



KEMOTERAPİ

DOI: 10.37609/akya.3747.c381

BÖLÜM 74

Murat Kaan DURGUT ¹

1. GİRİŞ

Kanser tedavisinde bitkisel kimyasal bileşiklerin kullanımı, birçok kültürde köklü bir geçmişe sahiptir. 1940'larda Alfred Gilman ve Louis Godman, azot hardalının tümörlü farelerde tedavi edici etkisini keşfederek, farmakolojik ajanların kanser tedavisinde modern kullanımını başlatmıştır. Bu keşif, kısa sürede insan tedavilerinde uygulanmaya başlanmış ve 1950'li yıllarda başlatılan sistematik tarama programları, kanser kemoterapisinin geliştirilmesi için kamu ve özel sektöre önemli bir zemin hazırlamıştır. Bu süreç, günümüzde kullanılan birçok kemoterapötik ajanın keşfini mümkün kılmıştır.

Kanser hücrelerinin çoğalması, DNA replikasyonu (S fazı) ve hücre bölünmesi (M fazı) süreçleriyle gerçekleşir. Kemoterapötik ajanların büyük bir kısmı, hücre döngüsünün bu aşamalarını hedef olarak etkili olur. Kullanılacak her kemoterapötik ilacın etki mekanizmalarının ve yan etkilerinin klinisyenler tarafından bilinmesi gereklidir. İdeal olarak, kemoterapi ile tümör hücreleri azaltılırken, sağlıklı doku ve organlara verilen hasarın en aza indirilmesi amaçlanır. Yan etkilerin azaltılması ve kemoterapötik etkinliğin artırılması için birçok durumda kemoterapötik ilaçların kombine olarak kullanıldığı protokoller tercih edilmektedir.

2. TEDAVİ HEDEFLERİ

Kemoterapide tedavi hedefleri, kanserin türü, evresi ve hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak belirlenir. Birincil hedef, tümörlerin boyutunu küçültmek, kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmek ve metastazı önlemektir. Bununla birlikte, prognozu kötü olan veya tedavi şansı bulunmayan hastalarda, yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla da kemoterapi uygulanabilir. Kemoterapinin nihai hedefi, tüm kanser hücrelerini yok ederek tam remisyon sağlamaktır.

Kemoterapi, tedavi hedefleri ve terapötik amaçlara göre farklı yöntemlerle uygulanabilir. Primer indüksiyon kemoterapisi, hematopoetik kanserli hastalar ve ileri evre kanserlerde ilk tedavi seçeneği olarak uygulanan kemoterapötik ilaç tedavisidir. Primer neoadjuvan kemoterapi, primer tümörün cerrahi olarak çıkarılması veya diğer tedavi yöntemlerinden önce uygulanarak, tümör boyutunu küçültmek, klinik evresini azaltmak (downstaging) ve olası postoperatif mikrometastazları önlemek amacıyla kullanılan bir tedavi yaklaşımıdır. Adjuvan kemoterapi, primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının veya radyoterapi ile kontrol altına alınmasının ardından, kalan tümör hücrelerini temizlemek ve mikrometastazları

¹ Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD., mkaan.durgut@selcuk.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-4582-8536

sinde en sık kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri Toceranib, Masitinib ve İmatinib mesilatıdır.

Toceranib, köpeklerde özellikle mast hücre tümörleri, anal kese adenokarsinomları, gastrointestinal stromal tümörler, tiroid karsinomları ve nazal adenokarsinomlarda kullanılır. Köpeklerde önerilen Toceranib dozu, oral yolla (PO) 48 saatte bir 3,25 mg/kg'dır. Mast hücre tümörlerinde yüksek etkililiğe sahiptir ve osteosarkom tedavisinde amputasyon ve kemoterapi sonrası idame tedavisi olarak da tercih edilir.

Masitinib, köpeklerde özellikle rezeke edilemeyen veya nüks eden mast hücre tümörlerinin tedavisinde kullanılır. Köpekler için önerilen doz 24 saatte bir PO 12,5 mg/kg'dır. Toksikite gözleendiğinde doz, 9 mg/kg'a indirilebilir. Kedilerde Masitinib, her 48 saatte bir PO 10,9-14,8 mg/kg dozda kullanılır ve genellikle iyi tolere edilir.

İmatinib, mast hücre tümörlerinin tedavisinde kullanılan bir diğer tirozin kinaz inhibitörüdür. Kedi ve köpeklerde imatinib için önerilen doz her 24 saatte bir PO 10 mg/kg'dır.

Toceranib ve Masitinib tedavilerinin en sık karşılaşılan yan etkileri diyare, kusma ve gastrointestinal kanamalardır. Ayrıca nötropeni ve protein kaybıyla seyreden nefropati de görülebilir. Toceranib, köpeklerde hipertansiyon ve kas kramplarına neden olabilir; kas krampları non-steroidal antienflamatuvar ilaçlarla kontrol altına alınabilir.

Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalar, uygulama sonrası en az 30 dakika boyunca gözlem altında tutulmalı ve aşırı duyarlılık reaksiyonları yönünden dikkatle izlenmelidir.

