeyen ya da zehirli olanlarını tek tek ayıklıyor ve kalanları yeni üretim için Zimmermann'a tekrar paslıyordu. Böylece her paslaşmada, kimyasallar da daha özgül ve daha zehirsiz hale gelme yolunda bir adım daha ilerlemiş oluyordu. "Kilidi anahtara uydurmaya çalışan bir çilingirin yaptığı şeyi yapıyorduk biz de" diye anlatıyordu Zimmermann. "Anahtar üzerinde biraz oynayıp bir daha deniyorduk. Olmadı, bir daha."

1990'ların başına gelindiğinde bu düzeltme-deneme süreci, Matter'in başlangıçtaki kinaz inhibitörüne yapısal olarak benzeyen düzinelerce yeni molekül ortaya çıkarmış durumdaydı. Lydon bu inhibitörler grubunu hücrelerde bulunan çeşitli kinazlar üzerinde denediğinde, özgüllük niteliğini gerçekten de taşıdıklarını gördü: Moleküllerden biri *src*'yi engelleyip diğerlerine dokunmayabiliyor, bir diğeri de sözgelimi *abl*'yi engelleyip *src*'yi rahat bırakabiliyordu. Matter ve Lydon'un bu aşamada ihtiyaç duydukları şey, bu kimyasallar koleksiyonunu üzerinde uygulayabilecekleri bir hastalık; özgül bir kinaz inhibitörüyle öldürebilecekleri aşırı etkin bir kinazın yönlendirdiği bir kanser türüydü.



Nick Lydon 1980'lerin sonlarında, Basel'de üretilmiş kinaz inhibitörlerinden herhangi birinin, belirli bir kanser türünün ilerlemesini durdurup durdurmayacağını anlamak üzere Dana-Faber Kanser Enstitüsü'ne gitti. Lydon burada, onkoloji ileri uzmanlığını yeni tamamlamış ve Boston'da bağımsız bir laboratuvar kurmak üzere olan genç bir akademisyenle, Brian Druker ile tanıştı. Druker'ın özel ilgi alanı ise *Bcr-abl* kinazınca yönlendirilen kronik miyelojenik lösemiye.

Lydon'un özgül kinaz inhibitörlerinden haberdar olan Druker, bağlantıyı kurmakta gecikmemişti: "Henüz bir tıp öğrencisiyken onkolojiye ilgi duymamın nedeni, Farber'ın aminopterinle ilgili o ilk makalesini okumuş olmam ve makalenin üzerimde bıraktığı derin etkiydi" diye anımsıyordu. "Farber'ın kuşağı, kanser hücrelerini deneysel yollarla hedef almayı denemişler, ancak kanserin mekanizmasıyla ilgili anlayışın o zaman çok gerilerde olması nedeniyle başarısızlığa uğramışlardı. Farber doğru fikri yanlış zamanda yakalamıştı."

Druker ise, doğru fikri doğru zamanda yakalamıştı. Tıpkı Slamon ve Ullrich ikilisinde olduğu gibi, bulmacanın iki yarısı yine bir araya gelmişti. Druker'ın elinde, aşırı etkin bir kinazın yönlendirdiği tümörle-

re sahip CML hastaları, Lydon ve Matter'in elinde ise, Ciba-Geigy'nin dondurucularında saklı koca bir kinaz inhibitörleri koleksiyonu vardı. O Ciba koleksiyonunun içinde bir yerlerde, düşsel ilacının da gizlenmiş olduğunu düşünmekteydi Druker: *Bcr-abl*'ye özgül biçimde çekilecek kimyasal bir kinaz inhibitörü. Kinaz inhibitörlerini hastalar üzerinde deneyebilmek amacıyla Ciba-Geigy ile Dana-Farber Kanser Enstitüsü arasında sıkı bir işbirliği anlaşması önerisinde bulundu; ancak anlaşma, Basel ve Boston'daki yasal birimlerin koşullar konusunda anlaşamaması nedeniyle gerçekleştirilemedi. Sonuçta kimyasallar kinazları özgül biçimde tanıyıp onlara bağlanabildikleri halde, bilimsan ve avukatlar, bu ilaçları hastalara sunmak için bir araya gelememiş; sonu gelmez bir tutanak yığından başka bir şey üretememiş olan proje, böylece masanın üstünde kalakalmıştı.

Ama Druker pes etmeyecekti. 1993'te, Portland'daki Oregon Sağlık ve Bilim Üniversitesi'nde (OHSU) kendi laboratuvarını kurmak üzere Boston'dan ayrıldı. Kuracak olduğu işbirliğini engelleyen kuruluşun boyunduruğundan çıktığına göre, bağlantıları yeniden oluşturmak üzere Lydon'u hemen arayabilirdi. Lydon'dan aldığı bilgiye göre Ciba-Geigy ekibi inhibitör koleksiyonunu daha da büyümüş ve *Bcr-abl*'ye yüksek özgüllük ve seçicilikle bağlanabilecek bir molekül bulmuştu: CGP57148. Boston'da almış olduğu dersin ışığında soğukkanlı ve aldırılmaz görünmek için tüm gücünü toplayan Druker, OHSU'nun hukuk birimine emin adımlarla yürüdü ve kimyasalın potansiyeliyle ilgili çok da fazla bilgi vermediği avukatların noktalı çizgiye imzalarını kayıtsızca atmalarını izledi. "Herkes benimle dalga geçiyordu" diye anlatmıştı. "Kimse ilacın işe yarayabileceğine en küçük bir ihtimal bile vermiyordu." İki hafta sonra Basel'den, içinde laboratuvarında test edebileceği küçük bir kinaz inhibitörü koleksiyonu bulunan bir paket aldı.



CML'yi çevreleyen klinik dünya da bu arada bir düşkünlüğünden diğerine yol almaktaydı. CGP57148 molekülünün, Lydon'un Basel'deki laboratuvarından yola çıkıp, Atlantik'i geçip Oregon'daki Druke'in eline varmasından yalnızca birkaç ay önce, 1992 Ekiminde, dünyanın birçok bölgesinden lösemi uzmanları, CML üzerine gerçekleştirilen bir uluslararası konferansa katılmak üzere İtalya'nın tarihi Bologna şehrine geldiler. Göz alıcı ve çağrışımlarla dolu bir yerdi burası. Vesalius bir zamanlar bu avlular ve amfiyatrolarda ders vermiş, Galen'in kuramını parça parça söktüğü yer de yine burası olmuştu. Ancak toplantıdan çıkan haberler hiç de heyecan verici

sayılmazdı. 1993'te CML için uygulanan temel tedavi, Donnell Thomas'ın altmışlarda Seattle'da öncülüğünü yaptığı allojenik kemik iliği nakliydi. Hastanın vücuduna yabancı kemik iliğinin nakledildiği bu yöntem, CML'li hastalarda sağkalım oranını artırabilmekle birlikte, sağladığı yararlar öylesine belli belirsizdi ki, bunları kesin biçimde doğrulamak için büyük klinik deneyler gerekiyordu. Bologna'daki toplantıda nakil uzmanlarının kendileri bile avantajların zayıf kaldığını doğrulamaktaydılar. Çalışmalardan birinin sonuç bölümünde şöyle bir açıklama yer alıyordu: "Lösemiden kurtulmanın tek yolu kemik iliği nakli olmakla birlikte, naklin genel sağkalım oranları üzerindeki olumlu etkisi, yalnızca küçük bir hasta alt grubunda doğrulanabildi. ... Bu etkiyi kesin biçimde değerlendirebilmek için yüzlerce hastaya ve yaklaşık on yıllık bir süreye gerek olduğunu düşünmekteyiz."

Çoğu lösemi uzmanı gibi Druker da bu iç karartıcı literatüre oldukça aşinaydı: "Herkes gelip akıl verircesine bana kanserin karmaşık olduğunu söyleyip duruyordu. Sanki karmaşık olmadığını söylemişim gibi." Druker da biliyordu ki, genelgeçer görüş, CML'nin kemoterapiye doğası gereği direnç gösteriyor olabileceği yönünde güçlenmeye başlamıştı. Buna göre lösemi, *Bcr-abl* genindeki o tek translokasyonla başlıyor olsa bile, gerçek hastalarda bütün gelişkinliğiyle kendini gösterip belirlenebilir hale gelene kadar ek mutasyonlara da sahne olacak ve ortaya çıkacak genetik kaos öyle bir boyuta varacaktı ki, kemoterapistin en iddialı silahı bile etkisiz kalacaktı. Druker'ın korkusu ise, hastalığı kontrol altına almak için bir kinaz inhibitörüyle ortaya çıkmanın, orman yanmaya başladıktan sonra kibriti söndürmeye çalışmak biçiminde algılanmasıydı.

Druker 1993 yazında Lydon'dan teslim aldığı kimyasalları bir petri kabında CML hücrelerine eklediğinde, küçük bir etkiden fazlasını ummuyordu. Ancak, hızla tepki veren hücreler bir gece içinde ölmüş, kültür kapları büzüşmüş durumdaki ölü lösemi hücreleriyle dolmuştu. Sonuçtan kendisi bile büyük şaşkınlık duyan Druker, bunun üzerine gerçek tümörler oluşturmak amacıyla CML hücrelerini farelere verdi ve ardından da ilacı uyguladı. İlk deneyde olduğu gibi, bu sefer de tümörler yalnızca birkaç gün içinde gerilemişlerdi. Dahası, özgüllüğün varlığına ilişkin güçlü ipuçları da bulunmaktaydı: Normal fare hücreleri, durumu zarar almadan atlatmışlardı. Druker, üçüncü deneyde ise CML'li hastalardan kemik iliği örnekleri alarak, hücrelere petri kabında CGP57148 kimyasalını uyguladı. İlikteki lösemi hücreleri anında ölmüş, petri kabında kala kala normal kan hücreleri kalmıştı. Druker, lösemiye "kabında" tedavi etmişti.

Nature Medicine dergisinde yayımlanan makalesinde ise, açık ve iyi düzenlenmiş beş deney etkili ve özlü bir biçimde sunulmakta ve ortaya aslında oldukça basit bir sonuç çıkmaktaydı: "Bu bileşik, *Bcr-abl* pozitif lösemilerin tedavisinde

yararlı olabilir.” Druker’in başyazar, Lydon’un kıdemli yazar olarak belirtildiği makaleye Buchdunger ve Zimmermann da önemli katkılarda bulunmuşlardı.



Druker, Ciba-Geigy’nin bu sonuçlar karşısında büyük heyecan duyacağını tahmin ediyordu. Ortaya çıkan şey, ne de olsa onkolojinin nihai ve düşsel harika çocuğu; kanser hücresindeki bir onkogene karşı yüksek düzeyde seçicilik gösteren bir ilaçtı. Ancak Basel’de işler farklı bir renge bürünmüş, Ciba-Geigy daha çok kendi derdine düşmüştü. Şirket, nehrin karşı kıyısındaki ezeli rakibi, ilaç devi Sandoz’la birleşerek dünyaya yeni bir dev getirmişti: Novartis. Ama Novartis’i ciddi biçimde zora sokup belki de sonunu getirecek olan, CGP57148’in bu benzersiz özgüllüğünün ta kendisiydi. CGP57148’i insan kullanımına yönelik bir klinik ilaç haline getirmek daha fazla test, 100 ila 200 milyon dolara mal olacak hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar demekti. Amerika’da her yıl CML tanısı alan hastaların sayısının birkaç bin olduğu hesaba katılırsa, milyonlarca doları ancak bu sayıda hastanın yararlanacağı bir moleküle ayırma düşüncesi şirkete ürkütücü gelmekteydi.

Druker şimdi de kendisini her şeyin tersine yürüdüğü, bir akademik araştırmacının, kendi ürünlerini klinik deneylere sokması için bir ilaç şirketine yalvarmak zorunda kaldığı bir dünyada buluvermişti. Novartis’in gerekçe bulmak için uğraşmasına hiç de gerek yok: “İlaç ... fazla zehirliydi, asla işe yaramazdı, asla da para kazandırmazdı.” Druker 1995 ile 1997 arasında Basel ile Portland arasında gidip gelip Novartis’i ilacın klinik deneylerini tamamlamaları için ikna etmeye çalışarak geçirdi. “Ya ilacı klinik deneylere sokun ya da lisans hakkını bana verin” diye ısrar etmekteydi. Novartis ilacı nasılsa üretmeyecek idiyse belki de başka birilerini ikna edebilirdi. “En kötüsü,” diyordu, “evimin bodrum katında kendim çabalar, kendim yapardım.”

Planını erkenden kurarak, ilacın CML hastaları üzerinde deneneceği olası klinik deney için, her biri CML konusunda son derece yetkin birer uzman olarak kabul görmüş üç doktordan oluşan bir ekip topladı: UCLA’dan Charles Sawyers, Houston’dan hematolog Moshe Talpaz ve Londra’daki Hammersmith Hastanesi’nden John Goldman. “Kliniğimde, kendileri için artık hiçbir tedavi olasılığı kalmamış CML hastalarım vardı. Klinikten eve her döndüğümde, Novartis’e biraz daha baskı yapmak üzere kendi kendime söz verip duruyordum” diye anlatıyordu Druker.

1998 başlarında Novartis nihayet biraz merhamet göstermeye karar verdi ve yaklaşık yüz hastalık bir klinik deneye ancak yetecek birkaç gramlık CGP57148’i üretmeyi kabul etti. Druker’a bir şans tanınmış oluyordu böylece; ama yalnızca tek bir şans. O güne kadar yürütmüş olduğu belki de en

iddialı ilaç keşif programının ürünü olan CGP57148, Novartis'in gözünde çoktan başarısız olmuştu bile.



Druker'ın ilacından ilk kez 2002 sonbaharında haberim oldu. Massachusetts Genel Hastanesi'nin acil servisinde hastaları önceliğe göre gruplamakla meşgul olduğum bir sırada, internlerden biri tarafından, hastaneye döküntülerle gelen orta yaşlı bir CML hastası için çağrıldım. Hikâyesini hızla alıp bir yandan da hızla sonuçlara varmaktaydım. Hasta, belli ki yabancı kemik iliği naklinden geçmişti ve beliren döküntüler de büyük olasılıkla yakın gelecekteki felaketin habercileriydi. Yabancı ilikteki bağışıklık hücreleri kendi bağışıklık hücrelerine saldırıyordu, "graftın [yani nakledilen dokunun] alıcıyı reddi" anlamına gelen "graft-versus-host" hastalığını ortaya çıkarmaktaydı. Seyir, pek parlak görünmüyordu; steroidler, bağışıklık baskılayıcılar alması ve zaman kaybetmeden nakil birimine sevk edilmesi gerekecekti.

Yanılmışım. Kırmızı dosyadaki çizelgeye şöyle bir göz gezdirdiğimde nakille ilgili herhangi bir ibareye rastlamadım. Eline muayene odasının çıplak neon ışığı altında baktığımda ise, döküntünün birkaç küçük zararsız görünümlü kabartıdan ibaret olduğunu ve bunların da, genelde doku reddinin habercisi olan koyu, alacalı döküntülerle ilgisi olmadığını anladım. Başka bir açıklama bulabileceğim ümidiyle, bu sefer de aldığı ilaçlara hızla göz gezdirdim. Tek bir ilaç vardı listede: Gleevec; yani Druker'ın CGP57148 ilacının yeni ismi.*

Hastada ortaya çıkan döküntü, sonuçta ilacın önemsiz bir yan etkisiydi. İlacın asıl etkisi ise göze çok daha az görünür, ama çok daha güçlüydü. İkinci kattaki patoloji laboratuvarının mikroskobu altında, kan hücreleri şaşılacak ölçüde normal görünmekteydi. Bir yandan hücrelere bakarken bir yandan da "normal alyuvarlar, normal trombositler normal akyuvarlar" diye fısıldıyordum kendi kendime. Gözümün önündeki bu kan tablosunu tanıyla örtüştürmek çok zordu: tek bir lösemik blast hücresi yoktu ortalıkta. Eğer bu adamda gerçekten CML var idiyse, hastalık öyle bir gerileme dönemine girmişti ki, neredeyse tümüyle ortadan kaybolmuş gibiydi.

1998 yılının kışına gelindiğinde Druker, Sawyer ve Talpaz da bu türden düzinelerce gerilemeye tanık oldular. Druker'ın Gleevec ile tedavi ettiği ilk hastası, Oregon'dan gelen 60 yaşındaki emekli bir tren kondüktö-

* Burada ilacın ticari ismi olan Gleevec'in kullanılmasının nedeni, hastaların ilacı daha çok bu isimle bilmesidir. CGP57148'in bilimsel ismi "imatinib'dir. STI571 ise ilaca verilen bir başka isimdir.

rüydü. Adam, yerel bir gazetede Druker ile ilgili olarak çıkmış bir yazıyı okurken ilaçtan haberdar olmuş ve Druker'ı hemen arayarak, ona "deney faresi" rolüne hazır olduğunu söylemişti. Druker ona ilaçtan küçük bir doz verdikten sonra öğleden sonranın geri kalanını da huzursuzluk içinde, ortaya çıkabilecek herhangi bir zehirlilik belirtisini yakalayabilmek üzere hastanın başucunda geçirmişti. Günün sonunda, herhangi bir yan etki ortaya çıkmadığı gibi, hasta da capcanlıydı. "Molekülün bir insanın vücuduna girdiği ilk örnekti bu. Kıyamet de kopmuş olabilirdi, ama kopmadı işte" diye anlatıyordu araştırmacı. "Üzerime birden anlatılamaz bir rahatlama duygusu gelmişti."

Druker dozları yavaş yavaş artırıyor (25, 50, 85 ve 140 mg) hastalar grubu da giderek büyüyordu. Dozlar arttıkça, Gleevec'in etkileri daha da berraklaşmaya başlamıştı. Kliniğine normalin neredeyse 30 katına fırlamış bir kan sayımıyla gelen ve hem kan damarları hem de dalağı lösemiyle kaynamakta olan Portland'lı bir kadın hastanın kan değerleri, ilaçtan birkaç doz aldıktan sonra hızla düşerek, bir hafta içinde normal düzeye ulaşmıştı. UCLA'da Sawyers, Houston'da Talpaz'ın tedavi ettiği başka hastalar da benzeri bir yanıt vermiş ve kan değerleri bir haftada normale dönmüştü.

İlaçla ilgili haberler hızla yayıldı. Bu haberlerle birlikte Internet'te de yeni bir sohbet odası kurulmuş ve 1999'a gelindiğinde hastalar, klinik deneylerle ilgili deneyimlerini Internet üzerinden paylaşır olmuşlardı. Bu arada, Druker'ın ilacı konusunda doktorların hastalarca bilgilendirildiği birçok örnek de çıkıyordu. Kendi doktorlarının bu konuda bilgisiz ve kuşkucu olduğunu hisseden çoğu hasta ise Oregon ya da Los Angeles'a uçarak Gleevec deneyine kaydolmayı seçmekteydi.

Gleevec için yapılan Faz I çalışmasında ilacı yüksek dozlarda alan 54 hastadan 53'ü, yalnızca birkaç gün içinde tedaviye tam yanıt verdi. Önce haftalar, sonra da aylara uzatılan ilaç alım süresinin sonunda kötü huylu hücrelerin ilikte yeniden belirmediği de anlaşıldı. (Tedavi edilmeyen kronik miyeloid lösemi, yalnızca lösemi standartları açısından "kronik"tir. Hastalık ilerledikçe belirtiler de daha yoğun ve hızlı seyir gösterir; çoğu hasta ise yalnızca üç ila beş yıl daha yaşayabilir.) Normal-kötü huylu hücre dengesi yeniden sağlanmış, kan "irinlenme"den kurtulmuştu.

İlk hastalardan büyük çoğunluğunun gerileme dönemlerini sürdürdükleri 1999 Haziranında, Gleevec'in başarısı konusunda artık kuşku kalmamıştı. Aynı şey günümüz için de geçerli olup, ilaç, CML'li hastalar için standart tedavi aracı haline gelmiş durumdadır. Onkologlar bir zamanlar ölümcül olan bu hastalık üzerinde tartışırken artık "Gleevec-öncesi" ya da "Gleevec-sonrası" dönemlerden söz eder olmuşlardır. Texas'taki MD Anderson

Kanser Merkezi'nde çalışan lösemi uzmanı Hagop Kantarjian ise, yakın de-
nebilecek bir geçmişte ilacın CML üzerindeki etkisini şöyle özetlemiştir:
"2000 yılından önce kronik miyeloid lösemili hastalarımıza söyleyebildik-
lerimiz, bunun çok kötü ve ölümcül bir hastalık olduğu, ortalama sağka-
lım süresinin kabaca üç ila altı yıl olduğu, uygulanabilecek tek tedavinin
allojenik nakil olup ikinci bir seçeneğin de bulunmadığından ibaretti. ...
Böyle bir hasta, bana şimdi geldiğindeyse ona, hastalığının ona büyük so-
run yaratmayacak, tedavi şansı da çok yüksek türden bir lösemi olduğunu,
yaşamının geri kalanı boyunca ağızdan Gleevec alması koşuluyla da yaşam
süresinin büyük olasılıkla kısalmayacağını söyleyebiliyorum."



CML'nin, Novartis'in de vurgulamış olduğu gibi artık halk sağlığı için tehdit
oluşturduğu söylenemez; ancak kanser simgelerle kaynayan bir hastalıktır.
Önemli fikirler kanser biyolojisinin gözden uzak köşelerinde belirse de,
sonradan hastalığın daha genel türlerine doğru sekerek geri döner. Bütün
kanseri türleri içinde yeni paradigmalara en çok kaynaklık etmiş olanı ise
lösemidir. Bu nedenle 1948'de Sidney Farber ve lösemiyle başlamış olan bu
öykü de yeniden lösemiye dönmek zorundadır. Varmus'un da anımsattığı
üzere kanser eğer kanımızdaysa, her seferinde çemberin çapını biraz geniş-
leterek bizim de kanın kanserine sürekli dönüşler yapmamız gerekecektir.

Druker'in ilacının başarısı, onkoloji dünyasına derin bir iz bırakmıştı.
Bruce Chabner, bir makalesinde şöyle yazıyordu: "1950'lerde Illinois'da he-
nüz bir delikanlıyken, spor dünyası Roger Bannister'in başarısıyla sarsılmış-
tı. ... Bannister 6 Mayıs 1954'te bir mili dört dakikanın altında koşan ilk kişi
olarak, büyük bir rekora imza atmıştı. Dünya rekoruna yaptığı katkı yalnızca
bir-iki saniyeden ibaretti belki; ama uzun mesafe koşusunun çehresini tek
bir öğle sonrasında değiştirmiş oluyordu. ... 1950'lerin sonları ve 1960'larda
bu alanda büyük başarılarla imza atıldı. Aynı şey, acaba kanser tedavi alanın-
da da gerçekleştirilebilir mi?"

Chabner bu örneği dikkatle seçmişti. Bannister'in o bir milinin atletizm
tarihine geçmesi, kendisinin ulaşamaz bir rekora imza atmasından (hali-
hazırda en hızlı koşulmuş olan mil, Bannister'in rekorunun 15 saniye altın-
dadır) kaynaklanmamıştı. Dört dakika, kuşaklar boyunca içsel bir fizyolojik
sınırı temsil etmişti; kaslar doğaları gereği daha hızlı hareket edemez, akci-
ğerler daha derin soluyamazdı. Bannister ise, doğal ve içsel sınırlarla ilgili
bu tür görüşlerin geçersiz olduğunu kanıtlamıştı. Kalıcı olarak kırdığı şey,
aslında bir rekor yani sınırdan öte, sınırlarla ilgili genelgeçer düşünceydi.

Aynı şey Gleevec ile de yaşanmıştı. "Bu ilaç bir ilkeyi kanıtlamakta ve bir yak-

laşımı doğrulamaktadır” diye devam ediyordu Chabner. “Bir tedavinin hem yüksek düzeyde özgül hem de zehirsiz olabileceğinin kanıtıdır Gleevec.” Gleevec, kanser tedavisinde yeni bir kapı açmıştı. Kanser hücrelerini öldürecek bir molekülün (bir başka deyişle, yalnızca belirli bir onkogeni baskılamak üzere tasarlanan bir ilacın) akılcı yoldan sentezi, Ehrlich’in “özgül afinite” fantezisini de doğrulamaktaydı. Kanser için “molekül hedefli” bir tedavi uygulamak mümkündü; yeter ki kanser hücrelerinin derin biyolojisi de arayışa eşlik etsin.

Bu konuda son bir sözüm daha olacak: Daha önce, Gleevec-öncesi dönem için CML’nin ender görülen bir hastalık olduğunu söylemiştim. CML’nin görülme sıklığı geçmişte olduğundan farklı değil; her yıl CML tanısı alanların sayısı yalnızca birkaç bin kişi. Değişen, Gleevec’e bağlı olarak CML’de görülen tekrarlanma sıklığı ve CML’ye rağmen hayatta kalmayı başaramamış olanların sayısı. 2009 yılı verileri itibarıyla Gleevec ile tedavi edilen hastaların, tanıdan sonra ortalama otuz yıl kadar yaşamaları bekleniyor. Hagop Kantarjian, bu sağkalım süresine dayanarak, Amerika’da önümüzdeki on yıl içinde, hepsi de “hedefe yönelik” tedavi alan 250 bin CML’li hasta yaşıyor olacağı tahmininde bulunuyor. Druker’in ilacının, bir zamanlar ender görülen bir hastalığı görece yaygın hale getirerek ulusal kanser tablosunu değiştireceği ortada. (Druker’in kendisi de, ilacının dünyada kanserin yaygınlığını artırmasından hareketle, kanser tıbbının hedeflerini kusursuz biçimde tersine çevirmiş olduğu esprisini yapıyor.) Günümüz sosyal ağlarıyla ortalama bin kişiye ulaşabildiğimiz düşünülürse, her birimiz bir şekilde, kansere karşı işleyen hedefe yönelik bir ilaç sayesinde yaşamakta olan CML’li bir insan tanıyor olacağız.

Kızıl Kraliçenin Yarışı

"Ama bizim ülkemizde," dedi Alice hâlâ soluk soluğa, "bizim az önce yaptığımız gibi uzun süre hızla koşarsanız, genellikle bir yere varırsınız."

"Yavaş bir ülkeymiş sizinkisi!" diye yanıtladı Kraliçe. "Çünkü burada, aynı yerde kalmak için var gücünle koşman gerekir. Eğer herhangi bir yere gitmek istiyorsan da, bunun en az iki kat hızla koşman!"

—Lewis Carroll

Aynanın İçinden

(Through the Looking-Glass)

2000 yılının Ağustos ayında, CML tanısı almış ve Louisiana'da yaşayan 41 yaşındaki polis Jerry Mayfield, Gleevec ile tedaviye başladı. İlk yanıtlar hızlı ve olumluydu: Kemik iliğindeki lösemi hücrelerinin oranı, ilk altı ay içinde düştü; kan değerleri normale döndü; belirtiler epeyce düzeldi ve Mayfield kendisini yeniden canlanmış gibi hissetmeye başladı; kendi deyimiyle "harika bir ilaçla yeni bir insan" olmuştu sanki. Ancak bu tepkiler uzun sürmedi. 2003 kışında Mayfield'in CML'si ilaca yanıt vermemeye başladı. Onu Houston'da tedavi etmekte olan onkolog Moshe Talpaz, Gleevec'in dozunu artırdı, sonra bir daha artırdı. Umudu, bu şekilde lösemiden hızlı gidip onu geçebilmektir. Ancak aynı yılın Ekimine gelindiğinde hâlâ sonuç alınamamıştı. Bu arada lösemi hücreleri kemik iliği ve kanda yeniden tam kapasiteyle çoğalmış, dalağı da istila etmişti. Mayfield'in kanseri, özetle hedefli tedaviye dirençli hale gelmişti.

Gleevec deneyinin beşinci yılındaki Talpaz ve Sawyers, Mayfield'inkine benzer ve aslında ender görülen bu tür durumlara daha önce de tanık olmuşlardı. CML hastalarının büyük bölümünde lösemi, ilacın yardımıyla çarpıcı biçimde geriliyor ve ek tedavi yöntemlerine gerek kalmıyordu. Ama nadiren görüldüğü üzere, löseminin ilaca yanıt vermeyi kesmesiyle lösemi hücreleri yeniden çoğalabilmekteydi. Hedefli tedavi dünyasına adımını

yeni adım atmış olan Sawyers, bu tedavinin de ötesinde yer alan moleküler dünyaya adım atmakta da gecikmedi: Bir kanser hücresi, nasıl oluyordu da kendisini yönlendiren ana unsur olan onkogeni doğrudan baskılayan bir ilaca direnç kazanabiliyordu?

Kanser hücreleri, kullanılan ilacın hedefe özel olmadığı durumlarda, dahiyane mekanizmalarla ilaç direnci geliştirebilirler. Sözgelimi, bazı hücreler, moleküler pompaları etkinleştiren mutasyonlar kazanabilir. Normal hücrelerde bu pompalar hücrenin içinden doğal zehirlerin ve artıkların, kanser hücrelerinde ise kemoterapi ilaçlarının çıkarılmasında işlev görür. Kemoterapi ilacından kurtulan, yani ilaca direnç kazanmış olan hücre diğer kanser hücrelerini geride bırakacak biçimde hızla çoğalır. Kimi kanser türlerinde hücreler ilacı imha eden ya da etkisiz hale getirilen proteinleri etkinleştirme, kimilerinde de ilacın ulaşamadığı vücut bölgelerine göç ederek ilaçtan kaçma yolunu seçerler (beyinde nükseden lenfoblastik lösemi örneğinde olduğu gibi).

CML hücreleri, Sawyer'ın da keşfettiği üzere, Gleevec'e karşı geliştirdiği dirençte daha da kurnazca bir mekanizmadan yararlanırlar: Hücrelerde gerçekleşen mutasyonlar, özellikle de *Bcr-abl*'nin yapısını bozmaya yöneliktir: Ortaya çıkan protein hücrelerin çoğalmasını hâlâ yönlendirebilmekte, ama artık ilaca bağlanamamaktadır. Gleevec normalde, bir kimyacıya ifadesiyle "proteinin kalbine saplanan bir ok misali" *Bcr-abl*'nin merkezindeki dar bir açıklığa yerleşir. Gleevec'e direnç kazandıran *Bcr-abl* mutasyonları, ilgili proteinin moleküler "kalbini", ilacın ulaşamayacağı biçimde değişikliğe uğratarak onu etkisiz kılar. Mayfield'in durumunda da *Bcr-abl*'de gerçekleşen tek bir mutasyon, proteini Gleevec'e karşı tümüyle dirençli hale getirerek lösemnin aniden nüksetmesine neden olmuştu. Özetle, hedefli tedaviden kaçınmaya çalışan kanser, hedefin kendisini değiştirme yoluna gitmişti.

Sawyer, bütün bu bilinenler karşısında, Gleevec direncini bir ikinci kuşak ilacıyla yenmenin, çok farklı türden bir saldırıyı gerekli kıldığını anlamıştı. Gleevec'in dozunu artırmak ya da ilacın benzer moleküler varyantlarını geliştirmek bu durumda işe yaramayacaktı. Mutasyonlar *Bcr-abl* geninin yapısını değiştirdiği için, bu ikinci kuşak ilacın proteini bağımsız bir mekanizmayla engellemesi, belki de gen ortasındaki yarığa oturabilmek için kendisine yeni bir giriş noktası yaratması gerekecekti.

Bristol-Myers Squibb şirketinin kimyacılarıyla birlikte çalışan Sawyer'ın ekibi, 2005'te Gleevec'e dirençli *Bcr-abl*'yi hedef alacak bir başka kinaz inhibitörü geliştirdiler. Yeni ilaç dasatinib, Gleevec'in yapısal bir benzeri değildi gerçekten de; öngörülmüş olduğu üzere, *Bcr-abl*'nin "kalbine", proteinin yüzeyindeki farklı bir moleküler yarıktan ulaşabiliyordu. Sawyers ve Talpaz

dasatinibi Gleevec'e dirençli hastalar üzerinde denediklerinde, aldıkları sonuçlar da olağanüstüydü: Lösemi hücreleri yine büzüşüp ölmüştü. Böylece Mayfield'ın Gleevec'e tümüyle dirençli olan lösemisi de, 2005'te gerilemeye bir kez daha zorlanmış oldu ve lösemi hücreleri kemik iliğinde kademeli olarak gözden kayboldular. Bunları yazmakta olduğum 2009 yılı itibariyle, Mayfield hâlâ kullanmakta olduğu dasatinibin eşliğinde, bu gerileme dönemini sağlıklı biçimde sürdürmekte.

Böylece hedefli tedavinin bile bir kedi-fare oyununa dönüşebileceği de ortaya çıkmış oldu. Aşıl'ın kanserden topuğuna sonsuz sayıda ok yöneltilebilirdi; ama hastalık her an ayağını kaldırabilir, kırılğan noktasını bir diğeriyle değiştirebilirdi. Uçucu ve son derece değişken bir düşmanla sürekli bir savaşa kilitlenmiş durumdaydık. CML hücreleri Gleevec'e tekniyi savurduğunda yapabildiğimiz tek şey, onları yenecek farklı bir moleküler türünü ortaya sürmekti; bu ikinci ilaçla başetmeyi de öğrendiklerindeyse de, yine bir farklı ilaç kuşağından medet umacaktık. Temkini bir an bile elden bırakmamız durumunda savaşın ağırlık noktası da hemen değişiverecekti. Lewis Carroll'un *Aynanın İçinden (Through the Looking-Glass)* kitabında Kızıl Kraliçe'nin Alice'e anlattığına göre dünya, ayaklarının altında öyle bir hızla dönmektedir ki, yalnızca bulunduğu yerde kalmak için bile var gücüyle koşmaya devam etmesi gerekmektedir. Kanser konusunda içinde bulunduğumuz açmaz da bundan farklı değildir: Bulunduğumuz noktayı korumak için bile koşmaya devam etmek zorundayızdır.



Gleevec'in keşfini izleyen on yıl içinde, Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından kansere hedefli tedavi kapsamında listelenen yeni ilaçların sayısı 24'ü bulmuş, düzinelercesi de geliştirme aşamasına ulaşmıştır. Bu 24 ilacın akciğer, meme, kalın bağırsak kanserleri, ayrıca sarkom, lenfom ve lösemilerde etkili olduğu gösterilmiş durumdadır. Bunlardan dasatinib gibi bazıları onkogenleri doğrudan baskımlarken, bazıları da onkogenlerce etkinleştirilen iletim yollarını –Weinberg'ce belirlenen “ayırıcı özellikleri”– hedef alır. Sözelimi, Avastin adlı ilaç, kanser hücrelerinin damar büyümesini uyarma becerisini ortadan kaldırıp tümör anjiyogenez sürecini; Bortezomib ya da Velcade ise kanser hücrelerinde aşırı etkinleşmiş durumdaki bir atık temizleme mekanizmasını kesintiye uğratır.

Bu yeni keşfedilmiş hedefli tedavilerin etkisini, bütün kanserler içinde belki de en iyi biçimde özetleyen “multipl miyelom” verilen ve bağışıklık sistemi hücrelerini etkileyen bir kanser türüdür. 1980'lerde multipl miyeloma uygulanan tedavi, oldukça saldırgan ilaçların kanserin kendisi kadar

hastaları da hızla öldürdüğü standart kemoterapiydi. Ancak yaklaşık on yıl içinde, hepsi de miyelom hücrelerindeki etkinleşmiş yolları baskılayan üç yeni hedefli tedavi aracı ortaya çıktı: Velcade, talidomid ve Revlimid. Multipl miyelomun günümüzdeki tedavisi, bu üç ilacı standart kemoterapi ilaçlarıyla çeşitli biçimlerde karıştırıp eşleştirmekten geçer: Tümör nüksedince ilaç karışımlarını değiştirir, yeniden nüksettiğinde de bir daha değiştirirsiniz. Miyelomu doğrudan tedavi edebilen tek bir ilaç ya da tedavi programı yoktur; hastalık öldürücülük özelliğini hâlâ korumaktadır. Ancak CML'de olduğu gibi, kanserle oynanan kedi-fare oyunu, miyelom hastalarının yaşamını da uzatmıştır; üstelik bazı vakalarda şaşırtıcı ölçüde. 1971'de multipl miyelom tanısı alan hastaların bir yarısı tanıyı izleyen 24 ay içinde, diğer yarısı da 10 yıl içinde yaşamlarını kaybetmekteydi. 2008'de tanı alan hastaların yarısının ise, bu yeni ilaçlarla uygulanan yeni tedavi programları sayesinde en azından ortalama beş yıl sonra da hayatta olacaklarını biliyoruz. Bu sağkalım eğiliminin korunması durumunda, tahminen diğer yarı da on yıldan çok daha uzun süre yaşamaya devam edecektir.

2005 yılında bir gün, multipl miyelom tanısı almış bir adam bana kızının birkaç ay sonra gerçekleşecek lise mezuniyetini görüp göremeyeceğini sormuştu. 2009'da, tekerlekli sandalyede de olsa, kızının üniversiteden mezun olmasına da tanıklık etti. Sandalyede olmasının nedeni ise, oğlunun beyzbol takımını çalıştırırken düşmüş olmasıydı.



Aslına bakılırsa bu Kızıl Kraliçe sendromu (aynı yerde kalabilmek için aralıksız koşma gereği), kanserle savaşılan bütün cephelere aynı biçimde uyarlanabilir; tarama testleri ve önleme çabaları dahil. 2007 kışının başlarında, Massachusetts sınırları içinde yer alan ve olasılıkla kanseri önleme olgusuna bakışımızı değiştirecek çalışmalara ev sahipliği yapan Framingham kasabasına gittim. Kış ortasında donmuş göllerden bir zincirle çevrili bu Kuzeydoğu kasabası, sıradan görünüşüne karşın aslında tıp tarihinde önemli yer tutan simgesel bir öneme sahiptir. 1948 yılında epidemiyologlar Framingham'de yaşayan yaklaşık beş bin kişilik bir kadınlar ve erkekler grubu belirlediler. Bu grubun davranışları, alışkanlıkları, ilişkileri, hastalıkları yıllarca en ince ayrıntısına kadar belgelenerek, yüzlerce epidemiyolojik çalışmada kullanılan, paha biçilmez bir zamansal veri yığını oluşturdu. İngiliz polisiye yazarı Agatha Christie, St. Mary Mead adındaki hayali köyü bütün insanların mikrokozmosu olarak kullanmıştı. Framingham da Amerikalı epidemiyologların "İngiliz köyü" konumundadır. Bu kapalı topluluk da keskin bir istatistiksel mercek altında yaşamış, üremiş, yaşlanmış, ölmüş;

böylece yaşam, hastalık ve ölümün doğal tarihiyle ilgili ender yakalanabilecek bir görüntü sunmuştur bizlere.

Framingham veri kümesi, risk ve hastalıkla ilgili birçok çalışmaya kaynak olmuştur. Kolesterol –kalp krizi ve yüksek tansiyon– inme ilişkisi resmi anlamda bu verilerle kurulabilmiştir. Ancak daha da önemlisi, bu bölgenin yakın geçmişte epidemiyolojik düşünce biçiminde kavramsal bir dönüşümün öncülüğünü de yapmış olmasıdır. Epidemiyologlar kronik ve bulaşıcı olmayan hastalıkların risk etkenlerini ölçerken, genelde inceledikleri birey davranışlarından yola çıkarlar. Ama yakınlarda çok farklı bir soru da gündeme gelmiştir: Acaba riskin gerçekte aranması gereken yer, bireylerin davranışları değil de toplumsal ağlar olabilir mi?

2008 Mayıs'ında Harvard'dan Nicholas Christakis ve James Fowler adlarındaki iki epidemiyolog, sigara kullanımının dinamiklerini araştırmak için bu fikirden yararlandılar. İlk yaptıkları, Framingham'da bilinen bütün ilişki biçimlerini (arkadaşlar, komşular, akrabalar, kardeşler, eski eşler, dayılar, teyzeler) şekil üstünde bir araya getirip yoğun bir ağ oluşturmaktı. Genel olarak bakıldığında, ağ bir süre sonra belirli ve tanıdık örüntüler sunmaya başlamıştı. Ağın merkezinde, çok sayıda bağlantıyla birbirine sıkı biçimde bağlı durumdaki birkaç erkek ve kadın ("sosyaller" diyelim) ağın merkezinde duruyordu. Buna karşılık, kurdukları az sayıda ve geçici bağlarla bu toplumsal ağın açıklarında, sınıra yakın yerlerde duran "asosyaller" de vardı.

Epidemiyologlar sigara kullanım alışkanlığını bu ağla bir araya getirip onyıllar içinde değişen sigara kullanım örüntüsünü incelediklerinde, dikkat çekici bir kalıp belirmişti: İlişkiler ve bağlantılardan oluşan halkalar, sigara kullanım dinamiğinin göstergesi olarak neredeyse diğer bütün etkenleri geride bırakıp öne çıkmaktaydı. Sözgelimi, belirli ağların üyeleri, bir anda kapatılan bir devreyle kıyaslanabilecek biçimde sigarayı aynı zamanlarda bırakabiliyordu. Birlikte yemek yiyen aileler, sigarayı da birlikte bırakan ailelerdi aynı zamanda. Birbiriyle sıkı bağlantı halindeki "sosyaller" sigarayı bıraktıklarında çevrelerindeki yoğun halka da, bir grup halinde yavaş yavaş bırakmaktaydı. Sonuçta sigara içmek, kademeli olarak bütün ağların çeperlerine doğru kaymaya başlayan, sonunda da yalnızca o sınırlara ve az sayıdaki bağlantılarıyla kasabanın yalıtık köşelerinde yaşayan "asosyallere" özgü bir davranış biçimi haline gelmişti.

Bu "sigara ağı" çalışması, kanımca kanseri önlemeyle ilgili basit modelleri zorlu bir açılıma itmektedir. Çalışmaya göre sigara kullanımı, onkogenlerin genetik yapımıza kazınmış olmasından farksız biçimde, "toplumsal DNA"mıza kazınmış bir olgudur. Sigara salgını, hatırlarsak, bir bölgeden bölgeye atlayarak filizlenen tohumlar gibi, kanser metastazına benzer bir yol izleyerek ortaya çıkmıştı: Askerler savaş sonrası Avrupasına sigarayı

yeniden getirmiş; kadınlar, diğer kadınları sigara içmeye ikna etmiş; fırsatı sezinleyen tütün endüstrisi de sigarayı, bireyleri birbirine “bağlayan” bir tür toplumsal zımm olarak tanıtan reklamlar yapar olmuştur. Sonuçta metastaz potansiyeli, sigara kullanımının kendisinde var olan bir özelliktir. Ve eğer koca bir sigara kullanıcılar ağı büyük hızla devreyi kapatabiliyorsa, aynı hızla açabilecektir de. Framingham’ın sigara kullanmayan bireylerini bir araya getiren bağları zedelediğiniz (daha da kötüsü, büyük bir toplumsal ağa bir “sigara misyoneri” aracılığıyla sigara tohumlarını attığınız) anda ağ, bir bütün olarak değişime uğrayacaktır.

En başarılı kanser önleme stratejilerinin bile hızla çökebilmesinin nedeni budur. Kızıl Kraliçe’nin ayakları bir kez durmayagörsün, anında yerinden olacaktır; ona ters yönde dönen dünya Kraliçe’yi de denge noktasından hızla savurup atacaktır. Aynı şey kanser önleme çabaları için de geçerlidir. Tütün karşıtı kampanyalar verim ve etki güçlerini kaybettiği anda, sigara kullanımı da eski bir veba salgını gibi geri dönmekte gecikmez (son zamanlarda Amerika ve Asya’daki gençlere olduğu gibi); toplumsal davranışlar ağı merkezinden çevreye küçük dalgalar halinde yayılarak metastazlara neden olur. Tabii arkasından da sigaraya bağlı küçük çaplı kanser salgınlarına.

Bu arada kanserojenlerin sunduğu manzara da durağan değildir. Bizler bir anlamda, molekülleri bulundukları yerden çıkarıp, saflaştırıp tepkimelelere sokarak harikalarla dolu yeni moleküller üretmeyi öğrenmiş ve çevremize yeni bir kimyasal evren örmeye başlamış “kimyasal maymunlar” sayılırız. Vücutlarımız, hücrelerimiz, genlerimiz de artık sürekli değişen bir kimyasal ortama (haşere öldürücüler, ilaçlar, plastikler, kozmetik ürünleri, östrojenler, gıda ürünleri, hormonlar, hatta ısıtım ve manyetizma gibi yeni fiziksel etki biçimleri) yinelemeli biçimde batıp çıkar olmuş durumda. Bunlardan bir kısmı, kaçınılmaz olarak kanserojen etki gösterecek. Ve bizler de, bu dünyayı başımızdan atamayacağımıza göre, içinden temkinle geçmeyi ve bariz kanserojenleri masum ve yararlı maddelerden ayırmayı öğreneceğiz. Söylemesi kolay, yapması zor bir iş daha...

2004 yılında, zamanından erken yayımlanan bazı bilimsel raporlar, radyo frekans enerjisi üreten cep telefonlarının, gliyoma adı verilen ender bir beyin kanseri türüne neden olabileceğini ileri sürmüş, gliyomların, telefonunun en çok tutulduğu tarafta beliriyor olması da bağlantıyı güçlendirmişti. Medya kısa sürede panik uyandırıcı haberlerle çalkalanır oldu. Peki, tüm bunlar yaygın bir fenomenle ender bir hastalığı bir araya getiren (telefon kullanımı ve gliyom), hatalı bir algılamının sonucu olamaz mıydı? Yoksa epidemiyologlar, dijital dünyanın “naylon çoraplarını” mı gözden kaçırmıştı?

Aynı yıl, bu kaygı verici raporların doğruluğunu araştırmak üzere, İngiltere’de çok büyük bir çalışma başlatıldı. Çalışma “vaka”larla (gliyom-

lu hastalar) “kontrol grubu”nu (gliyomu olmayan yetişkinler), cep telefonu kullanımı temelinde karşılaştırmayı içeriyordu. 2006 yılında yayımlanan rapor ise, cep telefonunu sağ kulağına tutan kadın ve erkeklerde sağ-tarafli beyin kanserlerine yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu başlangıçta doğrular görünmekteydi. Ancak verilerin araştırmacılar tarafından büyük titizlikle incelenmesinden sonra, iyice tuhaf bir görüntü çıkmıştı ortaya: Sağ tarafli telefon kullanımı, *sol-tarafli* beyin kanseri riskini *düşürmekteydi*. Bunun için ileri sürülebilecek en uygun açıklama ise “bellek yanlılığı” (“recall bias”) ile özetlenmekteydi: Tümör tanısı almış hastalar, farkında olmaksızın aynı tarafli telefon kullanımlarını abartmakta, diğer tarafla yaptıkları konuşmaları ise seçici biçimde unutmaktaydılar. Araştırmacılar bu yanlılığı istatistiksel olarak ortadan kaldırdıktan sonra, gliyom ve cep telefonu kullanımıyla ilgili algılanabilir bir ilinti de kalmamış oldu. Çalışma tamamlanana kadar yeni telefonlar piyasayı sarmış, eskileri de bir kenara atılmıştı bile.

Cep telefonu vakası, yeni kanserojenlerin belirlenme ya da değerlendirilmesi için kullanılan yöntemlerin gerektirdiği dikkat ve titizliğe iyi bir örnektir. Kanser endişesini çevreye yaymak kolaydır. Güç olan, önlenabilir gerçek bir kanserojeni belirlemek, makul dozlar ve makul süreyle maruz kalma koşullarında riskin büyüklüğünü hesaplamak, bu doz ve süreyi bilimsel ve yasal girişimlerle azaltmak, yani Percivall Pott’un mirasını canlı tutmaktır.

Onkolog Harold Burstein’in ifadesiyle “yüzyılın sonunda kanser, artık toplumla bilimi bağlayan arayüze oturmuş durumdadır.” Bu nedenle de bir değil, iki alanda birden mücadeleyi zorunlu kılar. Bu mücadelenin biyolojik yönü, “bilimsel bilgidaki olağanüstü artıştan yararlanmayı, ... bu eski ve korkunç hastalığı ele geçirmeyi” içerir. Toplumsal nitelikli ikinci mücadele alanının ise güçlük bakımından birinciden geri kalır yanı yoktur. Böyle bir mücadelede, kendi geleneklerimiz, âdetlerimiz ve davranışlarımızla yüzleşmek zorundayızdır. Üstelik bunlar, ne yazık ki, yaşadığımız toplumun ya da kendi varlığımızın dış çeperlerinde değil, belirleyici merkezlerinde yer alan geleneklerdir: yediklerimiz, içtiklerimiz, ürettiklerimiz, çevreye saldıklarımız, ne zaman ürettiğimiz ve nasıl yaşlandığımız.

On Üç Dağ

*"Her hastalık
müzikal bir problemdir,"
diyordu Novalis,
"ve her çare de
müzikal bir çözüm."*

—W. H. Auden

*Kanser araştırmalarında gerçekleşen devrim, tek bir cüm-
leyle özetlenebilir: Kanser, özünde genetik bir hastalıktır.*

—Bert Vogelstein

Bu kitabı yazmaya başladığım 2004 yazının ilk günlerinde, bana sıklıkla kitabı nasıl bitireceğim soruluyordu. Genel olarak soruyu bir şekilde geçiştirme yolunu seçiyor, temkinli davranarak ya bilmediğimi ya da emin olmadığımı söylüyordum. Gerçekte biliyordum; ama bunu kendime bile itiraf edecek cesaretim yoktu. Çünkü, kendim de emindim ki, kitap ya Carla'da kanserin nüksetmesi ya da onun ölümüyle sona erecekti.

Yanılmıştım. Carla'nın kemik iliğine mikroskopla bakıp hastalığın ilk gerileme dönemini doğrulamamdan tam beş yıl sonra, 2009 Temmuzunda, elimde bir buket çiçekle Ipswich, Massachusetts'teki evine gittim. İnsana azap verecek ölçüde basık ve bunaltıcı bir hava vardı o sabah; ve yağdı yağacak, ama yine de bir türlü yağamayan yağmurla doymuş boz bir gökyüzü. Hastaneden ayrılmadan hemen önce gözüm Carla'nın yatış kâğıdına 2004'te düştüğüm ilk nota ilişti. Utançla hatırladım ki, o notu yazarken Carla'nın kemoterapinin ilk aşamasını bile atlatamayacağını düşünmüştüm.

Ama başarmış, bu özel ve yıpratıcı savaş da bitmişti. Akut lösemide hastalık nüksetmeksizin geçirilen beş yıl, iyileşmeyle neredeyse aynı anlama gelir. Ona elimdeki açelyaları uzatırken nutku tutulmuş gibi çiçeklere bakıyordu; sanki kazandığı zaferin büyüklüğüne aldırmamış gibi. Aynı yıl, klinikteki iş

yoğunluğunun sonucu olarak, kemik iliği biyopsisinin temiz çıktığı haberini ona vermekte iki gün gecikmiştim. Hemşirelerden biri ona sonucun çıktığını söylemiş olduğu için bu gecikme onu korkunç bir umutsuzluğa sürüklemişti: Löseminin geri geldiği, onu aramaktaki tereddütümün de kaçınılmaz kaderinin bir işareti olduğuna kendini ikna etmesi için yirmi dört saat yetmişti.

Onkologlar ve hastaları, sanki yoğun bir atomaltı kuvvetle birbirlerine bağlanmış gibidirler. Bu nedenle, çok daha küçük çapta da olsa, bu benim için de bir zaferdi. Masaya oturdum ve kendisine bir bardak su (arıtılmamış, musluk suyu) koyarken onu izledim. Gözleri yarı kapalı, çevresine ışık saçıyordu; sanki son beş yılın “sıkıştırılmış” otobiyografisini özel ve içsel bir sinema ekranında izler gibiydi. Çocukları yan odada, annelerinin aşmış olduğu o kritik sınırdan habersiz, mutluluk içinde İskoç teriye köpekleriyle oynuyorlardı. Çok daha iyiydi böylesi. Susan Sontag, *Metafor Olarak Hastalık* kitabının sonunda şöyle yazmıştı: “Kitabımın amacı düşgücünü kıskırtmak değil, yatıştırmaktır.” Bu ziyaretim için de aynı şey geçerliydi. Amacım hastalığının bittiğini ilan etmek, yaşamını normal akışına döndürmekti; bir başka deyişle, bizi beş yıl boyunca birbirimize kenetleyen kuvveti parçalamak.

Carla’ya atlatmış olduğu bu kâbusla ilgili düşüncelerini sordum. Daha o sabah, arabayla hastaneden evine gitmek, o ağır trafikte bir buçuk saatimi almıştı. Bütün o kasvetli yaz boyunca hastaneye gitmeyi, kan testleri yapılırken odada saatlerce beklemeyi, kan sayım değerlerinin kemoterapi almasına elvermediğini öğrendikten sonra geri dönüp ertesi sabah yine aynı şeyleri yaşamak üzere hastaneye yeniden gelmeyi kendisi nasıl başarmıştı peki?

Beni “başka seçeneğim yoktu ki” diye yanıtlarken, yarı bilinçli şekilde çocuklarının oynamakta olduğu odayı işaretledi. “Arkadaşlarım, bana sıklıkla yaşamımın hastalık nedeniyle altüst olup olmadığını soruyordu” diye anlattı. “Onlara hep aynı şeyi söylüyordum: Hasta olan biri için, normal yaşam zaten artık buydu.”



“Normal” olan hücreyle “anormal” olan kanser hücresi arasındaki temel farkın genetik mutasyon birikiminde (*ras*, *myc*, *Rb*, *neu*, vs.) yattığı ve bu birikimin kanser hücrelerinin ayırıcı davranışlarını tetiklediği, bilimsanları tarafından 2003 yılına kadar kabul edilen bir görüştü. Ancak, özünde eksik olan bu kanser tanımının kaçınılmaz olarak gündeme getirdiği bir soru vardı: Gerçek bir kanser, bu tür mutasyonlardan toplamda kaç tane içeriyordu? Onkogenler ve tümör baskılayıcılar tek halde yalıtılmıştı belki, ama bütün insan kanserlerinde var olan mutasyona uğramış genler kümesi tam olarak hangi genlerden oluşmaktaydı?

İnsan genomundaki bütün genlerin dizilişini gözler önüne seren İnsan Genom Projesi 2003'te tamamlandı. Ardından başlayan ve çok daha az tanındığı halde çok daha karmaşık olan bir başka proje de, bazı insan kanser hücrelerinin genom dizilişini tümüyle ortaya çıkarmaya yöneliktir. Kanser Genom Atlası adı verilen bu projenin, tamamlandığında, kapsamı bakımından da İnsan Genom Projesi'ni geride bırakacağına kuşku yoktur. Gen dizileme çabaları halihazırda dünyanın dört bir köşesinden düzinelerce araştırma ekibinin çalışmalarıyla yürütülmekte, beyin, akciğer, pankreas ve yumurtalık kanserleri de gen dizilişleri ilk ortaya çıkarılacak kanserler listesini oluşturmaktadır. İnsan Genom Projesi'nin bu çalışmada üstlendiği rol ise, anormal genomun üzerinde karşılaştırılabileceği bir şablon oluşturmaktır.

İnsan Genom Projesi'nin lideri Francis Collins'in ifadesiyle, projenin sonucunda ortaya çıkacak ürün "dev bir kanser atlası", en sık görülen kanser türlerinde mutasyona uğrayan bütün genlerin bir tür katalogudur: "Kanserin en yaygın 50 türüne uygulandığında, dizilemeye tabi tutulan toplam DNA'nın miktarından yola çıkarak, bu çabanın 10.000 İnsan Genom Projesi'nden fazlasına eşdeğer olduğunu söyleyebiliriz. Dolayısıyla bu düşün, kanserle daha akıllıca bir savaşa yönelik olarak beliren bilimsel fırsatların gerçekçi bir değerlendirmesiyle örtüşmesi gerekir." Bu projeyi uygun biçimde tanımlayacak tek benzetme, jeolojiyle paralellik gösteren türden olabilir ancak. Kanser Genom Atlası, kanseri tek tek genler temelinde anlamak yerine, kanser ülkesinin tümünün bir haritasının çıkarmayı amaçlar: Ele alınan tümör tiplerindeki genom diziliminin *tümüyle* ortaya çıkarılması, mutasyona uğramış *her bir* genin belirlenmesini sağlayacaktır. Atlas, Maggie Jencks'in son yazısında tüyler ürpertici doğrulukla öngörmüş olduğu kapsamlı "harita"nın başlangıç aşamalarını da temsil etmektedir.

Kanser genomunun dizilenme çabalarında öne çıkan iki ekip vardır. Kanser Genom Atlası Konsorsiyumu adını alan birincisi, birkaç ülkenin belirli bazı laboratuvarlarını kapsayan bir ekipler ağını kapsar. İkincisi ise Bert Vogelstein'in Johns Hopkins'teki ekibidir. Kendi genom dizileme donanımını oluşturmuş, özel fon sağlamayı başarmış ve meme, kalın bağırsak ve pankreas tümörlerindeki genom dizilimlerini çıkarmak için hızla kolları sıvamış olan ekip, 11 meme ve kalın bağırsak kanserinde 13 bin genin analizini yaptığı, dönüm noktası niteliğindeki ilk çalışmanın sonuçlarını 2006'da duyurdu. (İnsan genomunda toplam 20 bin kadar gen bulunmakla birlikte, Vogelstein'in başlangıçtaki donanımı, ancak 13 binini değerlendirmesine olanak tanıdı.) 2008'de hem Vogelstein'in ekibi hem de Kanser Genom Atlası Konsorsiyumu, birkaç düzine beyin tümörü örneğinde yüzlerce genin daha dizilimini ortaya çıkararak, bulguları daha da ileri bir düzeye taşımış oldular. 2009 yılı itibarıyla ise yumurtalık kanseri, pankreas kanseri,

melanom, akciğer kanseri ve birkaç lösemi türünün dizilimi de listeleme eklenmiş, her bir tümör tipi için geçerli olan mutasyonların tam katalogu da ortaya çıkmış bulunmaktadır.

Yeni belirlemekte olan bu kanser genomunu Bert Vogelstein'daki adanmışlık ve titizlikle inceleyen başka kimse olmasa gerek. Bir blucin, bir de kırışık ceketle dolaşımdan çekinmeyen bu kıvrak zekâlı, canlı, rahat tavırlı adam yakın geçmişte Massachusetts Genel Hastanesi'nin tıkabasa dolmuş konferans salonunda, kanser genomuyla ilgili birkaç ders verdi. İnanılmaz büyüklükteki bir keşifler dizisini yalnızca birkaç slaytla "arıtma" girişiminde bulunan araştırmacının karşı karşıya bulunduğu güçlük, bir manzara ressamınınkinden farksızdı: Belirli bir bölgenin (bu durumda bir genomun "bölge"sinin) bütünlüğü, birkaç fırça darbesiyle nasıl aktarılabilirdi? Bölgenin taşıdığı önem, o tabloda nasıl betimlenebilirdi?

