

BÖLÜM 15

ANTİMETABOLİTLERİN KLİNİK KULLANIMLARI VE YAN ETKİ YÖNETİMİ

Seval AKAY¹

GİRİŞ

Kanser biyolojisini anlamak, kanser tedavisinde günümüze dek pek çok ilerleme sağlamıştır. Geleneksel sitotoksik tedavilerle kanserli hücreler öldürülürken sağlıklı hücreler de tedaviden olumsuz etkilenir. Antimetabolitleri diğer sitotoksik tedavilerden ayıran, ilacın esas metabolitin yerine geçerek hücre metabolizmasını ve çoğalmasını bozmasıdır.

Tümörün kemoterapiye yanıtı; gen yapısı, hücre sinyal yolağını aktifleyen farklılaşma, çoğalma ve DNA onarımı, tümör hücrelerine ilaç iletimini kontrol eden mekanizmalar ve hücre ölümünü kapsayan karmaşık, multigenik bir gen ağı tarafından düzenlenir. Germ-line farmakogenomik mutasyonlar, ilaç yanıtı ve toksisitesindeki bireyler arası ve ırklar arası değişkenliklerin zeminini oluşturur. Kanser kemoterapisinde terapötik aralığın dar olmasından öte, bireyler arasındaki minör farklılıklar da ciddi toksisitelere yol açabilir. Bu nedenle, bu farklılığın kaynağının anlaşılması, dozajların bireyselleştirilmesini ve hastayı tedavi edecek dozlara ulaşmamızı sağlayacaktır. Bir ilacın duyarlılığı ve farmakodinamik etkileri, hastanın yaşı, beslenme şekli, beraberinde kullanılan ilaçlar ve altta yatan hastalık süreçleri dahil olmak üzere bir dizi değişkenden etkilenebilir.

ANTİFOLATLAR

Azalmış folat, tek karbon metabolizmasında önemli bir rol oynar. Pürin, timidilat ve protein sentezi için folat esansiyeldir.

¹ Uzm. Dr. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, drsevalsekerler@hotmail.com

Kladribin dozunun %50'si oral yoldan emilir. Uygulanan ilaç dozunun yaklaşık %50'si böbrekler tarafından temizlenir ve ilacın %20 ila %35'i idrarla değişmeden atılır. Bu nükleozid, beyin omurilik sıvısına nüfuz ederek kan-beyin bariyerini geçebilir.

Konvansiyonel dozlarda, miyelosupresyon doz sınırlayıcıdır. Tek bir ilaç küründen sonra, trombositopeninin iyileşmesi 2 ila 4 hafta alırken, nötropeninin iyileşmesi 3 ila 5 hafta alır. Gastrointestinal toksisite genellikle bulantı/kusma ve hafif diyare şeklindedir. Hastaların %15'inde hafif-orta şiddette nörotoksite görülür ve ilacın kesilmesiyle kısmen geri dönüşlüdür. Kladribin ile tedavi edilen hastalarda immünsupresyon geç toksite olarak karşımıza çıkabilir. Lenfosit sayıları, özellikle CD4+ hücreleri, ilaç uygulamasından sonraki 1 ila 4 hafta içinde azalır ve 1 ila 2 yıl boyunca düşük seyredebilir (24). Fırsatçı enfeksiyonlar fludarabine kıyasla daha az görülür. CD4+ sayısındaki düşümlere bağlı olarak Herpes Zoster, Candida, Pseudomonas aeruginosa, Listeria monocytogenes, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, P. jirovecii ve sitomegalovirüs enfeksiyonları görülebilir.

