

BÖLÜM 17

TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KLİNİK KULLANIMLARI VE YAN ETKİ YÖNETİMLERİ

Cumali ÇELİK¹

GİRİŞ

Topoizomeraz I ve II enzimleri, enzim aktif bölgelerindeki tirozin kalıntıları aracılığı ile DNA'ya geçici ve kolayca bölünebilir şekilde kovalent olarak bağlanır. Bağlanma sonrasında DNA iplikçiklerinden biri DNA'daki geçici kırık içine girer ve DNA'da meydana gelen boşluk kapatılmış olur. Bu reaksiyon ile kimyasal olarak değiştirilmemiş ancak farklı topolojide kapanmış DNA oluşur. Her iki topoizomeraz enziminin normal katalitik siklusu iki transesterifikasyon basamağı içerir, bunlardan ilki bölünme/yarılma ve diğeri ise religasyon sürecidir. Topoizomeraz enzimleri arasındaki fark, topoizomeraz I'in tek zinciri kırarken topoizomeraz II'nin çift zinciri kırması ve bu işlem için ATP gerektirmesidir (1). Son yıllarda, bu enzimlerin yapısal biyolojisi ve biyokimyası ile ilgili gelişmeler, topoizomeraz enzimlerini hedef alan yeni ilaç ajanların keşfedilmesine yol açmaktadır (2,3). FDA (Food and Drug Administration) tarafından klinik kullanımı onaylanmış topoizomeraz II inhibitörleri etoposid, teniposid, doksorubisin, daunorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantrondur (4). Topotekan ve irinotekan topoizomeraz I inhibitörlerine örnektir (5). Onkoloji ve hematoloji pratiğinde yaygın kullanımları olan bu ajanların endikasyonları, kullanımları, yan etkileri ve yan etkilerini yönetimini ele alacağız.

Etoposid

Epipodafilotoksin türevi bir topoizomeraz 2 inhibitörüdür. Akciğer kanserleri, germ hücreli maligniteler, lösemiler, non-hodgkin lenfoma, kaposi sarkomu, yumuşak doku sarkomu, nöroblastom gibi çok çeşitli kanserlerde kullanılmaktadır

¹ Uzm. Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü, cumalichelik84@hotmail.com

etkileri ile ilgili ciddi bir literatür bilgisi mevcuttur. Yan etki yönetimini kılavuzlar eşliğinde yapabildiğimiz ajanlardır. Günümüzde bireysel tedavilerin ön planda olduğu göz önüne alındığında, bu ajanların kullanımlarında bu prensipler hatırlanmalı, doz ayarlanması ve yan etki yönetimi temel ilkeler ışığında bireysel olarak yapılmalıdır. Organ yetmezliği durumlarında ve ilaç etkileşimleri için güncel kılavuzlar takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Pommier, Y. (2012). DNA topoisomerases and cancer, Springer, Berlin.
2. Cuya, S. M., Bjornsti, M. A., van Waardenburg, R. C. (2017). DNA topoisomerase-targeting chemotherapeutics: what's new? *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 80 (1), 1-14.
3. Baker, N. M., Rajan, R., Mondragon, A. (2009). Structural studies of type I topoisomerases. *Nucleic acids research*, 37(3), 693-701.
4. Hande, K. R. (2008). Topoisomerase II inhibitors. *Update on cancer therapeutics*, 3(1), 13- 26.
5. Shu B, Yu Q, Hu DX, Che T, Zhang SS, Li D. Synthesis and biological evaluation of novel indole-pyrazoline hybrid derivatives as potential topoisomerase 1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020;30(4):126925
6. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer* 1998; 34:1514-21.
7. Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, Nygen P, Hellebostad M, Jomsson OG, et al. Translation t (12:21) is related to in vitro cellular drug sensitivity to doxorubicin and etoposide in childhood acute lymphocytic leukemia. *Blood* 2004; 104: 2452-7.
8. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Schmits R, Felrr AC, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP with or without etoposide for the treatment of young patients with good prognosis aggressive lymphomas: results of NHL-B1 trial of the DSHINIL. *Blood* 2004; 104:626-33.
9. Braybrooke JP, Levitt NC, Joel S, Davis T, Madhusudan S, Tarley H, et al. Pharmacokinetic study of cisplatin and infusional etoposide phosphate in advanced breast cancer with correlation of response to topoisomerase II alpha expression. *Clin Cancer Res* 2003; 9:4682-8.
10. Muggia FM. Teniposide: overview of its therapeutic potential in adult cancers. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34(Suppl): S127-33.
11. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Groen HJ, Karnicka H, Lewinski T, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy—a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18: 3400-8.
12. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984;226: 466-8
13. Crivellari D, Lombardi D, Spazzapam S, Veronesi A, Toffoli G. New oral drugs in older patients: a review of idarubicin in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49: 153-63
14. Danesi R, Fogli S, Gennari A, Conte P, del Tacca M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:431-44
15. Wiseman LR, Spencer CM. Dexrazoxane. A review of its use as a cardio protective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Drugs* 1998; 56:385-403.
16. Delgado, J. L., Hsieh, C. M., Chan, N. L., Hiasa, H. (2018). Topoisomerases as anticancer targets. *Biochemical Journal*, 475(2), 373-398.
17. L.M. Wagner, Fifteen years of irinotecan therapy for pediatric sarcoma: where to next? *Clin. Sarcoma Res.* 5 (2015) 20
18. L. Miele, A. Liguori, G. Marrone, M. Biolato, C. Araneo, F.G. Vaccaro, et al., Fatty liver and drugs: the two sides of the same coin, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 21 (2017) 86-94.

19. D.B. Zhen, R.L. McDevitt, M.M. Zalupski, V. Sahai, Irinotecan-associated dysarthria: a single institution case series with management implications in patients with gastrointestinal malignancies, *J. Oncol. Pharm. Pract.* 25 (2019) 980–986.
20. D.B. Zhen, R.L. McDevitt, M.M. Zalupski, V. Sahai, Irinotecan-associated dysarthria: a single institution case series with management implications in patients with gastrointestinal malignancies, *J. Oncol. Pharm. Pract.* 25 (2019) 980–986.
21. C. Cheng, J.E. Lau, M.A. Earl, Use of atropine-diphenoxylate compared with hyoscyamine to decrease rates of irinotecan-related cholinergic syndrome, *J. Community Support. Oncol.* 13 (2015) 3–7.
22. M. Harel, J.L. Hyatt, B. Brumshtein, C.L. Morton, K.J. Yoon, R.M. Wadkins, et al., The crystal structure of the complex of the anticancer prodrug 7-ethyl-10- [4-(1- piperidino)-1-piperidino]-carbonyloxycamptothecin (CPT-11) with Torpedo californica acetylcholinesterase provides a molecular explanation for its cholinergic action, *Mol. Pharmacol.* 67 (2005) 1874–1881.
23. Y. Kanbayashi, T. Ishikawa, M. Kanazawa, Y. Nakajima, Y. Tabuchi, R. Kawano, et al., Predictive factors for the development of irinotecan-related cholinergic syndrome using ordered logistic regression analysis, *Med. Oncol.* 35 (2018) 82.
24. J. Andreyev, P. Ross, C. Donnellan, E. Lennan, P. Leonard, C. Waters, et al., Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy, *Lancet Oncol.* 15 (2014) 447–460.
25. Eng WK, Faucette L, Johnson RK, Sternglanz R. Evidence that DNA topoisomerase I is necessary for the cytotoxic effects of camptothecin. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 755–60.