Vogelstein'in bu sorulara verdiği yanıtlar, klasik manzara ressamlarının uzun süredir aşına olduğu bir kavrayışın kusursuz bir yinelemesi gibiydi: Negatif uzam açılımı, pozitif uzam da ayrıntıyı ifade etmekteydi. Kanser genomunun oluşturduğu manzaranın panoramik görüntüsünü sunmak için Vogelstein da bütün insan genomunu, bir kâğıt parçası üzerinde zikzaklar çizen bir iplik parçasıymış gibi ortaya serdi. (Bilim, dönüp dolaşıp yine sıklıkla geçmişinde bulur kendisini: "İplik sözcüğünün Yunanca'daki karşılığı olan "mitosis" yani mitoz, burada da karşımıza çıkıyor.) Vogelstein'ın şemasında, 1. kromozom üzerinde yer alan ilk gen kâğıdın sol üst köşesinde, ikincisi onun altında yer alır ve bu düzenleme 23. kromozomun son geni sağ alt köşeye yerleşene kadar, zikzaklar yaparak devam eder. Bu görüntü, gözümüzün önünde bütün ihtişamıyla uzanan mutasyonsuz insan genomunu; kanserin ortaya çıktığı "fonu" temsil eder.

Vogelstein, bu negatif uzamın fonuna mutasyonları yerleştirdi. Kanserde beliren her mutasyon, kâğıt üzerinde noktayla işaretleniyordu. Herhangi bir gendeki mutasyonların sıklığı arttıkça, bir araya gelen noktaların yüksekliği de artıyor, önce küçük yükseltiler, sonra tepeler, sonra da dağlar oluşturunyorlardı. Meme kanserinde en büyük sıklıkla mutasyona uğrayan genler böylece yüksek pikler çiziyor, diğerleri de küçük tepeler ya da noktalarla temsil ediliyordu.

Bu ışıktaki bakıldığında kanser genomu, mutasyonlarla kirlenmiş kromozomlarıyla iç karartıcı bir görüntü sunar. Meme ve kalın bağırsak kanseri örneklerinden her birinde 50 ila 80, pankreas kanserlerinde de 50 ila 60 kadar gen mutasyona uğramış durumdadır. Genellikle daha erken geliştikleri için daha az sayıda mutasyon içermesi beklenebilecek beyin kanserleri bile, 40-50 kadar mutant gen taşımaktadır.

Genom boyunca görece az sayıda mutasyon içermeleri bakımından kura-

lı bozan kanserler birkaç türle sınırlıdır. Bunlardan bir tanesi, 5-10 arasındaki mutasyonu saymazsak ‘tertemiz’ bir genomu sahip olan eski zanlı, akut lenfoblastik lösemidir.* Tümörün sitotoksik kemoterapiyle kolayca öldürülebilmesinin nedenlerinden biri de, aslında içerdiği genetik bozuklukların görece seyrekliği olabilir. Biliminsanları, genetik bakımdan basit olan (yani az sayıda mutasyon taşıyan) tümörlerin, doğaları gereği ilaçlara daha duyarlı, dolayısıyla da daha kolay tedavi edilebilir olduklarını düşünmektedirler. Eğer gerçekten öyleyse, yüksek dozlu kemoterapinin lösemi tedavisinde başarılı olup diğer kanserlerin çoğunda başarısız olmasıyla beliren çelişki de, derin bir biyolojik açıklama gerektiriyor demektir. Kanser için “evrensel çözüm” arayışı, aksi halde genetik açıdan evrensel olmaktan çok uzak bir tümöre dayandırılmış olacaktır.

Ancak Vogelstein’in aydınlattığı üzere, daha sık karşılaşılan kanser türleri, lösemilerin aksine tam bir genetik karmaşa sunmaktaydı: mutasyon üstüne mutasyon üstüne mutasyon. Kırk üç yaşındaki bir kadına ait bir meme kanseri örneğinde, mutasyona uğrayan genlerin sayısı 127 idi (genomdaki her 200 gen için 1 mutasyon). Tek bir tümör tipi ele alındığında bile, mutasyonların sergilediği heterojenlik ürkütücü düzeydedir. İki meme kanseri örneğini karşılaştırdığınızda, mutasyonlu genler kümesinin birbirinden çok farklı olduğunu görürsünüz. “Sonuçta,” diyordu Vogelstein da, “kanseri genom dizilimi, yüz yıllık klinik gözlemleri doğrulamaktadır. Her hastanın kanseri kendine özgüdür; çünkü her bir kanser genomu da kendine özgüdür. Fizyolojik heterojenlik, genetik heterojenlik anlamına gelir.” Normal hücrelerin “normallik” özelliği hepsinde aynıyken, kötü huylu hücrelerin hepsi kendine özgü, farklı bir “kötülük”le donanmıştır.

Yine de, başkalarının bu kirlenmiş genetik manzaraya baktığında ürkütücü bir kaos olarak gördüğü şey, her zaman olduğu gibi Vogelstein için yine dağınıklık içinde belirmeye başlayan örüntüler olarak algılanmaktaydı. Araştırmacı, kanser genomundaki mutasyonların iki farklı biçimde ortaya çıkabildiğini düşünmekteydi. Birincisi pasif mutasyonlardı. Kanser hücreleri bölündükçe DNA kopyalama sürecinde gerçekleşen ‘kazalar’, hücrelerde mutasyonların birikmesine neden olsa da bunların kanser biyolojisine herhangi bir etkisi yoktur. Mutant genler genomu yapışık halde kalır ve hücre bölündükçe de pasif konumlarını koruyarak yeni hücrelere aktarılırlar. Belirlenebilir olsalar da herhangi bir etkileri bulunmayan bu “izleyici” ya da “yolcu” mutasyonların tek yaptığı, Vogelstein’in ifadesiyle “oradan oraya otostop çekmek”tir.

* Kitabın yazıldığı tarih itibarıyla ALL genom dizilimi çalışması henüz tamamlanmamış durumdadır. Metinde sözü edilen değişimler, gen delesyon ya da amplifikasyonlarını içermektedir. Bu nedenle genom bütün ayrıntısıyla ortaya çıkarıldığında daha fazla sayıda mutasyonla karşılaşmamız da olasıdır.

Diğer mutasyonlar, bu yolcular kadar masum değildir; onlardan farklı olarak, etkiledikleri genler kanser hücrelerinin çoğalma ve biyolojik davranışlarını doğrudan yönlendirebilir. Bu “sürücü” mutasyonlar kanser hücrelerinin biyolojisinde kilit rol oynar.

Bütün kanser hücreleri hem yolcu hem de sürücü mutasyonlardan belirli oranlarda içerir. Meme kanserli 43 yaşındaki kadının tümör örneğinde ortaya çıkan 127 mutasyondan, tümörün büyümesine ve kendisini korumasına katkıda bulunanların oranı olasılıkla yüzde 10 civarındayken, geriye kalanlar da kanser hücrelerindeki gen kopyalama hatalarının sonucuydu. Ancak işlevsel bakımdan farklı olsalar da, bu iki mutasyon tipini birbirinden ayırt etmek kolay değildir. Biliminsanları, kanser genomundan yararlanarak kanserin gelişimini yönlendiren bazı sürücü genleri belirleyebilmektedirler. Yolcu mutasyonlar rastlantısal olarak geliştiklerinden, genomdaki konumları da rastlantısaldır. Ancak sürücü mutasyonlar, kilit önemdeki onkogen ve tümör baskılayıcılarını hedefler; bu tür genlerin sayısı da oldukça sınırlıdır. *Ras*, *myc* ve *Rb* gibi genlerde gelişen bu mutasyonlar birçok örnekte yinelenip Vogelstein’in haritasında da yüksek dağlar oluştururken, yolcu mutasyonlar yalnızca haritanın düzlüklerinde temsil edilmektedir. Mutasyonlar, daha önce tanımlanmamış bir gende ortaya çıktıklarındaysa, bunun etkili mi etkisiz mi, sürücü mü yolcu mu olduğunu önceden tahmin etmek olanaksızdır.

Kanser genomundaki “dağlar”, yani belirli bir kanser türünde en büyük sıklıkla mutasyona uğrayan genlerin bir özelliği daha vardır: kanser için temel iletim yolları oluşturacak biçimde düzenlenme özelliği. Yine yakın geçmişte yapılan bir çalışmada, Vogelstein’in Hopkins’deki ekibi, kanser genomundaki mutasyonları bu sefer de başka bir stratejiyle inceleyip, kanser türlerinde mutasyona uğrayan genlere tek tek odaklanmak yerine, kanser hücresinde mutasyon geçirmiş *iletim yollarını* belirlemeye çalıştılar. Sözelimi, Ras-Mek-Erk yolunun herhangi bir bileşeninde gerçekleşen bir mutasyon “Ras yolu” mutasyonu olarak adlandırılıyor, *Rb* sinyal iletim yolunun herhangi bir bileşeninde mutasyon içeren bir hücre de “Rb yolu mutantı” sınıfına giriyordu.

Öyleyse kanser hücresinde değişime uğrayan iletim yollarından genelde kaç tane vardı? Vogelstein’in bulduğu sayı 11 ila 15 arasında değişmekteydi (ortalama 13). Ancak genler düzeyine inildiğinde mutasyonlarla gelen karmaşıklık da hâlâ olağanüstü boyutlardaydı. Herhangi bir tümör, bütün genom boyunca uzanan yığınla mutasyon taşımaktaydı, ama tümörün tipi ne olursa olsun, bozulan ana yollar hep aynılarıydı; yolu kesintiye uğratmaktan sorumlu genin kendisi, bir tümörden diğerine değişiklik gösterse de. Bir mesane kanseri örneğinde *ras*, diğerinde *mek*, üçüncüsünde de *erk* etkinleşmiş olabilir; ama her durumda kesintiye uğrayacak olan Ras-Mek-Erk yoludur.

Kanser genomunda ortaya çıkan bu kargaşa, özetle yanıltıcı olabilir. Eğer dikkatle bakılacak olursa, görülecek olan örgütsel düzenlemelerin de farkına varılacaktır. Kanserlin dili gramatik, yönemsel, hatta –elim yazmaya varmıyor ama– oldukça güzeldir de. Genler genlerle, iletim yolları da başka yollarla kusursuz bir tonda konuşarak, giderek ölümcül bir ritme doğru hızlanan tanıdık, ama bir o kadar da yabancı bir müzik üretirler. Başa çıkılmaz görünen bu büyük çeşitliliğin altında, aslında derin bir genetik bütünlük yatmaktadır. Yüzeyde birbirinden çok farklı görünen kanser türlerinde, çığrından çıkmış olan iletim yolları genellikle ya aynıdır ya da çok benzer. Yakınlarda bir biliminsanının dediği gibi “kansere, aslında bir iletim yolu hastalığıdır.”



Bu, nereden bakıldığına bağlı olarak çok iyi bir haber de olabilir, çok kötü bir haber de. Kötümser kanser araştırmacısı uğursuz 13 sayısına bakacak ve cesareti kırılacaktır bir kere. On bir ila 13 temel yolun bozulmuş olması, kanser tedavisi açısından muazzam bir güçlük karş karşıya bulunulduğu anlamına gelir. Bir kanser hücresini “normal” hale getirmek için, birbirinden bağımsız 13 ayrı yola birbirinden bağımsız 13 ayrı ilaç mı vermek gerekecektir bu durumda? Ya da, kanser hücrelerinin kaypaklığını da hesaba katarsak, hücrenin 13 ilaçlık bir bileşime direnç kazanması durumunda, fazladan 13 ilaç daha bulmamız?

İyimser araştırmacı ise 13’ün sonlu bir sayı olduğunu, bunun bizi rahatlatması gerektiğini söyleyecektir. Çünkü Vogelstein bu temel yolları belirlemeden önce kanserlerdeki mutasyon karmaşıklığı, içinden çıkılamayacak kadar büyük ve sonsuz görünmüştü gözümüze. Aslına bakılırsa, herhangi bir tümördeki genlerin, iletim yollarını oluşturmak üzere hiyerarşik bir düzenlemeye girmesi, daha da derin bir hiyerarşik düzenin var olabileceğini düşündürmektedir. Bu durumda, meme ya da pankreas kanserleri gibi karmaşık kanserlere saldırmak için 13 genin 13’ünü de hedeflemeye gerek olmayabilir; yollardan bir kısmının ilaca özel bir duyarlık taşıması bile durumu kurtarmaya yetebilir. Barbara Bradfield’in tümörü, bu durum için akla en yakın örnektir. Tümörün *Her-2*’ye bu ölçüde bağımlı olması, bu ana onkogeni hedefleyen bir tedaviyle eriyip gitmesine neden olmuş ve hastalığı da onyıllar boyunca gerilemede kalmaya zorlamıştı.



Önce genler, sonra da iletim yolları temelinde ele aldığımız kanserle ilgili olarak, şu anda çok daha fazla şey görebilmekteyiz. Birçok tümör tipi için çıka-

rılan mutasyon haritaları –tepeleri, vadileri ve dağlarıyla birlikte– yakında tamamlanmış, mutasyona uğramış temel yollar da tümüyle belirlenmiş olacak. Ama eski deyişte ifade edildiği gibi, dağın zirvesine ulaştığınızda, tırmanılacak diğer zirveler de birdenbire görünür olur. Buna paralel olarak, mutasyonlar bir kez belirlendiğinde, mutant genlerin hücre fizyolojisinde oynadıkları rolü de aydınlatmak; geçmiş bir bilgi döngüsünden güç alan yenilenmiş bir başka döngüye girmemiz gerekecek: anatomiden fizyolojiye, fizyolojiden tedaviye. Kanser genomundaki gen dizileri, kanserin genetik anatomisini oluşturur. Bu nedenle, Virchow 19. yüzyılda kendisini Vesalius anatomisinden kanser fizyolojisine götürecek kritik adımı nasıl attıysa, bilimin de kanserin moleküler anatomisinden moleküler fizyolojisine atlaması zorunludur. Yakında bu mutant genlerin hangileri olduğunu öğreneceğiz. Ama aşmamız gereken asıl güçlük, bunların *ne yaptığını* anlamak olacak.

Betimleyici biyolojiden kanserin işlevsel fizyolojisine gerçekleşen bu önemli dönüşümün, kanser tıbbına üç farklı yön çizmesi beklenmektedir.

Oklardan biri, kanser tedavisine işaret eder. Herhangi bir kanser türündeki temel sürücü mutasyonlar bir kez belirlendiğinde, bu genleri vurmaya yarayacak hedefli tedavilerin arayışına girmemiz gerekecektir. Bu tümüyle düşsel bir umut değildir: Birçok kanserde mutasyona uğramış olan temel nitelikteki on üç iletim yolundan bir kısmını susturacak “hedefe yönelik” inhibitörler, klinik dünyasına adım atmıştır bile. Bu inhibitörlerin bazılarının, tek başına kullanıldıklarında şu ana kadar ancak sınırlı etkide bulundukları da gözlenmiş durumdadır. Şimdiki hedefimiz ise, bu ilaçların, normal hücreleri öldürmeden kanser gelişimini durdurabilecek kombinasyonlarını belirlemektir.

DNA yapısının kâşiflerinden biri olan James Watson, 2009 yazında *New York Times*’da yayımlanan bir yazıyla, fikirlerinde dikkate değer bir geri dönüş sergiliyordu. 1969’da Kongre’ye vermiş olduğu ifadede, Kanserle Savaş çabasını, gülünç denebilecek ölçüde zamansız ve erken bir girişim olarak ağır biçimde eleştirmişti. Bundan kırk yıl sonra çok daha ılımlı olması ise dikkat çekiciydi: “Bizi pençesine alan ana kanser türlerinin altında yatan bütün genetik değişimleri çok yakında öğrenmiş olacağız. Kanseri tetikleyen sinyalleri hücre içinde taşıyan ana iletim yollarının hepsini olmasa da çoğunu zaten biliyoruz. Farelerde kanseri engellediği gösterilen 20 kadar sinyal baskılayıcı ilaç şu sıralarda klinik deneme aşamasındadır. Herceptin ve Tarceva gibi birkaç tanesi ise Gıda ve İlaç İdaresi’nden onay almış ve yaygın kullanıma çoktan girmiş durumdadır.”



İkinci açılım, kanserin önlenmesiyle ilgilidir. Kanser önleme çabaları yakın zamana kadar, “önlenebilir” kanserojenleri belirleme amacıyla geliştirilmiş

birbirinden çok farklı ve kutuplaşmış iki yöneme dayandırılmaktaydı. Bir tarafta belirli bir kanser türünü belirli bir risk etkeniyle ilintilendiren ve genellikle de büyük çaplı olan insanlı çalışmalar (Doll ve Hill'in, sigarayı bir risk etkeni olarak belirledikleri çalışmaları gibi); diğer tarafta da kanserojenleri, bakterilerde mutasyon, insan ve hayvanlarda da kanser öncesi evreleri tetikleme yetileri temelinde ortaya çıkarmaya yönelik laboratuvar çalışmaları (Bruce Ames'in kimyasal mutajenleri yakalayabilmek amacıyla yaptığı deney ya da Marshall ve Warren'in *H. pylori* bakterisini bir mide kanseri etkeni olarak belirledikleri çalışma gibi).

Ancak, önlenebilir nitelikteki birçok önemli kanserojen, iki yöntemin de gözünden kaçabilir. Kanserle ilişkili belli belirsiz risk etkenlerini saptamak, bir kere çok büyük popülasyon çalışmalarını gerektirir; üstelik belirsizlik düzeyi arttıkça popülasyonu büyütme gereği de artar. Sınırları keskin olmayan, geniş kapsamlı ve yöntem bakımından da zorlayıcı olan bu tür çalışmaları başlatmak ve gereken fonları bulmak da güçtür. Bunun yanında, bazı önemli kanser tetikleyici maddeleri laboratuvar da yakalamak da kolay olmayabilir. Evarts Graham'ın da düşkünlüğüyle fark etmiş olduğu üzere, tütün dumanı gibi en yaygın insan kanserojenleri bile, farelerde kolay kolay kanser oluşturmayabilir. Bruce Ames'in bakteri testinin, asbest maddesini bir kanserojen olarak tanımaması da cabası.

Yakın geçmişte tıp gündemini meşgul eden iki konu, epidemiyolojinin içerdiği bu tür kör noktaları bütün açıklığıyla gözler önüne sermiştir. 2000 yılında, İngiltere'de yürütülen Bir Milyon Kadın Çalışması, menopoza belirtilerini rahatlatıcı hormon ikame ("replasman") tedavilerinde önerilen östrojen ve progesteronun, östrojen-pozitif meme kanserlerinde temel birer risk etkeni olduklarını ortaya çıkarmıştı. Bilimsel açıdan bir utançtı bu. Östrojen, Bruce Ames'in testinde bir mutajen olarak belirlenmediği gibi, düşük dozlarda hayvanlarda kanser de oluşturmaz. Ancak, iki hormonun da meme kanserinin östrojen-pozitif alt türü için patolojik birer uyarıcı olabileceği 1960'lardan beri bilinmekteydi. Beatson'un ameliyatları ve tamoksifen, östrojeni baskılamak yoluyla kansere geri adım attırabildiğine göre, dış kaynaklı östrojenin meme kanserini uyaraabilecek olması da akla en uygun çıkarım olabilirdi ancak. Kanser biyolojisinin daha önceki sonuçlarını da içine alan daha bütüncü bir kanser önleme yaklaşımı, bu uyarıcı etkinliği öngörmüş olabilirdi. Bu durumda bir milyon kişilik bir çalışmaya duyulan gereksinim de kısmen ortadan kalkmış ve binlerce kadının da yaşamı kurtulmuş olabilirdi.

İkinci konunun kökleri de, diğeri gibi 1960'lara uzanır. Rachel Carson'un

* Fareler, katranın kanserojen nitelikli bileşenlerinden çoğunu doğal yollarla vücut dışına atar. Asbestin kanseri tetikleme yöntemi de, vücutta yara dokusu oluşturan bir yangı (enflamasyon) tepkisi başlatmaktır. Bakteriler bu türden bir tepki geliştirmedikleri için, asbest maddesine "bağışık" sayılırlar.

Sessiz Bahar (Silent Spring) kitabını yayımladığı 1962'den beri çevreci gruplar, haşere öldürücülerin ayrımsız kullanımının, Amerika'da artan kanser oranlarından sorumlu olduğunu sert bir üslupla dile getirmişlerdir. Bu görüş, geçen onyıllar boyunca şiddetli tartışmalar, eylemler ve kampanyalara neden olmuştur. Varsayımın akla son derece yakın olmasına karşın, belirli haşere öldürücülerini olası kanserojenler temelinde ele alan büyük ölçekli insanlı deneyler geç başlamış ve ağır ilerlemiş, hayvan deneyleri ise yetersiz kalmıştır. DDT ve aminotriazol maddelerinin, yüksek dozlarla verildiğinde hayvanlarda kansere yol açtıkları bilinse de, kanserojen olabilecekleri öne sürülen binlerce kimyasal hâlâ bu açıdan sınanmayı beklemektedir. Böylece, bütünleştirici bir yaklaşımın gereği, bu noktada da karşımıza çıkar. Kanser hücrelerinde etkinleşmiş durumdaki ana iletim yollarının belirlenmesi, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kanserojenlerin keşfi için daha duyarlı bir yöntem sağlayabilir sözcğümü. Bu tür çalışmalarda, hayvanda doğrudan kanser oluşturmeyen herhangi bir kimyasalın, kanserle bağlantılı gen ve iletim yollarını etkinleştirdiğinin gösterilmesi bile, onun potansiyel kanserojen etkisiyle ilgili önemli bir veri sağlamış demektir. Benzer biçimde, günümüzde beslenme biçimiyle belli kanser türlerine yakalanma riski arasında bir bağlantı olduğunu bilsek de, bu alan henüz bebeklik döneminde sayılır. Lif oranı düşük gıdalar ve kırmızı etin ağırlıklı olduğu beslenme biçiminin kalın bağırsak kanseri, obezliğin de meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu bilinse de, bu bağlantılarla ilgili önemli bir bilgi açığı halen vardır; özellikle de moleküler düzeyde.

2005'te Harvard'lı epidemiyolog David Hunter geleneksel epidemiyoloji, moleküler biyoloji ve kanser genetiğinin bütünleşmesiyle karşımıza çıkacak olan yenilenmiş epidemiyoloji alanının, kanseri önlemede çok daha güçlü bir etkisi olacağını savunmaktadır: "Geleneksel epidemiyoloji, maruz kalınan etkenler ile kansere ilişkin sonuçlar arasında bağlantı kurmaya çalışır; neden (maruz kalınan etken) ile sonuç (kanseri) arasında kalan her şey bir "karakutuya" konur. ... Moleküler epidemiyolojide ise, arada kalan bütün basamakların da tek tek incelenmesiyle, bu karakutu açılmış olur."

Kanserin moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması, önleme çalışmaları gibi, kanser tarama yöntemlerini de daha güçlü kılacaktır; hatta bunu kısmen başarmıştır da. BRCA genleri ve meme kanserleriyle ilişkilerinin keşfi, kanser taraması ile kanser genetiğinin bütünleştirilmesine verilebilecek iyi örneklerden biridir. 1990'ların ortalarında, bir önceki onyılda kaydedilen gelişmelerin de yardımıyla, BRCA-1 ve BRCA-2 adı verilen ve meme kanseri riskini önemli ölçüde artıran birbiriyle ilintili iki gen yalıtılmıştı. Mutasyona uğramış BRCA-1 genini kalıtsal yolla almış olan kadınlarda, yaşamlarının herhangi bir döneminde meme kanseri gelişmesi riski yüzde 50 ile 80 arasında, yani normal riskin 3 ile 5 katıdır (bu gen, yumurtalık kanseri riskini de artı-

rır). Günümüzde, bu gen mutasyonu için yapılan taramalar, önleme çabalarına dahil edilmiş durumdadır. BRCA genlerinde mutasyon olduğu saptanan kadınlar, böylece meme MRI (manyetik rezonans görüntüleme) teknikleri gibi daha yoğun bir taramaya tabi tutulabilmektedirler. Bu kadınlar meme kanserini önlemek için, klinik deneylerde olumlu sonuç vermiş tamoksifen kullanımı yoluna gidebilir ya da meme kanserinin ortaya çıkma riskini ciddi biçimde düşüren bir başka stratejiye yönelerek iki meme ve iki yumurtalığın da alındığı önleme amaçlı ameliyatları yeğleyebilirler. Bir memesinde kanser geliştikten sonra, seçimini bu ikinci strateji doğrultusunda yapan BRCA-1 mutasyonlu İsraili bir kadın, bana bu seçimin kısmen de sembolik nitelik taşıdığını söylemişti: “Memelerim benim için birer kanser bölgesi olmanın ötesinde anlam taşımıyordu; bana herhangi bir yararları olmadığı gibi vücuduma zarar veriyor, hayatta kalma şansımı düşürüyordu. Cerrahtan, onları almasını istedim.”



Kanser tıbbının yönelebileceği üçüncü ve belki de en karmaşık yeni yol, bozuk genler ve iletim yollarıyla ilgili anlayışımızı, kanserin bir bütün olarak *davranışını* çözümleme çabasıyla birleştirmekten geçer. Bu yaklaşım, yeni bir bilgi-keşif-tedavi döngüsünü de başlatacaktır.

Kanser hücresinin “davranışına” verilebilecek en ilginç örneklerden biri, tek bir gen ya da iletim yolunun etkinleşmesiyle açıklanamayacak olan “ölümsüzlük”tür. Hızlı hücre çoğalması, büyüme-durducu sinyallere duyarlılık ve tümör anjiyogenez olgularının her üçü de, kanser hücrelerinde *ras*, *Rb* ya da *myc* ile ilgili etkinleşme-baskılanma mekanizmalarındaki sorunlarla büyük ölçüde açıklanabilmektedir. Ancak biliminsanları, kanserlerdeki bu sınırsız çoğalma sürecini hâlâ çözümleyebilmiş değildirler. Normal hücrelerin çoğu, hatta hızlı çoğalan hücreler bile birkaç kuşak boyunca bölündükten sonra bu kapasitelerini tüketmiş olacaktır. Öyleyse kanser hücresi, kendini tüketmeksizin sınırsızca bölünme gücünü nereden alır?

Yakın geçmişte ileri sürülmüş, ancak henüz çok tartışmalı olan bir yanıt, kanserin ölümsüzlüğünün de normal fizyolojiden ödünç alınmış bir özellik olduğu yolundadır. İnsan embriyosunun yanında yetişkinlerdeki birçok organ da, sonsuz yenilenme kapasitesine sahip belirli sayıda kök hücre içerir. Bu hücreler vücudun yenileme süreçlerinde yararlandığı bir depo oluşturmuş durumdadırlar. Sözgelimi, insandaki kanın tümü, yüksek düzeyde etkili ve genelde kemik iliğine gömülü yaşayan tek bir kan yapıcı (“hematopoietik”) kök hücre aracılığıyla üretilir. Normal koşullarda bu hücrelerin ancak belirli bir bölümü etkin, diğerleri ise “uykudadır”. Ama sözgelimi, herhangi bir

hasara ya da kemoterapiye bağlı olarak kan aniden azalırsa, uykudaki hücreler de uyanarak şaşılmalı bir verimlilikle bölünmeye başlar, binlerce ve binlerce kan hücresine kaynak olacak hücreleri üretirler. Tek bir kan yapıcı kök hücre, haftalar içinde canlının bütün kanını yenileme gücüne sahiptir. Bunu yaptıktan sonra, henüz tam olarak bilmediğimiz bir mekanizma aracılığıyla yeniden uykuya dalar.

Bazı araştırmacılar, buna benzer bir sürecin kanserde de –en azından lösemide– işlemekte olduğunu düşünmektedirler. Toronto’da çalışan Kanadalı bir biyolog olan John Dick, 1990’ların ortasında, insanda ortaya çıkan lösemilerde küçük bir hücre grubunun da buna benzer bir sonsuz yenilenme davranışı içinde olabileceğini ileri sürmüştür. Buna göre, bu “kanseri kök hücreleri” de kalıcı bir “kanseri deposu” oluşturmakta, kanseri sonsuza kadar üretebilmektedirler. Kemoterapi kanser hücrelerinin çoğunu öldürdüğünde, bu kök hücrelerden kalan ve doğaları gereği ölüme daha dirençli oldukları düşünülen küçük bir grup, kanseri ‘yenileyerek’ kemoterapiden sonra görülebilen nüksleri tetikleyebilmektedir. Durum gerçekten böyleyse, bunun anlamı, kanser kök hücrelerinin, normal hücreleri ölümsüz kılan gen ve yolların aynılarını etkinleştirmek yoluyla, tıpkı onlar gibi davranabiliyor olmalarıdır; ama, normal hücreler gibi fizyolojik uykularına yeniden dönmek üzere. Öyleyse kanserin, yenilenmekte olan bir organı –ya da daha da kötüsü bir *organizma*–yı taklit etmeye çalıştığı ortadadır. Ölümsüzlük arayışı, embriyo dönemimizin ve yenilenen organlarımızın derinlerinde bir yerlerde gömülü olan kendi ölümsüzlük arayışımızı yansıtır. Günün birinde başarılı olması durumunda, kanser hem ölümsüzlük hem de çoğalma hırsıyla donanmış ve taşıyıcısından çok daha kusursuz bir varlık olarak ortaya çıkacaktır. Bu açıdan bakıldığında, laboratuvarımda çoğalmakta olan ve yaklaşık otuz yıl önce ölen kadından alınmış hücreler, bu “kusursuzluk” düzeyine zaten ulaşmış gibidirler.

Kanser hücresinin normal fizyolojiyi kararlı ve sürekli biçimde taklit etme, bozma ve saptırma kapasitesi, mantıksal olarak gidebileceği en uç noktaya taşındığında, karşımıza “normal”in gerçekte ne olduğu gibi tehditkâr bir soru çıkarır. Carla “kanseri, artık benim yeni normal’im” demişti. Ama kanser, *bizim de normal’imiz*, doğamız gereği bizi “kötücül” sona yavaş yavaş ilerlemeye zorlayan yazgımız olabilir. Bazı ülkelerde kanser oranları dörtte birden üçte bire, derken *ikide* bire acımasızca yükseldikçe, kanserin de artık yeni “normal” konumuna oturacağına, bir kaçınılmazlık haline geleceğinde pek kuşku yoktur. O zaman geldiğinde kafalarımızda belirecek soru, bu ölümsüz hastalıkla karşılaşp karşılaşmayacağımız değil, *ne zaman* karşılaşacağımız olacaktır.

Atossa'nın Savaşı

"Biz yüz yıl yaşlandık, ama bir saati bulmadı
Üzerimize çökmesi, tıpkı bir inme gibi"

—Anna Ahmatova

"19 Temmuz 1914 Anısına"

"Zamanı geldi; benim de ayrılmamın zamanı geldi." Tıpkı
akranlarından uzun yaşamış ve içinde hüznü bir boşluk-
la kalakalmış yaşlı bir adam gibi, o akşam, koğuşu artık evi
gibi hissetmiyordu Kostoglov ... hastalar da, sormaktan
bıkıp usanmadıkları sorular da hep aynı olduğu halde. ...
İyileşecekler miydi, iyileşmeyecekler mi? İşe yarayabilecek
başka hangi çareler vardı?

—Aleksandr Soljenitsin, *Kanser Koğuşu*

17 Mayıs 1973'te, Sidney Farber'in Boston'da ölümünün üzerinden geçen
yedi haftanın sonunda, eski bir arkadaşı olan Hiram Gans, anısına düzen-
lenen törende ayağa kalkıp Swinburne'ün "Terk Edilmiş Bahçe" şiirinden
birkaç mısra okudu:

*Şimdi burada, her şeyin sendelediği yerde zafere bürünmüş
Ve uzanmış kendi eliyle serdiği yıkıntıların üzerine,
Kendi tuhaf sunağında kendini kurban etmiş bir tanrı gibi
Yatıyor ölüm, kendisi de ölmüş.*

Dikkatli dinleyicilerin gözünden kaçmayacak, tuhaf ve kasıtlı bir tezat
vardı o anın içinde. Yakında ölecek ve bedeni sunağın üzerine kutsal bir
nesne gibi serilecek olan, *kanserdi* çünkü bu sefer: Ölümün kendisi ölecekti.

Bu görüntü her ne kadar Farber ve onun kuşağına ait görünse de, içerdği
öz bugün bile üzerimizde dolaşmaktadır. Sonuna yaklaşan bütün biyog-

rafilere, ister istemez öznesinin ölümüne de bir şekilde dokunmak ve kafa yormak zorunda kalacaktır. Öyleyse gelecek, kanserin yok edilmesi olasılığını barındırmakta mıdır? Bu hastalığı vücutlarımızdan ve toplumlardan sonsuza kadar silip atmak mümkün müdür?

Yanıtlar, bu akıl almaz hastalığın biyolojik derinliklerinde gizlenmiştir. Kanser, öğrendik ki genomumuzun ayrılmaz bir parçasıdır; onkogenler, hücrelerin çoğalmasını düzenleyen temel genlerdeki mutasyonlarla ortaya çıkar; mutasyonlar ise DNA'nın kanserojenler etkisiyle zarar görmesi, kimi zaman da hücre bölünmesi sırasında gerçekleşen rastlantısal hatalar sonucu birikir genlerde. Birinci koşul önlenebilirken, ikincisi içsel ve müdahale edilemez bir süreçtir. Yaşam çizgimizin herhangi bir kesitinde beliren bir kusur olsa da, kanserin kökü yine kendi vücutlarımızın derinlerinde saklıdır. Bu durumda, yaşlanma, yenilenme, onarım ve üremeye bağlı fizyolojik süreçlerden kendimizi ne kadar kurtarabiliyorsak, kanserden de ancak o ölçüde kurtarabiliriz.

Bilim, içinde doğayı anlama tutkusunu barındırırken, teknoloji de o tutkuyu doğayı yönetme tutkusu ve hırsıyla bir araya getirir. Bunlar birbirleriyle ilintili olan güdülerdir (doğayı, denetim altında tutmak amacıyla anlamaya çalışmak gibi), ama müdahale güdüsü, yalnızca teknolojiye özgüdür. Tıp, bu bakımdan temelde teknolojik bir sanattır; özünde yatan tutku, insan yaşamına, yaşamın kendisine müdahale yoluyla katkıda bulunmaktır. Kanserle sürdürülen mücadele ise, teknoloji olgusunu kavramsal olarak uç noktasına kadar taşımaktadır; çünkü müdahalede bulunulacak nesne, bu sefer kendi genomumuzdur. Bu koşullar altında, normal büyümeyle kötücül büyümeyi birbirinden ayırt edebilecek bir girişimin mümkün olup olmadığı bile açık değildir. Bölük pörçük, doğurgan, istilacı ve uyum sağlayıcı hücre ve genlerimizin bir ikizi olarak da düşünülebilecek kanserin kendisi de, doğurgan, istilacı, uyum sağlayıcı bir hastalık olarak belki de vücudumuzdan atmamıza olanak olmayan, ayrılmaz bir parçamız olduğunu kanıtlayacaktır. Kanser, sağkalım süremizin doğuştan gelen dış sınırını da çiziyor ve hücrelerimiz bölünüp vücudumuz yaşlanıp, mutasyonlar da acımasızca birbiri üzerine yığıldıkça, birer organizma olarak gelişimimizin son noktasını pekâlâ temsil ediyor olabilir.

Bizim hedeflerimizse daha alçakgönüllü olamazdı herhalde. Richard Peto'nun Oxford'daki odasının kapısının hemen üzerinde, Doll'un en sevilen özdeyişlerden biri asılıdır: "Yaşlılıkta ölüm kaçınılmazdır, ama yaşlılıktan önce ölüm kaçınılmaz değildir." Doll'un bu sözleri, Kanserle Savaşta başarıyı tanımlamak için gerçeklere daha yakın ve akılcı bir hedef sunar. Bu eski hastalığa ölümcül bir bağla bağlı olduğumuz ve türümüzün öngörebildiğimiz geleceği boyunca da, önümüze sürdüğü kedi-fare oyununu oyna-

mak zorunda kalacağımız, akla yakın bir olasılıktır. Ama kanserden ölümler yaşlılıktan önce engellenebilir, tedavi-direnç-nüks-ek tedaviden oluşan o dehşet dolu oyun, giderek daha uzun zaman aralıklarına uzatılabilirse, en azından bu eski hastalığa bakış açımız da ciddi biçimde değişecektir. Kanserle ilgili bildiklerimiz göz önüne alındığında, bu bile tarihte eşi görülmemiş bir teknolojik zafer anlamına gelir; kendi kaçınılmaz yazgımıza, kendi genomlarımıza karşı kazandığımız bir zafer.



Böyle bir zaferin neye benzeyebileceğini anlamak için, bir düşünce deneyi yapalım. MÖ 500'lü yıllarda yaşayan ve meme kanseri olduğu tahmin edilen Pers kraliçesi Atossayı hatırlayalım ve onu zaman içinde yolculuk yapıp çağdan çağa atlarken düşleyelim. Atossa, kanserin Dorian Gray'ı artıktı: O tarih çizgisi boyunca yer değiştirirken, bulunduğu evrede donup kalmış olan tümörü, hep aynı. Yolculuk halindeki Atossa, kanser tedavisinde geçmişte kaydedilen gelişmeleri bir kez daha yinelememize ve hastalığın geleceğini düşünmemize olanak tanıyacak: Son dört bin yılda tedavisinde ve hastalığının seyrinde ne türden ilerlemeler oldu? Bu yeni binyıl içinde Atossa'nın başına neler gelecek?

Önce Atossa'yı iyice gerilere, MÖ 2500 yılına ve İmhotep'in Mısır'daki kliniğine gönderelim. İmhotep, Atossa'nın hastalığına bir isim vermiş; telaffuz edemediğimiz bir isim. Sonuçta bir tanısı var İmhotep'in, ama alçakgönüllülükle "tedavisi yok" diyor ve vakayı noktılıyor.

MÖ 500'de ise Atossa, mastektominin olabilecek en ilkel uygulamasına kendi sarayında ve yine kendisi karar veriyor. Ameliyatı Yunanlı kölesi gerçekleştiriyor. Bundan iki yüz yıl sonra Trakya'da Hipokrat, tümörün bir *karkinos* olduğunda karar kılarak, hastalığa da bütün geleceği boyunca yanılacak bir isim vermiş oluyor. MS 168'de Galen, evrensel bir neden ileri sürüyor hastalık için: vücutta aşırı miktarlarda birikmiş siyah safra; yani bir tümör halinde kaynayarak çıkan hapsedilmiş "melankoli".

Aradan bin yıl geçiyor; Atossa'nın vücudunda birikmiş siyah safra vücutundan çıkmış olsa da tümör büyümeye, nüksetmeye, istila etmeye ve yayılmaya devam ediyor. Ortaçağ cerrahları Atossa'nın hastalığı hakkında pek bilgi sahip olmasalar da bıçaklarıyla yontmaya çalışıyorlar kanseri. Kimi, tedavi olarak kurbağa kanı, kurşun levhalar, keçi dışkısı, kutsal su, yengeç merhemleri ve yakıcı kimyasallar da öneriyor. 1778'de, John Hunter'ın Londra'daki kliniğinde kanserine bir "evre" de yakıştırılıyor: erken evredeki bir bölgesel meme kanseri ya da geç evredeki bir "invazif" kanser. Hunter birinci seçenek için bölgesel ameliyat, ikincisi için "uzaktan anlayış" öneriyor.

Atossa, 19. yüzyılda yeniden karşımıza çıktığında, kendisini artık yepyeni bir cerrahi dünyasının içinde bulmuş durumda. 1890'da Halsted'in Baltimore'daki kliniğinde, meme kanseri, o ana kadarki en cüretkâr ve nihai yöntemle tedaviye alınıyor: tümörü almak için kesi sınırı oldukça geniş tutulan radikal mastektomi. Memeyle birlikte derin göğüs kasları, koltukaltı ve köprücük kemiğinin derinlerindeki lenf düğümleri de çıkarılıyor bu ameliyatla. Yirminci yüzyıl başlarında radyasyon onkolojisi uzmanları, X-ışınları yardımıyla tümörü bölgesel olarak ortadan kaldırmaya çalışıyorlar. 1950'lerde yeni bir cerrahlar kuşağının, bu iki yöntemi bir arada ve daha ılımlı ölçülerde uygulamayı öğrenmesi sonucunda Atossa'nın kanserine, önce ya basit bir mastektomi ya da lumpektomiyle bölgesel olarak müdahale ediliyor, ardından da ışınım uygulanıyor.

1970'lerde ise artık yeni tedavi stratejileri belirmeye başlamış durumda. Atossa ameliyattan sonra, kanserin nüksetme olasılığını düşürmek için bir de destekleyici kombinasyon tedavisine alınıyor. Tümörü, östrojen reseptörleri bakımından pozitif sonuç verdiği için, yine kanserin nüksetmesi olasılığına karşı bir de östrojen karşıtı ilaç, yani tamoksifen etleniyor tedavisine. 1986'da anlaşıyor ki, tümörü güçlendirilmiş *Her-2* de içermekte. Böylece ameliyat, ışın tedavisi, destekleyici kemoterapi ve tamoksifenden oluşan tedaviler zincirine bir de hedefli tedavi, yani Herceptin ekleniyor.

Bu girişimlerin bir bütün olarak Atossa'nın sağkalımına yaptığı etkiyi nicel olarak belirlememiz olanaksız. Sürekli değişmekte olan bu tedavi tablosu, Atossa'nın MÖ 500'deki kaderiyle 1989'daki kaderi arasında karşılaştırma yapmamıza izin vermesede, cerrahi, kemoterapi, ışın tedavisi, hormon tedavisi ve hedefli tedavinin, sağkalım süresine 17 ila 30 yıl katkıda bulunduğunu tahmin etmek mümkün. Atossa'ya diyelim 40 yaşında tanı konmuşsa, 60. yaşgününü de kutlayabilecek olmasını düşünmek hiç de akla aykırı değil.

1990'ların ortalarında, Atossa'nın tedavisi yeni bir yola giriyor. Tanısının erken yaşta konmuş olması ve Akamenid soyağacı göz önüne alınarak, yeni bir soru sorma gereği doğuyor: BRCA-1 ya da BRCA-2 genlerinde mutasyon taşıyor olabilir mi? Böylece Atossa'nın genom dizilimi de ortaya çıkarılıyor ve evet, mutasyon gerçekten de var. Diğer memesinde de herhangi bir tümörün belirip belirmediğini anlamak amacıyla yoğun bir tarama programına alınıyor; bu arada test, iki kızına da uygulanıyor. BRCA-1 için pozitif sonuç veren iki kardeşe sunulan üç seçenek var: yoğun tarama, iki taraflı koruyucu (profilaktik) mastektomi ya da invazif kanserin gelişimini önleme amaçlı tamoksifen. Meme MRI taraması, kardeşlerden birinde küçük bir kitlenin varlığını ortaya çıkarıyor. Kitlenin kanserli olduğu anlaşıncaya, erken aşamasında, henüz istilacı nitelik kazanmadan alınıyor. Diğer kardeşin seçimi ise çift taraflı, koruyucu mastektomi. Memelerini erken davranıp aldırmasına bağlı olarak,

yaşamının geri kalanını, meme kanseri endişesi taşımadan yaşayacak.

Şimdi de geleceğe yönlendirelim Atossa'yı. Yıl 2050. Atossa meme onkoloğunun kliniğine elinde parmak kadar bir "flash" bellek aygıtıyla geliyor. İçinde bütün kanser genomunun dizilimi saklı; her bir gendeki her bir mutasyon belirlenmiş durumda. Bu mutasyonlar, temel iletim yollarına ayrılarak örgütlenecek. Belki de, kanserinin gelişimi ve kalıcılığına katkıda bulunan yollar, bir algoritma aracılığıyla belirlenecek ve kanserin ameliyattan sonra nüksetmesini önlemek üzere, bu yollara hedeflenmiş tedavilerin seçimi yapılacaktır. Hedefli ilaçlardan oluşan bir kombinasyonla işe başlayacak, kanserli dokuda yeni mutasyonlar belirince ikinci bir karışım, bir daha belirince de üçüncü bir karışım alacak. Olasılıkla bütün yaşamı boyunca alması gereken bir tür ilaç da reçete edilecek kendisine; ister önleme, ister iyileştirme, ister belirtileri rahatlatmak amacıyla olsun.

Bunun büyük bir gelişme olduğunda hiç kuşku yok. Ama Atossa'nın bu sağkalım öyküsüyle başımız dönmeden önce, her şeyi yerli yerine oturtmakta yarar var. Atossa'ya MÖ 500 yılında meme kanseri yerine pankreas kanseri armağan edin, hastalık seyrinin 2500 yıl içinde ona kazandıracağı süre de birkaç ayı aşmayacaktır. Ameliyattan etkilenmeyen safra kesesi kanseri tanısı alması durumunda ise, sağkalım süresi yüzyıllar içinde ancak belli belirsiz bir uzama gösterecektir. Meme kanseri bile sonuç bakımından farklı açılımlara gebe olabilir. Atossa'nın tümörünün metastaz yapmış olması ya da hem ER-negatif, hem *Her-2* negatif olup standart kemoterapiye de tepkisiz kalması durumunda, hayatta kalma şansı Hunter'ın kliniğine gittiği zamankinden pek farklı olmayacaktır. Buna karşılık CML ya da Hodgkin hastalığı tanısı alırsa, yaşamı da 30-40 yıl kadar uzamış olabilir.

Kanserin çizeceği yolu tam olarak öngöremiyor oluşumuz, kısmen de, bu çeşitliliğin biyolojik temeli konusundaki bilgisizliğimizden kaynaklanır. Pankreas ya da safra kesesi kanserini CML ya da Atossa'nın meme kanserinden bu kadar farklı kılan şeyi henüz kavrayamamış durumdayız. Kesin olarak bildiğimiz şey ise, kanserin biyolojisi hakkında öğreneceklerimizin bile bu hastalığı tümüyle hayatımızdan çıkarmamıza büyük olasılıkla yetmeyeceğidir. Doll'un önerip Atossa'nın da bize gösterdiği üzere, ölümü yok etmeye çalışmaktansa yaşamı uzatmanın yollarını aramak çok daha akıllıca olacaktır bizim için. Kanserle Savaş'ı 'kazanmanın' belki de en iyi yolu, zaferin tanımını bir kez daha, yeni baştan yapmaktır.



Atossa'nın bu dolambaçlı yolculuğu, üstü örtülü biçimde de olsa kitapta içerilen bir soruyu açıkça ortaya döker: Kanser tedavisiyle ilgili anlayışımız

zaman içinde bu kadar kökten biçimde değişip durabiliyorsa, hastalığın geleceğini öngörmede geçmişinden nasıl yararlanılabilir ki?

1997’de NCI direktörü Richard Klausner, kanser ölüm oranlarının doksanlar boyunca endişe verici ölçüde sabit kaldığını belirten raporlara verdiği yanıtta, herhangi bir onyıl için yürürlükte olan tıbbi gerçeklerin, bir sonraki onyılın gerçeklerine fazla katkıda bulunamayacağını ileri sürmüştü. “İyi tarihçilerin sayısı, iyi kâhinlerin sayısından çok daha fazladır” diyordu yazısında. “Bilimsel keşiflere ilişkin tahminde bulunmak zordur; çünkü bunlar, genelde beklenmedik yönlerden gelen biçimlendirici içgörülerin birer ürünüdür. Fleming’in küflenmiş bir ekmek parçasından yola çıkıp penisilini bulması ve bu rastlantısal keşfin inanılmaz boyutlardaki etkisi, önceden kolay kolay tahmin edilebilecek bir şey değildi. Ne de evrimleşen viroloji teknikleri sayesinde geliştirilen çocuk felci aşısının, demir-akciğer teknolojisini ortadan kaldıracağı. Geçmişten yola çıkılarak yapılan geleceğe dönük herhangi bir çıkarım, aslında statik bir keşifler ortamının varlığına –yani bir tezata– dayandırılmıştır.”

Klausner belli ölçüde haklıdır da. Gerçek anlamda dönüştürücü nitelikteki keşiflerin etkileri, kendilerini çoğunlukla birikerek değil, patlamayla gösterir ve var olan paradigmaları da değiştirirler bu arada. Teknoloji kendi geçmişini eritir. Çocuk felci aşısının keşfinden önce bir demir-akciğer şirketinden hisse satın alan bir borsa spekülâtörü, ya da penisilinin keşfedildiği sıralarda bakteri kaynaklı zatürreenin tedavi edilemez olduğunu savunan bir biliminsanının, kısa süre sonra tarihin gülünç örnekleri konumuna düşmüş olduklarına kesin gözüyle bakabiliriz.

Ancak hiçbir basit, evrensel ve kesin tedavinin görünürde olmadığı (ihtimalle de olmayacağı) kanserde, geçmiş gelecekle sürekli sohbet halindedir. Eski gözlemler berraklaşarak yeni kuramlara dönüşür; gelecek, geçmiş zamanı da mutlaka içine alır. Rous’un virüsü, onyıllar sonra iç kaynaklı onkogenler olarak yeni bir hayat bulmuştu; George Beatson’un İskoçyalı bir çobanın anlattıklarından esinlenerek başlattığı çalışmalar sonucu yaptığı keşif (meme kanserinin, yumurtalıkların alınmasıyla yavaşlayabileceği) yıllar sonra tamoksifen adındaki milyar dolarlık ilaçta cisimleşmişti; Bennett’in, kitabın başlangıcını oluşturan “irinlenmiş kan”ı ise, kitabın sonunu da getiren kanserin ta kendisidir.

Öyküyü hatırlamak için, bu kadar bariz olmayan bir neden daha vardır: Tıbbın içeriği sürekli değişse de, *biçimi*, bana göre şaşılacak ölçüde aynı kalmaktadır. Tarih tekerrür eder, bilim ise yankılanır. Gelecekte kanserle mücadele etmek için kullanacağımız araçlar, belki de bir elli yıl içinde öylesine değişecektir ki, kanser önleme ve tedavisinin coğrafyası bizler için tanınmaz hale bile gelebilir. Geleceğin hekimlerinin, türümüze musallat ol-

muş en temel ve en hükmedici hastalığı yok etmek için kullandığımız ilkel zehir kokteyllerine gülüp geçmeleri olasıdır. Ama mücadeleyle ilgili çok şey aynı kalacaktır yine de: acımasızlık, yaratıcılık, direnç, yenilginin kabulüyle umut arasında gidip gelme, karşı konulamaz bir evrensel çözüm bulma güdüsü, yenilgiyle yaşanan düş kırıklığı, gurur, kibir...

Yunanlar, tümörleri betimlemede çağrışım uyandırıcı bir sözcükten yararlanmışlardı: “kütle” ya da “yük” anlamına gelen “onkos”. Tahmin edebileceklerinden daha da ileri görüşlü bir seçimdi bu. Çünkü kanser, gerçekten de genomumuz üzerine binmiş bir yük, ölümsüzlük özlemimizin önüne dikilmiş bir küttür. Ama bundan da geriye gidip eski Hint-Avrupa dillerine baktığımızda, *onkos* sözcüğünün etimolojisinin değiştiğine tanık oluruz. *Onkos*, eski *nek* sözcüğünden köken alır. *Nek*, durağanlık içeren *onkos*’tan farklı olarak, “yük” sözcüğünün etkinleşmiş halidir; taşımak, yükü bir yerden diğerine hareket ettirmek, bir şeyi uzun bir mesafe boyunca taşıyarak onu yeni bir yere ulaştırmak anlamına gelir. Sözcük, yalnızca kanser hücrelerinin hareket –metastaz– kapasitesini değil, Atossa’nın yolculuğunu, bilimsel keşiflerin çizdiği uzun yayı ve bu yolculuğun derinlerine saklanmış güçlü ve tümüyle insani bir güdüyü de barındırır içinde: düşmanı kandırma, onu yenme ve hayatta kalma içgüdüleri.



2005 baharında, ileri uzmanlık eğitiminin birinci yılını tamamlamak olduğum sıralarda bir akşam, 10. kattaki bir odada, ölmekte olan bir kadının yanında oturuyordum. Germaine Berne adındaki bu kadın, Alabama’da yaşayan hayat dolu bir psikologdu. 1999’da başlayan bulantısı öylesine ani ve şiddetliydi ki, etkisinin, üzerine mancınkla fırlatılmış bir gülden geri kalır yoktu. Yetmezmiş gibi bulantıya bir de belli belirsiz tokluk duygusu eklenmişti; bir türlü bitmeyen büyük bir öğünün ortasında takılıp kalmış gibiydi. Montgomery’deki Baptist Hastanesi’ne gitmeye karar veren Germaine, burada birçok teste tabi tutulmuş, bilgisayarlı tomografi görüntüleri ise midesinin içine doğru büyüyen 12 santimetrelik katı bir kitlenin varlığını ortaya koymuştu. 4 Ocak 2000 tarihinde alınan biyopsi örneğine mikroskopla bakıldığında, hızla bölünmekte olan mekik biçimli hücrelerin oluşturduğu tabakalar seçilebiliyordu. Kan damarlarını istila edip normal doku tabakalarının içine doğru girmeye başlayan tümör, “gastrointestinal stromal tümör” [mide-bağırsak stroma tümörü] ya da kısaca GIST adı verilen ender bir kanser türüydü.

Ardından gelen haberler daha da kötüydü. Tarama sonuçları, karaciğerde lekeler, lenf düğümlerinde şişme ve sol akciğerde belirmeye başlayan küçük

kitlelere işaret etmekteydi. Kanser bütün vücuduna yayılmıştı. Ameliyatla tedavi mümkün olmadığı gibi, 2000 yılında bu tür sarkomlara karşı etkili olabilecek bir kemoterapi uygulaması da yoktu. Alabama'daki doktorları birtakım kemoterapi ilaçlarından bir kombinasyon oluştururlarsa da, aslında sadece oyalanmaktaydılar. "Mektuplarımı imzaladım, faturalarımı ödedim ve vasiyetimi hazırladım" diye hatırlıyordu Germaine. "Karar ke-sindi. Evime gidip ölmeyi bekleyecektim."

2000 yılının kışında, elinde ölüm emri, Germaine bir web sitesi aracılığıyla birbiriyle iletişim kuran, bir GİST hastaları topluluğuyla rastlantı eseri karşı karşıya buldu kendini. Tıpkı umutsuzca çare arayan blogcuları gibi, sitenin kendisi de sönük ve can çekişir haldeydi. Ancak Nisan sonlarında yeni bir ilacın haberi, topluluğu bir anda bir orman yangını gibi kasıp kavurmaya başladı. Yeni ilaç, Gleevec'ten (imatinib) başkası değildi: Druker'ın kronik miyelojenik lösemiye karşı etkili olduğunu bulduğu kimyasalın ta kendisi. Gleevec, *Bcr-abl* proteinine bağlanarak onu engeller. Ama tesadüfen aynı etkiyi bir başka tirozin kinazı olan *c-kit* üzerinde de göstermektedir. *Bcr-abl* kanser hücrelerini bölünüp çoğalmaya nasıl itiyorsa, *c-kit* de aynı şeyi GİST'te yapar. İlk klinik deneylerde Gleevec'in *c-kit*, dolayısıyla GİST'e karşı da şaşılasi ölçüde etkili olduğu ortaya çıkmıştı.

Germaine, araya başkalarını da sokarak bu deneylerden birine kaydolmak için var gücüyle uğraştı. Yüksek ikna becerisi doğasında vardı. Bu hünerini hiç zorlanmadan kullanmış, hastalığının verdiği cesaretle entrika, ısrar, taciz, yalvarma, emir verme dahil, nesi var nesi yok ortaya koymuştu. (Nazikçe reddettiğim bir teklifte bulunmuştu bana bir keresinde: "Beni tedavi et doktor, seni anında Avrupa'ya göndereyim.") Sonunda, hastalara ilacın deney kapsamında verildiği bir eğitim hastanesine kapağı atabildi. Deneye tam kaydını yaptırdığı sıralarda Gleevec'in etki gücü neredeyse tartışmasız biçimde ortaya çıkmış, doktorlar da GİST hastalarına plasebo ilaç vermeyi artık savunulamaz bulmaya başlamışlardı. Germaine ilaca 2001 Ağustosunda başladı. Bir ay sonra tümörleri şaşırtıcı bir hızla gerilemeye başlamıştı. Enerjisi yerine geldi, bulantısı da geçti. Sözcüğün tam anlamıyla yeniden dirilmişti.

Germaine'in iyileşmesi tıbbi bir mucizeydi. Montgomery'deki gazetelerde haberleri çıkıyor, kendisi de diğer kanser kurbanlarına öğütler veriyordu. Tıp, kanseri yakalamak üzere diye yazıyordu; umut için neden vardı artık. Kesin çözüm, henüz görünürde olmasa da, yeni kuşak ilaçlar kanseri kontrol edebilecek, bunlar yetersiz kalmaya başladığında da bir sonraki kuşak devreye girip görevi devralacaktı. Germaine'in, iyileşmesinin dördüncü yılını kutladığı 2004 yazında, tümöründeki hücreler birdenbire Gleevec'e direnç kazandı. Dört yıldır uyumakta olan kitleler, oç alırcasına yeniden fışkırmaya başlamış

ve birkaç ay içinde midesi, lenf düğümleri, akciğerleri ve dalağını yeniden sarmış durumdaydı. Bulantı, ilk seferindeki şiddetiyle geri döndü. Malin nitelikli sıvılar ise karnındaki boşluklara dolmaya başlamıştı.

Çareleri asla tükenmeyen Germaine, tavsiye almak amacıyla yüzünü yine Internet'e, GİST hastalarına çevirdi. Buradan öğrendiği kadarıyla yeni bazı ilaçlar, daha doğrusu Gleevec'in ikinci kuşak analogları, Boston ve birtakım başka kentlerde klinik deney aşamasına girmişti. Yine 2004'te ülkenin öbür ucuna telefon ederek, SU11248 adı verilen bir Gleevec analogunun, Farber'da henüz başlatılmış olan deneyine kaydoldu.

Yeni ilaç, fazla uzun sürmeyecek, geçici bir etki yaratmıştı. 2005 Şubatına kadar Germaine'in kanseri kontrolden çıkmış, öyle bir hızla ilerlemekteydi ki, tartıldığı her hafta ağırlığını pound cinsinden kaydetmek bile mümkün olabiliyordu. Sonunda ağırları, yatağından kapıya kadar yürümesini bile olanaksız kılacak kadar şiddetlendiğinde, hastaneye yatmak zorunda kaldı. O akşam Germaine'le yaptığım konuşmanın amacı da, ilaç ve tedavileri tartışmak değil, onu hastalığıyla uzlaştırmaktı.

Her zaman olduğu gibi, bu konuda da beni geçmişti. Bundan sonraki adımları konuşmak için odasına girdiğimde yüzünde bitkin bir ifadeyle elini havada şöyle bir salladı, hiç zahmet etme gibisinden. Bundan sonraki hedefleri basitti; artık deney ya da ilaç istemediğini söyledi bana. 1999 ile 2005 arasında kendisi için sıkıp çıkarmayı başardığı fazladan altı yıllık yaşam, onun için durağan ve donuk bir altı yıl değildi; bu süre algılarını keskinleştirmiş, birçok şeyi berraklaştırmış ve onu arındırmıştı. Bu arada kocasıyla ilişkisini koparmış, onkolog olan ağabeyi ile de bağlarını güçlendirmişti. 1999'da ergenlik dönemindeyken şimdi Boston College'da son derece olgun bir ikinci sınıf öğrencisi olan kızı, onun yakını ve sırdaşı, kimi zaman bakıcısı ve en büyük dostu haline gelmişti. ("Kanser bazı aileleri yıkar, bazılarını da baştan yapar" demişti bana. "Ben ikisini de yaşadım.") Germaine, hükmün ertelenme süresinin sonuna geldiğini fark etmişti. 1999'da beklemiş olduğu ölümü şimdi karşılamak için Alabama'ya, kendi evine gitmek istiyordu.