5. SONUÇ

Mevcut kemoterapi tedavileri, tümörlerin büyümesini önlemek ve metastazı kontrol etmek açısından etkili olsa da ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Miyelosupresyon, gastrointestinal sorunlar ve diğer yan etkiler, hastaların yaşam kalitesini düşürerek tedavi süreçlerini olumsuz etkileyebilir ve tedavi başarısını azaltabilir. Bu nedenle, yan etkilerin minimize edilmesi amacıyla daha spesifik

ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Hedefe yönelik tedavi ajanları, tümör hücrelerine selektif bir şekilde etki eder ve sağlıklı dokuların zarar görmesini engelleyerek yan etkileri önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle, hedefe yönelik ajanların veteriner onkolojisinde kullanımı giderek artmakta olup tedavi sürecinin daha güvenli hale gelmesine, terapötik etkinliğin artmasına ve yan etkilerin azalmasına olanak sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arnold EJ, Childress MO, Fourez LM, Tan KM, Stewart JC, Bonney PL, Knapp DW. Clinical trial of vinblastine in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011;25(6):1385–1390.
2. Barber LG, Sorenmo KU, Cronin KL, Shofer FS. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2000;36(5):416–421.
3. Brodsky EM, Maudlin GN, Lachowicz JL. Asparaginase and MOPP treatment of dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009;23(3):578–584.
4. Chabner BA, Roberts TG. Timeline: chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5:65–72.
5. Custead MR, Weng HY, Childress MO. Retrospective comparison of three doses of metronomic chlorambucil for tolerability and efficacy in dogs with spontaneous cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2017;15(4):808–819.
6. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Research*. 2008;68:8643–8653.
7. Fernandez R, Chon E. Comparison of two melphalan protocols and evaluation of outcome and prognostic factors in multiple myeloma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2018;32(3):1060–1069.
8. Ghigo A, Li M, Hirsch E. New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2016;1863(8):1916–1925.
9. Heading KL, Brockley LK, Bennett PF. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002–2007). *Australian Veterinary Journal*. 2011;89(4):109–116.
10. Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, Tyler JW, Bravo L, Sheafor S, Straw RC, Dernell WS, Madewell BR, Jorgensen L, Scott MA. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(3):906–911.
11. Hosoya K, Lord LK, Lara-Garcia A, Kisseberth WC, London CA, Couto CG. Prevalence of elevated alanine transaminase activity in dogs treated with CCNU (lomustine). *Veterinary and Comparative Onco-*

- logy. 2009;7(4):244–255.
12. Kisseberth WC, Vail DM, Yaissle J, Jeglum KA, Couto CG, Ward H, Khanna C, Obradovich JE. Phase I clinical evaluation of carboplatin in tumor-bearing cats: a veterinary cooperative oncology group study. *J Vet Intern Med.* 2008;22:83–88.
13. London CA. Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Top Companion Anim Med.* 2009;24:106–112.
14. Marconato L, Bonfanti U, Stefanello D, Lorenzo MR, Romanelli G, Comazzi S, Zini E. Cytosine arabinoside in addition to VCAA-based protocols for the treatment of canine lymphoma with bone marrow involvement: does it make the difference? *Veterinary and Comparative Oncology.* 2008;6(2):80–89.
15. Martin OA, Price J. Mechlorethamine, vincristine, mephalan and prednisolone rescue chemotherapy protocol for resistant feline lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 2017;19(10):1098612X17735989.
16. Poirier VJ, Hershey AE, Burgess KE, Phillips B, Turek MM, Forrest LJ, Beaver L, Vail DM. Efficacy and toxicity of paclitaxel (Taxol) for the treatment of canine malignant tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2004;18(2):219–222.
17. Rassnick KM, Al-Sarraf R, Bailey DB, Chretin JD, Phillips B, Zwhalen CH. Phase II open-label study of single-agent hydroxyurea for treatment of mast cell tumours in dogs. *Vet Comp Oncol.* 2010;8:103–111.
18. Rassnick KM, Mauldin GE, Al-Sarraf R, Mauldin GN, Moore AS, Mooney SC. MOPP chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs: a retrospective study of 117 cases (1989–2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2002;16(5):576–580.
19. Stein TJ, Pellin M, Steinberg H, Chun R. Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *Journal of the American Animal Hospital Association.* 2010;46(6):413–417.
20. Thamm DH, Vail DM, Post GS, Fan TM, Phillips BS, Axiak-Bechtel S, Elmslie RS, Klein MK, Ruslander DA. Alternating rabacfosadine/doxorubicin: efficacy and tolerability in naive canine multicentric lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2017;31(3):872–878.
21. Turek MM, Forrest LJ, Adams WM, Helfand SC, Vail DM. Postoperative radiotherapy and mitoxantrone for anal sac adenocarcinoma in the dog: 15 cases (1991–2001). *Veterinary and Comparative Oncology.* 2003;1(2):94–104.
22. Withrow SJ, Page R, Vail DM. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology.* Elsevier Health Sciences; 2012.