

BÖLÜM 33

ONKOLOJİK TEDAVİLER VE YAN ETKİLERİ

Gül Sema YILDIRAN KESKİN¹

GİRİŞ

Onkolojik tedavilerde öncelikli hedef, kanseri tam olarak ortadan kaldırarak hastalığın kür olmasını sağlamaktır. Kanserın küratif tedavisinin mümkün olduğu durumlarda, şiddetli ve yaşamı tehdit eden toksisitelerine rağmen onkolojik tedaviler uygulanabilir. Birçok onkolojik tedavinin ise toksisite derecesine göre oldukça dar bir terapötik indeksi vardır. Bu nedenle, kür şansı olmayan olgularda tedavi toksisitesini arttırmamaya yönelik daha dikkatli olunmalı ve küratif bir tedavi şansı yok ise, palyatif tedaviler uygulanmalıdır. Palyatif tedavilerin amacı, semptomların hafifletilmesi ve yaşam kalitesi korunarak yaşam süresini uzatmaktır.

Genel olarak kanser tedavisi lokal ve sistemik tedaviler olarak ikiye ayrılır. Lokal tedaviler; cerrahi, radyoterapi, radyofrekans ablatif tedaviler ve kriyocerrahi yaklaşımları olarak sıralanabilir. Sistemik tedaviler ise; sitotoksik kemoterapiler, hedefe yönelik tedaviler,

hormonal tedaviler ve immunoterapilerdir. Bu tedavi yöntemleri tek başına ya da birlikte kullanılabilir ve birkaç farklı mekanizma ile etki gösterebilir. Bu bölümde onkolojik sistemik tedaviler, kullanım alanları ve yan etkilerinden bahsedilecektir.

ONKOLOJİK SİSTEMİK TEDAVİLER

Genel Prensipler

Kanser ilaçlarının geliştirilme aşamaları şöyle özetlenebilir. Öncelikle, in vitro olarak etkinliği saptanan ilaçlar, daha sonra in vivo çalışmalar ile etkinliği desteklenerek klinik uygulamalara geçer. Faz I çalışmalarda ilacın maksimum tolere edilebilen dozu (MTD) ve farmakokinetiği araştırılmaktadır. Faz II'de ilacın antitümör etkinliği ve yan etkileri, Faz III'te standart tedavilerle karşılaştırmalı etkinliği değerlendirilmekte ve sonunda ilaç ruhsat almaktadır. Faz IV araştırmalar ruhsatlı ilaçlarla yapılan araştırmaları ifade etmektedir.

¹ Uzm. Dr., SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, gulsemayildiran@gmail.com

ler, aktive edici ve baskılayıcı sinyal sistemleri ile kontrol altında tutulmaya çalışılır. Bunun amacı dokuda immun reaksiyona bağlı istenenden fazla hasar oluşumunun engellemesidir. T hücre aktivitesini kontrol altında tutan baskılayıcı reseptörler immun kontrol noktası (immun checkpoint) olarak adlandırılır.

İmmun kontrol noktası inhibitörleri:

1. **İpilumumab**, CTLA-4'e bağlanarak T hücresi üzerindeki inhibitör etkiyi kaldıran anti-CTLA-4 monoklonal antikorlardır. CTLA-4 blokajı, sitotoksik T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu artırarak, antitümör immun yanıtı artırmaktadır. Malign melanom tedavisinde kullanılmaktadır.
2. **Nivolumab, pembrolizumab** aktif T hücreleri üzerinde bulunan PD1 reseptörü monoklonal antikorlarıdır. PD-1 ile ligandının (PD-L1) bağlanmasına engel olurlar ve aktif T hücre inhibisyonuna engel olarak immun reaksiyonun artmasına neden olurlar. Nivolumab malign melanom, renal hücreli kanser, akciğer kanseri ve Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılır. Pembrolizumab ise PD-L1 pozitif KHDAK, baş boyun kanserinde kullanılır.
3. **Atezolizumab, durvalumab, avelumab** ise PD-L1 liganda bağlanan monoklonal antikorlardır. Akciğer kanseri, mesane kanseri tedavisinde kullanılırlar.

Son yıllarda kanser tedavisinde, immun kontrol noktası blokajının önemi giderek artmaktadır. Bu tedavilerin yan etki açısından kemoterapiye göre daha iyi tolere edildiği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. Özellikle otoimmun yan etkileri ön plandadır ve bunlar özel yönetim gerektirir. Vitiligo, makulopapüller eritematöz rash, toksik epidermal nekrolizis gibi dermatolojik, hipotiroidi, hipertiroidi, adrenal yetmezlik, hipofizer yetmezlik gibi endokrinolojik yan etkiler

görülebilir. Çoğu immun ilişkili yan etkiler reversible olsa da bazı endokrinolojik yan etkiler kalıcı olabilmektedir. Tiroidit açısından immunoterapi uygulanan hastalarda belli aralıklarla TSH kontrolü gereği halinde levotiroksin veya antitiroid tedavi önerilir. Pnömonit, miyokardit, diyare, kolit, otoimmun hepatit, aseptik meningoensefalit, transvers miyelit gibi hayat tehdit edebilen yan etkiler de nadiren görülebilir. İmmun ilişkili yan etkilerin tedavisinde toksisite derecesine göre steroid tedavisi kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. EA Sausville DL Longo. Principles of Cancer Treatment, In: J.Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 20 th edition, Mc Graw Hill, USA, 2018.
2. B Chiemowski. Systemic Therapy Agents, In: Bartosz Chiemowski, Mary Territo (Eds). Manual of Clinical Oncology. 8 th edition, Walters Kluwer, 2017
3. G Iyer, D Chakravarty, DB Solit. Kinase Inhibitors as Anticancer Drugs, In: Vincent T Devita, Theodore S Lawrence, Steven A Rosenberg (Eds). Cancer Principles and Practice of Oncology. 11 th edition. Walters Kluwer, 2019
4. S Devarakonda, A Cashen, D Morgensztern, R Govindan Cancer, In: The Washington Manual of Medical Therapeutics. Zachary Crees, Cassandra Fritz, Alonso Huédebert, Jonas Noe, Arvind Rengarajan, Xiawen Wang, 36 th edition, Walters Kluwer, 2019
5. JM Collins. Cancer Pharmacology, In: John E. Niederhuber, James O. Armitage, James H. Doroshow, Michael B. Kastan, Joel E. Tepper (Eds). Abeloff's Clinical Oncology, 6 th edition. Elsevier 2020
6. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ, A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nature Reviews Immunology 2020;20:651–68.
7. Jayson GC, Kerben R, Ellis LM, Harris AL, Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. Lancet 2016 Jul 30;388(10043):518-29.
8. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD, Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade, N Engl J Med. 2018 Mar 22;378(12):1163.
9. Wu P, Nielsen TE, Clausen MH, FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. Trends Pharmacol Sci. 2015 Jul;36(7):422-39.
10. Roskoski R, Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2020 update. Pharmacol Res 2020 Feb;152:104609.