Germaine'le yaptığım o son konuşmayı anımsadığımda, utanarak söylemeliyim ki, nesneler, sözcüklerden daha büyük canlılıkla belirliyor zihnimde: dezenfektan ve el sabununun keskin kokusunun sindiği bir hastane odası; sert ve sevimsiz tavan ışığı; üzeri ilaçlar, kitaplar, gazete kupürleri, oje, takılar ve kartpostallarla yığılı tekerlekli, ahşap başucu dolabı; Montgomery'deki güzel evinin ve bahçeden topladığı meyveleri elinde tutan kızının fotoğrafı.

raflarının asılı olduğu duvar; yatağının yanındaki bir sehpanın üzerindeki plastik sürahide duran ayçiçekleri. Germaine, belleğimde kaldığı şekliyle yatağın bir kenarına oturmuş, bir bacağına aşağı sarkıtmıştı. Üzerinde her zamanki ayrık, dikkat çekici giysileri ve iri, alışılmadık türden takılar. Saçı özenle yapılmıştı. Resmi, donuk ve kusursuz görünüyordu; tıpkı hastanede ölmeyi bekleyen birinin fotoğrafı gibi. Halinden memnun gibiydi; gülüyor, espriler yapıyordu. Burun-mide sondası takmak, ona baktığınızda zahmetsiz ve onurlu bir iş gibi görünüyordu.

O görüşmenin bana kendimi neden bu kadar huzursuz ve mahcup hissettirdiğini, o odadaki mimik ve vücut hareketlerinin neden bana olduğundan büyük ve anlamlı geldiğini, her bir nesnenin bana neden birer simge gibi görüldüğünü, Germaine’i neden rolünü oynayan bir oyuncu gibi algıladığımı ancak yıllar sonra, bu kitabı yazarken sözcüklere dökabiliyorum. Germaine’in bir zamanlar doğal ve dürtüsel olduğu izlenimini veren kişilik özellikleri, şimdi hastalığına verilen hesaplı ve yansımali birer yanıttı. Canlı renklerdeki bol giysileri, karnındaki tümörün büyümekte olan dış hatlarına karşı kullanılan bir tuzaktı. Kolyesi, büyüklüğüyle dikkati kanserden uzaklaştırmaya çalışıyordu sanki. Oda ıvrır zıvırlarıyla, resimleriyle, içi çiçek dolu sürahisi, duvarlara raptiyelenmiş kartpostallarla altüst olmuş durumdaydı; çünkü bunların yokluğunda herhangi bir hastanedeki herhangi odadan farkı kalmazdı. Kimliksiz ve soğuk. Bacağına özellikle de o belirli açıyla sarkıtmıştı, çünkü tümörü omuriliğini ele geçirerek diğer bacağına felç etmeye başlamış, başka türlü oturmasını olanaksız hale getirmişti. Rahat tavırları aslında kasıtlı, esprileri önceden düşünülmüştü. Hastalığı onu aşağılamaya, kimliksiz ve neşesiz kılmaya çalışıyordu; onu evinden binlerce kilometre uzaklıktaki buz gibi bir hastane odasında sevimsiz bir ölüme mahkûm etmişti. Germaine ise intikam duygusuyla karşılık vermişti hastalığına. Daima bir adım önde olmalı ve ondan çok daha uyanık olduğunu kanıtlamalıydı.

Bir satranç oyununun içinde kilitlenip kalmış bir insanı izler gibiydim. Hastalığının ona karşı yaptığı her hamleye, üstüne yüklediği her yeni baskıya karşılık, Germaine de aynı ölçüde iddialı bir hamleyle karşılık veriyordu. Hastalık etki, o da tepki gösteriyordu. Ölümcül ve uyuşturucu bir oyundu bu; Germaine’in, yaşamının da üstünde tuttuğu bir oyun. Yumruğunu sallıyordu sallamasına, ama ardından hemen yeni bir yumruk yiyordu. Carroll’un Kızıl Kraliçesi’nden bir farkı yoktu aslında: Bulunduğu yerde kalabilmek için çılgıncasına pedal çevirmek zorundaydı.

O akşam Germaine, kansere karşı verdiğimiz mücadeleyle ilgili temel bir şey yakalamış gibiydi: Bu hastalığa ayak uydurabilmek için yaratıcılığı elden bırakmamak ve sürekli yeni icatlarda bulunmak, yeni stratejiler öğren-

mek, sonra öğrendiğini unutup bir yenisine geçmek gerekiyordu. Germaine bu savaşta saplantıyla, kurnazlıkla, çaresizlikle, şiddetle, çılgınlıkla, zekâyla ve cansiperane bir tutkuyla çarpışıyordu. Sanki kanserle mücadele etmiş ve edecek olan kuşaklar dolusu kadın ve erkeğin acımasız ve yaratıcı enerjisini üzerinde toplamış gibiydi. Çare arayışı, onu tuhaf ve sonsuz bir yolculuğa çıkarmıştı. İnternet blog sayfaları, eğitim hastaneleri, oradan kemoterapi, klinik deneyler derken ülkenin yarısını geçmiş ve bu arada da tahmin edebileceğinden çok daha yalnız, çok daha çaresiz ve endişe verici bir manzaranın içinden yol almak zorunda kalmıştı. İçindeki her bir enerji kırıntısını bu arayışa adamıştı. Cesaretinin son damlalarını tüketmeksizin, onları tekrar tekrar harekete geçirmişti. Bütün iradesini, ince zekâsını, düşgücünü bir araya toplamış ve yoğunlaştırmıştı. Ta ki bütün yaratıcılığı ve direncini içinden çekip çıkardığı o tükenmez depoya bakıp da, içinin boş olduğunu gördüğü o son akşama kadar. O.kasvet dolu son akşam, o incecik iplikle yaşama asılır halde, kalan bütün gücünü toplamış ve başı dik olarak tekerlekli sandalyesiyle banyonun mahremiyetine sığınmak üzere yol alırken, sanki dört bin yıllık bir savaşın bütün gerçekliğini de içinde taşır gibiydi.

-S.M., Haziran, 2010

Teşekkür

Teşekkür edeceğim o kadar çok insan var ki: Başta, sarsılmaz inancı, sevgisi ve sabrıyla bu kitabı sürükleyen eşim Sarah Sze; çoğu kez bu kitabın kendileri için rakip bir kardeş olduğu, bazı geceler üzerinde çılgınca yazdığım klavyemin tuş seslerinin mekanik ninnisiyle uykuya dalıp sabah uyandıklarında beni yine yazarken bulan kızlarım Leela ve Aria; önerilerimin her bir taslağını tek tek okuyup gerekli açıklamaları koyan temsilcim Sarah Chalfant; kendisiyle “zihinsel telepati” yoluyla iletişim kurmaya başladığım ve düşünceleri bu kitabın her sayfasına eklenmiş olan editörüm Nan Graham; kitabımı yayımlanmadan önce okuyup değerlendiren Nell Breyer, Amy Waldman, Neel Mukherjee, Ashok Rai, Kim Gutschow, David Seo, Robert Brustein, Prasant Atluri, Erez Kalir, Yariv Houvras, Mitzi Angel, Diana Beinart, Daniel Menaker ve başta Robert Mayer olmak üzere, bu kitabın gelişmesinde önemli rol oynayan, fikirleriyle bana yol gösteren ve söyleşi isteğimi kabul eden pek çok kişi; tatilleri ve aile buluşmaları bir türlü bitemeyen bir kitap taslağına kurban giden annemle babam Chanda-na ve Sibeswar Mukherjee, kızkardeşim Ranu Bhattacharyya ve ailesi ile, Boston’a her gidişimde yardımlarını esirgemeyip bana güç ve destek veren Chia-Ming ve Judy Sze.

Aynı türden benzerleri gibi bu kitap da daha önce başkalarınca gerçekleştirilmiş çalışmalara dayanmaktadır: Susan Sontag’ın ustaca yazılmış, dokunaklı *Illness as Metaphor* (Metafor Olarak Hastalık), Richard Rhodes’un *The Making of the Atomic Bomb* (Atom Bombası Nasıl Yapıldı), Richard Rettig’in *Cancer Crusade* (Kanser Seferi), Barron Lerner’in *The Breast Cancer Wars* (Meme Kanseri Savaşları), Natalie Angier’in *Natural Obsessions* (Doğal Saplantılar), Lewis Thomas’un *The Lives of a Cell* (Bir Hücrenin Yaşamları), George Crile’in *The Way It Was* (İşin Aslı), Adam Wishart’ın *One in Three* (Her Üç Kişiden Biri), Aleksandr Soljenitsin’in *Cancer Ward* (Kanser Koşuşu), David Rieff’in yürek burkan anı kitabı *Swimming in a Sea of Death* (Ölüm Denizinde Yüzmek), Robert Bazell’in *Her-2*, Robert Weinberg’in *Racing to the Beginning of the Road* (Yolun Başına Koşmak), Harold Varmus’un *The Art and Politics of Science* (Bilim Sanatı ve Siyaseti), Michael Bishop’ın *How to Win the Nobel Prize* (Nobel Ödülü Nasıl Kaza-

nılır), David Nathan'ın *The Cancer Treatment Revolution* (Kanser Tedavisi Devrimi), James Patterson'un *The Dread Disease* (Korkunç Hastalık) ve Tony Judt'un *Postwar* (Savaş Sonrası) eserleri. Kitabın aslı kaynakları olarak pek çok arşiv ve kütüphaneden yararlanıldı: Mary Lasker'ın, Benno Schmidt'in, George Papanicolau'nun, William Halsted'in, Rose Kushner'in, Evarts Graham'ın, Richard Doll'un, Joshua Lederberg'in, Harold Varmus'un arşivleri, Arthur Aufderheide'nin arşiv ve örnek koleksiyonları, UCFS'teki bütün belgeleri, Boston Halk Kütüphanesi, Countway Halk Kütüphanesi, Columbia Üniversitesi Kütüphanesi, Sidney Farber'in, oğlu Thomas Farber dahil birçok kaynak tarafından paylaşılmış kişisel fotoğraf ve mektupları. Taslak ayrıca Robert Mayer, George Canellos, Donald Berry, Emil Freireich, Al Knudson, Harold Varmus, Dennis Slamon, Brian Druker, Thomas Lynch, Charles Sawyers, Bert Vogelstein, Robert Weinberg ve Ed Gelmann tarafından da okundu ve bu şahısların önerileri doğrultusunda metin üzerinde gerekli düzeltmeler ve değişiklikler yapıldı.

Biliminsanları, yazarlar ve hekimlerden gördüğüm olağanüstü düzeydeki bonkörlüğün bir örneği olarak, özellikle de Harold Varmus, şaşırtıcı derecede ayrıntılı ve içgörülü yorum ve açıklamalarla katkıda bulundu.

David Scadden ve Gary Gilliland, Harvard'da çok yararlandığım bir laboratuvar ortamı sağladılar. Ed Gelmann, Riccardo Dalla-Favera ile Cory ve Michael Shen, bana Columbia Üniversitesi'nde bu kitabın tamamlandığı yeni bir akademik "ev" sağladılar. Tony Judt'un (benim de misafir üyesi olarak bulunmuş olduğum) Remarque Enstitüsü Forumu, tarihi tartışmalar için benzersiz bir ortam sağladı; öyle ki, aslında kitap da bu biçimiyle İsveç'te kristal gibi bir göl kenarında yapılan benzeri tartışmalar sırasında zihnimde şekillenmişti. Jason Rothauser, Paul Whitlatch ve Jaime Wolf taslakta yer alan olay ve sayıları okuyup, elden geçirip doğruluğunu kontrol ettiler. Alexandra Truitt ve Jerry Marshall da kullanılan resimlerin yayın haklarıyla ilgili araştırma ve düzenlemeleri yaptılar.

NOTLAR

vii Susan Sontag, *Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors* (New York: Picador, 1990), 3.

ÖNSÖZ

- 1 *Amansız derde amansız deva*: William Shakespeare, *Hamlet*, IV. Perde, III. Sahne
- 1 *Kanser insanlarda başlar, insanlarda sonlanır*: June Goodfield, *The Siege of Cancer* (New York: Random House, 1975), 219.
- 4 *Kanser Koguşu romanında*: Aleksandr Solzhenitsyn, *Cancer Ward* (New York: Farrar, Straus and Giroux, 1968).
- 6 *Pers kraliçesi Atossa*: Herodotus, *The Histories* (Oxford: Oxford University Press, 1998), 223
- 7 *"evren, tahmin ettiğimizden daha tuhaf"*: John Burdon Sanderson Haldane, *Possible Worlds and Other Papers* (New York: Harper & Brothers, 1928), 286.

1. BÖLÜM

"SİYAH SAFRADAN GELİR KANSER"

- 9 *Bu tür bir problemin çözümünde*: Arthur Conan Doyle, *A Study in Scarlet* (Whitefish, MT: Kessinger Publishing, 2004), 104

"İrilenmiş kan"

- 11 *Hekimlerin en şüpheli*: Hillaire Belloc, *Cautionary Tales for Children* (New York: Alfred A. Knopf, 1922), 18-19.
- 11 *Acısını hafifletmek günlük bir iş*: William B. Castle, "Advances in Knowledge concerning Diseases of the Blood, 1949-1950" - *The 1959 Year Book of Medicine: May 1949-May 1950* (Chicago: Year Book Publishers, 1950), 313-26.
- 11 *rutubetli bir laboratuvar*: Aminopterin ve Farber'in kliniğine ulaştırılması ile ilgili ayrıntılar birkaç kaynaktan alınmıştır. Sidney Farber ve ark., "The Action of Pteroylglutamic Conjugates on Man," *Science*, 106, no. 2764 (1947): 619-21; S. P. K. Gupta, yazarla söyleşi, Şubat 2006; ve S. P. K. Gupta, "An Indian Scientist in America: The Story of Dr. Yellapragada SubbaRow," *Bulletin of the Indian Institute of History of Medicine* (Haydarabad), no. 2 (1976): 128-43; S. P. K. Gupta ve Edgar L. Milford, *In Quest of Panacea* (Yeni Delhi: Evelyn Publishers, 1987).
- 11 *Farber'in uzmanlığı çocuk patolojisi*: John Craig, "Sidney Farber (1903-1973)," *Journal of Pediatrics* 128, no. 1 (1996): 160-62. Ayrıca bkz. "Looking Back: Sidney Farber and the First Remission of Acute Pediatric Leukemia," *Children's Hospital, Boston*, <http://www.childrenshospital.org/gallery/index.cfm?G=498&page=2> (4 Ocak 2010'da erişildi); H. R. Wiedemann, Sidney Farber (1903-1973)," *European Journal of Pediatrics*, 153 (1994): 223.
- 12 *"doktorlara tartışıp çıkışacak epeyce bir malzeme"*: John Laszlo, *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles* (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 19.
- 13 *"tanısı konmuş, kan nakli yapılmış"*: Medical World News, 11 Kasım 1966.
- 13 *"Hasta koyu terli"*: John Hughes Bennett, "Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver in Which Death Took Place from Suppuration of the Blood," *Edinburgh Medical and Surgical Journal* 64 (1 Ekim 1845): 413-23. Ayrıca bkz. John Hughes Bennett, *Clinical Lectures on the Principles and Practice of Medicine*, 3. baskı (New York: William Wood and Company, 1866), 620.
- 13 *"Karun irinlenmesi"*: Bennett, "Case of Hypertrophy of the Spleen." Ayrıca bkz. Bennett, *Clinical Lectures*, 896
- 13 *Bennett'inkine çok benzeyen bir vaka sunumu*: Rudolf Ludwig Karl Virchow, *Cellular Pathology: As Based upon Physiological and Pathological Histology*, çev. Frank Chance (Londra: John Churchill, 1860), 169-71, 220. Ayrıca bkz. Bennett, *Clinical Lectures*, 896
- 14 *bu durum için bir isim arayışında olan araştırmacı*: Charles J. Grant, "Weisses Blut," *Radiologic Technology* 73, no. 4 (2003): 373-76
- 14 *1980'lerin başında gerçekleşen bir başka isim değişikliği*: Randy Shilts, *And the Band Played On* (New York: St. Martin's), 171.
- 14 *onun tıbbi yaklaşımını özetler*: "Virchow," *British Medical Journal*, 2, no. 3171 (1921): 573-74. Ayrıca bkz. Virchow, *Cellular Pathology*.
- 16 *Bennett'in eski fantazisi*: William Seaman Bainbridge, *The Cancer Problem* (New York: Macmillan Company, 1914), 117
- 17 *Michael Anton Biermer*: Laszlo, *Cure of Childhood Leukemia*, 7-9, 15.

- 17 belirtilerin ortaya çıkışından tanıya, tanıdan ölüme: Biermer, "Ein Fall von Leukämie," *Virchow's Archives*, 1861, S. 552 - Suchannek, "Case of Leukaemia," 255-69 başlığı altında.
 - 19 Farber patolojideki uzmanlık eğitimini 1920'lerin sonuna doğru tamamlayarak: Deniz R. Miller, "A Tribute to Sidney Farber - the Father of Modern Chemotherapy," *British Journal of Haematology* 134 (2006): 4, 20-26
 - 20 E. coli için geçerli olan bir durum: Monod'a (belki de yanlışlıkla) atfedilen bu ifade, moleküler biyoloji tarihinde birkaç kez ortaya çıkar, ancak kaynağı tam olarak bilinmemektedir. Örneğin bkz. Theresa M. Wizemann ve Mary-Lou Pardue (ed.), *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* (Washington, DC: National Academy Press, 2001, 32; Herbert Claus Friedmann, "From Butyribacterium to E. coli: An Essay on Unity in Biochemistry," *Perspectives in Biology and Medicine* 47, no. 1 (2004): 47-66.
- "Giyotinden daha açgözlü bir canavar"**
- 21 Löseminin taşıdığı tıbbi önem: Jonathan B. Tucker, *Ellie: A Child's Fight Against Leukemia* (New York: Holt, Rinehart, and Winston, 1982), 46.
 - 22 Yayılım gösteren kanserin tedavisinde: John Laszlo, *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles* (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 162.
 - 23 farmasötik keşifler inanılmaz bir hızla birbirini kovalıyordu: Michael B. Shimlin, "As Memory Serves—an Informal History of the National Cancer Institute, 1937-57," *Journal of the National Cancer Institute* 59 (suppl. 2) (1977): 559-600.
 - 24 ilaç yeniden şekilleniyor: Eric Lax, *The Mold in Dr. Florey's Coat: The Story of the Penicillin Miracle* (New York: Henry Holt and Co., 2004), 67.
 - 25 1942'de Merck firması: "Milestone Moments in Merck History," http://www.merck.com/about/feature_story/01062003_penicillin.html (bu sayfa kalkmış durumdadır ama aynı bilgiye <http://www.archive.org/web/web.php> sayfasından erişilebilir.
 - 26 On yıl kadar sonra: E. K. Marshall, "Historical Perspectives in Chemotherapy," *Advances in Chemotherapy* 13 (1974): 1-8. Ayrıca bkz. *Science News Letter* 41 (1942).
 - 27 1947'de kloramfenikol: John Ehrlich ve ark., "Chloromycetin, a New Antibiotic from a Soil Actinomycete," *Science* 106, no. 2757 (1947): 417.
 - 28 1948'de tetrasiklin: B. M. Duggar, "Aureomycin: A Product of the Continuing Search for New Antibiotics," *Annals of the New York Academy of Science* 51 (1948): 177-81.
 - 29 "Çare, kendi arka bahçemizde": Time, 7 Kasım, 1949.
 - 30 Çocuk Hastanesi'nin uzak köşelerinde: John F. Enders, Thomas H. Weller, and Frederick C. Robbins, "Cultivation of the Lansing Strain of Poliomyelitis Virus in Cultures of Various Human Embryonic Tissues," *Science* 49 (1949): 85-87; Fred S. Rosen, "Isolation of Poliovirus—John Enders and the Nobel Prize," *New England Journal of Medicine* 351 (2004): 1481-83.
 - 31 1950'ye geldiğinde, genel kullanımında olan ilaçların yarından fazlası: A. N. Richards, "The Production of Penicillin in the United States: Extracts and Editorial Comment," *Annals of Internal Medicine*, ek 8 (1969): 71-73. Ayrıca bkz. Austin Smith and Arthur Herrick, *Drug Research and Development* (New York: Revere Publishing Co., 1948).
 - 32 bölgenin tamamını haftalar içinde sııp süpürebiilen tifo: Anand Karnad, *Intrinsic Factors: William Bosworth Castle and the Development of Hematology and Clinical Investigation at Boston City Hospital* (Boston: Harvard Medical School, 1997).
 - 33 tüberküloz bile: Edgar Sydenstricker, "Health in the New Deal," *Annals of the American Academy of Political and Social Science* 176, Social Welfare in the National Recovery Program (1934): 131-37.
 - 34 Amerikalılarda ortalama ömrün: Lester Breslow, *A Life in Public Health: An Insider's Retrospective* (New York: Springer, 2004), 69. Ayrıca bkz. Nicholas D. Kristof, "Access, Access, Access," *New York Times*, 17 Mart, 2010.
 - 35 Hastane sayısı artmaktaydı: Rosemary Stevens, *In Sickness and in Wealth* (New York: Basic Books, 1989), 204, 229.
 - 36 bir öğrencinin sözleriyle: Temple Burling, Edith Lentz, and Robert N. Wilson, *The Give and Take in Hospitals* (New York: Putnam, 1956), 9.
 - 37 Yaşamın sürekliliği konusunda hissettikleri güven: Newsweek ve Time ilanlarından, 1946-48. Ayrıca bkz. Ruth P. Mack, "Trends in American Consumption," *American Economic Review* 46, no. 2, (1956): 55-68.
 - 38 "hastalık", "sakatlar" listesinde üçüncü sıraya düşmüş: Herbert J. Gans, *The Levittowners: Ways of Life and Politics in a New Suburban Community* (New York: Alfred A. Knopf), 234.
 - 39 Yavaş yavaş artan doğurganlık: Paul S. Boyer ve ark., *The Enduring Vision: A History of the American People* (Florence, KY: Cengage Learning, 2008), 980.
 - 40 "refah toplumu" John Kenneth Galbraith, *The Affluent Society* (New York: Houghton Mifflin, 1958).
 - 41 937 Mayıs'ında: "Cancer: The Great Darkness," *Fortune*, May 1937.
 - 42 Buffalo'lu cerrah Roswell Park: Robert Proctor, *Cancer Wars: How Politics Shapes What We Know and Don't Know About Cancer* (New York: Basic Books, 1995), 20.
 - 43 çiçek de işte geçmiş: K. A. Sepkowitz, "The 1947 Smallpox Vaccination Campaign in New York City, Revisited," *Emerging Infectious Diseases* 10, no. 5 (2004): 960-61. Ayrıca bkz. D. E. Hammerschmidt, "Hands: The Last Great Smallpox Outbreak in Minnesota (1924-25)," *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 142, no. 4 (2003): 278.
 - 44 1900 ile 1916 yılları arasında: Lucius Duncan Bulkley, *Cancer and Its Non-Surgical Treatment* (New York: W. Wood & Co., 1921).
 - 45 1926'ya geldiğinde ise kanser: Proctor, *Cancer Wars*, 66.

- 24 Aynı yılın Mayıs'ında, Life: "U.S. Science Wars against an Unknown Enemy: Cancer," *Life*, 1 Mart, 1937.
- 24 Tunc dergisinin sayfalarında ortaya çıktığında: "Medicine: Millions for Cancer," *Time*, 5 Temmuz 1937; "Medicine: After Syphilis, Cancer," *Time*, 19 Temmuz 1937.
- 25 Amerika Kanser Araştırmaları Birliği: "AACR: A Brief History," <http://www.aacr.org/home/about-us/centennial/aacr-history.aspx> (4 Ocak 2010'da erişildi).
- 25 1911'deki 70.000'den: "A Cancer Commission," *Los Angeles Times*, 4 Mart 1927.
- 25 5 milyon dolarlık ödül: 69. Kongre, 2. oturum, *Congressional Record*, 68 (1927): p3 2922.
- 25 Birkaç hafta içinde: Richard A. Rettig, *Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971* (Lincoln, NE: Author's Choice Press, 1977), 44.
- 25 Hazırda Senato ve Temsilciler Meclisi: "National Cancer Act of 1937," <http://legislative.cancer.gov/history/1937> (8 Kasım 2009'da erişildi).
- 26 bilimsinlarının oluşturduğu bir danışma kurulu: Shimkin, "As Memory Serves," 559-600.
- 26 "Ulusumuz, insan ırkını hedefleyen en büyük belayı, kanseri alt etmek için": *Congressional Record*, ek 84:2991 (30 Haziran 1939); Margot J. Fromer, "How, After a Decade of Public & Private Wrangling, FD Signed NCI into Law in 1937," *Oncology Times* 28 (19): 65-67.
- 26 Birleşik Devletler Deniz Hastanesi: Ora Marashino, "Administration of the National Cancer Institute Act, 5 August 5, 1937, to June 30, 1943," *Journal of the National Cancer Institute* 4: 429-43.
- 26 "artık sesleri solukları fazla çıkmayan bu insanların": Shimkin, "As Memory Serves," 599-600.
- 26 "kansere verilecek programlı yanıt": a.g.e.
- 26 "Şehir dışında, güzel, sessiz sakin bir dinlenme tesisi": a.g.e.
- 26 1946 ve 1947 yıllarında Neely ve Senatör Claude Pepper: Bkz. Meclis Dışişleri Komitesi, 2565 no.lu Meclis Raporu, 79. Kongre, 2. oturum. Ayrıca bkz. 79. Kongre için 1743 no.lu Rapor, 2. oturum, 18 Temmuz 1946; "Could a 'Manhattan Project' Conquer Cancer?" *Washington Post*, 4 Ağustos 1946.
- 27 "Fanny Rosenow, 1950'li yılların başlarında": Jimmie C. Holland and Sheldon Lewis, *The Human Side of Cancer* (New York: Harper Collins, 2001).
- 27 Bir doktorun söylediği gibi: J. V. Pickstone, "Contested Cumulations: Configurations of Cancer Treatments through the Twentieth Century," *Bulletin of the History of Medicine* 81, no. 1 (2007): 164-96.
- 27 Löseminin ait olduğu bir yer varsa: Grant Taylor, *Pioneers in Pediatric Oncology* (Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1990).
- 28 tavuk karaciğeri: George Washington Corner, *George Hoyt Whipple and His Friends: The Life-Story of a Nobel Prize Pathologist* (Philadelphia: Lippincott, 1963), 187.
- 28 kısımsız olduğu mide sıvıları: Taylor, *Pioneers in Pediatric Oncology*, 29; George R. Minot, "Nobel Lecture: The Development of Liver Therapy in Pernicious Anemia," *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1922-1941* (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1965).
- 28 teriyoğ, limon ve maydanozla tatlandırılmış: Francis Minot Rackemann, *The Inquisitive Physician: The Life and Times of George Richards Minot* (Cambridge: Harvard University Press, 1956), 151.
- 28 Minot ve abisi: George R. Minot and William P. Murphy, "Treatment of Pernicious Anemia by a Special Diet," *Journal of the American Medical Association*, 87 (7): 470-76.
- 28 noktayı koydular: Minot, "Nobel Lecture."
- 28 Minot ve iki öğrencisi: a.g.e.
- 28 yem araçlarıca işletilen kumaş imalathanelerinde: Lucy Wills, "A Biographical Sketch," *Journal of Nutrition* 108 (1978), 1379-83.
- 28 genç İngiliz doktor Lucy Wills: H. Bastian, "Lucy Wills (1888-1964): The Life and Research of an Adventurous Independent Woman," *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 38:89-91.
- 29 Wills ekmeni: Janet Watson and William B. Castle, "Nutritional Macrocytic Anemia, Especially in Pregnancy: Response to a Substance in Liver Other Than That Effective in Pernicious Anemia," *American Journal of the Medical Sciences* 211, no. 5 (1946): 513-30; Lucy Wills, "Treatment of Pernicious Anaemia of Pregnancy and Tropical Anaemia," with Special Reference to Yeast Extract as a Curative Agent," *British Medical Journal* 1, no. 3676 (1931): 1059-64.
- 29 "İvmelerine" olarak betimlediği bu durum: Sidney Farber ve ark., "The Action of Pteroylglutamic Conjugates on Man," *Science* 106, no. 2764 (1947): 619-21. Ayrıca bkz. Mills ve ark., "Observations on Acute Leukemia in Children Treated with 4-Aminopteroylglutamic Acid," *Pediatrics* 5, no. 1 (1950): 52-56.
- 30 uzun yürüyüşler sırasında Farber: Thomas Farber, yazarla şöyleşi, Kasım 2007.
- 30 1923'te Boston'da beş parasız ve hazırlıksız geldiğinde: S. P. Gupta, "An Indian Scientist in America: The Story of Dr. Yellapragada Subbarao," *Bulletin of the Institute of Medicine* (Haydarabad), 6, no. 2 (1976): 128-43.
- 31 Bir başka ilaç şirketi: Corner, *George Hoyt Whipple*, 188.
- 31 birçok başarısızlıktan sonra 1946'da: Gupta, "Indian Scientist in America."

Farber'in Eldiveni

- 33 Bu hastalığa yakalananlar: William Seaman Bainbridge, *The Cancer Problem* (New York: Macmillan Company, 1914), 2.
- 33 Bu büyük felaketi kökünden kurutmanın bir yolunu bulmak: "Cancer Ignored," *Washington Post*, 5 Ağustos 1946.
- 34 Robert Sandler: Biyografik ayrıntılar *Boston Herald*, 9 Nisan 1948 içinden alınmıştır; ayrıca S. P. K. Gupta, "An Indian

- Scientist in America: The Story of Dr. Yellapragada SubbaRow," *Bulletin of the Indian Institute of History of Medicine* (Hyderabad), 6, no. 2 (1976): 128-43; ve S. P. K. Gupta, yazarla söyleşi, Şubat 2006 içinde de geçmektedir. Sandler'ın Dorchester adresi ve babasının mesleği Boston Public Library'den sağlanan 1946 Boston Rehberi'nden alınmıştır. Sandler'ın durumu (R.S.) Sidney Farber'in aşağıdaki makalesinde detaylı biçimde anılmıştır.
- 34 Farber in Robert Sandler için uyguladığı tedavi: Sidney Farber, "Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4- Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin)," *New England Journal of Medicine* 238 (1948): 787- 93.
- 35 tıp eğitimine uygun olmayış: Robert Cooke, *Dr. Folkman's War: Angiogenesis and the Struggle to Defeat Cancer* (New York: Random House, 2001), 113.
- 35 "hastane koşullarının en koyda köşede kalmış boşlukları": Joseph E. Murray, *Surgery of the Soul: Reflections on a Curious Career* (Sagamore Beach, MA: Science History Publications, 2001), 127.
- 35 "huzur içinde ölmelerine izin vermek": Robert D. Mercer, "The Team," in "Chronicle," *Medical and Pediatric Oncology* 33 (1999): 405-10.
- 36 "ihtiyacımız olan tek kimyasal": Thomas Farber, yazarla söyleşi.
- 36 Patoloji Bölümünün kullanılmayan çeşitli alanlarına: Taylor, *Pioneers in Pediatric Oncology*, 88.
- 36 kemik iliği iğnelerini kendileri sıvırlıyorlardı: Mercer, "The Team."
- 36 Amino pterinle tedavi edilen iki erkek çocuk: Farber, "Temporary Remissions in Acute Leukemia," 787-93.
- 36 iki buçuk yaşındaki bir kız a.g.e.
- 37 1948 Nisanına gelindiğinde: a.g.e.
- 37 "kaşksı, güvensizlik ve öfkeyle": Denis R. Miller, "A Tribute to Sidney Farber—the Father of Modern Chemotherapy," *British Journal of Haematology* 134 (2006):20- 26.
- 37 "Kemik iliği öylesine normal görünüyordu ki": Mercer, "The Team."

Gizlenmiş Bir Hastalık

- 38 Evreni minyatür ölçekte resmetmek için: Stephen Jay Gould, *Full House: The Spread of Excellence from Plato to Darwin* (New York: Three Rivers Press, 1996), 7.
- 38 Bu hastalık, sonuçta en az 3000 yıldır tıp dünyasında: "Cancer: The Great Darkness," *Fortune*, Mayıs 1937.
- 38 Kaşksı çılmadan içeri giren hastalık: Susan Sontag, *Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors* (New York: Picador, 1990),5.
- 39 John Keats ... yüzünü ölüme dönmüştür: "John Keats," *Annals of Medical History* 2, no. 5 (1930): 530.
- 39 "Ölüm ve hastalık çoğunlukla güzelliğe doludur": Sontag, *Illness as Metaphor*, 20.
- 39 "kati bir bireyi ve her anlamıyla gelenek karşıtı": Sherwin Nuland, *How We Die: Reflections on Life's Final Chapter* (New York: Vintage Books, 1995), 202.
- 41 Edwin Smith papirüsü: James Henry Breasted, *The Edwin Smith Papyrus: Some Preliminary Observations* (Paris: Librairie Ancienne Honore Champion, Edward Champion, 1922); <http://www.touregypt.net/edwin-smith-surgery.html> (8 Kasım 2009'da erişildi) sitesinden de erişilebilir.
- 41 Imhotep 45. vaka: Breasted, *Edwin Smith Papyrus*. Ayrıca bkz. *Paleo-oncology: The Antiquity of Cancer*, 5. baskı, ed. Spyros Retsas (London: Farrand Press, 1986), 36 içinde F.S. Boulos, "Oncology in Egyptian Papyri"; ve Edward Lewison, *Breast Cancer and Its Diagnosis and Treatment* (Baltimore: Williams and Walkins, 1955), 3.
- 42 Şiddetli bir salgın: Siro I. Trevisanato, "Did an Epidemic of Tularaemia in Ancient Egypt Affect the Course of World History?" *Medical Hypotheses* 63, no. 5 (2004): 905-10.
- 42 çabın izleri: Sergio Donadoni, ed., *The Egyptians* (Chicago: University of Chicago Press, 1997), 292.
- 42 Tüberküloz ise İndus Vadisi'nde: Reddy D. V. Subba, "Tuberculosis in Ancient India," *Bulletin of the Institute of Medicine* (Hyderabad) 2 (1972): 156-61.
- 42 "Herodot Tarihi": Herodotus, *The Histories* (Oxford: Oxford University Press, 1998), pt. VIII.
- 44 Kırıbaşı bölgesinde: Arthur Aufderheide, *The Scientific Study of Mummies* (Cambridge: Cambridge University Press, 2003), 117; Arthur Aufderheide, yazarla söyleşi, Mart 2009. Ayrıca bkz. *Cambridge Encyclopedia of Paleopathology* (Cambridge: Cambridge University Press, 1998), 300
- 44 1914'te arkeoloğlardan oluşan bir ekip: J. L. Miller, "Some Diseases of Ancient Man," *Annals of Medical History* 1 (1929): 394-402.
- 44 arkeolog Louis Leakey: Mel Greaves, *Cancer: The Evolutionary Legacy* (Oxford: Oxford University Press, 2000).
- 44 "Kanserin erken tarihi": Aufderheide, yazarla söyleşi, 2009.
- 45 cüzamın benzeri bir hastalık: Boris S. Ostrer, "Leprosy: Medical Views of Leviticus Rabba," *Early Science and Medicine* 7, no. 2 (2002): 138-54.
- 45 meme kanseri riski: Ör. bkz. "Risk Factors You Can't Control," www.breastcancer.org/risk/everyone/cant_control.jsp (4 Ocak 2010'da erişildi). Ayrıca bkz. 1743 no.lu Rapor, Uluslararası Kanser Araştırmaları Yasası, 79. Kongre, 2. oturum; ve "U.S. Science Wars against an Unknown Enemy: Cancer," *Life*, 1 Mart 1937.
- 46 "ölüm askerlerinin komutanı": William Osler ve Thomas McCrae, *The Principles and Practice of Medicine: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine*, 9. baskı (New York: D. Appleton and Company, 1921), 156.
- 46 Bu arada kanser, hâlâ yedinci sırada: 1743 no.lu Rapor, Uluslararası Kanser Araştırmaları Yasası.
- 46 1940'ların başlarında ise: *Life*, 1 Mart 1937, 11.

46 *Amerikalılarda tahmini ömür uzunluğu*: Shrestha ve ark., "Life Expectancy in the United States," CRS Kongre Raporu, 2006. Aynı bkz. Lewison, *Breast Cancer*.

Onkos

- 47 *Siyah safra, eğer kaynamamışsa*: Jeremiah Reedy, "Galen on Cancer and Related Diseases," *Clio Medica* 10, no. 3 (1975): 227.
- 48 *kanserini ne gerçek nedeni ne de gerçek doğası*: Francis Carter Wood, "Surgery Is Sole Cure for Bad Varieties of Cancer," *New York Times*, 19 Nisan 1914.
- 49 *O kötü safra*: Mel Greaves, *Cancer: The Evolutionary Legacy* (Oxford: Oxford University Press, 2000), 5.
- 47 *Bir bakıma hastalık*: Charles E. Rosenberg, "Disease in History: Frames and Framers," *Milbank Quarterly* 67 (1989) (ek 1, *Framing Disease: The Creation and Negotiation of Explanatory Schemes*): 1-2.
- 48 *kimi doktor kimi de hasta olan birtakım yazarlar*: Ö. bkz. Henry E. Sigerist, "The Historical Development of the Pathology and Therapy of Cancer," *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 8, no. 11 (1932): 642-53; James A. Tobey, *Cancer: What Everyone Should Know about It* (New York: Alfred A. Knopf, 1932).
- 49 *"Kaynamamış siyah safradan"*: Claudius Galen, *Methodus Medendi, with a Brief Declaration of the Worthie Art of Medicine, the Office of a Chirurgeon, and an Epitome of the Third Booke of Galen, of Naturall Faculties*, çev. T. Gale (Londra: Thomas East, 1586), 180-82.
- 49 *"tedaviden kaçınmaktır"*: Hipokrat Yemini'nin Emile Litte tarafından yapılan çevirisi, *Oeuvres complètes d'Hippocrate*, bk. VI, aphorism 38. Von Boenninghausen, *Homeopathic Recorder*, cilt 58, no. 10, 11, 12 (1943). Aynı bkz. <http://classics.mit.edu/Hippocrates/aphorisms.6.vi.html> ve http://julianwinston.com/archives/periodicals/vb_aphorisms6.php.
- 50 *"ameliyata kalkışmayı"*: George Parker, *The Early History of Surgery in Great Britain: Its Organization and Development* (Londra: Black, 1920), 44.
- 50 *"tedavi ettiği izlenimini veriler"*: Joseph-Francois Malgaigne, *Surgery and Ambrose Paré* (Norman: University of Oklahoma Press, 1965), 73.
- 50 *yakalan tümörlerden söz ediyordu*: Ö. bkz. "The History of Hemostasis," *Annals of Medical History* 1 (1): 137; Malgaigne, *Surgery and Ambrose Paré*, 73, 181.
- 50 *"Birçok kadın ameliyata ... tahammül eder"*: Bkz. H. T. Ulhoorn, ed., *Heelkundige onderwijzingen* (Amsterdam, 1718), 2: 845-856 içinde Lorenz Heister, "Van de Kanker der boorsten"; James S. Olson, *Bathsheba's Breast: Women, Cancer, and History* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2002), 50 içinde de geçmektedir.
- 50 *Dönemin ezazeleri*: Ö. bkz. William Seaman Bainbridge, *The Cancer Problem* (New York: Macmillan Company, 1914).

Kaybolan Sıvılar

- 52 *İşence görmüş bedenlerden*: John Donne, "Love's Exchange," *Poems of John Donne*, cilt 1, ed., E. K. Chambers (Londra: Lawrence & Bullen, 1896), 35-36.
- 52 *"seksiz karnı karnı dışında"*: Andreas Vesalius, *The Fabric of the Human Body [De Fabrica Humani Corporis]*, çev. W. P. Hotchkiss, önsöz. Bkz. *Sourcebook of Medical History* (Mineola, NY: Dover, 1960), 134; ve *The Illustrations from the Works of Andreas Vesalius of Brussels* (Mineola, NY: Dover, 1950), 11-13.
- 52 *örneklerini de kendisinin sağlamları gerektiğinden*: Charles Donald O'Malley, *Andreas Vesalius of Brussels, 1514-1564* (Berkeley: University of California Press, 1964).
- 53 *"Hipokrat ve Galen'in görüşlerini açıklamaya çalışırken"*: "Andreas Vesalius of Brussels Sends Greetings to His Master and Patron, the Most Eminent and Illustrious Doctor Narcissus Parthenopeus, First Physician to His Imperial Majesty," *The Illustrations from the Works of Andreas Vesalius of Brussels*, açıklama ve çev. J. B. de C. M. Saunders and Charles D. O'Malley (Cleveland, OH: World Publishing Company, 1950), 233.
- 55 *"portakal kadar büyük"*: Matthew Baillie, *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*, 2. ABD baskısı. (Walpole, NH: 1808), 54.
- 55 *"küflenmiş gibi bir görüntü"*: a.g.e., 93.
- 55 *"kötü ve derin bir ülser"*: a.g.e. 209.

"Uzaktan Taziye"

- 56 *Kanserini tedavisinde*: Samuel Cooper, *A Dictionary of Practical Surgery* cilt 1 (New York: Harper & Brothers, 1836), 49.
- 56 *"yalnuzca o tümör değil, ardından gelen de hareket ettirilebilir türdendir"*: John Hunter, *Lectures on the Principles of Surgery* (Philadelphia: Haswell, Barrington, and Haswell, 1839).
- 57 *"hiçbir acı hissetmedim"*: Eterin tarihiyle ilgili olarak bkz. <http://www.anesthesia-nursing.com/ether.html> (5 Ocak 2010'da erişildi).
- 57 *"inceciklik bir ilkeiden kaynaklanıyor olsa gerek"*: M. Percy, "On the Dangers of Dissection," *New Journal of Medicine and Surgery, and Collateral Branches of Science* 8, no. 2 (1819): 192-96.
- 58 *"Dışındım ki"*: Joseph Lister, "On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery," *British Medical Journal* 2, no. 351

(1867): 246.

58 1867 Ağustosunda: a.g.e., 247.

59 1869'da kızkardeşi Isabella Pimi'n meme tümörünü alırken: James S. Olson, *Bathsheba's Breast* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2002), 67.

59 büyük çaplı bir amputasyon: Edward Lewison, *Breast Cancer and Its Diagnosis and Treatment* (Baltimore: Williams and Walkins, 1955), 17.

59 "Geldiğimiz nokta": Harold Ellis, *A History of Surgery* (Cambridge: Cambridge University Press, 2001), 104.

59 Billroth'un gerçekleştirdiği mide ameliyatı: Bkz. Theodor Billroth, *Offenes schreiben an Herrn Dr. L. Wittelshofer*, *Wien Med Wschr* (1881), 31: 161–65; ayrıca bkz. Owen Wangersteen ve Sarah Wangersteen, *The Rise of Surgery* (Minneapolis: University of Minnesota Press, 1978), 149.

60 Cerrahlar ... ameliyat masasına dönüyor: Owen Pritchard, "Notes and Remarks on Upwards of Forty Operations for Cancer with Escharotics," *Lancet* 136, no. 3504 (1890): 864.

Radikal Bir Fikir

61 Derin ve ulu bir şey açıklamasına eheren: Mary Lou McCarthy McDonough, *Poet Physicians: An Anthology of Medical Poetry Written by Physicians* (Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1945).

61 Her şey bitmişti: John Brown, *Rab and His Friends* (Edinburgh: David Douglas, 1885), 20.

61 William Stewart Halsted: W. G. MacCallum, *William Stewart Halsted, Surgeon* (Kessinger Publishing, 2008), 106. Ayrıca bkz. Michael Osborne, "William Stewart Halsted: His Life and Contributions to Surgery"; ve S. J. Crowe, *Halsted of Johns Hopkins: The Man and His Men* (Springfield, IL: Charles C. Thomas).

62 "büyük birer deşik açtım": *The Centennial History of the Tennessee State Medical Association, 1830–1930*, ed. Philip M. Hammer (Nashville: Tennessee State Medical Association, 1930), 265 içinde W. H. Witt, "The Progress of Internal Medicine since 1830".

62 "Küçük çaplı kanamalar, geçici rahatlama sağlar": Walter Hayle Walshe, *A Practical Treatise on the Diseases of the Lungs including the Principles of Physical Diagnosis*, baskı (Philadelphia: Blanchard and Lea, 1860), 416.

62 "irin kovalan": Lois N. Magner, *A History of Medicine* (New York: Marcel Dekker, 1992), 296.

62 1877 Ekininde: MacCallum, William Stewart Halsted. Ayrıca bkz. D. W. Cathell, *The Physician Himself* (1905), 2.

63 yalnızca "tek bir cesur adım ötesinde": Karel B. Absolon, *The Surgeon's Surgeon: Theodor Billroth: 1829–1894*, (Kansas: Coronado Press, 1979).

63 1882'de mutfak masası üzerinde ameliyat: John L. Cameron, "William Stewart Halsted: Our Surgical Heritage," *Annals of Surgery* 225, no. 5 (1996): 445–58.

64 "zihni giderek daha berrak hale gelmiş": Donald Fleming, *William H. Welch and the Rise of Modern Medicine* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1987).

64 "bir taş kadar soğuk, hiç de yaşanmış olmıyan": Harvey Cushing, annesine mektubu, 1898, Harvey Cushing papers at Yale University.

65 "Meme kanseri": Charles H. Moore, "On the Influence of Inadequate Operations on the Theory of Cancer," *Medico-Chirurgical Transactions* 50, no. 245 (1867): 277.

65 "sahte bir lütu": Edward Lewison. *Breast Cancer and Its Diagnosis and Treatment* (Baltimore: Williams and Walkins, 1955), 16.

66 "tümörü temizliyoruz": William S. Halsted, "A Clinical and Histological Study of Certain Adenocarcinoma of the Breast: And a Brief Consideration of the Supraclavicular Operation and of the Results of Operations for Cancer of the Breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital," *Annals of Surgery* 28: 557–76.

66 Halsted'in parlak öğrencileri: W. M. Barclay, "Progress of the Medical Sciences: Surgery," *Bristol Medical-Chirurgical Journal* 17, no. 1 (1899): 334–36.

66 "önemli bir bölümünü almamız": Halsted, "Clinical and Histological Study"

66 göğüs kafesinden bazı parçalar: Bkz. Westerman, "Thoraxexcisie bij recidief can carcinoma mammae," *Ned Tijdschr Geneesk* (1910): 1686.

67 "cerrahi elefantiazis," "Kolunu kullanmada başarılı," "Evli Dört Çocuklu": William Stewart Halsted, *Surgical Papers* (Baltimore: Johns Hopkins, 1924), 2:17, 22, 24.

67 "hasta ya yakın konumdaki bir ressamın": Matas, "William Stewart Halsted, an appreciation," *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 36, no. 2 (1925).

67 "eğiliminde olduğunu": Halsted, "Clinical and Histological Study of Certain Adenocarcinoma of the Breast," *Annals of Surgery* 28: 560.

68 "kanseri deposu": a.g.e., 557.

68 19 Nisan 1898'de: a.g.e., 557–76.

69 "her durumda boyunu da ameliyat etmeli" a.g.e., 572.

69 Halsted'in Amerikan Cerrahi Birliği'ne sunduğu 1907 tarihli rapor: William Stewart Halsted, "The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast," *Annals of Surgery* 46, no. 1 (1907): 1–19.

69 "Eğer hastalık ... ilerlemişse": "A Vote for Partial Mastectomy: Radical Surgery Is Not the Best Treatment for Breast Cancer, He Says," *Chicago Tribune*, 2 Ekim 1973.

69 "karutların yokluğunda bile": Halsted, "Results of Radical Operations," 7. Ayrıca bkz. Halsted, "The Results of Radical Ope-

- rations for the Cure of Cancer' of the Breast," *Transactions of the American Surgical Association* 25: 66.
- 70 "Özellikle de meme kanseri söz konusu olduğunda": a.g.e., 61.
- 71 "muhalefet görmeyen": Ellen Leopold, *A Darker Ribbon: Breast Cancer, Women, and Their Doctors in the Twentieth Century* (Boston: Beacon Press, 1999), 88.
- 72 "gerektiği biçimde ameliyat edilirse": *Transactions of the American Surgical Association* 49.
- 73 "ne kadar radikal, o kadar iyi": "Breast Cancer, New Choices," *Washington Post*, 22 Aralık 1974.
- 74 Alexander Brunschwig ismindeki bir cerrah: Alexander Brunschwig ve Virginia K. Pierce, "Partial and Complete Pelvic Exenteration: A Progress Report Based upon the First 100 Operations," *Cancer* 3 (1950): 927-74; Alexander Brunschwig, "Complete Excision of Pelvic Viscera for Advanced Carcinoma: A One-Stage Abdominoperineal Operation with End Colostomy and Bilateral Ureteral Implantation into the Colon above the Colostomy," *Cancer* 1 (1948): 177-83.
- 75 Pack the Knife: George T. Pack'in yazılarından; Barron Lerner, *The Breast Cancer Wars: Hope, Fear, and the Pursuit of a Cure in Twentieth-Century America* (Oxford: Oxford University Press, 2003), 73 içinde geçmektedir.
- 76 "En uç noktada bile": Stanford Cade, *Radium Treatment of Cancer* (New York: William Wood, 1929), 1.
- 77 "Eski bir Arap deyişine göre": Urban Maes, "The Tragedy of Gastric Carcinoma: A Study of 200 Surgical Cases," *Annals of Surgery* 98, no. 4 (1933): 629.
- 78 "Bir şey bilmediğini ben de biliyorum": Hugh H. Young, *Hugh Young: A Surgeon's Autobiography* (New York: Harcourt, Brace and Company, 1940), 76.
- 79 1904'te prostat kanseri için: Bertram M. Bernheim, *The Story of the Johns Hopkins* (Surrey: World's Work, 1949); A. McGhee Harvey ve ark., *A Model of Its Kind*, cilt 1, *A Centennial History of Medicine at Johns Hopkins University* (Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989); Leonard Murphy, *The History of Urology* (Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1972), 132.
- 80 "tümörün beyinden kademeli olarak ayrılması": Harvey Cushing, "Original Memoirs: The Control of Bleeding in Operations for Brain Tumors. With the Description of Silver 'Clips' for the Occlusion of Vessels Inaccessible to the Ligature," *Annals of Surgery* 49, no. 1 (1911): 14-15.
- 81 1933'te St. Louis'deki Barnes Hastanesinde: Everts G. Graham, "The First Total Pneumonectomy," *Texas Cancer Bulletin* 2 (1949): 2-4.
- 82 kazınp alamayacak bir cerrahi işlem: Alton Ochsner and M. DeBakey, "Primary Pulmonary Malignancy: Treatment by Total Pneumonectomy—Analysis of 79 Collected Cases and Presentation of 7 Personal Cases," *Surgery, Gynecology, and Obstetrics* 68 (1939): 435-51.

Sert Tıp ve Zayıf Işık

- 74 X-ışınları: "X-ray in Cancer Cure," *Los Angeles Times*, 6 Nisan 1902.
- 75 X-ışınlarının yok edici gücünü görmek için: "Last Judgment," *Washington Post*, 26 Ağustos 1945.
- 76 Röntgen'in X-ışınlarını keşfi: Wilhelm C. Röntgen, "On a New Kind of Rays," *Nature* 53, no. 1369 (1896): 274-76; John Maddox, "The Sensational Discovery of X-rays," *Nature* 375 (1995): 183.
- 77 "sihir" gösterileri yapan bir adam: Robert William Reid, *Marie Curie* (New York: Collins, 1974), 122.
- 78 X-ışınlarını keşfi henüz bir yılını bile doldurmadı: Emil H. Grubbe, "Priority in Therapeutic Use of X-rays," *Radiology* 21 (1933): 156-62; Emil H. Grubbe, *X-ray Treatment: Its Origin, Birth and Early History* (St. Paul: Bruce Publishing, 1949).
- 79 "mutlak bir sonuç vereceğine inanıyorum": "X-rays Used as a Remedy for Cancer," *New York Times*, 2 Kasım 1901.
- 80 verilen reklamlar ıllanlarıyla: "Mining: Surplus of Radium," *Time*, 24 Mayıs 1943.
- 81 "milyonlarca küçük enerji mermisi": Oscar Carl Simonton, Stephanie Simonton ve James Creighton, *Getting Well Again: A Step-by-Step, Self-Help Guide to Overcoming Cancer for Patients and Their Families* (Los Angeles: J. P. Tarcher, 1978), 7.
- 82 "Hasta ... bir sedyeye yatırılır": "Medicine: Advancing Radiotherapy," *Time*, 6 Ekim 1961.
- 83 beyin tümörü bir kadın: "Atomic Medicine: The Great Search for Cures on the New Frontier," *Time*, 7 Nisan 1952.
- 84 Undark'ı "Radyum kızları": Claudia Clark, *Radium Girls: Women and Industrial Health Reform, 1910-1935* (Chapel Hill: University of North Carolina Press, 1997); Ross Mullner, *Deadly Glow: The Radium Dial Worker Tragedy* (Washington, DC: American Public Health Association, 1999).
- 85 Marie Curie ... lösemiden öldü: Curie'nin hastalığına, hızlı ve ateşli bir seyir izleyen "aplastik anemi" tanısı konmuştu; ancak, yaygın olarak hastalığının, aplastik anemiyeye benzer ve ölümcül lösemiye dönüşen "miyelodisplazi"nin bir türü olduğu düşünülmektedir.
- 86 parmakları tek kesilerek alınmış: Otha Linton, "Radiation Dangers," *Academic Radiology* 13, no. 3 (2006): 404.
- 87 Willy Meyer'in konuşması: Willy Meyer, "Inoperable and Malignant Tumors," *Annals of Surgery* 96, no. 5 (1932): 891-92.

Boyalardan Sihirli Mermiler

- 81 Kimya ya da tıp eğitimi almamış olanlar: Michael B. Shimkin, "As Memory Serves— an Informal History of the National Cancer Institute, 1937-57," *Journal of the National Cancer Institute* 59 (ek 2) (1977): 559-600.
- 82 Yaşam ... kimyasal bir olaydır: Martha Marquardt, *Paul Ehrlich* (New York: Schuman, 1951), 11. Ayrıca bkz. Frederick H. Kasten, "Paul Ehrlich: Pathfinder in Cell Biology," *Biotechnic & Histochemistry* 71, no. 1 (1996).

- 82 1851 ile 1857 yılları arasında: Phyllis Deane and William Alan Cole, *British Economic Growth, 1688–1959: Trends and Structure* (Cambridge: Cambridge University Press, 1969), 210.
- 82 bu oran 1850'li yıllarda yüzde 50: Stanley D. Chapman, *The Cotton Industry: Its Growth and Impact, 1600–1935* (Bristol: Thoemmes, 1999), v–xxiii.
- 82 boyalar, tükenebilir bitki kaynaklarından elde ediliyor: A. S. Travis, *The Rainbow Makers: The Origins of the Synthetic Dyestuffs Industry in Western Europe* (Bethlehem, PA: Lehigh University Press, 1993), 13.
- 82 popülerliğini günümüzde de sürdüren basma kumaşlar: a.g.e.
- 82 "küçük, ama uzunlamasına bir odanın yarısı": William Cliffe, "The Dyemaking Works of Perkin and Sons, Some Hitherto Unrecorded Details," *Journal of the Society of Dyers and Colorists* 73 (1957): 313–14.
- 83 1883'te Almanya'nın alizarin üretimi: Travis, *Rainbow Makers*, 195.
- 84 "küstah, cahil, gösteriş düşkünü, abartı dolu ve kendini beğenmiş insan tipi": H. A. Colwell, "Gideon Harvey: Sidelights on Medical Life from the Restoration to the End of the XVII Century," *Annals of Medical History* 3, no. 3 (1921): 205–37.
- 84 "Bu bileşiklerden hiçbirini": "Researches Conducted in the Laboratories of the Royal College of Chemistry," *Reports of the Royal College of Chemistry and Researches Conducted in the Laboratories in the Years 1845–6–7* (London: Royal College of Chemistry, 1849), liv; Travis, *Rainbow Makers*, 35.
- 84 1828'de Friedrich Wöhler: Friedrich Wöhler, "Ueber künstliche Bildung des Hamstoffs," *Annalen der Physik und Chemie* 87, no. 2 (1828): 253–56.
- 85 1878'de Leipzig'de: Paul Ehrlich, "Über das Methylenblau und Seine Klinisch- Bakterioskopische Verwerthung," *Zeitschrift für Klinische Medizin* 2 (1882): 710–13.
- 85 1882'de Robert Koch ile birlikte çalıştığı sıralarda: Paul Ehrlich, "Über die Färbung der Tuberkelbazillen," *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 8 (1882): 269.
- 86 "Bana öyle geliyor ki...": Marquardt, *Paul Ehrlich*, 91.
- 86 Laboratuvarı artık: Travis, *Rainbow Makers*, 97.
- 87 Ehrlich 19 Nisan 1910'da: Bkz. Felix Bosch ve Laia Rosich, "The Contributions of Paul Ehrlich to Pharmacology," *Pharmacology* (2008): 82, 171–79.
- 87 On sekizinci yüzyıl Avrupası'nın "gizli hastalığı": Linda E. Merians, ed., *The Secret Malady: Venereal Disease in Eighteenth-Century Britain and France* (Lexington: The University Press of Kentucky, 1996). Ayrıca bkz. Ehrlich, "A Lecture on Chemotherapeutics," *Lancet*, ii, 445.
- 87 Ehrlich ve İmparator Wilhelm: M. Lawrence Podolsky, *Cures out of Chaos: How Unexpected Discoveries Led to Breakthroughs in Medicine and Health* (Amsterdam: Overseas Publishers Association, 1997), 273.
- 89 "sarımsı yeşil bir bulut": Richard Lodois Thourmin, *The First World War* (New York: Putnam, 1963), 175.
- 90 1919'da iki Amerikalı patoloj: E. B. Krumbhaar and Helen D. Krumbhaar, "The Blood and Bone Marrow in Yellow Cross Gas (Mustard Gas) Poisoning: Changes Produced in the Bone Marrow of Fatal Cases," *Journal of Medical Research* 40, no. 3 (1919): 497–508.