KAYNAKLAR

1. Howard, S. C., McCormick, J., Pui, C. H., Buddington, R. K., & Harvey, R. D. (2016). Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *The oncologist*, 21(12), 1471-1482.
2. Scagliotti, G. V., Shin, D. M., Kindler, H. L., Vasconcelles, M. J., Keppler, U., Manegold, C., ... & Rusthoven, J. J. (2003). Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology*, 21(8), 1556-1561.
3. McLeod HL, Collie-Duguid ES, Vreken P, et al. Nomenclature for human DPYD alleles. *Pharmacogenetics* 1998;8(6):455-459.
4. Van Kuilenburg, A. B., Meinsma, R., Zoetekouw, L., & Van Gennip, A. H. (2002). Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1g>a mutation. *International journal of cancer*, 101(3), 253-258. <https://doi.org/10.1002/ijc.10599>
5. Amstutz, U., Henricks, L. M., Offer, S. M., Barbarino, J., Schellens, J., Swen, J. J., Klein, T. E., McLeod, H. L., Caudle, K. E., Diasio, R. B., & Schwab, M. (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 103(2), 210-216. <https://doi.org/10.1002/cpt.911>
6. Amirfallah, A., Kocal, G. C., Unal, O. U., Ellidokuz, H., Oztop, I., & Basbinar, Y. (2018). DPYD, TYMS and MTHFR Genes Polymorphism Frequencies in a Series of Turkish Colorectal Cancer Patients. *Journal of personalized medicine*, 8(4), 45. <https://doi.org/10.3390/jpm8040045>
7. Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78(3):447-464.
8. Dyhl-Polk, A., Schou, M., Vistisen, K. K., Sillesen, A. S., Serup-Hansen, E., Faber, J., Klausen, T. W., Bojesen, S. E., Vaage-Nilsen, M., & Nielsen, D. L. (2021). Myocardial Ischemia Induced by 5-Fluorouracil: A Prospective Electrocardiographic and Cardiac Biomarker Study. *The oncologist*, 26(3), e403-e413. <https://doi.org/10.1002/onco.13536>

9. Shiga T, Hiraide M. Cardiotoxicities of 5-Fluorouracil and Other Fluoropyrimidines. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(4):27. Published 2020 Mar 19. doi:10.1007/s11864-020-0719-1
10. Kim, T. Y., Oh, D. Y., & Bang, Y. J. (2015). Capecitabine for the treatment of gastric cancer. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 9(12), 1471–1481. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1096774>
11. Verma P. (2017). Capecitabine-induced acral and mucosal hyperpigmentation. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 83(5), 583. https://doi.org/10.4103/ijdv. IJDVL_594_16
12. Yaghobi Joybari, A., Azadeh, P., Ghiasi, H. A., Amouzegar, A., Yaseri, M., Amini, A., ... & Mokhtari, M. (2019). Capecitabine induced fingerprint changes. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 44(5), 780-787.
13. Lampropoulou, D. I., Laschos, K., Amylidi, A. L., Angelaki, A., Soupos, N., Boumpoucheropoulou, S., ... & Aravantinos, G. (2020). Fluoropyrimidine-induced toxicity and DPD deficiency. A case report of early onset, lethal capecitabine-induced toxicity and mini review of the literature. Uridine triacetate: Efficacy and safety as an antidote. Is it accessible outside USA?. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(3), 747-753.
14. Dyhl-Polk, A., Vaage-Nilsen, M., Schou, M., Vistisen, K. K., Lund, C. M., Kümler, T., ... & Nielsen, D. L. (2020). Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Acta Oncologica*, 59(4), 475-483.
15. Löwenberg, B. (2013). Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 121(1), 26-28.
16. Baker, W. J., Royer Jr, G. L., & Weiss, R. B. (1991). Cytarabine and neurologic toxicity. *Journal of Clinical Oncology*, 9(4), 679-693.
17. Sahasranaman, S., Howard, D., & Roy, S. (2008). Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *European journal of clinical pharmacology*, 64(8), 753-767.
18. Relling, M. V., Gardner, E. E., Sandborn, W. J., Schmiegelow, K., Pui, C. H., Yee, S. W., ... & Klein, T. E. (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(3), 387-391.
19. Vora, A., Mitchell, C. D., Lennard, L., Eden, T. O., Kinsey, S. E., Lilleyman, J., & Richards, S. M. (2006). Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *The Lancet*, 368(9544), 1339-1348.
20. Pettitt, A. R. (2003). Mechanism of action of purine analogues in chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*, 121(5), 692-702.
21. Montillo, M., Ricci, F., & Tedeschi, A. (2006). Role of fludarabine in hematological malignancies. *Expert review of anticancer therapy*, 6(9), 1141-1161.
22. Robak, T., & Robak, P. (2012). Purine nucleoside analogs in the treatment of rarer chronic lymphoid leukemias. *Current pharmaceutical design*, 18(23), 3373-3388.
23. Robak, P., & Robak, T. (2013). Older and new purine nucleoside analogs for patients with acute leukemias. *Cancer treatment reviews*, 39(8), 851-861.
24. Robak, T., Lech-Maranda, E., Korycka, A., & Robak, E. (2006). Purine nucleoside analogs as immunosuppressive and antineoplastic agents: mechanism of action and clinical activity. *Current medicinal chemistry*, 13(26), 3165-3189.