Atmosfer Zehirleniyor

- 91 "Ya bu karışım yaramazsa hiç işe?": William Shakespeare, *Romeo and Juliet*, 4. Perde, 3. Sahne (Philadelphia: J. B. Lippincott, 1913), 229.
- 91 atmosfer öylesine zehirli olmuştur ki: Robert Nisbet, "Knowledge Dethroned: Only a Few Years Ago, Scientists, Scholars and Intellectuals Had Suddenly Become the New Aristocracy. What Happened?" *New York Times*, 28 Eylül 1975.
- 91 Paracelsus, bir zamanlar bütün ilaçların: W. Pagel, *Paracelsus: An Introduction to Philosophical Medicine in the Era of the Renaissance*, 2nd ed. (New York: Karger, 1982), 129–30.
- 91 2 Aralık 1943'te: D. M. Saunders, "The Bari Incident," *ABD Denizcilik Enstitüsü Raporları* (Annapolis: United States Naval Institute, 1967).
- 91 Kurtarılan 617 adamdan: Guy B. Faguet, *The War on Cancer: An Anatomy of Failure, A Blueprint for the Future* (New York: Springer, 2005), 71.
- 92 Goodman ve Gilman'ın pek ilgilendirmiyordu: Alfred Gilman, "Therapeutic Applications of Chemical Warfare Agents," *Federation Proceedings* 5 (1946): 285–92; Alfred Gilman and Frederick S. Philips, "The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides," *Science* 103, no. 2675 (1946): 409–15; Louis Goodman ve ark., "Nitrogen Mustard Therapy: Use of Methyl-Bis(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride and Tris(Beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride for Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma, Leukemia and Certain Allied and Miscellaneous Disorders," *Journal of the American Medical Association* 132, no. 3 (1946): 126–32.
- 93 George Hitchings de Ehrlich'in yöntemini kullanarak: Grant Taylor, *Pioneers in Pediatric Oncology* (Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1990), 137. Ayrıca bkz. Tonse N. K. Raju, "The Nobel Chronicles," *Lancet* 355, no. 9208 (1999): 1022; Len Goodwin, "George Hitchings and Gertrude Elion—Nobel Prizewinners," *Parasitology Today* 5, no. 2 (1989): 33.
- 93 "bu türden çalışmalar küçük görülür": John Laszlo, *The Cure of Childhood Leukemia* (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 65.
- 94 körlemesine taramak yerine: Gertrude B. Elion, "Nobel Lecture in Physiology or Medicine—1988. The Purine Path to

- Chemotherapy," *In Vitro Cellular and Developmental Biology* 25, no. 4 (1989): 321-30; Gertrude B. Elion, George H. Hitchings, and Henry Vanderwerf, "Antagonists of Nucleic Acid Derivatives: VI. Purines," *Journal of Biological Chemistry* 192 (1951): 505. Ayrıca bkz. Tom Brokaw, *The Greatest Generation* (1998; yeniden basım, 2004), 304.
- 94 1950'lerin başında iki doktor-arastirmaci: Joseph Burchenal, Mary L. Murphy ve dig., "Clinical Evaluation of a New Antimetabolite, 6-Mercaptopurine, in the Treatment of Leukemia and Allied Diseases," *Blood* 8 no. 11 (1953): 965-99.

Gösteri Dünyasının Altın Kalbi

- 95 "Jimmy" ismi, New England'da artık gündelik bir sözcük: George E. Foley, *The Children's Cancer Research Foundation: The House That "Jimmy" Built: The First Quarter-Century* (Boston: Sidney Farber Cancer Institute, 1982).
- 95 Uzun bir yolculuk yaptım: Maxwell E. Perkins, "The Last Letter of Thomas Wolfe and the Reply to It," *Harvard Library Bulletin*, Sonbahar 1947, 278.
- 96 "demir akciğer" olarak bilinen bir yapay solunum cihazı: Philip Drinker ve Charles F. McKhann III, "The Use of a New Apparatus for the Prolonged Administration of Artificial Respiration: I. A Fatal Case of Poliomyelitis," *Journal of the American Medical Association* 92: 1658-60.
- 96 Çocuk felci araştırmalarını 1937'de uykusundan uyandıran: Çocuk felcinin erken tarihiyle ilgili bir değerlendirme için bkz. Naomi Rogers, *Dirt and Disease: Polio before FDR* (Rutgers: Rutgers University Press, 1992). Ayrıca bkz. Tony Gould, *A Summer Plague: Polio and Its Survivors* (New Haven: Yale University Press, 1995).
- 96 birkaç hafta içinde Beyaz Saraya 2.680.000 on sentlik: Kathryn Black, *In the Shadow of Polio: A Personal and Social History* (New York: Perseus Books, 307), 25; Paul A. Offit, *The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis* (New Haven: Yale University Press, 2005); *History of the National Foundation for Infantile Paralysis Records; II. Cilt: Raising Funds to Fight Infantile Paralysis, 2. Kitap* (March of Dimes Archives, 1957), 256-60.
- 97 Lütfen bebeğime iyi bakın Adı Catherine: Variety, Çocuk Hayır Kuruluşu "Our History," http://www.usvariety.org/about_history.html (11 Kasım 2009'da erişildi).
- 98 "yeni bir mikroskoba ihtiyacım var": Robert Cooke, Dr. Folkman's War: *Angiogenesis and the Struggle to Defeat Cancer* (New York: Random House, 2001), 115.
- 98 45.456 dolarlık kazanç: Foley, *Children's Cancer Research Foundation* (Boston: Sidney Farber Cancer Institute, 1982).
- 98 Sessiz ve ciddi bir çocuktan Gusta fon: Phyllis Clauson, yazarla söyleşi, Temmuz 2009; Karen Cummins, yazarla söyleşi, Temmuz 2009. Ayrıca bkz. Foley, *Children's Cancer Research Foundation*.
- 99 22 Mayıs 1948'de Kuzeydoğu'da ilk bir Cumartesi gecesi: Orijinal yayının kaydına Jimmy Fund web sitesi <http://www.jimmyfund.org/abo/broad/jimmybroadcast.asp> adresinden erişilebilir. Ayrıca bkz. Saul Wisnia, *Images of America: The Jimmy Fund of the Dana-Farber Cancer Institute* (Charleston, SC: Arcadia, 2002), 18-19.
- 101 Jimmy'nin posta kutusundan taşan: Foley, *Children's Cancer Research Foundation*.
- 101 Manhattan Projesi için harcanan para: Bkz. "The Manhattan Project, An Interactive History," ABD Enerji Bakanlığı, Tarih Ofisi, 2008.
- 101 Coca-Cola için harcadıkları para: Mark Pendergrast, *For God, Country and Coca-Cola: The Definitive History of the Great American Soft Drink and the Company That Makes It* (New York: Basic Books, 2000), 212.

Jimmy'nin Yaptığı Ev

- 103 Kökenbilime göre "hasta": Susan Sontag, *Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors* (New York: Picador, 1990), 125.
- 103 Sidney Farber'in bütün amacı: *Medical World News*, 25 Kasım 1966.
- 103 "Bir asistan ve on bin fare": George E. Foley, *The Children's Cancer Research Foundation: The House That "Jimmy" Built: The First Quarter-Century* (Boston: Sidney Farber Cancer Institute, 1982).
- 103 "doktorların çoğu": Adı gizli tutulan, 1950'ler ile 1960'larda görev yapmış bir hastane gönüllüsü, yazarla söyleşi, Mayıs 2001.
- 104 1953'te Braves merkezi: "Braves Move to Milwaukee; Majors' First Shift since '03," *New York Times*, 19 Mart 1953.
- 104 Williams için bir "hoşgeldin" partisi: "Dinner Honors Williams: Cancer Fund Receives \$150,000 from \$100-Plate Affair," *New York Times*, 18 Ağustos 1953.
- 104 bağışlar yağyordu: Foley, *Children's Cancer Research Foundation*.
- 104 "Çocuğu Bunalmıdan çekip çıkarabilirsiniz": Robin Pogrebin ve Timothy L. O'Brien, "A Museum of One's Own," *New York Times*, 5 Aralık 2004.
- 105 "oyuncak bebeğe bağlanırsa": "Medicine: On the Track," *Time*, 21 Ocak 1952.
- 105 "ölmeye mahkûm olduğunu fark ettikten sonra": Jeremiah Goldstein, "Preface to My Mother's Diary," *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 30, no. 7 (2008): 481-504.
- 106 Akut lösemi," diye yazıyordu: Sidney Farber, "Malignant Tumors of Childhood," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* (1953): 3, 106-7.
- 106 Boston'da topladığı para: Sidney Farber, Mary Lasker'a mektup, 19 Ağustos, 1955.

2. BÖLÜM SABIRSIZ BİR SAVAŞ

- 107 *Belki de yalnızca tek bir temel günah var*: Franz Kafka, *The Great Wall of China and Other Pieces* (Londra: Secker and Warburg, 1946), 142.
- 108 325.000 kanserli hastanın: Sidney Farber, Guy B. Faguet, *The War on Cancer: An Anatomy of Failure, a Blueprint for the Future* (New York: Springer, 2005), 97'den alıntı.

"Bir dernek oluşturuluyor"

- 109 *bu kadar az sayıda araştırmacı-bilim insanı*: Michael B. Shimkin, "As Memory Serves—an Informal History of the National Cancer Institute, 1937–57," *Journal of the National Cancer Institute* 59 (ek 2) (1977): 559–600.
- 110 *endişeler bulunduğuunun farkındayım*: Senator Lister Hill, "A Strong Independent Cancer Agency," 5 Ekim 1971, Mary Lasker Papers.
- 111 "Her yaştan, her koşıldan ve her türlü yaradılıştan": Alexis de Tocqueville, *Democracy in America* (New York: Penguin), 296.
- 112 "istediği her şeyi ... satmaya muktedir": Mary Lasker Sözlü Tarih Projesi, 1. Kısım, 1. Oturum, s. 3, http://www.columbia.edu/cu/web/digital/collections/nny/laskerm/transcripts/laskerm_1_1_3.html.
- 113 *Albert Lasker'la tanıştı*: a.g.e., s.56.
- 114 "başlı satı": Stephen R. Fox, *The Mirror Makers: A History of American Advertising and Its Creators* (New York: William Morrow, 1984), 51.
- 115 *tanışmalarının üzerinden yalnızca on beş ay*: Mary Lasker Sözlü Tarih Projesi, Kısım 1, Oturum 3, s. 80.
- 116 "Kalp krizi ve kansere karşıyım": J. Michael Bishop, "Mary Lasker and Her Prizes: An Appreciation," *Journal of the American Medical Association* 294, no. 11 (2005): 1418–19.
- 117 "Eğer dış macunu": Mary Lasker Sözlü Tarih Projesi, Kısım 1, Oturum 7.
- 118 "tıp araştırmalarının iyilik perisi": "The Fairy Godmother of Medical Research," *Business Week*, 14 Temmuz 1986.
- 119 1943 Nisanında *Mary Lasker*: Mary Lasker Sözlü Tarih Projesi, Kısım 1, Oturum 5, s. 136 ve Oturum 16, ss. 477–79.
- 120 Ziyaret bittiğinde *buz kesmişti*: a.g.e., Oturum 16, ss. 477–79.
- 121 *kiçik bütçesinden araştırma programlarına ayırdığı*: a.g.e. Ayrıca bkz. Walter Ross, *Crusade, the Official History of the American Cancer Society* (Westminster, MD: Arbor House, 1987), 33 içinde Mary Lasker ile söyleşi, 23 Ekim 1984.
- 122 "büyük paraları yönetecek insanlar": Mary Lasker Sözlü Tarih Projesi, Kısım 1, Oturum 7, s. 183.
- 123 Ekim 1943'te, *dergide çalışan bir arkadaşını*: *Reader's Digest*, Ekim 1945.
- 124 "Annem birkaç yıl önce kanserden öldü": Bir askerden Mary Lasker'a mektup, 1949.
- 125 *Birkaç ay içinde*: Richard A. Rettig, *Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971* (Lincoln, NE: Author's Choice Press, 1977), 21.
- 126 "iki yönlü bir saldırı": Cornelius A. Wood'dan Mary Lasker'a mektup, 6 Ocak 1949, Mary Lasker - Belgeler, Kutu 210.
- 127 Emerson Foot'u da ekibe kattı: a.g.e.
- 128 "Amatörler": Mary Lasker'dan Jim Adams'a mektup, 13 Mayıs 1945, Mary Lasker - Belgeler.
- 129 *Tek bir yıl içinde 9 milyon*: bu rakamlar Mary Lasker - Belgeler arasında bulunan mektup ve faturalardan alınmıştır.
- 130 "Kadınlar Bahçe Kulübü": Charles Cameron, *Cancer Control*, cilt 3, 1972.
- 131 "haksız, sorun çıkarıcı ve saldırgan": James T. Patterson, *The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture* (Cambridge, MA: Harvard University Press, 1987), 173. Ayrıca bkz. Rettig, *Cancer Crusade*, 22.
- 132 *Derneğin tüziük ve yönetmelikleri*: Frank Adair'den ACS üyelerine mektup, 23 Ekim 1945.
- 133 "sayısı dördü geçmemelidir": Jim Adams'dan Mary Lasker'a telgraf, 1947, Mary Lasker - Belgeler.
- 134 "İlk fark eden, belki de siz oldunuz": Rose Kushner'den Mary Lasker'a mektup, 22 Temmuz 1988, Rose Kushner - Belgeler, Harvard University.
- 135 "kanseri için bir penisilin": "Doctor Foresees Cancer Penicillin," *New York Times*, 3 Ekim 1953.
- 136 1950'li yılların başında: Ök. brk. John R. Heller'dan Mary Lasker'a mektup, 15 Ekim 1948, Mary Lasker - Belgeler, Kutu 119; ve Dr. Farber'la Yapılan Konuşmanın Tutanağı, 24 Şubat 1952, Mary Lasker - Belgeler, Kutu 76.
- 137 "bilimsel tezler": Sidney Farber'dan Mary Lasker'a mektup, 19 Ağustos 1955, Mary Lasker - Belgeler, Kutu 170.
- 138 "Örgütsel bir önünü ortaya çıkarmaya başladı": a.g.e.
- 139 "Kongre müdahalesi": Robert Mayer, *yanarla söyleşi*, Temmuz 2008.
- 140 "Elime bir tef verdiğiniz anda": Rettig, *Cancer Crusade*, 26.
- 141 "size aslında defalarca yazdım": Sidney Farber'dan Mary Lasker'a mektup, 5 Eylül 1958.

"Kemoterapinin bu yeni dostları"

- 142 *Bir insanın ölümü*: Czeslaw Milosz, *New and Collected Poems: 1931–2001* (New York: Ecco, 2001), 431.
- 143 *Mary Lasker'ın kokteyl partileri*: K. E. Studer ve Daryl E. Chubin, *The Cancer Mission: Social Contexts of Biomedical Research* (Newbury Park, CA: Sage Publications, 1980).

- 118 1952 Şubatında hastaneye kaldırıldığında: Mary Lasker Sözlü Tarih Projesi, Kısım 1, Oturum 9, s. 260.
- 118 "bana biraz haksızlık gibi geliyor": Lowel Cogeshal'dan Mary Lasker'a mektup, 11 Mart 1952, Mary Lasker - Belgeler, Kutu 76.
- 119 Albert Lasker 30 Mayıs 1952 sabahı: "A. D. Lasker Dies; Philanthropist, 72," *New York Times*, 31 Mayıs 1952.
- 119 "sinsi ve acımasız bir düşmanlık": Senator Lister Hill, "A Strong Independent Cancer Agency," 5 Ekim 1971, Mary Lasker - Belgeler, Columbia University.
- 121 "yönetilmesine karşı olan üniversite profesörleri": "Science and the Bomb," *New York Times*, 7 Ağustos 1945.
- 122 Sınırsız Ufuk: Bilim: Vannevar Bush, *Science the Endless Frontier: A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development*, Temmuz 1945 (Washington, DC: United States Government Printing Office, 1945).
- 123 1950'de kurulan Ulusal Bilim Vakfı: Daniel S. Greenberg, *Science, Money, and Politics: Political Triumph and Ethical Erosion* (Chicago: University of Chicago Press, 2001), 167.
- 123 "uzun dönemli temel bilimsel araştırma": a.g.e. 419.
- 123 "tıbbi-bilimsel çabaların böylesine eğüdülm içinde yürütüldüğü": Stephen Parks Strickland, *Politics, Science, and the Dread Disease: A Short History of the United States Medical Research Policy* (Cambridge, MA: Harvard University Press, 1972), 16.
- 124 "bu yemeği yemeyi reddetmem mi gerekiyor?": Ernest E. Sellers, "Early Pragmatists," *Science* 154, no. 3757 (1996): 1604.
- 124 Philadelphia'lı patoloj Stanley Reimann: Stanley Reimann, "The Cancer Problem as It Stands Today," *Transactions and Studies of the College of Physicians of Philadelphia* 13 (1945): 21.
- 124 Kanser Kemoterapisi Ulusal Hizmet Merkezi: C. G. Zubrod ve ark., "The Chemotherapy Program of the National Cancer Center Institute: History, Analysis, and Plans," *Cancer Chemotherapy Reports* 50 (1966): 349-540; V. T. DeVita, "The Evolution of Therapeutic Research in Cancer," *New England Journal of Medicine* 298 (1978): 907-10.
- 124 gelişmeler karşısında çok heyecanlanmış: Sidney Farber'dan Mary Lasker'a mektup, 19 Ağustos 1955, Mary Lasker - Belgeler, Kutu 170.
- 125 Bu antibiyotiklerden bir tanesinin kaynağı: Selman Waksman ve H. B. Woodruff, "Bacteriostatic and Bacteriocidal Substances Produced by a Soil Actinomycetes," *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 45 (1940): 609.
- 125 Farber ve aktinomisin D: Sidney Farber, Giulio D'Angio, Audrey Evans ve Anna Mitus, "Clinical Studies of Actinomycin D with Special Reference to Wilms' Tumor in Children," *Annals of the New York Academy of Science* 89 (1960): 421-25.
- 126 "harap olmuş akciğerler, yaklaşık üç hafta içinde": Giulio D'Angio, "Pediatric Oncology Refracted through the Prism of Wilms' Tumor: A Discourse," *Journal of Urology* 164 (2000): 2073-77.
- 126 Sonja Goldstein'in anıları: Jeremiah Goldstein, "Preface to My Mother's Diary," *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 30, no. 7 (2008): 481-504.

"Kasap dükkânı"

- 131 Rastlantısal tarama testleri can sıkkındır: H. J. de Koning, "Mammographic Screening: Evidence from Randomised Controlled Trials," *Annals of Oncology* 14(2003): 1185-89.
- 131 En iyi doktorlar: Michael LaCombe, "What Is Internal Medicine?" *Annals of Internal Medicine* 118, no. 5 (1993): 384-88.
- 132 Emil Freireich ve Emil Frei: John Laszlo, *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles* (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 118-20.
- 132 "Freireich'i hiç normal bir ruh hali içinde görmedim": Emil Frei III, "Confrontation, Passion, and Personalization," *Clinical Cancer Research* 3 (1999): 2558.
- 132 NCI Klinik Merkezinin yeni direktörü Gordon Zubrod: Emil Frei III, "Gordon Zubrod, MD," *Journal of Clinical Oncology* 17 (1999): 1331. Ayrıca bkz. Taylor, *Pioneers in Pediatric Oncology*, 117.
- 133 Freireich ise ondan yalnızca birkaç hafta sonra: Grant Taylor, *Pioneers in Pediatric Oncology* (Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1990), 117.
- 133 "O günlerde Frei'nin işi": Edward Shorter, *The Health Century* (New York: Doubleday, 1987), 192.
- 133 Çıkabilecek çalışmalarından kaçınmak için: Andrew M. Kelahan, Robert Catalano, and Donna Marinucci, "The History, Structure, and Achievements of the Cancer Cooperative Groups," (Mayıs/Haziran 2000): 28-33.
- 134 "ilk kez bir topluluğun parçası": Robert Mayer, yazarla söyleşi, Temmuz 2008. Ayrıca bkz. Frei, "Gordon Zubrod," 1331; ve Taylor, *Pioneers in Pediatric Oncology*, 117.
- 134 Hill ve rastgele yöntemli denemeleri: Austin Bradford Hill, *Principles of Medical Statistics* (Oxford: Oxford University Press, 1966); A. Bradford Hill, "The Clinical Trial," *British Medical Bulletin* 7, no. 4 (1951): 278-82.
- 135 "ilaç direnciyle olan benzerlikler": Emil Freireich, yazarla söyleşi, Eylül 2009.
- 136 İlk protokol: Emil Frei III ve ark., "A Comparative Study of Two Regimens of Combination Chemotherapy in Acute Leukemia," *Blood* 13, no. 12 (1958): 1126-48; Richard Schilsky ve ark., "A Concise History of the Cancer and Leukemia Group B," *Clinical Cancer Research* 12, no. 11, pt. 2 (2006): 3553s-55s.
- 136 "ilk karşılaştırılabilir çalışmalardan birini": Frei ve ark., "Comparative Study of Two Regimens."
- 137 "Güçlü bir dirençle karşılaşacak": Emil Freireich, kişisel söyleşi.

- 137 "kasap dükkânı": Vincent T DeVita, Jr. and Edward Chu, "A History of Cancer Chemotherapy," *Cancer Research* 68, no. 21 (2008): 8643.

Erken Gelen Zafer

- 138 *Ancaz sözcüklerin çok güçlü kavram ve alt kavramlar içindiği*: Brian Vastag, "Samuel Broder, MD, Reflects on the 30th Anniversary of the National Cancer Act," *Journal of the American Medical Association* 286 (2001): 2929–31.
- 138 Min Chiu Li: Emil J. Freireich, "Min Chiu Li: A Perspective in Cancer Therapy," *Clinical Cancer Research* 8 (2002): 2764–65.
- 139 Li ve Ethel Longoria: Mickey Goulian, yazarla söyleşi, Eylül 2007.
- 139 "Karnama o kadar huzurlu ki": a.g.e.
- 140 *bulgular yayımlamak üzere kolları sıvadılar*: M. C. Li, R. Hertz ve D. M. Bergental, "Therapy of Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumors with Folic Acid and Purine Antagonists," *New England Journal of Medicine* 259, no. 2 (1958): 66–74.
- 140 Li'nin kemoterapiye hoc düzeylerinden yararlanması: John Laszlo, *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles* (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 145–47.
- 140 *Temmuz ortasında Komisyon*: a.g.e.
- 140 "Li, insanlar üzerinde deney yapmakla suçlanıyordu": Emil Freireich, yazarla söyleşi, Eylül 2009.
- 141 Li'nin işine son verildiği günü öğrenen Freireich: Laszlo, *Cure of Childhood Leukemia*, 145.

Fareler ve İnsanlar

- 142 *Bilimsel model*: Margie Patlak, "Targeting Leukemia: From Bench to Bedside," *FASEB Journal* 16 (2002): 273E.
- 142 "Klinik araştırma, bir aciliyet meselesidir": John Laszlo, *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles* (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995).
- 142 Üç ilacı sınamak için: a.g.e. 142.
- 142 "Koğuşlar ileri dercede hasta çocuklarla dobmaya başlamış": Emil Freireich, söyleşi, Eylül 2009.
- 142 *Vinkristin, 1958'de*: Biodiversity, ed. E. O. Wilson (Washington, DC: National Academy Press, 1988), 94 içinde Norman R. Farnsworth, "Screening Plants for New Medicines"; *Memorias del Ier Symposium Latinoamericano y del Caribe de Farmacos Naturales, La Habana, Cuba, 21 al 28 de junio, 1980*, 27–59 (Montevideo, Uruguay: UNESCO Regional Office Academia de Ciencias de Cuba y Comisión Nacional de Cuba ante la UNESCO) içinde Norman R. Farnsworth, "Rational Approaches Applicable to the Search for and Discovery of New Drugs From Plants".
- 143 "Frei ve Freireich basitçe, elde edildikleri ilacı alıp": David Nathan, *The Cancer Treatment Revolution* (Hoboken, NJ: Wiley, 2007), 59.
- 143 *Howard Skipper adındaki Alabama'lı bir biliminsan*, Howard Skipper: Laszlo, *Cure of Childhood Leukemia*, 199–209.
- 144 *çok önemli iki sonuca ulaştı*: Ö. bkz. William Dameshek ve Ray M. Dutcher, (ed.), *Perspectives in Leukemia* (New York: Grune & Stratton, 1968), 187–94 içinde Howard E. Skipper, "Cellular Kinetics Associated with 'Curability' of Experimental Leukemias".
- 144 "Büyük çaplı, arabalı, yoğun ve dolaysız": Emil Frei, "Curative Cancer Chemotherapy," *Cancer Research* 45 (1985): 6523–37.

VAMP

- 145 *Tümörü öldürmeyi başaramazsak*: William C. Moloney ve Sharon Johnson, *Pioneering Hematology: The Research and Treatment of Malignant Blood Disorders—Reflections on a Life's Work* (Boston: Francis A. Countway Library of Medicine, 1997).
- 145 "hastaları bu kombinasyonla tedavi etmek istiyorum": John Laszlo, *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles* (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 141.
- 145 "aynı zehri": Edward Shorter, *The Health Century* (New York: Doubleday, 1987), 189.
- 146 *Dinleyicilerden biri olan Farber*: Bkz. David Nathan, *The Cancer Treatment Revolution* (Hoboken, NJ: Wiley, 2007), 63.
- 146 "Bir görecektiniz!" diye anlatmıştı Freireich: Emil Freireich, yazarla söyleşi, Eylül 2009.
- 147 "Ortalabaki gerilimi tahmin edebilirsiniz": Laszlo, *Cure of Childhood Leukemia*, 143.
- 147 İlk VAMP deneyi: E. J. Freireich, M. Karon, and E. Frei III, "Quadruple Combination Therapy (VAMP) for Acute Lymphocytic Leukemia of Childhood," *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 5 (1963): 20; E. Frei III, "Potential for Eliminating Leukemic Cells in Childhood Acute Leukemia," *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 5 (1963): 20.
- 147 "Yapıkların, nvr zıvardan ibaretin": Laszlo, *Cure of Childhood Leukemia*, 143–44.
- 147 "bileklerinize inince biriple bağlı halde": Mickey Goulian, yazarla söyleşi, Eylül 2007.
- 148 "inanılmaz ölüde iyileşmiş": Boston'lu bir doktorun K.L. isimli hastasına mektubu (isim gizli tutuluyor), yazarla söyleşi, Eylül 2009.
- 148 "Çocuk onkologlarının ruh halı": Jonathan B. Tucker, *Ellie: A Child's Fight against Leukemia* (New York: Holt, Rinehart,

and Winston, 1982).

- 148 *Frei ve Freireich ... döndükten kısa süre sonra*: Freireich, yazarla söyleşi.
- 148 *"bunların üzerinde pek durmadı"*: Gouliau, yazarla söyleşi.
- 148 *Ekime kadar kliniğe başka çocuklar da geldi*: Freireich, yazarla söyleşi.
- 149 *"Hastaları tanıyorum, kardeslerini tanıyorum"*: "Kids with Cancer," *Newsweek*, 15 Ağustos, 1977.
- 149 *enstitüde büyük dış korkluğu yarattı*: Freireich, yazarla söyleşi.
- 150 *Çok azında, sadece birkaç tanesinde*: Emil Frei, "Curative Cancer Chemotherapy," *Cancer Research*
- 152 *birkaç hastanın fotoğrafını gösterdi*: Harold P. Rusch, "The Beginnings of Cancer Research Centers in the United States," 74 (1985): 391-403.
- 152 *"tümüyle fazla ve gereksiz"*: a.g.e.
- 152 *"etkili olabilecek kimyasallar geliştirmek niyetindeyiz"*: Sidney Farber, Etta Rosensohn'a mektup, Mary Lasker - Belgeler, Columbia University.

Bir Anatomistin Tümörü

- 153 *1960'larda kemoterapist olmak*: Vincent T. DeVita Jr. ve Edward Chu, "A History of Cancer Chemotherapy," *Cancer Research* 68, no. 21 (2008): 8643-53.
- 158 *"Quaker" mezhebinden bir aileye doğan Hodgkin*: Louis Rosenfeld, *Thomas Hodgkin: Morbid Anatomist & Social Activist* (Lanham, MD: Madison Books, 1993), 1. Ayrıca bkz. Amalie M. Kass ve Edward H. Kass, *Perfecting the World: The Life and Times of Dr. Thomas Hodgkin, 1798-1866* (Boston: Harcourt Brace Jovanovich, 1988).
- 159 *genç yaşta erkekler için bir dizi kadavra*: T. Hodgkin, "On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen," *Medico-Chirurgical Transactions* 17 (1832): 68-114. Hodgkin'in dermeğe üye olmaması nedeniyle, bu yazı Robert Lee tarafından okunmuştur.
- 159 *"patoloji konusundaki bir makalenin"*: Hodgkin, "On Some Morbid Appearances," 96.
- 159 *ağır denizecek bir tartışmanın ardından*: Marvin J. Stone, "Thomas Hodgkin: Medical Immortal and Uncompromising Idealist," *Baylor University Medical Center Proceedings* 18 (2005): 368-75.
- 159 *Hodgkin'in ölümünden yaklaşık 30 yıl sonra, 1898'de*: Carl Sternberg, "Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudo-leu Kamie Verlaufende Tuberkulose des Lymphatischen Apparates," *Ztschr Heilt* 19 (1898): 21-91.
- 160 *bir onkologun ifadesiyle de daha "kaprisli"*: A. Aisenberg, "Prophylactic Radiotherapy in Hodgkin's Disease," *New England Journal of Medicine* 278, no. 13 (1968): 740; A. Aisenberg, "Management of Hodgkin's Disease," *New England Journal of Medicine* 278, no. 13 (1968): 739; A. C. Aisenberg, "Primary Management of Hodgkin's Disease," *New England Journal of Medicine* 278, no. 2 (1968): 92-95.
- 160 *inşası planlanan doğrusal hızlandırıcıyla*: Z. Fuks and M. Feldman, "Henry S. Kaplan, 1918-1984: A Physician, a Scientist, a Friend," *Cancer Surveys* 4, no. 2 (1985): 294-311.
- 161 *1953'te, fizikçiler ve mühendislerden oluşan bir Stanford ekibini*: Malcolm A. Bagshaw, Henry E. Jones, Robert F. Kallman ve Joseph P. Kriss, "Memorial Resolution: Henry S. Kaplan (1918-1984)," Stanford University Faculty Memorials, Stanford Historical Society, <http://hissoc.stanford.edu/pdfmem/KaplanH.pdf> (22 Kasım 2009'da erişildi).
- 161 *Hızlandırıcı 1956'da*: a.g.e.
- 161 *"Hodgkin hastalığının ta kendisiydi"*: George Canellos, yazarla söyleşi, Mart 2008.
- 162 *azaltılabileceğini göstermişti*: R. Gilbert, "Radiology in Hodgkin's Disease [malignant granulomatosis]. Anatomic and Clinical Foundations," *American Journal of Roentgenology and Radium Therapy* 41 (1939): 198-241; D. H. Cowan, "Vera Peters and the Curability of Hodgkin's Disease," *Current Oncology* 15, no. 5 (2008): 206-10.
- 162 *genişletilmiş alan ışınımının uzun süreli iyileştirici etkisi*: M. V. Peters ve K. C. Middlemiss, "A Study of Hodgkin's Disease Treated by Irradiation," *American Journal of Roentgenology and Radium Therapy* 79 (1958): 114-21.
- 162 *Kaplan'ın tasarladığı deneyler*: H. S. Kaplan, "The Radical Radiotherapy of Regionally Localized Hodgkin's Disease," *Radiology* 78 (1962): 553-61; Richard T. Hoppe, Peter T. Mauch, James O. Armitage, Volker Diehl ve Lawrence M. Weiss, *Hodgkin's Lymphoma* (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007), 178.
- 162 *"itiz radyoterapi"*: Aisenberg, "Primary Management of Hodgkin's Disease," 95.
- 162 *"iyileşme" anlamına gelmediğinin farkında olan Kaplan*: H. S. Kaplan, "Radical Radiation for Hodgkin's Disease," *New England Journal of Medicine* 278, no. 25 (1968): 1404; H. S. Kaplan, "Clinical Evaluation and Radiotherapeutic Management of Hodgkin's Disease and the Malignant Lymphomas," *New England Journal of Medicine* 278, no. 16 (1968): 892-99.
- 163 *"her türlü girişimde aklıda tutulması gereken temel nokta"*: Aisenberg, "Primary Management of Hodgkin's Disease," 93.

İlerlemekte Olan Bir Ordu

- 165 *Artık, ilerlemekte olan bir ordudur*: "Looking Back: Sidney Farber and the First Remission of Acute Pediatric Leukemia," Children's Hospital Boston, <http://www.childrenshospital.org/gallery/index.cfm?G=49&page=1> (22 Kasım 2009'da erişildi).
- 165 *Bir sonraki adım -tam tedavi-*: Kenneth Endicott Mary Lasker - Belgeler içinde "Cancer Wars," National Library of Medicine.

- 165 *çok ilağı ağır tedavilerin oynadığı rol*: R. C. Stein ve ark., "Prognosis of Childhood Leukemia," *Pediatrics* 43, no. 6 (1969): 1056-58.
- 166 NCI'n kademi akademisyenlerinden George Canellos: George Canellos, yazarla söyleşi, Mart 2008.
- 166 "1960'larda kanser araştırmacılarından oluşan yeni bir kuşak": V. T. DeVita Jr., *British Journal of Haematology* 122, no. 5 (2003): 718-27.
- 167 "kanseri araştırmaya yapan mayınlar": Ronald Piana, "ONI Sits Down with Dr. Vincent DeVita," *Oncology News International* 17, no. 2 (1 Şubat 2008), <http://www.consultantlive.com/display/article/10165/1146581?pageNumber=2&verif y=0> (22 Kasım 2009'da erişildi).
- 167 *Program, bekleneniği üzere*: Bkz. Vincent T. DeVita Jr. ve Edward Chu, "A History of Cancer Chemotherapy," *Cancer Research* 21: 8643.
- 167 MOPP deneyi: Vincent T. DeVita Jr. ve ark., "Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease," *Annals of Internal Medicine* 73, no. 6 (1970): 881-95.
- 169 12 yaşında bir erkek çocuk: Bruce Chabner, yazarla söyleşi, Temmuz 2009.
- 169 "Hastaların ilerlemiş olanlardan bazıları": Henry Kaplan, *Hodgkin's Disease* (New York: Commonwealth Fund, 1972), 15, 458. Ayrıca bkz. DeVita ve ark., "Combination Chemotherapy in the Treatment."
- 170 "Ne bir faaliyet raporu ne bir çıkışı": Joseph V. Simone, "A History of St. Jude Children's Research Hospital," *British Journal of Haematology* 120 (2003): 549-55.
- 171 "topyekün savaş": R. J. Aur ve D. Pincel, "Total Therapy of Acute Lymphocytic Leukemia," *Progress in Clinical Cancer* 5 (1973): 155-70.
- 171 "tolere edilebilir azami sınıra": Joseph Simone ve ark., "'Total Therapy' Studies of Acute Lymphocytic Leukemia in Children: Current Results and Prospects for Cure," *Cancer* 30, no. 6 (1972): 1488-94.
- 171 *doz ayarı ve izlemenin doğru biçimde gerçekleştirilemediği*: Aur ve Pincel, "Total Therapy of Acute Lymphocytic Leukemia."
- 171 *kademi araştırmacılar, girilen riskin büyüklüğüne bağlı olarak*: "This Week's Citations Classic R. J. A. Aur ve ark., "Central Nervous System Therapy and Combination Chemotherapy of Childhood Lymphocytic Leukemia," *Citation Classics* 28 (14 Temmuz 1986).
- 172 "tanının konduğu gün de dahil, 628 gün": Jocelyn Demers, *Suffer the Little Children: The Battle Against Childhood Cancer* (Fountain Valley, CA: Eden Press, 1986), 17.
- 173 1968 Temmuzunda St. Jude'deki: Donald Pincel ve ark., "Nine Years' Experience with 'Total Therapy' of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia," *Pediatrics* 50, no. 2 (1972): 246-51.
- 173 en uzun gerileme dönemi, altı yıldır: S. L. George ve ark., "A Reappraisal of the Results of Stopping Therapy in Childhood Leukemia," *New England Journal of Medicine* 300, no. 6 (1979): 269-73.
- 173 1979'da Pincel'in ekibi: Donald Pincel, "Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia," *Cancer* 23 (1979): 25-33.
- 173 "çocuklardaki ALL'yi": Pincel ve ark., "Nine Years' Experience with 'Total Therapy.'"

Araba ve At

- 174 İyimserliğe karşı *değilim*: P. T. Cole, "Cohorts and Conclusions," *New England Journal of Medicine* 278, no. 20 (1968): 1126-27.
- 174 *Demir iyice tavana geldi*: Sidney Farber'dan Mary Lasker'a mektup, 4 Eylül 1965.
- 174 *DeVita'nın anımsadığı üzere*: Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu, "A History of Cancer Chemotherapy," *Cancer Research* 68, no. 21 (2008): 8643-53.
- 174 "Devrim başlamış durumda": Vincent T. DeVita Jr., "A Selective History of the Therapy of Hodgkin's Disease," *British Journal of Hematology* 122 (2003): 718-27.
- 174 *Bir sonraki adım -tam iyileşme-*: Kenneth Endicott, "Cancer Wars" içinde, Mary Lasker - Belgeler, Profiles in Science, National Libraries of Medicine. Ayrıca bkz. V. T. DeVita Jr., "A Perspective on the War on Cancer," *Cancer Journal* 8, no. 5 (2002): 352-56.
- 175 "kimyasallar deposu": Ellen Leopold, *A Darker Ribbon: Breast Cancer, Women, and Their Doctors in the Twentieth Century* (Boston: Beacon Press, 1999), 269-70.
- 176 "tek bir nedeni, tek bir mekanizması ve tek bir tedavisi": "Fanfare Fades in the Fight against Cancer," *U.S. News and World Report*, 19 Haziran 1978.
- 176 *tavuk virologu Peyton Rous*: Heather L. Van Epps, "Peyton Rous: Father of the Tumor Virus," *Journal of Experimental Medicine* 201, no. 3 (2005): 320; Peter K. Vogt, "Peyton Rous: Homage and Appraisal," *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 10 (1996): 1559-62.
- 176 Peyton Rous'un tavuk sarkomlarıyla ilgili çalışmaları: Peyton Rous, "A Transmissible Avian Neoplasm (Sarcoma of the Common Fowl)," *Journal of Experimental Medicine* 12, no. 5 (1910): 696-705; Peyton Rous, "A Sarcoma of the Fowl Transmissible by an Agent Separable from the Tumor Cells," *Journal of Experimental Medicine* 13, no. 4 (1911): 397-411.
- 177 "Tavuktaki mekik hücreli sarkomu": Rous, "A Transmissible Avian Neoplasm."
- 177 *Rous'un meslektaşları Richard Shope*: Richard E. Shope, "A Change in Rabbit Fibroma Virus Suggesting Mutation: II. Behavior of the Variant Virus in Cottontail Rabbits," *Journal of Experimental Medicine* 63, no. 2 (1936): 173-78; Richard E. Shope, "A Change in Rabbit Fibroma Virus Suggesting Mutation: III. Interpretation of Findings," *Journal*

of *Experimental Medicine* 63, no. 2 (1936): 179–84.

- 178 Denis Burkitt ... *agresif bir lenfom türü*: Denis Burkitt, "A Sarcoma Involving the Jaws in African Children," *British Journal of Surgery* 46, no. 197 (1958): 218–23.
- 178 "Kanser bulaşıcı olabilir": "New Evidence That Cancer May Be Infectious," *Life*, 22 Haziran 1962. Ayrıca bkz. "Virus Link Found," *Los Angeles Times*, 30 Kasım 1964.
- 178 "Kanser mikrobunu öldürmek için": Mary Kirkpatrick'ten Peyton Rous'a mektup, 23 Haziran 1962, Peyton Rous yazıları, the American Philosophical Society; James T. Patterson, *The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture* (Cambridge, MA: Harvard University Press, 1987), 237 içinde.
- 178 Özel Virüs Kanser Programı: Nicholas Wade, "Special Virus Cancer Program: Travails of a Biological Moonshot," *Science* 174, no. 4016(1971): 1306–11.
- 179 NCI bütçesinin onda birden fazlasını: a.g.e.
- 179 "Neoplazma oluşumuyla ilintilendirilen virüs sayısı": Peyton Rous, "The Challenge to Man of the Neoplastic Cell," Nobel konuşması, 13 Aralık 1966, *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1963–1970* (Amsterdam: Elsevier, 1972).
- 179 "Neoplazma oluşumuyla ilintilendirilen virüs sayısı": Peyton Rous, "Surmise and Fact on the Nature of Cancer," *Nature* 183, no. 4672 (1959): 1357–61.
- 180 "Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yönetilen program": "Hunt Continues for Cancer Drug," *New York Times*, 13 Ekim 1963.
- 180 "Demir tavına geldi": Sidney Farber'dan Mary Lasker'a mektup, 4 Eylül 1965, Mary Lasker - Belgeler, Kutu 171.
- 180 "büyük çaplı bir kanser karşı girişi ya da hedefe kilitli büyük çaplı bir çaba": Mary Lasker, "Need for a Commission on the Conquest of Cancer as a National Goal by 1976," Mary Lasker - Belgeler, Kutu 111.
- 180 bir anda ünlünen Solomon Garb'da: Solomon Garb, *Cure for Cancer: A National Goal* (New York: Springer, 1968).
- 180 "bu çabaların önündeki en büyük engellerden": a.g.e.
- 181 20 Temmuz 1969'da, doğu yaz saatiyle tam 16:17'de: "The Moon: A Giant Leap for Mankind," *Time*, 25 Temmuz 1969.
- 181 "muhteşem bir ıssızlık": Buzz Aldrin, *Magnificent Desolation: The Long Journey Home from the Moon* (New York: HarmonyBooks, 2009).
- 181 "Birden anladım ki": "Space: The Greening of the Astronauts," *Time*, 11 Aralık 1972.
- 181 "büyüleyici nitelikte bir bilimsel ve entelektüel başarıydı": "The Moon," *Time*.
- 182 ketumluğuyla ünlü mühendis Max Faget'e: Glen E. Swanson, *Before This Decade Is Out: Personal Reflections on the Apollo Program* (Washington, DC: NASA History Office, 1999), 374.
- 182 Mary Lasker'in, mektuplarında: Lasker, "Need for a Commission."
- 182 Mary Lasker'in da en büyük destekçilerinden Lister Hill: "Two Candidates in Primary in Alabama Count Ways They Love Wallace," *New York Times*, 27 Mayıs 1968.
- 182 Farber'in Boston'daki dostlarından Senatör Edward Kennedy: "Conflicted Ambitions, Then, Chappaquiddick," *Boston Globe*, 17 Şubat 2009.
- 182 "Düşüğümüz durum tam bir felaketti": Mary Lasker Sözlü Tarih Projesi, 2. Kısım, 5. Oturum, s. 125.

"Fetih, şimdi de kanser için"

- 184 Savaş sonrası dönemde hükümetin bilimle ilişkisi: William Carey, "Research Development and the Federal Budget," Seventeenth National Conference on the Administration of Research, 11 Eylül, 1963
- 184 Nixon Baba bize son zamanlarda: Robert Semple, *New York Times*, 26 Aralık 1971.
- 184 Soğuk bir Pazar sabahı, 9 Aralık 1969'da: Advertisement from the American Cancer Society, *New York Times*, 17 Aralık 1971.
- 185 Aleksandr Soljenitsin'in ... Kanser Koşuşu: Aleksandr Solzhenitsyn, *Cancer Ward* (New York: Farrar, Straus and Giroux, 1968).
- 185 Aşk Hikâyesi: Erich Segal, *Love Story*, DVD, yön. Arthur Hillier, 2001.
- 185 1973 yapımı Davulları Yavaş Çalın: Mark Harris, *Bang the Drum Slowly*, DVD, yön. John D. Hancock, 2003.
- 185 Brian'ın Şarkısı: Al Silverman, Gale Sayers ve William Blinn, *Brian's Song*, DVD, yön. Buzz Kulik, 2000.
- 185 "uyuşturucu bir acıya": Richard A. Rettig, *Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971* (Lincoln, NE: Author's Choice Press, 1977), 175.
- 185 "Kanser yaşamınızı değiştiriyor": "My Fight against Cancer," *Chicago Tribune*, 6 Mayıs 1973.
- 186 "algılama biçiminde kökten bir değişim": Renata Salecl, *On Anxiety* (Londra: Routledge, 2004), 4. Ayr. Renata Salecl, yazarla söyleşi, Nisan 2006.
- 186 "Büyük Bomba'nın yerini: Ellen Goodman, "A Fear That Fits the Times," 14 Eylül 1978.
- 187 "kansere büyük harcamalar yapılmasına karşı çıkmak": James T. Patterson, *The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture* (Cambridge, MA: Harvard University Press, 1987), 149.
- 187 "bir halt anlamadığı"ndan sıklıkla yakındığı: Nixon'un sözleri için, bkz. National Archives and Records Administration, Nixon Presidential Materials Project, 513–14, 7 Haziran 1971, Daniel Greenberg tarafından kaleme alındı.
- 188 "tanıfsız" bir komite: Rettig, *Cancer Crusade*, 82.
- 188 Komisyon'da "maliyetleri ne olursa olsun...": Mary Lasker, "Need for a Commission on the Conquest of Cancer as a National Goal by 1976," Mary Lasker - Belgeler, Kutu 111.

- 188 Sidney Farber ve Texas Senatörü Ralph Yarborough: Rettig, *Cancer Crusade*, 74–89.
- 188 Yarborough 1970 yazında Marky Lasker'a yazarak: Ralph W. Yarborough'dan Mary Lasker'a mektup, 2 Haziran 1970, Mary Lasker - Belgeler, Kutu 112.
- 188 Panelin 1970 kışında yayımlanan: Rapor, Kasım 1970'te iki belge halinde yayımlanarak Aralık 1970 ve Nisan 1971'de yeniden basıldı. Bkz. Senato Dokümanları 92-99: 1. oturum, 14 Nisan 1971. Ayrıca bkz. Rettig, *Cancer Crusade*, 105.
- 189 "Bunun altından kalkabilecek olmamız": Benno Schmidt, (Richard Rettig ile söyleşi) Rettig, *Cancer Crusade*, 109 içinde Alan C. Davis tarafından kaleme alınmıştır.
- 189 9 Mart 1971'de: a.g.e.
- 189 bir köşe yazarı olan Ann Landers'i: "Mary Woodard Lasker: First Lady of Medical Research," presentation by Neen Hunt at the National Library of Medicine, <http://profiles.nlm.nih.gov/TL/B/B/M/P/> (6 Ocak 2010'da erişildi).
- 189 20 Nisan 1971'de Landers'in köşe yazısı: Ask Ann Landers, *Chicago Sun-Times*, 20 Nisan 1971.
- 190 "Senato binasına kamyonların yanaşmasına tanık olmuştum": Rick Kogan, *America's Mom: The Life, Lessons, and Legacy of Ann Landers* (New York: Harper Collins, 2003), 104.
- 190 çileden çıkmış bir sekreter: "Ann Landers," *Washington Post*, 18 Mayıs 1971.
- 190 Missouri senatörü Stuart Symington: Ann Landers and Margo Howard, *A Life in Letters* (New York: Warner Books, 2003), 255.
- 190 "İssız birada değildir": Philip Lee. Ayrıca bkz. Committee on Labor and Public Welfare Report No. 92–247, 28 Haziran 1971, s. 43. S. 1828, 92. Kong., 1. oturum.
- 190 böyle bir mücadeleye tam güçle girişmek": Patterson, *Dread Disease*, 152.
- 191 DNA'nın yapısını keşfedenlerden James Watson: Bkz. James Watson, "To Fight Cancer, Know the Enemy," *New York Times*, 5 Ağustos 2009.
- 191 "Konuyla ilgili araştırma yapmak": James Watson, "The Growing Up of Cancer Research," *Science Year: The Book World Science Annual*, 1973; Mary Lasker - Belgeler.
- 191 "Özetlemek gerekirse": "Washington Rounds," *Medical World News*, 31 Mart 1972.
- 191 "Kanser araştırmalarının geleceğinde sıkıntı": Irvine H. Page, "The Cure of Cancer 1976," *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 77, no. 3 (1971): 357–60.
- 191 "Eğer Richard Milhous Nixon": "Tower Ticker," *Chicago Tribune*, 28 Ocak 1971.
- 191 "Siz hiç merak etmeyin": Benno Schmidt, sözlü tarih ve anılar (Elizabeth Smith'e ait; New York).
- 192 Kasım 1971'de: Temsilciler Meclisi Rogers tasarısı ayrıntıları için bkz. Rettig, *Cancer Crusade*, 250–75.
- 192 Rogers'in tasarısını Aralık'ta: Iwan W. Morgan, *Nixon* (Londra: Arnold, 2002), 72.
- 192 23 Aralık 1971'de, Washington'da: "Nixon Signs Cancer Bill; Cites Commitment to Cure," *New York Times*, 24 Aralık 1971.
- 192 1972 için 400 milyon: "1971 Ulusal Kanser Yasası" 1828 no.lu Senato Tasarısı, 23 Aralık 1971'de yürürlüğe girdi (P.L. 92–218), National Cancer Institute, <http://legislative.cancer.gov/history/phsa/1971> (2 Aralık 2009'da erişildi). Ulusal Kanser Programı direktörü Frank Rauscher'a göre gerçek rakamlar 1971'de 233 milyon, 1972'de 378 milyon, 1973'te 432 milyon ve 1974'te 500 milyon dolardı. Frank Rauscher, "Budget and the National Cancer Program (NCP)," *Cancer Research* 34, no. 7 (1974): 1743–48.
- 192 Mary Lasker'ın ifadesiyle "donmuş enerji": Mary Lasker Sözlü Tarih Projesi, 1. Kısım, 7. Oturum, s. 185.
- 192 "Senato tasarısına herhangi bir şans tanıyan": a.g.e., 2. Kısım, 10. Oturum, s. 334. 188 Lasker ve Sidney Farber, Meclis oylamasından kısa süre sonra: a.g.e., 1. Kısım, 7. Oturum, s. 185; ve Thomas Farber, yazarla söyleşi, Aralık 2007.
- 193 "Güçlü mü? Bilmiyorum": "Mary Lasker: Still Determined to Beautify the City and Nation," *New York Times*, 28 Nisan 1974.
- 192 "Böylesine aceleci bir programın": *Chicago Tribune*, 23 Haziran 1971, s. 16.
- 192 30 Mart 1973 gününün ögle sonrasında: Denis R. Miller, "A Tribute to Sidney Farber—the Father of Modern Chemotherapy," *British Journal of Haematology* 134 (2006): 20–26; "Dr. Sidney Farber, a Pioneer in Children's Cancer Research; Won Lasker Award," *New York Times*, 31 Mart 1973. Ayrıca bkz. Mary Lasker, "A Personal Tribute to Sidney Farber, M.D. (1903–1973)," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 23, no. 4 (1973): 256–57.
- 194 "dünya hiç bir zaman eskisi gibi olmayacak": Lasker, "A Personal Tribute"

3. BÖLÜM

"İYİLEŞEMEZSEM BENİ YİNE DE TABURCU EDECEK MİSİNİZ?"

- 195 Çoğu kez çıkmaz beklentiler: William Shakespeare, *All's Well That Ends Well* (New York: Macmillan, 1912), Perde 2, Sahne 1, 145.–147. satırlar, s. 34.
- 195 Gördüm büyüklük anının titremeye başladığını: T. S. Eliot, "The Love Song of J. Alfred Prufrock," 84.–86. satırlar, *The Norton Anthology of Poetry*, 4. baskı. (New York: Norton, 1996), 1232.
- 195 Herhangi bir ilerlemenin varlığını kanıtlamadan: Frank Rauscher, Mary Lasker'a mektup, 18 Mart 1974, Mary Lasker - Belgeler, Kutu 118.

"Tanrıdır tek güvendiğimiz. Geri kalanlar verilerini getirsin"

- 197 Bilim söz konusu olduğunda: "Knowledge Dethroned," *New York Times*, 28 Eylül 1975.
- 197 Cerrahide ortodoks bir yaklaşımın: G. Keynes, "Carcinoma of the Breast, the Unorthodox View," *Proceedings of the Cardiff Medical Society*, Nisan 1954, 40-49.
- 197 Yani boşu boşuna mı mastektomi ameliyatı geçirdim?: Başlıksız belge, 1981, Rose Kushner - Belgeler, 1953-90, Kutu 43, Harvard University.
- 197 "Meme kanserine yaptığım cerrahi saldırılarda": Cushman Davis Haagensen, *Diseases of the Breast* (New York: Saunders, 1971), 674.
- 198 Halsted'in "merkezkaç kuramı": W. S. Halsted, "The Results of Operations for the Cure of the Cancer of Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894," *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 4 (1894): 497-555.
- 198 "Kendi hastalıklarının yükünü": Haagensen, *Diseases of the Breast*, 674.
- 198 "sırf moral etkisi için": D. Hayes Agnew, *The Principles and Practice of Surgery, Being a Treatise on Surgical Diseases and Injuries*, 2. baskı. (Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1889), 3: 711.
- 198 "Kanser in gelecekte bir gün tedavi edilebilir hale gelmesi": a.g.e.
- 198 Londra'daki St. Bartholomew Hastanesi'nden: G. Keynes, "The Treatment of Primary Carcinoma of the Breast with Radium," *Acta Radiologica* 10 (1929): 393-401; G. Keynes, "The Place of Radium in the Treatment of Cancer of the Breast," *Annals of Surgery* 106 (1937): 619-30. Biyografik ayrıntılar için, bkz. W. LeFanu, "Sir Geoffrey Keynes (1887-1982)," *Bulletin of the History of Medicine* 56, no. 4 (1982): 571-73.
- 198 Keynes 1924 Ağustosunda: "The Radiation Treatment of Carcinoma of the Breast," *St. Bartholomew's Hospital Reports*, vol. 60, ed. W. McAdam Eccles ve ark. (Londra: John Murray, 1927), 91-93.
- 199 "Ülser hızla iyileşti": a.g.e.
- 199 "bölgesel ameliyatın ötesine geçmek": a.g.e., 94.
- 199 lumpektomi: Roger S. Foster Jr., "Breast Cancer Detection and Treatment: A Personal and Historical Perspective," *Archives of Surgery* 138, no. 4 (2003): 397-408.
- 200 George Barney Crile: a.g.e.; G. Crile Jr., "The Evolution of the Treatment of Breast Cancer," *Breast Cancer: Controversies in Management*, ed. L. Wise ve H. Johnson Jr. (Armonk, NY: Futura Publishing Co., 1994).
- 200 Crile'in aynı isimdeki babası: Narendra Nathoo, Frederick K. Lautzenheiser ve Gene H. Barnett, "The First Direct Human Blood Transfusion: the Forgotten Legacy of George W. Crile," *Neurosurgery* 64 (2009): 20-26; G. W. Crile, *Hemorrhage and Transfusion: An Experimental and Clinical Research* (New York: D. Appleton, 1909).
- 200 Yazar Amitav Ghosh, siyasi devrimlerin: Amitav Ghosh, *Dancing in Cambodia, at Large in Burma* (Yeni Delhi: Ravi Dayal, 1998), 25.
- 200 oğul Crile da, yavaş yavaş radikal mastektomiden: Foster, "Breast Cancer Detection and Treatment"; George Crile, *The Way It Was: Sex, Surgery, Treasure and Travel* (Kent, OH: Kent University Press, 1992), 391-400.
- 201 Crile kısa süre sonra radikal mastektomiden: George Crile Jr., "Treatment of Breast Cancer by Local Excision," *American Journal of Surgery* 109 (1965): 400-403; George Crile Jr., "The Smaller the Cancer the Bigger the Operation? Rational of Small Operations for Small Tumors and Large Operations for Large Tumors," *Journal of the American Medical Association* 199 (1967): 736-38; George Crile Jr., *A Biologic Consideration of Treatment of Breast Cancer* (Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1967); G. Crile Jr. ve S. O. Hoerr, "Results of Treatment of Carcinoma of the Breast by Local Excision," *Surgery, Gynecology, and Obstetrics* 132 (1971): 780-82.
- 201 Jerzy Neyman ve Egon Pearson adlı istatistikçiler: J. Neyman and E. S. Pearson, "On the Use and Interpretation of Certain Test Criteria for Purposes of Statistical Inference. Part I," *Biometrika* 20A, no. 1-2 (1928): 175-240; J. Neyman and E. S. Pearson, "On the Use and Interpretation of Certain Test Criteria for Purposes of Statistical Inference. Part II," *Biometrika* 20A, no. 3-4 (1928): 263-94.
- 202 "Gidin ve ayrı şeyi kendiniz yapın": Haagensen, *Diseases of the Breast*, 674.
- 202 Bernard Fisher adındaki bir Pennsylvania'lı cerraha: Kate Travis, "Bernard Fisher Reflects on a Half-Century's Worth of Breast Cancer Research," *Journal of the National Cancer Institute* 97, no. 22 (2005): 1636-37.
- 203 "güzel bir desen oluşturduğu anlaşıyor": Bernard Fisher, Karnofsky Memorial Lecture, Rose Kushner - Belgeler, Kutu 4, Dosya 62, Harvard University.
- 203 doktorlarca sıklıkla önerilen talidomid: Phillip Knightley, *Suffer the Children: The Story of Thalidomide* (New York: Viking Press, 1979).
- 203 *Texasta Jane Roe: Roe v. Wade*, 410 U.S. 113 (1973).
- 203 "boyun eğmeyi reddedin": "Breast Cancer: Beware of These Danger Signals," *Chicago Tribune*, 3 Ekim 1973.
- 203 Rachel Carson radikal mastektomiye reddetti: Ellen Leopold, *A Darker Ribbon: Breast Cancer, Women, and Their Doctors in the Twentieth Century* (Boston: Beacon Press, 1999), 199.
- 204 Betty Rollin ve Rose Kushner: Betty Rollin, *First, You Cry* (New York: Harper, 2000); Rose Kushner, *Why Me?* (Philadelphia: Saunders Press, 1982).
- 204 "Neyse ki, özellikle de kadınların lehine": Rose Kushner - Belgeler, Kutu 2, Dosya 22; Kushner, *Why Me?*
- 204 genel iğinin verdiği destekle: Bkz. Fisher'in NS ABP biyografisi http://www.nsabp.pitt.edu/BC_PT_Speakers-Biographies.asp (11 Ocak 2010'da erişildi).
- 204 "ne kadar değerli ve kapsamlı olursa olsun": Bernard Fisher, "A Commentary on the Role of the Surgeon in Primary Breast Cancer," *Breast Cancer Research and Treatment* 1 (1981): 17-26.

- 204 "Tanrıdır tek güvendiğimiz": "Treating Breast Cancer: Findings Question Need for Removal," *Washington Post*, 29 Ekim 1979.
- 204 "Çalışmaya katılacak hasta bulmak": "Bernard Fisher in Conversation," *Pitt Med Magazine* (University of Pittsburgh School of Medicine magazine), Temmuz 2002.
- 205 Fisher'in NS ABP mastektomi deneyi: Bernard Fisherve ark., "Findings from NS ABP Protocol No. B-04: Comparison of Radical Mastectomy with Alternative Treatments. II. The Clinical and Biological Significance of Medial-Central Breast Cancers," *Cancer* 48, no. 8 (1981): 1863–72.

"Gülümseyen onkolog"

- 206 *Bu ülkede, kanser tedavisinin*: Rose Kushner, "Is Aggressive Adjuvant Chemotherapy the Halsted Radical of the '80s?" *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 34, no. 6 (1984): 345–51.
- 206 İnsan, yalnızca yaşamı riske atarak: Georg Wilhelm Friedrich Hegel, *The Phenomenology of Mind* (New York: Humanities Press, 1971), 232.
- 206 "büyük ölçekli bir kemoterapi saldırısı": James D. Hardy, *The World of Surgery, 1945–1985: Memoirs of One Participant* (Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1986), 216.
- 206 "hem siperimiz hem sığınagımızdı": Mickey Goulian, yazarla söyleşi, Aralık 2005.
- 206 "NIH'te asansöre bindiğinizde": Stewart Alsop, *Stay of Execution: A Sort of Memoir* (New York: Lippincott, 1973), 218.
- 207 "Burası bir kanser koğuşu olduğu halde": Kathleen R. Gilbert, ed. *The Emotional Nature of Qualitative Research* (Boca Raton, FL: CRC Press, 2001).
- 207 "rollerini, önceden belirlenmiş bir rutini ve sabit uyarıların kabullenmek": Gerda Lerner, *A Death of One's Own* (New York: Simon and Schuster, 1978), 71.
- 207 "koridorlar sarı ve turuncu duvarlarla sislenmiş": "Cancer Ward Nurses: Where 'C' Means Cheerful," *Los Angeles Times*, 25 Temmuz 1975.
- 207 *Formaları süsleyen plastik sarı duğınelerin*: Alsop, *Stay of Execution*, 52.
- 207 "hasta'yı birey bazında kurtarmak": a.g.e., 84.
- 207 *Barnett Rosenberg 1965 yılında*: Barnett Rosenberg, Loretta Van Camp ve Thomas Krigas, "Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode," *Nature* 205, no. 4972 (1965): 698–99.
- 208 John Cleland: Larry Einhorn, yazarla söyleşi, Kasım 2009; ayrıca bkz. *Cure*, Winter 2004; Craig A. Almeida and Sheila A. Barry, *Cancer: Basic Science and Clinical Aspects* (Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2010), 259; "Survivor Milks Life for All It's Worth," *Purdue Agriculture Connections*, Spring 2006; "John Cleland Carried the Olympic Torch in 2000 When the Relay Came through Indiana," *Friends 4 Cures*, http://www.friends4cures.org/cure_mag_article.shtml (9 Ocak 2010'da erişildi).
- 209 "Ne söylediğimi tam anımsamasam da": John Cleland, *Cure*, Kış 2004.
- 209 1975'e gelindiğinde *Einhorn*: Einhorn, yazarla söyleşi, Aralık 2009.
- 209 "O sahneye doğru yürüdüğümde": a.g.e.
- 209 "Unutulmaz bir deneyimdi": a.g.e. Ayrıca bkz. "Triumph of the Cure," *Salon*, 29 Temmuz 1999, <http://www.salon.com/health/feature/1999/07/29/lance/index.html> (30 Kasım 2009'da erişildi).
- 209 *Nükteler (Wit) adlı sarıscı oyununda*: Margaret Edson, *Wit* (New York: Dramatists Play Service, 1999).
- 209 "Sanırsınız ki İngiliz şivesiyle": a.g.e., 28.
- 210 "daha iyi bir yönlendirmeye ihtiyacımız olduğu": Howard E. Skipper, "Cancer Chemotherapy Is Many Things: G.H.A. Clowes Memorial Lecture," *Cancer Research* 31, no. 9 (1971): 1173–80.
- 210 *Passifk porsukağacından danıtılan Taksofin*: Monroe E. Wall ve Mansukh C. Wani, "Camptothecin and Taxol: Discovery to Clinic—Thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture," *Cancer Research* 55 (1995): 753–60; Jordan Goodman ve Vivien Walsh, *The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug* (Cambridge, England: Cambridge University Press, 2001).
- 210 1969'da keşfedilen *Adriamisin*: F. Arcamone ve ark., "Adriamycin. 14- hydroxydaunomycin, a New Antitumor Antibiotic from *S. Peuceetius* var. *caestus*," *Biotechnology and Bioengineering* 11, no. 6 (1969): 1101–10.
- 210 *kalbe geri dönüşsüz hasar*: C. A. J. Brouwer ve ark., "Long-Term Cardiac Follow-Up in Survivors of a Malignant Bone Tumor," *Annals of Oncology* 17, no. 10 (2006): 1586– 91.
- 210 *Etoposid, zehirli mayıs elması meyvesinden*: A. M. Arnold ve J. M. A. Whitehouse, "Etoposide: A New Anti-cancer Agent," *Lancet* 318, no. 8252 (1981): 912–15.
- 210 *kif ilaçlarından türetilmiş bleomisin*: H. Umezawa ve ark., "New Antibiotics, Bleomycin A and B," *Journal of Antibiotics* (Tokyo) 19, no. 5 (1966): 200–209; Nuno R. Grande ve ark., "Lung Fibrosis Induced by Bleomycin: Structural Changes and Overview of Recent Advances," *Scanning Microscopy* 12, no. 3 (1996): 487–94; R. S. Thrall ve ark., "The Development of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Neutrophil-Depleted and Complement-Depleted Rats," *American Journal of Pathology* 105 (1981): 76–81.
- 210 "Kanser bu kimyasallarla alt edeceğimize": George Canellos, yazarla söyleşi.
- 211 1970'lerin ortalarında: J. Ziegler, I. T. McGrath ve C. L. Olweny, "Cure of Burkitt's Lymphoma—Ten-Year Follow-Up of 157 Ugandan Patients," *Lancet* 3, no. 2 (8149) (1979): 936–38. Ayrıca bkz. Ziegler ve ark., "Combined Modality Treatment of Burkitt's Lymphoma," *Cancer Treatment Report* 62, no. 12 (1978): 2031–34.
- 211 "Yapılan çalışmaların sayısı hızla fırladı": a.g.e.

- 211 "İyileştirilme olasılığının barındırmayan tek bir kanser türü yoktur": "Cancer: The Chill Is Still There," *Los Angeles Times*, 20 Mart 1979.
- 212 Birde sekiz çalışması: J. Russel Geyer ve ark., "Eight Drugs in One Day Chemotherapy in Children with Brain Tumors: A Critical Toxicity Appraisal," *Journal of Investigative Oncology* 6, no. 6 (1988): 996-1000.
- 213 "Doktorlar yan etkilerin dayarılabilir ya da kabul edilebilir düzeyde olduğunu söyledüklerinde": "Some Chemotherapy Fails against Cancer," *New York Times*, 6 Ağustos 1985.
- 213 "Gülmeyen onkolog": Rose Kushner, "Is Aggressive Adjuvant Chemotherapy the Halsted Radical of the '80s?" 1984, 9. taslak, Rose Kushner - Belgeler. Bu cümle, 1984'teki son metinde silinmiştir.
- 213 "Vinplastin ile birlikte Heksametoksifasifil": Edson, Wit, 31.

Düşmanı Tanımak

- 214 *Derler ki, hem düşmanı hem kendini tanıyorsa*: Sun Tzu, *The Art of War* (Boston: Shambhala, 1988), 82.
- 214 *üroloji cerrahisi Charles Huggins*: Luis H. Toledo-Pereyra, "Discovery in Surgical Investigation: The Essence of Charles Brenton Huggins," *Journal of Investigative Surgery* 14 (2001): 251-52; Robert E. Forster II, "Charles Brenton Huggins (22 Eylül 1901-12 Ocak 1997)," *Proceedings of the American Philosophical Society* 143, no. 2 (1999): 327-31.
- 216 Huggins'in prostat sıvısıyla ilgili çalışmaları: C. Huggins ve ark., "Quantitative Studies of Prostatic Secretion: I. Characteristics of the Normal Secretion; the Influence of Thyroid, Suprarenal, and Testis Extirpation and Androgen Substitution on the Prostatic Output," *Journal of Experimental Medicine* 70, no. 6 (1939): 543-56; Charles Huggins, "Endocrine-Induced Regression of Cancers," *Science* 156, no. 3778 (1967): 1050-54; Tonse N. K. Raju, "The Nobel Chronicles. 1966: Francis Peyton Rous (1879-1970) ve Charles Brenton Huggins (1901-1997)," *Lancet* 354, no. 9177 (1999): 520.
- 216 "prostat tümörlü köpeklerle karşılaşmak": Huggins, "Endocrine-Induced Regression."
- 217 "kendini başına buyruk olmak zorunda değildir": a.g.e.
- 217 "çoğalma hızını koruyabilir ya da artırabilir": a.g.e.
- 217 1929'da Edward Doisy: Edward A. Doisy, "An Autobiography," *Annual Review of Biochemistry* 45 (1976): 1-12.
- 217 *diethylstilbestrol (DES)*: E. C. Dodds ve ark., "Synthetic Oestrogenic Compounds Related to Stilbene and Diphenylethane. Part I," *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences* 127, no. 847 (1939): 140-67; E. C. Dodds ve diğ., "Estrogenic Activity of Certain Synthetic Compounds," *Nature* 141, no. 3562 (1938): 247-48; Edward Charles Dodds, *Biochemical Contributions to Endocrinology: Experiments in Hormonal Research* (Palo Alto, CA: Stanford University Press, 1957); Robert Meyers, D.E.S., *the Bitter Pill* (New York: Seaview/Putnam, 1983).
- 217 *doğal östrojen Premarin*: Barbara Seaman, *The Greatest Experiment Ever Performed on Women: Exploding the Estrogen Myth* (New York: Hyperion, 2004), 20-21.
- 217 *erkek vücudunu "dışlatırmek" üzere*: Huggins, "Endocrine-Induced Regression"; Charles Huggins ve ark., "Studies on Prostatic Cancer. II. The Effects of Castration on Advanced Carcinoma of the Prostate Gland," *Archives of Surgery* 43 (1941): 209-23.
- 218 George Beatson ve meme kanseri: George Thomas Beatson, "On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mammary: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases," *Lancet* 2 (1896): 104-7; Serena Stockwell, "George Thomas Beatson, M.D. (1848-1933)," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 33 (1983): 105-7.
- 218 *Meme kanserli kadınların yalnızca üçte ikisi*: Alexis Thomson, "Analysis of Cases in Which Oophorectomy was Performed for Inoperable Carcinoma of the Breast," *British Medical Journal* 2, no. 2184 (1902): 1538-41.
- 218 "önceden söylemek olanaksız": a.g.e.
- 219 *Chicago'lu genç kimyacı*: E. R. DeSombre, "Estrogens, Receptors and Cancer: The Scientific Contributions of Elwood Jensen," *Progress in Clinical and Biological Research* 322 (1990): 17-29; E. V. Jensen and V. C. Jordan, "The Estrogen Receptor: A Model for Molecular Medicine," *Clinical Cancer Research* 9, no. 6 (2003): 1980-89.
- 219 *ciddi yan etkiler*: R. Sainsbury, "Ovarian Ablation as a Treatment for Breast Cancer," *Surgical Oncology* 12, no. 4 (2003): 241-50.
- 220 "kimsenin pek ilgisini çekmiyordu": Jensen ve Jordan, "The Estrogen Receptor."
- 220 Tamoksifen: Walter Sneider, *Drug Discovery: A History* (New York: John Wiley and Sons, 2005), 198-99; G. R. Bedford and D. N. Richardson, "Preparation and Identification of *cis* and *trans* Isomers of a Substituted Triarylethylene," *Nature* 212 (1966): 733-34.
- 220 *Başlangıçta doğum kontrol ilacı olarak düşünülen*: M. J. Harper ve A. L. Walpole, "Mode of Action of I.C.I. 46,474 in Preventing Implantation in Rats," *Journal of Endocrinology* 37, no. 1 (1967): 83-92.
- 220 *tam tersi etkiye bulunduğu*: A. Kloppe ve M. Hall, "New Synthetic Agent for Induction of Ovulation: Preliminary Trials in Women," *British Medical Journal* 1, no. 5741 (1971): 152-54.
- 220 Arthur Walpole ve meme kanseri: V. C. Jordan, "The Development of Tamoxifen for Breast Cancer Therapy: A Tribute to the Late Arthur L. Walpole," *Breast Cancer Research and Treatment* 11, no. 3 (1988): 197-209.
- 221 Mary Cole'un tamoksifen deneyi: M. P. Cole ve ark., "A New Anti-oestrogenic Agent in Late Breast Cancer: An Early Clinical Appraisal of ICI 46474," *British Journal of Cancer* 25, no. 2 (1971): 270-75; Sneider, *Drug Discovery*, 199.
- 221 V. Craig Jordan adlı bir biyokimyacı: Bkz. V. C. Jordan, *Tamoxifen: A Guide for Clinicians and Patients* (Huntington, NY: PRR, 1996). Ayrıca bkz. V. C. Jordan, "Effects of Tamoxifen in Relation to Breast Cancer," *British Medical Journal* 6075 (11 Haziran 1977): 1534-35.

Halsted'in Külleri

- 222 *Toz olmaktansa kıl olmaın yeğlerim*: Jack London, *Tales of Adventure* (Fayetteville, AR: Hannover House, 1956), vii.
- 222 *İyileşememiş beni yine de*: Cicely Saunders, *Selected Writings, 1958–2004*, 1. basım (Oxford: Oxford University Press, 2006), 71.
- 223 Paul Carbone'un 1963'te başladığı deney: Vincent T. DeVita, "Paul Carbone: 1931– 2002," *Oncologist* 7, no. 2 (2002): 92–93.
- 223 "tek tük birkaç hasta dışında": Paul Carbone, "Adjuvant Therapy of Breast Cancer 1971– 1981," *Breast Cancer Research and Treatment* 2 (1985): 75–84.
- 224 Kendi NSABP-04 deneyi: B. Fisher ve ark., "Comparison of Radical Mastectomy with Alternative Treatments for Primary Breast Cancer. A First Report of Results from a Prospective Randomized Clinical Trial," *Cancer* 39 (1977): 2827–39.
- 224 NCI'nin ülkenin dört bir yanını taradığı sıralarda: G. Bonadonna ve ark., "Combination Chemotherapy as an Adjuvant Treatment in Operable Breast Cancer," *New England Journal of Medicine* 294, no. 8 (1976): 405–10; Vincent T. DeVita Jr. ve Edward Chu, "A History of Cancer Chemotherapy," *Cancer Research* 68, no. 21 (2008): 8643–53.
- 224 "Yalnızca kışkacı olmakla kalmıyor": Springer, *European Oncology Leaders* (Berlin, 2005), 159–65.
- 225 Fisher'in tamoksifen deneyi: B. Fisher ve ark., "Adjuvant Chemotherapy with and without Tamoxifen in the Treatment of Primary Breast Cancer: 5-Year Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial," *Journal of Clinical Oncology* 4, no. 4 (1986): 459–71.
- 227 "hepimiz daha safınk": "Some Chemotherapy Fails against Cancer," *New York Times*, 6 Ağustos 1985.
- 227 "atmasıfiri öylesine zehirlemiş olacağız ki": James Watson, *New York Times*, 6 Mayıs 1975.
- 229 "inatık bir ağrı varsa": J. C. White, "Neurosurgical Treatment of Persistent Pain," *Lancet* 2, no. 5 (1950): 161–64.
- 229 "evindeki bir pencere": Saunders, *Selected Writings*, xiv.
- 230 "hafif bir sözcük": a.g.e., 255.
- 230 "The resistance to providing palliative care to patients": Nurse J. N. (isim gizli tutuluyor), yazarla söyleşi, Haziran 2007.
- 230 "Son dönem hastalarına ... bakım sağlama süreci": Saunders, *Selected Writings*, 71.

Kanseri Saymak

- 231 *Hayatta olanları da*: Audre Lourde, *The Cancer Journals*, 2. baskı. (San Francisco: Aunt Lute, 1980), 54.
- 231 *Saymak, bu kışağın dini*: Gertrude Stein, *Everybody's Autobiography* (New York: Random House, 1937), 120.
- 231 "Bu kayıtlar, kanserin doğal tarihini: John Cairns, "Treatment of Diseases and the War against Cancer," *Scientific American* 253, no. 5 (1985): 51–59.
- 233 John Bailar ve Elaine Smith'in analizi: J. C. Bailar III and E. M. Smith, "Progress against Cancer?" *New England Journal of Medicine* 314, no. 19 (1986): 1226–32.
- 235 *kanserden ölümün azalmıyor oluşuydu*: Bu yalnızca ABD'ye özgü bir durum değildi; istatistikler Avrupada da durumun aynı ölçüde ciddi olduğunu gösteriyordu. 28 gelişmiş ülkede kansere bağlı yaş-ayarlamalı ölüm oranları üzerine 1985'te yapılan bir başka inceleme de, ölüm oranlarında yüzde 15'lik bir artış olduğunu ortaya çıkarmıştı.
- 235 "herhangi bir kanıt yoktur": Bailar and Smith, "Progress against Cancer?"
- 235 "Ulusal Kanser Enstitüsü'nün başbelası": Gina Kolata, "Cancer Progress Data Challenged," *Science* 232, no. 4753 (1986): 932–33.
- 235 *kanıt olarak 1985 tarihli bir inceleme*: Blz. E. M. Greenspan, "Commentary on September 1985 NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer," *Cancer Investigation* 4, no. 5 (1986): 471–75.
- Aynı blz. Ezra M. Greenspan, editöre mektup, *New England Journal of Medicine* 315, no. 15 (1986): 964.
- 236 "İlerlemeyi tek bir ölçüte göre değerlendirmenin yarattığı salakça": Lester Breslow ve William G. Cumberland, "Progress and Objectives in Cancer Control," *Journal of the American Medical Association* 259, no. 11 (1988): 1690–94.
- 236 "Bu hesaplamaları yapmamızın amacı": a.g.e. Alıntının sıralaması yazı içeriği gereğince değiştirilmiştir.
- 237 *koruma araştırmalarının aldığı pay*: Elizabeth Farnsworth'un John Bailar ile söyleşi, "Treatment versus Prevention" (yazılı metin), *News Hour with Jim Lehrer*, PBS, 29 Mayıs 1997; Richard M. Scheffler ve Lynn Paringer, "A Review of the Economic Evidence on Prevention," *Medical Care* 18, no. 5 (1980): 473–84.
- 237 1992'de bu rakam: Samuel S. Epstein, *Cancer-Gate: How to Win the Losing Cancer War* (Amityville, NY: Baywood Publishing Company, 2005), 59.
- 237 NCI'nin kapsamı faaliyetleri hakkında: Frank Rauscher'dan Mary Lasker'a mektup, 18 Mart 1974, Mary Lasker - Belgeler, kutu 118, Columbia University.
- 237 Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezine bağlı: Ralph W. Moss, *The Cancer Syndrome* (New York: Grove Press, 1980), 221.
- 237 *kanseri önlemeye yönelik herhangi bir fikir*: Edmund Cowdry, *Etiology and Prevention of Cancer in Man* (New York: Appleton-Century, 1968), xvii.
- 237 *Koruma ve önleme çalışmalarını ancak "yarı zamanlı" bir iş*: Moss, *The Cancer Syndrome*, 221.
- 238 "tedaviden korunmaya doğru yer değiştirmesi": Bailar ve Smith, "Progress against Cancer?"

4. BÖLÜM ÇÖZÜM, ÖNLEMekten GEÇİYOR

- 239 Ancak 1960'lar ve 1970'lerin: David Cantor, "Introduction: Cancer Control and Prevention in the Twentieth Century," *Bulletin of the History of Medicine* 81 (2007): 1-38.
- 239 Korumacı tıp kavramının: "False Front in War on Cancer," *Chicago Tribune*, 13 Şubat 1975.
- 239 Aynı ilişkiyi süt tüketimi için de kurmak: Ernest L. Wynder letter to Evars A. Graham, 20 Haziran 1950, Evars Graham belgeleri.

"Kapkara tabutlar"

- 241 Annem öldüğünde ben çok küçüktüm: "The Chimney Sweeper," William Blake, *The Complete Poetry and Prose of William Blake*, ed. David V. Erdman (New York: Random House, 1982), 10.
- 241 Belirli bir gruptaki insanlarda: Percivall Pott ve James Earle, *The Chirurgical Works of Percivall Pott, F.R.S. Surgeon to St. Bartholomew's Hospital, a New Edition, with His Last Corrections, to Which Are Added, a Short Account of the Life of the Author, a Method of Curing the Hydrocele by Injection, and Occasional Notes and Observations, by Sir James Earle, F.R.S. Surgeon Extraordinary to the King* (London: Wood and Innes, 1808), 3: 177.
- 242 "Frengi venüs'le bir, Merkür'le [yani cıvayla] ise bin gece": Michael J. O'Dowd ve Elliot E. Philipp, *The History of Obstetrics & Gynaecology* (New York: Parthenon Publishing Group, 2000), 228.
- 242 Ramazzini 1713'te Bernardino Ramazzini, *De Morbis Artificum Diatriba* (Apud Josephum Corona, 1743).
- 242 "Tüm bunlar bu hastalığı": Pott and Earle, *Chirurgical Works*, 3:177.
- 243 On sekizinci yüzyıl İngilteresi: Bkz. Peter Kirby, *Child Labor in Britain, 1750-1870* (Hampshire, UK: Palgrave Macmillan, 2003). Baca temizleyicileriyle ilgili ayrıntıların, bkz. a.g.e., 9; ve *Parliamentary Papers 1852-52*, 88, sek. 1, tablo 25, 26.
- 243 "Bir çanak lazım bana": Charles Dickens, *Oliver Twist, or The Parish Boy's Progress* (London: J. M. Dent & Sons, 1920), 16.
- 243 In 1788, the Chimney Sweepers Act: Joel H. Wiener, *Great Britain: The Lion at Home: A Documentary History of Domestic Policy, 1689-1973* (New York: Chelsea House Publishers, 1974), 800.
- 243 on yıl kadar önce 1761'de: John Hill, *Cautions against the Immoderate Use of Snuff* (London: R. Baldwin and J. Jackson, 1761).
- 244 kendi deyimiyle "botanikçi, aczacı, şair": G. S. Rousseau, ed. *The Letters and Papers of Sir John Hill, 1714-1775* (New York: AMS Press, 1982), 4.
- 244 "kapalı, sıkışık, dumanlı": George Crabbe, *The Poetical Works of the Rev. George Crabbe: With his Letters and Journals, and His Life* (London: John Murray, 1834), 3: 180.
- 244 1700'lerin ortalarında Virginia eyaleti: Bkz. Paul G. E. Clemens, "From Tobacco to Grain," *Journal of Economic History* 35, no. 1: 256-59.
- 244 İngiltere'deye nüfus ithalati: Kenneth Morgan, *Bristol and the Atlantic Trade in the Eighteenth Century* (Cambridge University Press, 1993), 152.
- 244 Rivayete göre 1855'te: Bkz. Richard Klein, *Cigarettes Are Sublime* (Durham, NC: Duke University Press, 1993), 134-35.
- 245 1870'te Amerika'da tüketilen sigara miktarı: Jack Gottsegen, *Tobacco: A Study of Its Consumption in the United States* (New York: Pittman, 1940).
- 245 yabuzca otuz yıl sonra Amerikalılar: a.g.e.
- 245 Gün başına içilen ortalama sigara sayısı: Harold F. Dorn, "The Relationship of Cancer of the Lung and the Use of Tobacco," *American Statistician* 8, no. 5 (1954): 7-13.
- 245 Yirminci yüzyılın başlarında beş erkekte dördü: Richard Peto, yazarla söyleşi, Eylül 2008.
- 245 "1940'ların başına gelindiğinde": a.g.e.
- 246 "naylon çorap ne kadar neden oluyorsa": John Wilds ve Ira Harkney, *Alton Ochsner, Surgeon of the South* (Baton Rouge: Louisiana State University Press, 1990), 180.
- 246 "sigara yüzü": Allan M. Brandt, *The Cigarette Century: The Rise, Fall, and Deadly Persistence of the Product That Defined America* (New York: Basic Books, 2007).

Kralın Naylon Çorapları

- 247 Kazandığı bu yeni anlamla da olsa: Sir Richard Doll, "Proof of Causality: Deduction from Epidemiological Observation," *Perspectives in Biology and Medicine* 45 (2002): 499-515.
- 247 Akciğer kanseri skığı: Richard Doll ve A. Bradford Hill, "Smoking and Carcinoma of the Lung," *British Medical Journal* 2, no. 4682 (1950): 739-48.
- 247 "üstünde durulması gereken bir konudur": Richard Peto, "Smoking and Death: The Past 40 Years and the Next 40," *British Medical Journal* 309 (1994): 937-39.
- 247 1947 Şubatında: a.g.e.
- 247 parantez içinde belirttikten sonra: İngiltere Genel Kayıtlar Bürosu, dosya FD. 1, 1989, David Pollock, *Denial and Delay* (Washington, DC: Sigara ve Sağlık Hareketi, 1989); metnin tümüne Action on Smoking and Health sayfasından (www.ash.org.uk).

ash.org) erişilebilir.

- 247 Ancak, bu çalışmaya ayrılan kaynaklar: Tıp Araştırmaları Komisyonu (Medical Research Council) 1947/366 ve a.g.e.
- 248 1948 yazında: Pollock, *Denial and Delay*; önsöz. Ayrıca bkz. *Ashes to Ashes: The History of Smoking and Health*, Stephen Lock, Lois A. Reynolds ve E. M. Tansey (ed.) Amsterdam: Editions Rodopi B.V., 1998, 129-37 içinde Sir Richard Doll, "The First Report on Smoking and Lung Cancer".
- 249 "Aynı ilişki süt tüketimi için de kurulabilir": Ernst L. Wynder, Evarts A. Graham'a mektup, 20 Haziran 1950, Evarts Graham belgeleri.
- 249 Wynder ve Graham'ın çalışması: Ernst L. Wynder ve Evarts A. Graham, "Tobacco Smoking as a Possible Etiologic Factor in Bronchiogenic Carcinoma: A Study of Six Hundred and Eighty-Four Proved Cases," *Journal of the American Medical Association* 143 (1950): 329-38.
- 249 bir konferansta görüşlerini sunduğunda: Ernst L. Wynder, "Tobacco as a Cause of Lung Cancer: Some Reflections," *American Journal of Epidemiology* 146 (1997), 687-94. Ayrıca bkz. Jon Harkness, "The U.S. Public Health Service and Smoking in the 1950s: The Tale of Two More Statements," *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 62, no. 2 (2007): 171-212.
- 249 Doll ve Hill'in çalışması: Doll ve Hill, "Smoking and Carcinoma of the Lung."
- 250 sigara fiyatları bir şilin yüksaltılmıştı: Richard Peto, söyleşi. Ayrıca bkz. Virginia Berridge, *Marketing Health: Smoking and the Discourse of Public Health in Britain* (Oxford: Oxford University Press, 2007), 45.
- 250 1 Mayıs 1948'de 156 anket: David Pollock, "Denial and Delay" Sigara ve Sağlık Hareketi arşivleri arasında yer alan kayıt bürosu dosyası koleksiyonu, Ayr. bkz. Sigara ve Sağlık Hareketi Tütün Kronolojisi, http://www.ash.org.uk/ash_669pax88_archive.htm (21 Ocak 2010'da erişildi).
- 251 1940'lı yılların başlarında, benzeri bir düşünce: R. A. Fisher ve E. B. Ford, "The Spread of a Gene in Natural Conditions in a Colony of the Moth *Panaxia dimorpha* L.," *Heredity* 1 (1947): 143-74.
- 252 Aynı yöntemi bir insan grubuna uygulama fikri: Stephen Lock, Lois A. Reynolds ve E. M. Tansey (ed.), *Ashes to Ashes* (Amsterdam: Editions Rodopi B.V., 1998), 137.
- 253 Doll ve Hill'in, doktorlar arasında sigara kullanımı ve akciğer kanserini konu edinen çalışmaları: Richard Doll and A. Bradford Hill, "The Mortality of Doctors in Relation to Their Smoking Habits: A Preliminary Report," *British Medical Journal* 1, no. 4877 (1954): 1451-55.

"Gece gelen hırsız"

- 254 Bu arada, bendeki kanser: Evarts Graham, 'Ernst Wynder'a mektup, 6 Şubat 1957, Evarts Graham belgeleri.
- 254 Ortaya çıkardığımız ürünlerin: "A Frank Statement to Cigarette Smokers," *New York Times*, 4 Ocak 1954.
- 254 Sigara satışları 1940'ların ortalarında: Ör. bkz., Richard Kluger, *Ashes to Ashes* (New York: Vintage Books, 1997), 104-6, 123, 125. Ayrıca bkz. Verner Grise, *U.S. Cigarette Consumption: Past, Present and Future*, konferans sunumu, 30. Tütün Çalışanlar Konferansı, Williamsburg, VA, 1983 (<http://tobaccodocuments.org> sitesinde arşivlenmiştir).
- 254 sigara endüstrisi önce onlara, sonra yüzlerce sigara üreticilerinin savaş sonrası reklam kampanyaları hakkında kısa ve öz bilgi için bkz. Kluger, *Ashes to Ashes*, 80-298.
- 255 "Çoğu doktor Camel içti": Ör. bkz., *Life*, 6 Ekim 1952, arka kapak.
- 255 Amerikan Tıp Derneği'nin: Bkz. Martha N. Gardner ve Allan M. Brandt, "The Doctors' Choice Is America's Choice: The Physician in US Cigarette Advertisements, 1930-1953," *American Journal of Public Health* 96, no. 2 (2006): 222-32.
- 255 1955'te Philip Morris: Katherine M. West, "The Marlboro Man: The Making of an American Image," Virginia Üniversitesi web sitesinde Amerikan Araştırmaları başlığı altında, <http://xroads.virginia.edu/~CLASS/marlboro/mman.html> (23 Aralık 2009'da erişildi).
- 255 "Gerçek tütünün erkeğe yalancı tadı": a.g.e.
- 255 1960'ların başlarında, Amerika'da: ABD Sağlık Dairesi Başkanlığı'nın 1960-1970 arasında kapsayan kişi başı tüketim üzerine hazırladığı rapordan yola çıkarak talimin edilmiştir.
- 255 Amerikalılar yılda ortalama: Jeffrey E. Harris, "Patterns of Cigarette Smoking," *The Health Consequences of Smoking for Women: A Report of the Surgeon General* (Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 1980), 15-342. Ayrıca bkz. Allan Brandt, *The Cigarette Century*, 97.
- 255 28 Aralık 1953'te: "Notes on Minutes of the Tobacco Industry Research Committee Meeting—December 28, 1953," John W. Hill belgeleri, "Selected and Related Documents on the Topic of the Hill & Knowlton Public Relations Campaign Formulated on Behalf of the Tobacco Industry Research Committee," Wisconsin Eyalet Tarih Derneği, <http://www.tlaonline.com/HKWITS/12307.pdf> (23 Aralık 2009'da erişildi).
- 256 Bu karşı saldırının merkezi unsuru: "Frank Statement," *New York Times*.
- 257 uzun süren bir arama döneminden sonra Ocak 1954'te: Brandt, *Cigarette Century*, 178.
- 258 1956'da yazdığı bir başyazıda: C. C. Little, "Smoking and Lung Cancer," *Cancer Research* 16, no. 3 (1956): 183-84.
- 258 Dergi editörüne yazdığı sert üsluplu karşılıkta: Evarts A. Graham, "To the Editor of *Cancer Research*," *Cancer Research* 16 (1956): 816-17.
- 258 "Fare ya da başka laboratuvar hayvanlarını": Sir Austin Bradford Hill, *Statistical Methods in Clinical and Preventative Medicine* (London: Livingstone, 1962), 378.
- 259 bir "sigara içme makinesi": Ernst L. Wynder, Evarts A. Graham ve Adele B. Croninger, "Experimental Production of Carcinoma with Cigarette Tar," *Cancer Research* 13 (1953): 855-64.

259 Forbes dergisi *Graham'a* sorduğu: *Forbes* 72 (1953): 20.

259 Bradford Hill'in epidemiyoloji için ileri sürdüğü dokuz ölçüt: Sir Austin Bradford Hill, "The Environment and Disease. Association or Causation?" *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58, no. 5 (1965): 295–300.

261 "Bella haberin vardır": Everts Graham'dan Alton Ochsner'e mektup, 14 Şubat, 1957, Everts Graham belgeleri.

261 1954 kışında Sigara Kullanımı ve Kanser başlıklı bir kitapta Everts Graham: Alton Ochsner, *Smoking and Cancer: A Doctor's Report* (New York: J. Messner, 1954).

"Uyan mesajı"

262 itibarımızı fazlasıyla sarsacaktır: Eva Cooper - R. J. Reynolds Tobacco Company davası, 256 F.2d 464 (1st Cir., 1958).

262 Yirminci yüzyılın ikinci yarısında Amerika'da yaşam: Burson Marsteller'a (halkla ilişkiler şirketi) ait iç belge, 1 Ocak 1988. Cipollone karar belgesine UCSF Legacy Tobacco Documents Kütüphanesi'nden erişilebilir.

262 1963 yazında, Graham'ın ölümünden yedi yıl sonra: Bkz. Richard Kluger, *Ashes to Ashes*, 254–55.

262 bulunduğu lezyonları tanımladığı makalesiyle: O. Auerbach and A. P. Stout, "The Role of Carcinogens, Especially Those in Cigarette Smoke, in the Production of Precancerous Lesions," *Proceedings of the National Cancer Conference* 4 (1960): 297–304.

263 Auerbach'ı ziyaret eden üç araştırmacının: Bkz. Kluger, *Ashes to Ashes*, 254.

263 1961'de Amerikan Kanser Derneği: "The 1964 Report on Smoking and Health," ABD Sağlık Dairesi raporları, <http://profiles.nlm.nih.gov/NN/Views/Exhibit/narrative/smoking.html> (26 Aralık 2009'da erişildi); ABD Sağlık Dairesi "Smoking and Health," Danışma Komitesi'nin Kamu Sağlık Hizmetleri Başkanlığı'na raporu, Kamu Sağlık Hizmetleri yayını, no. 1103 (Washington, DC: ABD Sağlık, Eğitim ve Refah Bakanlığı, Kamu Sağlık Hizmetleri, 1964).

264 "gönülsüz ejderha": Lester Breslow, *A History of Cancer Control in the United States, 1946–1971* (Bethesda, MD: U.S. National Cancer Institute, 1979), 4: 24.

264 danışma komitesi kuracağı ilan etti: ABD Sağlık Dairesi Başkanlığı raporu: *Sigara ve Sağlık*, 1964.

265 veriler, söyleşiler, görüşler ve çeşitli tanıklıklar: a.g.e.

265 Komitenin her bir üyesi: a.g.e. Ayrıca bkz. Kluger, *Ashes to Ashes*, 243–45.

265 "neden" sözcüğü: diyor du rapor: ABD Sağlık Dairesi Başkanlığı raporu: *Sigara ve Sağlık*.

266 Luther Terry'nin deri ciltli, 387 sayfalık raporu: "Sigara ve Sağlık Raporu, 1964."

266 "Propaganda patlaması büyük olmasına büyüktü": Tobacco Documents Online, <http://tobaccodocuments.org/landman/1005038559-8561.html> (26 Aralık 2009'da erişildi).

267 komisyonun en görkemli yasal çalışması: *Federal Ticaret Komisyonu Yıllık Raporu* (Washington DC: United States Printing Office, 1950), 65.

267 eski Kongre üyesi John Blatnik: "Making Cigarette Ads Tell the Truth," *Harper's*, Ağustos 1958.

267 genç ve verimli bir kuruluşa dönüşen FTC: "Government: The Old Lady's New Look," *Time*, 16 Nisan 1965.

267 Bir hafta sonra, Ocak 1964'te: Federal Ticaret Komisyonu, "Advertising and Labeling of Cigarettes. Notice of Rule-Making Proceeding for Establishment of Trade Regulation Rules," *Tobacco Kayıt*, 22 Ocak 1964, 29:530–32.

268 Kongre tarafından denetlenme: "The Quiet Victory of the Cigarette Lobby: How It Found the Best Filter Yet—Congress," *Atlantic*, Eylül 1965.

268 Federal Sigara Etiketleme ve Reklam Yasası: Sigara Etiketleme ve Reklam Yasası, Başlık 15, böl. 36, 1965; "Quiet Victory of the Cigarette Lobby."

269 1967 yazının başlarında, Banzhaf: John F. Banzhaf III - Federal İletişim Komisyonu ve ark., davası 405 F.2d 1082 (D.C. Cir. 1968).

270 "Söz konusu reklamları": a.g.e.

270 "ülkenin en çok kazanan avukatlarından oluşar": John Banzhaf, yazarla söyleşi, Haziran 2008.

270 "Bizim ürünümüz de hoşkudur": "Smoking and Health Proposal," 1969, Brown & Williamson Collection, Legacy Tobacco Documents Library, University of California, San Francisco.

270 William Talman, hayaletimsi, bitkin görüntüsüyle: http://www.classicvads.com/smoke_1.shtml (26 Aralık 2009'da erişildi) adresinden ürün videosuna erişilebilir.

271 televizyondaki son sigara reklamı: Bkz. Brandt, *Cigarette Century*, 271.

271 bu son reklamı görece kadar yaşamadı: William Hopper, Actor, Dies; Detective in 'Perry Mason,' 54, *New York Times*, 7 Mart 1970.

271 4.000 sigarayla sabitlenmişti: ABD Tarım Bakanlığı, Tobacco Situation and Outlook Report, yayın no. TBS-226 (Washington, DC: ABD Tarım Bakanlığı, economic research service, commodity economics, Division, April 1994) tablo 2; G. A. Giovino, "surveillance for selected Tobacco-Use behaviors—United states, 1900–1994," *Morbidity and Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summaries* 43, no. 3 (1994): 1–43.

271 Gazeteci Paul Brodeur: Paul Brodeur, *Outrageous Misconduct: The Asbestos Industry on Trial* (New York: Pantheon Books, 1985).

271 Hızla yükselen bir eğrinin orta noktasını: Bkz. "Women and Smoking," ABD Sağlık Dairesi Başkanlığı Raporu ve 1980 tarihli önceki rapor.

272 "Sadecesi sağlam sınırların kaldırabileceği bir oyun": Ör. bkz., *Popular Mechanics*, Kasım 1942, arka kapak.

272 "heyecan yok gerginlik yok. sınır yok": Redd Evans ve John Jacob Loeb, "Rosie the Riveter" (New York: Paramount Music Corp., 1942).

- 273 *New Jersey'de bir avukat olan Marc Edell*: Cipollone davasının ayrıntıları için bkz. Cipollone - Liggett Group, Inc. davası, 505 U.S. 504 (1992).
- 274 "sağır, dilsiz ve kör": a.g.e.
- 275 1954 ile 1984 arasında geçen otuz yıl içinde: Burson Marsteller (halkla ilişkiler şirketi) belgesi, *History of Tobacco Litigation Third Draft*, 10 Mayıs 1988.
- 276 "Davacı avukatları, duvardaki yazıyı okuyabilir": Burson Marsteller (halkla ilişkiler şirketi), iç belge, 1 Ocak 1988.
- 277 halkla ilişkiler müdürü olarak çalışan Fred Panzer: David Michaels, *Doubt Is Their Product: How Industry's Assault on Science Threatens Your Health* (Oxford: Oxford University Press, 2008), 11. Ayrıca bkz. Brown and Williamson (B & W), "Smoking and Health Proposal." B & W belge no. 680561778-1786, 1969, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/nvs40f00> adresinden erişilebilir.
- 278 "Tütün endüstrisi bir bakıma": "Research Planning Memorandum on the Nature of the Tobacco Business and the Crucial Role of Nicotine Therein," 14 Nisan 1972. Anne Landman'ın Koleksiyonu, Tobacco Documents Online, <http://tobaccodocuments.org/landman/501877121-7129.html> (26 Aralık 2009'da erişildi).
- 279 "gündük nikotin deposu olarak düşünün": "Motives and Incentives in Cigarette Smoking," 1972, Anne Landman'ın Koleksiyonu, Tobacco Documents Online, <http://tobaccodocuments.org/landman/2024273959-3975.html> (26 Aralık 2009'da erişildi).
- 280 Liggett'in başkanını soru yağmuruna: Cipollone - Liggett Group, Inc. ve ark. davası, mahkeme tutanakları, *Tobacco Products Litigation Reporter* 3, no. 3 (1988): 3.2261 - 3.268.
- 281 nihayet 1987'de duruşma aşamasına: Bkz. Cipollone - Liggett Group, Inc. ve ark. davası 893 F.2d 541 (1990); Cipollone - Liggett Group, Inc. ve ark. davası, 505 U.S. 504 (1992).
- 282 1994'e gelindiğinde Amerikalıdaki kişi başı sigara tüketimi: "Trends in Tobacco Use," Amerikan Akciğer Birliği Araştırma ve Program Hizmetleri, Epidemiyoloji ve İstatistik Birimi, Temmuz 2008, <http://www.lungusa.org/finding-cures/for-professionals/epidemiology-and-statistics-rpts.html> (27 Aralık 2009'da erişildi).
- 283 erkeklerde akciğer adenokarsinom vakalarının: "Trends in Lung Cancer Morbidity and Mortality," Amerikan Akciğer Birliği Araştırma ve Program Hizmetleri, Epidemiyoloji ve İstatistik Birimi, Eylül 2008, <http://www.lungusa.org/finding-cures/for-professionals/epidemiology-and-statistics-rpts.html> (27 Aralık 2009'da erişildi).
- 284 bir başka dava ise 1994'te: "Mississippi Seeks Damages from Tobacco Companies," *New York Times*, 24 Mayıs 1994.
- 285 "Bu sağlık krizine siz neden oldunuz": a.g.e.
- 286 İzleyen başka eyaletler: "Tobacco Settlement Nets Florida \$11.3B," *USA Today*, 25 Ağustos 1997; "Texas Tobacco Deal Is Approved," *New York Times*, 17 Ocak 1998.
- 287 tütün şirketleri, sonunda 1997 Haziranında: Temel Uzlaşma anlaşmasına <http://www.ag.ca.gov/tobacco/msa.php> adresinden erişilebilir (27 Aralık 2009'da erişildi).
- 288 ölenebilir ölüm nedenleri listesinin başlarında: Gu ve ark., "Mortality Attributable to Smoking in China," *New England Journal of Medicine* 360, no. 2 (2009): 150-59; P. Jha ve ark., "A Nationally Representative Case-Control Study of Smoking and Death in India," *New England Journal of Medicine* 358, no. 11 (2008): 1137-47.
- 289 Richard Peto'nun yaptığı hesaplamalara göre: a.g.e.
- 290 Çiride zaten başta gelen ölüm nedeni: Gu ve ark., "Mortality Attributable to Smoking in China."
- 291 2004'te tütün şirketlerinin: Samet ve ark., "Mexico and the Tobacco Industry," *BMJ* 3 (2006): 353-55.
- 292 1990'ların başlarında British American Tobacco şirketi: Gilmore ve ark., "American Tobacco's Erosion of Health Legislation in Uzbekistan," *BMJ* 332 (2006): 355-58.
- 293 sigara kullanımı yıllık yüzde 8: a.g.e.
- 294 Yakın geçmişte British Medical Journal dergisinde yayınlanan: Ernesto Sebrıe ve Stanton A. Glantz, "The Tobacco Industry in Developing Countries," *British Medical Journal* 332, no. 7537 (2006): 313-14.

"Tuhafıştıkça tuhafıştırıyor"

- 280 Fazlaca stres alınıdasınız: Adı bilinmeyen bir röportajcının Barry Marshall ile yaptığı söyleşinin metni, Ulusal Sağlık ve Tıp Araştırmaları Kurumu arşivleri, Avustralya.
- 281 1970'lerin başlarında yapılan bir dizi çalışma: J. S. Harrington, "Asbestos and Mesothelioma in Man," *Nature* 232, no. 5305 (1971): 54-55; P. Enterline, P. DeCoufle ve V. Henderson, "Mortality in Relation to Occupational Exposure in the Asbestos Industry," *Journal of Occupational Medicine* 14, no. 12 (1972): 897-903; "Asbestos, the Saver of Lives, Has a Deadly Side," *New York Times*, 21 Ocak, 1973; "New Rules Urged For Asbestos Risk," *New York Times*, 5 Ekim 1975.
- 282 1971'de yapılan yine bu türden bir çalışmayla: Arthur L. Herbst, Howard Ulfelder ve David C. Poskanzer, *New England Journal of Medicine* 284, no. 15 (1971): 878-81.
- 283 Bruce Ames adındaki bir bakteriyolog: Bruce N. Ames ve ark., "Carcinogens Are Mutagens: A Simple Test System Combining Liver Homogenates for Activation and Bacteria for Detection," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 70, no. 8 (1973): 2281-85; Bruce N. Ames, "An Improved Bacterial Test System for the Detection and Classification of Mutagens and Carcinogens," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 70, no. 3 (1973): 82-86.
- 284 X-ışınları, benzen bileşikleri ve nitrozoguanidin türevleri: "Carcinogens as Frameshift Mutagens: Metabolites and Derivatives of 2-Acetylaminofluorene and Other Aromatic Amine Carcinogens," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 69, no. 11 (1972): 3128-32.

- 282 *bilinen kanserlerin hepsi*: For DES, Bkz. Ishikawa ve ark., "Lack of Mutagenicity of Diethylstilbestrol Metabolite and Analog, ($\pm$)-Indenestrols A and B, in Bacterial Assays," *Mutation Research/Genetic Toxicology* 368, nos. 3-4 (1996): 261-65; asbest için bkz. K. Szyba and A. Lange, "Presentation of Benzo(a)pyrene to Microsomal Enzymes by Asbestos Fibers in the Salmonella/Mammalian Microsome Mutagenicity Test," *Environmental Health Perspectives* 51 (1983): 337-41.
- 282 *Oxford'da biyokimya öğrencisi olan Blumberg*: Marc A. Shampo ve Robert A. Kyle, "Baruch Blumberg—Work on Hepatitis B Virus," *Mayo Clinic Proceedings* 78, no. 9 (2003): 1186.
- 283 Baruch Blumberg'in çalışmaları: Baruch S. Blumberg, "Australia Antigen and the Biology of Hepatitis B," *Science* 197, no. 4298 (1977): 17-25; Rolf Zetterstrom, "Nobel Prize to Baruch Blumberg for the Discovery of the Aetiology of Hepatitis B," *Acta Paediatrica* 97, no. 3 (2008): 384-87; Shampo and Kyle, "Baruch Blumberg," 1186.
- 283 *dünyanın oldukça uzak bölgelerinden*: A. C. Allison ve ark., "Haptoglobin Types in British, Spanish, Basque and Nigerian African Populations," *Nature* 181 (1958): 824-25.
- 283 *NIH'te kısa bir süre görev yaptıktan sonra*: Zetterstrom, "Nobel Prize to Baruch Blumberg."
- 283 *İlgisini çeken antijenlerden biri*: Baruch S. Blumberg, Harvey J. Alter ve Sam Visnich, "A 'New' Antigen in Leukemia Sera," *Journal of the American Medical Association* 191, no. 7 (1965): 541-46.
- 283 *Blumberg'in laboratuvarı 1966'da*: Baruch S. Blumberg ve ark., "A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome, Leukemia, and Hepatitis," *Annals of Internal Medicine* 66, no. 5 (1967): 924-31.
- 284 *Au ve sarılık*: Blumberg, "Australia Antigen and the Biology of Hepatitis B." 280 "yarıyarlağının ... yaklaşık 42 nanometre": Baruch Blumberg, *Hepatitis B: The Hunt for a Killer Virus* (Princeton: Princeton University Press, 2002), 115.
- 284 *1969'a gelindiğinde Japon araştırmacılar*: Baruch S. Blumberg, "Australia Antigen and the Biology of Hepatitis B"; K. Okochi and S. Murakami, "Observations on Australia Antigen in Japanese," *Vox Sanguinis* 15, no. 5 (1968): 374-85.
- 284 *bir hastalık daha ortaya çıktı*: Blumberg, *Hepatitis B*, 155.
- 285 "İlgili enstitülerin disiplin odaklı bükülmez bakaş açısı": a.g.e., 72.
- 285 *1979'a gelindiğinde bir aş*: a.g.e., 134-46.
- 286 "Tıbbi bakteriyolojinin erken dönemlerinden": J. Robin Warren, "Helicobacter: The Ease and Difficulty of a New Discovery (Nobel Lecture)," *ChemMedChem* 1, no. 7 (2006): 672-85.
- 287 Barry Marshall ve Robin Warren'in, ülserle neden olan bakterileri keşfi: J. R. Warren, "Unidentified Curved Bacteria on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis," *Lancet* 321, no. 8336 (1983): 1273-75; Barry J. Marshall ve J. Robin Warren, "Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration," *Lancet* 323, no. 8390 (1984): 1311-15; Barry Marshall, *Helicobacter Pioneers: Firsthand Accounts from the Scientists Who Discovered Helicobacters, 1892-1982* (Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2002); Warren, "Helicobacter: The Ease and Difficulty"; Barry J. Marshall, "Helicobacter Connections," *ChemMedChem* 1, no. 8 (2006): 783-802.
- 287 "Deneyi başladığım sabah": Marshall, "Helicobacter Connections."
- 288 *antibiyotik tedavisinin kansere etkisi*: Johannes G. Kusters, Arnoud H. M. van Vliet, and Ernst J. Kuipers, "Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection," *Clinical Microbiology Reviews* 19, no. 3 (2006): 449-90.

"Örümcek ağı"

- 290 *Kanser tedavisinde herhangi bir somut gelişme*: J. P. Lockhart-Mummery, "Two Hundred Cases of Cancer of the Rectum Treated by Perineal Excision," *British Journal of Surgery* 14 (1926-27): 110-24.
- 290 *Günümüzde kanser sorunuyla ilgili olan ak*: Sidney Farber'dan Etta Rosensohn'a mektup, Kasım 1962.
- 290 *Söyler misiniz hanımefendi*: "Lady, Have You Been 'Paptized'?" *New York Amsterdam News*, 13 Nisan 1957.
- 290 George Papanicolaou: Genel bilgi için bkz. George A. Vilos, "After Office Hours: The History of the Papanicolaou Smear and the Odyssey of George and Andromache Papanicolaou," *Obstetrics and Gynecology* 91, no. 3 (1998): 479-83; S. Zachariadou-Veneti, "A Tribute to George Papanicolaou (1883-1962)," *Cytopathology* 11, no. 3 (2000): 152-57.
- 291 *1920'lerin sonlarına doğru*: Zachariadou-Veneti, "Tribute to George Papanicolaou."
- 291 *Bir kadın hastalıkları uzmanının alaycı bir ifadeyle*: Edgar Allen, "Abstract of Discussion on Ovarian Follicle Hormone," *Journal of the American Medical Association* 85 (1925): 405.
- 291 *adımlarını patoloji dünyasının içine yönlendirerek*: George N. Papanicolaou, "The Cancer-Diagnostic Potential of Uterine Exfoliative Cytology," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 7 (1957): 124-35.
- 292 "alışılmıştan dışında, tuhaf biçim": a.g.e.
- 292 *Aldığı sonuçların heyecanıyla*: G. N. Papanicolaou, "New Cancer Diagnosis," *Proceedings of the Third Race Betterment Conference* (1928): 528.
- 292 "Bu çalışmanın biraz daha ileri bir noktaya taşınması": a.g.e.
- 292 *1928 ile 1950 yılları arasında*: George A. Vilos, "After Office Hours," *Obstetrics and Gynecology* 91 (Mart 1998): 3.
- 292 *Japon balık ve hus ressamı*: George N. Papanicolaou, "The Cell Smear Method of Diagnosing Cancer," *American Journal of Public Health and the Nations Health* 38, no. 2 (1948): 202-5.
- 293 *1950 yılında gerçekleştirilen bir Noel partisinde*: Irena Koprowska, *A Woman Wanders through Life and Science* (Albany: State University of New York Press, 1997), 167-68.
- 293 "Tam bir aydınlanma anıydı bu": a.g.e.
- 293 *Ulusal Kanser Enstitüsü'nü iktidara etmeyi başardı*: Cyrus C. Erickson, "Exfoliative Cytology in Mass Screening for Uterine Cancer: Memphis and Shelby County, Tennessee," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 5 (1955): 63-64.

- 294 150.000 kişilik ilk gruptaki: Harold Speert, "Memorable Medical Mentors: VI. Thomas S. Cullen (1868-1953)," *Obstetrical and Gynecological Survey* 59, no. 8 (2004): 557-63.
- 294 Kadınlardan 557'si: a.g.e.
- 294 Albert Salomon adınıdır Bertinli bir cerrah: D. J. Dronkers ve ark. (ed.), *The Practice of Mammography: Pathology, Technique, Interpretation, Adjunct Modalities* (New York: Thieme, 2001), 256.
- 295 "örümcek ağı inceliginde": H. J. Burhenne, J. E. Youker ve R. H. Gold, (ed.), *Mammography* (24 Ağustos 1968'de San Francisco'daki California Üniversitesi Tıp Okulu'nda gerçekleştirilen sempozyumdan) (New York: S. Karger, 1969), 109.
- 298 1963 yılının kışında üç adam: Sam Shapiro, Philip Strax ve Louis Venet, "Evaluation of Periodic Breast Cancer Screening with Mammography: Methodology and Early Observations," *Journal of the American Medical Association* 195, no. 9 (1966): 731-38.
- 299 1950'lerin ortalarında üçlü bir kuvvet: Thomas A. Hirschl ve Tim B. Heaton (ed.), *New York State in the 21st Century* (Santa Barbara, CA: Greenwood Publishing Group, 1999), 144.
- 299 1960'ların başına gelindiğinde: Ö. bkz. Philip Strax, "Screening for breast cancer," *Clinical Obstetrics and Gynecology* 20, no. 4 (1977): 781-802.
- 299 İçine röntgen cihazı yerleştirdikleri bir karavanı: Philip Strax, "Female Cancer Detection Mobile Unit," *Preventive Medicine* 1, no. 3 (1972): 422-25.
- 300 "Görüşme ... 5 nokta X saatte 12 kadını": Abraham Schiff'ten alıntı, Philip Strax, *Control of Breast Cancer through Mass Screening* (Philadelphia: Mosby, 1979), 148.
- 300 1971'de, yani çalışmanın başlatılmasından sekiz yıl sonra: S. Shapiro ve ark., "Proceedings: Changes in 5-Year Breast Cancer Mortality in a Breast Cancer Screening Program," *Proceedings of the National Cancer Conference* 7 (1972): 663-78.
- 300 "potansiyel kurtarıcı artık radyologlardır": Barron H. Lerner, "To See Today with the Eyes of Tomorrow: A History of Screening Mammography," *Canadian Bulletin of Medical History* 20, no. 2 (2003): 299-321 içinde Philip Strax, "Radiologists' Role in Screening Mammography" yazısından (yayınlanmamış) alıntı.
- 300 "beş yıl içinde mamografi": G. Melvin Stevens ve John F. Weigen, "Mammography Survey for Breast Cancer Detection. A 2-Year Study of 1,223 Clinically Negative Asymptomatic Women over 40," *Cancer* 19, no. 1 (2006): 51-59.
- 300 "büyük bir program başlatılmasının zamanı": Arthur I. Holleb, "Toward Better Control of Breast Cancer," *Amerikan Kanser Derneği Basın Bülteni*, 4 Ekim 1971 (New York: ACS Media Division), Klasör: Breast Cancer Facts (Lerner, "To See Today with the Eyes of Tomorrow" içinde)
- 301 Meme Kanseri Tüpü ve Gösterim Projesi: Myles P. Cunningham, "The Breast Cancer Detection Demonstration Project 25 Years Later," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 47, no. 3 (1997): 131-33.
- 302 1976 ile 1992 arasında: İlgili çalışmalar için aşağıya bkz. Ayrıca bkz. Madelon Finkel, ed., *Understanding the Mammography Controversy* (Westport, CT: Praeger, 2005), 101-5.
- 302 Bu arada, Kanadalı araştırmacılar: A. B. Miller, G. R. Howe ve C. Wall, "The National Study of Breast Cancer Screening Protocol for a Canadian Randomized Controlled Trial of Screening for Breast Cancer in Women," *Clinical Investigative Medicine* 4, nos. 3-4 (1981): 227-58.
- 302 Edinburgh deneyi tam bir felaketti: A. Huggins ve ark., "Edinburgh Trial of Screening for Breast Cancer: Mortality at Seven Years," *Lancet* 335, no. 8684 (1990): 241-46; Denise Donovan ve ark., "Edinburgh Trial of Screening for Breast Cancer," *Lancet* 335, no. 8695 (1990): 968-69.
- 302 Bu arada Kanada deneyi: Miller, Howe ve Wall, "National Study of Breast Cancer Screening Protocol"
- 302 CNBSS, HIP ve İsviçre'te yapılan çalışmalar için bkz. David Freedman ve ark., "On the Efficacy of Screening for Breast Cancer," *International Journal of Epidemiology* 33, no. 1 (2004): 43-5.
- 302 Kanada Ulusal Meme Tarama Çalışması'nda ortaya çıkan rastlantısalık sorunları: Curtis J. Mettlin ve Charles R. Smart, "The Canadian National Breast Screening Study: An Appraisal and Implications for Early Detection Policy," *Cancer* 72, no. S4 (1993): 1461-65; John C. Bailar III ve Brian MacMahon, "Randomization in the Canadian National Breast Screening Study: A Review for Evidence of Subversion," *Canadian Medical Association Journal* 156, no. 2 (1997): 193-99.
- 303 "kuşku da görelidir": Cornelia Baines, *Canadian Medical Association Journal* 157 (1 Ağustos 1997): 249.
- 303 "Aldığımız bir ders varsa": Norman F. Boyd, "The Review of Randomization in the Canadian National Breast Screening Study: Is the Debate Over?" *Canadian Medical Association Journal* 156, no. 2 (1997): 207-9.
- 304 hem iç hem de dış gözler: Ö. bkz. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 30 (1995): 33-43.
- 304 42 bin kadın kayboldu: Ingvar Andersson ve ark., "Mammographic Screening and Mortality from Breast Cancer: The Malmo Mammographic Screening Trial," *British Medical Journal* 297, no. 6654 (1988): 943-48.
- 305 "yalnızca tek bir meme kliniği": Ingvar Andersson, yazarla söyleşi, Mart 2010.
- 305 12. yılının sonuna karşılık gelen 1988'de: Andersson ve ark., "Mammographic Screening and Mortality." Ayrıca, Andersson, yazarla söyleşi.
- 305 Gruplar yaşa göre incelendiğinde: a.g.e.
- 305 2002'de, yani Malmo deneyinden 26 yıl sonra: Lennarth Nystrom ve ark., "Long-Term Effects of Mammography Screening: Updated Overview of the Swedish Randomised Trials," *Lancet* 359, no. 9310 (2002): 909-19.
- 305 istatistikçi Donald Berry'nin de açıkladığı gibi: Donald Berry, yazarla söyleşi, Kasım 2009.
- 305 "Tarama uygulaması pyango gibidir": "Mammograms Before 50 a Waste of Time," *Science a Go Go*, 12 Ekim 1998, http://www.sciencemagogo.com/news/19980912094305data_trunc_sys.shtml (29 Aralık 2009'da erişildi).
- 307 "nasıl yitirilmesi gerektiğinin en iyi örneğidir": Malcolm Gladwell, "The Picture Problem: Mammography, Air Power, and the Limits of Looking," *New Yorker*, 13 Aralık 2004.
- 307 "Bitiren fotoğraflar hatasıdır": Richard Avedon, *An Autobiography* (New York: Random House, 1993); Richard Avedon,

Evidence, 1944–1994 (New York: Random House, 1994).

308 "örneğin sonuna geldiğimizde," *Bruce Chabner*: Bruce Chabner, yazarla söyleşi, Ağustos 2009.

STAMP

309 Yerin tozu gibi unufak olana kâlar: 2 Samuel 22:43 (Kral James versiyonu).

309 Kanser tedavisi, köpeği pimlerinden kurtarmak için: Anna Deveare Smith, *Let Me Down Easy*, senaryo ve monolog, Aralık 2009.

310 "Bir adam ölse," William Carlos Williams, *The Collected Poems of William Carlos Williams: 1939–1962* (New York: New Directions Publishing, 1991), 2: 334.

310 annesinin hastalığını anlattığı: David Rieff, *Swimming in a Sea of Death: A Son's Memoir* (New York: Simon & Schuster, 2008), 6–10.

310 "Bütün doktorlar gibi": a.g.e., 8.

312 "gerçekdışı ve benzeri görülmemiş": Abraham Verghese, *My Own Country: A Doctor's Story of a Town and Its People in the Age of AIDS* (New York: Simon & Schuster, 1994), 24.

312 "Tibbin yapamadığı çok az şey vardı": a.g.e., 24.

313 E. Donnell Thomas, böbrek ya da karaciğere: E. Donnell Thomas, "Bone Marrow Transplantation from the Personal Viewpoint," *International Journal of Hematology* 81 (2005): 89–93.

313 Thomas'ın Seattle'da gerçekleştirdiği: E. Thomas ve ark., "Bone Marrow Transplantation," *New England Journal of Medicine* 292, no. 16 (1975): 832–43.

314 "neme kanseri için artık bir çözümümüz var": Richard Rettig ve ark., *False Hope: Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer* (Oxford: Oxford University Press, 2007), 29 içinde Craig Henderson, Richard Rettig ile söyleşi.

314 "son derece rekabetli bir ortam": Robert Mayer, yazarla söyleşi, Temmuz 2008.

315 Frei 1982'de enstitiyi: Shannon Brownlee, "Bad Science and Breast Cancer," *Discover*, Ağustos 2002.

315 1983'in sonbaharında toplantıya davet edilen: William Peters, yazarla söyleşi, Mayıs 2009.

315 "çığır açıcı": a.g.e.

316 George Canellos, işe en başından: George Canellos, yazarla söyleşi, Mart 2008.

316 Ringe çıkacak ve bu işi başaracaktır": Brownlee, "Bad Science and Breast Cancer."

316 "tarihin akışını değiştiren" ilk hasta: a.g.e. ve Peters, yazarla söyleşi.

317 "Kemoterapiyi güçlendirme uygulaması": Peters, yazarla söyleşi.

317 "... ve birdenbire yer yerinden oynadı": a.g.e.

317 Otuz altı yaşındaki bu alımı, kültürlü: a.g.e.

318 düşünülerek en güzel gerilemeyi": a.g.e.

319 *Lancet* dergisinde Kenneth B. Hymes ve ark., "Kaposi's Sarcoma in Homosexual Men—a Report of Eight Cases," *Lancet* 318, no. 8247 (1981): 598–600.

319 "gay yetmezlik sendromu": Robert O. Brennan ve David T. Durack, "Gay Compromise Syndrome," *Lancet* 318, no. 8259 (1981): 1338–39.

320 Nihayet 1982 Temmuzunda: "July 27, 1982: A Name for the Plague," *Time*, 30 Mart 2003.

320 kişinin bir dille kaleme aldığı yazıda: Susan Sontag, *Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors* (New York: Pléador, 1990).

321 Hem Volberding hem de ilk dönem hastalarının çoğu için: Bkz. ACT UP Sözel Tarih Projesi, <http://www.actuporalhistory.org/>.

321 sözcüklere sığmayan bir şey daha: Arthur J. Amman ve ark., *The AIDS Epidemic in San Francisco: The Medical Response, 1981–1984*, vol. 3 (Berkeley: Regional Oral History Office, the Bancroft Library, University of California, Berkeley, 1997).

320 "hpk bir onkoloji birimi": a.g.e.

322 AIDS vakalarının iyice artmakta olduğu: "Building Blocks in the Battle on AIDS," *New York Times*, March 30, 1997; Randy Shilts, *And the Band Played On* (New York: St. Martin's Press).

322 Ocak 1983'te Luc Montagnier'nin ekibi: Shilts, *And the Band Played On*, 219; F. Barre-Sinoussi ve ark., "Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)," *Science* 220, no. 4599 (1983): 868–71.

322 Gallo da, AIDS hastalarında aynı retrovirüsü: Mikulas Popovic ve ark., "Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS," *Science* 224, no. 4648 (1984): 497–500; Robert C. Gallo ve ark., "Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruses (HTLV- III) from Patients with AIDS and at Risk for AIDS," *Science* 224, no. 4648 (1984): 500–503.

322 Margaret Heckler basın önüne çıkarak James Kinsella, *Covering the Plague: AIDS and the American Media* (Piscataway, NJ: Rutgers University Press, 1992), 84.

322 1987 baharında: Steven Epstein, *Impure Science: AIDS, Activism, and the Politics of Knowledge* (Berkeley: University of California Press, 1998), 219.

323 "ihmal yoluyla soykırım": a.g.e., 221.

323 "AIDS salgınının gündelik dehşetle yaşamak": "The F.D.A.'s Callous Response to AIDS," *New York Times*, 23 Mart 1987.

323 "İlaçlar vücut içinel": Raymond A. Smith ve Patricia D. Siplon, *Drugs into Bodies: Global AIDS Treatment Activism* (Santa

Barbara, CA: Greenwood Publishing Group, 2006).

- 323 "FDA'nın işi bitmiş": "Acting Up: March 10, 1987," *Ripples of Hope: Great American Civil Rights Speeches*, ed. Josh Gottheimer (New York: Basic Civitas Books, 2003), 392.
- 323 "çift kör deneyler": "F.D.A.'s Callous Response to AIDS," *New York Times*.
- 323 "Kaybedecek hiçbir şeyleri olmayan AIDS hastaları": a.g.e.
- 324 1984 yılının kaş aylarına gelindiğinde: Peters, yazarla söyleşi.
- 324 "öyle büyük bir heyecan": Donald Berry, yazarla söyleşi, Kasım 2009.
- 324 *Duke'tan Boston'a* uçtu: Peters, yazarla söyleşi.

Harita ve Paraşüt

- 326 Oidipus: Nedir bu arınının yolu yordamı?: Sophocles, *Oedipus the King*.
- 326 Nakil uzmanları, bir onkoloğun anlattığı gibi: Brownlee, "Bad Science and Breast Cancer" içinde Craig Henderson'dan alıntı.
- 327 Nelene Fox ve kemik iliği nakli: Bkz. Michael S. Lief ve Harry M. Caldwell, *And the Walls Came Tumbling Down: Closing Arguments that Changed the Way We Live, from Protecting Free Speech to Winning Women's Suffrage to Defending the Right to Die* (New York: Simon & Schuster, 2004), 299-354; "\$89 Million Awarded Family Who Sued H.M.O.," *New York Times*, 30 Aralık 1993.
- 327 Fox'un destekçilerinden oluşan bir grup: Lief ve Caldwell, *And the Walls Came Tumbling Down*, 310.
- 327 "ona bu teminatı siz verdiniz": a.g.e., 307.
- 328 Böylece, Ağustos 1992'de: a.g.e., 309.
- 328 "dozları sınırlayan engeller": S. Ariad ve W. R. Bezwoda, "High-Dose Chemotherapy: Therapeutic Potential in the Age of Growth Factor Support," *Israel Journal of Medical Sciences* 28, no. 6 (1992): 377-85.
- 328 kadınların yüzde 90'dan fazlasının: W. R. Bezwoda, L. Seymour ve R. D. Dansey, "High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Rescue as Primary Treatment for Metastatic Breast Cancer: A Randomized Trial," *Journal of Clinical Oncology* 13, no. 10 (1995): 2483-89.
- 329 22 Nisan'da, Bezwoda'nın konferans posterinin: Lief ve Caldwell, *And the Walls Came Tumbling Down*, 309.
- 329 makale sayısı, daha 1993'te: www.pubmed.org verilerinden alınmıştır.
- 329 "Tek sıkıntınız soğukalgınlığı ya da gripe": Lief ve Caldwell, *And the Walls Came Tumbling Down*, 234.
- 329 28 Aralık 1993 sabahı: a.g.e.
- 329 ödenmesine karar verilen 89 milyon: "\$89 Million Awarded Family," *New York Times*.
- 330 hemşire olan Charlotte Turner: "Cancer Patient's Kin Sues Fallon" and "Coverage Denied for Marrow Transplant," *Worcester (MA) Telegram & Gazette*, 7 Aralık 1995; Erin Dominique Williams ve Leo Van Der Reis, *Health Care at the Abyss: Managed Care vs. the Goals of Medicine* (Buffalo, NY: William S. Hein Publishing, 1997), 3.
- 330 1988 ile 2002 arasında: Bkz. Richard Rettig ve ark. (ed.), *False Hope: Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer* (New York: Oxford University Press, 2007), 85 ve Tablo 3.2.
- 330 "karmaşık, masraflı ve potansiyel olarak da tehlikeli": Bruce E. Brockstein ve Stephanie F. Williams, "High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Rescue for Breast Cancer: Yesterday, Today and Tomorrow," *Stem Cells* 14, no. 1 (1996): 79-89.
- 330 dünya ölçeğinde kabaca 40 bin kadına: JoAnne Zujewski, Anita Nelson ve Jeffrey Abrams, "Much Ado about Not . . . Enough Data," *Journal of the National Cancer Institute* 90 (1998): 200-209. Ayrıca bkz. Rettig ve ark., *False Hope*, 137.
- 331 "Her yer nakil kaymıyor": Robert Mayer, yazarla söyleşi, Temmuz 2008.
- 331 izleyicilerinin üzerinde bir büyü etkisi: W. R. Bezwoda, "High Dose Chemotherapy with Haematopoietic Rescue in Breast Cancer," *Hematology and Cell Therapy* 41, no. 2 (1999): 58-65. Ayrıca bkz. Werner Bezwoda, toplantı oturumu, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği toplantısı, 1999 (video kayıtlarına www.asco.org adresinden erişilebilir).
- 331 sunumu yapılan üç başka deney: a.g.e.
- 331 *Duke'daki deney*, yetersiz katılım nedeniyle: a.g.e.
- 331 "en ufak bir iyileşme belirtisi": a.g.e.
- 331 İsveç'te gerçekleştirilen: a.g.e.
- 332 "Bu noktadaki hedefim": a.g.e.
- 332 "nakil taraftarları nakil uygulamaya devam edecektir": "Conference Divided over High-Dose Breast Cancer Treatment," *New York Times*, 19 Mayıs 1999.
- 333 Bezwoda'nın meme kanseri çalışması üzerine yapılan inceleme: Raymond B. Weiss ve diğ., "High-Dose Chemotherapy for High-Risk Primary Breast Cancer: An On-Site Review of the Bezwoda Study," *Lancet* 355, no. 9208 (2000): 999-1003.
- 333 başlangıcına kadar izlenen bir başka hasta kaydının: "Bezwoda," Kate Barry (yapımcı), [http://beta.mnet.co.za/Caribbeanche](http://beta.mnet.co.za/Caribbeanche adresinde video formatında arşivlenmiştir) adresinde video formatında arşivlenmiştir, M-Net TV Afrika (19 Mart 2000).
- 333 "Bilimsel bürünlük ve dürüstlüğü kurallarını": "Breast Cancer Study Results on High-Dose Chemotherapy Falsified," *Imaginis*, 9 Şubat 2000, <http://www.imaginis.com/breasthealth/news/news2.09.00.asp> (2 Ocak 2010'da erişildi).

- 334 "1990'ların sonunda, bu aşk hikâyesi de çoktan bitmişti": Robert Mayer, yazarla söyleşi.
- 334 *Maggie Keswick Jencks*: Maggie Keswick Jencks, *A View from the Front Line* (Londra, 1995).
- 334 "İşte oradasınız. *Gelaceğin hastası*": a.g.e., 9.
- 335 ilk makalenin yayımlanmasından tam 11 yıl sonra: John C. Bailar ve Heather L. Gornik, "Cancer Undefeated," *New England Journal of Medicine* 336, no. 22 (1997): 1569-74.
- 337 kendisine yöneltilen ısrarlı sorulara: "Treatment vs. Prevention," *NewsHour with Jim Lehrer*, 29 Mayıs 1997, PBS, http://www.pbs.org/newshour/bb/health/may97/cancer_5-29.html (2 Ocak 2010'da erişildi) adresinden program metnine erişilebilir.
- 338 "'Kanser' sözcüğü, gerçekte birçok farklı hastalığı birlikte barındırır": Barnett S. Kramer ve Richard D. Klausner, "Grappling with Cancer—Defeatism versus the Reality of Progress," *New England Journal of Medicine* 337, no. 13 (1997): 931-35.

5. BÖLÜM

"BİLDİK VARLIĞIMIZIN ÇARPIK SURETİ"

- 339 *Nedenler üzerinde düşünmeden*: Robert Burton, *The Anatomy of Melancholy* (: C. Armstrong and Son, 1893), 235.
- 339 *Kanserin nedenlerini bulmak için*: Samuel S. Epstein, *Cancer-Gate: How to Win the Losing Cancer War* (Amityville, NY: Baywood Publishing Company, 2005), 57.
- 339 *Bu olan bitenlerin "nedeni"*: Peyton Rous, "The Challenge to Man of the Neoplastic Cell," *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1963-1970* (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1972).

"Ortak neden"

- 344 *daha 1858'de fark etmiş*: Rudolf Virchow, *XX. Ders, Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathological Histology*, çev. Frank Chance (Londra: Churchill, 1860). İritasyon ile ilgili bölüm, İngilizce çevirinin 488. sayfasında yer almaktadır: "İnsandaki bir patolojik tümör ... herhangi bir patolojik iritasyonun görüldüğü yerde belirir ... hepsi hücrelerin çoğalmasına bağlıdır."
- 344 *biyolog Walther Flemming*: Neidhard Paweletz, "Walther Flemming: Pioneer of Mitosis Research," *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2 (2001): 72-75.
- 345 *Virchow'un bir zamanlar asistanlığını yapmış olan David Paul von Hansemann'in*: Leon P. Bignold, Brian L. D. Coghlan ve Hubertus P. A. Jersmann (ed.), *Contributions to Oncology: Context, Comments and Translations* (Basel: Birkhauser Verlag, 2007), 83-90.
- 345 *Boveri son derece sıradışı bir deney tasarladı*: Theodor Boveri, *Concerning the Origin of Malignant Tumours by Theodor Boveri*, Henry Harris (çeviri ve notlar) (New York: Cold Spring Harbor Press, 2006). Kitap, orijinal metnin yeni çevirisini içermektedir.
- 346 "bütün kanserlerin altında yatan ortak neden": a.g.e., 56.
- 346 *normal dışı hastalıklar grubu*: a.g.e., 56.
- 346 *1910'da, yani Boveri'nin kuramını yayımlamasından*: Peyton Rous, "A Transmissible Avian Neoplasia (Sarcoma of the Common Fowl)," *Journal of Experimental Medicine* 12, no. 5 (1910): 696-705; Peyton Rous, "A Sarcoma of the Fowl Transmissible by an Agent Separable from the Tumor Cells," *Journal of Experimental Medicine* 13, no. 4 (1911): 397-411.
- 347 *bir yıl önce, 1909'da*: Karl Landsteiner ve ark., "La transmission de la paralysie infantile aux singes," *Compt. Rend. Soc. Biologie* 67 (1909).
- 347 *1860'ların başında Gregor Mendel*: Gregor Mendel, "Versuche über Pflanzenhybriden," *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines in Brünn. IV für das Jahr 1865, Abhandlungen* (1866): 3-47. İngilizce çeviriye <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf> adresinden erişilebilir (2 Ocak 2010'da erişildi). Ayrıca bkz. Robin Marantz Henig, *The Monk in the Garden: The Lost and Found Genius of Gregor Mendel, the Father of Genetics* (Boston: Mariner Books, 2001), 142.
- 348 *ancak on yıllar sonra, 1909'da*: Wilhelm Ludwig Johannsen, *Elemente der Exakten Erblichkeitlehre* (1913), <http://caliban.mpiz-koeln.mpg.de/johannsen/elemente/index.html> (2 Ocak 2010'da erişildi).
- 348 *1910'da sorunun yanıtını bulan kişi*: Bkz. T. H. Morgan, "Chromosomes and Heredity," *American Naturalist* 44 (1910): 449-96. Ayrıca bkz. Muriel Lederman, "Research Note: Genes on Chromosomes: the Conversion of Thomas Hunt Morgan," *Journal of the History of Biology* 22, no. 1 (1989): 163-76.
- 348 "*Gen*" kavramıyla ilgili üçüncü bir görüş: Oswald T. Avery ve ark., "Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Deoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from *Pneumococcus* Type III," *Journal of Experimental Medicine* 79 (1944): 137-58.
- 349 *Thomas Morgan'ın öğrencisi George Beadle*: Bkz. George Beadle, "Genes and Chemical Reactions in Neurospora," *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1942-1962* (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1964), 587-99.
- 350 *1950'lerin ortalarında da bu olgu*: Ö. bkz. Francis Crick, "Ideas on Protein Synthesis," Ekim 1956, Francis Crick makaleleri, Ulusal Tıp Kütüphanesi. Crick'in merkezi dogmaya ilişkin açıklaması, RNA'nın yeniden DNA'ya dönüştürülmesinin özel bir durum olduğu ve proteinlerin DNA ya da RNA'ya yeniden dönüşmeyeceği yolunda

idi. Ters (revers) transkripsiyon (yazılım), böylece bir olasılık olarak kalmıştı.

- 351 göz hastabıkları uzmanı Hilário de Gouvea: A. N. Monteiro ve R. Waizbort, "The Accidental Cancer Geneticist: Hilario de Gouvea and Hereditary Retinoblastoma," *Cancer Biology and Therapy* 6, no. 5 (2007): 811–13.
- 351 Morgan'ın öğrencilerinden Hermann Joseph Muller: Bkz. Hermann Muller, "The Production of Mutations," *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1942–1962* (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1964).
- 352 "genetikçi dostlarına ihtiyaç duyacaklardır!": Thomas Morgan, "The Relation of Genetics to Physiology and Medicine," *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922–1941* (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1965).

Işık Altındaki Virüsler

- 354 UFO'lar, Tibet karadamı: *Medical World News*, 11 Ocak 1974.
- 354 Biyokimyacı Arthur Kornberg bir keresinde şakacı biçimde, "Ten Commandments: Lessons from the Enzymology of DNA Replication," *Journal of Bacteriology* 182, no. 13 (2000): 3613–18.
- 356 sıradışı bir deneye girişmişti: Bkz. Howard Temin ve Harry Rubin, "Characteristics of an Assay for Rous Sarcoma Virus," *Virology* 6 (1958): 669–83.
- 356 "Virüs, yapısal ve işlevsel olarak": Howard M. Temin ve ark., *The DNA Provirus: Howard Temin's Scientific Legacy* (Washington, DC: ASM Press, 1995), xviii içinde Howard Temin'den alıntı.
- 357 "Teminde güçlü bir sezgi vardı": J. Michael Bishop, yazarla söyleşi, Ağustos 2009.
- 357 "Varsayım onu alay konusu yapmış": Temin ve ark., *DNA Provirus*, 81 içinde J. Michael Bishop'tan alıntı.
- 358 Ancak Mizutani'nin kendisi: Bkz. Robert Weinberg, *Racing to the Beginning of the Road* (New York: Bantam, 1997), 61.
- 358 Boston'daki Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde: a.g.e., 61–65.
- 359 "son derece kuru bir biyokimya": a.g.e., 64.
- 359 Hem Temin hem de Baltimore, makalelerinde: David Baltimore, "RNA-Dependent DNA Polymerase in Virions of RN A Tumor Viruses," *Nature* 226, no. 5252 (1970): 1209–11; ve H. M Temin ve S. Mizutani, "RN A-Dependent DNA Polymerase in Virions of Rous Sarcoma Virus," *Nature* 226, no. 5252 (1970): 1211–13.
- 361 Retrovirüslerin insan kanserlerine: Weinberg, *Racing to the Beginning*, 70.
- 361 "Spiegelman'ın tek amacı": Robert Weinberg, yazarla söyleşi, Ocak 2009.
- 361 "Beklenen insan virüsü Weinberg, *Racing to the Beginning*, 83.

"Sark Avı"

- 362 Snark, bir Boşumdu aslında: Lewis Carroll, *The Hunting of the Snark: An Agony in Eight Fits* (New York: Macmillan, 1914), 53.
- 363 Mutant virüslerdeki genleri inceleyen araştırmacılar: Duesberg ve Vogt'un katkılarıyla ilgili genel bilgi için bkz. G. Steven Martin, "The Hunting of the Src," *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2, no. 6 (2001): 467–75.
- 363 Ray Erikson'un Colorado Üniversitesi'ndeki: J. S. Brugge ve R. L. Erikson, "Identification of a Transformation-Specific Antigen Induced by an Avian Sarcoma Virus," *Nature* 269, no. 5626 (1977): 346–48.
- 365 "sark avı" olarak anılmasına: Ö. bkz. Martin, "The Hunting of the Src."
- 366 Varmus, 1976'da yazdığı bir mektupta: Harold Varmus'tan Dominique Stehelin'e mektup, 3 Şubat 1976, Harold Varmus belgeleri, Ulusal Tıp Kütüphanesi arşivleri. Ayrıca bkz. Stehelin ve ark., "DNA Related to the Transforming Genes of Avian Sarcoma Viruses Is Present in Normal DNA," *Nature* 260, no. 5547 (Mart 1976): 170–73.
- 367 "Doğa," diye yazıyordu Rous 1966'da: Peyton Rous, "The Challenge to Man of the Neoplastic Cell," *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1963–1970* (Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1972).
- 368 "Düşmanımız kanser hücrelerini": Harold Varmus, "Retroviruses and Oncogenes I," *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1981–1990*, ed. Jan Lindsten (Singapur: World Scientific Publishing Co., 1993).

Ağaçlar ve Rüzgâr

- 369 İnce uçlu bir kama: D. H. Lawrence, "The Song of a Man Who Has Come Through," *Penguin Book of First World War Poetry*, ed. John Silkin (New York: Penguin Classics, 1996), 213.
- 370 Rowley'nin uzmanlık alanı: Janet Rowley, "Chromosomes in Leukemia and Lymphoma," *Seminars in Hematology* 15, no. 3 (1978): 301–19.
- 370 Peter Nowell ve David Hungerford: P. C. Nowell ve D. Hungerford, *Science* 142 (1960): 1497.
- 371 Knudson 1969'da: Al Knudson, yazarla söyleşi, Temmuz 2009.
- 372 "İki rakamı, genetikçinin en sevdiği rakamdır": a.g.e.
- 373 Knudson'un ikili vuruş varsayımı: A. Knudson, "Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 68, no. 4 (1971): 820–23.
- 373 "iki gen sınıfının önem taşıdığı": A. Knudson, "The Genetics of Childhood Cancer," *Bulletin du Cancer* 75, no. 1 (1988): 135–38.

- 374 "sıkışmış gaz pedali" ve "frensiz araba": in Howard M. Temin ve ark., *The DNA Provirus: Howard Temin's Scientific Legacy* (Washington, DC: ASM Press, 1995), 89 içinde J Michael Bishop'tan alıntı.

Riskli Bir Öngörü

- 375 *Gördükleri ya kendi gölgeleridir*: Plato, *The Republic of Plato*, Benjamin Jowett, çev. (Oxford: Clarendon Press, 1908), 220.
- 375 "böyle bir geni yalıtım": Robert Weinberg, yazarla söyleşi, Ocak 2009.
- 376 "Bölüm başkanının gözünde": a.g.e.
- 376 *Aradığı bu berraklığı bulduğu yer*: a.g.e.
- 378 *İşansüstü öğrencisi olan Chiaho Shih*: a.g.e.
- 379 "bunca emekle gerçek bir onkogen": a.g.e. Ayrıca, Cliff Tabin, yazarla söyleşi, Aralık 2009.
- 379 1982'de Weinberg C. Shih ve R. A. Weinberg (1982), "Isolation of a Transforming Sequence from a Human Bladder Carcinoma Cell Line," *Cell* 29: 161-169. Ayrıca bkz. M. Goldfarb, K. Shimizu, M. Perucho ve M. Wigler, "Isolation and Preliminary Characterization of a Human Transforming Gene from T24 Bladder Carcinoma Cells," *Nature* 296 (1982): 404-9. Ayrıca bkz. S. Pulciani ve ark., "Oncogenes in Human Tumor Cell Lines: Molecular Cloning of a Transforming Gene from Human Bladder Carcinoma Cells," *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA* 79: 2845-49.
- 380 "Kanser genini bir kez klonladığımızda": Robert Weinberg, *Racing to the Beginning of the Road* (New York: Bantam, 1997), 165.
- 380 ödülünü almak üzere Washington'a Ray Erikson, yazarla söyleşi, Ekim 2009.
- 381 "herhangi bir heves sezmemiştim": a.g.e.
- 381 "genler nasıl yakalanabilirdi ki?": Robert Weinberg, *One Renegade Cell* (New York: Basic Books, 1999), 74.
- 382 "Rb'nin nerede yaşadığını biliyorduk": Weinberg, yazarla söyleşi.
- 382 birkaç temel varsayımına başladı: Thaddeus Dryja, yazarla söyleşi, Kasım 2008.
- 383 "tümörleri saplantılı biçimde topluyordum": a.g.e.
- 384 "Aradığımız genin elimizde olduğunu": a.g.e.
- 385 "insan genini yalıtım durumunda": Stephen H. Friend ve ark., "A Human DNA Segment with Properties of the Gene that Predisposes to Retinoblastoma and Osteosarcoma," *Nature* 323, no. 6089 (1986): 643-46.
- 385 Dryja, Friend ve Weinberg'in yalıttığı geni: D. W. Yandell ve ark., "Oncogenic Point Mutations in the Human Retinoblastoma Gene: Their Application to Genetic Counseling," *New England Journal of Medicine* 321, no. 25 (1989): 1689-95.
- 386 Proteinin temel işlevi, başka proteinlere bağlanıp: Ör. bkz. James A. DeCaprio, "How the Rb Tumor Suppressor Structure and Function was Revealed by the Study of Adenovirus and SV40," *Virology* 384, no. 2 (2009): 274-84.
- 386 sürüşüyle başka onkogen ve karşı onkogen: George Klein, "The Approaching Era of the Tumor Suppressor Genes," *Science* 238, no. 4833 (1987): 1539-45.
- 388 Harvard'daki Philip Leder ve ekibi: Timothy A. Stewart, Paul K. Pattengale ve Philip Leder, "Spontaneous Mammary Adenocarcinomas in Transgenic Mice That Carry and Express MTV/myc Fusion Genes," *Cell* 38 (1984): 627-37.
- 388 1988'de patent başvurusunda bulunarak: Daniel J. Kevles, "Of Mice & Money: The Story of the World's First Animal Patent," *Daedalus* 131, no. 2 (2002): 78.
- 388 "bu tümörlerin gelişimi için yeterli olmadığı": Stewart, Pattengale ve Leder, "Spontaneous Mammary Adenocarcinomas," 627-37.
- 388 ikinci bir OncoMouse üretti: E. Sinn ve ark., "Coexpression of MMTV/v-Ha-ras and MMTV/c-myc Genes in Transgenic Mice: Synergistic Action of Oncogenes in Vivo," *Cell* 49, no. 4 (1987): 465-75.
- 389 Genetikçi Cliff Tabin'ın anımsadığı üzere: Tabin, yazarla söyleşi, Kasım 2009.

Kanserin Ayrıncı Özellikleri

- 390 Ben eserlerim ve yaptıklarım aracılığıyla: Eric Lax, *Woody Allen and His Comedy* (London: Elm Tree Books, 1976).
- 391 "Bu dört moleküler değişim": B. Vogelstein ve ark., "Genetic Alterations During Colorectal-Tumor Development," *New England Journal of Medicine* 319, no. 9 (1988): 525-32.
- 393 kendi kan dolaşımına sahip olabilir: Judah Folkman, "Angiogenesis," *Annual Review of Medicine* 57 (2006): 1-18.
- 393 Folkman'ın Harvard'dan meslektaşı Stan Korsmeyer: W. B. Graninger ve ark., "Expression of Bcl-2 and Bcl-2-Ig Fusion Transcripts in Normal and Neoplastic Cells," *Journal of Clinical Investigation* 80, no. 5 (1987): 1512-15. Ayrıca bkz. Stanley J. Korsmeyer, "Regulators of Cell Death," 11, no. 3 (1995): 101-5.
- 396 1999 sonbaharında Robert Weinberg: Robert Weinberg, yazarla söyleşi, Ocak 2009.
- 397 2000 yılının Ocak ayında: Douglas Hanahan ve Robert A. Weinberg, "The Hallmarks of Cancer," *Cell* 100, no. 1 (2000): 57-70.
- 397 "malin kanserlere dönüşüm sürecini": a.g.e.
- 398 "bütünsel bir berraklığa kavuştuğumuz zaman": a.g.e. Ayrıca bkz. Bruce Chabner, "Biological Basis for Cancer Treatment," *Annals of Internal Medicine* 118, no. 8 (1993): 633-37.

6. BÖLÜM “UZUN SÜRMÜŞ ÇABALARIN MEYVELERİ”

- 399 Şimdi, aslında uzun sürmüş çabalarımızın: Muke Gorman'dan Mary Lasker'a mektup, 6 Eylül 1985, Mary Lasker - Belgeler.
- 399 Amerika'nın kanser üzerine yaptığı araştırmaları: "To Fight Cancer, Know the Enemy," *New York Times*, 5 Ağustos 2009.
- 399 Güç kususuzlaştıkça: Ör. bkz. St. Aquinas, *Commentary on the Book of Causes*, çev. Vincent Guagliardo ve ark. (CUA Press, 1996), 9.

“Kimse boşuna çabalamadı”

- 401 Jimmy ile tanışmış mıydınız?: Jimmy Fonu bağış broşürü, 1963.
- 401 1997'nin yazında: "Einar Gustafson, 65, 'Jimmy' of Child Cancer Fund, Dies," *New York Times*, 24 Ocak 2001; "Jimmy Found," *People*, 8 Haziran 1998.
- 401 Durumu bilen tek kişi Sidney Farber'di: Phyllis Clauson, yazarla söyleşi, 2009.
- 401 "Jimmy'nin öyküsü": a.g.e.
- 402 birkaç hafta sonra, 1998 Ocağında: Karen Cummings, yazarla söyleşi, 2009.
- 403 Böylece 1998'in Mayısında: a.g.e.
- 403 "Her şey değişmiş": Clauson, yazarla söyleşi.
- 404 "Bununla nasıl başedebileceğim konusu": Max Lerner, *Wrestling with the Angel: A Memoir of My Triumph over Illness* (New York: Touchstone, 1990), 26.
- 404 "Kanser, ölümlülüğün karşınıza diktiği": "The Lure of Death," *New York Times*, 24 Aralık 2008.
- 407 "Uzun bir yolculuk yaptım": Maxwell E. Perkins, "The Last Letter of Thomas Wolfe and the Reply to It," *Harvard Library Bulletin*, Sonbahar 1947, 278.
- 407 2005'te bilimsel literatüre çığ gibi düşen: Ör. bkz. Peter Boyle ve Jacques Ferlay, "Mortality and Survival in Breast and Colorectal Cancer," *Nature Reviews and Clinical Oncology* 2 (2005): 424-25; Itsuro Yoshimi ve S. Kaneko, "Comparison of Cancer Mortality (All Malignant Neoplasms) in Five Countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO Mortality Database (1960-2000)," *Japanese Journal of Clinical Oncology* 35, no. 1 (2005): 48-51; Alison L. Jones, "Reduction in Mortality from Breast Cancer," *British Medical Journal* 330, no. 7485 (2005): 205-6.
- 407 Kanser'in sık ortaya çıkan türlerinin neredeyse hepsi: Eric J. Kort ve ark., "The Decline in U.S. Cancer Mortality in People Born Since 1925," *Cancer Research* 69 (2009): 6500-6505.
- 407 yüzde 1 kadar azaldığı: a.g.e. Ayrıca bkz. Ahmedin Jemal ve ark., "Cancer Statistics, 2005," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55 (2005): 10-30; "Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2002," *Journal of the National Cancer Institute*, 5 Ekim 2005.
- 407 1990 ile 2005 yılları arasında: a.g.e.
- 407 kanserden ölenlerin sayısının yarım milyonu geçtiği: Amerikan Kanser Derneği, *Cancer Facts and Figures 2008* (Atlanta: American Cancer Society, 2008), 6.
- 408 bir istatistikçi olan Donald Berry: Donald A. Berry, "Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer," *New England Journal of Medicine* 353, no. 17 (2005): 1784-92.
- 408 Berry'nin Incilden yaptığı alıntıyla: Donald Berry, yazarla söyleşi, Kasım 2009.
- 409 kalp yetmezliğinden öldüğünde: "Mary W. Lasker, Philanthropist for Medical Research, Dies at 93," *New York Times*, 23 Şubat, 1994.
- 409 kanser genetikçisi Ed Harlow: Ed Harlow, "An Introduction to the Puzzle," *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 59 (1994): 709-23.
- 410 1945 yılının kışında Vannevar Bush: Vannevar Bush, *Science the Endless Frontier: A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development, July 1945* (Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1945).

Eski Kansere Yeni İlaçlar

- 411 Patroklos'un öyküsünde: Louise Gluck, *The Triumph of Achilles* (New York: Ecco Press, 1985), 16.
- 411 Kusursuz tedavi yöntemi: Bruce Chabner'dan Rose Kushner'e mektup, Rose Kushner - Belgeler, Kutu 50.
- 414 1985 yazında: Laurent Degos, "The History of Acute Promyelocytic Leukaemia," *British Journal of Haematology* 122, no. 4 (2003): 539-53; Raymond P. Warrell ve diğ., "Acute Promyelocytic Leukemia," *New England Journal of Medicine* 329, no. 3 (1993): 177-89; Huang Meng-er ve ark., "Use of All-Trans Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia," *Blood* 72 (1988): 567-72.
- 415 "Çekirdek büyümüştü": Meng-er ve ark., "Use of All-Trans Retinoic Acid:"
- 416 doktora sonrası araştırmacısı olan: Robert Bazell, *Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer* (New York: Random House, 1998), 17.
- 417 "en fazla bir gecemizi alacaktı": a.g.e.

- 417 önemli bir bilimsel dergide yayımlandığı halde: Lakshmi Charon Padhy ve ark., "Identification of a Phosphoprotein Specifically Induced by the Transforming DNA of Rat Neuroblastomas," *Cell* 28, no. 4 (1982): 865-71.

İpler Kenti

- 418 *Ersilaıda oturanlar*: Italo Calvino, *Invisible Cities* (Boston: Houghton Mifflin Harcourt, 1978), 76.
- 419 Görünmez Kentler kitabında: a.g.e.
- 420 1984 yazında: Robert Bazell, *Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer* (New York: Random House, 1998).
- 421 1982'de Genentech: "A New Insulin Given Approval for Use in U.S.," *New York Times*, 30 Ekim 1982.
- 422 1984'te hemofili hastalarının: "Genentech Corporate Chronology," <http://www.gene.com/gene/about/corporate/history/timeline.html> (30 Ocak 2010'da erişildi).
- 423 1985'te ise insan büyüme hormonunun: a.g.e.
- 424 "hedef keşif" programı kapsamında: L. Coussens ve ark., "3 Groups Discovered the Neu Homolog (Her-2, Also Called Erb-b2)," *Science* 230 (1985): 1132-39. Ayrıca bkz. T. Yamamoto ve ark., *Nature* 319 (1986): 230-34, and C. King ve ark., *Science* 229 (1985): 974-76.
- 425 1986 yazında, Ulrich: Bazell, *Her-2*, and Dennis Slamon, yazarla söyleşi, Nisan 2010.
- 426 UCLA onkoloğu Dennis Slamon: a.g.e.
- 427 "kadifeden bir matkap": Eli Dansky, "Dennis Slamon: From New Castle to New Science," *SU2C Mag*, <http://www.standup2cancer.org/node/194> (24 Ocak 2010'da erişildi).
- 428 "ölümüne bir kararlık": a.g.e.
- 429 Slamon, *Chicagodayken*: Ö. bkz. I. S. Chen ve ark., "The x Gene Is Essential for HTLV Replication," *Science* 229, no. 4708 (1985): 54-58; W. Wachsman ve ark., "HTLV x Gene Mutants Exhibit Novel Transcription Regulatory Phenotypes," *Science* 235, no. 4789 (1987): 647-77; C. T. Fang ve ark., "Detection of Antibodies to Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)," *Transfusion* 28, no. 2 (1988): 179-83.
- 430 Ulrich, *Her-2 için gereken DNA problemleri*: Slamon, yazarla söyleşi. Ulrich-Slamon bilimsel işbirliğinin ayrıntıları genel hatlarıyla Bazell, *Her-2* de verilmektedir.
- 431 Slamon birkaç ay sonra: D. Slamon ve ark., "Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the Her-2/Neu Oncogene," *Science* 235 (1987): 177-82.
- 432 Cambridge Üniversitesi'nde de immünoloji: Bkz. *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1981-1990*, ed. Jan Lindsten (Singapore: WorldScientific Publishing, 1993).
- 433 "kansere karşı alerjik": Merrill Goozner, *The \$800 Million Pill: The Truth Behind the Cost of New Drugs* (Berkeley: University of California Press, 2004), 195.
- 434 yorgunluk ve karamsarlık içinde: a.g.e.
- 435 "kimse'nin umurunda değil": Bazell, *Her-2*, 49.
- 436 "Hepsini bitirdiğinde": a.g.e. Ayrıca Barbara Bradfield, yazarla söyleşi, Temmuz 2008.
- 437 acı yolculuk henüz bitmemişti: a.g.e.
- 438 "Ses tonu birdenbire değişmişti": a.g.e.
- 439 "Yolun sonuna gelmiştim": a.g.e.
- 440 "kaçmış oldukları işaret ve ipuçlarını": Joan Didion, *The Year of Magical Thinking* (New York: Vintage, 2006), 152.
- 441 1992'de sıcak bir Ağustos sabahı: Bradfield, yazarla söyleşi. Deney ve tedavinin ayrıntıları Bradfield'in yazarla yaptığı söyleşiden; Bazell - *Her-2* den ve Slamon'un yazarla yaptığı söyleşiden (Nisan 2010) alınmıştır.

İlaçlar, Vücutlar ve Kanutlar

- 430 Ölmekte olan insanların: "Dying for Compassion," *Breast Cancer Action Newsletter* 31 (Ağustos 1995).
- 431 Sanki kesin hedefli, daha az zehirli: Musa Mayer, *Breast Cancer Action Newsletter* 80 (Şubat/Mart 2004).
- 432 "gerçek başarı": *Breast Cancer Action Newsletter* 32 (Ekim 1995).
- 433 kadınların sayısı: Robert Bazell, *Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer* (New York: Random House, 1998), 160-80.
- 434 "biz erken erişim programı ... sunmuyoruz": a.g.e., 117.
- 435 "İstisnalar yapmaya ... başlıyoruz": a.g.e., 127.
- 436 "neden bu kadar zora koşuyorlar?": "Dying for Compassion," *Breast Cancer Action Newsletter*.
- 437 "bilimsel belirsizlik, atalet için bahane olamaz": Charlotte Brody ve ark., "Rachels Daughters, Searching for the Causes of Breast Cancer: A Light-Saraf-Evans Production Community Action & Resource Guide," <http://www.wmm.com/filmCatalog/study/rachelsdaughters.pdf> (31 Ocak 2010'da erişildi).
- 438 zaman kaybedemeyecek kişilerden biri: Marti Nelson vakası ve ilgili gelişmeler Bazell, *Her-2* de açıklanmıştır.
- 439 Toplantının üçüncü günü olan 17 Mayıs'ta: Bruce A. Chabner, "ASCO 1998: A Commentary," *Oncologist* 3, no. 4 (1998): 263-66; D. J. Slamon ve ark., "Addition of Herceptin to First-Line Chemotherapy for HER-2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer Markedly Increases Anti-Cancer Activity: A Randomized, Multinational Controlled Phase III Trial (abstract 377)," *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 16 (1998): 377.

- 435 Kilit önemdeki 648 deneyinde: Slamon ve ark., "Addition of Herceptin to First-Line Chemotherapy," 377.
- 436 2003'te çok geniş çaplı iki uluslararası çalışma: Romond ve ark. ve Piccart-Gebhart ve ark., *New England Journal of Medicine* 353 (2005): 1659-84.
- 437 Bir onkologun sözleriyle: Gabriel Hortobagyi, "Trastuzumab in the treatment of breast cancer," editorial, *New England Journal of Medicine*, 353, no. 16 (2005): 1734.
- 438 Gazeteci Robert Bazell: Bazell, *Her-2*, 180-82.

Dört Dakikada Bir Mil

- 437 Zehirli olmayan sağlığın bileşik: James F. Holland, "Hopes for Tomorrow versus Realities of Today: Therapy and Prognosis in Acute Lymphocytic Leukemia of Childhood," *Pediatrics* 45:191-93.
- 437 Biyoloji sürekli bir ilerlemeyle: Lewis Thomas, *The Lives of a Cell* (New York: Penguin, 1978), 115.
- 437 "Philadelphia kromozomu" olarak anılagelmis: John M. Goldman ve Junia V. Melo, "Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia," *New England Journal of Medicine* 344, no. 14 (2001): 1084-86.
- 438 Genin kimliği yaklaşık on yıl içinde: Annelies de Klein ve ark., "A Cellular Oncogene Is Translocated to the Philadelphia Chromosome in Chronic Myelocytic Leukemia," *Nature* 300, no. 5894 (1982): 765-67.
- 438 dalağı "boğulma" aşamasına getiren lösemisinin: E. Fainstein ve ark., "A New Fused Transcript in Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphocytic Leukaemia," *Nature* 330, no. 6146 (1987): 386-88; Nora Heisterkamp ve ark., "Structural Organization of the Bcr Gene and Its Role in the Ph¹ Translocation," *Nature* 315, no. 6022 (1985): 758-61; de Klein ve ark., "Cellular Oncogene Is Translocated"; Nora Heisterkamp ve ark., "Chromosomal Localization of Human Cellular Homologues of Two Viral Oncogenes," *Nature* 299, no. 5885 (1982): 747-49.
- 438 1980'lerin ortalarında: Daniel Vasella and Robert Slater, *Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill Is Rewriting Medical History* (New York: HarperCollins, 2003), 40-48; Elisabeth Buchdunger ve Jürg Zimmermann, "The Story of Gleevec," innovation.org, http://www.innovation.org/index.cfm/StoriesofInnovation/Innovator_Stories/The_Story_of_Gleevec (31 Ocak 2010'da erişildi).
- 440 yeteneği kırmıyacı Jürg Zimmermann: Howard Brody, *Hooked: Ethics, the Medical Profession, and the Pharmaceutical Industry* (Lanham, MD: Rowman & Littlefield, 2007), 14-15; Buchdunger and Zimmermann, "Story of Gleevec"
- 440 "bir çilingirin yaptığı şeyi yapıyorduk": Buchdunger and Zimmermann, "Story of Gleevec."
- 440 "Henüz bir tıp öğrencisiyken onkolojiye ilgi duymamın nedeni": Brian Druker, yazarla söyleşi, Kasım 2009.
- 441 Boston'dan ayrıldı: a.g.e.
- 441 "Herkes benimle dalga geçiyordu": a.g.e.
- 441 1992 Ekiminde: a.g.e.
- 442 "Lösemiden kurtulmanın tek yolu": S. Tura ve ark., "Evaluating Survival After Allogeneic Bone Marrow Transplant for Chronic Myeloid Leukaemia in Chronic Phase: A Comparison of Transplant Versus No-Transplant in a Cohort of 258 Patients First Seen in Italy Between 1984 and 1986," *British Journal of Haematology* 85 (1993): 292-99.
- 442 "bana karışın karmışık olduğunu söyleyip": Druker, yazarla söyleşi.
- 442 Druker 1993 yazında: a.g.e.
- 442 Nature Medicine dergisinde yayımlanan makalesinde: Brian J. Druker, "Effects of a Selective Inhibitor of the Abl Tyrosine Kinase on the Growth of Bcr-Abl Positive Cells," *Nature Medicine* 2, no. 5 (1996): 561-66.
- 443 "asla işe yaramazdı": Gleevec'in gelişim öyküsü, Druker'in yazarla söyleşisinden alınmıştır.
- 443 1998 başlarında Novartis nihayet: Lauren Sompayrac, *How Cancer Works* (Sudbury, MA: Jones and Bartlett, 2004), 21.
- 445 Druker dozları yavaş yavaş artırıyor: Brian J. Druker ve ark., "Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia," *New England Journal of Medicine* 344, no. 14 (2001): 1031-37.
- 445 54 hastadan 53'ü: a.g.e.
- 446 "2000 yılından önce": Hagop Kantarjian, Georgetown Onkoloji Kurul Değerlendirme Konuşmaları, 2008.
- 446 "İlmsizce henüz bir delikanlıyken": Bruce A. Chabner, "The Oncologic Four-Minute Mile," *Oncologist* 6, no. 3 (2001): 230-32.
- 446 "Bu ilaç bir ilkeyi kanıtlamakta": a.g.e.

Kızıl Kraliçenin Yanşı

- 448 "Ama bizim ülkemizde," dedi Alice: Lewis Carroll, *Alice in Wonderland and Through the Looking Glass* (Boston: Lothrop, 1898), 125.
- 448 2000 yılının Ağustos ayında: Jerry Mayfield'in durumuyla ilgili ayrıntılar CML blog sitesi newcmldrug.com'dan alınmıştır. Amacı hastalara CML ve hedefli tedavi ile ilgili bilgi vermek olan bu site Mayfield tarafından yönetilmektedir.
- 449 CML hücreleri, Sawyer'ın da keşfettiği üzere: Ö. bkz. M. E. Gorre ve ark., "Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy Caused by BCR-ABL Gene Mutation or Amplification," *Science* 293, no. 5531 (2001): 876-80; Neil P. Shah ve ark., "Multiple BCR-ABL Kinase Domain Mutations Confer Polyclonal Resistance to the Tyrosine Kinase Inhibitor Imatinib (STI571) in Chronic Phase and Blast Crisis Chronic Myeloid Leukemia," *Cancer Cell* 2, no. 2 (2002): 117-25.
- 449 "proteinin kalbine saptıran bir ok misali": Kasım 2009'da Columbia Üniversitesi'nde gerçekleştirilen bir seminerde George Dimitri, yazara John Kuriyan'ın bu sözlerini aktarmıştır.

- 449 Sawyer'ın ekibi, 2005'te: Jagabandhu Das ve ark., "2-Aminothiazole as a Novel Kinase Inhibitor Template. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[(6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl)(amino)]-1,3-thiazole-5-carboxamide (Dasatinib, BMS-354825) as a Potent *pan*-Src Kinase Inhibitor," *Journal of Medicinal Chemistry* 49, no. 23 (2006): 6819-32; Neil P. Shah ve ark., "Overriding Imatinib Resistance with a Novel ABL Kinase Inhibitor," *Science* 305, no. 5682 (2004): 399-401; Moshe Talpaz ve ark., "Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias," *New England Journal of Medicine* 354, no. 24 (2006): 2531-41.
- 450 yeni ilaçların sayısı 24'ü bulunmuş. Tam liste için bkz. Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) hedefli tedaviler listesi, <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted> (23 Şubat 2010'da erişildi). Bu web sitesi Avastin ve bortezomib gibi ilaçların rolü hakkında da bilgi içermektedir.
- 451 yaklaşık on yıl içinde: "Velcade (Bortezomib) Is Approved for Initial Treatment of Patients with Multiple Myeloma," ABD Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration), <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm094633.htm> (31 Ocak 2010'da erişildi); "FDA Approval for Lenalidomide," Ulusal Kanser Enstitüsü, ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health), <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-lenalidomide> (31 Ocak 2010'da erişildi).
- 451 1948 yılında epidemiyologlar: Framingham Kalp Çalışması, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ve Boston Üniversitesi, <http://www.framinghamheartstudy.org/> (31 Ocak 2010'da erişildi).
- 452 2008 Mayıs'ında Harvard'dan: Nicholas A. Christakis, "The Collective Dynamics of Smoking in a Large Social Network," *New England Journal of Medicine* 358, no. 21 (2008): 2249-58.
- 454 "yüzyılın sonunda kanser": Harold J. Burstein, "Cancer at the Fin de Siècle," *Medscape Today*, 1 Şubat 2000, <http://www.medscape.com/viewarticle/408448> (31 Ocak 2010'da erişildi).

On Üç Dağ

- 455 "Her hastalık": W. H. Auden, "The Art of Healing (In Memoriam David Protetch, M.D.)," *New Yorker*, 27 Eylül 1969.
- 455 Kanser araştırmalarında gerçekleşen devrim: Bert Vogelstein ve Kenneth Kinzler, "Cancer Genes and the Pathways They Control," *Nature Medicine* 10, no. 8 (2004): 789-99.
- 456 "Kitabımın amacı": Susan Sontag, *Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors* (New York: Picador, 1990), 102.
- 457 İnsan Genom Projesi: "Once Again, Scientists Say Human Genome Is Complete," *New York Times*, April 15, 2003.
- 457 Kanser Genom Atlası: "New Genome Project to Focus on Genetic Links in Cancer," *New York Times*, 14 Aralık 2005.
- 457 "Kanserin en yaygın 50 türüne uygulandığında": "Mapping the Cancer Genome," *Scientific American*, Mart 2007.
- 457 ilk çalışmanın sonuçlarını 2006'da duyurdu: Tobias Sjöblom ve ark., "The Consensus Coding Sequences of Human Breast and Colorectal Cancers," *Science* 314, no. 5797 (2006): 268-74.
- 457 2008'de hem Vogelstein'in ekibi hem de Kanser Genom Atlası Konsorsiyumu: Roger McLendon ve ark., "Comprehensive Genomic Characterization Defines Human Glioblastoma Genes and Core Pathways," *Nature* 455, no. 7216 (2008): 1061-68. Ayrıca bkz. D. Williams Parsons ve ark., "An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme," *Science* 321, no. 5897 (2008): 1807-12; ve Roger McLendon ve ark., "Comprehensive Genomic Characterization."
- 459 kuralı bozan kanserler birkaç türle sınırlıdır: C. G. Mullighan ve ark., "Genome-Wide Analysis of Genetic Alterations in Acute Lymphoblastic Leukemia," *Nature* 446, no. 7137 (2007): 758-64.
- 459 "Sonuçta," diyor du Vogelstein: Bert Vogelstein'in Massachusetts Genel Hastanesi'nde verdiği dersten, 2009; ayrıca bkz. Vogelstein ve Kinzler, "Cancer Genes and the Pathways They Control."
- 460 yolcular kadar masum değildir: Yolcu ve sürücü mutasyonlar arasındaki ayrım, kanser genetiği alanında hararetle tartışılmalara neden olmuştur. Birçok biliminsan, meme kanseri genomunun yapılan ilk analizinde, sürücü mutasyon sayısının gerçekte olduğundan fazla çıktığından kuşkulıdır. Bu soru, halen kesin biçimde yanıtlanabilmiş değildir. Ö. bkz. Getz ve ark., Rubin ve ark., and Forrest ve ark., *Science* 317, no. 5844: 1500, Sjöblom'un yukarıda geçen makalesi üzerine görüşler.
- 460 Vogelstein'in Hopkinds'deki ekibi: Ö. bkz. Rebecca J. Leary, "Integrated Analysis of Homozygous Deletions, Focal Amplifications, and Sequence Alterations in Breast and Colorectal Cancers," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, no. 42 (2008): 16224-29; Sian Jones ve ark., "Core Signaling Pathways in Human Pancreatic Cancer Revealed by Global Genomic Analyses," *Science* 321, no. 5897 (2008): 1801-6.
- 461 "kanseri, aslında bir iletim yolu hastalığıdır": Dan Jones, "Pathways to Cancer Therapy," *Nature Reviews Drug Discovery* 7 (2008): 875-76 içinde Emmanuel Petricoin'den alıntı.
- 462 New York Times'da yayınlanan bir yazıya: "To Fight Cancer, Know the Enemy," *New York Times*, August 5, 2009.
- 463 Bir Milyon Kadın Çalışması: Valerie Beral ve ark., "Breast Cancer and Hormone- Replacement Therapy in the Million Women Study," *Lancet* 362, no. 9382 (2003): 419-27.
- 463 İkinci konunun kökleri de: Ö. bkz. F. J. Roe ve M. C. Lancaster ve ark., "Natural, Metallic and Other Substances, as Carcinogens," *British Medical Bulletin* 20 (1964): 127-33; ve Jan Dich ve ark., "Pesticides and Cancer," *Cancer Causes & Control* 8, no. 3 (1997): 420-43.
- 464 2005'te Harvard'da epidemiyolog David Hunter: Yen-Ching Chen and David J. Hunter, "Molecular Epidemiology of Cancer," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 55 (2005): 45-54.
- 464 1990'ların ortalarında: Yoshio Miki ve ark., "A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1," *Science* 266, no. 5182 (1994): 66-71; R. Wooster ve ark., "Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene,

- BRC A2, to Chromosome 13q12-13," *Science* 265, no. 5181 (1994): 2088-90; J. M. Hall ve ark., "Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21," *Science* 250, no. 4988 (1990): 1684-89; Michael R. Stratton ve ark., "Familial Male Breast Cancer Is Not Linked to the *BRCA1* Locus on Chromosome 17q," *Nature Genetics* 7, no. 1 (1994): 103-7.
- 465 *İsraili bir kadını*: Meme kanseri hastası O. B-L. (isim gizli tutuluyor), yazarla söyleşi, Aralık 2008.
- 466 *John Dick 1990'ların ortasında*: Tsvee Lapidot ve ark., "A Cell Initiating Human Acute Myeloid Leukaemia After Transplantation into SCID Mice," *Nature* 367, no. 6464 (1994): 645-58.
- 467 *kanser oranları ... artmasızca yükseldi*çe: "üçte bir" oranı Ulusal Kanser Enstitüsü'nün yalın geçmişli değeriendirme-sinden alınmıştır; bkz. <http://www.cancer.gov/newscenter/tip-sheet-cancer-health-disparities>. "İkide bir" oranı ise NCI istatistiklerine dayalı bir tahmindir; bkz. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>; ayrıca bkz. Matthew Hayat ve ark., "Cancer Statistics, Trends and Multiple Primary Cancer Analyses," *Oncologist* 12 (2007): 20-37.

Atossa'nın Savaşı

- 467 *Biz yüz yıl yaşlandı*ık: Anna Akhmatova, "In Memoriam, July 19, 1914," *The Complete Poems of Anna Akhmatova*, vol. 1 içinde. (Chicago: Zephyr Press, 1990), 449.
- 468 *Zamanı geldi; benim de ayrılmamın zamanı geldi*: Aleksandr Solzhenitsyn, *Cancer Ward* (New York: Farrar, Straus and Giroux, 1974), 476.
- 469 *17 Mayıs 1973'te*: "A Memorial Tribute in Honor of Dr. Sidney Farber, 1903-1973," 17 Mayıs 1973, Perşembe. Thomas Farber'in yazara armağanı.
- 470 *nicel olarak belirletemiz olanak*ız: Atossa'nın tıbbi durumu ve sağkalım rakamları tartışmalı olsa da, bunlar bazı kaynak-lara dayandırılmaktadır. Ör. bkz. "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15- year survival: An overview of the randomised trials," *Lancet*, 365, no. 9472: 1687- 1717.
- 471 *1997'de NCI direktörü Richard Klausner*: Bkz. Barnett S. Kramer ve Richard D. Klausner, "Grappling with Cancer—De-featism Versus the Reality of Progress," *New England Journal of Medicine* 337, no. 13 (1997): 931-35.
- 472 *Yeni ilaç, Gleevec'ten (imatinib) başkası değildi*: Ör. bkz. H. Joensuu, "Treatment of Inoperable Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) with Imatinib (Gleevec)," *Medizinische Klinik* (Munich) 97, suppl. 1 (2002): 28-30; M. V. Chan-du de Silva and Robin Reid, "Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): C-kit Mutations, CD117 Expression, Differential Diagnosis and Targeted Cancer Therapy with Imatinib," *Pathology Oncology Research* 9, no. 1 (2003): 13-19.

Sözlük

Akut lenfoblastik lösemi: Lenfoid hücre soylarını etkileyen bir tür akyuvar hücresi kanseri.

Akut miyeloid lösemi: Mieloid hücre soylarını etkileyen bir tür akyuvar hücresi kanseri.

Apoptozis: Çoğu hücrede gerçekleşen ve belirli gen ve protein dizilerinin devreye girmesini gerektiren programlanmış hücre ölümü.

Birincil önleme: Herhangi bir hastalığın gelişimini engellemeyi hedef alan ve genellikle hastalığın nede-nini ortadan kaldırmaya yönelik önleme stratejisi.

DNA: Deoksiribonükleik asit. Bütün hücreyel canlılarda genetik bilgiyi taşıyan kimyasal. Hücrede ge-nellikle birbirini tamamlayıcı iki iplikçik halinde bulunur. Her iplikçik, A, C, T ve G kısaltmalarıyla bilinen dört kimyasal birimin oluşturduğu kimyasal bir zincirdir. Genler, bu iplikçik içinde genetik "şifreler" halinde taşınır; şifreleri oluşturan dizilimler önce RNA'ya aktarılır ("yazılır"), daha sonra da proteinlere "çevrilir."

Enzim: Biyokimyasal bir tepkimeyi hızlandıran protein.

Gen: Kalıtım birimi. Normalde, ya bir protein ya da bir RNA zincirini kodlayan bir DNA parçasından oluşur (bazı özel durumlarda genler RNA içinde de taşınabilirler).

Genetik mühendisliği: Canlı içinde bulunan genlere müdahale yoluyla yeni genlerin oluşturulduğu ya da genin, alındığı canlıdan farklı bir canlı türüne verildiği süreç.

Genom: Bir organizma içindeki tüm genlerin oluşturduğu bütün.

İkili vuruş varsayımı: Hücrenin kanserleşmesi için, tümör baskılayıcı genin normalde işlevsel olan iki kopyasının da baskılanması gerektiğini ileri süren varsayım.

İkincil önleme: Özellikle de henüz belirti göstermeyen kişilere uygulanan tarama testleriyle olmak üze-re, hastalığı erken dönemde belirlemeye yönelik önleme stratejilerini içerir. İkincil önleme stratejile-riyle güdülen amaç, genellikle hastalığa erken, belirti öncesi döneminde saldırmaktır.

İnsidans / ortaya çıkış sıklığı: Epidemiyolojide, belirli bir zaman aralığında belirli bir hastalığın tanısını alan hastaların sayısı ya da oranı. Prevalans (yaygınlık) kavramıyla farkı, yeni konulan tanıların oranını yansıtmada yatar.

Kanserojen: Kansere neden olan ya da kanseri tetikleyen etken.

Kimerik gen: İki genin birbirine karışmasıyla oluşan gen. Doğal translokasyon sürecinin ürünü olabil-diği gibi, laboratuvar mühendisliği yöntemleriyle de ortaya çıkarılabilir.

Kinaz: Başka proteinlere fosfat grupları bağlayan bir protein/enzim.

Kromozom: DNA ve proteinlerden oluşan ve genetik bilgiyi bünyesinde saklayan hücre içi yapı.

Metastatik: Köken aldığı bölgeden başka bölgelere yayılım yapmış kanser.

Mitoz: Bir hücrenin iki yavru hücreye bölünmesi süreci. Yumurtalık ve testiste germ hücrelerinin olu-şumuyla sonuçlanan mayozdan farklı olarak mitoz, vücudun yetişkin dokularının çoğunda yinelenen bir süreçtir.

Mutasyon: DNA'nın kimyasal yapısında gerçekleşen değişim. Kimi mutasyonlar "sessiz"dir; yani DNA yapısı değişse de canlıda herhangi bir işlevsel değişim ortaya çıkmaz. Ancak kimi mutasyonlar canlıda hem işlevsel hem yapısal değişikliklere neden olur.

Neoplazma, neoplazi: Kanser için kullanılan farklı bir isim.

Onkogen: Kansere neden olan ya da kanseri tetikleyen gen. Bir protoonkogenin etkinleşmesi ya da aşırı etkinlik göstermesi (bkz. Protoonkogen) normal bir hücreyi kanser hücresine dönüşmeye teşvik eder.

Prevalans / yaygınlık: Epidemiyolojide, herhangi bir zaman aralığında belirli bir hastalığa yakalanmış kişilerin sayısı (ya da oranı).

Prospektif (ileriye dönük) deney: Belirli bir hasta grubunun zaman içinde ve ileriye yönelik olarak izlendiği deney (hasta grubunun geriye dönük olarak izlendiği retrospektif, yani geriye dönük deneylere karşılık).

Protein: Bir genin transkripsiyon (yazılım) süreci sonucunda ortaya çıkan ve özünde bir amino asit zincirinden oluşan kimyasal. Proteinler hemen bütün hücresel işlevlerin yürütülmesinde rol oynarlar: sinyal iletimi, yapısal destek sağlama, biyokimyasal tepkimelerin hızlandırılması gibi. Genler ise, genelde proteinlere "kalıp" oluşturma temelinde çalışırlar. Proteinler; fosfatlar, şekerler ya da lipidler gibi küçük eklentiler aracılığıyla, kimyasal olarak değişikliğe uğratılabilir.

Protoonkogen: Onkogen öncülü. Proto-onkogenler, aslında mutasyon ya da aşırı etkinleşme sonucu kansere yol açabilen normal hücresel genlerdir. Genelde hücre çoğalması ve farklılaşmasıyla ilgili proteinleri kodlarlar. *Ras* ve *myc*, protoonkogenlere verilebilecek örneklerdendir.

Rastgele yöntemli deney: Tedavi ve kontrol gruplarının rastlantısal biçimde oluşturulduğu klinik deney.

Retrovirüs: RNA içinde barındırdığı genlerini ters (revers) transkriptaz adı verilen enzim sayesinde DNA formuna dönüştürebilen RNA virüsü.

RNA: Ribonükleik asit. Hücrede birkaç işlev birden üstlenen bir kimyasal. Bunlardan bir tanesi, genden proteine giden yolda oynadığı "ara mesa" rolüdür. Bazı virüsler, genlerini DNA değil, RNA içinde saklarlar (bkz. Retrovirüs).

Sitotoksik: Hücre öldürücü. Hücreleri (özellikle de hızlı bölünenlerini) öldürme temelinde işleyen kemoterapi için sık kullanılan bir terimdir.

Ters transkriptaz: Bir RNA zincirini DNA zincirine dönüştürebilen enzim. Ters (revers) transkripsiyon (yazılım), retrovirüslerin barındırdığı bir özelliktir.

Transfeksiyon: Bir hücreye DNA verilmesi.

Translokasyon (genlerde): Bir kromozomdan alınan bir genin, başka bir kromozoma fiziksel olarak eklenmesi.

Tümör baskılayıcı gen (antionkogen): Etkinliği tümüyle bastırıldığında, hücrenin kanser hücresine dönüşmesini teşvik eden gen. Tümör baskılayıcılar genelde hücrenin kanserleşmesini bir adım önceden engelleyen genlerdir. İşlevlerinde eksilme ya da işlev kaybına neden olan bir mutasyon geçirdiklerinde hücre kansere doğru ilerleyebilir. Bu durum, genellikle başka genetik değişimlerin varlığı eşliğinde ortaya çıkar.

Virüs: Kendi kendine çoğalma yetisinden yoksun ve ancak bir hücreyi enfekte ettikten sonra onun içinde çoğalabilen mikroorganizma. Virüsler, DNA ve RNA virüsleri başta olmak üzere çeşitli biçimlerde olabilir. Virüs, merkezinde ya DNA ya da RNA içerir. Bu DNA ya da RNA protein bir kılıfla, kimi zaman da daha dışta yer alan lipid-protein yapıdaki bir zarla çevrilmiş durumdadır.

Seçme Kaynakça

- ABD Sağlık Dairesi Başkanlığı (U.S. Surgeon General) "Smoking and Health." Danışma Komitesi'nin Kamu Sağlık Hizmetleri Başkanlığına raporu, Kamu Sağlık Hizmetleri yayını, no. 1 103 (Washington, DC: ABD Sağlık, Eğitim ve Refah Bakanlığı, Kamu Sağlık Hizmetleri, 1964).
- Absolon, Karel B. *Surgeon's Surgeon: Theodor Billroth, 1829-1894*. Kansas: Coronado Press, 1979.
- Airley, Rachel. *Cancer Chemotherapy: Basic Science to the Clinic*. Hoboken, N.J.: Wiley, 2009.
- Alberts, Bruce. *Molecular Biology of the Cell*. Londra: Garland Science, 2008.
- Alsop, Stewart. *Stay of Execution: A Sort of Memoir*. New York: Lippincott, 1973.
- Altman, Roberta. *Waking Up, Fighting Back: The Politics of Breast Cancer*. New York: Little, Brown, 1996.
- Angier, Natalie. *Natural Obsessions: Striving to Unlock the Deepest Secrets of the Cancer Cell*. New York: Mariner Books, 1999.
- Archives Program of Children's Hospital Boston, *Children's Hospital Boston*. Chicago: Arcadia Publishing, 2005.
- Aufderheide, Arthur. *The Scientific Study of Mummies*. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
- Austoker, Joan. *A History of the Imperial Cancer Research Fund 1902-1986*. Oxford: Oxford University Press, 1988.
- Baillie, Matthew. *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*. Walpole, N.H.: Thomas & Thomas, 1808.
- Baillie, Matthew ve James Wardrop (ed.). *The Works of Matthew Baillie, M.D.: To Which Is Prefixed an Account of His Life*. Cilt. 1. Londra: Longman, Hurst, Rees, Orme, Brown and Green, 1825.
- Ballance, Charles Alfred. *A Glimpse into the History of the Surgery of the Brain*. New York: Macmillan, 1922.
- Bazell, Robert. *Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer*. New York: Random House, 1998.
- Billings, John Shaw. *The History and Literature of Surgery*. Philadelphia: Lea Bros., 1885.
- Bishop, J. Michael. *How to Win the Nobel Prize: An Unexpected Life in Science*. Cambridge: Harvard University Press, 2003.
- Bliss, Michael. *Harvey Cushing: A Life in Surgery*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- Blumberg, Baruch S. *Hepatitis B: The Hunt for a Killer Virus*. Princeton: Princeton University Press, 2002.
- Boveri, Theodor. *Concerning the Origin of Malignant Tumours by Theodor Boveri*. New York: Cold Spring Harbor Press, 2006.
- Brandt, Allan M., *The Cigarette Century: The Rise, Fall, and Deadly Persistence of the Product That Defined America*. New York: Basic Books, 2007.
- Breasted, James Henry. *The Edwin Smith Papyrus: Some Preliminary Observations*. Paris: Librairie Ancienne Honore Champion, 1922.
- Broyard, Anatole. *Intoxicated by My Illness and Other Writings on Life and Death*. New York: C. Potter, 1992.
- Burz, Fred. *Principles of Cancer Genetics*. New York: Springer, 2008.
- Burjet, W. C. (ed.). *Surgical Papers by William Stewart Halsted*. 2 Cilt. Baltimore: Johns Hopkins, 1924.
- Cairns, John. *Cancer: Science and Society*. New York: W. H. Freeman, 1979.
- . *Matters of Life and Death: Perspectives on Public Health, Molecular Biology, Cancer, and the Prospects for the Human Race*. Princeton: Princeton University Press, 1997.
- Cantor, David. *Cancer in the Twentieth Century*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2008.
- Carroll, Lewis. *Alice in Wonderland and Through the Looking-Glass*. Boston: Lothrop, 1898.
- Carson, Rachel. *Silent Spring*. New York: Mariner Books, 2002.
- Chung, Daniel C. ve Daniel A. Haber. *Principles of Clinical Cancer Genetics: A Handbook from the Massachusetts General Hospital*. New York: Springer, 2010.
- Cooper, Geoffrey M., Rayla Greenberg Temin ve Bill Sugden (ed.), *The DNA Provirus: Howard Temin's Scientific Legacy*. Washington, D.C.: ASM Press, 1995.
- Criles, George. *Cancer and Common Sense*. New York: Viking Press, 1955.
- DeGregorio, Michael W. ve Valerie J. Wiebe. *Tamoxifen and Breast Cancer*. New Haven: Yale University Press, 1999.
- de Moulin, Daniel. *A Short History of Breast Cancer*. Boston: M. Nijhoff, 1983.
- de Tocqueville, Alexis. *Democracy in America*. New York: Penguin, 2003.
- Diamond, Louis Klein. *Reminiscences of Louis K. Diamond: Sözlü Söyleşi metni*. New York: Columbia University, 1990.
- Edson, Margaret. Wit. New York: Dramatists Play Service, 1999.
- Ellis, Harold. *A History of Surgery*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
- Faguet, Guy. *The War on Cancer: An Anatomy of Failure*. Dordrecht: Springer, 2008.
- Farber, Sidney. *The Postmortem Examination*. Springfield, Ill.: C. C. Thomas, 1937.
- Finkel, Madelon L. *Understanding the Mammography Controversy: Science, Politics, and Breast Cancer Screening*. Santa Barbara, Calif.: Praeger, 2005.
- Fujimura, Joan H. *Crafting Science: A Sociohistory of the Quest for the Genetics of Cancer*. Cambridge: Harvard University Press, 1996.

- Galen. *On Diseases and Symptoms*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.
- . *On the Natural Faculties*. Whitefish, Mont: Kessinger Publishing, 2004.
- . *Selected Works*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- Garb, Solomon. *Cure for Cancer: A National Goal*. New York: Springer, 1968.
- Goodman, Jordan ve Vivien Walsh. *Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug*. New York: Cambridge University Press, 2001.
- Gunther, John. *Taken at the Flood: The Story of Albert D. Lasker*. New York: Harper, 1960.
- Haagenson, Cushman Davis. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1974.
- Haddow, Alexander, Herman M. Kalkkar ve Otto Warburg. *On Cancer and Hormones: Essays in Experimental Biology*. Chicago: University of Chicago Press, 1962.
- Hall, Steven S. *Invisible Frontiers: The Race to Synthesize a Human Gene*. New York: Atlantic Monthly Press, 1987.
- Henig, Robin Marantz. *The Monk in the Garden: The Lost and Found Genius of Gregor Mendel, the Father of Genetics*. New York: Mariner Books, 2001.
- Hill, John. *Cautions against the Immoderate Use of Snuff*. Londra: R. Baldwin ve J. Jackson, 1761.
- Hits, Philip J. *Protecting America's Health: The FDA, Business, and One Hundred Years of Regulation*. New York: Knopf, 2003.
- Huggins, Charles. *Frontiers of Mammary Cancer*. Glasgow: Jackson, 1961.
- ICON Health Publications. *Glaewic: A Medical Dictionary, Bibliography, and Annotated Research Guide*. Logan, Utah: ICON Health, 2004.
- Imber, Gerald. *Genius on the Edge: The Bizarre Double Life of Dr. William Stewart Halsted*. New York: Kaplan, 2010.
- Jencks, Maggie Keswick. *A View from the Front Line*. Londra, 1995.
- Jordan, V. C. *Tamoxifen, a Guide for Clinicians and Patients*. Huntington, N.Y.: PRR, 1996.
- Justman, Stewart. *Seeds of Mortality: The Public and Private Worlds of Cancer*. Chicago: Ivan R. Dee, 2003.
- Kannel, William B. ve Tavia Gordon. *The Framingham Study: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease*. Washington, D.C.: A.B.D Sağlık, Eğitim ve Refah Bakanlığı, Ulusal Sağlık Enstitüleri, 1968.
- Kaplan, Henry. *Hodgkin's Disease*. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
- Kleivman, Arthur. *The Illness Narratives: Suffering, Healing, and the Human Condition*. New York: Basic Books, 1988.
- Kluger, Richard. *Ashes to Ashes*. New York: Vintage Books, 1997.
- Knapp, Richard B. *Gift of Surgery to Mankind: A History of Modern Anesthesiology*. Springfield, Ill.: C. C. Thomas, 1983.
- Knight, Nancy ve J. Frank Wilson. *The Early Years of Radiation Therapy: A History of the Radiological Sciences*. Radiation Oncology. Reston, Va.: Radiological Centennial, 1996.
- Kushner, Rose. *Why Me?* Philadelphia: Saunders Press, 1982.
- Kyvig, David E. *Daily Life in the United States, 1920–1940: How Americans Lived Through the Roaring Twenties and the Great Depression*. Chicago: Ivan R. Dee, 2004.
- Laszlo, John. *The Cure of Childhood Leukemia: Into the Age of Miracles*. New Brunswick, N.J.: Rutgers University Press, 1995.
- Leopold, Ellen. *A Darker Ribbon: Breast Cancer, Women, and Their Doctors in the Twentieth Century*. Boston: Beacon Press, 1999.
- Lerner, Barton H. *The Breast Cancer Wars: Hope, Fear, and the Pursuit of a Cure in Twentieth-Century America*. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- Levi, Primo. *Survival at Auschwitz: If This Is a Man*. Phoenix, Ariz.: Orion Press, 2008.
- Lewison, Edward. *Breast Cancer: Its Diagnosis and Treatment*. Baltimore: Williams and Wilkins Company, 1955.
- Lock, Stephen, Lois A. Reynolds ve E. M. Tansey (ed.). *Ashes to Ashes*. Amsterdam: Editions Rodopi B.V., 1998.
- Love, Susan M. Dr. *Susan Love's Breast Book*. New York: Random House, 1995.
- MacCallum, W. G. ve W. H. Welch. *William Stewart Halsted, Surgeon*. Whitefish, Mont.: Kessinger Publishing, 2008.
- Marquardt, Martha. *Paul Ehrlich*. New York: Schuman, 1951.
- McKelvey, Maureen D. *Evolutionary Innovations: The Business of Biotechnology*. Oxford: Oxford University Press, 1996.
- Moss, Ralph W. *The Cancer Syndrome*. New York: Grove Press, 1980.
- Mueller, Charles Barber. Ewart A. Graham. *The Life, Lives, and Times of the Surgical Spirit of St. Louis*. Hamilton, Ont., Kanada: BC Decker, Inc., 2002.
- Nathan, David G. *The Cancer Treatment Revolution: How Smart Drugs and Other New Therapies Are Renewing Our Hope and Changing the Face of Medicine*. Hoboken, N.J.: Wiley, 2007.
- Nuland, Sherwin B. *Doctors: The Biography of Medicine*. New York: Knopf, 1988.
- Olson, James S. *Bathsheba's Breast: Women, Cancer, and History*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2002.
- . *History of Cancer: An Annotated Bibliography*. New York: Greenwood Press, 1989.
- Oshinski, David M. *Polio: An American Story*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- Parker, George. *The Early History of Surgery in Great Britain: Its Organization and Development*. Londra: Black, 1920.
- Patterson, James T. *The Dread Disease: Cancer and Modern American Culture*. Cambridge: Harvard University Press, 1987.
- Porter, Roy (ed.). *The Cambridge Illustrated History of Medicine*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
- Pott, Percivall ve James Earle. *The Chirurgical Works of Percivall Pott, F.R.S., Surgeon to St. Bartholomew's Hospital, a New Edition, with His Last Corrections, to Which Are Added, a Short Account of the Life of the Author, a Method of Curing the Hydrocele by Injection, and Occasional Notes and Observations, by Sir James Earle, F.R.S., Surgeon Extraordinary to the King*. London: Wood and Innes, 1808.
- Rather, L. J. *Genesis of Cancer: A Study in the History of Ideas*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1978.
- Reid, Robert William. *Marie Curie*. New York: Collins, 1974.

- Resnik, Susan. *Blood Saga: Hemophilia, AIDS, and the Survival of a Community*. Berkeley: University of California Press, 1999.
- Retsas, Spyros (ed.). *Palaeo-oncology: The Antiquity of Cancer*. Londra: Farrand Press, 1986.
- Rettig, Richard, Peter D. Jacobson, Cynthia M. Farquhar ve Wade M. Aubry. *False Hope: Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer*. Oxford: Oxford University Press, 2007.
- Rettig, Richard A. *Cancer Crusade: The Story of the National Cancer Act of 1971*. Lincoln, Neb.: Author's Choice Press, 1977.
- Rhodes, Richard. *The Making of the Atomic Bomb*. New York: Simon & Schuster, 1995.
- Robbins-Roth, Cynthia. *From Alchemy to IPO: The Business of Biotechnology*. Cambridge, Mass.: Perseus, 2000.
- Rosenfeld, Louis. *Thomas Hodgkin: Morbid Anatomist & Social Activist*. Lanham, Md.: Madison Books, 1993.
- Ross, Walter Sanford. *Crusade: The Official History of the American Cancer Society*. New York: Arbor House, 1987.
- Rutkow, Ira M. *History of Surgery in the United States, 1775-1900*. San Francisco: Norman Publishers, 1988.
- Salecl, Renata. *On Anxiety*. Londra: Routledge, 2004.
- Saunders, Cicely. *Selected Writings, 1958-2004*. Oxford: Oxford University Press, 2006.
- Saunders, J. B. deC. M. ve Charles D. O'Malley. *The Illustrations from the Works of Andreas Vesalius of Brussels*. Mineola, N.Y.: Dover, 1973.
- Seaman, Barbara. *The Greatest Experiment Ever Performed on Women: Exploding the Estrogen Myth*. New York: Hyperion, 2004.
- Shils, Randy. *And the Band Played On*. New York: St. Martin's, 2007.
- Skipper, Howard E. *Cancer Chemotherapy*. University Microfilms International for American Society of Clinical Oncology, 1979.
- Smith, Clement A. *Children's Hospital of Boston: "Built Better Than They Knew."* Boston: Little, Brown, 1983.
- Solzhnitsyn, Aleksandr. *Cancer Ward*. New York: Farrar, Straus and Giroux, 1968.
- Sontag, Susan. *Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors*. New York: Picador, 1990.
- Starr, Paul. *The Social Transformation of American Medicine*. New York: Basic Books, 1983.
- Stevens, Rosemary. *In Sickness and in Wealth*. New York: Basic Books, 1989.
- Stokes, Donald E. *Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation*. Washington, D.C.: Brookings Institution Press, 1997.
- Stone, William Stephen. *Review of the History of Chemical Therapy in Cancer*. New York: Wood, 1916.
- Strax, Phillip (ed.). *Control of Breast Cancer Through Mass Screening*. Littleton, Mass.: PSG Publishing, 1979.
- Strickland, Stephen Parks. *Politics, Science, and the Dread Disease: A Short History of the United States Medical Research Policy*. Cambridge: Harvard University Press, 1972.
- Taylor, Grant (ed.). *Pioneers in Pediatric Oncology*. Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 1990.
- Taylor, Tanya. *The Cancer Monologue Project*. San Francisco: MacAdam/Cage, 2002.
- Teitelman, Robert. *Gene Dreams: Wall Street, Academia and the Rise of Biotechnology*. New York: Basic Books, 1989.
- Travis, Anthony S. *The Rainbow Makers: The Origins of the Synthetic Dyestuffs Industry in Western Europe*. Bethlehem, Pa.: Lehigh University Press, 1993.
- Varmus, Harold. *The Art and Politics of Science*. New York: W. W. Norton & Company, 2009.
- Vassila, Daniel, and Robert Slater. *Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill Is Rewriting Medical History*. New York: HarperCollins, 2003.
- Vesalius, Andreas. *On the Fabric of the Human Body: A Translation of De Humana Corporis Fabrica Libri Septem*. Novato, Calif.: Norman Publishers, 2003.
- Wangensteen, Owen ve Sarah Wangenstein. *Rise of Surgery*. Minneapolis: Minnesota Üniversitesi, 1978.
- Weinberg, Robert. *The Biology of Cancer*. London: Garland Science, 2006.
- . *One Renegade Cell*. New York: Basic Books, 1999.
- . *Racing to the Beginning of the Road*. New York: Bantam, 1997.
- Werth, Barry. *The Billion-Dollar Molecule: One Company's Quest for the Perfect Drug*. New York: Simon & Schuster, 1994.
- Wishart, Adam. *One in Three: A Son's Journey into the History and Science of Cancer*. New York: Grove Press, 2007.
- Wisnia, Saul. *The Jimmy Fund of Dana-Farber Cancer Institute*. Charleston, S.C.: Arcadia Publishing, 2002.
- Zachary, Gregg Pascal. *Endless Frontier: Vannevar Bush, Engineer of the American Century*. New York: Free Press, 1997.

Fotoğraflar

Sayfa 1 (sol-yukarıdan aşağı): New York Tıp Akademisi; kullanıma açık; kullanıma açık. Sayfa 2: Alan Mason Chesney Tıp Arşivleri, Johns Hopkins Tıp Enstitüleri (üç görüntü). Sayfa 3: Fotoğraf - Laboratoire Curie, Institut de Physique Nucleaire, AIP Emilio Segrè Visual Archives izniyle; © Keystone/Getty Images; *Boston Herald*. Sayfa 4: Albert ve Mary Lasker Vakfı izniyle; Jimmy Fonu; Brearley Koleksiyonu izniyle. Sayfa 5: Ulusal Kanser Enstitüsü/kullanıma açık; Ulusal Kanser Enstitüsü/kullanıma açık; Ulusal Tıp Kütüphanesi/kullanıma açık. Sayfa 6: Albert ve Mary Lasker Vakfı izniyle/kullanıma açık; 1971 Herblock karikatürü © Herb Block Vakfı; © Hugo Villalobos/ AFP/Newscom.com. Sayfa 7: © Roger Viollet/The Image Works; Corbis (iki görüntü); Associated Press. Sayfa 8: Cold Spring Harbor Laboratuvarı Arşivleri; © ve Dr. Robert A. Weinberg, Whitehead Enstitüsü izniyle; © Bert Vogelstein. *Science* dergisi izniyle *Science* 318, no. 5853 (2007): 1108-1113, "The Genomic Landscapes of Human Breast and Colorectal Cancers" yazısından yeniden basıldı. © AAAS; Dean Bradfield.

Dizin

- Abbott, Edward, 57
abl geni, 438, 440
ABMT, *b.kz.* kemik iliği nakli, otolog
ABO ilaç programı, 208
ACT UP, 322-23, 326, 431
Actinomyces, 124
adaletlilik doktrini, 269-70, 271
Adams, Jim, 115
adenom, 391
Adriyamin, 130, 210, 434-35
Afrika, Sahraaltı, 178
Ahmatova, Anna, 467
AIDS (edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu), 186
1980'lerdeki salgını, 168, 320-24
adlandırılması, 14
ile gelen damgalar, 320
toplumsal ve siyasi açıdan metafor olarak, 321
ve onkologlar, 320-21
ayrıca bkz. HIV
AIDS eylemcileri:
kampanyaları, 322-23
tarafından talep edilen deneysel ilaç erişimi, 323,
327, 431
akciğer hastalıkları, 263
akciğer kanseri, 46, 160, 394-96, 457, 458
ameliyatla çıkarılması, 60, 73, 260
artan oranlar, 235
için ışın tedavisi, 160, 409
için kemoterapi, 165, 312-13, 395, 409-10, 450
kadınlarda, 336
kansere öncesi evresi, 391
metastazi, 212, 260, 271, 273, 311, 395-96, 409
mezotelyoma, 280-81
ölüm oranları, 336, 407
sıklığı, 247, 336
ve sigara kullanımı, *b.kz.* tütün-kanser ilişkisi
akciğerlerin çıkarılması, 246
aktinomisin D, 124-25, 165-66
akut lenfoblastik lösemi (ALL), 3, 7, 35, 95, 167, 169,
232, 459
hastalık gerilemesi, 130, 194, 342-43, 406, 450-51
için araştırma kurulu, 133-34, 136, 146
için beyinde "sığınak", 130, 449
iyileşme oranı, 7, 12, 106, 173, 174, 232, 235, 236,
407
ve 6-MP, 94, 342
akut promiyelositik lösemi (APL), 413-16
akyuvarlar (lenfositler), 3, 13, 17, 29, 154, 413, 415
enfeksiyona tepki olarak, 13, 16
ve aminopterin, 34-35
ve azot hardalı, 90, 92
ve kemoterapi, 130, 319
ALGB, 133-34, 136, 146
alizarin, 83
ALL, *b.kz.* akut lenfoblastik lösemi
Allen, Woody, 384
Allgemeines Krankenhaus, 59-60, 63
Almanya, ve boyalı endüstrisi, 83-87
Alsop, Stewart, 206-7, 210
6-mp (6-merkaptopürin), 92, 127, 132-33, 140,
143, 338
ayrıca bkz. VAMP programı
alyuvarlar, 3, 18, 89
Amerika Kanser Araştırmaları Birliği, 24-25
Amerikan Akciğer Birliği, 270
Amerikan Cerrahi Birliği, 68-69, 79
Amerikan Kalp Birliği, 263
Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society
- ACS), 113-14, 175, 184, 263, 270, 300
Amerikan Kanser Kontrol Derneği (American Society
for the Control of Cancer - ASCC), 113, 114, 257, 258
ayrıca bkz. Amerikan Kanser Derneği
Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society
of Clinical Oncology - ASCO), 331-32, 434-36
Amerikan Siyanamid Şirketi, 31
Amerikan Tıp Derneği, 112, 255
Ames test, 282, 307, 462-63
Ames, Bruce, 281-82, 462-63
ametopterin, 145
ayrıca bkz. VAMP programı
aminopterin, 12, 34, 36, 37, 97, 98, 103, 123, 165, 224,
412, 440
aminotriazol, 464
anatomisi:
kansere bozulan, 60
üzerine Halsted'in çalışması, 62
üzerine Vesalius'un çalışması, 52-54
Andersson, Ingvar, 304
anemi, 27-29, 30, 31, 89, 207
ve folik asit, 31
anestezi, 57, 59, 63-64
anilin moru, 82-83
anilin, 82-83, 85, 88, 344, 439
anjyogenez, 393, 394, 395, 397, 413, 450, 465
antagonistler, 31, 37
antibiyotikler, 21-22, 124
direnci, 135
geliştirilmeleri, 134, 233
antifolatlar, 29, 31, 34, 35, 36, 88, 93, 94, 97, 98, 102,
105, 116, 123, 139, 165, 412
antikorlar, 85, 416-17
Her-2 için, 422-28
insanlaştırılmaları, 424-25
antionkogenler (onkogen karşıtı genler),
b.kz. tümör baskılayıcı genler
antiöstrojen, 220
antiseptikler, 58-59
Antman, Karen, 433
Apollo uzay programı, 181-82, 190
Arderne'li John, 50
Arşimed, 49
asbest, 280-81, 282, 388, 390, 463

- Asklepios, 41
 asparaginaz, 130
 Aşıl, 411
Aşk Hikâyesi (Love Story), 185
 Atakama Cölü mumyaları, 43-44, 46
Atlantic Monthly, 268
 atom bombası, 121
 Atossa, Pers Kraliçesi, 5, 42-43
 ile ilgili düşünce deneyi, 469-71, 473
 ATP, 31
 Au antijeni, 283-84
 Auden, W. H., 448
 Auerbach, Oscar, 262-63, 288, 290, 293, 390-91, 392
 Aufderheide, Arthur, 43-45, 46
 Avastin, 450
 Avedon, Richard, 307
 Avery, Oswald, 348-49
 Avustralya yerlileri, 283
Aynanın İçinden (Carroll), 448, 450
 azot hardalı, 211, 224, 261
 hardal gazı olarak, 88-89, 91-92, 165-66
 hiperplaziyi durdurması, 166, 412
 kaynaklı DNA hasarı, 166, 412
 kemik iliğine etkisi, 89, 92
- B12 vitamini, 28, 31
 Baca Temizleyicileri Yasası (1788, İngiliz), 243
 baca temizleyicileri, 176, 241-43, 245
 bağışıklık sistemi:
 kemoterapiyle verilen ödün, 168, 319
 ve AIDS, 319-23
 Bailar ve Smith'in makalesi, 233, 234-36, 343-35
 Bailar, John, 233, 234-35, 334-37
 Baillie, Matthew, 54-55
 Bainbridge, William, 33
 bakımevleri, 229-30
 bakteriler, 166, 351
 araştırma konusu olarak, 20, 208, 281-82, 354, 462
 enfeksiyon nedeni olarak, 58
 genlerinde yatay geçiş, 348
 kanserojenler olarak, 285-88, 307
 mutasyonları, 281-82, 462
 balgam, 49
 Baltimore, David, 358, 359, 376, 438
 Bannister, Roger, 446
 Banzhaf, John, 269-70, 407
 Barbacid, Mariano, 379, 381
 Bari, İtalya, 90-91
 Barnes Hastanesi, 73, 260-61
 Bayer, 88
 Bayne-Jones, Stanhope, 264
 Bazell, Robert, 436
Bcr geni, 438
Bcr-abl onkogeni, 438, 440-41, 442, 473-74
 Gleevec'e dirençli, 449
 Beadle, George, 349
 Beatson, George, 218, 219, 220, 221, 463, 472
 Becquerel, Henri, 74-75
 bellek yânlılığı, 453
 Bellevue Hospital, 62-63
 Belloc, Hilaire, 11
 V. Ramses, Mısır Kralı, 42
 Bennett, John, 12-13, 14, 16, 45, 345, 365, 437, 438, 472
 benzen bileşikleri, 282
Beowulf, 363
 Berne, Germaine, 473-76
- Berry, Donald, 305, 324, 408
 Bertipaglia, Leonard, 50
 5-florourasil, 156
 Beth Israel hastanesi, 317, 326
 beyin kanseri:
 ameliyatla alınması, 72-73
 genomları, 457-59
 için ışın tedavisi, 78
 beyin-omurilik sıvısı:
 ve kemoterapi, 170-71
 ve lösemi, 148-49
 beyin:
 lösemi "sığınağı" olarak, 130, 148-49, 449
 ve ışın tedavisi, 130
 Bezwoda, Werner, 326, 328-29, 331-33
 Biermer, Michael Anton, 17
 bileşik 606 (Salvarsan), 87
 bilim:
 Apollo programı ve toplumun bilim algısı, 181
 hedefe yönelik araştırmalara karşılık temel
 araştırmalar, 121-24, 187
 ve ölçümler, 19, 75, 201-02, 231
 ve teknoloji, 468
 Bilimsel Araştırma ve Geliştirme Ofisi (Office of
 Scientific Research and Development - OSRD),
 92, 121
 bilimsel devrimler, 200
 Billroth, Theodor, 59-60, 63, 68
Bir Hücresin Yaşamları (Thomas), 437
 Bir Milyon Kadın Çalışması, 463
 I. Darius, Pers Kralı, 42-43
 I. Dünya Savaşı:
 sonucu artan sigara tüketimi, 254
 ve hardal gazı, 88-89
 Birleşik Devletler Deniz Hastanesi, 26
 Birleşik Devletler Kamu Sağlığı Birimi, 261, 263, 264
 Bishop, J. Michael, 357, 364-68, 369, 370, 374, 375, 376,
 380, 385, 424
 Blake, William, 241
 blastlar, 3, 17, 35, 36
 Blatnik, John, 267
 bleomisin, 209, 210
 Bloodgood, Joseph, 66
 Blumberg, Baruch, 282-85
 Bobst, Elmer, 175, 189
 Bologna, İtalya, 441-42
 Bonadonna, Gianni, 224-25, 226, 232
 Bone, Homer, 25, 26
 bortezomib (Velcade), 450
 Boston Braves, 99-101, 104, 175
 Boston Red Sox, 104, 175
 Botstein, David, 424, 434
 Boveri, Theodor, 345-46, 347, 352, 355, 370, 371, 396
 boya endüstrisi, 82-87
 boyalar, yapay 82-87, 282, 344
 Boyd, Norman, 303
 böbrek kanseri, 72, 125-26
 Bradfield, Barbara, 425-29, 461
 Brandt, Allan, 246
 BRC A-1 geni, 381, 457, 470
 BRC A-2 geni, 464, 470
 Brenner, Sydney, 349
Brian'ın Şarkısı (Brian's Song), 185
 Brigham and Women's hastanesi, 30, 193
 Bristol-Myers Squibb, 449
 British American Tobacco, 278

- British Medical Journal*, 250
 Broder, Samuel, 138
 Brodeur, Paul, 271
 bronkojenik karsinom, 248
 Brown & Williamson, 277
 Brown, John, 61
 Brugge, Joan, 358
 Brunschwig, Alexander, 71–72
 Buchdunger, Elisabeth, 440, 442
 Buffleben, Gracia, 430, 432
 bulantı giderici ilaçlar, 230
 bulantı gidericiler, 209–10
 bulantı, kemoterapi etkisiyle, 168, 209–10, 213, 230, 309
 Burchenal, Joseph, 94, 133, 135, 170n, 188, 342
 Burdette, Walter, 265
 Burkitt lenformu, 177–78, 211
 Burkitt, Denis, 177–78
 Burroughs Wellcome Laboratuvarı, 93, 94
 Burstein, Harold, 454
 Burton, Robert, 340
 Bush, Vannevar, 120–23, 124, 187, 410
Business Week, 113
 Büyük Bunalım, 111
 Büyüklü Dağ, (Mann), 39
 büyüme hormonu, 420, 421
 BVP programı, 209
 Byron, George Gordon, Lord, 39
- c-kit* geni, 473–74
c-myc (*myc*) geni, 387–88, 390, 397, 416, 418, 460–61, 465
 Cairns, John, 231–33, 235, 355
 California Üniversitesi:
 Los Angeles (UCLA), 421, 423, 424, 426–28, 431
 San Francisco (UCSF), 364–65, 424, 431
 Calvino, Italo, 418
 Camel sigaraları, 272
Cancer Research, 258
 Canellos, George, 161, 165, 166, 167, 211, 316, 317
 Cantor, David, 239
 Cantor, Eddie, 96
 Carbone, Paul, 223–24
 Carboplatin, 415–16
 Carey, William, 184
 Carroll, Lewis, 362, 365, 367, 448, 450
 Carson, Rachel, 203–04, 463
 Carter, Paul, 425, 426, 434
 Castle, William, 11
 Cavenue, Webster, 381, 382
 cep telefonları, ve gilyom, 453–54
 cerrahi, 360, 411
 akciğer kanseri için, 60, 73, 260
 bir sahne oyunu olarak, 67
 enfeksiyon riski, 57–58
 evrimi, 56, 62–63, 67
 ışın tedavisiyle birlikte uygulanan bölgesel cerrahi, 199–00, 201, 470
 ile tümörlerin alınması, 42, 50–51, 56, 59–60
 karın ameliyatları, 59
 meme kanseri için, 59, 63, 199–00, 201, 205, 406;
 ayrıca bkz. mastektomiler
 radikal, bkz. mastektomiler, radikal; radikal cerrahi
 cerrahlar:
 aşırı güven, 67, 312
 kemoterapiye karşı olumsuz tavırları, 223–25
- Cezayir menekşesi, 142
 CGP57148, bkz. Gleevec
 Chabner, Bruce, 308, 411, 446
 Chappaquiddick skandalı, 182
 Charlotte Yasası, 330
 Chesterfield sigaraları, 272
 Chiari, Hans, 63
Chicago Tribune, 191, 193, 239
 Christakis, Nicholas, 452
 Christie Lastanesi, 220–21
 Christie, Agatha, 451
 cıvık mantarlar, 349, 351, 354
 Ciba-Geigy, 438–39, 440–41, 443
 Cipollone, Anthony, 272, 274
 Cipollone, Rose, 271–76, 277, 407
 cis-retinoik asit, 414–25
 Claire-King, Mary, 386
 Clauson, Phyllis, 401–02, 403
 Cleland, John, 208–9
 Clements, Earle, 268
 Cleveland Kliniği, 200
 CMF programı, destekleyici (adjuvan) kemoterapide, 224–25
 CML, bkz. kronik miyeloid (miyelojen) lösemi
 Cochran, William, 263, 265
 Codman, Ernest, 30n
 Cold Spring Harbor Laboratuvarı, 409
 Cole, Mary “Moya,” 220–21, 222–23, 225
 Coley toksini, 30n
 Coley, William B., 30n
 Collett, Mark, 363
 Collins, Francis, 457
 Conant, Marcus, 321
 Cooper case, 262
 Cooper, Geoff, 379
 Crick, Francis, 349
 Crile, George Barney, 69, 200–01, 202, 203
 Crile, George, Sr., 200
 Cullman, Joseph, 266
 Cummings, Karen, 402
 Curd, John, 424, 431, 433
 Curie, Marie, 75–76, 77, 78
 lösemiden ölümü, 79, 351
 Curie, Pierre, 75–76, 77, 78
 Cushing, Harvey, 66, 72–73
 cücelik, 421
- çevreciler, 463
 çiçek hastalığı, 24, 42, 178, 229, 347
Çiğneme Tütününün Aşırı Kullanımı Konusunda Uyarılar (Hill), 243–44, 280
 Çinde sigara tüketimi, 277–78
 çocuk felci, 22, 233, 346, 472
 için ulusal kampanya, 95–96, 178
 Çocuk Hastanesi (Boston), 11–12, 19, 22, 27, 29, 30, 34, 35, 96, 97–98, 99, 101, 103, 393
 Çocuk Hastanesi (Buffalo), 136
 çocuk işçiler, 243
 Çocuk Kanserleri Araştırma Fonu, bkz. Jimmy Fonu
 çocuklar:
 ve kanser, 125, 336
 ve lösemi, 7, 12, 17, 19, 33–37, 94, 98, 103, 105–6, 125, 136, 142, 166, 169, 173, 182, 235, 236, 407
Çocukluk Çağı Lösemisinin İyileştirilmesi (Laszlo), 21
 çok dozlu programlar, bkz. kemoterapi uygulamasında yüksek dozlu çoklu-ilaç programları

- D'Angio, Giulio, 125
 Dakhla, Mısır, 44
 dalak, ve lösemi, 14
 Dameshek, William, 148
 Dana-Farber Kanseri Enstitüsü, 155, 194, 314-18, 379, 440-41, 474
 bünyesindeki Kurumsal Değerlendirme Kurulu, 316
 Danışmanlar Paneli, 188, 192
 dasatinib, 449-50
 David, Ed, 190
 Davis, Marvin, 174
Davulları Yavaş Çalın (Bang the Drum Slowly), 185
 DDT, 464
 de Gouvea, Hilario, 351, 371, 372, 386
 de Koning, H. J., 131
De Morbis Artificum Diatriba (Ramazzini), 242
 Degos, Laurent, 414-15, 416
 Delbruck, Max, 349
 demir akciğer, 96, 472
 demir eksikliği, 27-28
 Democedes, 42-43
 denizkestaneleri, 345, 352, 354
 deoksiribonükleik asit, bkz. DNA
 dermekler ve birlikler, Amerikan kültürünün bir özelliği olarak, 109-10
 DES (dietsilbestrol), 217, 281, 282
 DeVita, Vincent, 153, 166-68, 174, 175, 224, 319
 Diamond, Louis, 35
 Dick, John, 465
 Dickens, Charles, 243
 Dickersin, Kay, 433
 Didion, Joan, 426
 dietsilbestrol (DES), 214, 281, 282
 Dieu Hastanesi, 52
 difteri, 85
 dil kanseri, 278
 dirimselcilik, 84
 Diyozer, Mısır Kralı, 41
 DNA (deoksiribonükleik asit), 365, 462
 aktarımı, 377-79
 azot hardalıyla uğradığı hasar, 166, 413
 hücre bölünmesinde, 28-29, 76
 kanserojenlerle uğradığı hasar, 76, 78, 124, 356, 412, 468
 mutasyonları, 6, 412, 468
 oluşumunun baskılanması, 93-94
 RNA'ya "transkripsiyon", 357
 ters (revers) transkripsiyon ile RNA'dan, 357-59, 376
 ve folik asit, 28-29
 ayrıca bkz. genler, genomlar
 doğalseçim, 252
 doğrusal hızlandırıcılar, 160-61
 Doisy, Edward, 217, 219
 Doll, Richard, 247, 248, 277, 468, 471
 akciğer kanseriyle ilgili çalışmaları, 249-53, 254-55, 257-58, 264, 266, 267, 280, 298, 355, 407, 462
 Donne, John, 52
 Dorchester, Mass., 33
 Doyle, Arthur Conan, 9
 dört sıvı kuramı, 49-51, 53, 81, 218, 469
 Drebin, Jeffrey, 417n
 Drew, Elizabeth, 269
 Druker, Brian, 440-47
 Dryja, Thad, 381-85, 421
 DuBridge, Lee, 187
 Duesberg, Peter, 363
 Duke Üniversitesi, 319, 323, 330, 331
 Dulbecco, Renato, 355, 356, 375
 "Düşüş" (Milosz), 118
 E. coli, 20
 Edell, Marc, 273-75, 276
 Edinburgh, İskoçya, 302, 306
 Edson, Margaret, 209, 213
 Edwards, Ralph, 99-101, 402
 Eflatun, 375
 Egan, Robert, 295
 Ehrlich, Paul, 81, 85-89, 241, 344, 439, 446
 ve sihirli mermileri, 87-89, 226, 238, 308
 Einhorn, Larry, 208-9, 212, 232
 Einstein, Albert, 375
 ekstirpasyon, 23
 elektrometre, 75
 Eli Lilly, 31, 142
 Elion, Gertrude, 93-94
 Eliot, T. S., 195
 "Ella" (VAMP uygulamasından sonra hayatta kalanlardan), 150-52
Ellie: Bir Çocuğun Lösemiyle Savaşı (Tucker), 21
 embriyonik kök hücreler, 465
 Enders, John, 22, 96
 Endicott, Kenneth, 165, 174, 180, 264
 enfeksiyon hastalıkları:
 taşıyıcılar, 249
 ve nedensellik, 258
 enfeksiyon:
 ameliyat riski olarak, 57-58
 işareti olarak virüs proteini, 284
 ve akıyularlar, 13, 16
 enfiye, 243-44
 enflamasyon (yangı), kanserojen olarak, 285, 289, 307, 344, 394, 463
 enzimler, viral, 357-58, 359
 epidemiyoloji, 242, 247, 249
 moleküler, 464
 vaka-kontrol çalışmaları, 249, 250-51, 280, 284
 ve bellek yanlışlığı, 453
 ve Framingham verileri, 451-52
 ve koruyucu/önleyici tıp, 294, 464
 ve meta-analiz, 265
 ve nedensellik, 257-60, 280, 294, 355
 veütün-kanser ilişkisi, 245-47, 251, 252-53, 254, 265
 Epstein-Barr virüsü (EBV), 178
 Erikson, Ray, 363, 366, 373, 380
 Erk proteini, 393, 461
 "erken erişim", ve deneysel tedaviler, 430-33
 Erwin, Bob, 436
 Eski Yunan, ve tıp 48-49
 esrar, bulantı giderici olarak, 209
 Eşcinsel Erkekler Sağlık Kriz Merkezi, 322
 eşcinseller, ve AIDS, 319-23
 etoposid, 210
 Evans, Audrey, 125
 evreler, evrelendirme, kanserde, 56, 68, 162-63, 166, 167-68, 222, 226, 293, 294, 391, 435, 469
 evrim, 40, 251-52
 Ewing, James, 30n

- Faget, Max, 181
 Farber, Emmanuel, 263, 265
 Farber, Norma, 30
 Farber, Sidney, 132, 165, 290, 401
 fon sağlayıcısı olarak, 104
 geçmiş, 18–19
 Jimmy Kliniği'nde, 127–28, 155, 193–94
 kanser araştırma hastanesi projesi, *bkz.* Jimmy Kliniği
 kanser araştırmaları savunucusu
 kanser araştırmaları, 124–25, 128–29
 lösemi araştırmaları, 19–20, 21, 27, 29–30, 31, 34–35, 94, 102, 103, 116, 123, 124–25, 133, 135, 139, 160, 313, 342, 440, 446
 olarak, 102, 174–75, 193
 ölümü, 193–94, 197, 467
 tasarladığı kemoterapi programları, 105
 ve “evrensel tedavi” olarak kemoterapi, 95, 157, 409
 ve geçirdiği kolostomi ameliyatı, 120
 yalıtık yaşamı, 27, 36, 103–4
 ve M. Lasker, 116–17, 118, 124, 174, 180, 194
 çocuk patolojisi uzmanı olarak, 11–12, 19
 ve VAMP tedavisi sonucu hayatta kalanlar, 151–52
 kanser virüsleri fikrini savunması, 178
 ve Kanslerle Savaş, 116, 120, 124, 152, 157, 181, 188, 192, 194, 238
 fare, transgenik, 387–88, 390
 Federal İletişim Komisyonu (Federal Communication Commission - FCC), 269–70
 Federal Sigara Etiketleme ve Reklam Yasası (Federal Cigarette Labeling and Advertising Act - FCLAA; 1965), 268–69, 271, 277
 Federal Ticaret Komisyonu (Federal Trade Commission - FTC), 267–68, 407
 feminizm, ve doktor-hasta ilişkileri, 203
 Fidler, Isaiah, 176
 Fieser, Louis, 264–65
 Figueroa, Rodolfo, 61
 Fisher, Bernard, 202–03, 204, 223–24, 225–27, 232
 Fitz, Katherine, 311–12, 406
 Fleming, Alexander, 461–72
 Flemming, Walther, 344, 345, 348, 369, 370
 florourasil, 156, 224
 folik asit (folat), 28, 29, 31, 412
 Folkman, Judah, 393
 Foote, Emerson, 114, 115, 189
 Ford, Edmund, 251–52
 Fortas, Abe, 268
 Fortune, 23–24, 25, 231
 fosforilasyon, 363–64, 366, 385, 424, 438–39
 fosil kayıtlar, 252
 Fowler, James, 452
 Fox Chase Kanseri Merkezi, 283
 Fox, Nelene, 326–29
 Framingham, Massachusetts ve uzun dönemli çalışmaları, 451–52
 Frankfurt Anilinfarben-Fabrik, 86
 Frei, Emil “Tom,” 132–33, 135, 136, 137, 140–41, 142, 143, 155, 165–67, 210, 232, 264, 380
 Dana-Farber dönemi, 314–18
 ve STAMP, 314, 315, 316, 318
 ve VAMP, 144–45, 145–49, 169, 314
 Freireich, Emil, 131–33, 135, 137, 139, 140–41, 142, 143, 166–67, 210, 232, 264, 371
 ve VAMP, 144–45, 145–49, 169
 frengi, 87, 159, 242
 Friend, Steve, 384–85
 Furth, Jacob, 265
 Galbraith, John, 23
 Gale, Thomas, 49
 Galen, Claudius, 47, 49–51, 53–55, 56, 80, 92, 160, 218, 242, 285, 346, 441, 469
 Gallie, Brenda, 381, 382
 Gallo, Robert, 322
 Gans, Hiram, 467
 Garb, Solomon, 180–81, 188, 238
 gastrit, 280, 285–88
 gastrointestinal stromal tümör (GIST), 473–76
 gay-bağlantılı bağışıklık yetmezliği (GRID), *bkz.* AIDS
 gelişmekte olan ülkeler, tütün endüstrisinin hedefi olarak, 277–78
 Geller, Henry, 269–70
 gemcitabin (Gemzar), 157
 gen(ler), genom(lar), 6
 dizilenmeleri, 457–61, 470
 DNA içerikleri, 349
 işlevleri, 369, 371, 373–74, 438, 462
 kalıtsal özelliklerin taşıyıcıları olarak, 347–48, 369, 371
 kanserojenler olarak, *bkz.* onkogenler
 kimaralar, 371, 415–16, 437–38
 kromozomlarda taşınmaları, 348
 mekanizmaları, 349–50, 369–74
 mutasyonları, *bkz.* mutasyon, genetik
 tek yönlü bilgi akışı, 350, 357, 359
 translokasyonları, 370–71, 408, 415–16, 437–38
 tümör baskılayıcı, *bkz.* tümör baskılayıcı genler
 ve RSV, 356–57
 yapıları, 369, 370–71, 438, 462
 Genentech, 419, 420–25, 430–36
 Herceptin deneyleri, 426–29, 431, 433–36, 437
 Nelson’un “cenaze konvoyu”, 432–33
 genetik antropoloji, 282–83
 genişletilmiş alan ışınımı, 161–63, 166
 gerileme:
 ALLde, 130, 194, 342–43, 406
 APLde, 415–16
 CMLde, 444–46, 448, 450, 451
 Hodgkin lenfomunda, 162–63, 174, 182
 lösemide, 35, 36, 103, 130, 136, 147–48, 182, 194
 meme kanserinde, 221, 226, 318, 461, 463
 Ghosh, Amitav, 200
 Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 266–67, 323, 327, 430, 436, 462
 Gilbert, Rene, 161
 Gilman, Alfred, 92
 Gladwell, Malcolm, 306
 Gleevec (imatinib):
 direnci, 448–50, 475
 kanseri tedavisinin “dört dakikalık mili” olarak, 446
 ve CML, 441–47, 448–50
 ve GIST, 473–74
 gliyoblastomlar, 72
 gliyom, ve cep telefonları, 453–54
 Gluck, Louise, 411
 Goldman, John, 443
 Goldstein, David, 126, 127–28
 Goldstein, Sonja, 126–27
 Goodfield, June, 1
 Goodman, Louis, 91
 Gorman, Michael, 399

- Gornik, Heather, 335-37
 Gould, Stephen Jay, 38
 göbek bağı kanı, 405-406
Görünmez Kentler (Calvino), 418
 grafitin alıcısı reddi (graft-versus-host) hastalığı (GVHD), 313, 444
 Graham, Everts, 73, 246, 264
 akciğer kanseri ve ölümü, 254, 260-61, 262
 laboratuvar deneyleri, 258-59, 463
 tütün-kanser çalışması, 248-49, 250-51, 256, 257-58, 260, 264, 267, 405
 Greaves, Mel, 47
 Greene, Mark, 417n
 grip (influenza), 47-48, 356
 1918 pandemisi, 112
 Grubbe, Emil, 76-77, 78, 79, 199
 Gustafson, Einar "Jimmy," 98-101, 175, 401-03
 Guy's Hastanesi, 158
 Haagensen, Cushman, 197-98, 202
 hafifletici (palyatif) bakım, 227-30, 235, 311
 için ilaç deneyleri, 230
 Haldane, J. B. S., 6
 halk sağlığı ve hijyen, 22
 Halley kuyruklu yıldızı, 375
 Halsted, Caroline Hampton, 64
 Halsted, William Stewart, 61-70, 160, 205, 223, 323
 ilaç bağımlılığı, 63-65, 229
 merkezkaç kuramı, 198-99, 203
 öncüsü olduğu radikal cerrahi, 6, 23, 61, 65-70, 71-72, 74, 79, 176, 197-99, 200, 201, 202, 222, 229, 295, 469
 "sahte lütuf"a tavrı, 66
 Hamill, Peter, 263
Hamlet (Shakespeare), 1
 Hanafusa, Hidesaburo, 366, 373
 Hanahan, Douglas, 396-98
 hardal gazı, bkz. azot hardalı
 hareketlilik, kanser hücrelerinde, 392, 393, 394
 ayrıca bkz. metastaz
 Harlow, Ed, 409
 Harmon, Steve, 309-10, 405
 Harvard Tıp Okulu, 18-19, 27, 30
 Harvey, Gideon, 84
 Hastalık Kontrol Merkezleri (Centers for Disease Control - CDC), 319
 hastalık(lar):
 adlandırılmaları, 14, 47-48
 için risk etkenleri, 451-52
 üzerine Galen'in kuramı, 49-51, 53-55, 56, 80, 92, 218, 242, 285
 üzerine Virchow'un hücre kuramı, 14-16
 hastaneler, çoğalmaları, 22
 hasere öldürücüler, 463-64
 Hayes, Daniel, 433
 hcg (koryogonadotropin), 139, 140, 141
 Health Net, 327-28, 329
 Fox davası, 327, 329
 Heath, Jeff, 100
 Heckler, Margaret, 322
 hedefli tedaviler, 411-17, 418, 450, 462
 APL için, 413-16
 CML için, 437-47, 448-50
 meme kanseri için, 419-28, 461, 470, 471
 Hegel, Georg, 206
 Heister, Lorenz, 50
Helicobacter pylori, 286-88, 307, 463
 Heller, John, 116
 hematoloji, 27
 hemofili, 421
 hepatit B virüsü (HBV), 284, 307
 aşısı, 285, 294
 hepatoselüler kanser, 284
Her-2 geni, 419, 420-27, 430, 432-36, 461, 470
 Herceptin (Trastuzumab), 422-28, 462, 470
 deney 648, 434-35
 hastaların erişim talepleri, 430-33
 ile ilgili klinik deneyler, 426-29, 430, 431, 433-36, 437
 Hermann, I., 339
Herodot Tarihi, 42
 Herodot, 42, 43
 herpes, 346
 Hertz, Roy, 138, 139-40
 Hickam, John, 265
 hidrolik, 49
 Hiepler, Mark, 327, 329
 Hill, Austin Bradford, 247-48
 ve akciğer kanseri çalışmaları, 249-50, 251, 252-53, 254, 257-58, 264, 266, 267, 280, 298, 355, 407, 462
 ve geliştirdiği rastgele yöntemli deney protokolleri, 134-35, 247
 ve nedensellik ile ilgili varsayımları, 259-60
 Hill, John, 243-44, 280
 Hill, Lister, 109, 119, 182, 188
 Hindistan, sigara tüketimi, 277-78
 HIP (Heath Insurance Plan - Sağlık Sigortası Planı), 298-300, 301
 hiperplazi, 15, 28-29, 143, 208
 hiperplazi, patolojik, 6, 15-16, 39-40, 48-49, 139, 143-44, 344, 352, 356, 360, 362-64, 374, 377, 381, 393, 397, 411-12, 465-66
 antifolatlarla kesintiye uğraması, 412
 azot hardalıyla durdurulması, 166, 412
 bir zaaf olarak, 411-12
 onkogenlerle uyarılması, 362-64, 377, 438
 X-ışınlarıyla engellenmesi, 76
 ayrıca bkz. neoplazi
 hipertrofi, 15
 hipofiz hücreleri, 420
 Hipokrat yemini, 71
 Hipokrat, 48-49, 50, 157, 312, 469
 ve "doğrudan içine" ifadesi, 53
 Hiroşima, bombalanması, 121
 Hitchings, George, 93, 94
 HIV, 14n, 168, 322, 361, 431
 HMO'lar (Health Management Organizations - Sağlık Bakım Kuruluşları), 298
 ve deneysel ilaçları kapsam dışı saymaları, 327, 329-30
 Hodgkin lenfomu, 154-55, 185, 226, 232, 405
 belirtileri, 154, 167
 bölgesel bir hastalık olarak, 150, 163, 166
 evreleri, 162-63, 166, 167-68
 gerileme oranları, 162-63, 174, 182, 232, 235, 336, 406, 407, 471
 için ışın tedavisi, 161-63, 166
 için kemoterapi sonucu löseminin nüksetmesi, 168
 için kemoterapi, 166-69, 212, 312, 319
 keşfi, 157-60
 metastatik (yayılımlı), 166

- Hodgkin, Thomas, 157-60
Hoechst Kimyasal İşlemler, 87, 88
Hofmann, August, 84
Holland, James, 133, 170n, 188, 437
Holleb, Arthur, 300
hormon tedavileri:
destekleyici (adjuvan), 225-26, 227, 463
meme kanserinde, 218-21, 222, 225-26, 463, 470, 472
prostat kanserinde, 217-18, 226
hormonlar:
düzenleyici işlevleri, 215-16
yapay, 281
ayrıca bkz. *belirli hormonlar*
HTLV-1, 421
Huebner, Robert, 363n
Huggins, Charles, 214-17, 219, 220, 308
Hungerford, David, 370
Hunter, David, 464
Hunter, John, 56-57, 59, 469
hücre büyümesi:
hiperplastik, bkz. hiperplazi
hipertrofik, 15
neoplastik, bkz. neoplazi
hücre kuramı, hastalıkla ilgili 14-16
hücre ölümü (apoptozis), 397, 408, 413
hücreler:
normal ve anormal, 456, 466
zarları, 416-17
ışın tedavisi, 23, 156, 160-61, 411
akciğer kanserinde, 160, 409
bölgesel cerrahi ile birlikte, 199-200, 201, 470
genişletilmiş alan, 161-63
hastalık evresine bağlı olarak, 162-63
Hodgkin lenfomunda, 161-63, 166
kemoterapi ile birlikte, 125-26, 156, 171-73, 406
lenfomlarda, 78, 160
meme kanserinde, 76-77, 78, 160, 163, 199, 470
tutulu alan, 162
ve radyum, 77, 199
ve X-ışınları, 76-77, 160-61
İç Hastalıkları Kongresi, 87
IDAV (bağışıklık yetmezliği bağlantılı virüs), bkz. HIV
ikili virüs varsayımı 372-74, 381, 382, 385
2. Dünya Savaşı, 26, 90, 111, 132
sırasında bilimsel araştırmalar, 121-22, 132-33
sonucu artan sigara tüketimi, 254
ilaç direnci, 135, 448-50
ilaç endüstrisi, 433
ayrıca bkz. *ilgili şirketler*
ilaç, tanımı, 419-20
imatinib, bkz. Gleevec
İmhotep, 41-42, 43, 56, 469
Imperial Kimya Endüstrileri (Imperial Chemical Industries - ICI), 220
İngiltere:
Bir Milyon Kadın çalışması, 463
boya endüstrisi, 83
çocuk işgücü, 243
doktor kayıtları, 253, 298
tekstil endüstrisi, 82-83
tütün tüketimi, 244
inme, 451
İnsan (Human) EGF Reseptörü (HER), 419
İnsan Genom Projesi, 457
insan genomu, 458
ve ayrılmaz parçası olarak kanser, 468
insan papilloma virüsü (human papilloma virus - HPV), 354n, 386n
İnsan Vücudunun En Önemli Bazı Parçaları için Hastalıklar Anatomisi (Baillie), 54
insülin, 420, 421
Internet, hasta sohbet odaları, 445, 473
irin, 13, 14
iskorbüt, 112
İstatistik Birimi, 249
istatistik:
negatif iddialar, 201-02
normalizasyon, 234-35; ayrıca bkz. yaş ayarlaması
İstituto Tumori, 224
İsviçre:
ABMT deneyi, 331
mamografi deneyleri, 302, 304-305
Jacob, Francois, 349
Javits, Jacob, 189
Jencks, Maggie Keswick, 333-34, 457
Jenner, Edward, 347
Jensen, Earl, 379
Jensen, Elwood, 219, 220, 221
Jimmy Fonu, 98-101, 104, 110, 174-75, 194, 401
Jimmy Kliniği, 98, 101-02, 104-6, 126-27, 175, 403
ve Farber, 127-28, 155, 193-94
ve ölümler, 127-28
"Jimmy'nin" Yaptığı Ev, 95
jinekolojik hastalıklar, 291
John Harvey, 91
Johns Hopkins Hastanesi, 64, 66, 457
Jordan, V. Craig, 221
Journal of the American Medical Association, 250
Kadınlar Ordusu, 113, 115
kadınlar:
akciğer kanserinden ölüm oranları, 336
arasında sigara kullanımı, 272, 452
sigara reklamlarının hedefi olarak, 272
Kafka, Franz, 107
kalın bağırsak (kolon) kanseri, 60, 118-19, 212, 336, 386, 407, 450, 457, 458
kalıtlabilir özellikler, 347-48, 369, 371
kalp hastalıkları, 46, 112, 263, 288
ve kolesterol, 451
kan antijenleri, 283-84
kan nakli, 200, 284
kan nakli, 200, 284
kan testleri, 2, 3, 7
kan yapıcı kök hücreler, 463
kan-beyin bariyeri, 149, 170
kan:
"dört sıvı kuramı" kapsamında, 49, 54
göbek bağındaki, 404-05
ve kan yapıcı kök hücreler, 465
ayrıca bkz. *alyuvarlar, akyuvarlar*
Kanada Ulusal Meme Tarama Çalışması (Canada National Breast Screening Study - CNBSS), 302-304, 306
kangren, 58
Kanser Araştırma Enstitüsü, 283
kanser araştırmaları:
AIDS krizinin etkileri, 323

cüretkâr ve temkinli yaklaşımlar, 133, 140-41, 142, 143, 146, 167, 169, 170, 212, 314

geçmişle bağlantılı olarak, 472

karsinogenezin öneminin azımsanması, 308

kllinik veya laboratuvar temelli, 341, 343, 359-60, 380, 408, 410, 462-63

ve "tek bir neden, tek bir tedavi" yaklaşımı 95, 157, 176, 227, 337-38, 346-47, 409

ve 2. Dünya Savaşı, 26

ve klinik deneyler, *bkz.* protokoller

ve Kongre, 24-25, 115-16, 124, 152, 180, 188-93, 462

ve yetersiz fon geçmişi, 23-25

ayrıca *bkz.* *özgül kanserler, araştırmacılar ve tedaviler*

Kanser Genom Atlası Konsorsiyumu, 457-58

Kanser Genom Atlası, 457-61

kanser hastaları:

"yedinci duyu" sahipleri olarak, 2

tarafından talep edilen deneysel tedavi erişimi, 323,

326-28, 430-33

ve doktorlarla ilişkileri, 203, 206, 213, 310-12, 456

ve Internet sohbet odaları, 445, 473

ve kanser sonucu kimlik yitimi, 4, 404

ve kanserin vurduğu damgalar, 128, 320

ve yan etkiler, 213, 309-10

kanser kaydı, 231-32

Kanser Kemoterapisi Ulusal Hizmet Merkezi (Cancer Chemotherapy National Service - CCNSC), 124

Kanser Koşusu (Cancer Ward) (Soljenitsin), 4, 185, 320, 467

"kanser kök hücreleri," 465-66

kanser öncesi, 290, 310, 462

üzerine Auerbach'ın araştırmaları, 262-63, 288, 293

kanser önleme, 233-34, 237-38, 242-43, 246, 285, 462-65

birincil ve ikincil, 294

için karsinogenezi anlamının önemi, 288-89, 307

için tarama, *bkz.* tarama

ve Ames testi, 282, 307, 462-63

ve Auerbach'ın araştırmaları, 262-63, 288, 290, 293

ve risk etkenleri 45, 280, 307, 452-53, 462-63

ve sigara kullanımı, *bkz.* bütün-kanser ilişkisi

ve toplumsal ağlar, 452-53

Kanser ve Lösemi B Grubu (Cancer and Leukemia Group B - CALGB), 324

"Kanser Yenilemedi" (Bailar ve Gornik), 335-37

kanser:

artan oranı, 24

Aşıl'ın topuğu olarak, 411-3, 450

ayrırcı özellikleri, 396-98, 413, 450, 456

belirlenmesi, 45

belirti öncesi evreleri, 294

bölgesel hastalıktan sistemik hastalığa ilerleyişi, 411

bulaşıcı olarak algılanması, 178

evreleri, 56, 68, 162-63, 166, 167-68, 293, 294, 390-92, 469

göç eden bir hastalık olarak, 392, 393, 394, 397, 449, 473

hücrelerinde biçimsel değişiklikler, 292-93

için altı derecelik ayrılık kuralı, 418

için cerrahi, *bkz.* cerrahi

için hedefli tedaviler, *bkz.* hedefli tedaviler

için ışın tedavisi, *bkz.* ışın tedavisi

için kemoterapi, *bkz.* kemoterapi çocuklarda, 125, 336

ile bozulan doğal anatomi, 60

ile ilgili merkezkaç kuramı, 198-99, 203

kallılabilirliği, 257, 350-51, 386

kamusal bir konu olarak, 113-15, 185-87

klonal bir hastalık olarak, 40

kötücul ikizimiz olarak, 39-40

metastazı, *bkz.* metastaz,

"modern" yaşamın simgesi olarak, 39, 245

mutasyonları, *bkz.* mutasyon, genetik

nedeni olarak ışınım, 78-79, 176

nedenleri, *bkz.* karsinogenez ortaya çıkış sıklığını etkileyen toplumsal değişimler, 45-46

ölüm oranları, *bkz.* ölüm oranları, kanser için

ölümsüzlük özelliği, 6, 317, 465-66

ömür uzunluğuyla bağlantılı olarak, 45

sağkalım oranları, 296-97

sınırsız çoğalma potansiyeli, 397

sistemik bir hastalık olarak, 80, 81, 141, 175, 411

sözcüğünün kökeni, 48

tek bir hastalık olarak algılanması, 157, 176, 337-38

toplumsal mücadele alanı olarak, 454

toplumsal ve siyasi açıdan metafor olarak, 186-87

tümörleri, *bkz.* tümörler

uyum yetisi, 39, 393

uzak geçmişte, 41-43, 44-45, 48-50

üzerine Galen'in kuramı, 49-51, 54-55, 56, 80, 92, 218, 242, 285, 346, 441, 469

ve gerçek ve sanal deney grupları, 296

ve hücre büyümesi, *bkz.* hiperplazi, patolojik

ve hücre ölümü sinyallerine direnç, 391, 408, 413

ve ilaca direnç, 448-50

ve Kızıl Kraliçe sendromu, 450, 451, 453, 476

ve özgüllük, 81-82, 85-89, 92-94, 214, 226, 440

ve sigara kullanımı, *bkz.* bütün-kanser ilişkisi

yaşa bağlı hastalık olarak, 6, 45, 234, 304-307

ayrıca *bkz.* *özgül kanserler*

"Kanser: Büyük Karanlık," 23-24

Kanser: Evrimsel Miras (Cancer: The Evolutionary Legacy), 47

Kansere Çözüm: Ulusal Bir Hedef (Garb), 180-81, 238

"Kanserin Ayrıncı Özellikleri" (Weinberg ve Hanahan), 396-98, 450

Kanserin Fethi İçin Ulusal Program, 188

Kanserin Fethi Komisyonu, 188

Kanserin Fethi Yasası (Kennedy/Javits tasarısı), 189-90, 191

Kanserle Savaş, 123, 175-76, 317, 334, 335, 337, 355, 462

Apollo uzay programlarıyla paralellik, 181-82

başarının tanımı, 467-69, 471

Danışmanlar Paneli, 188, 192

ile ilgili *Tilmes* ilanı, 184-85, 187

ilerlemenin ölçülmesi, 231, 235, 328-38

ve Farber, 116, 120, 124, 152, 157, 181, 184, 188, 192, 194, 238

ve M. Lasker, 115-16, 119-20, 124, 157, 180-81,

182, 187-90, 192-93, 195, 238, 300, 408, 409

ve Nixon, 184-85, 188, 191-92

kanserojenler:

bakteriyel, 285-88, 307

çevresel, 176-77, 179, 242, 354, 394, 453, 463-64

etkisiyle DNA hasarı, 76, 78, 124, 356, 412, 468

kaynaklı genetik mutasyonlar, 282, 367, 369

kimyasal, 280-81, 394, 453

olarak genler, *bkz.* onkogenler; tümör baskılayıcı genler

- olarak aşının, 78-79, 352, 354, 369, 395
 olarak mutajenler, 282, 307, 351, 352, 367, 369, 412, 463
 olarak tütün, *bkz.* tütün-kanser ilişkisi
 olarak yangılar (enflamasyonlar), 285, 288, 307, 344, 394, 463n
 viral, 176, 177-79, 282-85, 307, 346-47, 354-55, 356-61, 362, 367
 Kantarjian, Hagop, 445, 447
 Kaplan, Henry, 160-63, 166, 169, 188, 226
 Kaposi sarkomu, 319-21, 322
 Kapsamlı Kanser Merkezleri, 211
 karaciğer kanseri, 284, 294, 344
 karbolik asit, 58-59, 63
karkinos, 48-49, 469
 karsinogenez, 289
 için ikili vuruş varsayımı, 372-74, 381, 382, 385
 kanser öncesi evreleri, 391
 mekanizması olarak genetik mutasyonlar, 6, 40, 179, 282, 362, 367, 369-74, 375, 385-88, 390-94, 396-98, 409, 412, 456-57, 468, 470-71
 moleküler modelleri, 394-96
 ortak nedeni, 346, 351, 352, 396
 öneminin azımsanması, 308
 önleme çalışmalarındaki önemi, 288-89, 307
 rol oynayan iç ve dış etkenler, 346, 354, 355
 üzerine Auerbach'ın araştırmaları, 262-63, 288, 290, 293, 390-91, 392
 üzerine somatik mutasyon varsayımı, 176-77
 üzerine Varmus/Bishop (protoonkogen) kuramı, 366-68, 369, 374, 375, 380, 385
 ve epidemiyoloji, 280
 ve kromozomlar, 345-46, 347, 352, 370-71, 408
 ve risk etkenleri, 45, 280, 307, 354, 452-53, 462-64
 Keats, John, 39
 Keefer, Chester, 132
 kemik iliği nakli, 398-99, 428
 allojenik, 313, 441-42, 444
 kemik iliği nakli, otolog (ABMT), 312, 313-14
 Bezowda'nın başarı iddiası, 328-29, 331-32
 Bezowda'nın sahte verileri, 332-33
 için STAMP protokolü, 314, 315-19, 324, 330, 331, 333-34
 ile ilgili ikincil kanser riski, 330, 333
 ile ilgili ölümcül yan etkiler, 331, 333
 ile ilgili yasal yaptırımlar, 330
 klinik deneylerin seyrekliği, 330-31
 uygulamaların artması, 326-32
 kemik iliği:
 azot hardalından etkilenimi, 89, 92
 biyopsileri, 7, 17-18, 37, 149
 içinde lösemi, 36, 139, 310-11
 kan hücresi fabrikaları olarak, 17-18, 29, 313, 413, 465
 kemik tümörleri (osteosarkomlar), 44
 kemoterapi, 7, 116, 308, 360, 455
 adjuvan (destekleyici) 223, 224-25, 226, 227, 326, 406, 470
 akciğer kanserinde, 312-13, 395, 409-10, 450
 ayırım gözetilmeksizin kullanımı, 214
 doz sınırlamaları, 313
 evrensel tedavi olarak, 95
 hedefe yönelik, *bkz.* hedefli tedaviler
 Hodgkin lenfomunda, 166-69, 212, 312, 319, 407
 için tedavisi ile birlikte, 125-26, 156, 171-73, 406
 ile öldürülen hücrelerin sabit yüzdesi, 144
 ilgili sağkalım oranları, 232, 235; *ayrıca bkz. özgül kanserler*
 lenfomlarda, 92-93, 98-99, 124, 135-37, 138, 165, 407, 450
 lösemide, 19-20, 21, 27, 29-30, 31, 34-37, 94, 102, 103, 105-6, 124, 135-37, 138, 143-45, 170-73, 312, 343, 407, 450
 meme kanseri için, 124-25, 165, 236, 310, 312-13, 434-35
 sitotoksik, 44-45, 145n, 165-66, 168, 171, 179, 211, 212, 224, 227, 309, 313, 316, 324, 411, 434-35, 459
 sonucu kısırlık, 168
 sonucunda ikincil kanserler, 168, 310, 316
 tümörlerde, 124-25, 156, 211, 312-13
 uygulamasında kemik iliği nakli, *bkz.* kemik iliği nakli
 uygulamasında yüksek dozlu çoklu-ilaç programları, 135-37, 138, 143-46, 165, 166, 169, 170, 175, 176, 179-80, 208-9, 211-13, 220, 236, 309, 310, 312-13, 334, 395, 406, 450, 459; *ayrıca bkz. kemik iliği nakli; belirli programlar*
 ve "kansere kök hücreleri", 465-66
 ve akyuvarlar, 130, 319
 ve bağışıklık sistemine verdiği zarar, 168, 319
 ve cerrahların olumsuz tavrı, 223-25
 ve Ehrlich, 85-89
 ve özgül çekim (afinite), 81-82, 85-89, 92-94, 440, 441, 446
 yan etkileri, 18, 98, 126, 168, 209-10, 213, 230, 309
 zehirli olmayan, 446
 Kennedy, Edward, 182, 189
 Kennedy, John F., 263-64
 Kennedy/Javits tasarısı (Kanserin Fethi Yasası), 189-90, 191
 Kettlewell, Henry B.D., 252n
 Keynes, Geoffrey, 197, 199-202, 203
 Kırım Savaşı, 244
 kısırlık, kemoterapinin bir yan etkisi olarak, 168
Kızıl Dosya (Doyle), 9
 Kızıl Kraliçe Sendromu, ve kanser, 450, 451, 453, 476
 Kiltie, Harriet, 31, 34
 kimeralar, 371, 415-16, 437-38
 kimyasal boyalar, 85-86
 "kimyasal kastrasyon," 217, 219
 Kimyasal Savaş Birimi, 92, 94
 kimyasallar, yapay, 82-87, 93, 281
 ve tip, 84-85
 kinaz inhibitörleri (engelleyicileri), 439-41, 442, 449-50
 kinazlar, 363-64, 366, 373, 438-39, 473-74
 Kiribaya mumyaları, 43-44, 46
 Kiros, Pers Kralı, 42
 Klausner, Richard, 337, 471-72
 klinik deneyler, *bkz.* protokoller
 klon, 40
 kloramfenikol, 22
 Knudson, Alfred, 371-74, 381, 382, 385
 Koch, Robert, 85, 258, 259, 387
 Kohler, George, 423
 kokain, 63-64, 229
 kolesterol, 451
 kolonoskopi, 336, 407
 Kongre, ABD:
 denetleme yetkisi konusundaki tutumu, 266
 ve kanser araştırmaları, 24-25, 115-16, 124, 152,

- 180, 188-93, 462
ve tütün endüstrisi, 264, 268
- Kore Savaşı, 138-39
- koriyogonadotropin (hcg), 139, 140, 141
- koriyokarsinom, 138-39, 142, 171, 232
- Kornberg, Arthur, 354
- Kornegay, Horace, 274
- Korsmeyer, Stan, 393
- koruyucu/önleyici tıp, 285
ve epidemiyoloji, 294
ayrıca bkz. kanser önleme
- Koster, Bill, 97-98, 99, 101, 104
- kök hücreler, 404, 465
- köpekler, ve prostat kanseri, 216-17
- Kral Oidipus* (Sophocles), 326
- Kramer, Larry, 322-23
- kreatin, 31
- kriptokok kaynaklı menenjit, 320
- kromozomlar, 344
boyanmaları, 344, 370
eşleşmeleri, 382
gen taşıyıcıları olarak, 348
kanser hücrelerinde, 345-46, 347, 352, 430-31
translokasyonları, 370-71, 408, 415-16, 437-38
- kronik miyeloid (miyelojen) lösemi (chronic myeloid leukemia - CML), 370-71, 437-38, 440, 451
hastalık gerilemesi, 444-46, 448, 450, 471
için Gleevec deneyi, 443-45
ilaç direnci, 448-50
ve kemik iliği nakilleri, 441-42, 444
- Krumbhaar, Edward ve Helen, 89, 92
- kurum ve is, 176, 242, 243, 369
- Kushner, Rose, 116, 197, 204, 213, 411
- kürtaj, 203
- L-1210 lösemisi, 143-44
- L&M sigaraları, 272
- LaCombe, Michael, 132
- Lancet*, 305, 319, 320
- Landers, Ann (Eppie Lederer), 189-90
- Landsteiner, Karl, 346
- Lasker Gönüllüleri, 107, 115, 116, 117, 119, 120, 123, 157, 180, 181, 182, 187, 189, 192, 193, 238, 257, 322, 380
- Lasker Ödülü, 192
- Lasker, Albert, 112-13
ACS kurulunda, 114
kalın bağırsak kanseri, 118-19
reklamcılık dehası olarak, 111
- Lasker, Mary Woodard, 380n, 399
bir sosyete siması olarak, 110, 113, 119
fon çalışmaları, 119
geçmişi, 110-11
kanser bilincini yaygınlaştırma kampanyası, 114-15
Kanserle Savaş'ta, 115-16, 119-20, 124, 157, 180-81, 182, 187-90, 192-93, 195, 238, 300, 408, 409
ölümü, 409
tıp araştırmaları misyoneri olarak, 112-13
ve ACS, 114-15
ve eşinin kanseri, 119
ve Farber, 116-17, 118, 124, 174, 175, 180, 194
- Laslo, John, 21
- Lauder, Leonard, 104
- Lawrence, D. H., 369
- Leakey, Louis, 44
- Leder, Philip, 387-88, 390
- Lederle Laboratuvarı, 31, 34
- Lee, Philip, 190
- Lee, Rose, 76-77
- LeMaistre, Charles, 264
- lenf düğümleri, 159
ameliyatla çıkarılmaları, 59, 66, 198
- lenfoid hücreler, 17
- lenfomlar, 153-54, 232, 320
Hodgkin, bkz. Hodgkin lenfomu
için ışın tedavisi, 78, 160
için kemoterapi, 92-93, 98-99, 124, 135-37, 138, 165, 407, 450
nüksetmesi, 93
tedavi oranları, 237
- Leopold Cassella Şirketi, 86
- Lerner, Max, 404
- Levi, Primo, 400
- Levinson, Art, 363n, 424, 434
- Levittown, 22-23
- Li-Fraumeni sendromu, 386
- Li, Min Chiu, 138-39, 142, 171, 223
- Life*, 24, 178
- Liggett, 273-75
- Lindskog, Gustaf, 91
- Lister, Joseph, 58-59, 63
- Little, Clarence Cook, 113, 114, 115, 257-58, 259, 267
- Lockhart-Mummery, John, 290
- lomber ponskiyon, 130, 148
- London, Jack, 222
- Longoria, Ethel, 139
- Lord and Thomas, 111
- Lorde, Audre, 231
- Lorillard Tütün Şirketi, 273-75, 277
- Los Angeles Times*, 74
- lösemi, 3, 264, 341, 380, 446, 458
adlandırılması, 14
akut miyeloid (AML), 16-17
akut promiyelositik (APL), 413-16
başka kanserlere uygulanan kemoterapinin bir sonucu olarak, 168, 310, 316
belirtilerinin çokluğu, 13
çocuklarda, 7, 12, 17, 19, 33-37, 94, 98, 103, 105-6, 125, 136, 142, 166, 169, 173, 182, 235, 236, 407
hastalık gerilemesi, 35, 36, 103, 130, 136, 147-48, 182, 194
için araştırma kurulu, 133-34, 136, 146
için beyinde "sığınak", 130, 148-49, 449
için ışın tedavisi, 171-73
için kemik iliği nakli, 313
için kemoterapi, 19-20, 21, 27, 29-30, 31, 34-37, 94, 102, 103, 105-6, 124, 135-37, 138, 143-45, 170-73, 312, 343, 407, 450; ayrıca bkz. belirli programlar
keşfi, 12-14
kronik miyeloid (miyelojen), bkz. kronik miyeloid (miyelojen) lösemi
kronik ve akut, 16
L-1210, 143-44
nüksetmesi, 36, 93, 135, 136, 149, 168, 169, 173, 449
ölçülebilirliği 19
üzerine Farber'in araştırmaları, 19-20, 21, 27, 29-30, 31, 34-37, 97, 102, 103, 116, 123, 124-25, 133, 135, 139, 160, 313, 342, 440, 446

- ve "kanser kök hücreleri", 465-66
- ve anti folatlar, 29, 31, 34, 36, 88, 93, 94, 97, 98, 102, 103, 105, 116, 123, 139, 165
- ve folik asit, 29
- ve Marie Curie'nin ölümü, 79, 351
- ve vinkristin, 142-43
- yetişkinlerde, 17, 310
- ayrıca bkz.* akut lenfoblastik lösemi
- lumpektomi, 198-99, 470
- Lydon, Nick, 439-40, 441, 442
- Lynch sendromu, 386
- Lynch, Henry, 386
- Lynch, Thomas, 311-12, 409-10
- Magnuson, Warren, 25
- Magrath, Ian, 211
- "Malin Tümörlerin Kökeni Üzerine" (Boveri), 346
- Malmö Mamografi Çalışması, 304-305
- Malmö, İsveç 302, 304-305
- mamografi, 45, 232, 294-95
- Edinburgh deneyi, 302
- HIP deneyi, 298-300, 301
- için NCI projesi (BCDDP), 300-02, 306
- İsveç deneyleri, 302, 304-305
- Kanada deneyi (CNBSS) of, 302-304, 306
- ve metastaz, 306-7
- ve ölüm oranları, 300, 301, 304-305, 336-37, 408
- yararları, yaşa bağlı olarak, 304-306
- Manhattan Projesi, 121, 122, 190
- Mann, Thomas, 39
- Marlboro Adamı, 255
- Marmite, 28
- Marshall, Barry, 280, 285, 286-88, 465
- Martin, Steve, 365
- Masi, Phil, 99-100
- Massachusetts Genel Hastanesi, 3, 57, 227, 324, 396, 404, 409, 444, 458
- Massachusetts, 330
- mastektomi(ler), 50, 425
- Atossa'nın, 5, 42-43, 469
- basit (bölgesel), 68, 201, 205, 470
- başarı oranı, 67-70
- önleme amaçlı, 464-65, 470
- radikal, 23, 65-73, 74, 111-12, 176, 197-99, 200, 201, 201-05, 206, 222, 223, 229, 298, 469
- sonucu biçim bozulmaları, 66-67, 298
- Matter, Alex, 439-40
- Mayer, Robert, 133-34, 315, 331, 333
- Mayfield, Jerry, 448, 449-50
- McGregor, Marilyn, 436
- MD Anderson Kanseri Merkezi, 149, 371, 445
- Medical Journal of Australia*, 287
- Medical World News*, 354
- Mek proteini, 393, 461
- Meksika, sigarayla ilgili düzenlemeler, 278
- Melankolinin Anatomisi*, (Burton), 339
- melanom, 458
- Meme Kanseri Eylem Grubu (Breast Cancer Action - BCA), 432-33
- Meme Kanseri Sempozyumu, 324
- Meme Kanseri Tespit ve Gösterim Projesi (Breast Cancer Detection and Demonstration Project - BCDDP), 300-302, 306
- meme kanseri:
- ağza alınmaz bir konu olarak, 26-27
- alanının hakimleri olarak cerrahlar, 223
- Atossadaki, 5, 42-43, 469-71
- bağlı ölüm oranları, 300, 301, 304-305, 407-8, 471
- cerrahisi, 59, 60, 63, 199-200, 201, 205, 408, 463, 470; *ayrıca bkz.* mastektomi(ler)
- enflamatur (yangılı), 42-45
- ER-pozitif ve ER-negatif, 219, 225, 226-27, 473, 470
- evreleri, 68, 222, 226, 435, 469, 470
- genomları, 457, 458, 464, 470
- gerilemesi, 221, 226, 318, 461, 463
- Her-2* pozitif, 419-28, 429-35, 461, 470
- için adjuvan (destekleyici) kemoterapi, 224-25, 226, 408, 470
- için bölgesel cerrahi (lumpektomi) ile birlikte işin tedavisi, 199-203, 201, 205, 470
- için hedefli tedavi, 419-28, 450, 461, 470, 471
- için hormon tedavileri, 218-21, 222, 225-26, 463, 470, 472
- için işin tedavisi, 76-77, 78, 160, 163, 199-200, 205, 470
- için kemoterapi, 124-25, 165, 236, 310, 312-13, 334, 434-35
- için tarama, 464, 470; *ayrıca bkz.* mamografi
- iyileşme oranı, 237, 331
- kahıtlılabirliği, 350, 386
- metastazı, 68, 77, 163, 201, 221, 222, 225, 306-7, 318, 327, 330, 334, 425, 429, 431, 469, 471
- nüksmesi, 65, 67-70, 201, 212, 225, 334, 425
- riski, 45, 307, 464-65
- ve Halsted, 6, 23, 61, 65-70, 71-72, 74, 79, 176, 197-99, 200, 201, 202, 222, 229, 295, 470
- ve kemik iliği nakilleri, 316-17, 318, 324, 326-34
- yaşa bağlı olarak, 306
- meme MRI taraması, 464, 470
- meme muayenesi, 299n
- Memorial Sloan-Kettering, 94, 138, 141, 188, 238, 431
- Mendel, Gregor, 347-48, 350, 369, 371, 374
- menenjiyomlar, 72
- menopoz belirtileri, 463
- Mercer, Robert, 35
- Merck, 21
- mesane kanseri, 72
- Meselson, Matthew, 349
- meta-analiz, 265
- Metafor Olarak Hastalık* (Sontag), 38-39, 320, 456
- metastaz, 16, 39, 40, 56, 59, 125, 138, 139, 156, 163, 200-01, 208, 227, 397, 449, 471, 473
- akciğer kanserinde, 212, 260, 271, 272, 311, 395-96, 409
- Hodgkin lenfomunda, 166
- meme kanserinde, 68, 77, 163, 221, 222, 306-7, 18, 327, 330, 334, 425, 429, 431, 469, 471
- metotrekstat, 130, 135-36, 140, 141, 143, 166, 167, 223, 224, 342
- Meyer, Willy, 66, 79-80, 81, 223
- meyve sinekleri, 348, 350, 351, 352, 354, 355
- Mısır, eski, 40-42, 469
- mide kanseri, 45-46, 386, 463
- stresle bağlantılı olduğu düşüncesi, 285
- mikobakteriler, 86, 134
- mikrotübül, 143
- Milosz, Czesław, 118
- Milstein, Cesar, 423, 425
- Minot, George, 27-28, 29
- Mississippi, bütün şirketlerine açılan dava, 276-77
- mitoz*, 458

mitoz, patolojik, 352, 356, 360, 364, 393, 397

ayrıca bkz. hiperplazi, patolojik

miyelodisplazi, 310, 313, 316

miyeloid hücreler, 16-17

Mizutani, Satoshi, 358

molekül(ler):

sahte, 31, 88

şalterler olarak, 28

yapıları üzerine, 439

ayrıca bkz. reseptörler

moleküler biyoloji, "merkezi dogma", 350, 357, 359, 362

moleküler pompa, 449

Moloney, William, 145

Monod, Jacques, 20, 349, 350

mononükleoz, 178

Montagnier, Luc, 322

Moore, Charles, 65

Moore, Michael, 276-77

MOPP, 167-69, 212

morfin, 64, 151, 229

Morgan, Thomas Hunt, 348, 350, 351-52, 369

Morison, Robert, 118

Morton, William, 57

MRJ, 464, 470

Mukherjee, Leela, 404

Mukherjee, Siddhartha:

hafifletici ilaç önerisi, 227-28

hastaları ve tütün-kanser ilişkisi, 278-79

onkoloji üst uzmanlık dönemi, 2-5, 171, 194,

309-10, 311-12, 341, 396, 404-05, 444-45, 473

ve Berne, 473-76

ve kızının doğumu, 404-405

ve Orman, 154-55, 405-06

ve Reed, 2-3, 7, 17-18, 130, 171-72, 194, 341,

342-43, 406, 455-56

ve Sorenson, 155-57

Muller, Hermann Joseph, 351-52

multipl miyelom, 313, 450-51

Mumbai, Hindistan, 28-29, 30

mumyalar, kanserli, 44, 46

Murayama, Hashime, 292

Murphy, Mary Lois, 94

mutajenler, mutagenizasyon, 282, 307, 351, 352, 367, 369, 412, 465

mutasyon, genetik, 382

bakterilerde, 281-82

işlev ve yapı, 462

kanserin yönlendiricisi olarak, 393-94, 468

karsinogenezin mekanizması olarak, 6, 40, 179,

282, 362, 367, 375, 385-88, 390-94, 396-98,

409, 412, 456-57, 468, 470-71

meyve sineklerinde, 351

nedenleri, bkz. mutajenler, mutagenizasyon

sıklığı, 458-59

sürücü (etkin), 460

ve Kanser Genom Atlası, 457-61

yolcu (etkisiz), 459-60

ayrıca bkz. onkogenler

myc (c-myc) geni, 387-88, 390, 397, 416, 418, 460-61, 465

Myriad Genetics, 386

Nathan, David, 143

Nature Medicine, 442

Nature, 359, 384

Naziler, 294

nedensellik:

hastalıklar için, 257-60, 294

için Hill'in ölçütleri, 259-60

için Koch'un varsayımları, 258, 387

ayrıca bkz. karsinogenez; kanserojen

Neely, Matthew, 25, 176

negatif istatistiksel iddialar, 201-02

Nelson, Marti, 431-32, 436

için "cenaze konvoyu", 432-33

neoplazi, 16, 43, 391

neu, 416-17, 418, 419, 426

New England Journal of Medicine, 36-37, 163, 233, 335, 391

New York Amsterdam News, 290

New York Times, 24, 26-27, 107, 119, 121-22, 184-85, 187, 323, 332, 462

New York, N.Y., ve AIDS, 320, 322

New York, ve HİP, 298-300, 301

Newton, Isaac, 375

Neyman, Jerzy, 201-02

nikotin:

bağımlılık yapıcı özellikleri, 274-75

ayrıca bkz. sigara; sigara kullanımı; tütün; tütün endüstrisi

Nisbet, Robert, 197

nitrozoguanidin türevleri, 282

Nixon, Richard M., 184-85, 187, 188, 191-92

Nobel Ödülü, 28, 88, 93, 179, 352, 368

Norris Merkezi, 328

Norton, Larry, 332, 433

Novartis, 443, 446

Nowell, Peter, 370

nöroblastomlar, 416, 419

NSABP-04 deneyi, 204-205, 207, 224

Nuland, Sherwin, 39

nüks, 60, 141, 450

lösemide, 36, 93, 135, 136, 149, 168, 169, 173, 449

meeme kanserinde, 65, 67-70, 2012, 212, 225, 334, 425

Ochsner, Alton, 260-61

odaklar, kanser hücrelerinde, 356, 377, 378-79, 381, 390

Oliver Twist (Dickens), 243

On Sentliklerin Yürüyüşü, 96

OncoMouse, 387-88, 390

"19 Temmuz 1914 Anısına" (Ahmatova), 467

onkogenler, 368, 371, 375-76, 385, 390, 408, 415-17, 418, 421, 438, 446, 450, 457, 460, 461, 468, 472

amplifikasyonları, 422

etkisiyle gelişen patolojik hiperplazi, 362-64, 377, 438

proto, bkz. protoonkogenler

ayrıca bkz. belirli genler

onkoloji, onkologlar, 308, 440

hastalarla ilişkileri, 203, 206, 213, 310-12, 456

radasyon onkolojisi, bkz. ışın tedavisi

terimin kökeni, 48

üst uzmanlık, 2-5, 171

ve AIDS, 320-21

ve aşırı güven, 227, 230, 235-36, 238, 312, 314

ve hafifletici (palyatif) bakım, 228-30, 311

ve ölüm, 4, 310-12, 341-42

onkos, 48

kökeni, 472-73

Onuncu Uluslararası Kanser Kongresi, 358-59

- opiyatlar, 230
Oregon Sağlık ve Bilim Üniversitesi (OHSU), 441
Orman, Ben, 153–55, 157, 405–406
Ortaçağ, ve tıp, 50–51, 52–54
Osler, William, 46
osteosarkomlar (kemik tümörleri), 44
otopsi, sözcüğün anlamı, 54
- ölçüm:
ışınım için, 75
Kanserle Savaş kapsamında, 231, 235, 236–37
lösemi için, 19
- ölüm oranları, kanser için, x, 25, 107, 232–34, 297, 407
meme kanseri için, 300, 301, 304–05, 407–8
ve dinamik denge, 335–36
yaş ayarlamalı, 234–35, 236–37, 335
ölüm oranları, tüberküloz için, 233
Ölüm Sonrası İncelemesi (Farber), 19
ölüm, ve onkologlar, 4, 310–12, 341–42
ömür uzunluğu, ABD'de, 22, 46
östrojen, 215, 217, 463
reseptörleri, 219, 220, 221, 470
ve meme kanseri, 219, 225, 226–27, 463, 470
Özbekistan, ve sigara tüketimi, 278
Özel Virüs Kanser Programı, 178–79, 284–85, 361, 362
özellikler, kalıtılabilirlikleri, 347–48, 369, 371
özgüllük, özgül çekim, 81–82, 85–89, 92–94, 214, 226, 439, 440, 441, 446
- Pack, George, 71–72
Padhy, Lakshmi Charon, 416–17
Page, Irvine, 191
paleopatoloji, 43
pamuk, 82
pankreas kanseri, 156, 160, 457, 458, 471
pankreas, 156, 420
Panzer, Fred, 274
Pap yaymaları, 232, 290, 291–94, 300, 307, 336, 386, 391, 407
Papanicolaou, George, 290–94, 295, 390–91, 392, 407
Papanicolaou, Maria, 291
papillomavirüs (papilloma virüsü) 177, 354n, 408n
Paré, Ambroise, 50
Paris, Üniversitesi, 52
Park, Roswell, 24, 46
Parliament sigaraları, 273
pasif içicilik, 264
Pasifik porsuk ağacı 210
Pasteur Enstitüsü, 322
Pasteur, Louis, 58
patoloji, patologlar, 11–12, 14
Hodgkin'in yaklaşımı, 158–59
Patterson, James, 187
PCP (*Pneumocystis carinii*), 168, 319–20
Pearson, Egon, 201–02
pektoralis major, 65–66
pektoralis minor, 65
pellagra, 113
Penicillium, 124
penisilin, 21–22, 124, 132, 471–72
Pepper, Claude, 26n
peptik ülser, 285–88
Perkin, William, 82–83, 84
pernisyöz (“kötücü”) anemi, 27–28, 31
Peru, 43–44
peşblend, 75
- Peters, Vera, 161–62
Peters, William, 315–19, 323–24, 326, 330, 331, 334
Peto, Richard, 245, 253, 277–78, 468
Philadelphia kromozomu, 371, 437–38
Philip Morris, 255, 273–75, 277
pihtılaşma faktörleri, 421
Piccolo, Brian, 185
Pim, Isabella, 59
Pinkel, Donald, 125, 170–71, 173, 181
plasebo (kontrol) grubu, rastgele yöntemli deneylerde, 134–35, 323
plasenta, 138, 223
Pneumocystis carinii (PCP), 168, 319–20
Popper, Karl, 375
popülasyon, ABD, yaşlanması, 234
Pott, Percival, 176, 241–43, 245, 280, 454
prednizon, 130, 143, 145, 151
ayrıca bkz. VAMP programı
Premarin, 217
progesteron, 463
prokarbazin, 165, 167
promiyelositler, 413–14, 415
prostat kanseri, 215, 450
ameliyatla çıkarılması, 60, 72, 220
hastalık gerilemeleri, 218
için hormon tedavisi, 217–18, 226
köpeklerde, 216–17
prostat sıvısı, 215–16
prostat, 215–17, 219
prostatektomi, radikal, 72
protein ilaçlar, 420
proteinler, 349–50, 449
fosforilasyonları, 363–64, 366, 385, 424, 438–39
genel yapı, 439
moleküler anahtarlar olarak, 393
sinyal iletim yolları, 393, 394, 395, 408, 412, 439, 450, 460–61, 464, 465, 470–71
protokoller (klinik deneyler):
ABMT için, 330–31
CML için, 443–45
çok kuruluşlu, 211–12
Hodgkin lenfomu için, 166–69, 212
koryokarsinom için, 138–41, 142
lösemi için, 135–37, 138, 142, 143–45, 146–52
mamografide, 298–306
meme kanseri için, 204–05, 298–306, 426–29, 430, 431, 433–36
palyatif bakım için, 230
ve çıkmazlar, 202
ve rastgele yöntemleleştirme 134–35, 162, 247, 297, 302–304, 306, 318, 323, 326, 433
protoonkogenler, 366–68, 369, 374, 375, 385, 390, 418
etkinleşmeleri, 392–93, 394, 412, 413
pteroilasparkit asit (PAA), 34
pürinler, 94
- R. J. Reynolds, 277
radikal cerrahi, 6, 60, 61, 308, 312, 412
ayrıca bkz. mastektomi(ler), radikal
radyasyon (ışınım), 75–76
kanserojen olarak, 76, 78–79, 351, 369, 395
radyo, bkz. yayın organları
Radyum kızları, 79, 282
radyum:
ışın tedavisinde, 77, 199
ile radyasyon zehirlenmesi, 75–76, 78–79, 176, 351

- keşfi, 75-76, 77
 rahim ağzı kanseri, 386n
 kansero öncesi evresi, 391
 ve Pap yaymaları, 292-94, 336, 391, 407
 rahim kanseri, 60, 301, 310, 336
 Ramazzini, Bernardino, 242
 ras geni, 379-80, 381, 384-85, 388, 390, 391, 393, 394,
 397, 416, 418, 438n, 460-61, 465
 Ras-Mek-Erk yolu, 393, 460-61
 Rastgele yöntemleştirme (deney ve çalışmalarda),
 134-35, 162, 247, 251, 297, 298, 306, 318, 323,
 326, 433
 Rauscher, Frank, 195, 227, 238
 Rb geni, 369, 372-74, 381, 382-85, 386, 397, 418,
 460-61, 465
 Reader's Digest, 114
 Reed, Carla, 1-3, 7, 17-18, 128-29, 171-72, 194, 341,
 342-43, 404, 406, 455-56, 466
 refah toplumu, 23
 Reimann, Stanley, 123-24
 rekombinant DNA, 419, 420
 reseptörler, 31
 östrojen için, 219, 220, 221, 470
 retinoblastom, 371-73, 381, 382, 385, 397
 retinoik acid, 414-15
 retrovirüsler, 322, 357, 358, 359, 365, 366-67, 368, 385
 kanserojenler olarak, 359, 360-61, 362, 421, 438n
 Revlimid, 450
 Rhoads, Cornelius "Dusty", 94, 116
 Richards, A. N., 123
 Richardson, Dora, 220
 Rieff, David, 310
 risk etkenleri, hastalıklar için 451-52
 kanseri için, 45, 280, 307, 452-53, 462-64
 toplumsal ağlarda, 452-53
 riskli öngörü, 375
 RNA (ribonükleik asit), 93, 349-50
 DNA'dan transkripsiyon ile, 357
 ters transkripsiyon ile DNA'ya dönüşüm, 357-59,
 376
 viral, 357-59
 Roe-Wade davası, 203
 Rogers, Paul, 191-92
 Rollin, Betty, 204
 Roma, eski, ve tıp, 49-50
 Romeo ve Juliet (Shakespeare), 91
 Roosevelt, Franklin D., 25, 96, 410
 Rosenberg, Barnett, 208
 Rosenberg, C. E., 47
 Rosenow, Fanny, 26-27
 Rosensohn, Etta, 290
 Roswell Park Kanseri Enstitüsü, 136, 170n
 Rous sarkom virüsü (RSV), 177, 346, 354-55, 356,
 363-64, 377, 472
 etkisiyle genomun değişmesi, 356-57
 retrovirüs olarak, 358
 ve mutasyona uğramış src geni, 366-67
 Rous, Peyton, 176, 177, 178, 179, 339, 346-47, 355, 360,
 367, 387, 388
 Rowley, Janet, 370-71, 381, 415-16, 437-38
 Röntgen, Anna, 74
 Röntgen, Wilhelm, 74-75
 Rubin, Harry, 356
 Ruijin Hastanesi, 414, 415-16
 Sabin, Albert, 22, 96
 safra kesesi kanseri, 471
 safra yolları kanseri, 381
 sağkalım oranları, ve yanlılık, 233-34
 Sağlık Bakanlığı (İngiltere), 247
 Sağlık Bakanlığı (Meksika), 278
 sağlık dairesi başkanlığı, ABD, 263-64
 sigara-sağlık raporu, 264-66, 268, 271, 407
 'sahte' moleküller, 31, 88
 Saint Louis Hastanesi (Paris), 414
 Saleci, Renata, 186
 Salk, Jonas, 22, 96
 Salmonella, 281, 282
 Salomon, Albert, 294
 Salvarsan (bileşik 606), 88
 San Francisco Genel Hastanesi, 5B Koğuşu, 321-22,
 431
 San Francisco, Calif, ve AIDS, 321-22
 Sandler, Elliott, 34, 35
 Sandler, Robert, 33-35, 36
 sarı safra, 49, 54
 sarılık:
 akut, 284
 kronik, 283, 344
 sarkomlar, 176, 177, 450, 473
 SARS, 186
 Saunders, Cicely, 229-30
 savaş gazları, 88-89, 91-92
 Sawyers, Charles, 442, 444, 445, 449-51
 Schabel, Frank, 316
 Scheele, Leonard, 239
 Schleiden, Matthias, 15
 Schmidt, Benno, 188-89, 191
 Schope, Richard, 177
 Schuman, Leonard, 265
 Schwann, Theodor, 15
 Scientific American, 321-32, 355
 scrofula (sıracı), 48
 Senato, ABD, 124, 189
 ayrıca bkz. Kongre, ABD
 Sessiz Bahar (Carson), 465
 Shakespeare, William, 1, 91, 195
 Shapiro, Sam, 298-99, 300, 301, 303, 306
 Shelby Bölgesi, Tennessee, 293-94
 Shepard, Mike, 424, 426, 434
 Sheridan, Catherine Variety, 97, 98
 Shih, Chiaho, 378-79, 381
 Shimkin, Michael, 109
 Shinder, Jason, 404
 sığır çiçeği, 346, 347
 Sınırsız Ufuk: Bilim (Bush), 122
 sıtma karşıtı ilaçlar, 133
 sıtma, 249
 "Sigara Kullanımı ve Akciğer Kanseri" (Doll ve Hill),
 250
 Sigara Kullanımı ve Kanseri (Graham), 261
 sigara kullanımı, 46, 254, 255, 271-72, 276, 277-78,
 279, 452-53
 artması, 244-46, 452
 azalması, 407
 kadınlar tarafından, 272, 452
 ve kanser, bkz. tütün-kanser ilişkisi
 ve toplumsal ağlar, 452-53
 ayrıca bkz. sigara; nikotin; tütün; tütün endüstrisi
 "Sigara Tüketicilerine Samimi bir Açıklama" 254, 256
 sigara:
 etiket uyarıları, 268-69, 271, 277, 407

- filtreleri, 267, 272
 tüketimi, *bkz. sigara kullanımı*
ayrıca bkz. nikotin; tütün; tütün endüstrisi
 sigorta şirketleri, deneysel tedaviyi kapsam dışı tutma eğilimi, 326-30
 sihirli mermiler, 87-89, 226, 308
 siklofosamid, 130
 sinyal iletim yolları, 393, 394, 395, 408, 412, 439, 450, 460-61, 464, 465, 470-71
 siroz, kronik, 283
 sisplatin, 207-8, 209, 212, 413, 428
 kaynaklı bulantı, 209-10
 sitarabin, 130
 Sitoksan, 165, 224, 434-35
 sitotoksik ilaçlar, 44-45, 143*n*, 165-66, 168, 171, 179, 211, 212, 224, 227, 309, 313, 316, 324, 411, 434-35, 459
 siyah safra, 49-51, 54, 80, 218
 Skipper, Howard, 142, 143-44, 145, 200, 210, 315-16
 Skolnick, Mark, 386
 skrotum (testis torbası) kanseri, 176, 241-43, 245, 280
 Slamon, Dennis, 421-25, 440
 Herceptin deneyleri, 426-29, 430, 435-36
 Smith papirüsü, 40-42
 Smith, Anna Deavere, 309
 Smith, Edwin, 40
 Smith, Elaine, 231, 235-38
Snark (Köpan) Avı (Carroll), 362, 365, 367
 Sofokles, 326
 Soğuk Savaş, 186
 "Soğurucu Bezler ve Dalağın Hastalık Durumundaki Görüntüsü" (Hodgkin), 159
 Soljenitsin, Aleksandr, 4, 185, 320, 467
 Sontag, Susan, viii, 38-39, 206, 310, 320, 394, 456
 Sorenson, Beatrice, 155-57
 Spector, Deborah, 366
 Speyer, Maria, 17
 Spiegelman, Sol, 190, 360-61, 362, 365, 367
srçgeni, 380, 424, 438, 440
 iç kaynaklı (endojen), 366-67, 369, 373, 376, 472
 viral, 363-65, 369, 373, 375, 377
 St. Bartholomew Hastanesi, 199
 St. Christopher Bakımevi, 229
 St. Jude Hastanesi, 170-71, 173
 St. Luke Hastanesi, 65
 St. Thomas Hastanesi, 158, 159
 STAMP (Solid Tumor Autologous Marrow Program - Katı Tümör Ototologik Programı) protokolü, 314, 315-19, 324, 330, 331, 333-34
 destek (adjuvan) tedavisi olarak, 324
 staurosporin, 439
 Stehelin, Dominique, 366
 Stein, Gertrude, 231
 Sternberg, Carl, 159
 steroidler, 105
 Strax, Philip, 298-99, 300, 301, 303
 streptomisin, 22, 134-35
 SU11248, 474
 SubbaRow, Yellapragada "Yella," 30-31, 34, 35, 36, 88, 93
 Sun Tzu, 214
 sülfat grubu ilaçlar, 112
 SV 40, 351*n*
 Swinburne, Algernon Charles, 467
 Sylvester, Robert, 35
 Symington, Stuart, 190
 Şair Doktorlar, 61
 şeker hastalığı, 288, 420, 421
 Tabin, Cliff, 388
 Taft, William Howard, 24-25
 Taksol, 210, 409-10, 434-35
 talidomid, 203, 450
 Talman, William, 270-71
 Talpaz, Moshe, 443, 444, 445, 448, 449
 tam terapi (kemoterapi artı ışın tedavisi), 125-26, 156, 171-73
 tamoksifen, 220-21, 222, 225-26, 413, 463, 464, 470, 472
 tarama:
 aşırı ve eksik tanı, 295-96, 297, 306
 hataya açıklık, 306
 kolonoskopi, 336, 407
 meme kanseri için, 464, 470
 Pap yaymaları, 292-94, 300, 307, 336, 407
 ve moleküler biyoloji, 464-65
ayrıca bkz. mamografi
 Tarceva, 462
 tatarcık humması, 249
 Tatum, Edward, 349
 tavuklarda görülen sarkomlar, 176, 177
 tedavi, konusunda hasta beklentileri, 22
 teknoloji, 472
 olarak tıp, 472
 televizyon, *bkz. yayın organları*
 Temecula, California, 326-27, 329
 Temel Uzlaşma Anlaşması (Master Settlement Agreement - MSA), 277
 Temin, Howard, 355-60, 352-63, 364, 366-67, 376, 377
 Temsilciler Meclisi, ABD, 190-92
ayrıca bkz. Kongre, ABD
 teratom, 154
 "Terk Edilmiş Bahçe" (Swinburne), 467
 Terry, Luther, 263-64, 266-67
 ters (revers) transkriptaz, 357-59, 376
 testis kanseri, 185, 208-9, 212, 232, 336, 407
 testosteron, 216-17, 218, 219
 tetrasiklin, 22
 Thomas Aquinas, Saint, 399
 Thomas, E. Donnell, 313, 441
 Thomas, Lewis, 437
 Thoreau, Henry David, 39
 Tıbbi Araştırma Kurumu (İngiltere), 134, 247-48
 Tıp ve Cerrahi Derneği, 159
 tıp:
 teknolojik bir sanat olarak, 468
 ve yapay kimya, 84-85
 tifo, 22, 24
 tifus, 42, 47
Time, 22, 24, 25, 105, 181
 timom, 154
 tiroid hormonu, 216
 tiroid kanseri, 154, 216
 tiyoguanin, 130
 Tocqueville, Alexis de, 109-11
 Todaro, George, 363*n*
 tomografiler, 395, 429
 toplama kampları, 403
 toplumsal ağlar, hastalık için risk etkenleri olarak, 452-53
 trans-retinoik asit, 414-16
 transgenik fareler, 387-88, 390

- Trastuzumab, *bkz.* Herceptin
 Traut, Herbert, 292
Trypanema pallidum, 87
 tripan kırmızısı, 86
 Tripathy, Debu, 431
 trombositler (kan pulcukları), 18
 True sigaraları, 273
 Truman, Harry, 119, 122
Truth or Consequences, 99–101
Trypanosoma gondii, 86
 Turner, Charlotte, 330
 tutulu alan ışınımı, 162
 tüberküloz, 24, 42, 73, 85, 88, 159, 178, 260
 19. yüzyılın simgesel hastalığı olarak, 38–39, 46
 adlandırılması, 48
 eski çağlarda, 45
 ölüm oranları, 233
 ve hijyen, 22
 ve streptomisin, 134–35
 tümör baskılayıcı genler, 373–74, 381, 385, 386, 390,
 391, 408, 418, 457, 460
 etkinliklerinin baskılanması, 392–93, 395, 397,
 412, 413
 tümörler, 16, 19
 ameliyatla alınmaları, 42, 50–51, 56, 59–60
 anjyogenез süreci, 393, 394, 395, 397, 413, 450, 465
 beyinde, 72–73
 evreleri, 56, 68, 162–63, 222
 Galen'in kuramında, 49–50
 için ışın tedavisi, 77, 78, 156, 160–61
 için kemoterapi, 124–25, 156, 211, 312–13
 kanseri öncesi, 306–7
 kemikte, 44
 kötü huylu (malin) ve iyi huylu (benin), 48, 57
 metastazları, 56, 68, 138, 139, 156, 199–200,
 306–7, 395
 üzerine Baillie'nin betimlemeleri, 54–55
 ayrıca *bkz.* *özgül kanserler*
 Tütün Araştırma Enstitüsü, 274
 Tütün Endüstrisi Araştırma Komitesi (Tobacco
 Industry Research Committee - TIRC), 257, 268
 tütün endüstrisi:
 elindeki siyasi güç, 263, 264, 268, 277
 hedefiolarak kadınlar, 272
 reklamları, 254–55, 267–68, 269–71, 272, 277
 tarafından hedef alınan gelişmekte olan ülkeler,
 277–78
 ve devlet düzenlemeleri, 266–69, 277
 ve reklam kampanyaları, 254–57, 262, 270
 ve Temel Uzlaşma Anlaşması, 277
 ve ürün sorumluluğu davaları, 273–77, 407
 tütün fişleri, 250
 tütün karşıtı kampanyalar, 407, 453
 tütün-kanser ilişkisi, 280, 294, 369, 394
 kanserin ortaya çıkış süresi, 276
 nedensellik tartışmaları, 257–60
 tıbbi tehlikelerin göze görünmez oluşu, 245–46
 üzerine J. Hill'in broşürü, 243–44, 280
 üzerine sağlık dairesi başkanlığının raporu, 264–66,
 268, 271, 407
 ve Doll/Hill çalışmaları, 249–53, 254–55, 257–58,
 264, 266, 267, 280, 298, 355, 407, 462
 ve kamu politikaları, 261, 263–66
 ve pasif içicilik, 264
 ve tütün endüstrisi, 254–57, 262, 263, 264, 268
 ve tütün karşıtı kampanyalar, 407, 45
- ve Wynder/Graham çalışması, 248–49, 250–51,
 256, 257–59, 260, 264, 267, 407
 yazarın tanıklıkları, 278–79
 tütün:
 ABD'de üretim, 244
 bağıntılı ağız kanserleri, 243–44
 İngilizlerde bağımlılık, 244
 kaynaklı bakteri mutasyonları, 282
 ayrıca *bkz.* sigara; nikotin; sigara kullanımı; tütün
 endüstrisi
 U.S. Radium, 78–79
 Uganda, 211n
 Ullrich, Axel, 420–24, 426, 434, 440
 Ulusal Bilim Vakfı (National Science Foundation -
 NSF), 123
 Ulusal Cerrahi Destekleyici Meme ve Bağırsak Projesi
 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel
 Project - NSABP), 204–205
 Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute -
 NCI), 15, 116, 133, 160, 161, 169, 180, 192, 232,
 235, 322, 330, 335, 344, 379, 399, 450
 kemoterapi protokolleri, 135–45, 145–52, 167–69,
 210–12, 223–24, 236, 314, 321
 Klinik Merkezi, 131–32, 142, 147, 165, 168, 264
 kuruluşu, 25–26
 Kurumsal Komisyonu, 140
 mamografi projesi (BCDDP), 300–02, 306
 önleyici / koruyucu stratejilerin ihmalı, 237–38
 Özel Virüs Kanser Programı, 178–79, 284–85,
 361, 362
 Pap yayması deneyi, 293–94
 Ulusal Kanser Enstitüsü Yasası (1937), 25
 Ulusal Kanser Yasası (1971), 192, 193
 Ulusal Meme Kanseri Koalisyonu (National Breast
 Cancer Coalition - NBCC), 433, 436
 Ulusal Meme Kanseri Kuruluşları Birliği (National
 Alliance of Breast Cancer Organization -
 NABCO), 332
 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health
 NIH), 25n, 123, 191, 192, 206–7, 264, 323
 Ulusal Sağlık Hizmetleri, (İngiltere), 298
 Ulusal Tıp Kütüphanesi, 265
 Ulusal Tüberküloz Birliği, 263
 Undark, 78
 uranyum, 75
 Urban, Jerome, 197, 202
Uygulamalı Cerrahi Sözlüğü, A, 56
 uyku hastalığı, 86, 249
 üre, 84, 85
 ürolojik kanserler, 72
 ürün sorumluluğu davaları, 273–77, 407
 vajina kanseri, 281
 vaka-kontrol çalışmaları, 249, 250–51, 280, 284, 298
 VAMP programı, 145, 145–52, 168, 314
 hayatta kalanlar, 150–52
 kurulun muhalefeti, 146
 ve gerilemeler, 147–48
 ve nüfûsler, 169
 Zubrod'un karşı çıkışı, 145
 Variety Kulübü, 97, 175
 Varmus, Harold, 365–68, 369, 370, 374, 375, 376, 380,
 385, 446
 vektörler (taşıyıcılar), enfeksiyon hastalıklarında, 249

- Velcade (bortezomib), 450
 Venet, Louis, 298–99, 300
 Verghese, Abraham, 312
 Veronesi, Umberto, 224
 Vesalius, Andreas, 52–54, 55, 60, 215, 441, 462
 Vietnam Savaşı, 191, 211
 vinblastin, 209
 vinkristin (Oncovin), 130, 142–43, 145, 151, 165, 167, 412; *ayrıca bkz.* VAMP programı
 Virchow, Rudolf, 13–16, 18, 241, 344, 437, 438, 462
 Virginia Slims sigaraları, 271, 272–73
 Virginia, ve tütün üretimi, 244
 viroloji, virologlar, 354–61, 362–67, 369, 376, 472
 virüsler:
 kanserojenler olarak, 176, 177–79, 281–85, 307, 346–47, 354–55, 356–61, 368
 RNA tipi, *bkz.* retrovirüsler
 Visco, Frances, 433, 434, 436
 Vogelstein, Bert, 390–92, 455
 ve Kanser Genom Atlası, 457–61
 Vogt, Peter, 363
 Volberding, Paul, 321, 431
 Volkmann, Richard von, 63, 65, 68
 Voltaire, 145
 von Hanseman, David Paul, 344–45, 371

 Waksman, Selman, 124
Wall Street Journal, 185
 Walpole, Arthur, 220, 308
 Walters, Barbara, 190
 Wang, Zhen Yi, 414–17
 Warm Springs Vakfı, 96
 Warren, Robin, 285–88, 463
Washington Post, 33, 74, 184–85
 Watson, James, 91, 190–91, 399, 462
 Weinberg, Robert, 360, 375–81, 384–85, 396–98, 416–17, 418, 419, 450
 Weissman, George, 266
 Welch, William, 64
 Western Genel Hastanesi, 334
 Whitehead Enstitüsü, 381–82, 384
 Wiedrich, Bob, 191
 Wigler, Michael, 379, 381
 Williams, Ted, 104
 Williams, William Carlos, 310
 Wills, Lucy, 28, 29
 Wilms tümörü, 125–26
 Wir (Edson), 209, 213
 Witwatersrand, Üniversitesi, 326, 328, 331, 332–33
 Woglom, William, 81
 Wohler, Friedrich, 84–85
 Wolfe, Thomas, 95
 Wolff, James, 35
 Woffler, Anton, 63
 Wood, Francis Carter, 47
 Woodard, Frank, 110
 Woodard, Sara Johnson, 110, 111–12
 Worcester Vakfı, 221
 Wynder, Ernst, 254
 tütün-kanser çalışması, 248–49, 250–51, 256, 257–59, 260, 264, 267, 407

 keşfi, 74–75
 mutasyonları artırıcı etkisi, 282, 351
 tanı aracı olarak, 295; *ayrıca bkz.* mamografi

 yalancı pozitif, yalancı negatif 295–96
 Yale–New Haven Hastanesi, 230
 Yarborough, Ralph, 188
 yasakçılar, 266
 yaş ayarlaması, ölüm oranlarında, 234–35, 236–37, 335
 yaş, kanserle ilgili olarak, 6, 45, 234, 304–307
 yayın organları:
 için adaletlilik doktrini, 269–70, 271
 ve sigara reklamları, 269–71
 yemek borusu kanseri, 278, 309
Yeter ki Sonu İyi Bitsin (Shakespeare), 195
 yetersiz beslenme, ve anemi, 28–29
 Young, Hugh Hampton, 72
 Ypres, Belgium, 89
 yumurtalık kanseri, 60, 165, 350, 386, 457, 458, 464
 yumurtalıklar, çıkarılmaları, 218, 219
 Yunan-Pers Savaşları, 43
 Yüksek Mahkeme, ABD, 270
 yüksek tansiyon, 451

 zatürree (pnömoni), 46
 PCP, 168, 319–20
 zehir etkisi, kemoterapinin, 44–45, 171, 212, 309, 313, 324
 Ziegler, John, 211
 Zimmermann, Jürg, 440, 442
 Zubrod, Gordon, 132–33, 135, 137, 140–41, 142, 143, 149, 165, 166–67, 211, 264
 tarafından oluşturulan lösemi araştırma kurulu, 133–34, 136
 VAMP'a karşı çıkışı, 145
- X-ışınları, 23, 45
 DNA'ya verdiği hasar, 76, 78
 ışın tedavisinde, 76–77, 125–6, 130, 160–61
 kanserojen olarak, 78–79, 351, 354, 395

